

# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **14.11.2001**  
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **16.11.2000**  
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/350063**  
(33) Země priority: **JP**  
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15.10.2003**  
(Věstník č. 10/2003)  
(86) PCT číslo: **PCT/JP01/09960**  
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO02/040483**

(21) Číslo dokumentu:

**2003 - 1325**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. <sup>7</sup> :

**C 07 D 477/20**

**A 61 K 31/407**

**A 61 P 31/04**

(71) Přihlašovatel:

SANKYO COMPANY LIMITED, Tokyo, JP;

(72) Původce:

Kobayashi Yoshiyuki, Tokyo, JP;

Shinozuka Tsuyoshi, Tokyo, JP;

Kanno Osamu, Tokyo, JP;

(74) Zástupce:

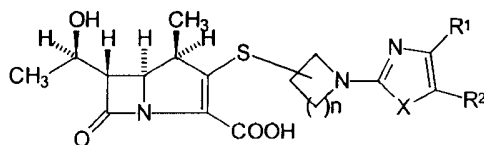
PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1, Praha 4,  
14000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**1-methylkarbapenemové deriváty**

(57) Anotace:

1-Methylkarbapenemové sloučeniny obecného vzorce I, které mají vynikající antibakteriální účinnost, jejich farmakologicky přijatelné estery, farmakologicky přijatelné soli, farmaceutické přípravky (zvláště antibakteriálních činidel), které je obsahují jako účinnou složku, použití uvedených sloučenin, esterových derivátů nebo solí pro výrobu uvedených farmaceutických přípravků a způsob pro prevenci nebo léčbu nemocí (zvláště bakteriálních infekcí), který zahrnuje podání farmaceuticky účinného množství uvedených sloučenin, esterových derivátů nebo solí teplokrevným živočichům (zvláště lidem).



(I)

## DERIVÁTY 1-METHYLKARBAPENEMU

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká 1-methylkarbapenemových sloučenin, které mají vynikající antibakteriální účinnost, jejich farmakologicky přijatelných esterů nebo solí, farmaceutických přípravků (zvláště antibakteriálních činidel), které je obsahují jako účinnou složku, použití uvedených sloučenin, esterových derivátů nebo solí pro výrobu uvedených farmaceutických přípravků, nebo způsobu pro prevenci nebo léčbu nemocí (zvláště bakteriálních infekcí), který zahrnuje podání farmaceuticky účinného množství uvedených sloučenin, esterových derivátů nebo solí teplokrevným živočichům (zvláště lidem).

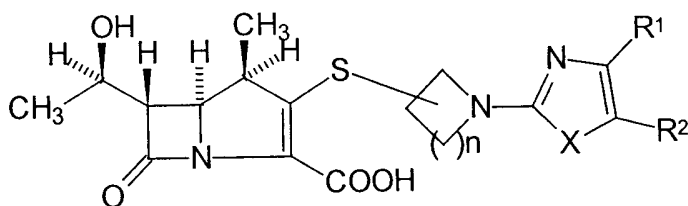
Dosavadní stav techniky

Je nutné vyvíjet karbapenemové deriváty, které mají silný a vyvážený antibakteriální účinek proti širokému spektru patogenních bakterií. 1-Methylkarbapenemové sloučeniny mající strukturní analogy se sloučeninami v předkládaném vynálezu jsou uvedeny v japonské patentové přihlášce (Kokai) číslo 8-53 453.

Vynálezce prováděl výzkum 1-methylkarbapenemových sloučenin dlouhou dobu. Jako výsledek bylo objeveno, že ve srovnání s konvenčními 1-methylkarbapenemovými deriváty mají sloučeniny obecného vzorce I předkládaného vynálezu silnější antibakteriální účinek a jsou účinné jako antibakteriální činidlo pro léčbu nebo prevenci (zvláště léčbu) bakteriálních infekcí, zvláště infekcí dýchacího systému, a proveden předkládaný vynález.

Podstata vynálezu

Předkládaný vynález se týká 1-methylkarbapenemových sloučenin obecného vzorce I:



(I)

nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí nebo esterů.

Ve vzorci  $R^1$  představuje:

(1) skupinu představovanou vzorcem  $\text{COOR}^3$ , kde  $\text{R}^3$  je vodík,  $\text{C}_1$  až  $\text{C}_6$  alkylová skupina nebo  $\text{C}_3$  až  $\text{C}_6$  cykloalkylová skupina,

(2) skupinu představovanou vzorcem  $\text{CONR}^4\text{R}^5$ , kde  $\text{R}^4$  a  $\text{R}^5$  mohou být stejné nebo rozdílné a každý je vodík,  $\text{C}_1$  až  $\text{C}_6$  alkylová skupina (která může být substituovaná jednou nebo dvěmi skupinami, které mohou být stejné nebo rozdílné a jsou vybrány ze skupiny substituentů A níže uvedené),  $\text{C}_3$  až  $\text{C}_6$  cykloalkylová skupina nebo 3 až 6-ti členná heterocyklická skupina nebo  $\text{C}_6$  až  $\text{C}_{10}$  arylová skupina (která může být substituovaná jednou nebo dvěmi skupinami, které mohou být stejné nebo rozdílné a jsou vybrány ze skupiny substituentů B níže uvedené) nebo společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázané, představují 3 až 6-ti četný heterocykl obsahující dusík (který může být substituovaný jednou nebo dvěmi skupinami, které mohou být stejné nebo rozdílné a jsou vybrány ze skupiny substituentů B níže uvedené),

(3) kyano skupinu,

(4) skupina představovaná vzorcem  $\text{CH}_2\text{OR}^6$ , kde  $\text{R}^6$  je vodík,  $\text{C}_1$  až  $\text{C}_6$  alkylová skupina nebo  $\text{C}_3$  až  $\text{C}_6$  cykloalkylová skupina nebo

(5) skupina představovaná vzorcem  $\text{CH}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ , kde  $\text{R}^7$  je vodík,  $\text{C}_1$  až  $\text{C}_6$  alkylová skupina nebo  $\text{C}_3$  až  $\text{C}_6$  cykloalkylová skupina,  $\text{R}^8$  je vodík,  $\text{C}_1$  až  $\text{C}_6$  alkylová skupina nebo  $\text{C}_3$  až  $\text{C}_6$  cykloalkylová skupina,  $\text{C}_1$  až  $\text{C}_6$  alkanoylová skupina, ( $\text{C}_6$  až  $\text{C}_{10}$  aryl)karbonylová skupina (která může být substituovaná jednou nebo dvěmi skupinami, které mohou být stejné nebo rozdílné a jsou vybrány ze skupiny substituentů B níže uvedené), ( $\text{C}_1$  až  $\text{C}_6$  alkoxy)karbonylová skupina, 5 nebo 6-ti členná aromatická heterocyklokarbonylová skupina,  $\text{C}_1$  až  $\text{C}_6$  alkylsulfonylová skupina nebo  $\text{C}_6$  až  $\text{C}_{10}$  arylsulfonylová skupina, nebo  $\text{R}^7$  a  $\text{R}^8$ , společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázané představují sukcinimidovou skupinu (která může být kondenzována s fenylovou skupinou),

$\text{R}^2$  představuje vodík nebo  $\text{C}_1$  až  $\text{C}_6$  alkylovou skupinu;

$n$  představuje 1, 2 nebo 3;

$\text{X}$  představuje síru nebo kyslík,

substituent skupiny A zahrnuje hydroxylovou skupinu, amino skupinu (která může být substituovaná jednou nebo dvěmi  $\text{C}_1$  až  $\text{C}_6$  alkylovými skupinami), karbamoylovou skupinu (jejíž aminová skupina může být substituovaná jednou nebo dvěmi  $\text{C}_1$  až  $\text{C}_6$  alkylovými skupinami), karboxylovou skupinu, kyano skupinu a  $\text{C}_1$  až  $\text{C}_6$  alkoxylovou skupinu, a

substituent skupiny B zahrnuje hydroxy- $\text{C}_1$  až  $\text{C}_4$ -alkylovou skupinu, amino- $\text{C}_1$  až  $\text{C}_4$ -alkylovou skupinu (aminová skupina může být substituovaná jednou nebo dvěmi  $\text{C}_1$  až  $\text{C}_6$  alkylovými skupinami), karbamoylovou skupinu (aminová skupina může být substituovaná jednou nebo dvěmi  $\text{C}_1$  až  $\text{C}_6$  alkylovými skupinami), karboxylovou skupinu,

hydroxylovou skupinu, amino skupinu (která může být substituovaná jednou nebo dvěma  $C_1$  až  $C_6$  alkylovými skupinami),  $C_1$  až  $C_6$  alkoxylovou skupinu a  $C_1$  až  $C_6$  alkylovou skupinu.

Ve výše uvedeném popisu „ $C_1$ - $C_6$  alkylová skupina” podle definic  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ , substituentové skupiny A a substituentové skupiny B je přímá nebo větvená nasycená uhlovodíková skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku. Její příklady zahrnují methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, *sec.*butyl, *terc.*butyl, n-pentyl, isopentyl, 2-methylbutyl, neopentyl, 1-ethylpropyl, n-hexyl, isohexyl, 4-methylpentyl, 3-methylpentyl, 2-methylpentyl, 1-methylpentyl, 3,3-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 1,1-dimethylbutyl, 1,2-dimethylbutyl, 1,3-dimethylbutyl, 2,3-dimethylbutyl, 2-ethylbutyl a 1-methyl-2-methyl-propyl skupinu. Podle definic  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ , substituentové skupiny A a substituentové skupiny B je upřednostňována  $C_1$  až  $C_3$  alkylová skupina a zvláště upřednostňována je methylová skupina. Podle definice  $R^4$  je upřednostňována  $C_1$  až  $C_3$  alkylová skupina a zvláště upřednostňována je methylová skupina nebo isopropylová skupina. Podle definice  $R^5$  je upřednostňována  $C_2$  až  $C_6$  alkylová skupina a zvláště upřednostňována je 1-methyl-2-methyl-propylová skupina.

„ $C_3$  až  $C_6$  cykloalkylová skupina” podle definic  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  a  $R^8$  je cyklická uhlovodíková skupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku. Příklady této skupiny zahrnují cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl a cyklohexyl, kde cyklopropylová skupina je upřednostňována.

„3 až 6-ti členná heterocyklická skupina” podle definic  $R^4$  a  $R^5$  je nasycená heterocyklická skupina obsahující jeden nebo dva atomy kyslíku, dusíku nebo síry. Příklady této skupiny zahrnují aziridinyl, azetidiny, pyrrolidinyl, piperidinyl, oxiranyl, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothienyl, morfolinyl, piperazinyl a thiomorfolinyl, kde 4 až 6-ti členná heterocyklická skupina obsahující dusík je upřednostňována a azetidiny, pyrrolidinyl nebo piperidinyl jsou upřednostňované více.

Příklady „ $C_6$  až  $C_{10}$  arylové skupiny” podle definice  $R^4$  a  $R^5$  a „ $C_6$  až  $C_{10}$  arylové” skupiny “( $C_6$  až  $C_{10}$  aryl)karbonylové skupiny” a „ $C_6$  až  $C_{10}$  arylsulfonylové skupiny” podle definice  $R^8$  zahrnují fenylyl, indenyl a naftyl, kde fenylová skupina je upřednostňována.

“Dusík obsahující heterocykl” “3 až 6-ti členného dusík obsahujícího heterocyklu” podle definic skupina tvořená pomocí  $R^4$  a  $R^5$ , společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, je saturovaná heterocyklická skupina obsahující jeden nebo dva atomy dusíku, a která může obsahovat atom kyslíku nebo síry. Příklady této skupiny zahrnují aziridino, azetidino, pyrrolidino, piperidino, morfolino, piperazino a thiomorfolino skupiny, kde 4 až 6-ti členný heterocykl obsahující dusík je upřednostňován a azetidino, piperazino, morfolino nebo thiomorfolino skupiny jsou upřednostňované více.



„C<sub>1</sub> až C<sub>6</sub> alkanoyl skupina” podle definice R<sup>8</sup> je přímá nebo větvená nasycená alkanoylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku. Její příklady zahrnují formyl, acetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, valeryl, isovaleryl, pivaloyl a hexanoyl, kde C<sub>1</sub> až C<sub>3</sub> alkanoylová skupina je upřednostňována a acetylová skupina je upřednostňována nejvíce.

„C<sub>1</sub> až C<sub>6</sub> alkoxy” skupina “(C<sub>1</sub> až C<sub>6</sub> alkoxy)karbonylové skupiny” podle definice R<sup>8</sup> a „C<sub>1</sub> až C<sub>6</sub> alkoxy skupina” podle definice substituentových skupin je přímá nebo větvená alkoxylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku. Příklady této skupiny zahrnují methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, pentyloxy a hexyloxy skupiny, kde C<sub>1</sub> až C<sub>3</sub> alkoxy skupina je upřednostňována a methoxy skupina je nejvíce upřednostňována.

„5 až 6-ti členný aromatická heterocyklická” skupina „5 až 6-ti členné aromatické heterocyklokarbonylové skupiny” podle definice R<sup>8</sup> je aromatický heterocykl obsahující od jednoho do tří atomů kyslíku, dusíku a síry. Příklady tohoto heterocyklu zahrnují pyrrol, imidazol, thiazol, oxazol, isoxazol, furan, thiofen, triazol, thiadiazol, pyridin, pyrimidin, pyridazin a triazin, kde furan, thiofen nebo pyridin jsou upřednostňovány.

Příklady „hydroxy-C<sub>1</sub> až C<sub>4</sub>-alkyl skupiny” substituentové skupiny B zahrnují hydroxymethyl, hydroxyethyl, hydroxypropyl a hydroxybutyl skupiny, kde hydroxy-C<sub>1</sub> až C<sub>2</sub>-alkyl skupina je upřednostňována a hydroxymethyl skupina je nejvíce upřednostňována.

Příklady „amino-C<sub>1</sub> až C<sub>4</sub>-alkyl skupiny” substituentové skupiny B zahrnují aminomethyl, aminoethyl, aminopropyl a aminobutyl skupiny, kde amino-C<sub>1</sub> až C<sub>2</sub>-alkyl skupina je upřednostňována a aminomethyl skupina je nejvíce upřednostňována.

Přednostně substituentová skupina A obsahuje hydroxylovou skupinu, amino skupinu (která může být substituovaná jednou nebo dvěma C<sub>1</sub> až C<sub>3</sub> alkyl skupinami) a karbamoyl skupinu, kde amino skupina (která může být substituovaná jednou nebo dvěma methyl nebo ethyl skupinami) je nejvíce upřednostňována.

Přednostně substituentová skupina B obsahuje hydroxy-C<sub>1</sub> až C<sub>4</sub>-alkyl skupinu, amino-C<sub>1</sub> až C<sub>4</sub>-alkyl skupinu (amino skupina může být substituovaná jednou nebo dvěma C<sub>1</sub> až C<sub>3</sub> alkyl skupinami), karbamoyl skupinu (amino skupina může být substituovaná jednou nebo dvěma C<sub>1</sub> až C<sub>3</sub> alkyl skupinami), hydroxylovou skupinu a amino skupinu (která může být substituovaná jednou nebo dvěma C<sub>1</sub> až C<sub>3</sub> alkyl skupinami), kde skupina obsahující hydroxymethylovou skupinu, aminomethylovou skupinu (kde amino skupina může být substituovaná jednou nebo dvěma methyl nebo ethyl skupinami), karbamoylovou skupinu (kde amino skupina může být substituovaná jednou nebo dvěma methyl nebo ethyl skupinami), hydroxylovou skupinu a amino skupina (která může být substituovaná jednou nebo dvěma

methyl nebo ethyl skupinami) je upřednostňována, aminomethyl skupina a amino skupina jsou ještě více upřednostňované.

„Farmakologicky přijatelný ester“ sloučeniny I je ester, u kterého jsou některé karboxylové skupiny nebo hydroxylové skupiny sloučeniny I chráněné skupinou, která se dá odštěpit v těle člověka nebo zvířete chemickou nebo biologickou metodou jako je hydrolýza za vzniku původní sloučeniny I nebo její soli. Zda je odvozená látka takový ester se může stanovit orálním nebo intravenózním podáním této látky pokusnému zvířeti, jako je potkan nebo myš a studováním tělních tekutin zvířete a detekci původní sloučeniny I nebo její soli.

Příklady ochranných skupin, které tvoří estery karboxylové skupiny zahrnují  $C_1$  až  $C_{10}$  alkylovou skupinu,  $C_3$  až  $C_6$  cykloalkylovou skupinu,  $C_3$  až  $C_6$  cykloalkylovou- $C_1$  až  $C_4$ -alkylovou skupinu,  $C_2$  až  $C_{10}$  alkanoyloxy- $C_1$  až  $C_4$ -alkylovou skupinu, ( $C_1$  až  $C_{10}$  alkoxy)karbonyloxy- $C_1$  až  $C_4$ -alkylovou skupinu, fenylovou skupinu (uvedená fenylová skupinu může být substituovaná jednou nebo dvěma skupinami vybranými z halogenu,  $C_1$  až  $C_4$  alkylové skupiny,  $C_1$  až  $C_4$  alkoxylové skupiny, methyldioxyové skupiny a  $C_1$  až  $C_6$  alkanoyloxyové skupiny),  $C_1$  až  $C_{10}$  alkanoyloxybenzylovou skupinu, ftalidylovou skupinu a 5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-ylmethylovou skupinu.

Příklady ochranných skupin, které tvoří estery s hydroxylovou skupinou zahrnují  $C_1$  až  $C_{10}$  alkanoyl skupinu, ( $C_6$  až  $C_{10}$  aryl)karbonyl skupinu, ( $C_1$  až  $C_{10}$  alkoxy)karbonyl skupinu a aminoacyl skupinu.

Příklady výše uvedené „ $C_1$  až  $C_{10}$  alkylové skupinu“ zahrnují methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, *sek.*butyl, *terc.*butyl, pentyl, 2-pentyl, 3-pentyl, isopentyl, hexyl, 2-hexyl, 3-hexyl, isohexyl, heptyl, oktyl, nonyl a decyl skupiny, kde  $C_1$  až  $C_6$  alkylová skupina je upřednostňována,  $C_2$  až  $C_4$  alkylová skupina je více upřednostňována a ethylová skupinu nejvíce upřednostňována.

Příklady „ $C_3$  až  $C_6$  cykloalkylové skupiny“ zahrnují cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl a cyklohexyl skupiny, kde cyklopentyl nebo cyklohexyl skupina je upřednostňována.

Příklady „ $C_3$  až  $C_6$  cykloalkyl- $C_1$  až  $C_4$ -alkylové skupiny“ zahrnují cyklopropylmethyl, cyklopropylethyl, cyklopropylpropyl, cyklopropylbutyl, cyklobutylmethyl, cyklobutylethyl, cyklobutylpropyl, cyklopentylmethyl, cyklopentylethyl, cyklopentylpropyl, cyklohexylmethyl a cyklohexylethyl skupiny, kde cyklopropylmethylová skupina je upřednostňována.

Příklady „ $C_2$  až  $C_{10}$  alkanoyloxy- $C_1$  až  $C_4$ -alkylové skupiny“ zahrnují acetoxymethyl, 1-(acetoxy)ethyl, 1-(acetoxy)propyl, 1-(acetoxy)butyl, propionyloxymethyl, 1-(propionyloxy)ethyl, isopropionyloxymethyl, 1-(isopropionyloxy)ethyl, butyryloxymethyl, 1-(butyryloxy)ethyl, isobutyryloxymethyl, 1-(isobutyryloxy)ethyl, pivaloyloxymethyl,

1-(pivaloyloxy)ethyl, valeryloxymethyl, 1-(valeryloxy)ethyl, isovaleryloxymethyl, 1-(isovaleryloxy)ethyl, hexanoyloxymethyl, 1-(hexanoyloxy)ethyl, oktanoyloxymethyl, 1-(oktanoyloxy)ethyl, dekanoyloxymethyl, cyklopentylkarbonyloxymethyl, 1-methylcyklopentylkarbonyloxymethyl, cyklohexylkarbonyloxymethyl a 1-methylcyklohexylkarbonyloxymethyl skupiny, kde  $C_2$  až  $C_6$  alkanoyloxymethyl nebo 1-( $C_2$  až  $C_6$  alkanoyloxy)ethyl skupina je upřednostňována.

Příklady "( $C_1$  až  $C_{10}$  alkoxy)karbonyloxy- $C_1$  až  $C_4$ -alkylové skupiny" zahrnují methoxykarbonyloxymethyl, 1-(methoxykarbonyloxy)ethyl, ethoxykarbonyloxymethyl, 1-(ethoxykarbonyloxy)ethyl, 1-(ethoxykarbonyloxy)propyl, 1-(ethoxykarbonyloxy)butyl, propoxykarbonyloxymethyl, 1-(propoxykarbonyloxy)ethyl, isopropoxykarbonyloxymethyl, 1-(isopropoxykarbonyloxy)ethyl, butoxykarbonyloxymethyl, 1-(butoxykarbonyloxy)ethyl, isobutoxykarbonyloxymethyl, 1-(isobutoxykarbonyloxy)ethyl, *sek.*butoxykarbonyloxymethyl, 1-(*sek.*butoxykarbonyloxy)ethyl, *terc.*butoxykarbonyloxymethyl, 1-(*terc.*butoxykarbonyloxy)ethyl, pentyloxykarbonyloxymethyl, 1-(pentyloxykarbonyloxy)ethyl, (1-methylbutyloxykarbonyloxy)methyl, 1-(1-methylbutyloxykarbonyloxy)ethyl, (2-methylbutyloxykarbonyloxy)methyl, 1-(2-methylbutyloxykarbonyloxy)ethyl, (3-methylbutyloxykarbonyloxy)methyl, 1-(3-methylbutyloxykarbonyloxy)ethyl, (1-ethylpropyloxykarbonyloxy)methyl, 1-(1-ethylpropyloxykarbonyloxy)ethyl, hexyloxykarbonyloxymethyl, 1-(hexyloxykarbonyloxy)ethyl, (1-methylpentyloxykarbonyloxy)methyl, 1-(1-methylpentyloxykarbonyloxy)ethyl, oktyloxykarbonyloxymethyl, 1-(oktyloxykarbonyloxy)ethyl, decyloxykarbonyloxymethyl, 1-(decyloxykarbonyloxy)ethyl, cyklopentylkarbonyloxymethyl, 1-(cyklopentyloxykarbonyloxy)ethyl, cyklohexylkarbonyloxymethyl a 1-(cyklohexyloxykarbonyloxy)ethyl skupiny, kde ( $C_1$  až  $C_6$  alkoxy)karbonyloxymethyl nebo 1-(( $C_1$  až  $C_6$  alkoxy)karbonyloxy)ethyl skupina je upřednostňována.

Příklady „fenylové skupiny, která může být substitutovaná“ zahrnují fenyl, 3-fluorfenyl, 4-fluorfenyl, 3,4-difluorfenyl, 3-methylfenyl, 4-methylfenyl, 3-methoxyfenyl, 4-methoxyfenyl, 3,4-dimethoxyfenyl, 3,4-methylenedioxyfenyl, 3-acetoxyfenyl a 4-acetoxy-fenyl skupiny, kde nesubstituovaná fenylová skupinu je upřednostňována.

Příklady „ $C_2$  až  $C_{10}$  alkanoyloxybenzylové skupiny“ zahrnují 2-acetoxybenzyl, 3-acetoxybenzyl, 4-acetoxybenzyl, 3-propionyloxybenzyl, 4-propionyloxybenzyl, 4-butyryloxybenzyl, 4-valeryloxybenzyl, 4-hexanoyloxybenzyl, 4-oktanoyloxybenzyl a 4-dekanoyloxybenzyl skupiny, kde 3- nebo 4-( $C_2$  až  $C_4$  alkanoyloxy)benzylová skupina je upřednostňována.

Příklady „C<sub>1</sub> až C<sub>10</sub> alkanoylové skupiny” zahrnují formyl, acetyl, propionyl, butyryl, pentanoyl, hexanoyl, oktanoyl a dekanoyl skupiny, kde C<sub>2</sub> až C<sub>6</sub> alkanoylová skupina je upřednostňována.

Příklady “(C<sub>6</sub> až C<sub>10</sub> aryl)karbonylové skupiny” zahrnují benzoyl, 1-naftoyl a 2-naftoyl skupiny, kde benzoylová skupina je upřednostňována.

Příklady „(C<sub>1</sub> až C<sub>10</sub> alkoxy)karbonylové skupiny” zahrnují methoxykarbonyl, ethoxykarbonyl, propoxykarbonyl, butoxykarbonyl, pentyloxykarbonyl, hexyloxykarbonyl, oktyloxykarbonyl a decyloxykarbonyl skupiny, kde C<sub>2</sub> až C<sub>6</sub> alkoxykarbonylová skupina je upřednostňována.

Příklady „aminoacylové skupiny” zahrnují aminokyselinovou skupinu, jako je glycylyl, alanyl, β-alanyl, leucyl, isoleucyl, fenylalanyl, histidyl, asparagyl, prolyl a lysyl, kde glycylová skupinu je upřednostňována.

Sloučenina I a její farmakologicky přijatelné soli předkládaného vynálezu mohou tvořit farmakologicky přijatelné soli, je-li to nutné.

„Farmakologicky přijatelné soli“ jsou soli, na které je možné konvertovat sloučeninu I předkládaného vynálezu. Upřednostňované příklady takových solí zahrnují soli alkalických kovů, jako jsou sodíková sůl, draselná sůl a lithiová sůl, soli alkalických zemin jako je vápenatá sůl a hořečnatá sůl, kovové soli jako je hliníková sůl, železná sůl, zinková sůl, měďná sůl, niklová sůl a kobaltová sůl, aminové soli jako jsou anorganické soli, jako je amonná sůl a organické soli jako je *terc.*oktylaminová sůl, dibenzylaminová sůl, morfolinová sůl, glukosaminová sůl, fenylglycinalkylesterová sůl, ethylenediaminová sůl, N-methylglukaminová sůl, guanidinová sůl, diethylaminová sůl, triethylaminová sůl, dicyklohexylaminová sůl, N,N'-dibenzylethylenediaminová sůl, chloroprocainová sůl, procainová sůl, diethanolaminová sůl, N-benzylfenethylaminová sůl, piperazinová sůl, tetramethylammoniová sůl a tris(hydroxymethyl)aminomethanová sůl; soli anorganických kyselin jako jsou soli halogenové kyseliny jako je fluorovodík, chlorovodík, bromovodík, jodovodík, nitráty, perchloráty, sulfáty nebo fosfáty, nižší alkensulfonáty jako je methansulfonát, trifluoromethansulfonát nebo ethansulfonát; arylsulfonáty jako je benzensulfonát nebo *p*-toluensulfonát; a soli organických kyselin jako je acetát, malát, fumarát, sukcinát, citrát, tartarát, oxalát nebo maleát; a soli aminokyselin jako je glycinová sůl, lysinová sůl, argininová sůl, ornithinová sůl, glutamát nebo aspartát.

Sloučeniny I, jejich farmakologicky přijatelné soli a esterové deriváty předkládaného vynálezu zahrnují také jejich hydráty nebo solváty.

Mezi sloučeninami obecného vzorce I jsou upřednostňované následující sloučeniny:

(1) Vztahující se k  $R^1$ :

(1-1) sloučeniny, kde  $R^1$  představuje skupinu představovanou vzorcem  $CONR^4R^5$  a kyano skupinu nebo skupinu představovanou vzorcem  $CH_2NR^7R^8$ ;

(1-2) sloučeniny, kde  $R^1$  představuje skupinu představovanou vzorcem  $CONR^4R^5$  nebo skupinu představovanou vzorcem  $CH_2NR^7R^8$ ;

(1-3) sloučeniny, kde  $R^1$  představuje skupinu představovanou vzorcem  $CONR^4R^5$ .

(2) Vztahující se k  $R^2$ :

(2-1) sloučeniny, kde  $R^2$  představuje vodík nebo  $C_1$  až  $C_3$  alkylovou skupinu;

(2-2) sloučeniny, kde  $R^2$  představuje vodík.

(3) Vztahující se k  $R^3$ :

(3-1) sloučeniny, kde  $R^3$  představuje vodík nebo  $C_1$  až  $C_3$  alkylovou skupinu;

(3-2) sloučeniny, kde  $R^3$  představuje vodík, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu.

(4) Vztahující se k  $R^4$ :

(4-1) sloučeniny, kde  $R^4$  představuje vodík nebo  $C_1$  až  $C_3$  alkylovou skupinu;

(4-2) sloučeniny, kde  $R^4$  představuje vodík, methylovou skupinu nebo isopropylovou skupinu.

(5) Vztahující se k  $R^5$ :

(5-1) sloučeniny, kde  $R^5$  představuje vodík,  $C_1$  až  $C_6$  alkylovou skupinu (která může být substituovaná jednou nebo dvěmi skupinami, které mohou být stejné nebo rozdílné a jsou vybrané ze skupiny substituentů A) nebo 4 až 6-ti členný heterocykl obsahující dusík,

(5-2) sloučeniny, kde  $R^5$  představuje vodík,  $C_1$  až  $C_6$  alkylovou skupinu (která může být substituovaná jednou nebo dvěmi skupinami, které mohou být stejné nebo rozdílné a jsou vybrané ze skupiny substituentů A), nebo azetidiny, pyrrolidiny nebo piperidiny skupinu.

(6) Vztahující se k  $R^4$  a  $R^5$ :

(6-1) sloučeniny, kde  $R^4$  a  $R^5$  společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázané, představují 4 až 6-ti členný heterocykl obsahující dusík (který může být substituován jednou nebo dvěmi skupinami, které mohou být stejné nebo rozdílné a jsou vybrané ze skupiny substituentů B);

(6-2) sloučeniny kde  $R^4$  a  $R^5$ , společně a s atomem dusíku, ke kterému jsou vázané, představují azetidino, piperazino, morfolino nebo thiomorfolino skupinu (která může být substituovaná jednou nebo dvěmi skupinami, které mohou být stejné nebo rozdílné a jsou vybrané ze skupiny substituentů B).

(7) Vztahující se k  $R^6$ :

(7-1) sloučeniny, kde  $R^6$  představuje vodík nebo  $C_1$  až  $C_3$  alkylovou skupinu;

(7-2) sloučeniny kde  $R^6$  představuje vodík.

(8) Vztahující se k  $R^7$ :

(8-1) sloučeniny, kde  $R^7$  představuje vodík nebo  $C_1$  až  $C_3$  alkylovou skupinu;

(8-2) sloučeniny, kde  $R^7$  představuje vodík nebo methylovou skupinu;

(8-3) sloučeniny, kde  $R^7$  představuje vodík.

(9) Vztahující se k  $R^8$ :

(9-1) sloučeniny, kde  $R^8$  představuje vodík,  $C_1$  až  $C_3$  alkylovou skupinu,  $C_1$  až  $C_3$  alkanoyl skupinu, benzoyl skupinu (která může být substituovaná jednou nebo dvěmi skupinami, které mohou být stejné nebo rozdílné a jsou vybrané ze skupiny substituentů B), ( $C_1$  až  $C_3$  alkoxy)karbonyl skupinu, thienylkarbonyl skupinu, furylkarbonyl skupinu nebo pyridylkarbonyl skupinu;

(9-2) sloučeniny, kde  $R^8$  představuje vodík, benzoyl skupinu (která může být substituovaná jednou nebo dvěmi skupinami, které mohou být stejné nebo rozdílné a jsou vybrané ze skupiny substituentů B), (2-thienyl)karbonyl skupinu, (2-furyl)karbonyl skupinu nebo (3-pyridyl)karbonyl skupinu.

(10) Vztahující se k n:

(10-1) sloučeniny, kde n představuje 1.

(11) Vztahující se k X:

(11-1) sloučeniny, kde X představuje kyslíkový atom.

Sloučeniny získané libovolnou kombinací 2 nebo více výše uvedených upřednostňovaných substituentů jsou více upřednostňované. Více upřednostňované příklady sloučenin zahrnují následující sloučeniny:

(12) sloučeniny, kde  $R^1$  představuje skupinu představovanou vzorcem  $CONR^4R^5$  (kde  $R^4$  představuje vodík nebo  $C_1$  až  $C_3$  alkylovou skupinu;  $R^5$  představuje vodík,  $C_1$  až  $C_6$  alkylovou skupinu (která může být substituovaná jednou nebo dvěmi skupinami, které mohou být stejné nebo rozdílné a jsou vybrané ze skupiny substituentů A) nebo 4 až 6-ti členný heterocykl obsahující dusík);  $R^2$  představuje vodík; n představuje 1; a X představuje kyslík nebo síru.

(13) sloučeniny, kde  $R^1$  představuje skupinu představovanou vzorcem  $CONR^4R^5$  (kde  $R^4$  představuje vodík, methylovou skupinu nebo isopropylovou skupinu;  $R^5$  představuje vodík,  $C_1$  až  $C_6$  alkylovou skupinu (která může být substituovaná jednou nebo dvěmi skupinami, které mohou být stejné nebo rozdílné a jsou vybrané ze skupiny substituentů A), nebo azetidiny, pyrrolidiny nebo piperidiny skupinu); n představuje 1; a X představuje kyslík nebo síru.

(14) sloučeniny, kde  $R^1$  představuje skupinu představovanou vzorcem  $CONR^4R^5$  (kde  $R^4$  a  $R^5$ , společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázané, představují 4 až 6-ti členný heterocykl

obsahující dusík (který může být substituován jednou nebo dvěmi skupinami, které mohou být stejné nebo rozdílné a jsou vybrané ze skupiny substituentů B));  $R^2$  představuje vodík; n představuje 1; a X představuje kyslík nebo síru.

(15) sloučeniny, kde  $R^1$  představuje skupinu představovanou vzorcem  $CONR^4R^5$  (kde  $R^4$  a  $R^5$  společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázané, představují azetidino, piperazino, morfolino nebo thiomorfolino skupinu (která může být substituovaná jednou nebo dvěmi skupinami, které mohou být stejné nebo rozdílné a jsou vybrané ze skupiny substituentů B));  $R^2$  představuje vodík; n představuje 1; a X představuje kyslík nebo síru.

(16) sloučeniny, kde  $R^1$  představuje kyano skupinu;  $R^2$  představuje vodík; n představuje 1; a X představuje kyslík nebo síru.

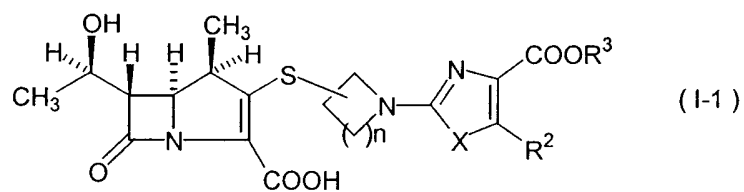
(17) sloučeniny, kde  $R^1$  představuje skupinu představovanou vzorcem  $CH_2NR^7R^8$  (kde  $R^7$  představuje vodík nebo  $C_1$  až  $C_3$  alkylovou skupinu;  $R^8$  představuje vodík,  $C_1$  až  $C_3$  alkylovou skupinu,  $C_1$  až  $C_3$  alkanoylovou skupinu, benzoylovou skupinu (která může být substituovaná jednou nebo dvěmi skupinami, které mohou být stejné nebo rozdílné a jsou vybrané ze skupiny substituentů B), ( $C_1$  až  $C_3$  alkoxy)karbonylovou skupinu, thienylkarbonyl skupinu, furylkarbonyl skupinu nebo pyridylkarbonyl skupinu);  $R^2$  představuje vodík; n představuje 1; a X představuje kyslík nebo síru.

(18) sloučeniny, kde  $R^1$  představuje skupinu představovanou vzorcem  $CH_2NR^7R^8$  (kde  $R^7$  představuje vodík nebo methylovou skupinu;  $R^8$  představuje vodík, benzoylovou skupinu (která může být substituovaná jednou nebo dvěmi skupinami, které mohou být stejné nebo rozdílné a jsou vybrané ze skupiny substituentů B), (2-thienyl)-karbonylovou skupinu, (2-furyl)-karbonylovou skupinu nebo (3-pyridyl)-karbonylovou skupinu);  $R^2$  představuje vodík; n představuje 1, a X představuje kyslík nebo síru.

Určité sloučeniny I předkládaného vynálezu jsou specificky uvedené v tabulkách 1 až 5. Mělo by být známo, že sloučeniny I předkládaného vynálezu nejsou omezené těmito uvedenými sloučeninami.

V tabulkách 1 až 5 Me představuje methylovou skupinu, Et ethylovou skupinu, Pr propylovou skupinu, iPr isopropylovou skupinu, Bu butylovou skupinu, Pen pentylovou skupinu, Hex hexylovou skupinu, cPr cyklopropylovou skupinu, cBu cyklobutylovou skupinu, cPen cyklopentylovou skupinu, cHex cyklohexylovou skupinu, Azt azetidinylovou skupinu, Pyr pyrrolidinylovou skupinu, Pip piperidinylovou skupinu, a Ph fenylovou skupinu. Výraz “pozice” znamená vazebné místo síry.

Tabulka 1.



| Sloučenina č. | X | n | pozice | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> |
|---------------|---|---|--------|----------------|----------------|
| 1             | S | 1 | 3      | H              | H              |
| 2             | S | 1 | 3      | H              | Me             |
| 3             | S | 1 | 3      | H              | Et             |
| 4             | S | 1 | 3      | H              | Pr             |
| 5             | S | 1 | 3      | H              | iPr            |
| 6             | S | 1 | 3      | H              | Bu             |
| 7             | S | 1 | 3      | H              | Pen            |
| 8             | S | 1 | 3      | H              | Hex            |
| 9             | S | 1 | 3      | H              | cPr            |
| 10            | S | 1 | 3      | H              | cBu            |
| 11            | S | 1 | 3      | H              | cPen           |
| 12            | S | 1 | 3      | H              | cHex           |
| 13            | S | 1 | 3      | Me             | H              |
| 14            | S | 1 | 3      | Me             | Me             |
| 15            | S | 1 | 3      | Me             | Et             |
| 16            | S | 1 | 3      | Me             | Pr             |
| 17            | S | 1 | 3      | Me             | iPr            |
| 18            | S | 1 | 3      | Me             | Bu             |
| 19            | S | 1 | 3      | Me             | Pen            |
| 20            | S | 1 | 3      | Me             | Hex            |
| 21            | S | 1 | 3      | Me             | cPr            |
| 22            | S | 1 | 3      | Me             | cBu            |
| 23            | S | 1 | 3      | Me             | cPen           |
| 24            | S | 1 | 3      | Me             | cHex           |
| 26            | S | 2 | 3      | H              | H              |
| 27            | S | 2 | 3      | H              | Me             |
| 28            | S | 2 | 3      | H              | Et             |
| 29            | S | 2 | 3      | H              | Pr             |



|    |   |   |   |    |      |
|----|---|---|---|----|------|
| 30 | S | 2 | 3 | H  | iPr  |
| 31 | S | 2 | 3 | H  | Bu   |
| 32 | S | 2 | 3 | H  | Pen  |
| 33 | S | 2 | 3 | H  | Hex  |
| 34 | S | 2 | 3 | H  | cPr  |
| 35 | S | 2 | 3 | H  | cBu  |
| 36 | S | 2 | 3 | H  | cPen |
| 37 | S | 2 | 3 | H  | cHex |
| 38 | S | 2 | 3 | Me | H    |
| 39 | S | 2 | 3 | Me | Me   |
| 40 | S | 2 | 3 | Me | Et   |
| 41 | S | 2 | 3 | Me | Pr   |
| 42 | S | 2 | 3 | Me | iPr  |
| 43 | S | 2 | 3 | Me | Bu   |
| 44 | S | 2 | 3 | Me | Pen  |
| 45 | S | 2 | 3 | Me | Hex  |
| 46 | S | 2 | 3 | Me | cPr  |
| 47 | S | 2 | 3 | Me | cBu  |
| 48 | S | 2 | 3 | Me | cPen |
| 49 | S | 2 | 3 | Me | cHex |
| 51 | S | 3 | 4 | H  | H    |
| 52 | S | 3 | 4 | H  | Me   |
| 53 | S | 3 | 4 | H  | Et   |
| 54 | S | 3 | 4 | H  | Pr   |
| 55 | S | 3 | 4 | H  | iPr  |
| 56 | S | 3 | 4 | H  | Bu   |
| 57 | S | 3 | 4 | H  | Pen  |
| 58 | S | 3 | 4 | H  | Hex  |
| 59 | S | 3 | 4 | H  | cPr  |
| 60 | S | 3 | 4 | H  | cBu  |
| 61 | S | 3 | 4 | H  | cPen |
| 62 | S | 3 | 4 | H  | cHex |
| 63 | S | 3 | 4 | Me | H    |

18.07.03

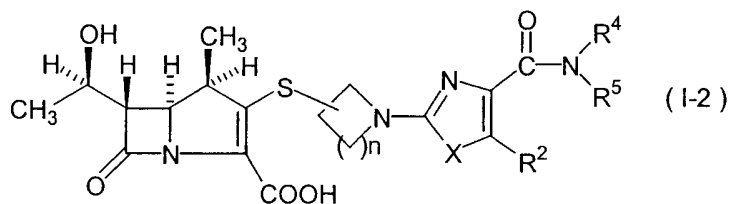
|    |   |   |   |    |      |
|----|---|---|---|----|------|
| 64 | S | 3 | 4 | Me | Me   |
| 65 | S | 3 | 4 | Me | Et   |
| 66 | S | 3 | 4 | Me | Pr   |
| 67 | S | 3 | 4 | Me | iPr  |
| 68 | S | 3 | 4 | Me | Bu   |
| 69 | S | 3 | 4 | Me | Pen  |
| 70 | S | 3 | 4 | Me | Hex  |
| 71 | S | 3 | 4 | Me | cPr  |
| 72 | S | 3 | 4 | Me | cBu  |
| 73 | S | 3 | 4 | Me | cPen |
| 74 | S | 3 | 4 | Me | cHex |
| 76 | O | 1 | 3 | H  | H    |
| 77 | O | 1 | 3 | H  | Me   |
| 78 | O | 1 | 3 | H  | Et   |
| 79 | O | 1 | 3 | H  | Pr   |
| 80 | O | 1 | 3 | H  | iPr  |
| 81 | O | 1 | 3 | H  | Bu   |
| 82 | O | 1 | 3 | H  | Pen  |
| 83 | O | 1 | 3 | H  | Hex  |
| 84 | O | 1 | 3 | H  | cPr  |
| 85 | O | 1 | 3 | H  | cBu  |
| 86 | O | 1 | 3 | H  | cPen |
| 87 | O | 1 | 3 | H  | cHex |
| 88 | O | 1 | 3 | Me | H    |
| 89 | O | 1 | 3 | Me | Me   |
| 90 | O | 1 | 3 | Me | Et   |
| 91 | O | 1 | 3 | Me | Pr   |
| 92 | O | 1 | 3 | Me | iPr  |
| 93 | O | 1 | 3 | Me | Bu   |
| 94 | O | 1 | 3 | Me | Pen  |
| 95 | O | 1 | 3 | Me | Hex  |
| 96 | O | 1 | 3 | Me | cPr  |
| 97 | O | 1 | 3 | Me | cBu  |

18.07.03

|     |   |   |   |    |      |
|-----|---|---|---|----|------|
| 98  | O | 1 | 3 | Me | cPen |
| 99  | O | 1 | 3 | Me | cHex |
| 101 | O | 2 | 3 | H  | H    |
| 102 | O | 2 | 3 | H  | Me   |
| 103 | O | 2 | 3 | H  | Et   |
| 104 | O | 2 | 3 | H  | Pr   |
| 105 | O | 2 | 3 | H  | iPr  |
| 106 | O | 2 | 3 | H  | Bu   |
| 107 | O | 2 | 3 | H  | Pen  |
| 108 | O | 2 | 3 | H  | Hex  |
| 109 | O | 2 | 3 | H  | cPr  |
| 110 | O | 2 | 3 | H  | cBu  |
| 111 | O | 2 | 3 | H  | cPen |
| 112 | O | 2 | 3 | H  | cHex |
| 113 | O | 2 | 3 | Me | H    |
| 114 | O | 2 | 3 | Me | Me   |
| 115 | O | 2 | 3 | Me | Et   |
| 116 | O | 2 | 3 | Me | Pr   |
| 117 | O | 2 | 3 | Me | iPr  |
| 118 | O | 2 | 3 | Me | Bu   |
| 119 | O | 2 | 3 | Me | Pen  |
| 120 | O | 2 | 3 | Me | Hex  |
| 121 | O | 2 | 3 | Me | cPr  |
| 122 | O | 2 | 3 | Me | cBu  |
| 123 | O | 2 | 3 | Me | cPen |
| 124 | O | 2 | 3 | Me | cHex |
| 126 | O | 3 | 4 | H  | H    |
| 127 | O | 3 | 4 | H  | Me   |
| 128 | O | 3 | 4 | H  | Et   |
| 129 | O | 3 | 4 | H  | Pr   |
| 130 | O | 3 | 4 | H  | iPr  |
| 131 | O | 3 | 4 | H  | Bu   |
| 132 | O | 3 | 4 | H  | Pen  |

|     |   |   |   |    |      |
|-----|---|---|---|----|------|
| 133 | O | 3 | 4 | H  | Hex  |
| 134 | O | 3 | 4 | H  | cPr  |
| 135 | O | 3 | 4 | H  | cBu  |
| 136 | O | 3 | 4 | H  | cPen |
| 137 | O | 3 | 4 | H  | cHex |
| 138 | O | 3 | 4 | Me | H    |
| 139 | O | 3 | 4 | Me | Me   |
| 140 | O | 3 | 4 | Me | Et   |
| 141 | O | 3 | 4 | Me | Pr   |
| 142 | O | 3 | 4 | Me | iPr  |
| 143 | O | 3 | 4 | Me | Bu   |
| 144 | O | 3 | 4 | Me | Pen  |
| 145 | O | 3 | 4 | Me | Hex  |
| 146 | O | 3 | 4 | Me | cPr  |
| 147 | O | 3 | 4 | Me | cBu  |
| 148 | O | 3 | 4 | Me | cPen |
| 149 | O | 3 | 4 | Me | cHex |

[Table 2]



| Sloučenina č. | X | n | pozice | R <sup>2</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> |
|---------------|---|---|--------|----------------|----------------|----------------|
| 1             | S | 1 | 3      | H              | H              | H              |
| 2             | S | 1 | 3      | H              | H              | Me             |
| 3             | S | 1 | 3      | H              | H              | Et             |
| 4             | S | 1 | 3      | H              | H              | Pr             |
| 5             | S | 1 | 3      | H              | H              | iPr            |
| 6             | S | 1 | 3      | H              | H              | Bu             |
| 7             | S | 1 | 3      | H              | Me             | Me             |
| 8             | S | 1 | 3      | H              | Me             | Et             |
| 9             | S | 1 | 3      | H              | Me             | Pr             |

18.07.03

|    |   |   |   |   |     |                                                                       |
|----|---|---|---|---|-----|-----------------------------------------------------------------------|
| 10 | S | 1 | 3 | H | Me  | iPr                                                                   |
| 11 | S | 1 | 3 | H | Me  | Bu                                                                    |
| 12 | S | 1 | 3 | H | Et  | Et                                                                    |
| 13 | S | 1 | 3 | H | Et  | Pr                                                                    |
| 14 | S | 1 | 3 | H | Et  | iPr                                                                   |
| 15 | S | 1 | 3 | H | Et  | Bu                                                                    |
| 16 | S | 1 | 3 | H | Pr  | Pr                                                                    |
| 17 | S | 1 | 3 | H | Pr  | iPr                                                                   |
| 18 | S | 1 | 3 | H | Pr  | Bu                                                                    |
| 19 | S | 1 | 3 | H | iPr | iPr                                                                   |
| 20 | S | 1 | 3 | H | iPr | Bu                                                                    |
| 21 | S | 1 | 3 | H | Bu  | Bu                                                                    |
| 22 | S | 1 | 3 | H | H   | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                                    |
| 23 | S | 1 | 3 | H | Me  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                                    |
| 24 | S | 1 | 3 | H | Et  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                                    |
| 25 | S | 1 | 3 | H | Pr  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                                    |
| 26 | S | 1 | 3 | H | iPr | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                                    |
| 27 | S | 1 | 3 | H | H   | CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> OH                                |
| 28 | S | 1 | 3 | H | H   | CH(CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> OH                              |
| 29 | S | 1 | 3 | H | H   | CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> OH                |
| 30 | S | 1 | 3 | H | H   | CH(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> OH              |
| 31 | S | 1 | 3 | H | H   | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                       |
| 32 | S | 1 | 3 | H | H   | CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                   |
| 33 | S | 1 | 3 | H | H   | CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   |
| 34 | S | 1 | 3 | H | H   | CH(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> |
| 35 | S | 1 | 3 | H | H   | CH <sub>2</sub> COOH                                                  |
| 36 | S | 1 | 3 | H | H   | CH(CH <sub>3</sub> )COOH                                              |
| 37 | S | 1 | 3 | H | H   | CH(CH <sub>2</sub> OH)COOH                                            |
| 38 | S | 1 | 3 | H | H   | CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )COOH                              |
| 39 | S | 1 | 3 | H | H   | CH(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )COOH                            |
| 40 | S | 1 | 3 | H | H   | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>                                     |
| 41 | S | 1 | 3 | H | H   | CH(CH <sub>3</sub> )CONH <sub>2</sub>                                 |
| 42 | S | 1 | 3 | H | H   | CH(CH <sub>2</sub> OH)CONH <sub>2</sub>                               |

18.07.03

|    |   |   |   |   |                                                                                    |                                                         |
|----|---|---|---|---|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| 43 | S | 1 | 3 | H | H                                                                                  | CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )CONH <sub>2</sub>   |
| 44 | S | 1 | 3 | H | H                                                                                  | CH(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )CONH <sub>2</sub> |
| 45 | S | 1 | 3 | H | H                                                                                  | cPr                                                     |
| 46 | S | 1 | 3 | H | H                                                                                  | cBu                                                     |
| 47 | S | 1 | 3 | H | H                                                                                  | cPen                                                    |
| 48 | S | 1 | 3 | H | H                                                                                  | cHex                                                    |
| 49 | S | 1 | 3 | H | H                                                                                  | 3-Azt                                                   |
| 50 | S | 1 | 3 | H | H                                                                                  | 3-Pyr                                                   |
| 51 | S | 1 | 3 | H | H                                                                                  | 3-Pip                                                   |
| 52 | S | 1 | 3 | H | H                                                                                  | 4-Pip                                                   |
| 53 | S | 1 | 3 | H | H                                                                                  | 2-COOH-Ph                                               |
| 54 | S | 1 | 3 | H | H                                                                                  | 2-CONH <sub>2</sub> -Ph                                 |
| 55 | S | 1 | 3 | H | H                                                                                  | 3-COOH-Ph                                               |
| 56 | S | 1 | 3 | H | H                                                                                  | 3-CONH <sub>2</sub> -Ph                                 |
| 57 | S | 1 | 3 | H | H                                                                                  | 4-COOH-Ph                                               |
| 58 | S | 1 | 3 | H | H                                                                                  | 4-CONH <sub>2</sub> -Ph                                 |
| 59 | S | 1 | 3 | H | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                                 |                                                         |
| 60 | S | 1 | 3 | H | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                 |                                                         |
| 61 | S | 1 | 3 | H | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |                                                         |
| 62 | S | 1 | 3 | H | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                |                                                         |
| 63 | S | 1 | 3 | H | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                |                                                         |
| 64 | S | 1 | 3 | H | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -               |                                                         |
| 65 | S | 1 | 3 | H | -CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> -                                           |                                                         |
| 66 | S | 1 | 3 | H | -CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                           |                                                         |
| 67 | S | 1 | 3 | H | -CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -           |                                                         |
| 68 | S | 1 | 3 | H | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -           |                                                         |
| 69 | S | 1 | 3 | H | -CH(COOH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                                         |                                                         |
| 70 | S | 1 | 3 | H | -CH(CONH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                           |                                                         |
| 71 | S | 1 | 3 | H | -CH(CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                           |                                                         |
| 72 | S | 1 | 3 | H | -CH(CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -             |                                                         |
| 73 | S | 1 | 3 | H | -CH(COOH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                         |                                                         |
| 74 | S | 1 | 3 | H | -CH(CONH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -           |                                                         |
| 75 | S | 1 | 3 | H | -CH(CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -           |                                                         |

18.07.03

|     |   |   |   |    |                                                                                                        |     |
|-----|---|---|---|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 76  | S | 1 | 3 | H  | -CH(CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                 |     |
| 77  | S | 1 | 3 | H  | -CH(COOH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                             |     |
| 78  | S | 1 | 3 | H  | -CH(CONH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -               |     |
| 79  | S | 1 | 3 | H  | -CH(CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -               |     |
| 80  | S | 1 | 3 | H  | -CH(CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |     |
| 81  | S | 1 | 3 | H  | -CH <sub>2</sub> CH(COOH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                             |     |
| 82  | S | 1 | 3 | H  | -CH <sub>2</sub> CH(CONH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -               |     |
| 83  | S | 1 | 3 | H  | -CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -               |     |
| 84  | S | 1 | 3 | H  | -CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |     |
| 85  | S | 1 | 3 | H  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(COOH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                             |     |
| 86  | S | 1 | 3 | H  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(CONH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -               |     |
| 87  | S | 1 | 3 | H  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -               |     |
| 88  | S | 1 | 3 | H  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |     |
| 89  | S | 1 | 3 | Me | H                                                                                                      | H   |
| 90  | S | 1 | 3 | Me | H                                                                                                      | Me  |
| 91  | S | 1 | 3 | Me | H                                                                                                      | Et  |
| 92  | S | 1 | 3 | Me | H                                                                                                      | Pr  |
| 93  | S | 1 | 3 | Me | H                                                                                                      | iPr |
| 94  | S | 1 | 3 | Me | H                                                                                                      | Bu  |
| 95  | S | 1 | 3 | Me | Me                                                                                                     | Me  |
| 96  | S | 1 | 3 | Me | Me                                                                                                     | Et  |
| 97  | S | 1 | 3 | Me | Me                                                                                                     | Pr  |
| 98  | S | 1 | 3 | Me | Me                                                                                                     | iPr |
| 99  | S | 1 | 3 | Me | Me                                                                                                     | Bu  |
| 100 | S | 1 | 3 | Me | Et                                                                                                     | Et  |
| 101 | S | 1 | 3 | Me | Et                                                                                                     | Pr  |
| 102 | S | 1 | 3 | Me | Et                                                                                                     | iPr |
| 103 | S | 1 | 3 | Me | Et                                                                                                     | Bu  |
| 104 | S | 1 | 3 | Me | Pr                                                                                                     | Pr  |
| 105 | S | 1 | 3 | Me | Pr                                                                                                     | iPr |
| 106 | S | 1 | 3 | Me | Pr                                                                                                     | Bu  |
| 107 | S | 1 | 3 | Me | iPr                                                                                                    | iPr |
| 108 | S | 1 | 3 | Me | iPr                                                                                                    | Bu  |

18.07.03

|     |   |   |   |    |     |                                                                       |
|-----|---|---|---|----|-----|-----------------------------------------------------------------------|
| 109 | S | 1 | 3 | Me | Bu  | Bu                                                                    |
| 110 | S | 1 | 3 | Me | H   | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                                    |
| 111 | S | 1 | 3 | Me | Me  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                                    |
| 112 | S | 1 | 3 | Me | Et  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                                    |
| 113 | S | 1 | 3 | Me | Pr  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                                    |
| 114 | S | 1 | 3 | Me | iPr | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                                    |
| 115 | S | 1 | 3 | Me | H   | CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> OH                                |
| 116 | S | 1 | 3 | Me | H   | CH(CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> OH                              |
| 117 | S | 1 | 3 | Me | H   | CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> OH                |
| 118 | S | 1 | 3 | Me | H   | CH(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> OH              |
| 119 | S | 1 | 3 | Me | H   | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                       |
| 120 | S | 1 | 3 | Me | H   | CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                   |
| 121 | S | 1 | 3 | Me | H   | CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   |
| 122 | S | 1 | 3 | Me | H   | CH(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> |
| 123 | S | 1 | 3 | Me | H   | CH <sub>2</sub> COOH                                                  |
| 124 | S | 1 | 3 | Me | H   | CH(CH <sub>3</sub> )COOH                                              |
| 125 | S | 1 | 3 | Me | H   | CH(CH <sub>2</sub> OH)COOH                                            |
| 126 | S | 1 | 3 | Me | H   | CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )COOH                              |
| 127 | S | 1 | 3 | Me | H   | CH(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )COOH                            |
| 128 | S | 1 | 3 | Me | H   | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>                                     |
| 129 | S | 1 | 3 | Me | H   | CH(CH <sub>3</sub> )CONH <sub>2</sub>                                 |
| 130 | S | 1 | 3 | Me | H   | CH(CH <sub>2</sub> OH)CONH <sub>2</sub>                               |
| 131 | S | 1 | 3 | Me | H   | CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )CONH <sub>2</sub>                 |
| 132 | S | 1 | 3 | Me | H   | CH(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )CONH <sub>2</sub>               |
| 133 | S | 1 | 3 | Me | H   | cPr                                                                   |
| 134 | S | 1 | 3 | Me | H   | cBu                                                                   |
| 135 | S | 1 | 3 | Me | H   | cPen                                                                  |
| 136 | S | 1 | 3 | Me | H   | cHex                                                                  |
| 137 | S | 1 | 3 | Me | H   | 3-Azt                                                                 |
| 138 | S | 1 | 3 | Me | H   | 3-Pyr                                                                 |
| 139 | S | 1 | 3 | Me | H   | 3-Pip                                                                 |
| 140 | S | 1 | 3 | Me | H   | 4-Pip                                                                 |
| 141 | S | 1 | 3 | Me | H   | 2-COOH-Ph                                                             |



18.07.03

|     |   |   |   |    |                                                                                                        |                         |
|-----|---|---|---|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| 142 | S | 1 | 3 | Me | H                                                                                                      | 2-CONH <sub>2</sub> -Ph |
| 143 | S | 1 | 3 | Me | H                                                                                                      | 3-COOH-Ph               |
| 144 | S | 1 | 3 | Me | H                                                                                                      | 3-CONH <sub>2</sub> -Ph |
| 145 | S | 1 | 3 | Me | H                                                                                                      | 4-COOH-Ph               |
| 146 | S | 1 | 3 | Me | H                                                                                                      | 4-CONH <sub>2</sub> -Ph |
| 147 | S | 1 | 3 | Me | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                                                     |                         |
| 148 | S | 1 | 3 | Me | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                                     |                         |
| 149 | S | 1 | 3 | Me | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                     |                         |
| 150 | S | 1 | 3 | Me | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                                    |                         |
| 151 | S | 1 | 3 | Me | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                                    |                         |
| 152 | S | 1 | 3 | Me | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                                   |                         |
| 153 | S | 1 | 3 | Me | -CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> -                                                               |                         |
| 154 | S | 1 | 3 | Me | -CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                                               |                         |
| 155 | S | 1 | 3 | Me | -CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                               |                         |
| 156 | S | 1 | 3 | Me | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                               |                         |
| 157 | S | 1 | 3 | Me | -CH(COOH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                                                             |                         |
| 158 | S | 1 | 3 | Me | -CH(CONH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                                               |                         |
| 159 | S | 1 | 3 | Me | -CH(CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                                               |                         |
| 160 | S | 1 | 3 | Me | -CH(CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                                 |                         |
| 161 | S | 1 | 3 | Me | -CH(COOH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                                             |                         |
| 162 | S | 1 | 3 | Me | -CH(CONH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                               |                         |
| 163 | S | 1 | 3 | Me | -CH(CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                               |                         |
| 164 | S | 1 | 3 | Me | -CH(CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                 |                         |
| 165 | S | 1 | 3 | Me | -CH(COOH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                             |                         |
| 166 | S | 1 | 3 | Me | -CH(CONH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -               |                         |
| 167 | S | 1 | 3 | Me | -CH(CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -               |                         |
| 168 | S | 1 | 3 | Me | -CH(CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |                         |
| 169 | S | 1 | 3 | Me | -CH <sub>2</sub> CH(COOH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                             |                         |
| 170 | S | 1 | 3 | Me | -CH <sub>2</sub> CH(CONH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -               |                         |
| 171 | S | 1 | 3 | Me | -CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -               |                         |
| 172 | S | 1 | 3 | Me | -CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |                         |
| 173 | S | 1 | 3 | Me | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(COOH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                             |                         |
| 174 | S | 1 | 3 | Me | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(CONH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -               |                         |

18.07.03

|     |   |   |   |    |                                                                                                        |                                                          |
|-----|---|---|---|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| 175 | S | 1 | 3 | Me | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -               |                                                          |
| 176 | S | 1 | 3 | Me | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |                                                          |
| 177 | S | 2 | 3 | H  | H                                                                                                      | H                                                        |
| 178 | S | 2 | 3 | H  | H                                                                                                      | Me                                                       |
| 179 | S | 2 | 3 | H  | H                                                                                                      | Et                                                       |
| 180 | S | 2 | 3 | H  | H                                                                                                      | Pr                                                       |
| 181 | S | 2 | 3 | H  | H                                                                                                      | iPr                                                      |
| 182 | S | 2 | 3 | H  | H                                                                                                      | Bu                                                       |
| 183 | S | 2 | 3 | H  | Me                                                                                                     | Me                                                       |
| 184 | S | 2 | 3 | H  | Me                                                                                                     | Et                                                       |
| 185 | S | 2 | 3 | H  | Me                                                                                                     | Pr                                                       |
| 186 | S | 2 | 3 | H  | Me                                                                                                     | iPr                                                      |
| 187 | S | 2 | 3 | H  | Me                                                                                                     | Bu                                                       |
| 188 | S | 2 | 3 | H  | Et                                                                                                     | Et                                                       |
| 189 | S | 2 | 3 | H  | Et                                                                                                     | Pr                                                       |
| 190 | S | 2 | 3 | H  | Et                                                                                                     | iPr                                                      |
| 191 | S | 2 | 3 | H  | Et                                                                                                     | Bu                                                       |
| 192 | S | 2 | 3 | H  | Pr                                                                                                     | Pr                                                       |
| 193 | S | 2 | 3 | H  | Pr                                                                                                     | iPr                                                      |
| 194 | S | 2 | 3 | H  | Pr                                                                                                     | Bu                                                       |
| 195 | S | 2 | 3 | H  | iPr                                                                                                    | iPr                                                      |
| 196 | S | 2 | 3 | H  | iPr                                                                                                    | Bu                                                       |
| 197 | S | 2 | 3 | H  | Bu                                                                                                     | Bu                                                       |
| 198 | S | 2 | 3 | H  | H                                                                                                      | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                       |
| 199 | S | 2 | 3 | H  | Me                                                                                                     | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                       |
| 200 | S | 2 | 3 | H  | Et                                                                                                     | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                       |
| 201 | S | 2 | 3 | H  | Pr                                                                                                     | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                       |
| 202 | S | 2 | 3 | H  | iPr                                                                                                    | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                       |
| 203 | S | 2 | 3 | H  | H                                                                                                      | CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> OH                   |
| 204 | S | 2 | 3 | H  | H                                                                                                      | CH(CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> OH                 |
| 205 | S | 2 | 3 | H  | H                                                                                                      | CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> OH   |
| 206 | S | 2 | 3 | H  | H                                                                                                      | CH(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> OH |
| 207 | S | 2 | 3 | H  | H                                                                                                      | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>          |

18.07.03

|     |   |   |   |   |                                                                                    |                                                                       |
|-----|---|---|---|---|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| 208 | S | 2 | 3 | H | H                                                                                  | CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                   |
| 209 | S | 2 | 3 | H | H                                                                                  | CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   |
| 210 | S | 2 | 3 | H | H                                                                                  | CH(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> |
| 211 | S | 2 | 3 | H | H                                                                                  | CH <sub>2</sub> COOH                                                  |
| 212 | S | 2 | 3 | H | H                                                                                  | CH(CH <sub>3</sub> )COOH                                              |
| 213 | S | 2 | 3 | H | H                                                                                  | CH(CH <sub>2</sub> OH)COOH                                            |
| 214 | S | 2 | 3 | H | H                                                                                  | CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )COOH                              |
| 215 | S | 2 | 3 | H | H                                                                                  | CH(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )COOH                            |
| 216 | S | 2 | 3 | H | H                                                                                  | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>                                     |
| 217 | S | 2 | 3 | H | H                                                                                  | CH(CH <sub>3</sub> )CONH <sub>2</sub>                                 |
| 218 | S | 2 | 3 | H | H                                                                                  | CH(CH <sub>2</sub> OH)CONH <sub>2</sub>                               |
| 219 | S | 2 | 3 | H | H                                                                                  | CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )CONH <sub>2</sub>                 |
| 220 | S | 2 | 3 | H | H                                                                                  | CH(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )CONH <sub>2</sub>               |
| 221 | S | 2 | 3 | H | H                                                                                  | cPr                                                                   |
| 222 | S | 2 | 3 | H | H                                                                                  | cBu                                                                   |
| 223 | S | 2 | 3 | H | H                                                                                  | cPen                                                                  |
| 224 | S | 2 | 3 | H | H                                                                                  | cHex                                                                  |
| 225 | S | 2 | 3 | H | H                                                                                  | 3-Azt                                                                 |
| 226 | S | 2 | 3 | H | H                                                                                  | 3-Pyr                                                                 |
| 227 | S | 2 | 3 | H | H                                                                                  | 3-Pip                                                                 |
| 228 | S | 2 | 3 | H | H                                                                                  | 4-Pip                                                                 |
| 229 | S | 2 | 3 | H | H                                                                                  | 2-COOH-Ph                                                             |
| 230 | S | 2 | 3 | H | H                                                                                  | 2-CONH <sub>2</sub> -Ph                                               |
| 231 | S | 2 | 3 | H | H                                                                                  | 3-COOH-Ph                                                             |
| 232 | S | 2 | 3 | H | H                                                                                  | 3-CONH <sub>2</sub> -Ph                                               |
| 233 | S | 2 | 3 | H | H                                                                                  | 4-COOH-Ph                                                             |
| 234 | S | 2 | 3 | H | H                                                                                  | 4-CONH <sub>2</sub> -Ph                                               |
| 235 | S | 2 | 3 | H | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                                 |                                                                       |
| 236 | S | 2 | 3 | H | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                 |                                                                       |
| 237 | S | 2 | 3 | H | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |                                                                       |
| 238 | S | 2 | 3 | H | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                |                                                                       |
| 239 | S | 2 | 3 | H | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                |                                                                       |
| 240 | S | 2 | 3 | H | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -               |                                                                       |

18.07.03

|     |   |   |   |    |                                                                                                        |     |
|-----|---|---|---|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 241 | S | 2 | 3 | H  | -CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> -                                                               |     |
| 242 | S | 2 | 3 | H  | -CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                                               |     |
| 243 | S | 2 | 3 | H  | -CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                               |     |
| 244 | S | 2 | 3 | H  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                               |     |
| 245 | S | 2 | 3 | H  | -CH(COOH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                                                             |     |
| 246 | S | 2 | 3 | H  | -CH(CONH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                                               |     |
| 247 | S | 2 | 3 | H  | -CH(CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                                               |     |
| 248 | S | 2 | 3 | H  | -CH(CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                                 |     |
| 249 | S | 2 | 3 | H  | -CH(COOH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                                             |     |
| 250 | S | 2 | 3 | H  | -CH(CONH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                               |     |
| 251 | S | 2 | 3 | H  | -CH(CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                               |     |
| 252 | S | 2 | 3 | H  | -CH(CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                 |     |
| 253 | S | 2 | 3 | H  | -CH(COOH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                             |     |
| 254 | S | 2 | 3 | H  | -CH(CONH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -               |     |
| 255 | S | 2 | 3 | H  | -CH(CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -               |     |
| 256 | S | 2 | 3 | H  | -CH(CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |     |
| 257 | S | 2 | 3 | H  | -CH <sub>2</sub> CH(COOH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                             |     |
| 258 | S | 2 | 3 | H  | -CH <sub>2</sub> CH(CONH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -               |     |
| 259 | S | 2 | 3 | H  | -CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -               |     |
| 260 | S | 2 | 3 | H  | -CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |     |
| 261 | S | 2 | 3 | H  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(COOH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                             |     |
| 262 | S | 2 | 3 | H  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(CONH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -               |     |
| 263 | S | 2 | 3 | H  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -               |     |
| 264 | S | 2 | 3 | H  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |     |
| 265 | S | 2 | 3 | Me | H                                                                                                      | H   |
| 266 | S | 2 | 3 | Me | H                                                                                                      | Me  |
| 267 | S | 2 | 3 | Me | H                                                                                                      | Et  |
| 268 | S | 2 | 3 | Me | H                                                                                                      | Pr  |
| 269 | S | 2 | 3 | Me | H                                                                                                      | iPr |
| 270 | S | 2 | 3 | Me | H                                                                                                      | Bu  |
| 271 | S | 2 | 3 | Me | Me                                                                                                     | Me  |
| 272 | S | 2 | 3 | Me | Me                                                                                                     | Et  |
| 273 | S | 2 | 3 | Me | Me                                                                                                     | Pr  |

18.07.03

|     |   |   |   |    |     |                                                                       |
|-----|---|---|---|----|-----|-----------------------------------------------------------------------|
| 274 | S | 2 | 3 | Me | Me  | iPr                                                                   |
| 275 | S | 2 | 3 | Me | Me  | Bu                                                                    |
| 276 | S | 2 | 3 | Me | Et  | Et                                                                    |
| 277 | S | 2 | 3 | Me | Et  | Pr                                                                    |
| 278 | S | 2 | 3 | Me | Et  | iPr                                                                   |
| 279 | S | 2 | 3 | Me | Et  | Bu                                                                    |
| 280 | S | 2 | 3 | Me | Pr  | Pr                                                                    |
| 281 | S | 2 | 3 | Me | Pr  | iPr                                                                   |
| 282 | S | 2 | 3 | Me | Pr  | Bu                                                                    |
| 283 | S | 2 | 3 | Me | iPr | iPr                                                                   |
| 284 | S | 2 | 3 | Me | iPr | Bu                                                                    |
| 285 | S | 2 | 3 | Me | Bu  | Bu                                                                    |
| 286 | S | 2 | 3 | Me | H   | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                                    |
| 287 | S | 2 | 3 | Me | Me  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                                    |
| 288 | S | 2 | 3 | Me | Et  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                                    |
| 289 | S | 2 | 3 | Me | Pr  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                                    |
| 290 | S | 2 | 3 | Me | iPr | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                                    |
| 291 | S | 2 | 3 | Me | H   | CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> OH                                |
| 292 | S | 2 | 3 | Me | H   | CH(CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> OH                              |
| 293 | S | 2 | 3 | Me | H   | CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> OH                |
| 294 | S | 2 | 3 | Me | H   | CH(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> OH              |
| 295 | S | 2 | 3 | Me | H   | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                       |
| 296 | S | 2 | 3 | Me | H   | CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                   |
| 297 | S | 2 | 3 | Me | H   | CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   |
| 298 | S | 2 | 3 | Me | H   | CH(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> |
| 299 | S | 2 | 3 | Me | H   | CH <sub>2</sub> COOH                                                  |
| 300 | S | 2 | 3 | Me | H   | CH(CH <sub>3</sub> )COOH                                              |
| 301 | S | 2 | 3 | Me | H   | CH(CH <sub>2</sub> OH)COOH                                            |
| 302 | S | 2 | 3 | Me | H   | CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )COOH                              |
| 303 | S | 2 | 3 | Me | H   | CH(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )COOH                            |
| 304 | S | 2 | 3 | Me | H   | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>                                     |
| 305 | S | 2 | 3 | Me | H   | CH(CH <sub>3</sub> )CONH <sub>2</sub>                                 |
| 306 | S | 2 | 3 | Me | H   | CH(CH <sub>2</sub> OH)CONH <sub>2</sub>                               |

18.07.03

|     |   |   |   |    |                                                                                    |                                                         |
|-----|---|---|---|----|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| 307 | S | 2 | 3 | Me | H                                                                                  | CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )CONH <sub>2</sub>   |
| 308 | S | 2 | 3 | Me | H                                                                                  | CH(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )CONH <sub>2</sub> |
| 309 | S | 2 | 3 | Me | H                                                                                  | cPr                                                     |
| 310 | S | 2 | 3 | Me | H                                                                                  | cBu                                                     |
| 311 | S | 2 | 3 | Me | H                                                                                  | cPen                                                    |
| 312 | S | 2 | 3 | Me | H                                                                                  | cHex                                                    |
| 313 | S | 2 | 3 | Me | H                                                                                  | 3-Azt                                                   |
| 314 | S | 2 | 3 | Me | H                                                                                  | 3-Pyr                                                   |
| 315 | S | 2 | 3 | Me | H                                                                                  | 3-Pip                                                   |
| 316 | S | 2 | 3 | Me | H                                                                                  | 4-Pip                                                   |
| 317 | S | 2 | 3 | Me | H                                                                                  | 2-COOH-Ph                                               |
| 318 | S | 2 | 3 | Me | H                                                                                  | 2-CONH <sub>2</sub> -Ph                                 |
| 319 | S | 2 | 3 | Me | H                                                                                  | 3-COOH-Ph                                               |
| 320 | S | 2 | 3 | Me | H                                                                                  | 3-CONH <sub>2</sub> -Ph                                 |
| 321 | S | 2 | 3 | Me | H                                                                                  | 4-COOH-Ph                                               |
| 322 | S | 2 | 3 | Me | H                                                                                  | 4-CONH <sub>2</sub> -Ph                                 |
| 323 | S | 2 | 3 | Me | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                                 |                                                         |
| 324 | S | 2 | 3 | Me | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                 |                                                         |
| 325 | S | 2 | 3 | Me | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |                                                         |
| 326 | S | 2 | 3 | Me | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                |                                                         |
| 327 | S | 2 | 3 | Me | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                |                                                         |
| 328 | S | 2 | 3 | Me | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -               |                                                         |
| 329 | S | 2 | 3 | Me | -CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> -                                           |                                                         |
| 330 | S | 2 | 3 | Me | -CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                           |                                                         |
| 331 | S | 2 | 3 | Me | -CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -           |                                                         |
| 332 | S | 2 | 3 | Me | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -           |                                                         |
| 333 | S | 2 | 3 | Me | -CH(COOH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                                         |                                                         |
| 334 | S | 2 | 3 | Me | -CH(CONH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                           |                                                         |
| 335 | S | 2 | 3 | Me | -CH(CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                           |                                                         |
| 336 | S | 2 | 3 | Me | -CH(CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -             |                                                         |
| 337 | S | 2 | 3 | Me | -CH(COOH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                         |                                                         |
| 338 | S | 2 | 3 | Me | -CH(CONH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -           |                                                         |
| 339 | S | 2 | 3 | Me | -CH(CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -           |                                                         |

18.07.03

|     |   |   |   |    |                                                                                                        |     |
|-----|---|---|---|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 340 | S | 2 | 3 | Me | -CH(CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                 |     |
| 341 | S | 2 | 3 | Me | -CH(COOH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                             |     |
| 342 | S | 2 | 3 | Me | -CH(CONH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -               |     |
| 343 | S | 2 | 3 | Me | -CH(CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -               |     |
| 344 | S | 2 | 3 | Me | -CH(CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |     |
| 345 | S | 2 | 3 | Me | -CH <sub>2</sub> CH(COOH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                             |     |
| 346 | S | 2 | 3 | Me | -CH <sub>2</sub> CH(CONH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -               |     |
| 347 | S | 2 | 3 | Me | -CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -               |     |
| 348 | S | 2 | 3 | Me | -CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |     |
| 349 | S | 2 | 3 | Me | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(COOH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                             |     |
| 350 | S | 2 | 3 | Me | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(CONH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -               |     |
| 351 | S | 2 | 3 | Me | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -               |     |
| 352 | S | 2 | 3 | Me | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |     |
| 353 | S | 3 | 4 | H  | H                                                                                                      | H   |
| 354 | S | 3 | 4 | H  | H                                                                                                      | Me  |
| 355 | S | 3 | 4 | H  | H                                                                                                      | Et  |
| 356 | S | 3 | 4 | H  | H                                                                                                      | Pr  |
| 357 | S | 3 | 4 | H  | H                                                                                                      | iPr |
| 358 | S | 3 | 4 | H  | H                                                                                                      | Bu  |
| 359 | S | 3 | 4 | H  | Me                                                                                                     | Me  |
| 360 | S | 3 | 4 | H  | Me                                                                                                     | Et  |
| 361 | S | 3 | 4 | H  | Me                                                                                                     | Pr  |
| 362 | S | 3 | 4 | H  | Me                                                                                                     | iPr |
| 363 | S | 3 | 4 | H  | Me                                                                                                     | Bu  |
| 364 | S | 3 | 4 | H  | Et                                                                                                     | Et  |
| 365 | S | 3 | 4 | H  | Et                                                                                                     | Pr  |
| 366 | S | 3 | 4 | H  | Et                                                                                                     | iPr |
| 367 | S | 3 | 4 | H  | Et                                                                                                     | Bu  |
| 368 | S | 3 | 4 | H  | Pr                                                                                                     | Pr  |
| 369 | S | 3 | 4 | H  | Pr                                                                                                     | iPr |
| 370 | S | 3 | 4 | H  | Pr                                                                                                     | Bu  |
| 371 | S | 3 | 4 | H  | iPr                                                                                                    | iPr |
| 372 | S | 3 | 4 | H  | iPr                                                                                                    | Bu  |

|     |   |   |   |   |     |                                                                       |
|-----|---|---|---|---|-----|-----------------------------------------------------------------------|
| 373 | S | 3 | 4 | H | Bu  | Bu                                                                    |
| 374 | S | 3 | 4 | H | H   | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                                    |
| 375 | S | 3 | 4 | H | Me  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                                    |
| 376 | S | 3 | 4 | H | Et  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                                    |
| 377 | S | 3 | 4 | H | Pr  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                                    |
| 378 | S | 3 | 4 | H | iPr | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                                    |
| 379 | S | 3 | 4 | H | H   | CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> OH                                |
| 380 | S | 3 | 4 | H | H   | CH(CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> OH                              |
| 381 | S | 3 | 4 | H | H   | CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> OH                |
| 382 | S | 3 | 4 | H | H   | CH(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> OH              |
| 383 | S | 3 | 4 | H | H   | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                       |
| 384 | S | 3 | 4 | H | H   | CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                   |
| 385 | S | 3 | 4 | H | H   | CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   |
| 386 | S | 3 | 4 | H | H   | CH(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> |
| 387 | S | 3 | 4 | H | H   | CH <sub>2</sub> COOH                                                  |
| 388 | S | 3 | 4 | H | H   | CH(CH <sub>3</sub> )COOH                                              |
| 389 | S | 3 | 4 | H | H   | CH(CH <sub>2</sub> OH)COOH                                            |
| 390 | S | 3 | 4 | H | H   | CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )COOH                              |
| 391 | S | 3 | 4 | H | H   | CH(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )COOH                            |
| 392 | S | 3 | 4 | H | H   | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>                                     |
| 393 | S | 3 | 4 | H | H   | CH(CH <sub>3</sub> )CONH <sub>2</sub>                                 |
| 394 | S | 3 | 4 | H | H   | CH(CH <sub>2</sub> OH)CONH <sub>2</sub>                               |
| 395 | S | 3 | 4 | H | H   | CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )CONH <sub>2</sub>                 |
| 396 | S | 3 | 4 | H | H   | CH(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )CONH <sub>2</sub>               |
| 397 | S | 3 | 4 | H | H   | cPr                                                                   |
| 398 | S | 3 | 4 | H | H   | cBu                                                                   |
| 399 | S | 3 | 4 | H | H   | cPen                                                                  |
| 400 | S | 3 | 4 | H | H   | cHex                                                                  |
| 401 | S | 3 | 4 | H | H   | 3-Azt                                                                 |
| 402 | S | 3 | 4 | H | H   | 3-Pyr                                                                 |
| 403 | S | 3 | 4 | H | H   | 3-Pip                                                                 |
| 404 | S | 3 | 4 | H | H   | 4-Pip                                                                 |
| 405 | S | 3 | 4 | H | H   | 2-COOH-Ph                                                             |



|     |   |   |   |   |                                                                                                        |                         |
|-----|---|---|---|---|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| 406 | S | 3 | 4 | H | H                                                                                                      | 2-CONH <sub>2</sub> -Ph |
| 407 | S | 3 | 4 | H | H                                                                                                      | 3-COOH-Ph               |
| 408 | S | 3 | 4 | H | H                                                                                                      | 3-CONH <sub>2</sub> -Ph |
| 409 | S | 3 | 4 | H | H                                                                                                      | 4-COOH-Ph               |
| 410 | S | 3 | 4 | H | H                                                                                                      | 4-CONH <sub>2</sub> -Ph |
| 411 | S | 3 | 4 | H | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                                                     |                         |
| 412 | S | 3 | 4 | H | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                                     |                         |
| 413 | S | 3 | 4 | H | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                     |                         |
| 414 | S | 3 | 4 | H | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                                    |                         |
| 415 | S | 3 | 4 | H | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                                    |                         |
| 416 | S | 3 | 4 | H | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                                   |                         |
| 417 | S | 3 | 4 | H | -CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> -                                                               |                         |
| 418 | S | 3 | 4 | H | -CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                                               |                         |
| 419 | S | 3 | 4 | H | -CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                               |                         |
| 420 | S | 3 | 4 | H | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                               |                         |
| 421 | S | 3 | 4 | H | -CH(COOH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                                                             |                         |
| 422 | S | 3 | 4 | H | -CH(CONH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                                               |                         |
| 423 | S | 3 | 4 | H | -CH(CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                                               |                         |
| 424 | S | 3 | 4 | H | -CH(CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                                 |                         |
| 425 | S | 3 | 4 | H | -CH(COOH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                                             |                         |
| 426 | S | 3 | 4 | H | -CH(CONH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                               |                         |
| 427 | S | 3 | 4 | H | -CH(CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                               |                         |
| 428 | S | 3 | 4 | H | -CH(CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                 |                         |
| 429 | S | 3 | 4 | H | -CH(COOH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                             |                         |
| 430 | S | 3 | 4 | H | -CH(CONH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -               |                         |
| 431 | S | 3 | 4 | H | -CH(CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -               |                         |
| 432 | S | 3 | 4 | H | -CH(CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |                         |
| 433 | S | 3 | 4 | H | -CH <sub>2</sub> CH(COOH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                             |                         |
| 434 | S | 3 | 4 | H | -CH <sub>2</sub> CH(CONH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -               |                         |
| 435 | S | 3 | 4 | H | -CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -               |                         |
| 436 | S | 3 | 4 | H | -CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |                         |
| 437 | S | 3 | 4 | H | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(COOH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                             |                         |
| 438 | S | 3 | 4 | H | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(CONH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -               |                         |

18.07.03

|     |   |   |   |    |                                                                                                        |                                                          |
|-----|---|---|---|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| 439 | S | 3 | 4 | H  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -               |                                                          |
| 440 | S | 3 | 4 | H  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |                                                          |
| 441 | S | 3 | 4 | Me | H                                                                                                      | H                                                        |
| 442 | S | 3 | 4 | Me | H                                                                                                      | Me                                                       |
| 443 | S | 3 | 4 | Me | H                                                                                                      | Et                                                       |
| 444 | S | 3 | 4 | Me | H                                                                                                      | Pr                                                       |
| 445 | S | 3 | 4 | Me | H                                                                                                      | iPr                                                      |
| 446 | S | 3 | 4 | Me | H                                                                                                      | Bu                                                       |
| 447 | S | 3 | 4 | Me | Me                                                                                                     | Me                                                       |
| 448 | S | 3 | 4 | Me | Me                                                                                                     | Et                                                       |
| 449 | S | 3 | 4 | Me | Me                                                                                                     | Pr                                                       |
| 450 | S | 3 | 4 | Me | Me                                                                                                     | iPr                                                      |
| 451 | S | 3 | 4 | Me | Me                                                                                                     | Bu                                                       |
| 452 | S | 3 | 4 | Me | Et                                                                                                     | Et                                                       |
| 453 | S | 3 | 4 | Me | Et                                                                                                     | Pr                                                       |
| 454 | S | 3 | 4 | Me | Et                                                                                                     | iPr                                                      |
| 455 | S | 3 | 4 | Me | Et                                                                                                     | Bu                                                       |
| 456 | S | 3 | 4 | Me | Pr                                                                                                     | Pr                                                       |
| 457 | S | 3 | 4 | Me | Pr                                                                                                     | iPr                                                      |
| 458 | S | 3 | 4 | Me | Pr                                                                                                     | Bu                                                       |
| 459 | S | 3 | 4 | Me | iPr                                                                                                    | iPr                                                      |
| 460 | S | 3 | 4 | Me | iPr                                                                                                    | Bu                                                       |
| 461 | S | 3 | 4 | Me | Bu                                                                                                     | Bu                                                       |
| 462 | S | 3 | 4 | Me | H                                                                                                      | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                       |
| 463 | S | 3 | 4 | Me | Me                                                                                                     | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                       |
| 464 | S | 3 | 4 | Me | Et                                                                                                     | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                       |
| 465 | S | 3 | 4 | Me | Pr                                                                                                     | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                       |
| 466 | S | 3 | 4 | Me | iPr                                                                                                    | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                       |
| 467 | S | 3 | 4 | Me | H                                                                                                      | CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> OH                   |
| 468 | S | 3 | 4 | Me | H                                                                                                      | CH(CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> OH                 |
| 469 | S | 3 | 4 | Me | H                                                                                                      | CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> OH   |
| 470 | S | 3 | 4 | Me | H                                                                                                      | CH(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> OH |
| 471 | S | 3 | 4 | Me | H                                                                                                      | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>          |

|     |   |   |   |    |                                                                                    |                                                                       |
|-----|---|---|---|----|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| 472 | S | 3 | 4 | Me | H                                                                                  | CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                   |
| 473 | S | 3 | 4 | Me | H                                                                                  | CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   |
| 474 | S | 3 | 4 | Me | H                                                                                  | CH(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> |
| 475 | S | 3 | 4 | Me | H                                                                                  | CH <sub>2</sub> COOH                                                  |
| 476 | S | 3 | 4 | Me | H                                                                                  | CH(CH <sub>3</sub> )COOH                                              |
| 477 | S | 3 | 4 | Me | H                                                                                  | CH(CH <sub>2</sub> OH)COOH                                            |
| 478 | S | 3 | 4 | Me | H                                                                                  | CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )COOH                              |
| 479 | S | 3 | 4 | Me | H                                                                                  | CH(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )COOH                            |
| 480 | S | 3 | 4 | Me | H                                                                                  | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>                                     |
| 481 | S | 3 | 4 | Me | H                                                                                  | CH(CH <sub>3</sub> )CONH <sub>2</sub>                                 |
| 482 | S | 3 | 4 | Me | H                                                                                  | CH(CH <sub>2</sub> OH)CONH <sub>2</sub>                               |
| 483 | S | 3 | 4 | Me | H                                                                                  | CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )CONH <sub>2</sub>                 |
| 484 | S | 3 | 4 | Me | H                                                                                  | CH(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )CONH <sub>2</sub>               |
| 485 | S | 3 | 4 | Me | H                                                                                  | cPr                                                                   |
| 486 | S | 3 | 4 | Me | H                                                                                  | cBu                                                                   |
| 487 | S | 3 | 4 | Me | H                                                                                  | cPen                                                                  |
| 488 | S | 3 | 4 | Me | H                                                                                  | cHex                                                                  |
| 489 | S | 3 | 4 | Me | H                                                                                  | 3-Azt                                                                 |
| 490 | S | 3 | 4 | Me | H                                                                                  | 3-Pyr                                                                 |
| 491 | S | 3 | 4 | Me | H                                                                                  | 3-Pip                                                                 |
| 492 | S | 3 | 4 | Me | H                                                                                  | 4-Pip                                                                 |
| 493 | S | 3 | 4 | Me | H                                                                                  | 2-COOH-Ph                                                             |
| 494 | S | 3 | 4 | Me | H                                                                                  | 2-CONH <sub>2</sub> -Ph                                               |
| 495 | S | 3 | 4 | Me | H                                                                                  | 3-COOH-Ph                                                             |
| 496 | S | 3 | 4 | Me | H                                                                                  | 3-CONH <sub>2</sub> -Ph                                               |
| 497 | S | 3 | 4 | Me | H                                                                                  | 4-COOH-Ph                                                             |
| 498 | S | 3 | 4 | Me | H                                                                                  | 4-CONH <sub>2</sub> -Ph                                               |
| 499 | S | 3 | 4 | Me | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                                 |                                                                       |
| 500 | S | 3 | 4 | Me | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                 |                                                                       |
| 501 | S | 3 | 4 | Me | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |                                                                       |
| 502 | S | 3 | 4 | Me | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                |                                                                       |
| 503 | S | 3 | 4 | Me | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                |                                                                       |
| 504 | S | 3 | 4 | Me | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -               |                                                                       |

18.07.03

|     |   |   |   |    |                                                                                                        |     |
|-----|---|---|---|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 505 | S | 3 | 4 | Me | -CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> -                                                               |     |
| 506 | S | 3 | 4 | Me | -CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                                               |     |
| 507 | S | 3 | 4 | Me | -CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                               |     |
| 508 | S | 3 | 4 | Me | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                               |     |
| 509 | S | 3 | 4 | Me | -CH(COOH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                                                             |     |
| 510 | S | 3 | 4 | Me | -CH(CONH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                                               |     |
| 511 | S | 3 | 4 | Me | -CH(CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                                               |     |
| 512 | S | 3 | 4 | Me | -CH(CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                                 |     |
| 513 | S | 3 | 4 | Me | -CH(COOH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                                             |     |
| 514 | S | 3 | 4 | Me | -CH(CONH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                               |     |
| 515 | S | 3 | 4 | Me | -CH(CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                               |     |
| 516 | S | 3 | 4 | Me | -CH(CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                 |     |
| 517 | S | 3 | 4 | Me | -CH(COOH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                             |     |
| 518 | S | 3 | 4 | Me | -CH(CONH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -               |     |
| 519 | S | 3 | 4 | Me | -CH(CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -               |     |
| 520 | S | 3 | 4 | Me | -CH(CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |     |
| 521 | S | 3 | 4 | Me | -CH <sub>2</sub> CH(COOH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                             |     |
| 522 | S | 3 | 4 | Me | -CH <sub>2</sub> CH(CONH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -               |     |
| 523 | S | 3 | 4 | Me | -CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -               |     |
| 524 | S | 3 | 4 | Me | -CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |     |
| 525 | S | 3 | 4 | Me | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(COOH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                             |     |
| 526 | S | 3 | 4 | Me | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(CONH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -               |     |
| 527 | S | 3 | 4 | Me | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -               |     |
| 528 | S | 3 | 4 | Me | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |     |
| 529 | O | 1 | 3 | H  | H                                                                                                      | H   |
| 530 | O | 1 | 3 | H  | H                                                                                                      | Me  |
| 531 | O | 1 | 3 | H  | H                                                                                                      | Et  |
| 532 | O | 1 | 3 | H  | H                                                                                                      | Pr  |
| 533 | O | 1 | 3 | H  | H                                                                                                      | iPr |
| 534 | O | 1 | 3 | H  | H                                                                                                      | Bu  |
| 535 | O | 1 | 3 | H  | Me                                                                                                     | Me  |
| 536 | O | 1 | 3 | H  | Me                                                                                                     | Et  |
| 537 | O | 1 | 3 | H  | Me                                                                                                     | Pr  |

18.07.03

|     |   |   |   |   |     |                                                                       |
|-----|---|---|---|---|-----|-----------------------------------------------------------------------|
| 538 | O | 1 | 3 | H | Me  | iPr                                                                   |
| 539 | O | 1 | 3 | H | Me  | Bu                                                                    |
| 540 | O | 1 | 3 | H | Et  | Et                                                                    |
| 541 | O | 1 | 3 | H | Et  | Pr                                                                    |
| 542 | O | 1 | 3 | H | Et  | iPr                                                                   |
| 543 | O | 1 | 3 | H | Et  | Bu                                                                    |
| 544 | O | 1 | 3 | H | Pr  | Pr                                                                    |
| 545 | O | 1 | 3 | H | Pr  | iPr                                                                   |
| 546 | O | 1 | 3 | H | Pr  | Bu                                                                    |
| 547 | O | 1 | 3 | H | iPr | iPr                                                                   |
| 548 | O | 1 | 3 | H | iPr | Bu                                                                    |
| 549 | O | 1 | 3 | H | Bu  | Bu                                                                    |
| 550 | O | 1 | 3 | H | H   | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                                    |
| 551 | O | 1 | 3 | H | Me  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                                    |
| 552 | O | 1 | 3 | H | Et  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                                    |
| 553 | O | 1 | 3 | H | Pr  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                                    |
| 554 | O | 1 | 3 | H | iPr | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                                    |
| 555 | O | 1 | 3 | H | H   | CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> OH                                |
| 556 | O | 1 | 3 | H | H   | CH(CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> OH                              |
| 557 | O | 1 | 3 | H | H   | CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> OH                |
| 558 | O | 1 | 3 | H | H   | CH(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> OH              |
| 559 | O | 1 | 3 | H | H   | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                       |
| 560 | O | 1 | 3 | H | H   | CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                   |
| 561 | O | 1 | 3 | H | H   | CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   |
| 562 | O | 1 | 3 | H | H   | CH(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> |
| 563 | O | 1 | 3 | H | H   | CH <sub>2</sub> COOH                                                  |
| 564 | O | 1 | 3 | H | H   | CH(CH <sub>3</sub> )COOH                                              |
| 565 | O | 1 | 3 | H | H   | CH(CH <sub>2</sub> OH)COOH                                            |
| 566 | O | 1 | 3 | H | H   | CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )COOH                              |
| 567 | O | 1 | 3 | H | H   | CH(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )COOH                            |
| 568 | O | 1 | 3 | H | H   | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>                                     |
| 569 | O | 1 | 3 | H | H   | CH(CH <sub>3</sub> )CONH <sub>2</sub>                                 |
| 570 | O | 1 | 3 | H | H   | CH(CH <sub>2</sub> OH)CONH <sub>2</sub>                               |

|     |   |   |   |   |                                                                                    |                                                         |
|-----|---|---|---|---|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| 571 | O | 1 | 3 | H | H                                                                                  | CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )CONH <sub>2</sub>   |
| 572 | O | 1 | 3 | H | H                                                                                  | CH(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )CONH <sub>2</sub> |
| 573 | O | 1 | 3 | H | H                                                                                  | cPr                                                     |
| 574 | O | 1 | 3 | H | H                                                                                  | cBu                                                     |
| 575 | O | 1 | 3 | H | H                                                                                  | cPen                                                    |
| 576 | O | 1 | 3 | H | H                                                                                  | cHex                                                    |
| 577 | O | 1 | 3 | H | H                                                                                  | 3-Azt                                                   |
| 578 | O | 1 | 3 | H | H                                                                                  | 3-Pyr                                                   |
| 579 | O | 1 | 3 | H | H                                                                                  | 3-Pip                                                   |
| 580 | O | 1 | 3 | H | H                                                                                  | 4-Pip                                                   |
| 581 | O | 1 | 3 | H | H                                                                                  | 2-COOH-Ph                                               |
| 582 | O | 1 | 3 | H | H                                                                                  | 2-CONH <sub>2</sub> -Ph                                 |
| 583 | O | 1 | 3 | H | H                                                                                  | 3-COOH-Ph                                               |
| 584 | O | 1 | 3 | H | H                                                                                  | 3-CONH <sub>2</sub> -Ph                                 |
| 585 | O | 1 | 3 | H | H                                                                                  | 4-COOH-Ph                                               |
| 586 | O | 1 | 3 | H | H                                                                                  | 4-CONH <sub>2</sub> -Ph                                 |
| 587 | O | 1 | 3 | H | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                                 |                                                         |
| 588 | O | 1 | 3 | H | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                 |                                                         |
| 589 | O | 1 | 3 | H | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |                                                         |
| 590 | O | 1 | 3 | H | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                |                                                         |
| 591 | O | 1 | 3 | H | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                |                                                         |
| 592 | O | 1 | 3 | H | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -               |                                                         |
| 593 | O | 1 | 3 | H | -CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> -                                           |                                                         |
| 594 | O | 1 | 3 | H | -CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                           |                                                         |
| 595 | O | 1 | 3 | H | -CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -           |                                                         |
| 596 | O | 1 | 3 | H | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -           |                                                         |
| 597 | O | 1 | 3 | H | -CH(COOH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                                         |                                                         |
| 598 | O | 1 | 3 | H | -CH(CONH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                           |                                                         |
| 599 | O | 1 | 3 | H | -CH(CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                           |                                                         |
| 600 | O | 1 | 3 | H | -CH(CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -             |                                                         |
| 601 | O | 1 | 3 | H | -CH(COOH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                         |                                                         |
| 602 | O | 1 | 3 | H | -CH(CONH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -           |                                                         |
| 603 | O | 1 | 3 | H | -CH(CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -           |                                                         |

|     |   |   |   |    |                                                                                                        |     |
|-----|---|---|---|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 604 | O | 1 | 3 | H  | -CH(CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                 |     |
| 605 | O | 1 | 3 | H  | -CH(COOH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                             |     |
| 606 | O | 1 | 3 | H  | -CH(CONH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -               |     |
| 607 | O | 1 | 3 | H  | -CH(CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -               |     |
| 608 | O | 1 | 3 | H  | -CH(CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |     |
| 609 | O | 1 | 3 | H  | -CH <sub>2</sub> CH(COOH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                             |     |
| 610 | O | 1 | 3 | H  | -CH <sub>2</sub> CH(CONH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -               |     |
| 611 | O | 1 | 3 | H  | -CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -               |     |
| 612 | O | 1 | 3 | H  | -CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |     |
| 613 | O | 1 | 3 | H  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(COOH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                             |     |
| 614 | O | 1 | 3 | H  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(CONH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -               |     |
| 615 | O | 1 | 3 | H  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -               |     |
| 616 | O | 1 | 3 | H  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |     |
| 617 | O | 1 | 3 | Me | H                                                                                                      | H   |
| 618 | O | 1 | 3 | Me | H                                                                                                      | Me  |
| 619 | O | 1 | 3 | Me | H                                                                                                      | Et  |
| 620 | O | 1 | 3 | Me | H                                                                                                      | Pr  |
| 621 | O | 1 | 3 | Me | H                                                                                                      | iPr |
| 622 | O | 1 | 3 | Me | H                                                                                                      | Bu  |
| 623 | O | 1 | 3 | Me | Me                                                                                                     | Me  |
| 624 | O | 1 | 3 | Me | Me                                                                                                     | Et  |
| 625 | O | 1 | 3 | Me | Me                                                                                                     | Pr  |
| 626 | O | 1 | 3 | Me | Me                                                                                                     | iPr |
| 627 | O | 1 | 3 | Me | Me                                                                                                     | Bu  |
| 628 | O | 1 | 3 | Me | Et                                                                                                     | Et  |
| 629 | O | 1 | 3 | Me | Et                                                                                                     | Pr  |
| 630 | O | 1 | 3 | Me | Et                                                                                                     | iPr |
| 631 | O | 1 | 3 | Me | Et                                                                                                     | Bu  |
| 632 | O | 1 | 3 | Me | Pr                                                                                                     | Pr  |
| 633 | O | 1 | 3 | Me | Pr                                                                                                     | iPr |
| 634 | O | 1 | 3 | Me | Pr                                                                                                     | Bu  |
| 635 | O | 1 | 3 | Me | iPr                                                                                                    | iPr |
| 636 | O | 1 | 3 | Me | iPr                                                                                                    | Bu  |

|     |   |   |   |    |     |                                                                       |
|-----|---|---|---|----|-----|-----------------------------------------------------------------------|
| 637 | O | 1 | 3 | Me | Bu  | Bu                                                                    |
| 638 | O | 1 | 3 | Me | H   | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                                    |
| 639 | O | 1 | 3 | Me | Me  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                                    |
| 640 | O | 1 | 3 | Me | Et  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                                    |
| 641 | O | 1 | 3 | Me | Pr  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                                    |
| 642 | O | 1 | 3 | Me | iPr | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                                    |
| 643 | O | 1 | 3 | Me | H   | CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> OH                                |
| 644 | O | 1 | 3 | Me | H   | CH(CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> OH                              |
| 645 | O | 1 | 3 | Me | H   | CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> OH                |
| 646 | O | 1 | 3 | Me | H   | CH(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> OH              |
| 647 | O | 1 | 3 | Me | H   | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                       |
| 648 | O | 1 | 3 | Me | H   | CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                   |
| 649 | O | 1 | 3 | Me | H   | CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   |
| 650 | O | 1 | 3 | Me | H   | CH(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> |
| 651 | O | 1 | 3 | Me | H   | CH <sub>2</sub> COOH                                                  |
| 652 | O | 1 | 3 | Me | H   | CH(CH <sub>3</sub> )COOH                                              |
| 653 | O | 1 | 3 | Me | H   | CH(CH <sub>2</sub> OH)COOH                                            |
| 654 | O | 1 | 3 | Me | H   | CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )COOH                              |
| 655 | O | 1 | 3 | Me | H   | CH(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )COOH                            |
| 656 | O | 1 | 3 | Me | H   | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>                                     |
| 657 | O | 1 | 3 | Me | H   | CH(CH <sub>3</sub> )CONH <sub>2</sub>                                 |
| 658 | O | 1 | 3 | Me | H   | CH(CH <sub>2</sub> OH)CONH <sub>2</sub>                               |
| 659 | O | 1 | 3 | Me | H   | CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )CONH <sub>2</sub>                 |
| 660 | O | 1 | 3 | Me | H   | CH(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )CONH <sub>2</sub>               |
| 661 | O | 1 | 3 | Me | H   | cPr                                                                   |
| 662 | O | 1 | 3 | Me | H   | cBu                                                                   |
| 663 | O | 1 | 3 | Me | H   | cPen                                                                  |
| 664 | O | 1 | 3 | Me | H   | cHex                                                                  |
| 665 | O | 1 | 3 | Me | H   | 3-Azt                                                                 |
| 666 | O | 1 | 3 | Me | H   | 3-Pyr                                                                 |
| 667 | O | 1 | 3 | Me | H   | 3-Pip                                                                 |
| 668 | O | 1 | 3 | Me | H   | 4-Pip                                                                 |
| 669 | O | 1 | 3 | Me | H   | 2-COOH-Ph                                                             |



|     |   |   |   |    |                                                                                                        |                         |
|-----|---|---|---|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| 670 | O | 1 | 3 | Me | H                                                                                                      | 2-CONH <sub>2</sub> -Ph |
| 671 | O | 1 | 3 | Me | H                                                                                                      | 3-COOH-Ph               |
| 672 | O | 1 | 3 | Me | H                                                                                                      | 3-CONH <sub>2</sub> -Ph |
| 673 | O | 1 | 3 | Me | H                                                                                                      | 4-COOH-Ph               |
| 674 | O | 1 | 3 | Me | H                                                                                                      | 4-CONH <sub>2</sub> -Ph |
| 675 | O | 1 | 3 | Me | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                                                     |                         |
| 676 | O | 1 | 3 | Me | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                                     |                         |
| 677 | O | 1 | 3 | Me | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                     |                         |
| 678 | O | 1 | 3 | Me | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                                    |                         |
| 679 | O | 1 | 3 | Me | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                                    |                         |
| 680 | O | 1 | 3 | Me | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                                   |                         |
| 681 | O | 1 | 3 | Me | -CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> -                                                               |                         |
| 682 | O | 1 | 3 | Me | -CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                                               |                         |
| 683 | O | 1 | 3 | Me | -CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                               |                         |
| 684 | O | 1 | 3 | Me | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                               |                         |
| 685 | O | 1 | 3 | Me | -CH(COOH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                                                             |                         |
| 686 | O | 1 | 3 | Me | -CH(CONH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                                               |                         |
| 687 | O | 1 | 3 | Me | -CH(CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                                               |                         |
| 688 | O | 1 | 3 | Me | -CH(CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                                 |                         |
| 689 | O | 1 | 3 | Me | -CH(COOH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                                             |                         |
| 690 | O | 1 | 3 | Me | -CH(CONH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                               |                         |
| 691 | O | 1 | 3 | Me | -CH(CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                               |                         |
| 692 | O | 1 | 3 | Me | -CH(CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                 |                         |
| 693 | O | 1 | 3 | Me | -CH(COOH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                             |                         |
| 694 | O | 1 | 3 | Me | -CH(CONH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -               |                         |
| 695 | O | 1 | 3 | Me | -CH(CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -               |                         |
| 696 | O | 1 | 3 | Me | -CH(CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |                         |
| 697 | O | 1 | 3 | Me | -CH <sub>2</sub> CH(COOH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                             |                         |
| 698 | O | 1 | 3 | Me | -CH <sub>2</sub> CH(CONH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -               |                         |
| 699 | O | 1 | 3 | Me | -CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -               |                         |
| 700 | O | 1 | 3 | Me | -CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |                         |
| 701 | O | 1 | 3 | Me | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(COOH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                             |                         |
| 702 | O | 1 | 3 | Me | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(CONH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -               |                         |

18.07.03

|     |   |   |   |    |                                                                                                        |                                                          |
|-----|---|---|---|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| 703 | O | 1 | 3 | Me | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -               |                                                          |
| 704 | O | 1 | 3 | Me | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |                                                          |
| 705 | O | 2 | 3 | H  | H                                                                                                      | H                                                        |
| 706 | O | 2 | 3 | H  | H                                                                                                      | Me                                                       |
| 707 | O | 2 | 3 | H  | H                                                                                                      | Et                                                       |
| 708 | O | 2 | 3 | H  | H                                                                                                      | Pr                                                       |
| 709 | O | 2 | 3 | H  | H                                                                                                      | iPr                                                      |
| 710 | O | 2 | 3 | H  | H                                                                                                      | Bu                                                       |
| 711 | O | 2 | 3 | H  | Me                                                                                                     | Me                                                       |
| 712 | O | 2 | 3 | H  | Me                                                                                                     | Et                                                       |
| 713 | O | 2 | 3 | H  | Me                                                                                                     | Pr                                                       |
| 714 | O | 2 | 3 | H  | Me                                                                                                     | iPr                                                      |
| 715 | O | 2 | 3 | H  | Me                                                                                                     | Bu                                                       |
| 716 | O | 2 | 3 | H  | Et                                                                                                     | Et                                                       |
| 717 | O | 2 | 3 | H  | Et                                                                                                     | Pr                                                       |
| 718 | O | 2 | 3 | H  | Et                                                                                                     | iPr                                                      |
| 719 | O | 2 | 3 | H  | Et                                                                                                     | Bu                                                       |
| 720 | O | 2 | 3 | H  | Pr                                                                                                     | Pr                                                       |
| 721 | O | 2 | 3 | H  | Pr                                                                                                     | iPr                                                      |
| 722 | O | 2 | 3 | H  | Pr                                                                                                     | Bu                                                       |
| 723 | O | 2 | 3 | H  | iPr                                                                                                    | iPr                                                      |
| 724 | O | 2 | 3 | H  | iPr                                                                                                    | Bu                                                       |
| 725 | O | 2 | 3 | H  | Bu                                                                                                     | Bu                                                       |
| 726 | O | 2 | 3 | H  | H                                                                                                      | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                       |
| 727 | O | 2 | 3 | H  | Me                                                                                                     | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                       |
| 728 | O | 2 | 3 | H  | Et                                                                                                     | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                       |
| 729 | O | 2 | 3 | H  | Pr                                                                                                     | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                       |
| 730 | O | 2 | 3 | H  | iPr                                                                                                    | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                       |
| 731 | O | 2 | 3 | H  | H                                                                                                      | CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> OH                   |
| 732 | O | 2 | 3 | H  | H                                                                                                      | CH(CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> OH                 |
| 733 | O | 2 | 3 | H  | H                                                                                                      | CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> OH   |
| 734 | O | 2 | 3 | H  | H                                                                                                      | CH(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> OH |
| 735 | O | 2 | 3 | H  | H                                                                                                      | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>          |

18.07.03

|     |   |   |   |   |                                                                                    |                                                                       |
|-----|---|---|---|---|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| 736 | O | 2 | 3 | H | H                                                                                  | CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                   |
| 737 | O | 2 | 3 | H | H                                                                                  | CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   |
| 738 | O | 2 | 3 | H | H                                                                                  | CH(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> |
| 739 | O | 2 | 3 | H | H                                                                                  | CH <sub>2</sub> COOH                                                  |
| 740 | O | 2 | 3 | H | H                                                                                  | CH(CH <sub>3</sub> )COOH                                              |
| 741 | O | 2 | 3 | H | H                                                                                  | CH(CH <sub>2</sub> OH)COOH                                            |
| 742 | O | 2 | 3 | H | H                                                                                  | CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )COOH                              |
| 743 | O | 2 | 3 | H | H                                                                                  | CH(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )COOH                            |
| 744 | O | 2 | 3 | H | H                                                                                  | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>                                     |
| 745 | O | 2 | 3 | H | H                                                                                  | CH(CH <sub>3</sub> )CONH <sub>2</sub>                                 |
| 746 | O | 2 | 3 | H | H                                                                                  | CH(CH <sub>2</sub> OH)CONH <sub>2</sub>                               |
| 747 | O | 2 | 3 | H | H                                                                                  | CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )CONH <sub>2</sub>                 |
| 748 | O | 2 | 3 | H | H                                                                                  | CH(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )CONH <sub>2</sub>               |
| 749 | O | 2 | 3 | H | H                                                                                  | cPr                                                                   |
| 750 | O | 2 | 3 | H | H                                                                                  | cBu                                                                   |
| 751 | O | 2 | 3 | H | H                                                                                  | cPen                                                                  |
| 752 | O | 2 | 3 | H | H                                                                                  | cHex                                                                  |
| 753 | O | 2 | 3 | H | H                                                                                  | 3-Azt                                                                 |
| 754 | O | 2 | 3 | H | H                                                                                  | 3-Pyr                                                                 |
| 755 | O | 2 | 3 | H | H                                                                                  | 3-Pip                                                                 |
| 756 | O | 2 | 3 | H | H                                                                                  | 4-Pip                                                                 |
| 757 | O | 2 | 3 | H | H                                                                                  | 2-COOH-Ph                                                             |
| 758 | O | 2 | 3 | H | H                                                                                  | 2-CONH <sub>2</sub> -Ph                                               |
| 759 | O | 2 | 3 | H | H                                                                                  | 3-COOH-Ph                                                             |
| 760 | O | 2 | 3 | H | H                                                                                  | 3-CONH <sub>2</sub> -Ph                                               |
| 761 | O | 2 | 3 | H | H                                                                                  | 4-COOH-Ph                                                             |
| 762 | O | 2 | 3 | H | H                                                                                  | 4-CONH <sub>2</sub> -Ph                                               |
| 763 | O | 2 | 3 | H | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                                 |                                                                       |
| 764 | O | 2 | 3 | H | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                 |                                                                       |
| 765 | O | 2 | 3 | H | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |                                                                       |
| 766 | O | 2 | 3 | H | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                |                                                                       |
| 767 | O | 2 | 3 | H | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                |                                                                       |
| 768 | O | 2 | 3 | H | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -               |                                                                       |

18.07.03

|     |   |   |   |    |                                                                                                        |     |
|-----|---|---|---|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 769 | O | 2 | 3 | H  | -CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> -                                                               |     |
| 770 | O | 2 | 3 | H  | -CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                                               |     |
| 771 | O | 2 | 3 | H  | -CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                               |     |
| 772 | O | 2 | 3 | H  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                               |     |
| 773 | O | 2 | 3 | H  | -CH(COOH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                                                             |     |
| 774 | O | 2 | 3 | H  | -CH(CONH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                                               |     |
| 775 | O | 2 | 3 | H  | -CH(CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                                               |     |
| 776 | O | 2 | 3 | H  | -CH(CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                                 |     |
| 777 | O | 2 | 3 | H  | -CH(COOH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                                             |     |
| 778 | O | 2 | 3 | H  | -CH(CONH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                               |     |
| 779 | O | 2 | 3 | H  | -CH(CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                               |     |
| 780 | O | 2 | 3 | H  | -CH(CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                 |     |
| 781 | O | 2 | 3 | H  | -CH(COOH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                             |     |
| 782 | O | 2 | 3 | H  | -CH(CONH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -               |     |
| 783 | O | 2 | 3 | H  | -CH(CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -               |     |
| 784 | O | 2 | 3 | H  | -CH(CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |     |
| 785 | O | 2 | 3 | H  | -CH <sub>2</sub> CH(COOH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                             |     |
| 786 | O | 2 | 3 | H  | -CH <sub>2</sub> CH(CONH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -               |     |
| 787 | O | 2 | 3 | H  | -CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -               |     |
| 788 | O | 2 | 3 | H  | -CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |     |
| 789 | O | 2 | 3 | H  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(COOH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                             |     |
| 790 | O | 2 | 3 | H  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(CONH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -               |     |
| 791 | O | 2 | 3 | H  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -               |     |
| 792 | O | 2 | 3 | H  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |     |
| 793 | O | 2 | 3 | Me | H                                                                                                      | H   |
| 794 | O | 2 | 3 | Me | H                                                                                                      | Me  |
| 795 | O | 2 | 3 | Me | H                                                                                                      | Et  |
| 796 | O | 2 | 3 | Me | H                                                                                                      | Pr  |
| 797 | O | 2 | 3 | Me | H                                                                                                      | iPr |
| 798 | O | 2 | 3 | Me | H                                                                                                      | Bu  |
| 799 | O | 2 | 3 | Me | Me                                                                                                     | Me  |
| 800 | O | 2 | 3 | Me | Me                                                                                                     | Et  |
| 801 | O | 2 | 3 | Me | Me                                                                                                     | Pr  |

18.07.03

|     |   |   |   |    |     |                                                                       |
|-----|---|---|---|----|-----|-----------------------------------------------------------------------|
| 802 | O | 2 | 3 | Me | Me  | iPr                                                                   |
| 803 | O | 2 | 3 | Me | Me  | Bu                                                                    |
| 804 | O | 2 | 3 | Me | Et  | Et                                                                    |
| 805 | O | 2 | 3 | Me | Et  | Pr                                                                    |
| 806 | O | 2 | 3 | Me | Et  | iPr                                                                   |
| 807 | O | 2 | 3 | Me | Et  | Bu                                                                    |
| 808 | O | 2 | 3 | Me | Pr  | Pr                                                                    |
| 809 | O | 2 | 3 | Me | Pr  | iPr                                                                   |
| 810 | O | 2 | 3 | Me | Pr  | Bu                                                                    |
| 811 | O | 2 | 3 | Me | iPr | iPr                                                                   |
| 812 | O | 2 | 3 | Me | iPr | Bu                                                                    |
| 813 | O | 2 | 3 | Me | Bu  | Bu                                                                    |
| 814 | O | 2 | 3 | Me | H   | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                                    |
| 815 | O | 2 | 3 | Me | Me  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                                    |
| 816 | O | 2 | 3 | Me | Et  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                                    |
| 817 | O | 2 | 3 | Me | Pr  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                                    |
| 818 | O | 2 | 3 | Me | iPr | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                                    |
| 819 | O | 2 | 3 | Me | H   | CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> OH                                |
| 820 | O | 2 | 3 | Me | H   | CH(CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> OH                              |
| 821 | O | 2 | 3 | Me | H   | CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> OH                |
| 822 | O | 2 | 3 | Me | H   | CH(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> OH              |
| 823 | O | 2 | 3 | Me | H   | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                       |
| 824 | O | 2 | 3 | Me | H   | CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                   |
| 825 | O | 2 | 3 | Me | H   | CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   |
| 826 | O | 2 | 3 | Me | H   | CH(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> |
| 827 | O | 2 | 3 | Me | H   | CH <sub>2</sub> COOH                                                  |
| 828 | O | 2 | 3 | Me | H   | CH(CH <sub>3</sub> )COOH                                              |
| 829 | O | 2 | 3 | Me | H   | CH(CH <sub>2</sub> OH)COOH                                            |
| 830 | O | 2 | 3 | Me | H   | CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )COOH                              |
| 831 | O | 2 | 3 | Me | H   | CH(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )COOH                            |
| 832 | O | 2 | 3 | Me | H   | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>                                     |
| 833 | O | 2 | 3 | Me | H   | CH(CH <sub>3</sub> )CONH <sub>2</sub>                                 |
| 834 | O | 2 | 3 | Me | H   | CH(CH <sub>2</sub> OH)CONH <sub>2</sub>                               |

18.07.03

|     |   |   |   |    |                                                                                    |                                                         |
|-----|---|---|---|----|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| 835 | O | 2 | 3 | Me | H                                                                                  | CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )CONH <sub>2</sub>   |
| 836 | O | 2 | 3 | Me | H                                                                                  | CH(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )CONH <sub>2</sub> |
| 837 | O | 2 | 3 | Me | H                                                                                  | cPr                                                     |
| 838 | O | 2 | 3 | Me | H                                                                                  | cBu                                                     |
| 839 | O | 2 | 3 | Me | H                                                                                  | cPen                                                    |
| 840 | O | 2 | 3 | Me | H                                                                                  | cHex                                                    |
| 841 | O | 2 | 3 | Me | H                                                                                  | 3-Azt                                                   |
| 842 | O | 2 | 3 | Me | H                                                                                  | 3-Pyr                                                   |
| 843 | O | 2 | 3 | Me | H                                                                                  | 3-Pip                                                   |
| 844 | O | 2 | 3 | Me | H                                                                                  | 4-Pip                                                   |
| 845 | O | 2 | 3 | Me | H                                                                                  | 2-COOH-Ph                                               |
| 846 | O | 2 | 3 | Me | H                                                                                  | 2-CONH <sub>2</sub> -Ph                                 |
| 847 | O | 2 | 3 | Me | H                                                                                  | 3-COOH-Ph                                               |
| 848 | O | 2 | 3 | Me | H                                                                                  | 3-CONH <sub>2</sub> -Ph                                 |
| 849 | O | 2 | 3 | Me | H                                                                                  | 4-COOH-Ph                                               |
| 850 | O | 2 | 3 | Me | H                                                                                  | 4-CONH <sub>2</sub> -Ph                                 |
| 851 | O | 2 | 3 | Me | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                                 |                                                         |
| 852 | O | 2 | 3 | Me | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                 |                                                         |
| 853 | O | 2 | 3 | Me | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |                                                         |
| 854 | O | 2 | 3 | Me | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                |                                                         |
| 855 | O | 2 | 3 | Me | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                |                                                         |
| 856 | O | 2 | 3 | Me | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -               |                                                         |
| 857 | O | 2 | 3 | Me | -CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> -                                           |                                                         |
| 858 | O | 2 | 3 | Me | -CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                           |                                                         |
| 859 | O | 2 | 3 | Me | -CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -           |                                                         |
| 860 | O | 2 | 3 | Me | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -           |                                                         |
| 861 | O | 2 | 3 | Me | -CH(COOH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                                         |                                                         |
| 862 | O | 2 | 3 | Me | -CH(CONH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                           |                                                         |
| 863 | O | 2 | 3 | Me | -CH(CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                           |                                                         |
| 864 | O | 2 | 3 | Me | -CH(CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -             |                                                         |
| 865 | O | 2 | 3 | Me | -CH(COOH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                         |                                                         |
| 866 | O | 2 | 3 | Me | -CH(CONH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -           |                                                         |
| 867 | O | 2 | 3 | Me | -CH(CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -           |                                                         |

18.07.03

|     |   |   |   |    |                                                                                                        |     |
|-----|---|---|---|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 868 | O | 2 | 3 | Me | -CH(CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                 |     |
| 869 | O | 2 | 3 | Me | -CH(COOH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                             |     |
| 870 | O | 2 | 3 | Me | -CH(CONH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -               |     |
| 871 | O | 2 | 3 | Me | -CH(CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -               |     |
| 872 | O | 2 | 3 | Me | -CH(CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |     |
| 873 | O | 2 | 3 | Me | -CH <sub>2</sub> CH(COOH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                             |     |
| 874 | O | 2 | 3 | Me | -CH <sub>2</sub> CH(CONH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -               |     |
| 875 | O | 2 | 3 | Me | -CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -               |     |
| 876 | O | 2 | 3 | Me | -CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |     |
| 877 | O | 2 | 3 | Me | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(COOH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                             |     |
| 878 | O | 2 | 3 | Me | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(CONH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -               |     |
| 879 | O | 2 | 3 | Me | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -               |     |
| 880 | O | 2 | 3 | Me | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |     |
| 881 | O | 3 | 4 | H  | H                                                                                                      | H   |
| 882 | O | 3 | 4 | H  | H                                                                                                      | Me  |
| 883 | O | 3 | 4 | H  | H                                                                                                      | Et  |
| 884 | O | 3 | 4 | H  | H                                                                                                      | Pr  |
| 885 | O | 3 | 4 | H  | H                                                                                                      | iPr |
| 886 | O | 3 | 4 | H  | H                                                                                                      | Bu  |
| 887 | O | 3 | 4 | H  | Me                                                                                                     | Me  |
| 888 | O | 3 | 4 | H  | Me                                                                                                     | Et  |
| 889 | O | 3 | 4 | H  | Me                                                                                                     | Pr  |
| 890 | O | 3 | 4 | H  | Me                                                                                                     | iPr |
| 891 | O | 3 | 4 | H  | Me                                                                                                     | Bu  |
| 892 | O | 3 | 4 | H  | Et                                                                                                     | Et  |
| 893 | O | 3 | 4 | H  | Et                                                                                                     | Pr  |
| 894 | O | 3 | 4 | H  | Et                                                                                                     | iPr |
| 895 | O | 3 | 4 | H  | Et                                                                                                     | Bu  |
| 896 | O | 3 | 4 | H  | Pr                                                                                                     | Pr  |
| 897 | O | 3 | 4 | H  | Pr                                                                                                     | iPr |
| 898 | O | 3 | 4 | H  | Pr                                                                                                     | Bu  |
| 899 | O | 3 | 4 | H  | iPr                                                                                                    | iPr |
| 900 | O | 3 | 4 | H  | iPr                                                                                                    | Bu  |

18.07.03

|     |   |   |   |   |     |                                                                       |
|-----|---|---|---|---|-----|-----------------------------------------------------------------------|
| 901 | O | 3 | 4 | H | Bu  | Bu                                                                    |
| 902 | O | 3 | 4 | H | H   | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                                    |
| 903 | O | 3 | 4 | H | Me  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                                    |
| 904 | O | 3 | 4 | H | Et  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                                    |
| 905 | O | 3 | 4 | H | Pr  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                                    |
| 906 | O | 3 | 4 | H | iPr | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                                    |
| 907 | O | 3 | 4 | H | H   | CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> OH                                |
| 908 | O | 3 | 4 | H | H   | CH(CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> OH                              |
| 909 | O | 3 | 4 | H | H   | CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> OH                |
| 910 | O | 3 | 4 | H | H   | CH(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> OH              |
| 911 | O | 3 | 4 | H | H   | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                       |
| 912 | O | 3 | 4 | H | H   | CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                   |
| 913 | O | 3 | 4 | H | H   | CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   |
| 914 | O | 3 | 4 | H | H   | CH(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> |
| 915 | O | 3 | 4 | H | H   | CH <sub>2</sub> COOH                                                  |
| 916 | O | 3 | 4 | H | H   | CH(CH <sub>3</sub> )COOH                                              |
| 917 | O | 3 | 4 | H | H   | CH(CH <sub>2</sub> OH)COOH                                            |
| 918 | O | 3 | 4 | H | H   | CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )COOH                              |
| 919 | O | 3 | 4 | H | H   | CH(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )COOH                            |
| 920 | O | 3 | 4 | H | H   | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>                                     |
| 921 | O | 3 | 4 | H | H   | CH(CH <sub>3</sub> )CONH <sub>2</sub>                                 |
| 922 | O | 3 | 4 | H | H   | CH(CH <sub>2</sub> OH)CONH <sub>2</sub>                               |
| 923 | O | 3 | 4 | H | H   | CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )CONH <sub>2</sub>                 |
| 924 | O | 3 | 4 | H | H   | CH(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )CONH <sub>2</sub>               |
| 925 | O | 3 | 4 | H | H   | cPr                                                                   |
| 926 | O | 3 | 4 | H | H   | cBu                                                                   |
| 927 | O | 3 | 4 | H | H   | cPen                                                                  |
| 928 | O | 3 | 4 | H | H   | cHex                                                                  |
| 929 | O | 3 | 4 | H | H   | 3-Azt                                                                 |
| 930 | O | 3 | 4 | H | H   | 3-Pyr                                                                 |
| 931 | O | 3 | 4 | H | H   | 3-Pip                                                                 |
| 932 | O | 3 | 4 | H | H   | 4-Pip                                                                 |
| 933 | O | 3 | 4 | H | H   | 2-COOH-Ph                                                             |



|     |   |   |   |   |                                                                                                        |                         |
|-----|---|---|---|---|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| 934 | O | 3 | 4 | H | H                                                                                                      | 2-CONH <sub>2</sub> -Ph |
| 935 | O | 3 | 4 | H | H                                                                                                      | 3-COOH-Ph               |
| 936 | O | 3 | 4 | H | H                                                                                                      | 3-CONH <sub>2</sub> -Ph |
| 937 | O | 3 | 4 | H | H                                                                                                      | 4-COOH-Ph               |
| 938 | O | 3 | 4 | H | H                                                                                                      | 4-CONH <sub>2</sub> -Ph |
| 939 | O | 3 | 4 | H | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                                                     |                         |
| 940 | O | 3 | 4 | H | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                                     |                         |
| 941 | O | 3 | 4 | H | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                     |                         |
| 942 | O | 3 | 4 | H | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                                    |                         |
| 943 | O | 3 | 4 | H | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                                    |                         |
| 944 | O | 3 | 4 | H | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                                   |                         |
| 945 | O | 3 | 4 | H | -CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> -                                                               |                         |
| 946 | O | 3 | 4 | H | -CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                                               |                         |
| 947 | O | 3 | 4 | H | -CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                               |                         |
| 948 | O | 3 | 4 | H | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                               |                         |
| 949 | O | 3 | 4 | H | -CH(COOH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                                                             |                         |
| 950 | O | 3 | 4 | H | -CH(CONH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                                               |                         |
| 951 | O | 3 | 4 | H | -CH(CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                                               |                         |
| 952 | O | 3 | 4 | H | -CH(CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                                 |                         |
| 953 | O | 3 | 4 | H | -CH(COOH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                                             |                         |
| 954 | O | 3 | 4 | H | -CH(CONH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                               |                         |
| 955 | O | 3 | 4 | H | -CH(CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                               |                         |
| 956 | O | 3 | 4 | H | -CH(CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                 |                         |
| 957 | O | 3 | 4 | H | -CH(COOH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                             |                         |
| 958 | O | 3 | 4 | H | -CH(CONH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -               |                         |
| 959 | O | 3 | 4 | H | -CH(CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -               |                         |
| 960 | O | 3 | 4 | H | -CH(CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |                         |
| 961 | O | 3 | 4 | H | -CH <sub>2</sub> CH(COOH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                             |                         |
| 962 | O | 3 | 4 | H | -CH <sub>2</sub> CH(CONH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -               |                         |
| 963 | O | 3 | 4 | H | -CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -               |                         |
| 964 | O | 3 | 4 | H | -CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |                         |
| 965 | O | 3 | 4 | H | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(COOH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                             |                         |
| 966 | O | 3 | 4 | H | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(CONH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -               |                         |

18.07.03

|     |   |   |   |    |                                                                                                        |                                                          |
|-----|---|---|---|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| 967 | O | 3 | 4 | H  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -               |                                                          |
| 968 | O | 3 | 4 | H  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |                                                          |
| 969 | O | 3 | 4 | Me | H                                                                                                      | H                                                        |
| 970 | O | 3 | 4 | Me | H                                                                                                      | Me                                                       |
| 971 | O | 3 | 4 | Me | H                                                                                                      | Et                                                       |
| 972 | O | 3 | 4 | Me | H                                                                                                      | Pr                                                       |
| 973 | O | 3 | 4 | Me | H                                                                                                      | iPr                                                      |
| 974 | O | 3 | 4 | Me | H                                                                                                      | Bu                                                       |
| 975 | O | 3 | 4 | Me | Me                                                                                                     | Me                                                       |
| 976 | O | 3 | 4 | Me | Me                                                                                                     | Et                                                       |
| 977 | O | 3 | 4 | Me | Me                                                                                                     | Pr                                                       |
| 978 | O | 3 | 4 | Me | Me                                                                                                     | iPr                                                      |
| 979 | O | 3 | 4 | Me | Me                                                                                                     | Bu                                                       |
| 980 | O | 3 | 4 | Me | Et                                                                                                     | Et                                                       |
| 981 | O | 3 | 4 | Me | Et                                                                                                     | Pr                                                       |
| 982 | O | 3 | 4 | Me | Et                                                                                                     | iPr                                                      |
| 983 | O | 3 | 4 | Me | Et                                                                                                     | Bu                                                       |
| 984 | O | 3 | 4 | Me | Pr                                                                                                     | Pr                                                       |
| 985 | O | 3 | 4 | Me | Pr                                                                                                     | iPr                                                      |
| 986 | O | 3 | 4 | Me | Pr                                                                                                     | Bu                                                       |
| 987 | O | 3 | 4 | Me | iPr                                                                                                    | iPr                                                      |
| 988 | O | 3 | 4 | Me | iPr                                                                                                    | Bu                                                       |
| 989 | O | 3 | 4 | Me | Bu                                                                                                     | Bu                                                       |
| 990 | O | 3 | 4 | Me | H                                                                                                      | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                       |
| 991 | O | 3 | 4 | Me | Me                                                                                                     | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                       |
| 992 | O | 3 | 4 | Me | Et                                                                                                     | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                       |
| 993 | O | 3 | 4 | Me | Pr                                                                                                     | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                       |
| 994 | O | 3 | 4 | Me | iPr                                                                                                    | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                       |
| 995 | O | 3 | 4 | Me | H                                                                                                      | CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> OH                   |
| 996 | O | 3 | 4 | Me | H                                                                                                      | CH(CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> OH                 |
| 997 | O | 3 | 4 | Me | H                                                                                                      | CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> OH   |
| 998 | O | 3 | 4 | Me | H                                                                                                      | CH(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> OH |
| 999 | O | 3 | 4 | Me | H                                                                                                      | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>          |

18.07.03

|      |   |   |   |    |                                                                                    |                                                                       |
|------|---|---|---|----|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| 1000 | O | 3 | 4 | Me | H                                                                                  | CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                   |
| 1001 | O | 3 | 4 | Me | H                                                                                  | CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   |
| 1002 | O | 3 | 4 | Me | H                                                                                  | CH(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> |
| 1003 | O | 3 | 4 | Me | H                                                                                  | CH <sub>2</sub> COOH                                                  |
| 1004 | O | 3 | 4 | Me | H                                                                                  | CH(CH <sub>3</sub> )COOH                                              |
| 1005 | O | 3 | 4 | Me | H                                                                                  | CH(CH <sub>2</sub> OH)COOH                                            |
| 1006 | O | 3 | 4 | Me | H                                                                                  | CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )COOH                              |
| 1007 | O | 3 | 4 | Me | H                                                                                  | CH(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )COOH                            |
| 1008 | O | 3 | 4 | Me | H                                                                                  | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>                                     |
| 1009 | O | 3 | 4 | Me | H                                                                                  | CH(CH <sub>3</sub> )CONH <sub>2</sub>                                 |
| 1010 | O | 3 | 4 | Me | H                                                                                  | CH(CH <sub>2</sub> OH)CONH <sub>2</sub>                               |
| 1011 | O | 3 | 4 | Me | H                                                                                  | CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )CONH <sub>2</sub>                 |
| 1012 | O | 3 | 4 | Me | H                                                                                  | CH(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )CONH <sub>2</sub>               |
| 1013 | O | 3 | 4 | Me | H                                                                                  | cPr                                                                   |
| 1014 | O | 3 | 4 | Me | H                                                                                  | cBu                                                                   |
| 1015 | O | 3 | 4 | Me | H                                                                                  | cPen                                                                  |
| 1016 | O | 3 | 4 | Me | H                                                                                  | cHex                                                                  |
| 1017 | O | 3 | 4 | Me | H                                                                                  | 3-Azt                                                                 |
| 1018 | O | 3 | 4 | Me | H                                                                                  | 3-Pyr                                                                 |
| 1019 | O | 3 | 4 | Me | H                                                                                  | 3-Pip                                                                 |
| 1020 | O | 3 | 4 | Me | H                                                                                  | 4-Pip                                                                 |
| 1021 | O | 3 | 4 | Me | H                                                                                  | 2-COOH-Ph                                                             |
| 1022 | O | 3 | 4 | Me | H                                                                                  | 2-CONH <sub>2</sub> -Ph                                               |
| 1023 | O | 3 | 4 | Me | H                                                                                  | 3-COOH-Ph                                                             |
| 1024 | O | 3 | 4 | Me | H                                                                                  | 3-CONH <sub>2</sub> -Ph                                               |
| 1025 | O | 3 | 4 | Me | H                                                                                  | 4-COOH-Ph                                                             |
| 1026 | O | 3 | 4 | Me | H                                                                                  | 4-CONH <sub>2</sub> -Ph                                               |
| 1027 | O | 3 | 4 | Me | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                                 |                                                                       |
| 1028 | O | 3 | 4 | Me | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                 |                                                                       |
| 1029 | O | 3 | 4 | Me | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |                                                                       |
| 1030 | O | 3 | 4 | Me | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                |                                                                       |
| 1031 | O | 3 | 4 | Me | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                |                                                                       |
| 1032 | O | 3 | 4 | Me | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -               |                                                                       |

|      |   |   |   |    |                                                                                                        |                                                                                             |
|------|---|---|---|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1033 | O | 3 | 4 | Me | -CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> -                                                               |                                                                                             |
| 1034 | O | 3 | 4 | Me | -CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                                               |                                                                                             |
| 1035 | O | 3 | 4 | Me | -CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                               |                                                                                             |
| 1036 | O | 3 | 4 | Me | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                               |                                                                                             |
| 1037 | O | 3 | 4 | Me | -CH(COOH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                                                             |                                                                                             |
| 1038 | O | 3 | 4 | Me | -CH(CONH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                                               |                                                                                             |
| 1039 | O | 3 | 4 | Me | -CH(CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                                               |                                                                                             |
| 1040 | O | 3 | 4 | Me | -CH(CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                                 |                                                                                             |
| 1041 | O | 3 | 4 | Me | -CH(COOH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                                             |                                                                                             |
| 1042 | O | 3 | 4 | Me | -CH(CONH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                               |                                                                                             |
| 1043 | O | 3 | 4 | Me | -CH(CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                               |                                                                                             |
| 1044 | O | 3 | 4 | Me | -CH(CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                 |                                                                                             |
| 1045 | O | 3 | 4 | Me | -CH(COOH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                             |                                                                                             |
| 1046 | O | 3 | 4 | Me | -CH(CONH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -               |                                                                                             |
| 1047 | O | 3 | 4 | Me | -CH(CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -               |                                                                                             |
| 1048 | O | 3 | 4 | Me | -CH(CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |                                                                                             |
| 1049 | O | 3 | 4 | Me | -CH <sub>2</sub> CH(COOH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                             |                                                                                             |
| 1050 | O | 3 | 4 | Me | -CH <sub>2</sub> CH(CONH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -               |                                                                                             |
| 1051 | O | 3 | 4 | Me | -CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -               |                                                                                             |
| 1052 | O | 3 | 4 | Me | -CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |                                                                                             |
| 1053 | O | 3 | 4 | Me | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(COOH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                             |                                                                                             |
| 1054 | O | 3 | 4 | Me | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(CONH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -               |                                                                                             |
| 1055 | O | 3 | 4 | Me | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -               |                                                                                             |
| 1056 | O | 3 | 4 | Me | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |                                                                                             |
| 1057 | S | 1 | 3 | H  | H                                                                                                      | CH(CH <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> OH                      |
| 1058 | S | 1 | 3 | H  | H                                                                                                      | CH(CH <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>         |
| 1059 | S | 1 | 3 | H  | H                                                                                                      | CH(CH <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )COOH                                    |
| 1060 | S | 1 | 3 | H  | H                                                                                                      | CH(CH <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )CONH <sub>2</sub>                       |
| 1061 | S | 1 | 3 | H  | H                                                                                                      | CH(CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                                       |
| 1062 | S | 1 | 3 | H  | H                                                                                                      | CH(CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> O<br>H              |
| 1063 | S | 1 | 3 | H  | H                                                                                                      | CH(CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> N<br>H <sub>2</sub> |

18.07.03

|      |   |   |   |   |                                                                      |                                                                                             |
|------|---|---|---|---|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1064 | S | 1 | 3 | H | H                                                                    | CH(CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )COOH                                |
| 1065 | S | 1 | 3 | H | H                                                                    | CH(CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )CONH<br>2                           |
| 1066 | S | 1 | 3 | H | Me                                                                   | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                                             |
| 1067 | S | 1 | 3 | H | Me                                                                   | CH <sub>2</sub> COOH                                                                        |
| 1068 | S | 1 | 3 | H | Me                                                                   | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>                                                           |
| 1069 | S | 1 | 3 | H | iPr                                                                  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                                             |
| 1070 | S | 1 | 3 | H | iPr                                                                  | CH <sub>2</sub> COOH                                                                        |
| 1071 | S | 1 | 3 | H | iPr                                                                  | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>                                                           |
| 1072 | S | 1 | 3 | H | CH <sub>2</sub> CH(NH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub>                  |                                                                                             |
| 1073 | S | 1 | 3 | H | CH <sub>2</sub> CH(OCH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub>                 |                                                                                             |
| 1074 | S | 1 | 3 | H | CH <sub>2</sub> CH(NCH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |                                                                                             |
| 1075 | S | 2 | 3 | H | H                                                                    | CH(CH <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> OH                      |
| 1076 | S | 2 | 3 | H | H                                                                    | CH(CH <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>         |
| 1077 | S | 2 | 3 | H | H                                                                    | CH(CH <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )COOH                                    |
| 1078 | S | 2 | 3 | H | H                                                                    | CH(CH <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )CONH <sub>2</sub>                       |
| 1079 | S | 2 | 3 | H | H                                                                    | CH(CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                                       |
| 1080 | S | 2 | 3 | H | H                                                                    | CH(CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> O<br>H              |
| 1081 | S | 2 | 3 | H | H                                                                    | CH(CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> N<br>H <sub>2</sub> |
| 1082 | S | 2 | 3 | H | H                                                                    | CH(CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )COOH                                |
| 1083 | S | 2 | 3 | H | H                                                                    | CH(CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )CONH<br>2                           |
| 1084 | S | 2 | 3 | H | Me                                                                   | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                                             |
| 1085 | S | 2 | 3 | H | Me                                                                   | CH <sub>2</sub> COOH                                                                        |
| 1086 | S | 2 | 3 | H | Me                                                                   | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>                                                           |
| 1087 | S | 2 | 3 | H | iPr                                                                  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                                             |
| 1088 | S | 2 | 3 | H | iPr                                                                  | CH <sub>2</sub> COOH                                                                        |
| 1089 | S | 2 | 3 | H | iPr                                                                  | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>                                                           |
| 1090 | S | 2 | 3 | H | CH <sub>2</sub> CH(NH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub>                  |                                                                                             |
| 1091 | S | 2 | 3 | H | CH <sub>2</sub> CH(OCH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub>                 |                                                                                             |
| 1092 | S | 2 | 3 | H | CH <sub>2</sub> CH(NCH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |                                                                                             |

18.07.03

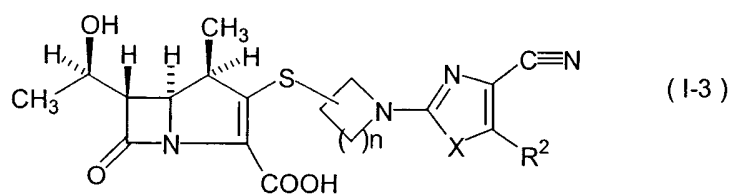
|      |   |   |   |   |                                                                      |                                                                                             |
|------|---|---|---|---|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1093 | S | 3 | 4 | H | H                                                                    | CH(CH <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> OH                      |
| 1094 | S | 3 | 4 | H | H                                                                    | CH(CH <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>         |
| 1095 | S | 3 | 4 | H | H                                                                    | CH(CH <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )COOH                                    |
| 1096 | S | 3 | 4 | H | H                                                                    | CH(CH <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )CONH <sub>2</sub>                       |
| 1097 | S | 3 | 4 | H | H                                                                    | CH(CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                                       |
| 1098 | S | 3 | 4 | H | H                                                                    | CH(CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> O<br>H              |
| 1099 | S | 3 | 4 | H | H                                                                    | CH(CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> N<br>H <sub>2</sub> |
| 1100 | S | 3 | 4 | H | H                                                                    | CH(CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )COOH                                |
| 1101 | S | 3 | 4 | H | H                                                                    | CH(CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )CONH<br>2                           |
| 1102 | S | 3 | 4 | H | Me                                                                   | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                                             |
| 1103 | S | 3 | 4 | H | Me                                                                   | CH <sub>2</sub> COOH                                                                        |
| 1104 | S | 3 | 4 | H | Me                                                                   | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>                                                           |
| 1105 | S | 3 | 4 | H | iPr                                                                  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                                             |
| 1106 | S | 3 | 4 | H | iPr                                                                  | CH <sub>2</sub> COOH                                                                        |
| 1107 | S | 3 | 4 | H | iPr                                                                  | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>                                                           |
| 1108 | S | 3 | 4 | H | CH <sub>2</sub> CH(NH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub>                  |                                                                                             |
| 1109 | S | 3 | 4 | H | CH <sub>2</sub> CH(OCH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub>                 |                                                                                             |
| 1110 | S | 3 | 4 | H | CH <sub>2</sub> CH(NCH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |                                                                                             |
| 1111 | O | 1 | 3 | H | H                                                                    | CH(CH <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> OH                      |
| 1112 | O | 1 | 3 | H | H                                                                    | CH(CH <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>         |
| 1113 | O | 1 | 3 | H | H                                                                    | CH(CH <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )COOH                                    |
| 1114 | O | 1 | 3 | H | H                                                                    | CH(CH <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )CONH <sub>2</sub>                       |
| 1115 | O | 1 | 3 | H | H                                                                    | CH(CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                                       |
| 1116 | O | 1 | 3 | H | H                                                                    | CH(CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> O<br>H              |
| 1117 | O | 1 | 3 | H | H                                                                    | CH(CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> N<br>H <sub>2</sub> |
| 1118 | O | 1 | 3 | H | H                                                                    | CH(CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )COOH                                |
| 1119 | O | 1 | 3 | H | H                                                                    | CH(CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )CONH<br>2                           |

18.07.03

|      |   |   |   |   |                                                                      |                                                                                             |
|------|---|---|---|---|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1120 | O | 1 | 3 | H | Me                                                                   | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                                             |
| 1121 | O | 1 | 3 | H | Me                                                                   | CH <sub>2</sub> COOH                                                                        |
| 1122 | O | 1 | 3 | H | Me                                                                   | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>                                                           |
| 1123 | O | 1 | 3 | H | iPr                                                                  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                                             |
| 1124 | O | 1 | 3 | H | iPr                                                                  | CH <sub>2</sub> COOH                                                                        |
| 1125 | O | 1 | 3 | H | iPr                                                                  | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>                                                           |
| 1126 | O | 1 | 3 | H | CH <sub>2</sub> CH(NH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub>                  |                                                                                             |
| 1127 | O | 1 | 3 | H | CH <sub>2</sub> CH(OCH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub>                 |                                                                                             |
| 1128 | O | 1 | 3 | H | CH <sub>2</sub> CH(NCH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |                                                                                             |
| 1129 | O | 2 | 3 | H | H                                                                    | CH(CH <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> OH                      |
| 1130 | O | 2 | 3 | H | H                                                                    | CH(CH <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>         |
| 1131 | O | 2 | 3 | H | H                                                                    | CH(CH <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )COOH                                    |
| 1132 | O | 2 | 3 | H | H                                                                    | CH(CH <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )CONH <sub>2</sub>                       |
| 1133 | O | 2 | 3 | H | H                                                                    | CH(CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                                       |
| 1134 | O | 2 | 3 | H | H                                                                    | CH(CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> O<br>H              |
| 1135 | O | 2 | 3 | H | H                                                                    | CH(CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> N<br>H <sub>2</sub> |
| 1136 | O | 2 | 3 | H | H                                                                    | CH(CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )COOH                                |
| 1137 | O | 2 | 3 | H | H                                                                    | CH(CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )CONH<br>2                           |
| 1138 | O | 2 | 3 | H | Me                                                                   | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                                             |
| 1139 | O | 2 | 3 | H | Me                                                                   | CH <sub>2</sub> COOH                                                                        |
| 1140 | O | 2 | 3 | H | Me                                                                   | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>                                                           |
| 1141 | O | 2 | 3 | H | iPr                                                                  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                                             |
| 1142 | O | 2 | 3 | H | iPr                                                                  | CH <sub>2</sub> COOH                                                                        |
| 1143 | O | 2 | 3 | H | iPr                                                                  | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>                                                           |
| 1144 | O | 2 | 3 | H | CH <sub>2</sub> CH(NH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub>                  |                                                                                             |
| 1145 | O | 2 | 3 | H | CH <sub>2</sub> CH(OCH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub>                 |                                                                                             |
| 1146 | O | 2 | 3 | H | CH <sub>2</sub> CH(NCH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |                                                                                             |
| 1147 | O | 3 | 4 | H | H                                                                    | CH(CH <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> OH                      |
| 1148 | O | 3 | 4 | H | H                                                                    | CH(CH <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>         |
| 1149 | O | 3 | 4 | H | H                                                                    | CH(CH <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )COOH                                    |

|      |   |   |   |   |                                                                      |                                                                                             |
|------|---|---|---|---|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1150 | O | 3 | 4 | H | H                                                                    | CH(CH <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )CONH <sub>2</sub>                       |
| 1151 | O | 3 | 4 | H | H                                                                    | CH(CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                                       |
| 1152 | O | 3 | 4 | H | H                                                                    | CH(CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> O<br>H              |
| 1153 | O | 3 | 4 | H | H                                                                    | CH(CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> N<br>H <sub>2</sub> |
| 1154 | O | 3 | 4 | H | H                                                                    | CH(CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )COOH                                |
| 1155 | O | 3 | 4 | H | H                                                                    | CH(CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )CONH<br>2                           |
| 1156 | O | 3 | 4 | H | Me                                                                   | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                                             |
| 1157 | O | 3 | 4 | H | Me                                                                   | CH <sub>2</sub> COOH                                                                        |
| 1158 | O | 3 | 4 | H | Me                                                                   | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>                                                           |
| 1159 | O | 3 | 4 | H | iPr                                                                  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                                             |
| 1160 | O | 3 | 4 | H | iPr                                                                  | CH <sub>2</sub> COOH                                                                        |
| 1161 | O | 3 | 4 | H | iPr                                                                  | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>                                                           |
| 1162 | O | 3 | 4 | H | CH <sub>2</sub> CH(NH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub>                  |                                                                                             |
| 1163 | O | 3 | 4 | H | CH <sub>2</sub> CH(OCH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub>                 |                                                                                             |
| 1164 | O | 3 | 4 | H | CH <sub>2</sub> CH(NCH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |                                                                                             |

Tabulka 3

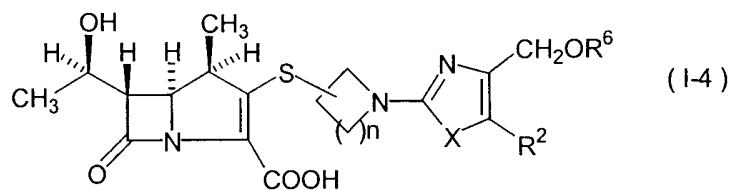


| Sloučenina č. | X | n | pozice | R <sup>2</sup> |
|---------------|---|---|--------|----------------|
| 1             | S | 1 | 3      | H              |
| 2             | S | 1 | 3      | Me             |
| 3             | S | 2 | 3      | H              |
| 4             | S | 2 | 3      | Me             |
| 5             | S | 3 | 4      | H              |
| 6             | S | 3 | 4      | Me             |
| 7             | O | 1 | 3      | H              |
| 8             | O | 1 | 3      | Me             |



|    |   |   |   |    |
|----|---|---|---|----|
| 9  | O | 2 | 3 | H  |
| 10 | O | 2 | 3 | Me |
| 11 | O | 3 | 4 | H  |
| 12 | O | 3 | 4 | Me |

Tabulka 4



| Sloučenina č. | X | n | pozice | R <sup>2</sup> | R <sup>6</sup> |
|---------------|---|---|--------|----------------|----------------|
| 1             | S | 1 | 3      | H              | H              |
| 2             | S | 1 | 3      | H              | Me             |
| 3             | S | 1 | 3      | H              | Et             |
| 4             | S | 1 | 3      | H              | Pr             |
| 5             | S | 1 | 3      | H              | iPr            |
| 6             | S | 1 | 3      | H              | Bu             |
| 7             | S | 1 | 3      | H              | cPr            |
| 8             | S | 1 | 3      | H              | cBu            |
| 9             | S | 1 | 3      | H              | cPen           |
| 10            | S | 1 | 3      | H              | cHex           |
| 11            | S | 1 | 3      | Me             | H              |
| 12            | S | 1 | 3      | Me             | Me             |
| 13            | S | 1 | 3      | Me             | Et             |
| 14            | S | 1 | 3      | Me             | Pr             |
| 15            | S | 1 | 3      | Me             | iPr            |
| 16            | S | 1 | 3      | Me             | Bu             |
| 17            | S | 1 | 3      | Me             | cPr            |
| 18            | S | 1 | 3      | Me             | cBu            |
| 19            | S | 1 | 3      | Me             | cPen           |
| 20            | S | 1 | 3      | Me             | cHex           |
| 21            | S | 2 | 3      | H              | H              |
| 22            | S | 2 | 3      | H              | Me             |

18.07.03

|    |   |   |   |    |      |
|----|---|---|---|----|------|
| 23 | S | 2 | 3 | H  | Et   |
| 24 | S | 2 | 3 | H  | Pr   |
| 25 | S | 2 | 3 | H  | iPr  |
| 26 | S | 2 | 3 | H  | Bu   |
| 27 | S | 2 | 3 | H  | cPr  |
| 28 | S | 2 | 3 | H  | cBu  |
| 29 | S | 2 | 3 | H  | cPen |
| 30 | S | 2 | 3 | H  | cHex |
| 31 | S | 2 | 3 | Me | H    |
| 32 | S | 2 | 3 | Me | Me   |
| 33 | S | 2 | 3 | Me | Et   |
| 34 | S | 2 | 3 | Me | Pr   |
| 35 | S | 2 | 3 | Me | iPr  |
| 36 | S | 2 | 3 | Me | Bu   |
| 37 | S | 2 | 3 | Me | cPr  |
| 38 | S | 2 | 3 | Me | cBu  |
| 39 | S | 2 | 3 | Me | cPen |
| 40 | S | 2 | 3 | Me | cHex |
| 41 | S | 3 | 4 | H  | H    |
| 42 | S | 3 | 4 | H  | Me   |
| 43 | S | 3 | 4 | H  | Et   |
| 44 | S | 3 | 4 | H  | Pr   |
| 45 | S | 3 | 4 | H  | iPr  |
| 46 | S | 3 | 4 | H  | Bu   |
| 47 | S | 3 | 4 | H  | cPr  |
| 48 | S | 3 | 4 | H  | cBu  |
| 49 | S | 3 | 4 | H  | cPen |
| 50 | S | 3 | 4 | H  | cHex |
| 51 | S | 3 | 4 | Me | H    |
| 52 | S | 3 | 4 | Me | Me   |
| 53 | S | 3 | 4 | Me | Et   |
| 54 | S | 3 | 4 | Me | Pr   |
| 55 | S | 3 | 4 | Me | iPr  |

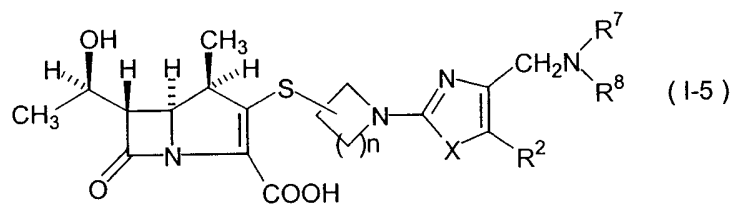
18.07.03

|    |   |   |   |    |      |
|----|---|---|---|----|------|
| 56 | S | 3 | 4 | Me | Bu   |
| 57 | S | 3 | 4 | Me | cPr  |
| 58 | S | 3 | 4 | Me | cBu  |
| 59 | S | 3 | 4 | Me | cPen |
| 60 | S | 3 | 4 | Me | cHex |
| 61 | O | 1 | 3 | H  | H    |
| 62 | O | 1 | 3 | H  | Me   |
| 63 | O | 1 | 3 | H  | Et   |
| 64 | O | 1 | 3 | H  | Pr   |
| 65 | O | 1 | 3 | H  | iPr  |
| 66 | O | 1 | 3 | H  | Bu   |
| 67 | O | 1 | 3 | H  | cPr  |
| 68 | O | 1 | 3 | H  | cBu  |
| 69 | O | 1 | 3 | H  | cPen |
| 70 | O | 1 | 3 | H  | cHex |
| 71 | O | 1 | 3 | Me | H    |
| 72 | O | 1 | 3 | Me | Me   |
| 73 | O | 1 | 3 | Me | Et   |
| 74 | O | 1 | 3 | Me | Pr   |
| 75 | O | 1 | 3 | Me | iPr  |
| 76 | O | 1 | 3 | Me | Bu   |
| 77 | O | 1 | 3 | Me | cPr  |
| 78 | O | 1 | 3 | Me | cBu  |
| 79 | O | 1 | 3 | Me | cPen |
| 80 | O | 1 | 3 | Me | cHex |
| 81 | O | 2 | 3 | H  | H    |
| 82 | O | 2 | 3 | H  | Me   |
| 83 | O | 2 | 3 | H  | Et   |
| 84 | O | 2 | 3 | H  | Pr   |
| 85 | O | 2 | 3 | H  | iPr  |
| 86 | O | 2 | 3 | H  | Bu   |
| 87 | O | 2 | 3 | H  | cPr  |
| 88 | O | 2 | 3 | H  | cBu  |

|     |   |   |   |    |      |
|-----|---|---|---|----|------|
| 89  | O | 2 | 3 | H  | cPen |
| 90  | O | 2 | 3 | H  | cHex |
| 91  | O | 2 | 3 | Me | H    |
| 92  | O | 2 | 3 | Me | Me   |
| 93  | O | 2 | 3 | Me | Et   |
| 94  | O | 2 | 3 | Me | Pr   |
| 95  | O | 2 | 3 | Me | iPr  |
| 96  | O | 2 | 3 | Me | Bu   |
| 97  | O | 2 | 3 | Me | cPr  |
| 98  | O | 2 | 3 | Me | cBu  |
| 99  | O | 2 | 3 | Me | cPen |
| 100 | O | 2 | 3 | Me | cHex |
| 101 | O | 3 | 4 | H  | H    |
| 102 | O | 3 | 4 | H  | Me   |
| 103 | O | 3 | 4 | H  | Et   |
| 104 | O | 3 | 4 | H  | Pr   |
| 105 | O | 3 | 4 | H  | iPr  |
| 106 | O | 3 | 4 | H  | Bu   |
| 107 | O | 3 | 4 | H  | cPr  |
| 108 | O | 3 | 4 | H  | cBu  |
| 109 | O | 3 | 4 | H  | cPen |
| 110 | O | 3 | 4 | H  | cHex |
| 111 | O | 3 | 4 | Me | H    |
| 112 | O | 3 | 4 | Me | Me   |
| 113 | O | 3 | 4 | Me | Et   |
| 114 | O | 3 | 4 | Me | Pr   |
| 115 | O | 3 | 4 | Me | iPr  |
| 116 | O | 3 | 4 | Me | Bu   |
| 117 | O | 3 | 4 | Me | cPr  |
| 118 | O | 3 | 4 | Me | cBu  |
| 119 | O | 3 | 4 | Me | cPen |
| 120 | O | 3 | 4 | Me | cHex |

Tabulka 5

18.07.03



| Sloučenina č. | X | n | pozice | R <sup>2</sup> | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup>                                    |
|---------------|---|---|--------|----------------|----------------|---------------------------------------------------|
| 1             | S | 1 | 3      | H              | H              | H                                                 |
| 2             | S | 1 | 3      | H              | H              | Me                                                |
| 3             | S | 1 | 3      | H              | H              | Et                                                |
| 4             | S | 1 | 3      | H              | H              | COCH <sub>3</sub>                                 |
| 5             | S | 1 | 3      | H              | H              | COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                 |
| 6             | S | 1 | 3      | H              | H              | COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
| 7             | S | 1 | 3      | H              | H              | COPh                                              |
| 8             | S | 1 | 3      | H              | H              | COOMe                                             |
| 9             | S | 1 | 3      | H              | H              | COOEt                                             |
| 10            | S | 1 | 3      | H              | Me             | Me                                                |
| 11            | S | 1 | 3      | H              | Et             | Et                                                |
| 12            | S | 1 | 3      | H              | Me             | COCH <sub>3</sub>                                 |
| 13            | S | 1 | 3      | H              | Me             | COPh                                              |
| 14            | S | 1 | 3      | H              | Me             | COOMe                                             |
| 15            | S | 1 | 3      | H              | Me             | COOEt                                             |
| 16            | S | 1 | 3      | Me             | H              | H                                                 |
| 17            | S | 1 | 3      | Me             | H              | Me                                                |
| 18            | S | 1 | 3      | Me             | H              | Et                                                |
| 19            | S | 1 | 3      | Me             | H              | COCH <sub>3</sub>                                 |
| 20            | S | 1 | 3      | Me             | H              | COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                 |
| 21            | S | 1 | 3      | Me             | H              | COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
| 22            | S | 1 | 3      | Me             | H              | COPh                                              |
| 23            | S | 1 | 3      | Me             | H              | COOMe                                             |
| 24            | S | 1 | 3      | Me             | H              | COOEt                                             |
| 25            | S | 1 | 3      | Me             | Me             | Me                                                |
| 26            | S | 1 | 3      | Me             | Et             | Et                                                |
| 27            | S | 1 | 3      | Me             | Me             | COCH <sub>3</sub>                                 |
| 28            | S | 1 | 3      | Me             | Me             | COPh                                              |

18.07.03

|    |   |   |   |    |    |                                                   |
|----|---|---|---|----|----|---------------------------------------------------|
| 29 | S | 1 | 3 | Me | Me | COOMe                                             |
| 30 | S | 1 | 3 | Me | Me | COOEt                                             |
| 31 | S | 2 | 3 | H  | H  | H                                                 |
| 32 | S | 2 | 3 | H  | H  | Me                                                |
| 33 | S | 2 | 3 | H  | H  | Et                                                |
| 34 | S | 2 | 3 | H  | H  | COCH <sub>3</sub>                                 |
| 35 | S | 2 | 3 | H  | H  | COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                 |
| 36 | S | 2 | 3 | H  | H  | COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
| 37 | S | 2 | 3 | H  | H  | COPh                                              |
| 38 | S | 2 | 3 | H  | H  | COOMe                                             |
| 39 | S | 2 | 3 | H  | H  | COOEt                                             |
| 40 | S | 2 | 3 | H  | Me | Me                                                |
| 41 | S | 2 | 3 | H  | Et | Et                                                |
| 42 | S | 2 | 3 | H  | Me | COCH <sub>3</sub>                                 |
| 43 | S | 2 | 3 | H  | Me | COPh                                              |
| 44 | S | 2 | 3 | H  | Me | COOMe                                             |
| 45 | S | 2 | 3 | H  | Me | COOEt                                             |
| 46 | S | 2 | 3 | Me | H  | H                                                 |
| 47 | S | 2 | 3 | Me | H  | Me                                                |
| 48 | S | 2 | 3 | Me | H  | Et                                                |
| 49 | S | 2 | 3 | Me | H  | COCH <sub>3</sub>                                 |
| 50 | S | 2 | 3 | Me | H  | COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                 |
| 51 | S | 2 | 3 | Me | H  | COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
| 52 | S | 2 | 3 | Me | H  | COPh                                              |
| 53 | S | 2 | 3 | Me | H  | COOMe                                             |
| 54 | S | 2 | 3 | Me | H  | COOEt                                             |
| 55 | S | 2 | 3 | Me | Me | Me                                                |
| 56 | S | 2 | 3 | Me | Et | Et                                                |
| 57 | S | 2 | 3 | Me | Me | COCH <sub>3</sub>                                 |
| 58 | S | 2 | 3 | Me | Me | COPh                                              |
| 59 | S | 2 | 3 | Me | Me | COOMe                                             |
| 60 | S | 2 | 3 | Me | Me | COOEt                                             |
| 61 | S | 3 | 4 | H  | H  | H                                                 |

18.07.03

|    |   |   |   |    |    |                                                   |
|----|---|---|---|----|----|---------------------------------------------------|
| 62 | S | 3 | 4 | H  | H  | Me                                                |
| 63 | S | 3 | 4 | H  | H  | Et                                                |
| 64 | S | 3 | 4 | H  | H  | COCH <sub>3</sub>                                 |
| 65 | S | 3 | 4 | H  | H  | COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                 |
| 66 | S | 3 | 4 | H  | H  | COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
| 67 | S | 3 | 4 | H  | H  | COPh                                              |
| 68 | S | 3 | 4 | H  | H  | COOMe                                             |
| 69 | S | 3 | 4 | H  | H  | COOEt                                             |
| 70 | S | 3 | 4 | H  | Me | Me                                                |
| 71 | S | 3 | 4 | H  | Et | Et                                                |
| 72 | S | 3 | 4 | H  | Me | COCH <sub>3</sub>                                 |
| 73 | S | 3 | 4 | H  | Me | COPh                                              |
| 74 | S | 3 | 4 | H  | Me | COOMe                                             |
| 75 | S | 3 | 4 | H  | Me | COOEt                                             |
| 76 | S | 3 | 4 | Me | H  | H                                                 |
| 77 | S | 3 | 4 | Me | H  | Me                                                |
| 78 | S | 3 | 4 | Me | H  | Et                                                |
| 79 | S | 3 | 4 | Me | H  | COCH <sub>3</sub>                                 |
| 80 | S | 3 | 4 | Me | H  | COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                 |
| 81 | S | 3 | 4 | Me | H  | COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
| 82 | S | 3 | 4 | Me | H  | COPh                                              |
| 83 | S | 3 | 4 | Me | H  | COOMe                                             |
| 84 | S | 3 | 4 | Me | H  | COOEt                                             |
| 85 | S | 3 | 4 | Me | Me | Me                                                |
| 86 | S | 3 | 4 | Me | Et | Et                                                |
| 87 | S | 3 | 4 | Me | Me | COCH <sub>3</sub>                                 |
| 88 | S | 3 | 4 | Me | Me | COPh                                              |
| 89 | S | 3 | 4 | Me | Me | COOMe                                             |
| 90 | S | 3 | 4 | Me | Me | COOEt                                             |
| 91 | O | 1 | 3 | H  | H  | H                                                 |
| 92 | O | 1 | 3 | H  | H  | Me                                                |
| 93 | O | 1 | 3 | H  | H  | Et                                                |
| 94 | O | 1 | 3 | H  | H  | COCH <sub>3</sub>                                 |

18.07.03

|     |   |   |   |    |    |                                                   |
|-----|---|---|---|----|----|---------------------------------------------------|
| 95  | O | 1 | 3 | H  | H  | COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                 |
| 96  | O | 1 | 3 | H  | H  | COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
| 97  | O | 1 | 3 | H  | H  | COPh                                              |
| 98  | O | 1 | 3 | H  | H  | COOMe                                             |
| 99  | O | 1 | 3 | H  | H  | COOEt                                             |
| 100 | O | 1 | 3 | H  | Me | Me                                                |
| 101 | O | 1 | 3 | H  | Et | Et                                                |
| 102 | O | 1 | 3 | H  | Me | COCH <sub>3</sub>                                 |
| 103 | O | 1 | 3 | H  | Me | COPh                                              |
| 104 | O | 1 | 3 | H  | Me | COOMe                                             |
| 105 | O | 1 | 3 | H  | Me | COOEt                                             |
| 106 | O | 1 | 3 | Me | H  | H                                                 |
| 107 | O | 1 | 3 | Me | H  | Me                                                |
| 108 | O | 1 | 3 | Me | H  | Et                                                |
| 109 | O | 1 | 3 | Me | H  | COCH <sub>3</sub>                                 |
| 110 | O | 1 | 3 | Me | H  | COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                 |
| 111 | O | 1 | 3 | Me | H  | COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
| 112 | O | 1 | 3 | Me | H  | COPh                                              |
| 113 | O | 1 | 3 | Me | H  | COOMe                                             |
| 114 | O | 1 | 3 | Me | H  | COOEt                                             |
| 115 | O | 1 | 3 | Me | Me | Me                                                |
| 116 | O | 1 | 3 | Me | Et | Et                                                |
| 117 | O | 1 | 3 | Me | Me | COCH <sub>3</sub>                                 |
| 118 | O | 1 | 3 | Me | Me | COPh                                              |
| 119 | O | 1 | 3 | Me | Me | COOMe                                             |
| 120 | O | 1 | 3 | Me | Me | COOEt                                             |
| 121 | O | 2 | 3 | H  | H  | H                                                 |
| 122 | O | 2 | 3 | H  | H  | Me                                                |
| 123 | O | 2 | 3 | H  | H  | Et                                                |
| 124 | O | 2 | 3 | H  | H  | COCH <sub>3</sub>                                 |
| 125 | O | 2 | 3 | H  | H  | COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                 |
| 126 | O | 2 | 3 | H  | H  | COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
| 127 | O | 2 | 3 | H  | H  | COPh                                              |



18.07.03

|     |   |   |   |    |    |                                                   |
|-----|---|---|---|----|----|---------------------------------------------------|
| 128 | O | 2 | 3 | H  | H  | COOMe                                             |
| 129 | O | 2 | 3 | H  | H  | COOEt                                             |
| 130 | O | 2 | 3 | H  | Me | Me                                                |
| 131 | O | 2 | 3 | H  | Et | Et                                                |
| 132 | O | 2 | 3 | H  | Me | COCH <sub>3</sub>                                 |
| 133 | O | 2 | 3 | H  | Me | COPh                                              |
| 134 | O | 2 | 3 | H  | Me | COOMe                                             |
| 135 | O | 2 | 3 | H  | Me | COOEt                                             |
| 136 | O | 2 | 3 | Me | H  | H                                                 |
| 137 | O | 2 | 3 | Me | H  | Me                                                |
| 138 | O | 2 | 3 | Me | H  | Et                                                |
| 139 | O | 2 | 3 | Me | H  | COCH <sub>3</sub>                                 |
| 140 | O | 2 | 3 | Me | H  | COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                 |
| 141 | O | 2 | 3 | Me | H  | COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
| 142 | O | 2 | 3 | Me | H  | COPh                                              |
| 143 | O | 2 | 3 | Me | H  | COOMe                                             |
| 144 | O | 2 | 3 | Me | H  | COOEt                                             |
| 145 | O | 2 | 3 | Me | Me | Me                                                |
| 146 | O | 2 | 3 | Me | Et | Et                                                |
| 147 | O | 2 | 3 | Me | Me | COCH <sub>3</sub>                                 |
| 148 | O | 2 | 3 | Me | Me | COPh                                              |
| 149 | O | 2 | 3 | Me | Me | COOMe                                             |
| 150 | O | 2 | 3 | Me | Me | COOEt                                             |
| 151 | O | 3 | 4 | H  | H  | H                                                 |
| 152 | O | 3 | 4 | H  | H  | Me                                                |
| 153 | O | 3 | 4 | H  | H  | Et                                                |
| 154 | O | 3 | 4 | H  | H  | COCH <sub>3</sub>                                 |
| 155 | O | 3 | 4 | H  | H  | COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                 |
| 156 | O | 3 | 4 | H  | H  | COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
| 157 | O | 3 | 4 | H  | H  | COPh                                              |
| 158 | O | 3 | 4 | H  | H  | COOMe                                             |
| 159 | O | 3 | 4 | H  | H  | COOEt                                             |
| 160 | O | 3 | 4 | H  | Me | Me                                                |

18.07.03

|     |   |   |   |    |    |                                                   |
|-----|---|---|---|----|----|---------------------------------------------------|
| 161 | O | 3 | 4 | H  | Et | Et                                                |
| 162 | O | 3 | 4 | H  | Me | COCH <sub>3</sub>                                 |
| 163 | O | 3 | 4 | H  | Me | COPh                                              |
| 164 | O | 3 | 4 | H  | Me | COOMe                                             |
| 165 | O | 3 | 4 | H  | Me | COOEt                                             |
| 167 | O | 3 | 4 | Me | H  | H                                                 |
| 168 | O | 3 | 4 | Me | H  | Me                                                |
| 169 | O | 3 | 4 | Me | H  | Et                                                |
| 170 | O | 3 | 4 | Me | H  | COCH <sub>3</sub>                                 |
| 171 | O | 3 | 4 | Me | H  | COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                 |
| 172 | O | 3 | 4 | Me | H  | COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
| 173 | O | 3 | 4 | Me | H  | COPh                                              |
| 174 | O | 3 | 4 | Me | H  | COOMe                                             |
| 175 | O | 3 | 4 | Me | H  | COOEt                                             |
| 176 | O | 3 | 4 | Me | Me | Me                                                |
| 177 | O | 3 | 4 | Me | Et | Et                                                |
| 178 | O | 3 | 4 | Me | Me | COCH <sub>3</sub>                                 |
| 179 | O | 3 | 4 | Me | Me | COPh                                              |
| 180 | O | 3 | 4 | Me | Me | COOMe                                             |
| 181 | O | 3 | 4 | Me | Me | COOEt                                             |
| 182 | S | 1 | 3 | H  | H  | CO-cPr                                            |
| 183 | S | 1 | 3 | H  | H  | CO-cBu                                            |
| 184 | S | 1 | 3 | H  | H  | CO-cPen                                           |
| 185 | S | 1 | 3 | H  | H  | CO-cHex                                           |
| 186 | S | 1 | 3 | H  | H  | CO-2-thienyl                                      |
| 187 | S | 1 | 3 | H  | H  | CO-2-furyl                                        |
| 188 | S | 1 | 3 | H  | H  | CO-2-pyridyl                                      |
| 189 | S | 1 | 3 | H  | H  | CO-3-pyridyl                                      |
| 190 | S | 1 | 3 | H  | H  | CO-4-pyridyl                                      |
| 191 | S | 1 | 3 | H  | H  | SO <sub>2</sub> -Ph                               |
| 192 | S | 1 | 3 | H  | H  | CO-Ph-2-COOH                                      |
| 193 | S | 1 | 3 | H  | H  | CO-Ph-2-CONH <sub>2</sub>                         |
| 194 | S | 1 | 3 | H  | H  | CO-Ph-2-CH <sub>2</sub> OH                        |

180703

|     |   |   |   |   |   |                                         |
|-----|---|---|---|---|---|-----------------------------------------|
| 195 | S | 1 | 3 | H | H | CO-Ph-2-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> |
| 196 | S | 1 | 3 | H | H | CO-Ph-3-COOH                            |
| 197 | S | 1 | 3 | H | H | CO-Ph-3-CONH <sub>2</sub>               |
| 198 | S | 1 | 3 | H | H | CO-Ph-3-CH <sub>2</sub> OH              |
| 199 | S | 1 | 3 | H | H | CO-Ph-3-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> |
| 200 | S | 1 | 3 | H | H | CO-Ph-4-COOH                            |
| 201 | S | 1 | 3 | H | H | CO-Ph-4-CONH <sub>2</sub>               |
| 202 | S | 1 | 3 | H | H | CO-Ph-4-CH <sub>2</sub> OH              |
| 203 | S | 1 | 3 | H | H | CO-Ph-4-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> |
| 204 | S | 2 | 3 | H | H | CO-cPr                                  |
| 205 | S | 2 | 3 | H | H | CO-cBu                                  |
| 206 | S | 2 | 3 | H | H | CO-cPen                                 |
| 207 | S | 2 | 3 | H | H | CO-cHex                                 |
| 208 | S | 2 | 3 | H | H | CO-2-thienyl                            |
| 209 | S | 2 | 3 | H | H | CO-2-furyl                              |
| 210 | S | 2 | 3 | H | H | CO-2-pyridyl                            |
| 211 | S | 2 | 3 | H | H | CO-3-pyridyl                            |
| 212 | S | 2 | 3 | H | H | CO-4-pyridyl                            |
| 213 | S | 2 | 3 | H | H | SO <sub>2</sub> -Ph                     |
| 214 | S | 2 | 3 | H | H | CO-Ph-2-COOH                            |
| 215 | S | 2 | 3 | H | H | CO-Ph-2-CONH <sub>2</sub>               |
| 216 | S | 2 | 3 | H | H | CO-Ph-2-CH <sub>2</sub> OH              |
| 217 | S | 2 | 3 | H | H | CO-Ph-2-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> |
| 218 | S | 2 | 3 | H | H | CO-Ph-3-COOH                            |
| 219 | S | 2 | 3 | H | H | CO-Ph-3-CONH <sub>2</sub>               |
| 220 | S | 2 | 3 | H | H | CO-Ph-3-CH <sub>2</sub> OH              |
| 221 | S | 2 | 3 | H | H | CO-Ph-3-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> |
| 222 | S | 2 | 3 | H | H | CO-Ph-4-COOH                            |
| 223 | S | 2 | 3 | H | H | CO-Ph-4-CONH <sub>2</sub>               |
| 224 | S | 2 | 3 | H | H | CO-Ph-4-CH <sub>2</sub> OH              |
| 225 | S | 2 | 3 | H | H | CO-Ph-4-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> |
| 226 | S | 3 | 4 | H | H | CO-cPr                                  |
| 227 | S | 3 | 4 | H | H | CO-cBu                                  |

18.07.03

|     |   |   |   |   |   |                                         |
|-----|---|---|---|---|---|-----------------------------------------|
| 228 | S | 3 | 4 | H | H | CO-cPen                                 |
| 229 | S | 3 | 4 | H | H | CO-cHex                                 |
| 230 | S | 3 | 4 | H | H | CO-2-thienyl                            |
| 231 | S | 3 | 4 | H | H | CO-2-furyl                              |
| 232 | S | 3 | 4 | H | H | CO-2-pyridyl                            |
| 233 | S | 3 | 4 | H | H | CO-3-pyridyl                            |
| 234 | S | 3 | 4 | H | H | CO-4-pyridyl                            |
| 235 | S | 3 | 4 | H | H | SO <sub>2</sub> -Ph                     |
| 236 | S | 3 | 4 | H | H | CO-Ph-2-COOH                            |
| 237 | S | 3 | 4 | H | H | CO-Ph-2-CONH <sub>2</sub>               |
| 238 | S | 3 | 4 | H | H | CO-Ph-2-CH <sub>2</sub> OH              |
| 239 | S | 3 | 4 | H | H | CO-Ph-2-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> |
| 240 | S | 3 | 4 | H | H | CO-Ph-3-COOH                            |
| 241 | S | 3 | 4 | H | H | CO-Ph-3-CONH <sub>2</sub>               |
| 242 | S | 3 | 4 | H | H | CO-Ph-3-CH <sub>2</sub> OH              |
| 243 | S | 3 | 4 | H | H | CO-Ph-3-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> |
| 244 | S | 3 | 4 | H | H | CO-Ph-4-COOH                            |
| 245 | S | 3 | 4 | H | H | CO-Ph-4-CONH <sub>2</sub>               |
| 246 | S | 3 | 4 | H | H | CO-Ph-4-CH <sub>2</sub> OH              |
| 247 | S | 3 | 4 | H | H | CO-Ph-4-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> |
| 248 | O | 1 | 3 | H | H | CO-cPr                                  |
| 249 | O | 1 | 3 | H | H | CO-cBu                                  |
| 250 | O | 1 | 3 | H | H | CO-cPen                                 |
| 251 | O | 1 | 3 | H | H | CO-cHex                                 |
| 252 | O | 1 | 3 | H | H | CO-2-thienyl                            |
| 253 | O | 1 | 3 | H | H | CO-2-furyl                              |
| 254 | O | 1 | 3 | H | H | CO-2-pyridyl                            |
| 255 | O | 1 | 3 | H | H | CO-3-pyridyl                            |
| 256 | O | 1 | 3 | H | H | CO-4-pyridyl                            |
| 257 | O | 1 | 3 | H | H | SO <sub>2</sub> -Ph                     |
| 258 | O | 1 | 3 | H | H | CO-Ph-2-COOH                            |
| 259 | O | 1 | 3 | H | H | CO-Ph-2-CONH <sub>2</sub>               |
| 260 | O | 1 | 3 | H | H | CO-Ph-2-CH <sub>2</sub> OH              |

18.07.03

|     |   |   |   |   |   |                                         |
|-----|---|---|---|---|---|-----------------------------------------|
| 261 | O | 1 | 3 | H | H | CO-Ph-2-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> |
| 262 | O | 1 | 3 | H | H | CO-Ph-3-COOH                            |
| 263 | O | 1 | 3 | H | H | CO-Ph-3-CONH <sub>2</sub>               |
| 264 | O | 1 | 3 | H | H | CO-Ph-3-CH <sub>2</sub> OH              |
| 265 | O | 1 | 3 | H | H | CO-Ph-3-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> |
| 266 | O | 1 | 3 | H | H | CO-Ph-4-COOH                            |
| 267 | O | 1 | 3 | H | H | CO-Ph-4-CONH <sub>2</sub>               |
| 268 | O | 1 | 3 | H | H | CO-Ph-4-CH <sub>2</sub> OH              |
| 269 | O | 1 | 3 | H | H | CO-Ph-4-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> |
| 270 | O | 2 | 3 | H | H | CO-cPr                                  |
| 271 | O | 2 | 3 | H | H | CO-cBu                                  |
| 272 | O | 2 | 3 | H | H | CO-cPen                                 |
| 273 | O | 2 | 3 | H | H | CO-cHex                                 |
| 274 | O | 2 | 3 | H | H | CO-2-thienyl                            |
| 275 | O | 2 | 3 | H | H | CO-2-furyl                              |
| 276 | O | 2 | 3 | H | H | CO-2-pyridyl                            |
| 277 | O | 2 | 3 | H | H | CO-3-pyridyl                            |
| 278 | O | 2 | 3 | H | H | CO-4-pyridyl                            |
| 279 | O | 2 | 3 | H | H | SO <sub>2</sub> -Ph                     |
| 280 | O | 2 | 3 | H | H | CO-Ph-2-COOH                            |
| 281 | O | 2 | 3 | H | H | CO-Ph-2-CONH <sub>2</sub>               |
| 282 | O | 2 | 3 | H | H | CO-Ph-2-CH <sub>2</sub> OH              |
| 283 | O | 2 | 3 | H | H | CO-Ph-2-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> |
| 284 | O | 2 | 3 | H | H | CO-Ph-3-COOH                            |
| 285 | O | 2 | 3 | H | H | CO-Ph-3-CONH <sub>2</sub>               |
| 286 | O | 2 | 3 | H | H | CO-Ph-3-CH <sub>2</sub> OH              |
| 287 | O | 2 | 3 | H | H | CO-Ph-3-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> |
| 288 | O | 2 | 3 | H | H | CO-Ph-4-COOH                            |
| 289 | O | 2 | 3 | H | H | CO-Ph-4-CONH <sub>2</sub>               |
| 290 | O | 2 | 3 | H | H | CO-Ph-4-CH <sub>2</sub> OH              |
| 291 | O | 2 | 3 | H | H | CO-Ph-4-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> |
| 292 | O | 3 | 4 | H | H | CO-cPr                                  |
| 293 | O | 3 | 4 | H | H | CO-cBu                                  |

18.07.03

|     |   |   |   |   |   |                                         |
|-----|---|---|---|---|---|-----------------------------------------|
| 294 | O | 3 | 4 | H | H | CO-cPen                                 |
| 295 | O | 3 | 4 | H | H | CO-cHex                                 |
| 296 | O | 3 | 4 | H | H | CO-2-thienyl                            |
| 297 | O | 3 | 4 | H | H | CO-2-furyl                              |
| 298 | O | 3 | 4 | H | H | CO-2-pyridyl                            |
| 299 | O | 3 | 4 | H | H | CO-3-pyridyl                            |
| 300 | O | 3 | 4 | H | H | CO-4-pyridyl                            |
| 301 | O | 3 | 4 | H | H | SO <sub>2</sub> -Ph                     |
| 302 | O | 3 | 4 | H | H | CO-Ph-2-COOH                            |
| 303 | O | 3 | 4 | H | H | CO-Ph-2-CONH <sub>2</sub>               |
| 304 | O | 3 | 4 | H | H | CO-Ph-2-CH <sub>2</sub> OH              |
| 305 | O | 3 | 4 | H | H | CO-Ph-2-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> |
| 306 | O | 3 | 4 | H | H | CO-Ph-3-COOH                            |
| 307 | O | 3 | 4 | H | H | CO-Ph-3-CONH <sub>2</sub>               |
| 308 | O | 3 | 4 | H | H | CO-Ph-3-CH <sub>2</sub> OH              |
| 309 | O | 3 | 4 | H | H | CO-Ph-3-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> |
| 310 | O | 3 | 4 | H | H | CO-Ph-4-COOH                            |
| 311 | O | 3 | 4 | H | H | CO-Ph-4-CONH <sub>2</sub>               |
| 312 | O | 3 | 4 | H | H | CO-Ph-4-CH <sub>2</sub> OH              |
| 313 | O | 3 | 4 | H | H | CO-Ph-4-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> |
| 314 | S | 1 | 3 | H |   | CO-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -CO  |
| 315 | S | 1 | 3 | H |   | CO-1,2-Ph-CO                            |
| 316 | S | 2 | 3 | H |   | CO-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -CO  |
| 317 | S | 2 | 3 | H |   | CO-1,2-Ph-CO                            |
| 318 | S | 3 | 4 | H |   | CO-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -CO  |
| 319 | S | 3 | 4 | H |   | CO-1,2-Ph-CO                            |
| 320 | O | 1 | 3 | H |   | CO-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -CO  |
| 321 | O | 1 | 3 | H |   | CO-1,2-Ph-CO                            |
| 322 | O | 2 | 3 | H |   | CO-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -CO  |
| 323 | O | 2 | 3 | H |   | CO-1,2-Ph-CO                            |
| 324 | O | 3 | 4 | H |   | CO-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -CO  |
| 325 | O | 3 | 4 | H |   | CO-1,2-Ph-CO                            |

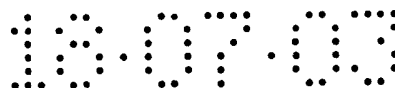
Mezi sloučeninami uvedenými ve výše uvedených tabulkách, jsou upřednostňované sloučeniny s číslem příkladu: 1, 2, 3, 13, 14, 15, 26, 27, 28, 38, 39, 40, 51, 52, 53, 63, 64, 65, 76, 77, 78, 88, 89, 90, 101, 102, 103, 113, 114, 115, 126, 127, 128, 138, 139 a 140 v Tabulce 1,

sloučeniny s číslem příkladu: 1, 2, 7, 22, 26, 31, 32, 34, 35, 39, 40, 44, 49, 50, 51, 52, 59, 62, 63, 64, 65, 89, 90, 95, 110, 114, 119, 120, 122, 123, 127, 128, 132, 137, 138, 139, 140, 147, 150, 151, 152, 153, 177, 178, 183, 198, 202, 207, 208, 210, 211, 215, 216, 220, 225, 226, 227, 228, 235, 238, 239, 240, 241, 265, 266, 271, 286, 290, 295, 296, 298, 299, 303, 304, 308, 313, 314, 315, 316, 323, 326, 327, 328, 329, 353, 354, 359, 374, 378, 383, 384, 386, 387, 391, 392, 396, 401, 402, 403, 404, 411, 414, 415, 416, 417, 441, 442, 447, 462, 466, 471, 472, 474, 475, 479, 480, 484, 489, 490, 491, 492, 499, 502, 503, 504, 505, 529, 530, 535, 550, 554, 559, 560, 562, 563, 567, 568, 572, 577, 578, 579, 580, 587, 590, 591, 592, 593, 617, 618, 623, 638, 640, 647, 648, 650, 651, 655, 656, 660, 665, 666, 675, 678, 679, 680, 681, 705, 706, 711, 726, 730, 735, 753, 754, 755, 756, 763, 766, 767, 768, 769, 793, 794, 799, 814, 818, 823, 824, 826, 827, 831, 832, 836, 841, 851, 854, 855, 856, 857, 881, 882, 887, 902, 906, 911, 912, 914, 915, 919, 920, 924, 929, 930, 931, 932, 939, 942, 943, 944, 945, 969, 970, 975, 990, 994, 999, 1000, 1002, 1003, 1007, 1008, 1012, 1017, 1018, 1019, 1020, 1027, 1030, 1031, 1032, 1033, 1057, 1058, 1059, 1060, 1063, 1064, 1065, 1066, 1067, 1068, 1069, 1070, 1071, 1072, 1073, 1074, 1075, 1076, 1077, 1078, 1081, 1082, 1083, 1084, 1085, 1086, 1087, 1088, 1089, 1090, 1091, 1092, 1093, 1094, 1095, 1096, 1099, 1100, 1101, 1102, 1103, 1104, 1105, 1106, 1107, 1108, 1109, 1110, 1111, 1112, 1113, 1114, 1117, 1118, 1119, 1120, 1121, 1122, 1123, 1124, 1125, 1126, 1127, 1128, 1129, 1130, 1131, 1132, 1135, 1136, 1137, 1138, 1139, 1140, 1141, 1142, 1143, 1144, 1145, 1146, 1147, 1148, 1149, 1150, 1153, 1154, 1155, 1156, 1157, 1158, 1159, 1160, 1161, 1162, 1163 a 1164 v Tabulce 2 jsou upřednostňované,

sloučeniny s číslem příkladu: 1, 3, 5, 7, 9 a 11 v Tabulce 3 jsou upřednostňované,

sloučeniny s číslem příkladu: 1, 2, 11, 12, 21, 22, 31, 32, 41, 42, 51, 52, 61, 62, 71, 72, 81, 82, 91, 92, 101, 102, 111 a 112 v Tabulce 4 jsou upřednostňované, a

sloučeniny s číslem příkladu: 1, 2, 4, 7, 8, 10, 12, 13, 14, 16, 17, 19, 22, 23, 25, 27, 28, 29, 31, 32, 34, 37, 38, 40, 42, 43, 44, 46, 47, 49, 52, 53, 55, 57, 58, 59, 61, 62, 64, 67, 68, 70, 72, 73, 74, 76, 77, 79, 82, 83, 85, 87, 88, 89, 91, 92, 94, 97, 98, 100, 102, 103, 104, 106, 107, 109, 112, 113, 115, 117, 118, 119, 121, 122, 124, 127, 128, 130, 132, 133, 134, 136, 137, 139, 142, 143, 145, 147, 148, 149, 151, 152, 154, 157, 158, 160, 162, 163, 164, 167, 168, 170, 173, 174, 176, 178, 179, 180, 182, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236,



237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325 a 326 v Tabulce 5 jsou upřednostňované.

Mezi nimi, sloučeniny s číslem příkladu: 3, 28, 53, 78, 103 a 128 v Tabulce 1 jsou více upřednostňované,

sloučeniny s číslem příkladu: 1, 2, 7, 26, 31, 32, 34, 35, 39, 40, 44, 49, 50, 51, 52, 59, 62, 63, 64, 65, 529, 530, 535, 554, 559, 560, 562, 563, 567, 568, 572, 577, 578, 579, 580, 587, 590, 591, 592, 593, 1057, 1058, 1059, 1060, 1063, 1069, 1070, 1071, 1072, 1073, 1074, 1111, 1112, 1113, 1114, 1117, 1123, 1124, 1125, 1126, 1127 a 1128 v Tabulce 2 jsou více upřednostňované,

sloučeniny s číslem příkladu: 1, 3, 7 a 11 v Tabulce 3 jsou více upřednostňované,

sloučeniny s číslem příkladu: 1, 2, 21, 22, 41, 42, 61, 62, 81, 82, 101 a 102 v Tabulce 4 jsou více upřednostňované, a

sloučeniny s číslem příkladu: 1, 2, 4, 7, 8, 91, 92, 94, 97, 98, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 314, 315, 320 a 321 v Tabulce 5 jsou více upřednostňované .

Nejvíce upřednostňované sloučeniny jsou uvedené níže:

(1R,5S,6S)-2-[1-(4-karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(1R,5S,6S)-2-[1-(4-karbamoyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(1R,5S,6S)-2-[1-(4-hydroxymethyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(1R,5S,6S)-2-[1-(4-hydroxymethyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(1R,5S,6S)-2-[1-(4-kyano-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(1R,5S,6S)-2-[1-(4-kyano-1,3-oxazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(1R,5S,6S)-2-[1-(4-morfolinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,



(1R,5S,6S)-2-[1-(4-morfolinokarbonyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(1R,5S,6S)-2-[1-(4-azetidinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(1R,5S,6S)-2-[1-(4-azetidinokarbonyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(3-aminoazetidino)karbonyl-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(3-aminoazetidino)karbonyl-1,3-oxazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(3-hydroxyazetidino)karbonyl-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(3-hydroxyazetidino)karbonyl-1,3-oxazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(1R,5S,6S)-2-[1-(4-thiomorfolinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(1R,5S,6S)-2-[1-(4-thiomorfolinokarbonyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(piperidin-4-ylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(piperidin-4-ylkarbamoyl)-1,3-oxazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(azetidin-3-ylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(azetidin-3-ylkarbamoyl)-1,3-oxazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(1R,5S,6S)-2-{1-[4-((3S)-pyrrolidin-3-ylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(1R,5S,6S)-2-{1-[4-((3S)-pyrrolidin-3-ylkarbamoyl)-1,3-oxazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(1R,5S,6S)-2-{1-[4-((3R)-pyrrolidin-3-ylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(1R,5S,6S)-2-{1-[4-((3R)-pyrrolidin-3-ylkarbamoyl)-1,3-oxazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(piperazin-1-karbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(piperazin-1-karbonyl)-1,3-oxazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(2-amino-ethylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(2-amino-ethylkarbamoyl)-1,3-oxazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(1R,5S,6S)-2-{1-[4-((1S)-1-aminomethyl-2-methyl-propylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(1R,5S,6S)-2-{1-[4-((1S)-1-aminomethyl-2-methyl-propylkarbamoyl)-1,3-oxazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(1R,5S,6S)-2-(1-{4-[N-(2-amino-ethyl)-N-isopropyl-karbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(1R,5S,6S)-2-(1-{4-[N-(2-amino-ethyl)-N-isopropyl-karbamoyl]-1,3-oxazol-2-yl}azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(1R,5S,6S)-2-(1-{4-[N-(2-hydroxy-ethyl)-N-isopropyl-karbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(1R,5S,6S)-2-(1-{4-[N-(2-hydroxy-ethyl)-N-isopropyl-karbamoyl]-1,3-oxazol-2-yl}azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(1R,5S,6S)-2-[1-(4-aminomethyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(1R,5S,6S)-2-[1-(4-aminomethyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(benzoylaminomethyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxy-ethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(benzoylaminomethyl)-1,3-oxazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(benzenesulfonylaminomethyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(benzenesulfonylaminomethyl)-1,3-oxazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(1R,5S,6S)-2-(1-{4-[(thiofen-2-karbonylamino)methyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-yl)thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(1R,5S,6S)-2-(1-{4-[(thiofen-2-karbonylamino)methyl]-1,3-oxazol-2-yl}azetidin-3-yl)thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(1R,5S,6S)-2-(1-{4-[(furan-2-karbonylamino)methyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-yl)thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, a

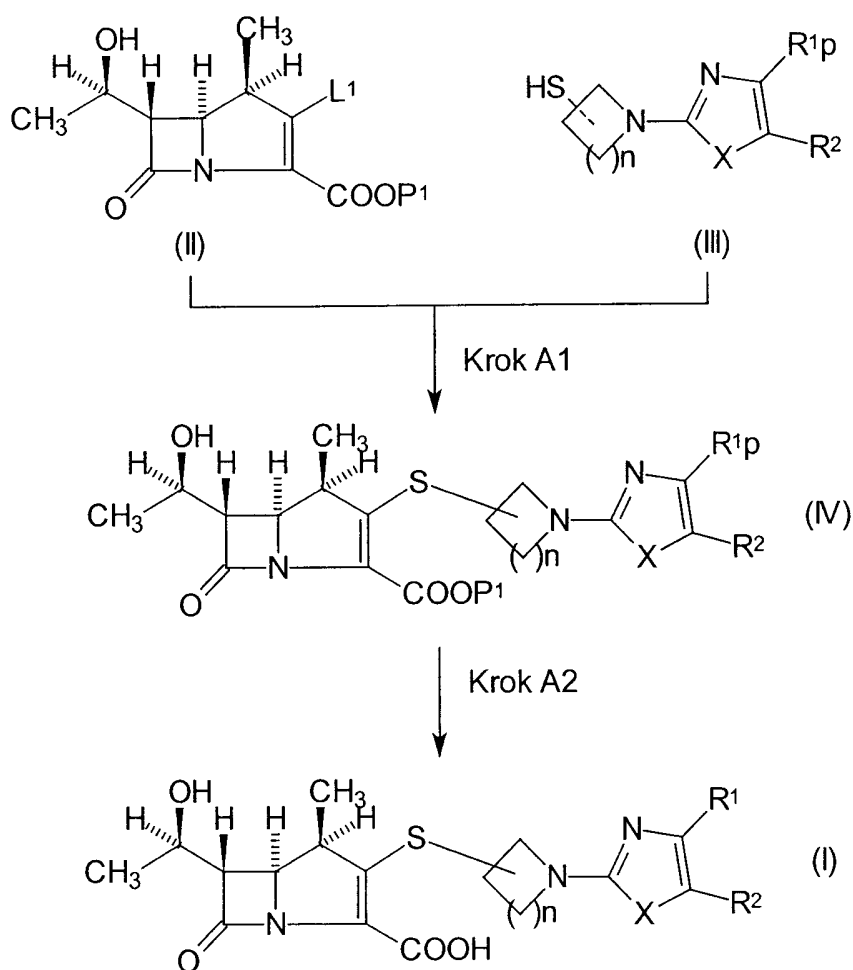
(1R,5S,6S)-2-(1-{4-[(furan-2-karbonylamino)methyl]-1,3-oxazol-2-yl}azetidin-3-yl)thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina

#### Způsoby provedení vynálezu

1-Methylkarbapenemové deriváty představované obecným vzorcem I předkládaného vynálezu mohou být připravené pomocí způsobů popsaných v postupu A a postupu B uvedených níže.

#### Postup A

Postup A je způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I reakcí karbapenemového derivátu obecného vzorce II s merkaptovou sloučeninou obecného vzorce III a následným provedením eliminace ochranné skupiny.



Ve výše uvedených vzorcích  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $X$  a  $n$  mají stejný význam, jak je uvedeno výše,  $L^1$  představuje skupinu, která se eliminuje;  $P^1$  představuje ochrannou skupinu karboxylové skupiny a  $R^{1p}$  představuje  $R^1$ , který může mít ochrannou skupinu.

Příklady „ochranných skupin karboxylové skupiny“, vhodné jako  $P^1$  zahrnují benzylovou skupinu, která může mít substituent (substituent je nitro, methyl, chlor nebo methoxy), jako je benzyl, 4-methoxybenzyl, 4-nitrobenzyl nebo 2-nitrobenzyl; benzhydryl skupinu; allylovou skupinu, která může mít substituent na pozici 2 (substituent je chlor nebo methyl), jako je allyl, 2-chlorallyl nebo 2-methylallyl; a skupinu tvořící výše farmakologicky přijatelné estery, kde benzylová skupina, která může mít substituent (zvláště 4-nitrobenzylová skupina), je upřednostňována.

Příklady „eliminačních skupin“ jako  $L^1$  zahrnují skupinu obecného vzorce  $-OR^{11}$  nebo  $-S(O)R^{12}$ .

Příklady skupiny  $R^{11}$  zahrnují a  $C_1$  až  $C_4$  alkanesulfonyl skupinu jako je methansulfonyl, trifluormethansulfonyl, ethansulfonyl, propansulfonyl, isopropansulfonyl nebo butansulfonyl skupinu;  $C_6$  až  $C_{10}$  arylsulfonyl skupinu jako je fenylsulfonyl, tolylsulfonyl nebo naftylsulfonyl;

di- $C_1$  až  $C_6$  alkylfosforyl skupinu jako je dimethylfosforyl, diethylfosforyl, dipropylfosforyl, diisopropylfosforyl, dibutylfosforyl, dipentylfosforyl nebo dihexylfosforyl; nebo di- $C_6$  až  $C_{10}$  arylfosforyl skupinu jako je difenylfosforyl nebo ditolylfosforyl, kde difenylfosforyl skupina je upřednostňována.

Příklady skupin  $R^{12}$  zahrnují  $C_1$  až  $C_4$  alkyl skupinu jako je methyl, ethyl, propyl nebo isopropyl; halogenovou  $C_1$  až  $C_4$  alkyl skupinu jako je fluormethyl, chlormethyl, fluorethyl, chlorethyl, fluorpropyl, difluormethyl, difluorethyl, dichlorethyl, trifluormethyl nebo trifluorethyl; 2-acetylaminooethyl skupinu; 2-acetylaminovinyl skupinu; nebo  $C_6$  až  $C_{10}$  aryl skupinu (arylová skupina může mít 1 až 3 substituenty, které mohou být stejné nebo rozdílné, a substituent může obsahovat halogenový atom jako je fluor, chlor nebo brom;  $C_1$  až  $C_4$  alkyl skupinu jako je methyl, ethyl, propyl nebo isopropyl;  $C_1$  až  $C_4$  alkoxy skupinu jako je methoxy, ethoxy, propoxy nebo isopropoxy; ( $C_1$  až  $C_4$  alkoxy)karbonyl skupinu jako je methoxykarbonyl, ethoxykarbonyl nebo *terc.*butoxykarbonyl; karbamoyl, mono- nebo di-( $C_1$  až  $C_4$  alkyl)karbamoyl skupinu; nitro skupinu; hydroxyl skupinu; nebo kyano skupinu), jako je fenyl nebo naftyl který může mít substituenty; nebo heteroaryl skupinu, která může mít jeden nebo dva atomy dusíku (heteroaryl skupina může mít jeden až tři substituenty, které mohou být stejné nebo rozdílné, a substituent může obsahovat halogenový atom jako je fluor, chlor nebo brom;  $C_1$  až  $C_4$  alkyl skupinu jako je methyl, ethyl, propyl nebo isopropyl;  $C_1$  až  $C_4$  alkoxy skupinu jako je methoxy, ethoxy, propoxy nebo isopropoxy; ( $C_1$  až  $C_4$  alkoxy)karbonyl skupinu jako je methoxykarbonyl, ethoxykarbonyl nebo *terc.*butoxykarbonyl; karbamoyl nebo mono- nebo di-( $C_1$  až  $C_4$  alkyl)karbamoyl skupinu; nitro skupinu; hydroxyl skupinu; nebo kyano skupinu), jako je pyridyl nebo pyrimidyl, který může mít substituenty.

Příklady “ochranných skupin hydroxylové skupiny” zahrnuté v definici  $R^1p$  zahrnují benzyloxykarbonyl skupinu, která může být substituovaná (substituent může obsahovat nitro, methyl, chlor nebo methoxy), jako je benzyloxykarbonyl, 4-nitrobenzyloxykarbonyl, 4-chlorbenzyloxykarbonyl nebo 4-methoxybenzyloxykarbonyl; allyloxykarbonyl skupinu, která může být substituovaná na pozici 2 (substituent může obsahovat chlor nebo methyl), jako je allyloxykarbonyl, 2-chlorallyloxykarbonyl a 2-methylallyloxykarbonyl; tri-( $C_1$  až  $C_4$  alkyl)silyl skupinu, jako je trimethylsilyl, triethylsilyl nebo *terc.*butyldimethylsilyl; a skupinu tvořící výše farmakologicky přijatelný ester, kde tri-( $C_1$  až  $C_4$  alkyl)silyl skupina (zvláště *terc.*butyldimethylsilyl skupina) je upřednostňována.

Příklady “ochranných skupin amino skupiny” obsažené v  $R^1p$  zahrnují allyloxykarbonyl skupinu, která může být substituovaná na pozici 2 (substituent může obsahovat chlor nebo methyl), jako je allyloxykarbonyl, 2-chlorallyloxykarbonyl a 2-methylallyloxykarbonyl; a

benzyloxykarbonyl skupinu, která může být substituovaná (substituent může obsahovat methyl, methoxy, chlor nebo nitro) jako je benzyloxykarbonyl, 4-methylbenzyloxykarbonyl, 4-methoxybenzyloxykarbonyl, 4-chlorbenzyloxykarbonyl nebo 4-nitrobenzyloxykarbonyl, kde allyloxykarbonylová skupina nebo 4-nitrobenzyloxykarbonyl skupina je upřednostňována a 4-nitrobenzyloxykarbonyl skupina je více upřednostňována.

Ochranná skupina použita výše jako  $P^1$  může být použita jako "Ochranná skupina karboxylové skupiny" obsažené v  $R^1p$ .

Předkládaný postup je postup kde sloučenina obecného vzorce IV je připravená reakcí sloučeniny obecného vzorce II se sloučeninou obecného vzorce III v přítomnosti báze (Krok A1) a sloučeniny obecného vzorce I je následně připravená odstraněním všech ochranných skupin (Krok A2). V případě, kde  $L^1$  představuje skupinu představovanou obecným vzorcem:  $-OR^{11}$ , je sloučenina obecného vzorce II, která je použita jako počáteční látka, připravená podle způsobu popsaném v D.H. Shih et al., *Heterocycles* 21, 29 (1984) nebo podle analogického způsobu. V případě kde  $L^1$  představuje skupinu představovanou obecným vzorcem:  $-S(O)R^{12}$ , počáteční sloučenina II je připravená podle způsobu popsaném v Japonské patentové přihlášce (Kokai) No. Sho 62-30781 nebo podle analogického způsobu. Všechny kroky budou popsány níže.

(Krok A1)

Krok A1 je krok přípravy sloučeniny obecného vzorce IV, který je proveden pomocí reakce sloučeniny obecného vzorce II s merkaptanovým derivátem obecného vzorce III v přítomnosti báze v inertním rozpouštědle.

Není zde zvláštní omezení na podstatu použitého rozpouštědla, nemělo by mít nepříznivý účinek na reakci a mělo by rozpouštět počáteční látku do určitého stupně. Příklady vhodných rozpouštědel zahrnují halogenované uhlovodíky, jako je methylenchlorid, 1,2-dichlorethan nebo chloroform; nitrily jako je acetonitril; amidy jako je N,N-dimethylformamid nebo N,N-dimethylacetamid; estery jako je ethylacetát nebo methylacetát; a ethery jako je diethylether, tetrahydrofuran nebo dioxan, kde acetonitril, N,N-dimethylformamid nebo tetrahydrofuran je upřednostňován a acetonitril je zvláště upřednostňován.

Upřednostňované příklady použitelných bází zahrnují organické aminy jako je triethylamin, diisopropylethylamin, pyridin nebo dimethylaminopyridin; nebo anorganické báze jako je uhličitán draselný, uhličitán sodný nebo hydrogenuhličitán sodný, kde organické aminy (zvláště diisopropylethylamin) jsou upřednostňovány.

Reakce se obvykle provádí při teplotě od  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $40\text{ }^{\circ}\text{C}$  (přednostně od  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). Doba reakce je v rozsahu od 30 minut do 108 hodin (přednostně od jedné hodiny do 18 hodin).

Po skončení reakce je požadovaná sloučenina obecného vzorce IV, která je produktem předkládaného kroku, získaná z reakční směsi známými způsoby, například, přidáním organického rozpouštědla nemísitelného s vodou do reakční směsi nebo do zbytku získaného vydestilováním rozpouštědla z reakční směsi. Je-li to nutné, takto získaná požadovaná sloučenina může být dále čištěna známými způsoby, například rekrytalizací, srážením nebo chromatograficky. Je také možné použít požadovanou sloučeninu obecného vzorce IV pro další krok bez izolace, je-li to požadováno.

(Krok A2)

Krok A2 je krok konverze sloučeniny obecného vzorce IV na sloučeninu obecného vzorce I, který je proveden odstraněním jakékoliv ochranné skupiny, které obsahuje sloučenina obecného vzorce IV.

Ačkoliv způsob odstranění ochranné skupiny závisí na typu ochranné skupiny, je proveden pomocí způsobů obecně používaných v oboru chemie organických syntéz (například způsob popsáný v *Protective Groups in Organic Synthesis*, Second Edition, John Wiley & Sons, Inc. 1991 napsané podle T.W. Greene a P.G.M. Wuts).

(1) Když ochranná skupina je benzylová skupina, která může mít substituent, benzhydryl skupinu nebo benzyloxykarbonyl skupinu, který může mít substituent, tato ochranná skupina může být odstraněna reakcí s vodíkem v přítomnosti katalytického redukčního činidla v rozpouštědle..

Příklady katalytických redukčních činidel zahrnují a palladium-uhlíkový katalyzátor, platinový katalyzátor nebo a rhodium-uhlíkový katalyzátor, kde palladium-uhlíkový katalyzátor je upřednostňována.

Není zde zvláštní omezení na podstatu použitého rozpouštědla, nemělo by mít nepříznivý účinek na reakci a mělo by rozpouštět počáteční látku do určitého stupně. Příklady vhodných rozpouštědel zahrnují alkoholy jako je methanol nebo ethanol; ethery jako je tetrahydrofuran nebo dioxan; a směs těchto organických rozpouštědel a vodu, kde směs tetrahydrofuranu a vody je upřednostňována.

Reakční teplota je obvykle v rozsahu 0 °C až 50 °C (přednostně od 10 °C do 40 °C). Ačkoliv reakční doba závisí na počáteční sloučenině a povaze katalyzátoru, je obvykle v rozsahu 5 minut až 12 hodin (přednostně od 30 minut do 4 hodin).

Po skončení reakce je požadovaná sloučenina získaná z reakční směsi známými způsoby. Například požadovaná sloučenina může být získána odfiltrováním nerozpustných látek, jako je katalyzátor, z reakční směsi a pak oddestilováním rozpouštědla. Je-li to nutné může být takto

získaná sloučenina čištěna konvenčními postupy jako je rekrystalizace, preparativní tenkovrstvá chromatografie nebo kolonová chromatografie.

(2) Když ochranná skupina je allyl skupina, která může být substituovaná nebo allyloxykarbonyl skupina, která může být substituovaná, mohou být tyto ochranné skupiny odstraněny reakcí s hydridem tri-(C<sub>1</sub> až C<sub>6</sub> alkyl)cínu a soli alkalického kovu a organické karboxylové kyseliny v přítomnosti sloučeniny palladia v rozpouštědle. Mohou být přidány organické báze nebo organické přípravky pro záchyt allylové skupiny.

Sloučenina palladia může přednostně obsahovat chlorid bis(trifenylfosfin)palladia nebo tetrakis(trifenylfosfin)palladium. Hydrid trialkylcínu může přednostně obsahovat hydrid tributylcínu. Alkalická sůl organické karboxylové kyseliny může přednostně obsahovat 2-ethylhexanoát draselný nebo 2-ethylhexanoát sodný. Organická báze pro záchyt allylové skupiny může přednostně obsahovat morfolin a organický přípravek pro záchyt allylové skupiny může přednostně obsahovat dimedon.

Upřednostňované kombinace ochranných činidel mohou zahrnovat kombinaci chloridu bis(trifenylfosfin)palladia a hydridu tributylcínu nebo kombinaci tetrakis(trifenylfosfin)palladia a 2-ethylhexanoátu draselného.

Není zde zvláštní omezení na podstatu použitého rozpouštědla, nemělo by mít nepříznivý účinek na reakci a mělo by rozpouštět počáteční látku do určitého stupně. Příklady vhodných rozpouštědel zahrnují halogenované uhlovodíky jako je methylenchlorid, chloroform nebo 1,2-dichlorethan; estery jako je ethylacetát; ethery jako je tetrahydrofuran, dioxan nebo 1,2-dimethoxyethan; nitrily jako je acetonitril; alkoholy jako je methanol, ethanol nebo propanol; vodu; nebo směs těchto rozpouštědel, kde methylenchlorid, ethylacetát nebo jejich směs je upřednostňována.

Ačkoliv zde není zvláštní omezení reakční teploty je reakce obvykle provedena při teplotě od -20 °C do 100 °C (přednostně od 0 °C do 60 °C). Reakční doba je obvykle v rozsahu 30 minut až 48 hodin (přednostně od 30 minut do 12 hodin).

Po skončení reakce je požadovaná sloučenina získaná z reakční směsi známými způsoby. Například požadovaná sloučenina může být získána odfiltrováním nerozpustných látek vysrážených z reakční směsi a pak oddestilováním rozpouštědla. Je-li to nutné může být takto získaná sloučenina čištěna konvenčními postupy jako je rekrystalizace, preparativní tenkovrstvá chromatografie nebo kolonová chromatografie.

(3) Když ochranná skupina je ochranná skupina založená na silylu, tak tato ochranná skupina může být odstraněna reakcí se zdrojem fluoridových aniontů jako je tetrabutylammonium fluorid, kyselina fluorovodíková, kyselina fluorovodíková-pyridin nebo



fluorid draselný, nebo reakcí s organickou kyselinou jako je octová kyselina, methansulfonová kyselina, p-toluensulfonová kyselina, trifluoroctová kyselina nebo trifluormethansulfonová kyselina, nebo anorganická kyselina jako je chlorovodíková kyselina, v rozpouštědle.

Když ochranná skupina je odstraněna pomocí fluoridového aniontu, reakce někdy probíhá za mírných podmínek za přídavku organické kyseliny jako je mravenčí kyselina, octová kyselina nebo propanová kyselina.

Není zde zvláštní omezení na podstatu použitého rozpouštědla, nemělo by mít nepříznivý účinek na reakci a mělo by rozpouštět počáteční látku do určitého stupně. Upřednostňované příklady vhodných rozpouštědel zahrnují ethery jako je diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan nebo diethylenglykoldimethylether; nitrily jako je acetonitril nebo isobutyronitril; vodu; organické kyseliny jako je octová kyselina; a směs těchto rozpouštědel.

Reakční teplota je obvykle v rozsahu 0 °C do 100 °C (přednostně od 10 °C do 30 °C). Ačkoliv zde není zvláštní omezení, je reakční doba obvykle v rozsahu jedné hodiny až 24 hodin (přednostně od jedné hodiny do 4 hodin).

Po skončení reakce je požadovaná sloučenina získaná z reakční směsi známými způsoby, například, přidáním organického rozpouštědla nemísitelného s vodou do reakční směsi nebo do zbytku získaného vydestilováním rozpouštědla z reakční směsi. Je-li to nutné, takto získaná požadovaná sloučenina může být dále čištěna známými způsoby, například, rekrystalizací, srážením nebo chromatograficky.

(4) Když ochranná skupina je skupinu tvořící farmakologicky přijatelný ester karboxylové skupiny nebo a hydroxylovou skupinu, tyto ochranné skupiny jsou odstraněny reakcí hydrolázy ve vodě nebo směsi vody a organického rozpouštědla.

Upřednostňované příklady organického rozpouštědla míchaného s vodou zahrnují ether nebo alkohol mísitelný s vodou jako je tetrahydrofuran, dioxan, methanol, ethanol nebo propanol.

Je upřednostňována, že soli alkalických kovů jako je fosforečnan sodný, acetát sodný nebo hydrogenuhličitan sodný jsou přidány do vody nebo směs vody a organického rozpouštědla, nebo pH upravováno do rozsahu od 6 do 8 při použití roztoku pufru jako je pufrový roztok fosforečné kyseliny.

není zde omezení na původ poskytnuté hydrolázy, která může hydrolyzovat esterovou vazbu. Příklady takové hydrolázy zahrnují esterázy získané z prasečích jater.

Reakční doba je obvykle v rozsahu 10 minut až 8 hodin (přednostně od 30 minut do 2 hodin) a reakční teplota od 10 °C do 50 °C (přednostně od 30 °C do 40 °C).

Po skončení reakce je požadovaná sloučenina izolována a čištěna iontově výměnnou chromatografií, kolonová chromatografií na obrácené fázi, srážením, rekrystalizace, atd.

Když sloučenina obecného vzorce IV obsahuje dva nebo více druhů ochranných skupin, požadované sloučeniny obecného vzorce I mohou být získány úspěšným provedením kombinace výše uvedených eliminací ochranné skupiny. Když je požadován farmakologicky přijatelný ester sloučeniny obecného vzorce I, není nutné odstranit skupinu tvořící farmakologicky přijatelný ester jako ochrannou skupinu.

Takto získané sloučeniny obecného vzorce I mohou být konvertovány do farmakologicky přijatelných solí nebo esterů, je-li to nutné, podle způsobu nebo technologie známé v oboru medicínské chemie, zvláště pak antibiotika založena na  $\beta$ -laktamu.

Farmakologicky přijatelný estery karboxylové skupiny sloučeniny obecného vzorce I může být připraven reakcí halogenované sloučeniny odpovídající požadovanému esterovému zbytku sloučeniny obecného vzorce I v přítomnosti báze v rozpouštědle.

Příklady použitelné halogenované sloučenina zahrnují chlorid, bromid nebo jodid, kde jodid je upřednostňován. Když je použit chlorid nebo bromid, může být reakce podpořena přidáním katalytického množství jodidu sodného do reakčního roztoku roztok.

Příklady použitelných bází zahrnují organické aminy jako je triethylamin, diisopropylethylamin, 4-dimethylaminopyridin nebo pyridin; a uhličitany alkalických kovů jako je uhličitán draselný, uhličitán sodný nebo hydrogenuhličitán sodný, kde organické aminy (zvláště 4-dimethylaminopyridin) jsou upřednostňovány.

Není zde zvláštní omezení na podstatu použitého rozpouštědla, nemělo by mít nepříznivý účinek na reakci a mělo by rozpouštět počáteční látku do určitého stupně. Příklady rozpouštědel zahrnují nitrily jako je acetonitril; amidy jako je N,N-dimethylformamid; a halogenované uhlovodíky jako je methylenchlorid, kde amidy (zvláště dimethylacetamid) nebo nitrily (zvláště acetonitril) jsou upřednostňovány.

Reakční teplota je obvykle v rozsahu  $-20^{\circ}\text{C}$  do  $50^{\circ}\text{C}$  (přednostně od  $-10^{\circ}\text{C}$  do  $20^{\circ}\text{C}$ ) a reakční doba je obvykle v rozsahu 0,5 hodin do 108 hodin (přednostně od jedné hodiny do 24 hodin).

Sloučenina izolována výše jako sůl reakcí sloučeniny obecného vzorce I s bází může také reagovat s halogenidem jak je uvedeno výše.

Alternativně sloučenina obecného vzorce I může být připravena reakcí alkoholu, který odpovídá požadovanému esterovému zbytku, na sloučeninu obecného vzorce I v přítomnosti kondenzačního činidla a báze.

Příklady kondenzačního činidla zahrnují Mitsunobu činidla jako je diethylazodikarboxylát; kondenzační činidla založená na fosforečných esterech jako je difenylfosforylazid; kondenzační činidla založená na karboimidu jako je dicyklohexylkarbodiimid nebo 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimid; a kondenzační činidla založená na oniu jako je 2-chlor-1-methylpyridinjodid.

Příklad použitelných bázi zahrnují organické aminy jako je triethylamin, tributylamin, diisopropylethylamin nebo 4-dimethylaminopyridin.

Příklady dalších přísad zahrnují fosfiny jako je trifenylfosfin a tributylfosfin; a alkoholy tvořící účinný ester jako je 1-hydroxybenzotriazol.

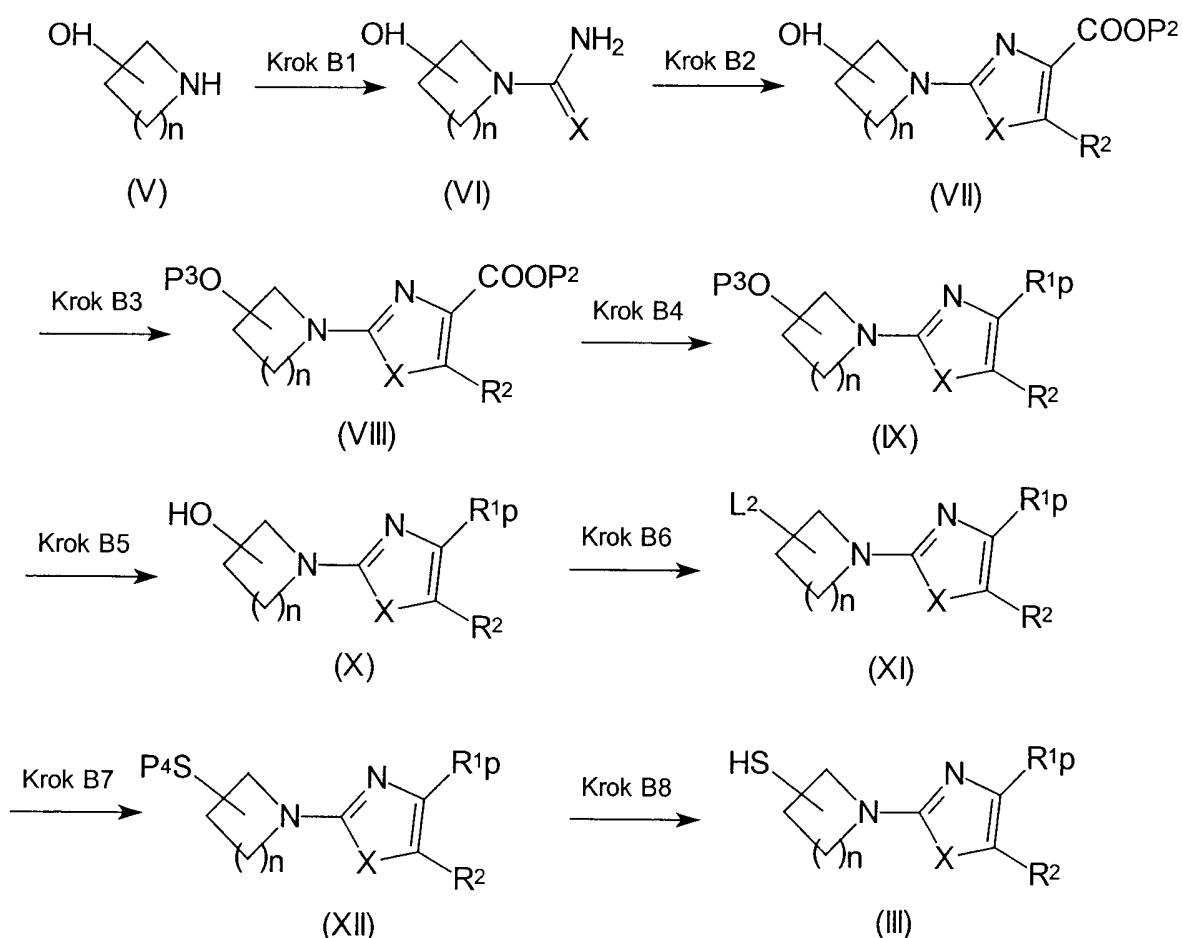
Příklady rozpouštědel zahrnují halogenované uhlovodíky jako je methylenchlorid nebo dichlorethan; amidy jako je N,N-dimethylformamid; nitrily jako je acetonitril; a ethery jako je tetrahydrofuran.

Příklady upřednostňovaných kombinací těchto látek zahrnují diethylazodikarboxylát a trifenylfosfin; 2-chlor-1-methylpyridinjodid a tributylamin nebo triethylamin; 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimid a 4-dimethylaminopyridin nebo 1-hydroxybenzotriazol.

Po skončení reakce je požadovaná sloučenina získaná z reakční směsi známými způsoby, například, přidáním organického rozpouštědla, které není mísitelné s vodou, do reakční směsi nebo do zbytku získaného oddestilováním rozpouštědla z reakční směsi a následným promytím vodou a oddestilováním rozpouštědla. Je-li to nutné, takto získaná požadovaná sloučenina může být dále čištěna známými způsoby, například, rekrytalizace, srážením nebo chromatograficky.

#### [Způsob B]

Způsob B je způsobu přípravy sloučeniny obecného vzorce III použité jako počáteční látka ve způsobu A.



Ve výše uvedeném schématu:

$\text{R}^{1p}$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{X}$  a  $n$  mají stejný význam jak je definováno výše;

$\text{P}^2$  představuje ochrannou skupinu karboxylové skupiny; příklady  $\text{P}^2$  zahrnují a  $\text{C}_1$  až  $\text{C}_4$  alkyl skupinu jako je methyl, ethyl, propyl nebo butyl; a benzyl skupina, která může být substituována jako je benzyl nebo 4-methoxybenzyl, kde  $\text{C}_1$  až  $\text{C}_4$  alkyl skupina je upřednostňována a ethyl skupina je zvláště upřednostňována;

$\text{P}^3$  představuje ochrannou skupinu hydroxylové skupiny; příklady  $\text{P}^3$  zahrnují ochranné skupiny založené na silylu jako je trimethylsilyl, triethylsilyl, *terc.*butyldimethylsilyl nebo *terc.*butyldifenylylsilyl, kde *terc.*butyldifenylylsilyl skupina je upřednostňována;

$\text{L}^2$  představuje odštěpitelnou skupinu; příklady  $\text{L}^2$  zahrnují halogenový atom jako je chlor, brom nebo jod;  $\text{C}_1$  až  $\text{C}_4$  alkylsulfonyloxy skupinu, která může být substituována fluorem nebo benzensulfonyloxy skupinu, která může být substituována alkylem, jako je methansulfonyloxy, ethansulfonyloxy, trifluormethansulfonyloxy, benzensulfonyloxy nebo toluensulfonyloxy, kde  $\text{C}_1$  až  $\text{C}_4$  alkylsulfonyloxy skupina, která může být substituována fluorem je upřednostňována; a

P<sup>4</sup> představuje ochrannou skupinu merkaptové skupiny; příklady P<sup>4</sup> zahrnují a C<sub>1</sub> až C<sub>4</sub> alkanoyl skupinu jako je formyl, acetyl, propionyl nebo butyryl a benzoyl skupina, která může být substituovaná jako je benzoyl, toluoyl nebo anisoyl, kde C<sub>1</sub> až C<sub>4</sub> alkanoyl skupina (zvláště acetylová skupina) je upřednostňována.

(Krok B1)

Krok B1 je krok přípravy sloučeniny obecného vzorce VI zavedením amidové skupiny představované obecným vzorcem C(=X)NH<sub>2</sub> na atom dusíku sloučeniny obecného vzorce V.

(1) Tento krok je dosažen reakcí kyanátu nebo thiokyanátu se sloučeninou obecného vzorce V v rozpouštědle.

Není zde zvláštní omezení na podstatu použitého rozpouštědla, nemělo by mít nepříznivý účinek na reakci a mělo by rozpouštět počáteční látku do určitého stupně. Příklady rozpouštědel zahrnují ethery jako je tetrahydrofuran nebo diethylether; halogenované uhlovodíky jako je methylenchlorid nebo dichlorethan; a směs těchto rozpouštědel a vody, kde směs etheru a vody (zvláště směs tetrahydrofuranu a vody) je upřednostňována.

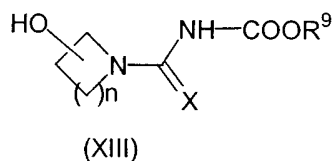
Příklady solí kyanové kyseliny nebo thiokyanové kyseliny zahrnují soli alkalických kovů jako je sodná sůl nebo draselná; ammoniové soli; nebo organické ammoniové soli jako je triethylammoniová sůl, kde soli alkalických kovů (zvláště draselná sůl) jsou upřednostňovány.

Kyseliny mohou být také použity pro konverzi kyanátu nebo a thiokyanátu na odpovídající kyselinu. Příklady takových kyselin zahrnují organické kyseliny jako je octová kyselina a minerální kyseliny jako je chlorovodíková kyselina, kde octová kyselina nebo chlorovodíková kyselina je upřednostňována.

Reakční teplota je obvykle v rozsahu -20 °C do 150 °C (přednostně od -10 °C do 100 °C) a reakční doba je obvykle v rozsahu 0,5 do 108 hodin (přednostně od 1 do 24 hodin).

Po skončení reakce je požadovaná sloučenina získaná z reakční směsi známými způsoby. Například požadovaná sloučenina může být získána přidáním organického rozpouštědla nemísitelného s vodou do zbytku získaného destilováním reakční směsi nebo oddestilováním rozpouštědla z reakční směsi, promytím vodou a oddestilováním rozpouštědla. Takto získaná požadovaná sloučenina může být dále čištěna, je-li to nutné, pomocí konvenčních postupů jako je rekrystalizace, srážením nebo chromatograficky.

(2) Alternativně tento krok může být dosažen následujícím způsobem. Předkládaný způsob obsahuje reakci pro přípravu následující sloučeniny obecného vzorce XIII ze sloučeniny obecného vzorce V a reakci pro přípravu sloučeniny obecného vzorce VI ze sloučeniny obecného vzorce XIII.



Ve výše uvedeném vzorci, X a n mají stejný význam jak je definováno výše a R<sup>9</sup> představuje C<sub>1</sub> až C<sub>4</sub> alkyl skupinu (přednostně ethylovou skupinu).

Krok přípravy sloučeniny XIII ze sloučeniny V je dosažen reakcí sloučeniny představované obecným vzorcem X=C=N-COOR<sup>9</sup> (kde X a R<sup>9</sup> mají stejný význam jak je uvedeno výše) na sloučeninu obecného vzorce V v rozpouštědle.

Není zde zvláštní omezení na podstatu použitého rozpouštědla, nemělo by mít nepříznivý účinek na reakci a mělo by rozpouštět počáteční látku do určitého stupně. Příklady rozpouštědel zahrnují ethery jako je tetrahydrofuran nebo diethylether; halogenované uhlovodíky jako je methylenchlorid nebo dichlorethan; a směs těchto rozpouštědel a vodu, kde ether nebo směs etheru a vody (zvláště tetrahydrofuran nebo směs tetrahydrofuranu a vody) je upřednostňována.

Reakční teplota je obvykle v rozsahu -20 °C do 150 °C (přednostně od -10 °C do 50 °C) a reakční doba je obvykle v rozsahu 0,5 do 108 hodin (přednostně od jedné do 24 hodin).

Po skončení reakce je požadovaná sloučenina získaná z reakční směsi známými způsoby. Například požadovaná sloučenina může být získána přidáním organického rozpouštědla nemísitelného s vodou do zbytku získaného destilováním reakční směsi nebo oddestilováním rozpouštědla z reakční směsi, promytím vodou a oddestilováním rozpouštědla. Takto získaná požadovaná sloučenina může být dále čištěna, je-li to nutné, pomocí konvenčních postupů jako je rekrystalizace, srážením nebo chromatograficky.

Krok přípravy sloučeniny obecného vzorce VI ze sloučeniny obecného vzorce XIII je dosažen reakcí báze se sloučeninou XIII v rozpouštědle.

Není zde zvláštní omezení na podstatu použitého rozpouštědla, nemělo by mít nepříznivý účinek na reakci a mělo by rozpouštět počáteční látku do určitého stupně. Příklady rozpouštědel zahrnují alkoholy jako je methanol nebo ethanol; ethery jako je tetrahydrofuran nebo diethylether; a směs těchto rozpouštědel a vodu, kde alkohol nebo směs alkoholu a vody (zvláště ethanol nebo směs ethanolu a vody) je upřednostňována.

Příklady použitelných bází zahrnují anorganické báze jako je hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydrogenuhlíčan sodný, uhličitán sodný a uhličitán draselný; a organické báze jako je methoxid sodný a ethoxid sodný, kde hydroxid sodný je upřednostňován.

Reakční teplota je obvykle v rozsahu -20 °C do 15 °C (přednostně od -10 °C do 100 °C) a reakční doba je obvykle v rozsahu 0,5 do 108 hodin (přednostně od jedné do 24 hodin).

Po skončení reakce je požadovaná sloučenina získaná z reakční směsi známými způsoby. Například požadovaná sloučenina může být získána přidáním organického rozpouštědla nemísitelného s vodou do zbytku získaného destilováním reakční směsi nebo oddestilováním rozpouštědla z reakční směsi, promytím vodou a oddestilováním rozpouštědla. Takto získaná požadovaná sloučenina může být dále čištěna, je-li to nutné, pomocí konvenčních postupů jako je rekrystalizace, srážením nebo chromatograficky.

(Krok B2)

Krok B2 je krok přípravy sloučeniny obecného vzorce VII pomocí reakce amidové skupiny sloučeniny obecného vzorce VI za vzniku cyklické struktury.

Tento krok je dosažen reakcí sloučeniny představované obecným vzorcem  $R^2CHL^3COCOOP^2$  (kde  $R^2$  a  $P^2$  mají stejný význam jak je definováno výše a  $L^3$  představuje odštěpitelnou skupinu) se sloučeninou obecného vzorce VI v přítomnosti báze v rozpouštědle. Upřednostňované příklady odštěpitelné skupiny  $L^3$  zahrnují a halogenový atom, kde brom je zvláště upřednostňován.

Není zde zvláštní omezení na podstatu použitého rozpouštědla, nemělo by mít nepříznivý účinek na reakci a mělo by rozpouštět počáteční látku do určitého stupně. Příklady rozpouštědel zahrnují alkoholy jako je methanol nebo ethanol; ethery jako je tetrahydrofuran nebo diethylether; halogenované uhlovodíky jako je methylenchlorid nebo dichlorethan; a amidy jako je N,N-dimethylformamid, kde alkoholy (zvláště ethanol) jsou upřednostňovány.

Příklady použitelných bází zahrnují organické báze jako je triethylamin a diisopropylamin; a anorganické báze jako je uhličitán sodný, uhličitán draselný a hydrogenuhličitán sodný, kde organické báze (zvláště triethylamin) jsou upřednostňovány.

Reakční teplota je obvykle v rozsahu  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $150\text{ }^{\circ}\text{C}$  (přednostně od  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) a reakční doba je obvykle v rozsahu 0,5 do 108 hodin (přednostně od jedné do 24 hodin).

Po skončení reakce je požadovaná sloučenina získaná z reakční směsi známými způsoby. Například požadovaná sloučenina může být získána přidáním organického rozpouštědla nemísitelného s vodou do zbytku získaného destilováním reakční směsi nebo oddestilováním rozpouštědla z reakční směsi, promytím vodou a oddestilováním rozpouštědla. Takto získaná požadovaná sloučenina může být dále čištěna, je-li to nutné, pomocí konvenčních postupů jako je rekrystalizace, srážením nebo chromatograficky.

(Krok B3)

Krok B3 je krok přípravy sloučeniny obecného vzorce VIII zavedením ochranné skupiny  $P^3$  na hydroxylovou skupinu sloučeniny obecného vzorce VII.

Tento krok může být dosažen pomocí způsobu obvykle používaného v oboru organických syntéz (například způsob popsáný v *Protective Groups in Organic Synthesis*, Second Edition, John Wiley & Sons, Inc. 1991, authors T.W. Greene a P.G.M. Wuts).

Zavedení ochranné skupiny založené na silylu je dosažen reakcí silylového halogenidu nebo a silyltriflátu, který obsahuje požadovaný substituent, se sloučeninou obecného vzorce VII v přítomnosti báze v rozpouštědle.

Příklady silylového halogenidu zahrnují trimethylsilylchlorid, triethylsilylchlorid, *tert.*butyldimethylsilylchlorid a *tert.*butyldifenylsilylchlorid, kde *tert.*butyldifenylsilylchlorid je upřednostňován.

Příklady silyltriflátu zahrnují trimethylsilyltriflát, triethylsilyltriflát, *tert.*butyldimethylsilyltriflát a *tert.*butyldifenylsilyltriflát, kde *tert.*butyldifenylsilyltriflát je upřednostňován.

Není zde zvláštní omezení na podstatu použitého rozpouštědla, nemělo by mít nepříznivý účinek na reakci a mělo by rozpouštět počáteční látku do určitého stupně. Příklady rozpouštědel zahrnují amidy jako je dimethylformamid; halogenované uhlovodíky jako je methylenchlorid nebo dichlorethan; a ethery jako je tetrahydrofuran nebo diethylether, kde amidy (zvláště dimethylformamid) nebo halogenované uhlovodíky (zvláště methylenchlorid) jsou upřednostňovány.

Příklady použitelných bází zahrnují organické báze jako je imidazol, triethylamin, lutidin, pyridin nebo dimethylaminopyridin, kde imidazol nebo 2,6-lutidin jsou upřednostňovány.

Reakční teplota je obvykle v rozsahu -20 °C do 50 °C (přednostně od -10 °C do 40 °C) a reakční doba je obvykle v rozsahu 0,5 do 108 hodin (přednostně od 1 do 24 hodin).

Po skončení reakce je požadovaná sloučenina získaná z reakční směsi známými způsoby. Například požadovaná sloučenina může být získána přidáním organického rozpouštědla nemísitelného s vodou do zbytku získaného destilováním reakční směsi nebo oddestilováním rozpouštědla z reakční směsi, promytím vodou a oddestilováním rozpouštědla. Takto získaná požadovaná sloučenina může být dále čištěna, je-li to nutné, pomocí konvenčních postupů jako je rekrystalizace, srážením nebo chromatograficky.

(Krok B4)

Krok B4 je krok přípravy sloučeniny obecného vzorce IX pomocí konverze skupiny představované obecným vzorcem COOP<sup>2</sup> ve sloučenině VIII na požadovanou skupinu R<sup>1</sup>p.

Tento krok může být dosažen pomocí použití konverzní reakce funkční skupiny obvykle používané v oboru organických syntéz. Detaily jsou popsány ve způsobu C až způsobu H, níže.

(Krok B5)



Krok B5 je krok přípravy sloučeniny obecného vzorce X pomocí odstranění ochranné skupiny  $P^3$  hydroxylové skupiny sloučeniny obecného vzorce IX.

Tento krok může být dosažen pomocí způsobu obvykle používaného v oboru organických syntéz (například způsob popsáný v *Protective Groups in Organic Synthesis*, Second Edition, John Wiley & Sons, Inc. 1991, authors T.W. Greene a P.G.M. Wuts).

Když ochranná skupina  $P^3$  hydroxylové skupiny je ochranná skupina založená na silylu, je její eliminace dosaženo podobným způsobem jako ve způsobu popsáném v kroku A2 (3).

(Krok B6)

Krok B6 je krok přípravy sloučenina XI pomocí konverze hydroxylové skupiny sloučeniny obecného vzorce X na odštěpitelnou skupinu  $L^2$ .

(1) Když odštěpitelnou skupinu  $L^2$  představuje typ sulfonyloxy skupiny, je tento krok dosažen reakcí sulfonylačního činidla se sloučeninou obecného vzorce X v přítomnosti báze v rozpouštědle.

Příklady sulfonylačního činidla zahrnují methansulfonylchlorid, ethansulfonylchlorid, trifluormethansulfonylchlorid, benzensulfonylchlorid nebo toluensulfonylchlorid, kde methansulfonylchlorid je upřednostňován.

Není zde zvláštní omezení na podstatu použitého rozpouštědla, nemělo by mít nepříznivý účinek na reakci a mělo by rozpouštět počáteční látku do určitého stupně. Příklady rozpouštědel zahrnují halogenované uhlovodíky jako je methylenchlorid, dichlorethan nebo chloroform; a ethery jako je tetrahydrofuran nebo diethylether, kde halogenované uhlovodíky (zvláště methylenchlorid) jsou upřednostňovány.

Příklady použitelných bází zahrnují organické báze jako je triethylamin, diisopropylethylamin, pyridin nebo dimethylaminopyridin, kde triethylamin je upřednostňován.

Reakční teplota je obvykle v rozsahu  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $80\text{ }^{\circ}\text{C}$  (přednostně od  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) a reakční doba je obvykle v rozsahu 0,5 do 108 hodin (přednostně od 1 do 24 hodin).

Po skončení reakce je požadovaná sloučenina získaná z reakční směsi známými způsoby. Například požadovaná sloučenina může být získána přidáním organického rozpouštědla nemísitelného s vodou do zbytku získaného destilováním reakční směsi nebo oddestilováním rozpouštědla z reakční směsi, promytím vodou a oddestilováním rozpouštědla. Takto získaná požadovaná sloučenina může být dále čištěna, je-li to nutné, pomocí konvenčních postupů jako je rekrystalizace, srážením nebo chromatograficky.

(2) Když odštěpitelnou skupinou  $L^2$  je halogenový atom, je tento krok dosažen reakcí halogenačního činidla se sloučeninou obecného vzorce X v rozpouštědle.

Příklady použitelných halogenačních činidel zahrnují pentachlorid fosforu, thionylchlorid, oxychlorid fosforu, jod, tetrabrommethan, tetrachlormethan, N-chlor-sukcinimid, N-bromosukcinimid nebo trifluorid diethylaminosíry, kde tetrabrommethan je upřednostňován.

Není zde zvláštní omezení na podstatu použitého rozpouštědla, nemělo by mít nepříznivý účinek na reakci a mělo by rozpouštět počáteční látku do určitého stupně. Příklady rozpouštědel zahrnují halogenované uhlovodíky jako je methylenchlorid nebo dichlorethan; a ethery jako je tetrahydrofuran nebo diethylether, kde halogenované uhlovodíky (zvláště methylenchlorid) jsou upřednostňovány.

Příklady použitých pomocných látek zahrnují fosfiny jako je trifenylfosfin a tributylfosfin, kde trifenylfosfin je upřednostňována.

Reakční teplota je obvykle v rozsahu -20 °C do 100 °C (přednostně od -10 °C do 50 °C) a reakční doba je obvykle v rozsahu 10 minut až 108 hodin (přednostně od 0,5 do 24 hodin).

Po skončení reakce je požadovaná sloučenina získána z reakční směsi známými způsoby. Například požadovaná sloučenina může být získána přidáním organického rozpouštědla nemísitelného s vodou do zbytku získaného destilováním reakční směsi nebo oddestilováním rozpouštědla z reakční směsi, promytím vodou a oddestilováním rozpouštědla. Takto získaná požadovaná sloučenina může být dále čištěna, je-li to nutné, pomocí konvenčních postupů jako je rekrystalizace, srážením nebo chromatograficky.

#### (Krok B7)

Krok B7 je krok přípravy sloučeniny obecného vzorce XII pomocí konverze odštěpitelné skupiny  $L^2$  sloučeniny obecného vzorce XI na ochrannou merkaptu skupinu.

Tento krok je dosažen reakcí merkaptu-tvořícího činidla se sloučeninou obecného vzorce XI v rozpouštědle.

Příklady použitých činidel tvořících merkaptu zahrnují soli alkalických kovů thiokarboxylové kyseliny jako je thioacetát sodný, thioacetát draselný, thiopropionát sodný nebo thiobenzoát sodný; nebo soli alkalických kovů 4-methoxybenzylmerkaptanu, kde thioacetát draselný je upřednostňován.

Není zde zvláštní omezení na podstatu použitého rozpouštědla, nemělo by mít nepříznivý účinek na reakci a mělo by rozpouštět počáteční látku do určitého stupně. Příklady rozpouštědel zahrnují ethery jako je tetrahydrofuran nebo dioxan; acetáty jako je ethylacetát nebo methylacetát; nitrily jako je acetonitril; a amidy jako je dimethylformamid nebo dimethylacetamid, kde amid (zvláště dimethylformamid) je upřednostňován.

Reakční teplota je obvykle v rozsahu -20 °C do 150 °C (přednostně od 0 °C do 100 °C) a reakční doba je obvykle v rozsahu 0,5 do 108 hodin (přednostně od jedné do 24 hodin).

Po skončení reakce je požadovaná sloučenina získaná z reakční směsi známými způsoby. Například požadovaná sloučenina může být získána přidáním organického rozpouštědla nemísitelného s vodou do zbytku získaného destilováním reakční směsi nebo oddestilováním rozpouštědla z reakční směsi, promytím vodou a oddestilováním rozpouštědla. Takto získaná požadovaná sloučenina může být dále čištěna, je-li to nutné, pomocí konvenčních postupů jako je rekrystalizace, srážením nebo chromatograficky.

(Krok B8)

Krok B8 je krok přípravy sloučeniny obecného vzorce III pomocí odstranění ochranná skupiny  $P^4$  merkapto skupiny sloučeniny obecného vzorce XII.

(1) Když ochranná skupina  $P^4$  je alkanoylová skupina nebo arylkarbonylová skupina, je tento krok dosažen reakcí soli hydrazinové sloučeniny se sloučeninou XII v rozpouštědle.

Příklady solí hydrazinové sloučeniny zahrnují hydrazin/octová kyselina nebo N,N-dimethylhydrazin/octová kyselina, kde hydrazin/octová kyselina je upřednostňována.

Jako použitelné rozpouštědla se mohou použít rozpouštědla použita v prvním kroku.

Reakční teplota není zvláště omezená a je obvykle v rozsahu  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $40\text{ }^{\circ}\text{C}$  (přednostně od  $10\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). Ačkoliv reakční doba závisí na rozpouštědle, reakční teplotě a původu činidel, je obvykle v rozsahu 30 minut až 24 hodin (přednostně od jedné hodiny do 8 hodin).

Po skončení reakce je požadovaná sloučenina získaná z reakční směsi známými způsoby. Například požadovaná sloučenina může být získána přidáním organického rozpouštědla nemísitelného s vodou do zbytku získaného destilováním reakční směsi nebo oddestilováním rozpouštědla z reakční směsi, promytím vodou a oddestilováním rozpouštědla. Takto získaná požadovaná sloučenina může být dále čištěna, je-li to nutné, pomocí konvenčních postupů jako je rekrystalizace, srážením nebo chromatograficky.

Když a sůl hydrazinové sloučeniny je použita jako eliminační činidlo, sloučenina obecného vzorce III může být použita jako počáteční látka výše uvedeného kroku A1 bez izolace z reakčního roztoku.

Předkládaný krok je také dosažen reakcí báze se sloučeninou obecného vzorce XII v rozpouštědle.

Příklady použitelných bází zahrnují soli alkalických kovů jako je hydroxid sodný, hydroxid draselný, uhličitán draselný, uhličitán sodný, methoxid sodný nebo ethoxid sodný, kde methoxid sodný je upřednostňován.

Není zde zvláštní omezení na podstatu použitého rozpouštědla, nemělo by mít nepříznivý účinek na reakci a mělo by rozpouštět počáteční látku do určitého stupně. Příklady rozpouštědel zahrnují alkoholy jako je methanol nebo ethanol; ethery jako je tetrahydrofuran nebo

diethylether; amidy jako je dimethylformamid; a halogenované uhlovodíky jako je methylenchlorid nebo dichlorethan, kde alkoholy (zvláště methanol) jsou upřednostňovány.

Reakční teplota je obvykle v rozsahu  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$  (přednostně od  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) a reakční doba je obvykle v rozsahu 10 minut až 108 hodin (přednostně od 0,5 do 24 hodin).

Po skončení reakce je požadovaná sloučenina získána z reakční směsi známými způsoby. Například požadovaná sloučenina může být získána přidáním organického rozpouštědla nemísitelného s vodou do zbytku získaného destilováním reakční směsi nebo rozpouštědla v reakční směsi, jeho neutralizací, promytím vodou a oddestilováním rozpouštědla. Takto získaná požadovaná sloučenina může být dále čištěna, je-li to nutné, pomocí konvenčních postupů jako je rekrystalizace, srážením nebo chromatograficky.

(2) Když  $P^4$  je 4-methoxybenzyl skupina, je tento krok dosažen reakcí kyseliny se sloučeninou obecného vzorce XII v rozpouštědle.

Příklady použitelných kyselin zahrnují sulfonové kyseliny jako je methansulfonová kyselina nebo trifluormethansulfonová kyselina, kde trifluormethansulfonová kyselina je upřednostňována. Reakce může být urychlena existencí anisolu nebo thioanisolu.

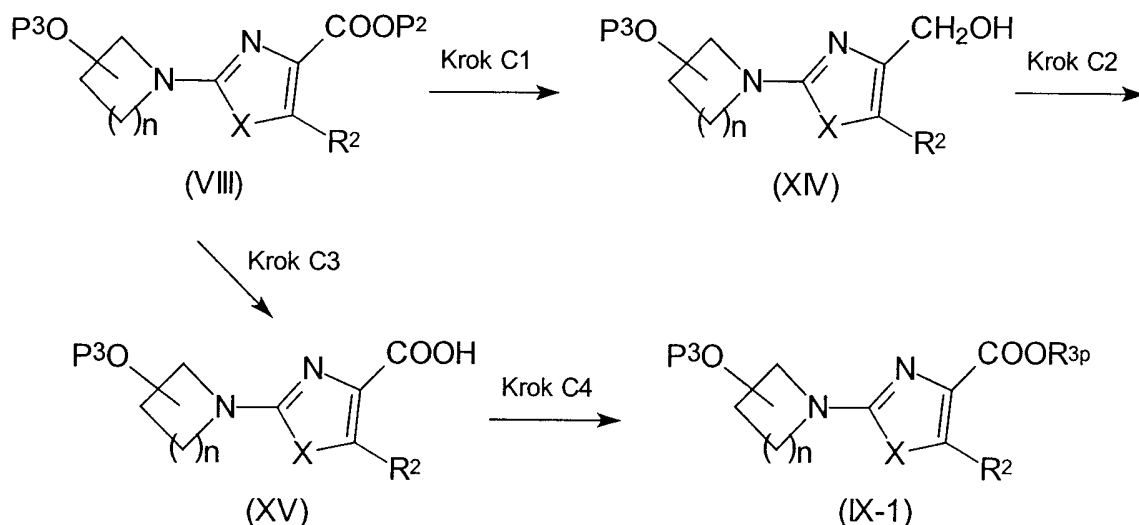
Není zde zvláštní omezení na podstatu použitého rozpouštědla, nemělo by mít nepříznivý účinek na reakci a mělo by rozpouštět počáteční látku do určitého stupně. Příklady rozpouštědel zahrnují halogenované uhlovodíky jako je methylenchlorid nebo dichlorethan; ethery jako je tetrahydrofuran nebo diethylether; a volitelně substituované octové kyseliny jako je octová kyselina a trifluorooctová kyselina, kde volitelně substituované octové kyseliny (zvláště trifluorooctová kyselina) jsou upřednostňovány.

Reakční teplota je obvykle v rozsahu  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$  (přednostně od  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) a reakční doba je obvykle v rozsahu 10 minut až 108 hodin (přednostně od 0,5 do 24 hodin).

Po skončení reakce je požadovaná sloučenina získána z reakční směsi známými způsoby. Například požadovaná sloučenina může být získána přidáním organického rozpouštědla nemísitelného s vodou do zbytku získaného destilováním reakční směsi nebo rozpouštědla v reakční směsi, jeho neutralizací, promytím vodou a oddestilováním rozpouštědla. Takto získaná požadovaná sloučenina může být dále čištěna, je-li to nutné, pomocí konvenčních postupů jako je rekrystalizace, srážením nebo chromatograficky.

#### [Způsob C]

Způsob C je způsobu přípravy sloučeniny obecného vzorce IX-1 obsahující požadovanou esterovou skupinu pomocí konverze chráněné karboxylové skupiny sloučeniny obecného vzorce VIII.



Ve výše uvedeném schématu,  $\text{R}^2$ , X, n,  $\text{P}^2$  a  $\text{P}^3$  mají stejný význam jak je definováno výše, a  $\text{R}^{3p}$  představuje  $\text{R}^3$  který může být chráněn.

(Krok C1)

Krok C1 je krok přípravy sloučeniny XIV pomocí redukce karboxylesterové skupiny sloučeniny obecného vzorce VIII na hydroxymethyl skupinu. Tento krok je dosažen reakcí redukčního činidla se sloučeninou obecného vzorce VIII v rozpouštědle.

Použitelné redukční činidlo není zvláště omezeno dokud může konvertovat karboxylesterovou skupinu na hydroxymethyl skupinu pomocí redukce. Příklady redukčních činidel zahrnují hydridy hliníku a alkalických kovů jako je hydrid hlinitolithný; hydridy boru a alkalických kovů jako je borhydrid lithný nebo borhydrid sodný, kde hydrid hlinitolithný je upřednostňován.

Není zde zvláštní omezení na podstatu použitého rozpouštědla, nemělo by mít nepříznivý účinek na reakci a mělo by rozpouštět počáteční látku do určitého stupně. Příklady rozpouštědel zahrnují ethery jako je tetrahydrofuran nebo diethylether, kde tetrahydrofuran je upřednostňována.

Reakční teplota je obvykle v rozsahu  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$  (přednostně od  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) a reakční doba je obvykle v rozsahu 10 minut až 24 hodin (přednostně od 0,5 do 24 hodin).

Po skončení reakce je požadovaná sloučenina získaná z reakční směsi známými způsoby. Například požadovaná sloučenina může být získána přidáním organického rozpouštědla nemísitelného s vodou do reakční směsi, jeho neutralizací, promytím vodou a oddestilováním

rozpouštědla. Takto získaná požadovaná sloučenina může být dále čištěna, je-li to nutné, pomocí konvenčních postupů jako je rekrystalizace, srážením nebo chromatograficky.

(Krok C2)

Krok C2 je krok přípravy sloučeniny obecného vzorce XV oxidací hydroxymethyl skupiny sloučeniny obecného vzorce XIV.

Tento krok je dosažen reakcí oxidačního činidla se sloučeninou obecného vzorce XIV v rozpouštědle zahrnuje krok oxidace hydroxymethyl skupiny na aldehydovou skupinu a krok oxidace aldehydové skupiny na karboxylovou skupinu.

(1) Krok oxidace hydroxymethylové skupiny na aldehydovou skupinu

Použitelné oxidační činidlo není zvláště omezeno dokud může oxidovat hydroxymethyl skupinu a převést ji na aldehydovou skupinu. Příklady zahrnují pyridiniumchlorchromát, oxalylchlorid-dimethylsulfoxid, bezvodá trifluoroctová kyselina-dimethyl sulfoxid, aktivní oxid manganičitý nebo Dess-Martin činidlo, kde aktivní oxid manganičitý je upřednostňován.

Není zde zvláštní omezení na podstatu použitého rozpouštědla, nemělo by mít nepříznivý účinek na reakci a mělo by rozpouštět počáteční látku do určitého stupně. Příklady rozpouštědel zahrnují halogenované uhlovodíky jako je methylenchlorid nebo dichlorethan, kde methylenchlorid je upřednostňován.

Reakční teplota je obvykle v rozsahu -100 °C do 100 °C (přednostně od -100 °C do 50 °C) a reakční doba je obvykle v rozsahu 30 minut až 108 hodin (přednostně od jedné do 24 hodin).

Po skončení reakce je požadovaná sloučenina získaná z reakční směsi známými způsoby. Například požadovaná sloučenina může být získána přidáním organického rozpouštědla nemísitelného s vodou do zbytku získaného destilováním reakční směsi nebo rozpouštědla v reakční směsi, jeho neutralizací, promytím vodou a oddestilováním rozpouštědla. Takto získaná požadovaná sloučenina může být dále čištěna, je-li to nutné, pomocí konvenčních postupů jako je rekrystalizace, srážením nebo chromatograficky.

(2) Krok oxidace aldehydové skupiny na karboxylovou skupinu

Použitelné oxidační činidlo není zvláště omezeno dokud může oxidovat aldehydovou skupinu a převést ji na karboxylovou skupinu. Příklady oxidačního činidla zahrnují manganistan draselný, oxid rutheničelý, chloritan sodný - dihydrogenfosfát-2-methyl-2-buten sodný (nebo draselný), kde chloritan sodný - dihydrogenfosfát-2-methyl-2-buten sodný je upřednostňován.

Není zde zvláštní omezení na podstatu použitého rozpouštědla, nemělo by mít nepříznivý účinek na reakci a mělo by rozpouštět počáteční látku do určitého stupně. Příklady rozpouštědel zahrnují halogenované uhlovodíky jako je methylenchlorid nebo dichlorethan; ethery jako je

tetrahydrofuran nebo diethylether; alkoholy jako je *terc.*butanol; a směs těchto rozpouštědel a vody, kde směs tetrahydrofuran-methylenchlorid-voda-*terc.*butanol je upřednostňována.

Reakční teplota je obvykle v rozsahu -20 °C do 50 °C (přednostně od -10 °C do 40 °C) a reakční doba je obvykle v rozsahu 10 minut až 108 hodin (přednostně od 0,5 do 24 hodin).

Po skončení reakce je požadovaná sloučenina získána z reakční směsi známými způsoby. Například požadovaná sloučenina může být získána přidáním organického rozpouštědla nemísitelného s vodou do zbytku získaného destilováním reakční směsi nebo rozpouštědla v reakční směsi, jeho neutralizací, promytím vodou a oddestilováním rozpouštědla. Takto získaná požadovaná sloučenina může být dále čištěna, je-li to nutné, pomocí konvenčních postupů jako je rekrystalizace, srážením nebo chromatograficky.

(Krok C3)

Krok C3 je krok přípravy karboxylové kyseliny sloučeniny obecného vzorce XV alternativním způsobem a je dosažen pomocí odstranění ochranné skupiny sloučeniny VIII. Tento krok může být proveden podobným způsobem jako krok A2 způsobu A.

(Krok C4)

Krok C4 je krok přípravy sloučeniny obecného vzorce IX-1 esterifikací karboxylové skupiny sloučeniny obecného vzorce XV.

(1) Tento krok je dosažen reakcí požadovaného alkoholu představovaného obecným vzorcem  $R^{3p}OH$  se sloučeninou obecného vzorce XV v přítomnosti kondenzačního činidla v rozpouštědle.

Použitelná kondenzační činidla jsou popsány v oddělení tvorby esterů v kroku A2 způsobu A. Kondenzace může také být dosažena cestou přes kyselý chlorid za použití oxalylchloridu.

Není zde zvláštní omezení na podstatu použitého rozpouštědla, nemělo by mít nepříznivý účinek na reakci a mělo by rozpouštět počáteční látku do určitého stupně. Příklady rozpouštědel zahrnují halogenované uhlovodíky jako je methylenchlorid nebo dichlorethan; ethery jako je tetrahydrofuran nebo diethylether; amidy jako je dimethylformamid; a nitrily jako je acetonitril, kde halogenované uhlovodíky (zvláště methylenchlorid) jsou upřednostňovány.

Reakční teplota je obvykle v rozsahu -50 °C do 100 °C (přednostně od -20 °C do 50 °C) a reakční doba je obvykle v rozsahu 0,5 do 108 hodin (přednostně od 1 do 24 hodin).

Po skončení reakce je požadovaná sloučenina získána z reakční směsi známými způsoby. Například požadovaná sloučenina může být získána přidáním organického rozpouštědla nemísitelného s vodou do zbytku získaného destilováním reakční směsi nebo rozpouštědla v reakční směsi, jeho neutralizací, promytím vodou a oddestilováním rozpouštědla. Takto získaná

požadovaná sloučenina může být dále čištěna, je-li to nutné, pomocí konvenčních postupů jako je rekrystalizace, srážením nebo chromatograficky.

(2) Předkládaný krok je také dosažen reakcí požadované sloučeniny představované obecným vzorcem  $R^{3p}L^3$  se sloučeninou obecného vzorce XV v přítomnosti báze v rozpouštědle.  $L^3$  představuje odštěpitelnou skupinu, přednostně atom halogenu (zvláště jod nebo brom).

Jako použitelné báze se mohou použít anorganické báze nebo organické báze. Anorganické báze může obsahovat uhličitany jako je uhličitán sodný, uhličitán draselný nebo uhličitán cesný nebo hydrogenuhličitany jako je hydrogenuhličitán sodný nebo hydrogenuhličitán draselný, přednostně uhličitán cesný. Organická báze může obsahovat terciární aminy jako je triethylamin nebo diisopropylethylamin; nebo bicyklické organické báze jako je DBU nebo DBN, přednostně diisopropylethylamin.

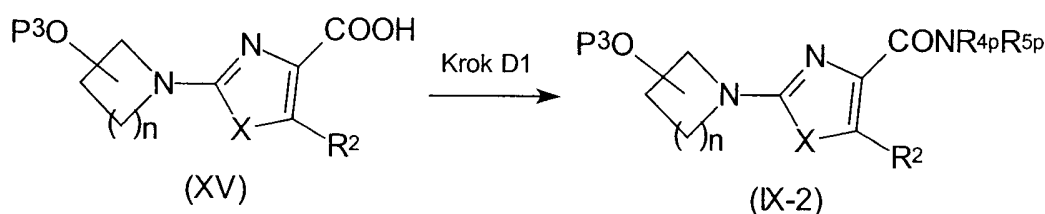
Není zde zvláštní omezení na podstatu použitého rozpouštědla, nemělo by mít nepříznivý účinek na reakci a mělo by rozpouštět počáteční látku do určitého stupně. Příklady rozpouštědel zahrnují halogenované uhlovodíky jako je methylenchlorid nebo dichlorethan; ethery jako je tetrahydrofuran nebo diethylether; amidy jako je dimethylformamid; a nitrily jako je acetonitril, kde amidy (zvláště dimethylformamid) jsou upřednostňovány.

Reakční teplota je obvykle v rozsahu  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$  (přednostně od  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) a reakční doba je obvykle v rozsahu 0,5 do 108 hodin (přednostně od jedné do 24 hodin).

Po skončení reakce je požadovaná sloučenina získaná z reakční směsi známými způsoby. Například požadovaná sloučenina může být získána přidáním organického rozpouštědla nemísitelného s vodou do zbytku získaného destilováním reakční směsi nebo rozpouštědla v reakční směsi, jeho neutralizací, promytím vodou a oddestilováním rozpouštědla. Takto získaná požadovaná sloučenina může být dále čištěna, je-li to nutné, pomocí konvenčních postupů jako je rekrystalizace, srážením nebo chromatograficky.

#### [Způsob D]

Způsob D je způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce IX-2 obsahující požadovaný amidový zbytek pomocí konverze karboxylové skupiny sloučeniny XV.





Ve výše uvedeném schématu,  $R^2$ ,  $X$ ,  $n$  a  $P^3$  mají stejný význam jak je definováno výše, a  $R^{4p}$  a  $R^{5p}$  představují  $R^4$  a  $R^5$  které mohou být chráněné.

(Krok D1)

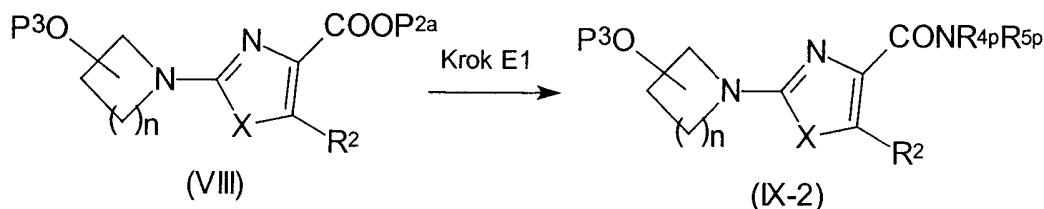
Tento krok je dosažen reakcí požadované sloučeniny obecného vzorce  $HNR^{4p}R^{5p}$  se sloučeninou obecného vzorce XV v přítomnosti kondenzačního činidla v rozpouštědle.

Předkládaný krok může být proveden za použití amino sloučeniny obecného vzorce  $HNR^{4p}R^{5p}$  namísto sloučeniny alkoholu obecného vzorce  $R^{3p}OH$  ve výše uvedeném kroku C4 způsobu C.

Příklady kondenzačního činidla zahrnují kondenzační činidla založená na esteru fosforečné kyseliny jako je kyanid diethylfosforýlu; kondenzační činidla založená na karbonátech jako je karbonyldiimidazol, kde kyanid diethylfosforýlu nebo karbonyldiimidazol jsou upřednostňovány.

[Způsob E]

Způsob E je způsobu přípravy a požadované sloučeniny obecného vzorce IX-2 obsahující amidovou skupinu pomocí konverze a karboxylové esterové skupiny sloučeniny VIII.



Ve výše uvedeném schématu,  $R^2$ ,  $X$ ,  $n$ ,  $P^3$ ,  $R^{4p}$  a  $R^{5p}$  mají stejný význam jak je definováno výše, a  $P^{2a}$  představuje  $C_1$  až  $C_4$  alkyl skupinu jako ochrannou skupinu  $P^2$  výše uvedené karboxylové skupiny.

(Krok E1)

Tento krok je dosažen reakcí požadované amino sloučeniny představované obecným vzorcem  $HNR^{4p}R^{5p}$  se sloučeninou obecného vzorce VIII v přítomnosti katalyzátoru v rozpouštědle.

Příklady použitelného katalyzátoru zahrnují tri- $C_1$  až  $C_4$  allylhlíníky jako je trimethylhlíník, kde trimethylhlíník je upřednostňován.

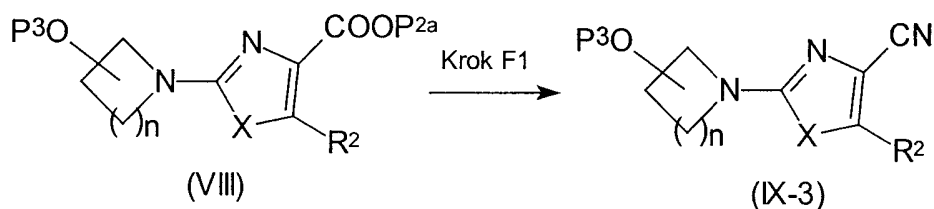
Není zde zvláštní omezení na podstatu použitého rozpouštědla, nemělo by mít nepříznivý účinek na reakci a mělo by rozpouštět počáteční látku do určitého stupně. Příklady rozpouštědel zahrnují aromatické rozpouštědla jako je benzen, toluen nebo mesitylen; halogenované uhlovodíky jako je methylenchlorid nebo dichlorethan, kde aromatické rozpouštědla (zvláště benzen nebo toluen) jsou upřednostňovány.

Reakční teplota je obvykle v rozsahu  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $150\text{ }^{\circ}\text{C}$  (přednostně od  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) a reakční doba je obvykle v rozsahu 0,5 do 108 hodin (přednostně od jedné do 24 hodin).

Po skončení reakce je požadovaná sloučenina získána z reakční směsi známými způsoby. Například požadovaná sloučenina může být získána přidáním organického rozpouštědla nemísitelného s vodou do zbytku získaného destilováním reakční směsi nebo rozpouštědla v reakční směsi, jeho neutralizací, promytím vodou a oddestilováním rozpouštědla. Takto získaná požadovaná sloučenina může být dále čištěna, je-li to nutné, pomocí konvenčních postupů jako je rekrystalizace, srážením nebo chromatograficky.

#### [Způsob F]

Způsob F je způsobu přípravy a kyano sloučeniny obecného vzorce IX-3 pomocí konverze a karboxylové esterové skupiny sloučeniny obecného vzorce VIII.



Ve výše uvedeném schématu,  $\text{R}^2$ , X, n,  $\text{P}^3$  a  $\text{P}^{2a}$  mají stejný význam jak je definováno výše.

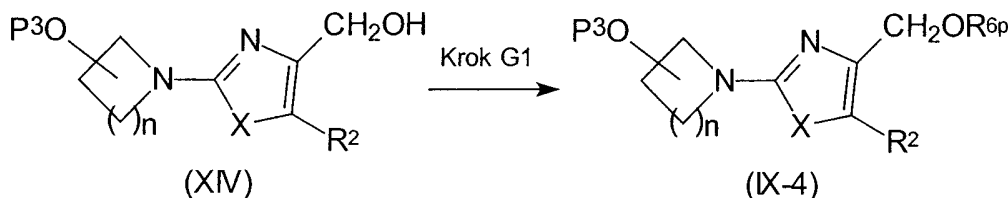
#### (Krok F1)

Tento krok je dosažen použitím amoniové soli místo amino sloučeniny ve výše uvedeném kroku E1 způsobu E a reakcí při vyšších teplotě.

Chlorid amonný je přednostně použit jako amoniová sůl a reakční teplota je obvykle v rozsahu  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $150\text{ }^{\circ}\text{C}$  (přednostně od  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ ).

#### [Způsob G]

Způsob G je způsobu přípravy sloučeniny obecného vzorce IX-4) zavedením požadovaného substituentu  $R^6$  na hydroxylovou skupinu sloučeniny obecného vzorce XIV.



Tento krok je dosažen reakcí alkylačního činidla se sloučeninou obecného vzorce XIV v přítomnosti báze v rozpouštědle nebo reakcí redukčního činidla a požadované karbonyl sloučeniny se sloučeninou obecného vzorce XIV v přítomnosti kyselého katalyzátoru v rozpouštědle.

#### (1) Alkylační způsob při základních podmínkách

Příklady použitelných rozpouštědel zahrnují amidy jako je N,N-dimethylformamid; a ethery jako je tetrahydrofuran nebo diethylether, kde amidy (zvláště N,N-dimethylformamid) jsou upřednostňovány.

Příklady použitelných bází zahrnují hydridy alkalických kovů jako je hydrid sodný nebo hydrid draselný; anorganické báze jako je hydroxid sodný nebo hydroxid draselný; a organické báze jako je triethylamin nebo diisopropylamin, kde hydridy alkalických kovů (zvláště hydrid sodný) jsou upřednostňovány.

Příklady použitelného alkylačního činidla zahrnují alkylhalidy jako je methyljodid nebo ethyljodid; dialkylsulfáty jako je dimethylsulfát a diethylsulfát, kde alkylhalidy (zvláště alkyljodid) jsou upřednostňovány.

Reakční teplota je obvykle v rozsahu -50 °C do 100 °C (přednostně od -10 °C do 40 °C) a reakční doba je obvykle v rozsahu 10 minut až 108 hodin (přednostně od 0,5 do 24 hodin).

Po skončení reakce je požadovaná sloučenina získaná z reakční směsi známými způsoby. Například požadovaná sloučenina může být získána přidáním organického rozpouštědla nemísitelného s vodou do zbytku získaného destilováním reakční směsi nebo rozpouštědla v reakční směsi, jeho neutralizací, promytím vodou a oddestilováním rozpouštědla. Takto získaná požadovaná sloučenina může být dále čištěna, je-li to nutné, pomocí konvenčních postupů jako je rekrytalizace, srážením nebo chromatograficky.

#### (2) Alkylační způsob při kyselých podmínkách

Není zde zvláštní omezení na podstatu použitého rozpouštědla, nemělo by mít nepříznivý účinek na reakci a mělo by rozpouštět počáteční látku do určitého stupně. Příklady rozpouštědel zahrnují halogenované uhlovodíky jako je methylenchlorid nebo dichlorethan; a ethery jako je tetrahydrofuran nebo diethylether, kde halogenované uhlovodíky (zvláště methylenchlorid) jsou upřednostňovány.

Příklady kyselých katalyzátorů zahrnují trialkylsilyltrifláty jako je trimethylsilyltriflát, triethylsilyltriflát nebo *tert.*butyldimethylsilyltriflát, kde trimethylsilyltriflát je upřednostňován.

Příklady požadované karbonylové sloučeniny zahrnují ketony jako je aceton, methylethylketon a cyklohexylketon; alkylaldehydy jako je acetaldehyd a propionaldehyd, kde ketony jsou upřednostňovány.

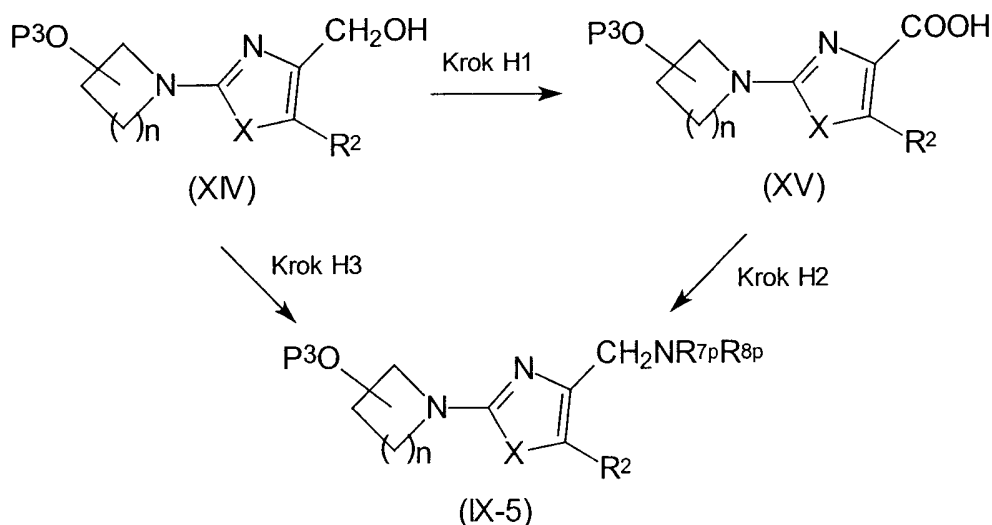
Příklady redukčního činidla zahrnují trialkylsilany jako je triethylsilan a difenylmethylsilan, kde trialkylsilany (zvláště triethylsilan) jsou upřednostňovány.

Reakční teplota je obvykle v rozsahu -50 °C do 100 °C (přednostně od -10 °C do 40 °C) a reakční doba je obvykle v rozsahu 10 minut až 108 hodin (přednostně od 0,5 do 24 hodin).

Po skončení reakce je požadovaná sloučenina získaná z reakční směsi známými způsoby. Například požadovaná sloučenina může být získána přidáním organického rozpouštědla nemísitelného s vodou do zbytku získaného destilováním reakční směsi nebo rozpouštědla v reakční směsi, jeho neutralizací, promytím vodou a oddestilováním rozpouštědla. Takto získaná požadovaná sloučenina může být dále čištěna, je-li to nutné, pomocí konvenčních postupů jako je rekrystalizace, srážením nebo chromatograficky.

#### [Způsob H]

Způsob H je způsobu přípravy sloučeniny obecného vzorce IX-5 pomocí konverze hydroxylové skupiny sloučeniny obecného vzorce XIV na požadovanou skupinu představovanou obecným vzorcem  $\text{NR}^{7\text{p}}\text{R}^{8\text{p}}$ .



#### (Krok H1)

Krok H1 je krok přípravy sloučeniny obecného vzorce XV zavedením odštěpitelné skupiny L<sup>3</sup> na sloučeninu obecného vzorce XIV a může být dosažen podobným způsobem jako krok B6 způsobu B výše uvedený.

#### (Krok H2)

Krok H2 je krok přípravy aminové sloučeniny obecného vzorce IX-5a ze sloučeniny obecného vzorce XV a přípravy sloučeniny obecného vzorce IX-5b, je-li to nutné, zavedením substituentu.

#### (A) Příprava aminové sloučeniny obecného vzorce IX-5a

Tento krok může být dosažen reakcí aminačního činidla se sloučeninou obecného vzorce XV v rozpouštědle. Tento krok může být také dosažen přípravou azidové sloučeniny reakcí azidačního činidla se sloučeninou obecného vzorce XV v rozpouštědle, a následnou redukcí redukčním činidlem.

##### (1) Způsob s použitím aminačního činidla

Není zde zvláštní omezení na podstatu použitého rozpouštědla, nemělo by mít nepříznivý účinek na reakci a mělo by rozpouštět počáteční látku do určitého stupně. Příklady rozpouštědel zahrnují amidy jako je dimethylformamid; alkoholy jako je methanol nebo ethanol; a ethery jako je tetrahydrofuran nebo diethylether, přednostně amidy (zvláště dimethylformamid).

Příklady použitelného aminačního činidla zahrnují primární alkylaminy která mohou být substituované jako je methylamin nebo ethylamin; aromatické aminy které mohou být substituovány jako je anilin nebo aminothiazol; sekundární alkylaminy která mohou být substituovány jako je methylethylamin nebo dimethylamin; a soli těchto aminů (například,

hydrochlorid), kde primární nebo sekundární alkylaminy která mohou být substituovány a jejich soli (zvláště methylamin hydrochlorid nebo dimethylamin hydrochlorid) jsou upřednostňovány.

Reakční teplota je obvykle v rozsahu 0 °C do 150 °C (přednostně od 10 °C do 100 °C) a reakční doba je obvykle v rozsahu 0,5 do 108 hodin (přednostně od jedné do 24 hodin).

Po skončení reakce je požadovaná sloučenina získaná z reakční směsi známými způsoby. Například požadovaná sloučenina může být získána přidáním organického rozpouštědla nemísitelného s vodou do zbytku získaného destilováním reakční směsi nebo rozpouštědla v reakční směsi, jeho neutralizací, promytím vodou a oddestilováním rozpouštědla. Takto získaná požadovaná sloučenina může být dále čištěna, je-li to nutné, pomocí konvenčních postupů jako je rekrystalizace, srážením nebo chromatograficky.

## (2) Způsob s použitím azidačního činidla a redukčního činidla

Není zde zvláštní omezení na podstatu použitého rozpouštědla, nemělo by mít nepříznivý účinek na reakci a mělo by rozpouštět počáteční látku do určitého stupně. Příklady rozpouštědel zahrnují amidy jako je dimethylformamid; alkoholy jako je methanol nebo ethanol; a ethery jako je tetrahydrofuran nebo diethylether, kde amidy (zvláště dimethylformamid) jsou upřednostňovány.

Příklady azidačního činidla zahrnují azidy alkalických kovů jako je azid sodný nebo azid lithný, kde azidy alkalických kovů (zvláště azid sodný) jsou upřednostňovány.

Reakční teplota je obvykle v rozsahu 0 °C do 150 °C (přednostně od 10 °C do 100 °C) a reakční doba je obvykle v rozsahu 0,5 do 108 hodin (přednostně od jedné do 24 hodin).

Po skončení reakce je požadovaná sloučenina získaná z reakční směsi známými způsoby. Například požadovaná sloučenina může být získána přidáním organického rozpouštědla nemísitelného s vodou do zbytku získaného destilováním reakční směsi nebo rozpouštědla v reakční směsi, jeho neutralizací, promytím vodou a oddestilováním rozpouštědla. Takto získaná požadovaná sloučenina může být dále čištěna, je-li to nutné, pomocí konvenčních postupů jako je rekrystalizace, srážením nebo chromatograficky.

Takto získaný azid je konvertován na amin obecného vzorce IX-5a redukcí.

Příklady použitelného redukčního činidla zahrnují hliníkové hydridy alkalických kovů jako je hydrid hlinito-lithný; fosfiny jako je trifenylfosfin; kovové katalyzátory používající katalytickou hydrogenaci jako je paladium-uhlík nebo platinový katalyzátor, kde katalytická hydrogenace (zvláště v případě kde je použit paladium-uhlík jako katalyzátor) je upřednostňována.

Není zde zvláštní omezení na podstatu použitého rozpouštědla, nemělo by mít nepříznivý účinek na reakci a mělo by rozpouštět počáteční látku do určitého stupně. Příklady rozpouštědel

zahrnují ethery jako je tetrahydrofuran nebo diethylether; alkoholy jako je methanol nebo ethanol, kde ethery (zvláště tetrahydrofuran) jsou upřednostňovány.

Příklady použitelných rozpouštědel pro katalytickou hydrogenaci zahrnují alkoholy jako je methanol nebo ethanol, kde methanol je upřednostňován.

Reakční teplota je obvykle v rozsahu  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $150\text{ }^{\circ}\text{C}$  (přednostně od  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) a reakční doba je obvykle v rozsahu 0,5 do 108 hodin (přednostně od jedné do 24 hodin).

Po skončení reakce je požadovaná sloučenina získaná z reakční směsi známými způsoby. Například požadovaná sloučenina může být získána přidáním organického rozpouštědla nemísitelného s vodou do zbytku získaného destilováním reakční směsi nebo rozpouštědla v reakční směsi, jeho neutralizací, promytím vodou a oddestilováním rozpouštědla. Takto získaná požadovaná sloučenina může být dále čištěna, je-li to nutné, pomocí konvenčních postupů jako je rekrytalizace, srážením nebo chromatograficky.

#### (B) Příprava sloučeniny IX-5b

Tento krok je krok, který je proveden je-li to nutné pro přípravu sloučeniny obecného vzorce IX-5b zavedením substituentu na amin sloučeniny obecného vzorce IX-5a.

Předkládaný krok je dosažen reakcí požadovaného acylačního činidla, sulfonylačního činidla, a fosforylačního činidla nebo esteru chlormravenčí kyseliny s aminem sloučeniny obecného vzorce IX-5a v přítomnosti báze v rozpouštědle.

Příklady acylačního činidla zahrnují anhydridy kyselin jako je anhydrid octové kyseliny nebo anhydrid benzoové kyseliny; chloridy kyselin jako je acetylchlorid nebo benzoylchlorid, kde chloridy kyselin (zvláště acetylchlorid) jsou upřednostňovány.

Příklady sulfonylačního činidla zahrnují chloridy kyselin jako je methansulfonylchlorid nebo p-toluensulfonylchlorid; a anhydridy kyselin jako je anhydrid methansulfonové kyseliny nebo anhydrid p-toluensulfonové kyseliny, kde chloridy kyselin (zvláště methansulfonylchlorid) jsou upřednostňovány.

Příklady fosforylačního činidla zahrnují chloridy kyselin jako je diethylfosforylchlorid nebo dimethylfosforylchlorid, kde diethylfosforylchlorid je upřednostňován.

Příklady esteru chlormravenčí kyseliny zahrnují esterové sloučeniny jako je methylchlorformiát, ethylchlorformiát nebo benzylchlorformiát, kde estery chlormravenčí kyseliny (zvláště methylchlorformiát) jsou upřednostňovány.

Příklady použitelných bází zahrnují organické báze jako je triethylamin, diisopropylethylamin nebo pyridin; anorganické báze jako je uhličitán sodný, uhličitán draselný nebo hydrogenuhličitán sodný, kde organické báze (zvláště triethylamin) jsou upřednostňovány.

Není zde zvláštní omezení na podstatu použitého rozpouštědla, nemělo by mít nepříznivý účinek na reakci a mělo by rozpouštět počáteční látku do určitého stupně. Příklady rozpouštědel zahrnují ethery jako je tetrahydrofuran nebo diethylether; a halogenované uhlovodíky jako je methylenchlorid nebo dichlorethan, kde ethery (zvláště tetrahydrofuran) jsou upřednostňovány.

Reakční teplota je obvykle v rozsahu 0 °C do 100 °C (přednostně od 10 °C do 50 °C) a reakční doba je obvykle v rozsahu 0,5 do 108 hodin (přednostně od jedné do 24 hodin).

Po skončení reakce je požadovaná sloučenina získána z reakční směsi známými způsoby. Například požadovaná sloučenina může být získána přidáním organického rozpouštědla nemísitelného s vodou do zbytku získaného destilováním reakční směsi nebo rozpouštědla v reakční směsi, jeho neutralizací, promytím vodou a oddestilováním rozpouštědla. Takto získaná požadovaná sloučenina může být dále čištěna, je-li to nutné, pomocí konvenčních postupů jako je rekrystalizace, srážením nebo chromatograficky.

#### (Krok H3)

Krok H3 je krok přípravy aminové sloučeniny obecného vzorce IX-5a ze sloučenina obecného vzorce XIV via azidovou sloučeninu a přípravy sloučeniny obecného vzorce IX-5b zavedením substituentu je-li to nutné.

#### (A) Příprava azidové sloučeniny

Předkládaný krok je proveden reakcí azidační sloučeniny (zvláště difenylfosforylazidu), diethylazodikarboxylátu a trifenylfosfin se sloučeninou obecného vzorce XIV v rozpouštědle.

Není zde zvláštní omezení na podstatu použitého rozpouštědla, nemělo by mít nepříznivý účinek na reakci a mělo by rozpouštět počáteční látku do určitého stupně. Příklady rozpouštědel zahrnují amidy jako je dimethylformamid a ethery jako je tetrahydrofuran nebo diethylether, kde ethery (zvláště tetrahydrofuran) jsou upřednostňovány.

Reakční teplota je obvykle v rozsahu 0 °C do 50 °C (přednostně od 10 °C do 30 °C) a reakční doba je obvykle v rozsahu 0,5 do 108 hodin (přednostně od jedné do 24 hodin).

Po skončení reakce je požadovaná sloučenina získána z reakční směsi známými způsoby. Například požadovaná sloučenina může být získána přidáním organického rozpouštědla nemísitelného s vodou do zbytku získaného destilováním reakční směsi nebo rozpouštědla v reakční směsi, jeho neutralizací, promytím vodou a oddestilováním rozpouštědla. Takto získaná požadovaná sloučenina může být dále čištěna, je-li to nutné, pomocí konvenčních postupů jako je rekrystalizace, srážením nebo chromatograficky.

#### (B) Příprava aminové sloučeniny

Toto je krok přípravy aminu obecného vzorce IX-5a pomocí redukce azidové sloučeniny a může být proveden podobným způsobem jako redukce popsaná v kroku H2 (A)(2).



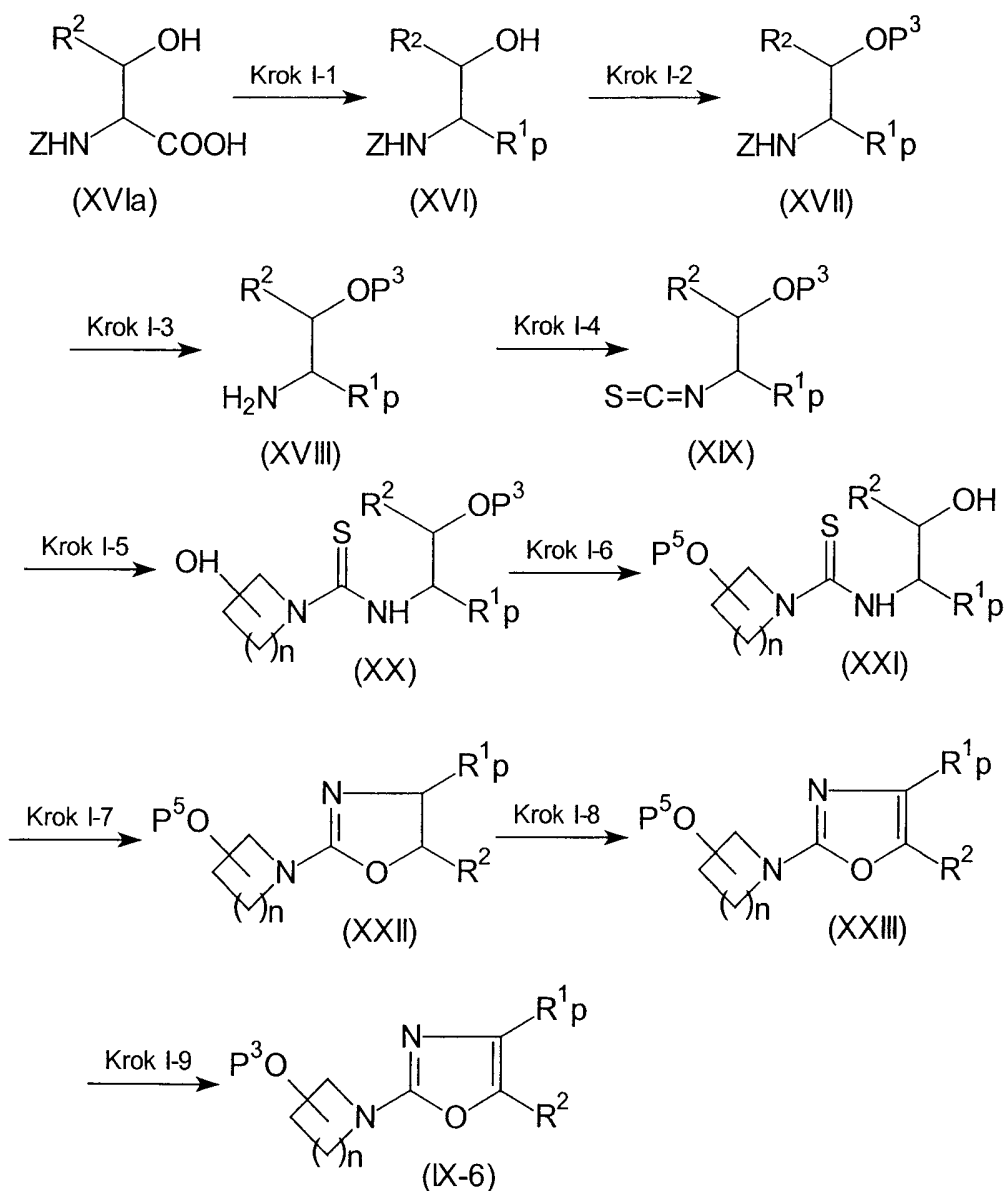
(C) Příprava sloučeniny IX-5b

Tento krok, proveden je-li to nutné, je krok přípravy sloučeniny obecného vzorce IX-5b zavedením substituentu na amin obecného vzorce IX-5a a může být proveden podobným způsobem jako krok H2 (B) uveden výše.

Sloučeniny obecného vzorce IX-1 až IX-5 získané ve způsobu C až způsobu H mohou být konvertovány na sloučeninu obecného vzorce III, která je použita jako počáteční látka bočního řetězce na pozici 2 sloučeniny obecného vzorce I podle kroků po kroku B5 způsobu B.

[Způsob I]

Způsob I je způsobu přípravy sloučeniny obecného vzorce IX-6, která je sloučeninou obecného vzorce IX, meziproductu syntetické cesty způsobu B, kde X je atom kyslíky, pomocí jiného postupu.



Ve výše uvedeném schématu, R<sup>1</sup><sub>p</sub>, R<sup>2</sup>, P<sup>3</sup> a n mají stejný význam jak je definováno výše; Z představuje ochrannou skupinu amino skupiny, přednostně benzyloxykarbonyl skupinu; a P<sup>5</sup> představuje ochrannou skupinu hydroxylové skupiny, přednostně ochranná skupina založenou na acylu jako je acetyl, benzoyl nebo pivaloyl, nejpřednostněji benzoyl skupinu.

(Krok I-1)

Krok I-1 je krok přípravy sloučeniny obecného vzorce XVI pomocí konverze karboxylové skupiny aminokyseliny XVIa kde amino skupina je chráněná pomocí požadované R<sup>1</sup><sub>p</sub>.

Tento krok může být proveden podle způsobu vybraného z výše uvedených způsobů C až H. Mělo by se vědět, že ve sloučenině obecného vzorce XVIa, která tvoří počáteční látku, sloučenina, kde R<sup>2</sup> je atom vodíku, může být připraven ze serinu a sloučenina, kde R<sup>2</sup> je

methylová skupina, může být připraven z threoninu. Sloučeniny, kde  $R^2$  je skupina jiná než vodík nebo methyl skupina, se mohou také připravit podle způsobu známého pro odborníky v oboru.

(Krok I-2)

Krok I-2 je krok přípravy sloučeniny obecného vzorce XVII zavedením ochranné skupiny na hydroxyl skupiny sloučeniny obecného vzorce XVI.

Tento krok může být proveden podobným způsobem jako krok B3 způsobu B. Upřednostňované příklady ochranné skupiny založené na silylu vhodné jako  $P^3$  zahrnují *tert*.butyldimethylsilyl skupinu.

(Krok I-3)

Krok I-3 je krok přípravy sloučeniny obecného vzorce XVIII pomocí odstranění ochranné skupiny z amino skupiny sloučeniny obecného vzorce XVII.

Tento krok může být proveden podobným způsobem jako způsob kroku A2 (1) způsobu A. Upřednostňované rozpouštědlo je methanol.

(Krok I-4)

Krok I-4 je krok přípravy sloučeniny obecného vzorce XIX pomocí konverze amino skupiny sloučeniny obecného vzorce XVIII na isothiokyanátovou skupinu.

Tento krok je dosažen reakcí sirouhlíku a dehydrosulfidačního činidla se sloučeninou obecného vzorce XVIII v přítomnosti báze v rozpouštědle.

Upřednostňované příklady rozpouštědel zahrnují halogenované uhlovodíky (zvláště methylenchlorid).

Upřednostňované příklady dehydrosulfidačního činidla zahrnují halogenované estery mravenčí kyseliny (zvláště ethylchlorformiát) nebo kvartérní činidla obsahující dusík (zvláště 2-chlor-1-methylpyridiniumjodid nebo 2-chlor-1-ethylbenzoxazoliumtetrafluorborát).

Upřednostňované příklady báze zahrnují terciární aminy jako je triethylamin, diisopropylethylamin nebo tributylamin (zvláště triethylamin).

Reakční teplota je obvykle v rozsahu  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$  (přednostně od  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  to  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) a reakční doba je obvykle v rozsahu 0,5 do 48 hodin (přednostně od jedné do 12 hodin).

Po skončení reakce je požadovaná sloučenina získaná z reakční směsi známými způsoby. Například požadovaná sloučenina může být získána přidáním organického rozpouštědla nemísitelného s vodou do zbytku získaného destilováním reakční směsi nebo rozpouštědla v reakční směsi, jeho neutralizací, promytím vodou a oddestilováním rozpouštědla. Takto získaná požadovaná sloučenina může být dále čištěna, je-li to nutné, pomocí konvenčních postupů jako je rekrystalizace, srážením nebo chromatograficky.

## (Krok I-5)

Krok I-5 je krok přípravy sloučeniny obecného vzorce XX reakcí požadovaného cyklického aminu se sloučeninou obecného vzorce XIX. Tento krok může být proveden podle kroku B1 způsobu B.

## (Krok I-6)

Krok I-6 je krok přípravy sloučeniny obecného vzorce XXI zavedením ochranné skupiny založené na acylu  $P^5$  na hydroxyl skupiny sloučeniny XX a následně odstraněním ochranné skupiny založené na silylu  $P^3$ .

(1) Zavedení ochranné skupiny založené na acylu  $P^5$ 

Tento krok může být proveden podle kroku H2 (B) způsobu H.

(2) Krok odstranění ochranné skupiny založené na silylu  $P^3$ 

Tento krok může být proveden podle kroku A2 způsobu A.

## (Krok I-7)

Krok I-7 je krok přípravy sloučeniny obecného vzorce XXII podstoupením sloučeniny obecného vzorce XXI reakci, kde dochází k uzavírání kruhu. Tento krok je dosažen reakcí cyklizačního činidla (dehydrosulfidačního činidla) se sloučeninou obecného vzorce XXI v přítomnosti báze v rozpouštědle.

Příklady rozpouštědel zahrnují amidy jako je dimethylformamid nebo dimethylacetamid; halogenované uhlovodíky jako je methylenchlorid; a nitrily jako je acetonitril; kde acetonitril je upřednostňován.

Upřednostňované příklady báze zahrnují terciární aminy jako je triethylamin, diisopropylethylamin nebo tributylamin (zvláště triethylamin).

Upřednostňované příklady cyklizačního (dehydrosulfidačního) činidla zahrnují rtuťnaté soli jako je oxid rtuťnatý a chlorid rtuťnatý; nebo kvartérní činidla obsahující dusík (zvláště 2-chlor-1-methylpyridiniumjodid nebo 2-chlor-1-ethylbenzoxazoliumtetrafluorborát).

Reakční teplota je obvykle v rozsahu  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$  (přednostně od  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  to  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) a reakční doba je obvykle v rozsahu 0,5 do 48 hodin (přednostně od jedné do 12 hodin).

Po skončení reakce je požadovaná sloučenina získána z reakční směsi známými způsoby. Například požadovaná sloučenina může být získána přidáním organického rozpouštědla nemísitelného s vodou do zbytku získaného destilováním reakční směsi nebo rozpouštědla v reakční směsi, jeho neutralizací, promytím vodou a oddestilováním rozpouštědla. Takto získaná požadovaná sloučenina může být dále čištěna, je-li to nutné, pomocí konvenčních postupů jako je rekrystalizace, srážení nebo chromatograficky.

## (Krok I-8)

Krok I-8 je krok přípravy sloučeniny obecného vzorce XXIII pomocí dehydrogenace sloučeniny obecného vzorce XXII.

Tento krok je dosažen reakcí dehydrogenačního činidla se sloučeninou obecného vzorce XXII v rozpouštědle.

Příklady rozpouštědel zahrnují aromatické uhlovodíky jako je benzen nebo toluen; a halogenované uhlovodíky jako je methylenchlorid nebo dichlorethan.

Příklady dehydrogenačního činidla zahrnují oxidačního činidla jako je oxid manganičitý.

Reakční teplota je obvykle v rozsahu 0 °C do 100 °C (přednostně od 0 °C to 60 °C) a reakční doba je obvykle v rozsahu 0,5 do 48 hodin (přednostně od jedné do 12 hodin).

Po skončení reakce je požadovaná sloučenina získaná z reakční směsi známými způsoby. Například požadovaná sloučenina může být získána přidáním organického rozpouštědla nemísitelného s vodou do zbytku získaného destilováním reakční směsi nebo rozpouštědla v reakční směsi, odstraněním nerozpustných částí filtrací, promytím vodou a oddestilováním rozpouštědla. Takto získaná požadovaná sloučenina může být dále čištěna, je-li to nutné, pomocí konvenčních postupů jako je rekrystalizace, srážením nebo chromatograficky.

(Krok I-9)

Krok I-9 je krok přípravy sloučeniny obecného vzorce IX-6 pomocí odstranění ochranné skupiny založené na acylu  $P^5$  sloučeniny obecného vzorce XXIII a následným zavedením ochranná skupiny založené na sílylu  $P^3$ .

(1) Eliminace ochranné skupiny založené na acylu  $P^5$

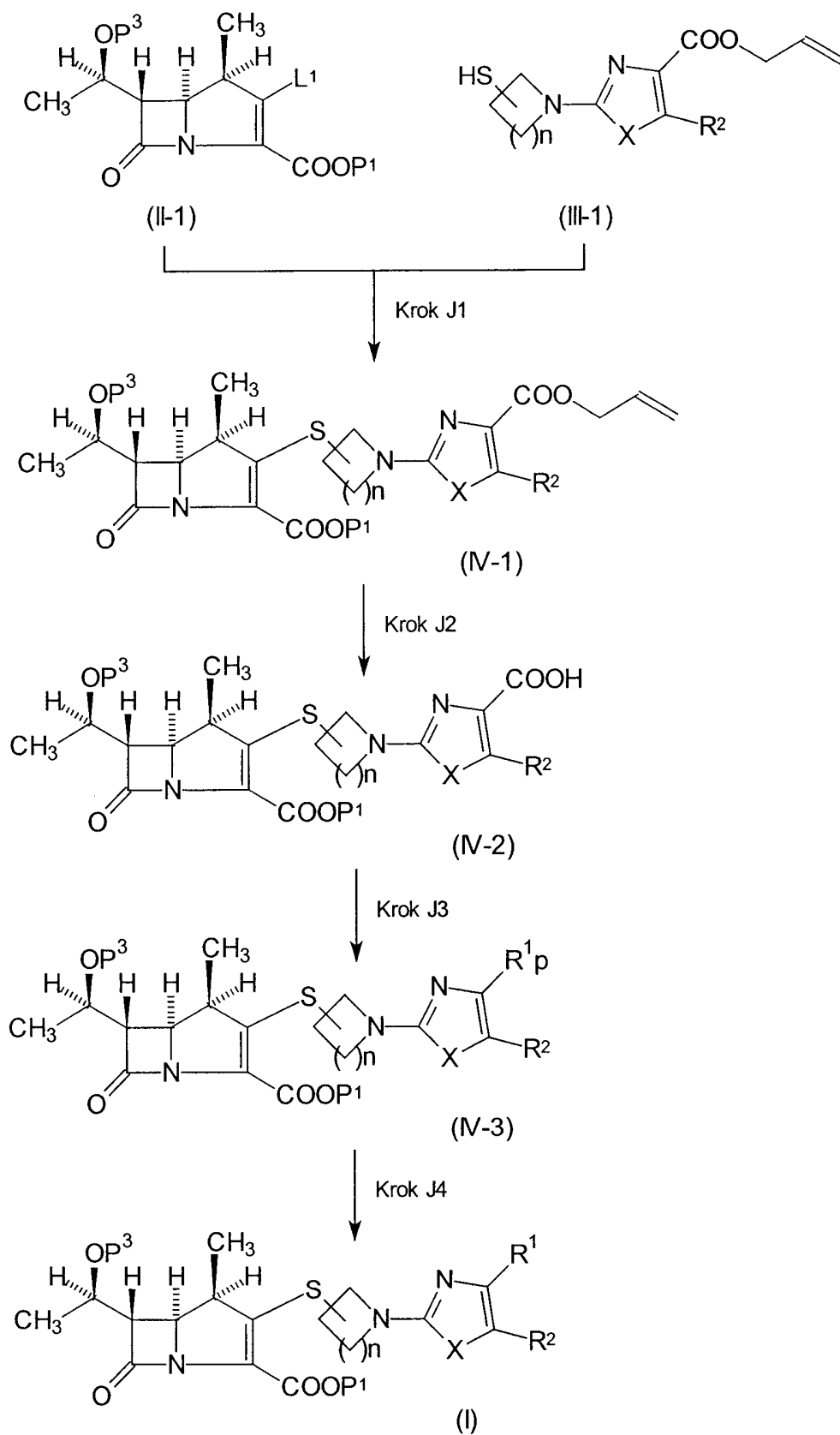
Tento krok může být proveden podle způsobu přípravy sloučenina obecného vzorce VI ze sloučeniny obecného vzorce XIII v kroku B1 (2) způsobu 8.

(2) Zavedení ochranné skupiny založené na sílylu  $P^3$

Tento krok může být proveden podle kroku B3 způsobu B.

[Způsob J]

Sloučenina obecného vzorce I může být také připravená jiným postupem než podle způsobu A, a to následujícím způsobem J. Způsob J může být použit pro přípravu sloučeniny obecného vzorce I-1 nebo I-2 kde  $R^1$  je představovaný obecným vzorcem  $COOR^3$  nebo obecným vzorcem  $CONR^4R^5$ .



Ve výše uvedeném schématu,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^1\text{p}$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{P}^1$ ,  $\text{P}^3$ ,  $\text{X}$ ,  $\text{L}^1$  a  $n$  mají stejný význam jak je definováno výše. Upřednostňovaný příklad  $\text{P}^3$  je *terc.*butyldimethylsilylová skupina.

(Krok J1)

Krok J1 je krok přípravy sloučeniny obecného vzorce IV-1 pomocí kondenzace sloučeniny obecného vzorce II-1, která je chráněná ochrannou skupinou založenou na silylu  $P^3$  a sloučeniny obecného vzorce III-1 kde  $R^1$  je karboxylová skupina chráněná allylovou skupinou.

Tento krok může být proveden podobným způsobem jako krok A1 způsobu A. Sloučenina obecného vzorce II-1 použita jako počáteční látka může být připraven reakcí silylačního činidla se sloučeninou obecného vzorce II a tento krok může být proveden podle kroku B3 způsobu B. Sloučenina obecného vzorce III-1 může být připravena podle způsobu B.

(Krok J2)

Krok J2 je krok přípravy sloučenina obecného vzorce IV-2 pomocí odstranění allylové ochranné skupiny ze sloučeniny obecného vzorce IV-1. Tento krok může být proveden podle kroku A2 (2) způsobu A.

(Krok J3)

Krok J3 je krok přípravy sloučeniny obecného vzorce IV-3 modifikací karboxylové skupiny sloučeniny obecného vzorce IV-2. Tento krok může být proveden podle kroku B4 způsobu B (zvláště způsob C a způsob D).

(Krok J4)

Krok J4 je krok přípravy sloučeniny obecného vzorce I pomocí odstranění ochranné skupiny  $P^3$  a  $P^1$  ze sloučeniny obecného vzorce IV-3.

(1) Eliminace ochranné skupiny  $P^3$

Tento krok může být proveden podle kroku A2 (3) způsobu A.

(2) Eliminace ochranné skupiny  $P^1$

Tento krok může být proveden podobným způsobem jako krok A2 způsobu A.

Sloučeniny obecného vzorce I nebo jejich farmakologicky přijatelný soli předkládaného vynálezu vykazují silnou a širokou antibakteriální účinnost proti různým patogenním bakteriím zahrnující gram-pozitivní bakterie jako je *Staphylococcus* a *Bacillus subtilis*, gram-negativní bakterie jako je *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Shigella*, *Proteus vulgaris*, *Serratia*, *Enterobacter* a *Pseudomonas aeruginosa*, a anaerobní bakterie jako je *Bacteroides fragilis*, a, zvláště mají silnou antibakteriální účinnost proti *Streptococcus pneumoniae* (zahrnující bakterie rezistentní vůči penicilínu) a *Haemophilus influenzae* (zahrnující bakterie produkující  $\beta$ -laktamázu), které způsobují infekce respiračního traktu. Sloučeniny obecného vzorce I předkládaného vynálezu mají vysokou stabilitu proti  $\beta$ -laktamázám včetně metalo- $\beta$ -laktamázy. Sloučeniny obecného vzorce I předkládaného vynálezu vykazují dobrou farmakokinetiku jako je vysoká maximální koncentrace v seru a dlouhá životnost v seru, když jsou podány jak orálně tak

jinou cestou. Proto se u sloučenin obecného vzorce I předkládaného vynálezu očekává značný terapeutický účinek i když jsou podávány méně často neb v menších dávkách ve srovnání s existujícími léčivy. Sloučeniny obecného vzorce I předkládaného vynálezu mají nízkou toxicitu pro ledviny. Proto jsou sloučeniny obecného vzorce I nebo jejich farmakologicky přijatelné soli nebo estery předkládaného vynálezu vhodné, například, jako farmaceutika a jsou zvláště vhodné jako antibakteriální činidla při léčbě nebo prevenci (přednostně léčbě) bakteriálních infekcí způsobených různými druhy patogenních bakterií, zvláště bakterií způsobujících infekci respiračního traktu.

Když sloučeniny obecného vzorce I, jejich farmakologicky přijatelné estery nebo soli jsou použity jako farmaceutika, zvláště antibakteriální činidla, mohou být podány orálně ve formě tablet, kapslí, granulí, prášku nebo sirupu a to buď samostatně nebo ve směsi s vhodným farmakologicky přijatelným aditivem jako jsou pomocné látky nebo ředící látky, nebo podány parenterálně ve formě injekcí.

Tyto přípravky mohou být připraven známým postupem za použití aditiv. Příklady aditiv zahrnují pomocné látky (např. deriváty cukru jako je laktóza, sacharóza, glukóza, mannitol a sorbitol; deriváty škrobu jako je kukuřičný škrob, bramborový škrob,  $\alpha$ -škrob, dextrin a karboxymethylškrob; celulóзовé deriváty jako je krystalická celulóza, málo substituovaná hydroxypropylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza, karboxymethylcelulóza, vápenatá karboxymethylcelulóza a vnitřně zesíťovaná sodná karboxymethylcelulóza; arabskou gumu; dextran; pululan; deriváty silikátu jako je lehký křemičitý anhydrid, syntetický hlinitý silikát, hořečnatý hlinitometasilikát; fosfátové deriváty jako je vápenatý fosfát; uhličitánové deriváty jako je uhličitán vápenatý; nebo sulfátové deriváty jako je vápenatý sulfát), pojiva (např. výše uvedené pomocné látky; želatina; polyvinylpyrrolidon; nebo Macrogol); dezintegrátory (např. výše uvedené pomocné látky; nebo chemicky modifikované deriváty škrobu nebo celulózy jako je sodná kroskarmelóza nebo sodný karboxymethylškrob; nebo zesíťovaný polyvinylpyrrolidon); lubrikační látky (např. talek; stearová kyselina; kovové soli stearové kyseliny jako je vápenatý stearát nebo hořečnatý stearát; koloidní křemenka; „veegum“; vosky jako je včelí vosk a tuk z vorvaně; bórová kyselina; glykol; karboxylové kyseliny jako je fumarová kyselina nebo adipová kyselina; sodné karboxyláty jako je benzoát sodný; sulfáty jako je sodný sulfát; leucin; laurylové sulfáty jako je sodný laurylsulfát nebo hořečnatý laurylsulfát; křemičité kyseliny jako je křemičitý anhydrid nebo křemičitý hydrát; nebo škrobové deriváty uvedené výše jako pomocné látky), stabilizátory (např. estery p-hydroxybenzoové kyseliny jako je methylparaben nebo propylparaben; alkoholy jako je chlorbutanol, benzylalkohol nebo fenylethylalkohol; benzalkoniumchlorid; fenoly jako je fenol a kresol; thimerosal; anhydrid kyseliny octové; nebo



sorbová kyselina), pomocné chuťové látky (např. obecně používána sladidla, okyselující činidla nebo aromatické látky), suspenzační činidla (např. Polysorbát 80 nebo sodná karboxymethylcelulóza), ředící látky a rozpouštědla pro přípravek (např. voda, ethanol nebo glycerin).

Dávka sloučeniny obecného vzorce I bude v závislosti na kondici a věku pacienta. Orálně jsou podávány v množství 10 mg (přednostně 50 mg) v jedné dávce jako spodní limit a 2000 mg (přednostně 1000 mg) v jedné dávce jako horní limit, intravenózně jsou podávány v množství 10 mg (přednostně 100 mg) v jedné dávce jako spodní limit a 3000 mg (přednostně 2000 mg) v jedné dávce jako horní limit. Je žádoucí, že sloučenina je podána dospělému člověku v jedné dávce nebo v rozdělených dávkách (šesti) za den v závislosti na kondici pacienta.

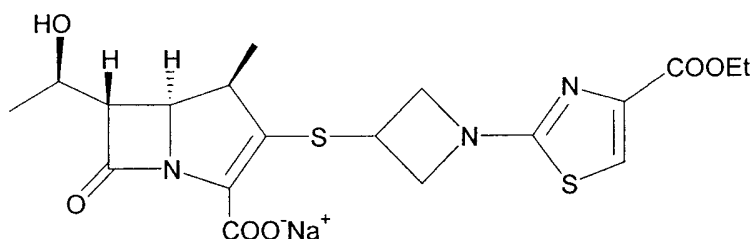
### Příklady provedení vynálezu

#### Nejlepší způsob provedení vynálezu

Předkládaný vynález bude dále detailněji ilustrován následujícími příklady, srovnávacími příklady, příklady testů a příklady přípravků. Rozsah vynálezu není omezen těmito příklady. Při spektrech magnetické rezonance v příkladech a srovnávacích příkladech byl použit jako vnitřní standard trimethylsilylpropionát- $d_4$  sodný v deuterované vodě a tetramethylsilan byl použit jako vnitřní standard v jiných rozpouštědlech. Když nebyl použit vnitřní standard při měření v deuterované vodě, měření bylo provedeno na základě signálu HOD v deuterované vodě, který se objevuje na 4,65 ppm.

#### Příklad 1

(1R,5S,6S)-2-[1-(4-Ethoxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl



(1) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-ethoxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do roztoku 3-acetylthio-1-(4-ethoxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (468 mg, 1,71 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 1) v dimethylformamidu (15 ml) byl přidán hydrazinacetát (171,0 mg, 1,86 mmol) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána 1,5 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl roztok p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-difenylfosforyloxy-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (1,02 g, 1,72 mmol) v acetonitrilu (30 ml) přidán po kapkách k výsledné směsi v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou, následován přidáním diisopropylethylaminu (1,5 ml, 8,61 mmol). Směs byla míchána přes noc při postupném zvyšování teploty na teplotu místnosti. Po zkontrolování doběhnutí reakce, ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného byl přidán do reakční směsi. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a ethylacetátová vrstva byla oddělena, promyta 0,5M kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně (eluent: ethylacetát) za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-ethoxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu jako světle žluté pevné látky (752 mg, výtěžek 75%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8,23 (2H, d,  $J=8,6$  Hz), 7,66 (2H, d,  $J=8,6$  Hz), 7,50 (1H, s), 5,50 (1H, d,  $J=13,7$  Hz), 5,25 (1H, d,  $J=13,7$  Hz), 4,55 (2H, dd,  $J=14,4, 8,0$  Hz), 4,36 (2H, q,  $J=7,1$  Hz), 4,35 až 4,20 (3H, m), 4,20 až 4,05 (2H, m), 3,29 (1H, dd,  $J=6,7, 2,4$  Hz), 3,20 (1H, dq,  $J=10,3, 8,3$  Hz), 1,82 (1H, br s), 1,42 (3H, d,  $J=6,3$  Hz), 1,40 (3H, t,  $J=7,1$  Hz), 1,26 (3H, t,  $J=7,5$  Hz).

Hmotnostní spektrum ( $\text{FAB}^+$ ): 589  $[\text{M}+\text{H}]^+$

(2) (1R,5S,6S)-2-[1-(4-Ethoxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl

p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-ethoxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (744 mg, 1,26 mmol) (získaný podle popisu v příkladu 1(1)) ve směsi tetrahydrofuranu (46 ml) a destilované vody (23 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 20% hydroxidu paladia (736 mg) ve vodní lázni (30°C) 1,5 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována a do filtrátu byl přidán hydrogenuhličitan sodný (106 mg), směs ethylacetátu a tetrahydrofuranu (1:1) a destilovaná voda. Směs byla třepána v dělicí nálevce. Vodná vrstva byla oddělena, promyta směsí ethylacetátu a tetrahydrofuranu (1:1) a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl

čištění chromatograficky na koloně Cosmosil za použití destilované vody - 3% acetonitrilu; destilované vody - 5% acetonitrilu; destilované vody - 7% acetonitrilu a destilované vody jako eluentu. Eluát byl lyofylizován za vzniku požadované sloučeniny, sodné soli (1R,5S,6S)-2-[1-(4-ethoxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylové kyseliny (376 mg, výtěžek 63%) jako bílé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) 7,68 (1H, s), 4,50 (2H, t,  $J=12,6$  Hz), 4,40 až 4,10 (5H, m obsahující q na 4,30 ppm,  $J=8,4$  Hz), 4,10 až 3,95 (2H, m), 3,45 až 3,35 (1H, m), 3,30 až 3,25 (1H, m), 1,30 (3H, t,  $J=8,4$  Hz), 1,25 (3H, d,  $J=6,7$  Hz), 1,15 (3H, d,  $J=9,2$  Hz).

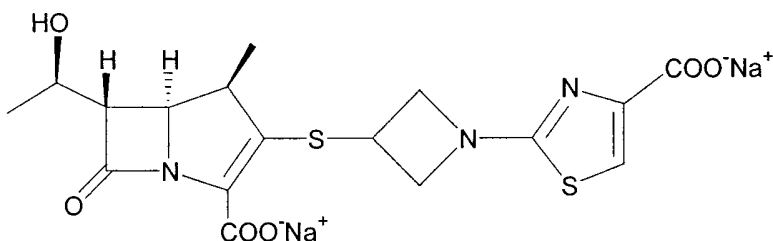
IR (KBr): 1749, 1720, 1602, 1544, 1395, 1316  $\text{cm}^{-1}$

Hmotnostní spektrum ( $\text{FAB}^+$ ): 476  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Hmotnostní spektrum vysokého rozlišení ( $\text{FAB}^+$ ): počítána  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_6\text{N}_3\text{S}_2\text{Na}$  : 476,0912, Nalezena: 476,0938  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## Příklad 2

(1R,5S,6S)-2-[1-(4-Karboxyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, disodná sůl



(1) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-p-nitrobenzyloxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do roztoku 3-acetylthio-1-(4-p-nitrobenzyloxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (380 mg, 1,0 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 2) v dimethylformamidu (15 ml) byl přidán hydrazinacetát (115 mg, 1,25 mmol) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána 3 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl roztok p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-difenylfosforyloxy-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (695 mg, 1,17 mmol) v acetonitrilu (30 ml) přidán po kapkách k výsledné směsi v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou, následován přidáním diisopropylethylaminu (0,84 ml, 4,82 mmol). Směs byla míchána přes noc při postupném zvyšování teploty na teplotu místnosti. Po

zkontrolování doběhnutí reakce, ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného byl přidán do reakční směsi. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a ethylacetátová vrstva byla oddělena, promyta 0,5M kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně (eluent: ethylacetát) za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-p-nitrobenzyloxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu jako hnědé pěnové pevné látky (336 mg, výtěžek 50%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8,23 (2H, d,  $J=8,6$  Hz), 8,22 (2H, d,  $J=8,6$  Hz), 7,66 (2H, d,  $J=8,6$  Hz), 7,59 (2H, d,  $J=8,6$  Hz), 7,57 (1H, s), 5,51 (1H, d,  $J=13,7$  Hz), 5,43 (2H, s), 5,25 (1H, d,  $J=13,7$  Hz), 4,56 (2H, dd,  $J=15,7, 8,7$  Hz), 4,31 až 4,20 (3H, m), 4,19-4,05 (3H, m), 3,29 (1H, dd,  $J=7,1, 2,9$  Hz), 3,20 (1H, dq,  $J=9,2, 7,4$  Hz), 1,38 (3H, d,  $J=6,5$  Hz), 1,27 (3H, d,  $J=7,2$  Hz).

Hmotnostní spektrum ( $\text{FAB}^+$ ): 696  $[\text{M}+\text{H}]^+$

(2) (1R,5S,6S)-2-[1-(4-Karboxyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, disodná sůl

p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-p-nitrobenzyloxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (330 mg, 0,474 mmol) (získaný podle popisu v příkladu 2(1)) ve směsi tetrahydrofuranu (16 ml) a destilované vody (8 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 20% hydroxidu paladia (325 mg) ve vodní lázni ( $30^\circ\text{C}$ ) 1,5 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována a do filtrátu byl přidán hydrogenuhličitan sodný (45 mg), směs ethylacetátu a tetrahydrofuranu (1:1) a destilované vody. Směs byla třepána v dělicí nálevce. Vodná vrstva byla oddělena, promyta směsí ethylacetátu a tetrahydrofuranu (1:1) a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na koloně Cosmosil za použití destilované vody jako eluentu. Eluát byl lyofylizován za vzniku požadované sloučeniny (1R,5S,6S)-2-[1-(4-karboxyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylové kyseliny, disodná sůl (86 mg, výtěžek 41%) jako bílé pevné látky.

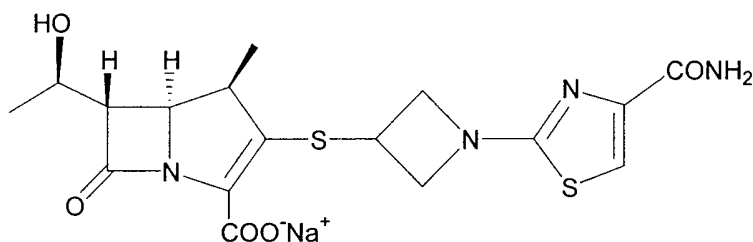
$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) 7,10 (1H, s), 4,35 (2H, t,  $J=8,0$  Hz), 4,20 až 4,10 (1H, m), 4,10 až 4,00 (2H, m), 3,90 až 3,80 (2H, m), 3,25 až 3,20 (1H, m), 3,15 až 3,00 (1H, m), 1,12 (3H, d,  $J=6,0$  Hz), 1,00 (3H, d,  $J=9,2$  Hz).

IR (KBr): 1745, 1594, 1541, 1400, 1316, 1282  $\text{cm}^{-1}$ .

Hmotnostní spektrum (FAB<sup>+</sup>): 470 [M+H]<sup>+</sup>

### Příklad 3

(1R,5S,6S)-2-[1-(4-Karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl



(1) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do roztoku 3-acetylthio-1-(4-karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (1,13 g, 4,39 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 3) v dimethylformamidu (57 ml) byl přidán hydrazinacetát (485 mg, 5,27 mmol) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl roztok p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-difenylfosforyloxy-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (2,61 g, 4,39 mmol) v acetonitrilu (130 ml) přidán po kapkách k výsledné směsi v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou, následován přidáním diisopropylethylaminu (3,1 ml, 17,6 mmol). Směs byla míchána 3 hodiny při postupném zvyšování teploty na teplotu místnosti. Po zkontrolování doběhnutí reakce, ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhlíčitanu sodného byl přidán do reakční směsi. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a ethylacetátová vrstva byla oddělena, promyta 0,5 M vodným roztokem chloridu sodného, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití methylenchloridu-3% methanolu, methylenchloridu-6% methanolu, methylenchloridu-9% methanolu a methylenchloridu jako eluentu za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu jako světle žluté pevné látky (2,61 g, výtěžek 94%).

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,23 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,66 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,48 (1H, s), 6,99 (1H, br s), 5,55 (1H, bs), 5,51 (1H, d, J=13,9 Hz), 5,25 (1H, d, J=13,9 Hz), 4,50 (2H, dd, J=16,0, 8,0 Hz), 4,31 až 4,20 (3H, m), 4,10 až 4,00 (2H, m), 3,30 (1H, dd, J=6,6, 2,2

Hz), 3,21 (1H, dq,  $J=10,6, 8,0$  Hz), 1,83 (1H, br s), 1,38 (3H, d,  $J=6,6$  Hz), 1,28 (3H, d,  $J=7,3$  Hz).

Hmotnostní spektrum ( $\text{FAB}^+$ ): 566  $[\text{M}+\text{H}]^+$

(2) (1R,5S,6S)-2-[1-(4-Karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl

p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (2,2 g, 3,93 mmol) (získaný podle popisu v příkladu 3(1)) ve směsi tetrahydrofuranu (110 ml) a destilované vody (110 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 10% paladia na aktivním uhlí (2,2 g) při teplotě místnosti 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována a do filtrátu byl přidán hydrogenuhlíčitán sodný (330 mg), ethylacetát a destilovaná voda. Směs byla třepána v dělicí nálevce. Vodná vrstva byla oddělena a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na koloně Cosmosil za použití destilované vody - 2% acetonitrilu; destilované vody - 4% acetonitrilu; destilované vody - 6% acetonitrilu; destilované vody - 8% acetonitrilu a destilované vody jako eluentu. Eluát byl lyofylizován za vzniku požadované sloučeniny (1R,5S,6S)-2-[1-(4-karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl (1,12 g, výtěžek 64%) jako bílé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{D}_2\text{O}$ , TSP):  $\delta$  (ppm) 7,54 (1H, s), 4,56 (2H, t,  $J=8,6$  Hz), 4,40-4,30 (1H, m), 4,52 (1H, kvintet,  $J=6,2$  Hz), 4,21 (1H, dd,  $J=9,1, 2,5$  Hz), 4,07 (2H, m), 3,44 (1H, dd,  $J=6,2, 2,5$  Hz), 4,07 (2H, dt,  $J=8,6, 4,2$  Hz), 3,44 (1H, dd,  $J=6,2, 2,5$  Hz), 3,26 (1H, dd,  $J=9,1, 7,2$  Hz), 1,30 (3H, d,  $J=6,2$  Hz), 1,20 (3H, d,  $J=7,2$  Hz).

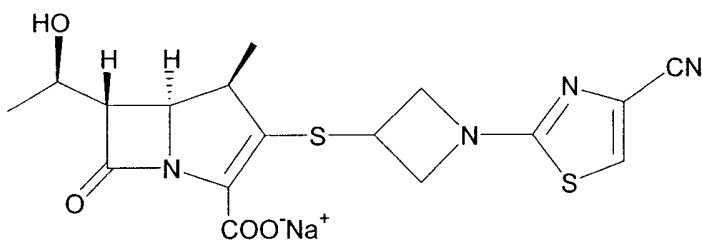
IR (KBr): 1749, 1671, 1598, 1546, 1394, 1287  $\text{cm}^{-1}$

Hmotnostní spektrum ( $\text{FAB}^+$ ): 447  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Hmotnostní spektrum vysokého rozlišení ( $\text{FAB}^+$ ): počítána  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{N}_4\text{S}_2\text{Na}$  : 447,0773, Nalezena: 447,0734  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### Příklad 4

(1R,5S,6S)-2-[1-(4-Kyano-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl



(1) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-kyano-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do roztoku 3-acetylthio-1-(4-kyano-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (760 mg, 3,18 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 4) v dimethylformamidu (38 ml) byl přidán hydrazinacetát (351 mg, 3,81 mmol) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl roztok p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-difenylfosforyloxy-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (1,89 g, 3,18 mmol) v acetonitrilu (95 ml) přidán po kapkách k výsledné směsi v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou, následován přidáním diisopropylethylaminu (2,21 ml, 12,7 mmol). Směs byla míchána 4 hodiny při postupném zvyšování teploty na teplotu místnosti. Po zkontrolování doběhnutí reakce, ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného byl přidán do reakční směsi. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a ethylacetátová vrstva byla oddělena, promyta 0,5 M vodným roztokem chloridu sodného, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití hexan : ethylacetát (1 : 4) a ethylacetátu jako eluentu za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-kyano-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu jako světle žluté pevné látky (1,65 g, výtěžek 96%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8,23 (2H, d,  $J=8,8$  Hz), 7,66 (2H, d,  $J=8,8$  Hz), 7,29 (1H, s), 5,51 (1H, d, 13,9 Hz), 5,25 (1H, d,  $J=13,9$  Hz), 4,54 (2H, dd,  $J=16,0$ , 8,0 Hz), 4,36 až 4,24 (3H, m), 4,12 až 4,04 (2H, m), 3,30 (1H, dd,  $J=6,6$ , 2,9 Hz), 3,20 (1H, dq,  $J=9,4$ , 7,3 Hz), 1,80 (1H, br s), 1,38 (3H, d,  $J=5,9$  Hz), 1,27 (3H, d,  $J=7,3$  Hz).

Hmotnostní spektrum ( $\text{FAB}^+$ ): 542  $[\text{M}+\text{H}]^+$

(2) (1R,5S,6S)-2-[1-(4-Kyano-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl

p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-kyano-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (600 mg, 1,11 mmol) (získaný podle popisu v

příkladu 4(1)) ve směsi tetrahydrofuranu (30 ml) a destilované vody (30 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 10% paladia na aktivním uhlí (600 mg) při teplotě místnosti 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována a do filtrátu byl přidán hydrogenuhličitan sodný (93 mg), ethylacetát a destilovaná voda. Směs byla třepána v dělicí nálevce. Vodná vrstva byla oddělena a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na koloně Cosmosil za použití destilované vody - 3% acetonitrilu; destilované vody - 6% acetonitrilu; destilované vody - 9% acetonitrilu; destilované vody - 12% acetonitrilu; destilované vody - 15% acetonitrilu; destilované vody - 18% acetonitrilu a destilované vody jako eluentu. Eluát byl lyofylizován za vzniku požadované sloučeniny (1R,5S,6S)-2-[1-(4-kyano-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl (285 mg, výtěžek 60%) jako bílé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{D}_2\text{O}$ , TSP):  $\delta$  (ppm) 7,68 (1H, s), 4,57 (2H, t,  $J=8,2$  Hz), 4,44 až 4,32 (1H, m), 4,25 (1H, kvintet,  $J=6,2$  Hz), 4,21 (1H, dd,  $J=9,0, 2,3$  Hz), 4,07 (2H, dt, 8,2, 4,7 Hz), 3,44 (1H, dd,  $J=6,2, 2,3$  Hz), 3,25 (1H, dq,  $J=9,0, 7,2$  Hz), 1,31 (3H, d,  $J=6,2$  Hz), 1,20 (3H, d,  $J=7,2$  Hz).

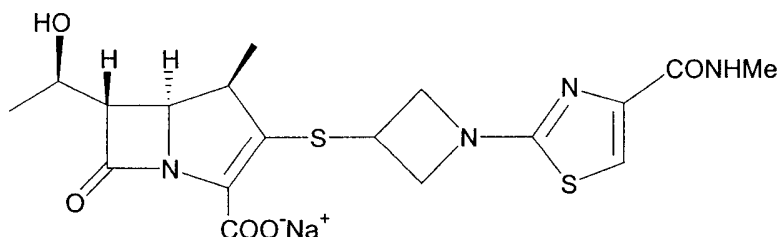
IR (KBr): 2231, 1750, 1599, 1549, 1470, 1397, 1307  $\text{cm}^{-1}$

Hmotnostní spektrum ( $\text{FAB}^+$ ): 429  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Hmotnostní spektrum vysokého rozlišení ( $\text{FAB}^+$ ): počítána  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{N}_4\text{S}_2\text{Na}$  : 429,0668, Nalezena: 429,0662  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### Příklad 5

(1R,5S,6S)-2-[1-(4-N-Methylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl



(1) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-N-methylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do roztoku 3-acetylthio-1-(4-N-methylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (570 mg, 2,10 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 5) v dimethylformamidu (28 ml) byl



přidán hydrazinacetát (291 mg, 3,16 mmol) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl roztok p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-di-fenylfosforyloxy-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (1,25 g, 2,10 mmol) v acetonitrilu (25 ml) přidán po kapkách k výsledné směsi v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou, následován přidáním diisopropylethylaminu (1,83 ml, 10,5 mmol). Směs byla míchána přes noc při postupném zvyšování teploty na teplotu místnosti. Po zkontrolování doběhnutí reakce, ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhlíčitanu sodného byl přidán do reakční směsi. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a ethylacetátová vrstva byla oddělena, promyta 0,5M kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití toluen : acetonitrilu (2 : 3) jako eluentu za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-N-methylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu jako světle žluté pevné látky (774 mg, výtěžek 64%).

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,21 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,66 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,43 (1H, s), 7,14 (1H, s), 5,51 (1H, d, J=13,8 Hz), 5,25 (1H, d, J=13,8 Hz), 4,48 (2H, dd, J=17,2, 8,9 Hz), 4,35-4,20 (3H, m), 4,10-4,00 (2H, m), 3,35-3,15 (2H, m), 2,96 (3H, d, J=5,1 Hz), 1,70 (1H, br s), 1,38 (3H, d, J=6,2 Hz), 1,27 (3H, d, J=7,3 Hz).

Hmotnostní spektrum (FAB<sup>+</sup>): 574 [M+H]<sup>+</sup>

(2) (1R,5S,6S)-2-[1-(4-N-Methylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl

p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-N-methylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (768 mg, 1,34 mmol) (získaný podle popisu v příkladu 5(1)) ve směsi tetrahydrofuranu (38 ml) a destilované vody (19 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 20% hydroxidu paladia (757 mg) ve vodní lázni (30°C) 1,5 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována a do filtrátu byl přidán hydrogenuhlíčitan sodný (115 mg), směs ethylacetátu a tetrahydrofuranu (1:1) a destilované vody. Směs byla třepána v dělicí nálevce. Vodná vrstva byla promyta směsí ethylacetátu a tetrahydrofuranu (1:1), oddělena a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na koloně Cosmosil za použití destilované vody - 3% acetonitrilu; destilované vody - 5% acetonitrilu a destilované vody jako eluentu. Eluát byl lyofylozován za

vzniku požadované sloučeniny (1R,5S,6S)-2-[1-(4-N-methylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidín-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl (392 mg, výtěžek 64%) jako bílé pevné látky.

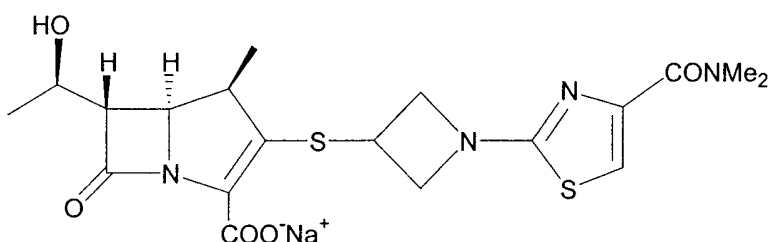
$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) 7,30 (1H, s), 4,40 (2H, t,  $J=8,0$  Hz), 4,30 až 4,18 (1H, m), 4,18 až 4,00 (2H, m), 3,90 až 3,85 (2H, m), 3,30 (1H, dd,  $J=6,3, 3,8$  Hz), 3,20 až 3,05 (1H, m), 1,18 (3H, d,  $J=6,4$  Hz), 1,06 (3H, d,  $J=7,2$  Hz).

IR (KBr): 1749, 1650, 1599, 1552, 1397, 1316  $\text{cm}^{-1}$

Hmotnostní spektrum ( $\text{FAB}^+$ ) 461  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### Příklad 6

(1R,5S,6S)-2-[1-(4-N,N-Dimethylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidín-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl



(1) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-N,N-dimethylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidín-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do roztoku 3-acetylthio-1-(4-N,N-dimethylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (563 mg, 1,49 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 6) v dimethylformamidu (28 ml) byl přidán hydrazinacetát (264 mg, 2,87 mmol) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána 3 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl roztok p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-difenylfosforyloxy-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (1,15 g, 1,94 mmol) v acetonitrilu (23 ml) přidán po kapkách k výsledné směsi v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou, následován přidáním diisopropylethylaminu (1,7 ml, 9,76 mmol). Směs byla míchána přes noc při postupném zvyšování teploty na teplotu místnosti. Po zkontrolování doběhnutí reakce, ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného byl přidán do reakční směsi. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a ethylacetátová vrstva byla oddělena, promyta 0,5M kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití toluen : acetonitrilu (2 : 3)

jako eluentu za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-N,N-dimethylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu jako světle žluté pevné látky (777 mg, výtěžek 68%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8,22 (2H, d,  $J=8,2$  Hz), 7,66 (2H, d,  $J=8,2$  Hz), 7,09 (1H, s), 5,50 (1H, d,  $J=13,5$  Hz), 5,25 (1H, d,  $J=13,5$  Hz), 4,60 až 4,40 (2H, m), 4,35 až 4,20 (3H, m), 4,20 až 4,00 (2H, m), 3,32 až 3,25 (1H, m), 3,25 až 3,12 (4H, m), 3,05 (3H, br s), 1,57 (1H, br s), 1,38 (3H, d,  $J=6,2$  Hz), 1,25 (3H, d,  $J=7,1$  Hz).

Hmotnostní spektrum ( $\text{FAB}^+$ ): 588  $[\text{M}+\text{H}]^+$

(2) (1R,5S,6S)-2-[1-(4-N,N-Dimethylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl

p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-N,N-dimethylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (772 mg, 1,31 mmol) (získaný podle popisu v příkladu 6(1)) ve směsi tetrahydrofuranu (38 ml) a destilované vody (19 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 20% hydroxidu paladia (768 mg) ve vodní lázni ( $30^\circ\text{C}$ ) 1,5 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována a do filtrátu byl přidán hydrogenuhlíčitán sodný (112 mg), směs ethylacetátu a tetrahydrofuranu (1:1) a destilované vody. Směs byla třepána v dělicí nálevce. Vodná vrstva byla oddělena, promyta směsí ethylacetátu a tetrahydrofuranu (1:1) a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl chromatograficky čištěn na koloně Cosmosil. Eluát byl lyofilizován za vzniku požadované sloučeniny (1R,5S,6S)-2-[1-(4-N,N-dimethylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl (375 mg, výtěžek 60%) jako bílé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) 7,00 (1H, s), 4,56 až 4,36 (2H, m), 4,31 až 4,21 (1H, m), 4,21 až 4,06 (2H, m), 4,01 až 3,91 (2H, m), 3,41 až 3,32 (1H, m), 3,21 až 3,11 (1H, m), 3,00 (3H, s), 2,91 (3H, s), 1,21 (3H, d,  $J=6,4$  Hz), 1,11 (3H, d,  $J=7,1$  Hz).

IR (KBr): 1750, 1610, 1540, 1397, 1305  $\text{cm}^{-1}$

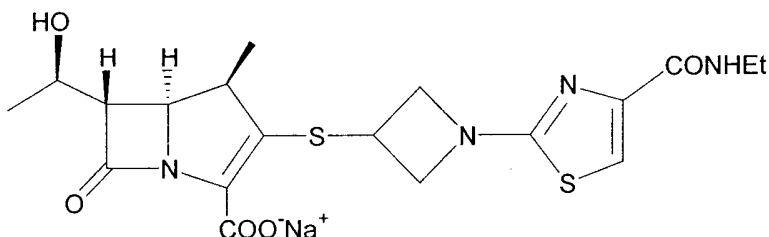
Hmotnostní spektrum ( $\text{FAB}^+$ ): 475  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Hmotnostní spektrum vysokého rozlišení ( $\text{FAB}^+$ ): počítána  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{N}_4\text{S}_2\text{Na}$  : 475,1087, Nalezena: 475,1085  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### Příklad 7

(1R,5S,6S)-2-[1-(4-N-Ethylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl

18.07.03



(1) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-N-ethylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do roztoku 3-acetylthio-1-(4-N-ethylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (450 mg, 1,58 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 7) v dimethylformamidu (23 ml) byl přidán hydrazinacetát (174 mg, 1,89 mmol) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl roztok p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-di-fenylfosforyloxy-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (939 mg, 1,58 mmol) v acetonitrilu (47 ml) přidán po kapkách k výsledné směsi v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou, následován přidáním diisopropylethylaminu (1,10 ml, 6,31 mmol). Směs byla míchána přes noc při postupném zvyšování teploty na teplotu místnosti. Po zkontrolování doběhnutí reakce, ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhlčitanu sodného byl přidán do reakční směsi. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a ethylacetátová vrstva byla oddělena, promyta 0,5 M kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetátu - 10% methanolu a ethylacetátu jako eluentu za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-N-ethylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu jako světle žluté pevné látky (753 mg, výtěžek 81%).

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,23 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,66 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,43 (1H, s), 7,12 (1H, t, J=5,1 Hz), 5,51 (1H, d, J=13,9 Hz), 5,25 (1H, d, J=13,9 Hz), 4,49 (2H, dd, J=16,1, 8,1 Hz), 4,32 až 4,20 (3H, m), 4,10-4,00 (2H, m), 3,44 (2H, dq, J=7,3, 5,0 Hz), 3,29 (1H, dd, J=7,3, 2,9 Hz), 3,21 (1H, dq, J=8,9, 7,3 Hz), 1,38 (3H, d, J=5,9 Hz), 1,28 (3H, d, J=7,3 Hz), 1,23 (3H, t, J=7,3 Hz).

Hmotnostní spektrum (FAB<sup>+</sup>): 588 [M+H]<sup>+</sup>

(2) (1R,5S,6S)-2-[1-(4-N-Ethylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl

p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-N-ethylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (750 mg, 1,23 mmol) (získaný podle popisu v příkladu 7(1)) ve směsi tetrahydrofuranu (38 ml) a destilované vody (38 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 10% paladia na aktivním uhlí (750 mg) při teplotě místnosti 1,7 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována a do filtrátu byl přidán hydrogenuhlíčan sodný (103 mg), ethylacetát a destilovaná voda. Směs byla třepána v dělicí nálevce. Vodná vrstva byla oddělena a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na koloně Cosmosil za použití destilované vody - 3% acetonitrilu; destilované vody - 6% acetonitrilu; destilované vody - 9% acetonitrilu; destilované vody - 12% acetonitrilu; destilované vody - 15% acetonitrilu; destilované vody - 18% acetonitrilu; destilované vody - 21% acetonitrilu; a destilované vody jako eluentu. Eluát byl lyofylozován za vzniku požadované sloučeniny (1R,5S,6S)-2-[1-(4-N-ethylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl (384 mg, výtěžek 66%) jako bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, D<sub>2</sub>O, TSP): δ (ppm) 7,45 (1H, s), 4,60 až 4,48 (2H, m), 4,40 až 4,29 (1H, m), 4,25 (1H, kvintet, J=6,2 Hz), 4,20 (1H, dd, J=9,1, 2,3 Hz), 4,12 až 4,00 (2H, m), 3,43 (1H, dd, J=6,2, 2,3 Hz), 3,37 (3H, q, J=7,2 Hz), 3,32 až 3,18 (1H, m), 1,30 (3H, d, J=6,2 Hz), 1,20 (3H, d, J=7,2 Hz), 1,19 (3H, t, J=7,2 Hz).

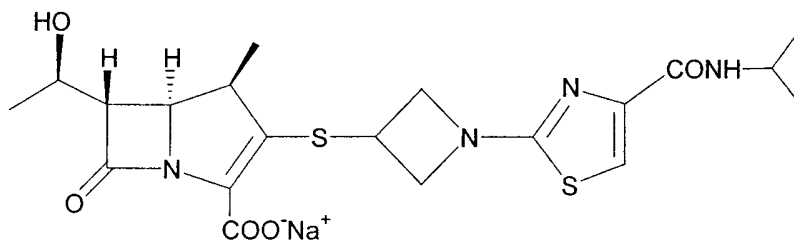
IR (KBr): 1750, 1659, 1604, 1548, 1394, 1315 cm<sup>-1</sup>

Hmotnostní spektrum (FAB<sup>+</sup>): 475 [M+H]<sup>+</sup>

Hmotnostní spektrum vysokého rozlišení (FAB<sup>+</sup>): počítána C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub>Na : 475,1086, Nalezena: 475,1070 [M+H]<sup>+</sup>

#### Příklad 8

(1R,5S,6S)-2-[1-(4-N-Isopropylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl



(1) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-N-isopropylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do roztoku 3-acetylthio-1-(4-N-isopropylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (460 mg, 1,65 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 8) v dimethylformamidu (23 ml) byl přidán hydrazinacetát (182 mg, 1,98 mmol) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl roztok p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-difenylfosforyloxy-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (981 mg, 1,65 mmol) v acetonitrilu (49 ml) přidán po kapkách k výsledné směsi v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou, následován přidáním diisopropylethylaminu (1,15 ml, 6,60 mmol). Směs byla míchána přes noc při postupném zvyšování teploty na teplotu místnosti. Po zkontrolování doběhnutí reakce, ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného byl přidán do reakční směsi. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a ethylacetátová vrstva byla oddělena, promyta 0,5M kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (1 : 2); ethylacetát – 5% methanolu a ethylacetátu jako eluentu za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-N-isopropylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu jako světle žluté pevné látky (790 mg, výtěžek 80%).

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,23 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,66 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,42 (1H, s), 6,95 (1H, d, J=8,1 Hz), 5,51 (1H, d, J=13,6 Hz), 5,25 (1H, d, J=13,6 Hz), 4,49 (2H, dd, J=14,6, 8,1 Hz), 4,32 až 3,40 (5H, m), 3,30 (1H, dd, J=7,3, 2,9 Hz), 3,21 (1H, dq, J=8,8, 7,3 Hz), 1,60 (1H, br s), 1,38 (1H, d, J=6,6 Hz), 1,30 až 1,20 (9H, m).

Hmotnostní spektrum (FAB<sup>+</sup>): 602 [M+H]

(2) (1R,5S,6S)-2-[1-(4-N-isopropylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl

p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-N-isopropylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (790 mg, 1,31 mmol) (získaný podle popisu v příkladu 8(1)) ve směsi tetrahydrofuranu (40 ml) a destilované vody (40 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 10% paladia na aktivním uhlí (790 mg) při teplotě místnosti 1,7 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována a do filtrátu byl přidán hydrogenuhličitan sodný (110 mg), ethylacetát a destilovaná voda. Směs byla třepána v dělicí nálevce. Vodná vrstva byla oddělena a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na koloně Cosmosil za použití destilované vody - 4% acetonitrilu; destilované vody - 8% acetonitrilu; destilované vody - 12% acetonitrilu; destilované

vody - 16% acetonitrilu; destilované vody - 20% acetonitrilu a destilované vody jako eluentu. Eluát byl lyofylizován za vzniku požadované sloučeniny (1R,5S,6S)-2-[1-(4-N-isopropylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl (389 mg, výtěžek 61%) jako bílé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{D}_2\text{O}$ , TSP):  $\delta$  (ppm) 7,45 (1H, s), 4,55 (2H, t,  $J=8,4$  Hz), 4,40 až 4,30 (1H, m), 4,25 (1H, kvintet,  $J=6,3$  Hz), 4,19 (1H, dd,  $J=9,0$ , 2,4 Hz), 4,14 až 4,03 (3H, m), 3,43 (1H, dd,  $J=6,3$ , 2,4 Hz), 3,25 (1H, dq,  $J=9,0$ , 7,2 Hz), 1,30 (3H, d,  $J=6,3$  Hz), 1,23 (6H, d,  $J=6,7$  Hz), 1,20 (3H, d,  $J=7,2$  Hz).

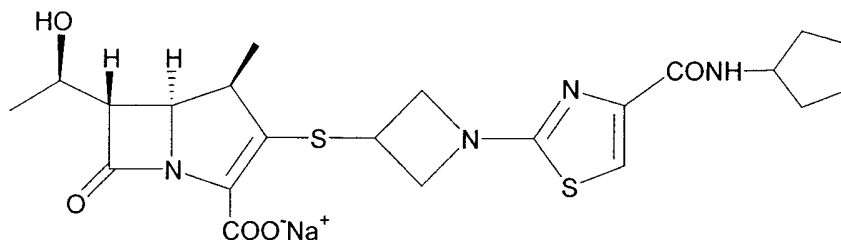
IR (KBr): 1751, 1657, 1548, 1492, 1469, 1393, 1303, 1263  $\text{cm}^{-1}$

Hmotnostní spektrum ( $\text{FAB}^+$ ): 489  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Hmotnostní spektrum vysokého rozlišení ( $\text{FAB}^+$ ): počítána  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{N}_4\text{S}_2\text{Na}$  : 489,1242, Nalezena: 489,1234  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### Příklad 9

(1R,5S,6S)-2-[1-(4-N-Cyklopentylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl



(1) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-N-cyklopentylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do roztoku 3-acetylthio-1-(4-N-cyklopentylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (550 mg, 1,67 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 9) v dimethylformamidu (28 ml) byl přidán hydrazinacetát (187 mg, 2,03 mmol) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl roztok p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-difenylfosforyloxy-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (993 mg, 1,67 mmol) v acetonitrilu (50 ml) přidán po kapkách k výsledné směsi v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou, následován přidáním diisopropylethylaminu (1,16 ml, 6,68 mmol). Směs byla míchána přes noc při postupném zvyšování teploty na teplotu místnosti. Po zkontrolování doběhnutí reakce, ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného byl přidán do reakční směsi. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a

ethylacetátová vrstva byla oddělena, promyta 0,5M kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-N-cyklopentylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu jako světle žluté pevné látky (346 mg, výtěžek 33%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8,24 (2H, d,  $J=8,0$  Hz), 7,66 (2H, d,  $J=8,0$  Hz), 7,42 (1H, s), 7,05 (1H, bd,  $J=8,0$  Hz), 5,51 (1H, d,  $J=13,6$  Hz), 5,26 (1H, d,  $J=13,6$  Hz), 4,49 (2H, dd,  $J=15,6, 8,1$  Hz), 4,38 až 4,24 (3H, m), 4,10-4,00 (2H, m), 3,30 (1H, dd,  $J=6,2, 2,1$  Hz), 3,22 (1H, dq,  $J=9,4, 8,3$  Hz), 2,12-2,00 (2H, m), 1,81 (1H, br s), 1,78 až 1,44 (6H, m), 1,38 (3H, d,  $J=5,8$  Hz), 1,28 (3H, d,  $J=7,3$  Hz).

Hmotnostní spektrum ( $\text{FAB}^+$ ): 628  $[\text{M}+\text{H}]^+$

(2) (1R,5S,6S)-2-[1-(4-N-cyklopentylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl

p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-N-cyklopentylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (340 mg, 0,542 mmol) (získaný podle popisu v příkladu 9(1)) ve směsi tetrahydrofuranu (17 ml) a destilované vody (17 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 10% paladia na aktivním uhlí (340 mg) při teplotě místnosti 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována a do filtrátu byl přidán hydrogenuhlčitan sodný (46 mg), ethylacetát a destilovaná voda. Směs byla třepána v dělicí nálevce. Vodná vrstva byla oddělena a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na koloně Cosmosil za použití destilované vody - 4% acetonitrilu; destilované vody - 8% acetonitrilu; destilované vody - 12% acetonitrilu; destilované vody - 16% acetonitrilu; destilované vody - 20% acetonitrilu; destilované vody - 24% acetonitrilu; destilované vody - 28% acetonitrilu a destilované vody jako eluentu. Eluát byl lyofylozován za vzniku požadované sloučeniny (1R,5S,6S)-2-[1-(4-N-cyklopentylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl (159 mg, výtěžek 57%) jako bílé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{D}_2\text{O}$ , TSP):  $\delta$  (ppm) 7,45 (1H, s), 4,55 (1H, dt,  $J=8,1, 1,3$  Hz), 4,40 až 4,30 (1H, m), 4,30 až 4,16 (3H, m obsahující q na 4,25,  $J=6,3$  Hz a dd na 4,19,  $J=9,1, 2,6$  Hz), 4,12 až 4,00 (2H, m), 3,43 (1H, dd,  $J=6,3, 2,6$  Hz), 3,24 (1H, dq,  $J=9,1, 7,3$  Hz), 2,06 až 1,94 (2H, m), 1,80 až 1,50 (6H, m), 1,30 (3H, d,  $J=6,3$  Hz), 1,19 (3H, d,  $J=7,3$  Hz).

IR(KBr): 1751, 1658, 1605, 1547, 1393, 1315  $\text{cm}^{-1}$

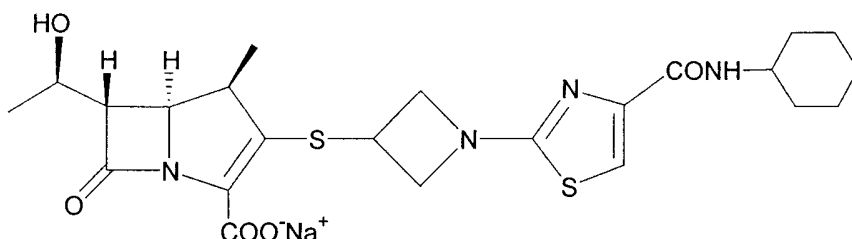


Hmotnostní spektrum (FAB<sup>+</sup>): 515 [M+H]<sup>+</sup>

Hmotnostní spektrum vysokého rozlišení (FAB<sup>+</sup>): počítána C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub>Na : 515,1399,  
Nalezena: 515,1398 [M+H]<sup>+</sup>

#### Příklad 10

(1R,5S,6S)-2-[1-(4-N-Cyklohexylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl



(1) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-N-cyklohexylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do roztoku 3-acetylthio-1-(4-N-cyklohexylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (121 mg, 1,09 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 10) v dimethylformamidu (19 ml) byl přidán hydrazinacetát (121 mg, 1,31 mmol) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl roztok p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-difenylofosforyloxy-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (648 mg, 1,09 mmol) v acetonitrilu (32 ml) přidán po kapkách k výsledné směsi v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou, následován přidáním diisopropylethylaminu (0,759 ml, 4,36 mmol). Směs byla míchána přes noc při postupném zvyšování teploty na teplotu místnosti. Po zkontrolování doběhnutí reakce, ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného byl přidán do reakční směsi. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a ethylacetátová vrstva byla oddělena, promyta 0,5M kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (1 : 4); ethylacetát – 5% methanolu a ethylacetátu jako eluentu za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-N-cyklohexylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu jako světle žluté pevné látky (598 mg, výtěžek 86%).

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,23 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,66 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,42 (1H, s), 7,00 (1H, d, J=8,8 Hz), 5,51 (1H, d, J=13,5 Hz), 5,25 (1H, d, J=13,5 Hz), 4,49 (2H, dd,

$J=15,4, 8,8$  Hz), 4,32 až 4,20 (3H, m), 4,11 až 4,00 (2H, m), 3,96 až 3,80 (1H, m), 3,29 (1H, dd,  $J=6,6, 2,2$  Hz), 3,21 (1H, dq,  $J=8,8, 7,3$  Hz), 2,01 až 1,18 (16H, m obsahující 3H, d na 1,38,  $J=5,9$  Hz a 3H, d na 1,28,  $J=7,3$  Hz).

Hmotnostní spektrum (FAB<sup>+</sup>): 642 [M+H]<sup>+</sup>

(2) (1R,5S,6S)-2-[1-(4-N-Cyklohexylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl

p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-N-cyklohexylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (590 mg, 0,919 mmol) (získaný podle popisu v příkladu 10(1)) ve směsi tetrahydrofuranu (30 ml) a destilované vody (30 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 10% paladia na aktivním uhlí (590 mg) při teplotě místnosti 3 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována a do filtrátu byl přidán hydrogenuhličitán sodný (77 mg), ethylacetát a destilovaná voda. Směs byla třepána v dělicí nálevce. Vodná vrstva byla oddělena a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na koloně Cosmosil za použití destilované vody - 4% acetonitrilu; destilované vody - 8% acetonitrilu; destilované vody - 12% acetonitrilu; destilované vody - 16% acetonitrilu; destilované vody - 20% acetonitrilu; destilované vody - 24% acetonitrilu; destilované vody - 28% acetonitrilu a destilované vody jako eluentu. Eluát byl lyofylozován za vzniku požadované sloučeniny (1R,5S,6S)-2-[1-(4-N-cyklohexylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl (318 mg, výtěžek 66%) jako bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, D<sub>2</sub>O, TSP):  $\delta$  (ppm) 7,45 (1H, s), 4,55 (2H, dt,  $J=8,5, 1,9$  Hz), 4,40 až 4,30 (1H, m), 4,25 (1H, kvintet,  $J=6,3$  Hz), 4,19 (1H, dd,  $J=9,0, 2,4$  Hz), 4,10 až 4,00 (2H, m), 3,80 až 3,70 (1H, m), 3,43 (1H, dd,  $J=6,3, 2,4$  Hz), 3,24 (1H, dq,  $J=9,0, 7,1$  Hz), 1,96 až 1,84 (2H, m), 1,83 až 1,70 (2H, m), 1,69 až 1,58 (1H, m), 1,46 až 1,10 (11H, m obsahující 3H, d, na 1,30,  $J=6,3$  Hz a 3H, d, na 1,19,  $J=7,1$  Hz).

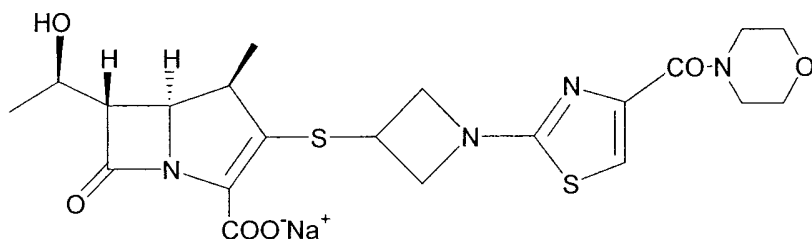
IR (KBr): 1751, 1660, 1605, 1545, 1492, 1393, 1310, 1296 cm<sup>-1</sup>

Hmotnostní spektrum (FAB<sup>+</sup>): 529 [M+H]<sup>+</sup>

Hmotnostní spektrum vysokého rozlišení (FAB<sup>+</sup>): počítána C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub>Na : 529,1555, Nalezena: 529,1575 [M+H]<sup>+</sup>

#### Příklad 11

(1R,5S,6S)-2-[1-(4-Morfolinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl



(1) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-morfolinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do roztoku 3-acetylthio-1-(4-morfolinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (410 mg, 1,50 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 11) v dimethylformamidu (20 ml) byl přidán hydrazinacetát (138 mg, 1,50 mmol) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl roztok p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-difenylfosforyloxy-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (743 mg, 1,25 mmol) v acetonitrilu (37 ml) přidán po kapkách k výsledné směsi v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou, následován přidáním diisopropylethylaminu (0,873 ml, 5,01 mmol). Směs byla míchána přes noc při postupném zvyšování teploty na teplotu místnosti. Po zkontrolování doběhnutí reakce, ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného byl přidán do reakční směsi. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a ethylacetátová vrstva byla oddělena, promyta 0,5M kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát – 10% methanolu a ethylacetátu jako eluentu za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-morfolinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu jako světle žluté pevné látky (485 mg, výtěžek 62%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8,23 (2H, d,  $J=8,8$  Hz), 7,66 (2H, d,  $J=8,8$  Hz), 7,19 (1H, s), 5,51 (1H, d,  $J=13,9$  Hz), 5,25 (1H, d,  $J=13,9$  Hz), 4,50 (2H, ddd,  $J=13,9, 8,1, 2,2$  Hz), 4,35 až 4,20 (3H, m), 4,10 až 4,00 (2H, m), 3,95 až 3,60 (8H, m), 3,29 (1H, dd,  $J=6,6, 2,2$  Hz), 3,20 (1H, dq,  $J=8,8, 7,3$  Hz), 1,38 (3H, d,  $J=6,6$  Hz), 1,27 (3H, d,  $J=7,3$  Hz).

Hmotnostní spektrum ( $\text{FAB}^+$ ): 630  $[\text{M}+\text{H}]^+$

(2) (1R,5S,6S)-2-[1-(4-Morfolinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl

p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-morfolinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (480 mg, 0,762 mmol) (získaný podle popisu v příkladu 11(1)) ve směsi tetrahydrofuranu (24 ml) a destilované vody (24 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 10% paladia na aktivním uhlí (480 mg) při teplotě místnosti 1,3 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována a do filtrátu byl přidán hydrogenuhlíčan sodný (64 mg), ethylacetát a destilovaná voda. Směs byla třepána v dělicí nálevce. Vodná vrstva byla oddělena a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na koloně Cosmosil za použití destilované vody - 3% acetonitrilu; destilované vody - 6% acetonitrilu; destilované vody - 9% acetonitrilu; destilované vody - 12% acetonitrilu; destilované vody - 15% acetonitrilu a destilované vody jako eluentu. Eluát byl lyofylozován za vzniku požadované sloučeniny (1R,5S,6S)-2-[1-(4-morfolinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl (236 mg, výtěžek 60%) jako bílé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{D}_2\text{O}$ , TSP):  $\delta$  (ppm) 7,15 (1H, s), 4,56 (2H, dt,  $J=8,4, 0,9$  Hz), 4,42 až 4,32 (1H, m), 4,25 (1H, kvintet,  $J=6,3$  Hz), 4,21 (1H, dd,  $J=9,0, 2,3$  Hz), 4,05 (2H, m), 3,90 až 3,60 (8H, m), 3,44 (1H, dd,  $J=6,3, 2,3$  Hz), 3,25 (1H, dq,  $J=9,0, 7,3$  Hz), 1,30 (3H, d,  $J=6,3$  Hz), 1,20 (3H, d,  $J=7,3$  Hz).

IR (KBr): 1799, 1608, 1536, 1392, 1311, 1236, 1113  $\text{cm}^{-1}$

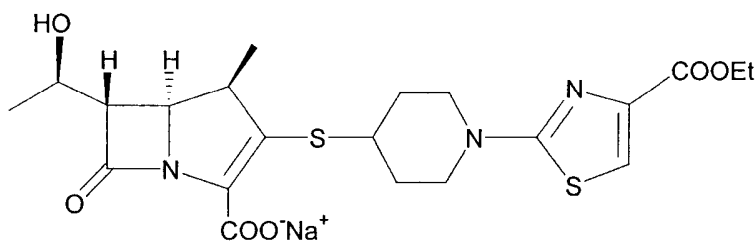
Hmotnostní spektrum (FAB $^+$ ): 517  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Hmotnostní spektrum vysokého rozlišení (FAB $^+$ ): počítána  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_6\text{N}_4\text{S}_2\text{Na}$  : 517,1192,

Nalezena: 517,1186  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### Příklad 12

(1R,5S,6S)-2-[1-(4-Ethoxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)piperidin-4-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl



(1) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-ethoxykarbonyl-3-thiazol-2-yl)piperidin-4-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do roztoku 4-acetylthio-1-(4-ethoxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)piperidinu (400 mg, 1,27 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 13) v dimethylformamidu (12 ml) byl přidán hydrazinacetát (152 mg, 1,65 mmol) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána 2,5 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl roztok p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-difenylfosforyloxy-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (755 mg, 1,27 mmol) v acetonitrilu (21 ml) přidán po kapkách k výsledné směsi v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou, následován přidáním diisopropylethylaminu (1,11 ml, 6,37 mmol). Směs byla míchána přes noc při postupném zvyšování teploty na teplotu místnosti. Po zkontrolování doběhnutí reakce, ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhlíčitanu sodného byl přidán do reakční směsi. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a ethylacetátová vrstva byla oddělena, promyta 0,5M kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (1 : 2) a ethylacetátu jako eluentu za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-ethoxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)piperidin-4-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu jako světle žluté pevné látky (296 mg, výtěžek 38%).

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,27 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,71 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,51 (1H, s), 5,56 (1H, d, J=13,7 Hz), 5,28 (1H, d, J=13,7 Hz), 4,40 (2H, q, J=7,1 Hz), 4,39 až 4,30 (2H, m), 4,10 až 4,00 (2H, m), 3,60 až 3,20 (5H, m), 2,20 až 2,00 (2H, m), 1,90 až 1,70 (3H, m), 1,43 (3H, d, J=6,5 Hz), 1,41 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,36 (7,2 Hz).

(2) (1R,5S,6S)-2-[1-(4-Ethoxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)piperidin-4-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl

p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-ethoxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)piperidin-4-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (291 mg, 0,578 mmol) (získaný podle popisu v příkladu 12(1)) ve směsi tetrahydrofuranu (14 ml) a destilované vody (7 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 20% hydroxidu paladia (291 mg) ve vodní lázni (30°C) 1,5 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována a do filtrátu byl přidán hydrogenuhlíčitan sodný (42 mg), směs ethylacetátu a tetrahydrofuranu (1:1) a destilované vody. Směs byla třepána v dělicí nálevce. Vodná vrstva byla oddělena, promyta směsí ethylacetátu a tetrahydrofuranu (1:1) a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na koloně Cosmosil za použití destilované vody - 5% acetonitrilu; destilované vody - 7% acetonitrilu a destilované vody jako eluentu. Eluát byl lyofylozován za

vzniku požadované sloučeniny (1R,5S,6S)-2-[1-(4-ethoxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)piperidin-4-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl (69 mg, výtěžek 29%) jako bílé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{D}_2\text{O}$ , TSP):  $\delta$  (ppm) 7,69 (1H, s), 4,35 (2H, q,  $J=7,1$  Hz), 4,30 až 4,20 (2H, m obsahující dd na 4,23,  $J=9,2$ , 2,5 Hz), 4,00 až 3,85 (2H, m), 3,55 až 3,20 (5H, m), 2,20 až 2,05 (2H, m), 1,75 až 1,60 (2H, m), 1,36 (3H, t,  $J=7,1$  Hz), 1,31 (3H, d,  $J=6,4$  Hz), 1,23 (3H, d,  $J=7,2$  Hz).

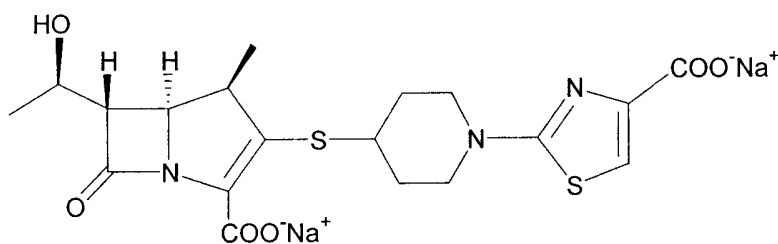
IR (KBr): 1750, 1729, 1603, 1540, 1448, 1385, 1337, 1265, 1223, 1210  $\text{cm}^{-1}$

Hmotnostní spektrum ( $\text{FAB}^+$ ): 504  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Hmotnostní spektrum vysokého rozlišení ( $\text{FAB}^+$ ): počítána  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{O}_6\text{N}_3\text{S}_2\text{Na}$  : 504,1239, Nalezena: 504,1246  $[\text{M}+\text{H}]^+$

### Příklad 13

(1R,5S,6S)-2-[1-(4-Karboxyl-1,3-thiazol-2-yl)piperidin-4-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, disodná sůl



(1) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-p-nitrobenzyloxykarbonyl-3-thiazol-2-yl)piperidin-4-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do roztoku 4-acetylthio-1-(4-p-nitrobenzyloxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)piperidinu (150 mg, 0,353 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 14) v dimethylformamidu (7,5 ml) byl přidán hydrazinacetát (46 mg, 0,49 mmol) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl roztok p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-difenylfosforyloxy-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (200 mg, 0,353 mmol) v acetonitrilu (3,0 ml) přidán po kapkách k výsledné směsi v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou, následován přidáním diisopropylethylaminu (0,09 ml, 0,517 mmol). Směs byla míchána přes noc při postupném zvyšování teploty na teplotu místnosti. Po zkontrolování doběhnutí reakce, ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného byl přidán do reakční směsi. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a ethylacetátová vrstva byla oddělena, promyta 0,5M kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným

vodným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-p-nitrobenzyloxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)piperidin-4-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu jako světle žluté pevné látky (220 mg, výtěžek 89%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8,23 (2H, d,  $J=8,6$  Hz), 8,22 (2H, d,  $J=8,6$  Hz), 7,66 (2H, d,  $J=8,6$  Hz), 7,59 (2H, d,  $J=8,6$  Hz), 7,53 (1H, s), 5,51 (1H, d,  $J=13,8$  Hz), 5,43 (2H, s), 5,22 (1H, d,  $J=13,8$  Hz), 4,35 až 4,20 (2H, m), 4,05 až 3,90 (2H, m), 3,50 až 3,10 (6H, m), 2,20 až 1,95 (2H, m), 1,90 až 1,50 (3H, m), 1,38 (3H, d,  $J=6,2$  Hz), 1,31 (3H, d,  $J=7,2$  Hz).

Hmotnostní spektrum (FAB $^+$ ): 724  $[\text{M}+\text{H}]^+$

(2) (1R,5S,6S)-2-[1-(4-Karboxyl-1,3-thiazol-2-yl)piperidin-4-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, disodná sůl

p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-p-nitrobenzyloxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)piperidin-4-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (570 mg, 0,788 mmol) (získaný podle popisu v příkladu 13(1)) ve směsi tetrahydrofuranu (38 ml) a destilované vody (19 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 20% hydroxidu paladia (572 mg) ve vodní lázni (30°C) 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována a do filtrátu byl přidán hydrogenuhlčitan sodný (132 mg), směs ethylacetátu a tetrahydrofuranu (1:1) a destilované vody. Směs byla třepána v dělicí nálevce. Vodná vrstva byla oddělena, promyta směsí ethylacetátu a tetrahydrofuranu (1:1) a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na koloně Cosmosil za použití destilované vody - 3% acetonitrilu a destilované vody jako eluentu. Eluát byl lyofylizován za vzniku požadované sloučeniny (1R,5S,6S)-2-[1-(4-karboxyl-1,3-thiazol-2-yl)piperidin-4-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, disodná sůl (285 mg, výtěžek 76%) jako bílé pevné látky.

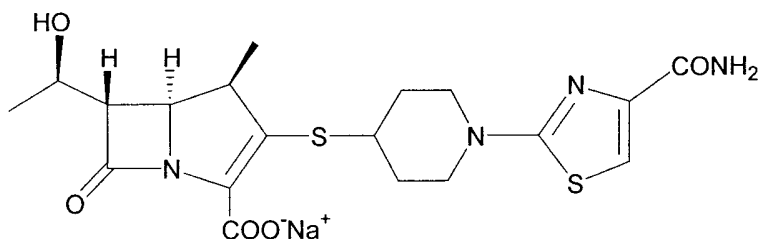
$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) 7,22 (1H, s), 4,30 až 4,10 (2H, m), 4,00 až 3,78 (2H, m), 3,60 až 3,05 (5H, m), 2,15 až 2,00 (2H, m), 1,80 až 1,55 (2H, m), 1,26 (3H, d,  $J=6,4$  Hz), 1,18 (3H, d,  $J=7,2$  Hz).

IR (KBr): 1747, 1597, 1532, 1397, 1289  $\text{cm}^{-1}$

#### Příklad 14

(1R,5S,6S)-2-[1-(4-Karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)piperidin-4-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl

18.07.03



(1) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)piperidin-4-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do roztoku 4-acetylthio-1-(4-karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)piperidinu (400 mg, 1,40 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 15) v dimethylformamidu (20 ml) byl přidán hydrazinacetát (142 mg, 1,54 mmol) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl roztok p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-difenylyfosforyloxy-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (1,25 g, 2,10 mmol) v acetonitrilu (37 ml) přidán po kapkách k výsledné směsi v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou, následován přidáním diisopropylethylaminu (0,61 ml, 3,50 mmol). Směs byla míchána přes noc při postupném zvyšování teploty na teplotu místnosti. Po zkontrolování doběhnutí reakce, ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného byl přidán do reakční směsi. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a ethylacetátová vrstva byla oddělena, promyta 0,5M kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetátu a ethylacetát : methanolu (10 : 1) jako eluentu za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)piperidin-4-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu jako světle žluté pevné látky (348 mg, výtěžek 42%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8,22 (2H, d,  $J=8,6$  Hz), 7,66 (2H, d,  $J=8,6$  Hz), 7,44 (1H, s), 6,99 (1H, br s), 5,56 (1H, br s), 5,51 (1H, d,  $J=13,8$  Hz), 5,24 (1H, d,  $J=13,8$  Hz), 4,35 až 4,20 (2H, m obsahující dd na 4,28,  $J=9,7$ , 2,9 Hz), 4,04 až 3,85 (3H, m), 3,50 až 3,10 (6H, m), 2,20 až 2,00 (2H, m), 1,95 až 1,70 (3H, m), 1,39 (3H, d,  $J=6,3$  Hz), 1,31 (3H, d,  $J=7,3$  Hz).

Hmotnostní spektrum (FAB $^+$ ): 587  $[\text{M}+\text{H}]^+$

(2) (1R,5S,6S)-2-[1-(4-Karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)piperidin-4-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl



p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)piperidin-4-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (493 mg, 0,839 mmol) (získaný podle popisu v příkladu 14(1)) ve směsi tetrahydrofuranu (30 ml) a destilované vody (15 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 20% hydroxidu paladia (0,50 g) ve vodní lázni (30°C) 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována a do filtrátu byl přidán hydrogenuhlíčan sodný (71 mg), směs ethylacetátu a tetrahydrofuranu (1:1) a destilované vody. Směs byla třepána v dělicí nálevce. Vodná vrstva byla oddělena, promyta směsí ethylacetátu a tetrahydrofuranu (1:1) a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na koloně Cosmosil za použití destilované vody - 3% acetonitrilu; destilované vody - 5% acetonitrilu a destilované vody jako eluentu. Eluát byl lyofylozován za vzniku požadované sloučeniny (1R,5S,6S)-2-[1-(4-karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)piperidin-4-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl (127 mg, výtěžek 32%) jako bílé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) 7,70 (1H, s), 4,50 až 4,35 (2H, m obsahující dd na 4,18,  $J=9,2, 2,8$  Hz), 4,00 až 3,80 (2H, m), 3,50 až 3,10 (5H, m), 2,15 až 1,95 (2H, m), 1,75 až 1,55 (2H, m), 1,26 (3H, d,  $J=6,5$  Hz), 1,19 (3H, d,  $J=9,0$  Hz).

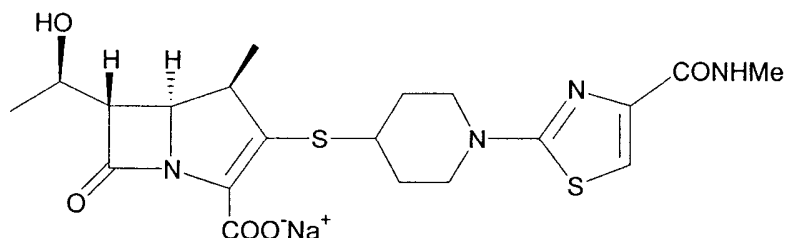
IR (KBr): 1749, 1667, 1594, 1547, 1386  $\text{cm}^{-1}$

Hmotnostní spektrum ( $\text{FAB}^+$ ): 475  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Hmotnostní spektrum vysokého rozlišení ( $\text{FAB}^+$ ): počítána  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{N}_4\text{S}_2\text{Na}$  : 475,1086, Nalezena: 475,1070  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### Příklad 15

(1R,5S,6S)-2-[1-(4-N-Methylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)piperidin-4-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl



(1) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-N-methylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)piperidin-4-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do roztoku 4-acetylthio-1-(4-N-methylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)piperidinu (1,21 g, 4,04 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 16) v dimethylformamidu (36 ml) byl



přidán hydrazinacetát (408 mg, 4,43 mmol) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána 1,5 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl roztok p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-difenylyfosforyloxy-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (3,12 g, 5,25 mmol) v acetonitrilu (72 ml) přidán po kapkách k výsledné směsi v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou, následován přidáním diisopropylethylaminu (1,76 ml, 10,1 mmol). Směs byla míchána přes noc při postupném zvyšování teploty na teplotu místnosti. Po zkontrolování doběhnutí reakce, ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného byl přidán do reakční směsi. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a ethylacetátová vrstva byla oddělena, promyta 0,5M kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát : methanolu (20 : 1) jako eluentu za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-N-methylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)piperidin-4-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu jako světle žluté pevné látky (1,336 g, výtěžek 55%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8,21 (2H, d,  $J=8,0$  Hz), 7,64 (2H, d,  $J=8,0$  Hz), 7,40 (1H, s), 7,19 (1H, br s), 5,50 (1H, d,  $J=12,8$  Hz), 5,22 (1H, d,  $J=12,8$  Hz), 4,40 až 4,20 (2H, m), 4,00 až 3,80 (2H, m), 3,50 až 3,10 (5H, m), 2,95 (3H, d,  $J=6,4$  Hz), 2,15 až 1,90 (3H, m), 1,90 až 1,70 (2H, m), 1,39 (3H, d,  $J=6,4$  Hz), 1,20 (3H, d,  $J=9,6$  Hz).

Hmotnostní spektrum (FAB $^+$ ): 602  $[\text{M}+\text{H}]^+$

(2) (1R,5S,6S)-2-[1-(4-N-Methylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)piperidin-4-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl

p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-N-methylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)piperidin-4-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (857 mg, 1,424 mmol) (získaný podle popisu v příkladu 15(1)) ve směsi tetrahydrofuranu (40 ml) a destilované vody (20 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 20% hydroxidu paladia (853 mg) ve vodní lázni (30°C) 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována a do filtrátu byl přidán hydrogenuhličitan sodný (120 mg), směs ethylacetátu a tetrahydrofuranu (1:1) a destilované vody. Směs byla třepána v dělicí nálevce. Vodná vrstva byla oddělena, promyta směsí ethylacetátu a tetrahydrofuranu (1:1) a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na koloně Cosmosil za použití destilované vody - 3% acetonitrilu; destilované vody - 5% acetonitrilu; destilované vody - 7% acetonitrilu; destilované vody - 9% acetonitrilu a destilované vody jako eluentu. Eluát byl lyofylizován za vzniku požadované sloučeniny

(1R,5S,6S)-2-[1-(4-N-methylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)piperidin-4-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl (317 mg, výtěžek 46%) jako bílé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) 7,34 (1H, s), 4,25 až 4,10 (2H, m obsahující dd na 4,16,  $J=9,2, 2,2$  Hz), 3,95 až 3,80 (2H, m), 3,50 až 3,10 (5H, m), 2,84 (3H, s), 2,15 až 1,95 (2H, m), 1,75 až 1,50 (2H, m), 1,24 (3H, d,  $J=6,3$  Hz), 1,17 (3H, d,  $J=7,3$  Hz).

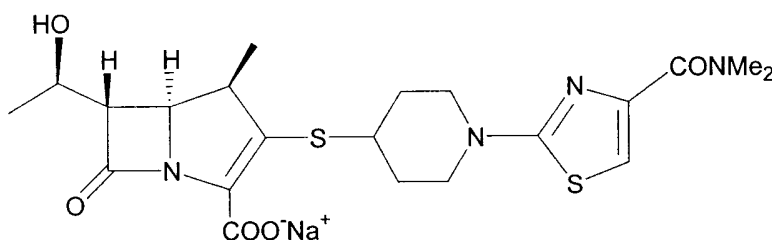
IR (KBr): 1750, 1654, 1602, 1553, 1385, 1266  $\text{cm}^{-1}$

Hmotnostní spektrum ( $\text{FAB}^+$ ): 489  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Hmotnostní spektrum vysokého rozlišení ( $\text{FAB}^+$ ): počítána  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{N}_4\text{S}_2\text{Na}$  : 489,1242, Nalezena: 489,1255  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### Příklad 16

(1R,5S,6S)-2-[1-(4-N,N-Dimethylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)piperidin-4-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl



(1) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-N,N-dimethylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)piperidin-4-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do roztoku 4-acetylthio-1-(4-N,N-dimethylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)piperidinu (620 mg, 1,98 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 17) v dimethylformamidu (35 ml) byl přidán hydrazinacetát (201 mg, 2,18 mmol) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl roztok p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-difenylfosforyloxy-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (2,35 g, 3,96 mmol) v acetonitrilu (65 ml) přidán po kapkách k výsledné směsi v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou, následován přidáním diisopropylethylaminu (1,40 ml, 8,04 mmol). Směs byla míchána přes noc při postupném zvyšování teploty na teplotu místnosti. Po zkontrolování doběhnutí reakce, ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného byl přidán do reakční směsi. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a ethylacetátová vrstva byla oddělena, promyta 0,5M kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu

sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetátu a ethylacetát : methanolu (10 : 1) jako eluentu za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-N,N-dimethylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)piperidin-4-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu jako světle žluté pevné látky (495 mg, výtěžek 41%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8,22 (2H, d,  $J=8,7$  Hz), 7,66 (2H, d,  $J=8,7$  Hz), 7,09 (1H, s), 5,51 (1H, d,  $J=13,8$  Hz), 5,23 (1H, d,  $J=13,8$  Hz), 4,35 až 4,20 (2H, m), 4,00 až 3,85 (2H, m), 3,50 až 3,00 (12H, m obsahující 3H x2, každý br s na 3,22 a 3,07), 2,20 až 1,95 (2H, m), 1,93 až 1,70 (3H, m), 1,38 (3H, d,  $J=6,2$  Hz), 1,31 (3H, d,  $J=7,3$  Hz).

Hmotnostní spektrum ( $\text{FAB}^+$ ): 616  $[\text{M}+\text{H}]^+$

(2) (1R,5S,6S)-2-[1-(4-N,N-Dimethylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)piperidin-4-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl

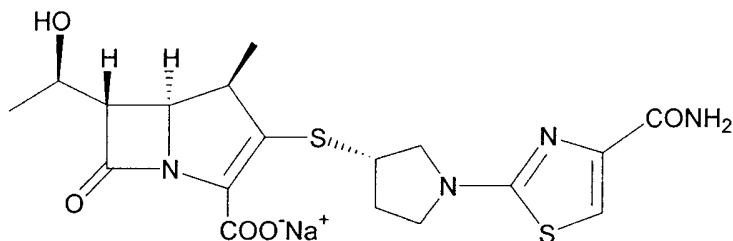
p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-N,N-dimethylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)piperidin-4-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (487 mg, 0,791 mmol) (získaný podle popisu v příkladu 16(1)) ve směsi tetrahydrofuranu (22 ml) a destilované vody (11 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 20% hydroxidu paladia (485 mg) ve vodní lázni (30°C) 1,5 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována a do filtrátu byl přidán hydrogenuhličitan sodný (67 mg), směs ethylacetátu a tetrahydrofuranu (1:1) a destilované vody. Směs byla třepána v dělicí nálevce. Vodná vrstva byla oddělena, promyta směsí ethylacetátu a tetrahydrofuranu (1:1) a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na koloně Cosmosil za použití destilované vody - 5% acetonitrilu; destilované vody - 7% acetonitrilu; destilované vody - 9% acetonitrilu a destilované vody jako eluentu. Eluát byl lyofylizován za vzniku požadované sloučeniny (1R,5S,6S)-2-[1-(4-N,N-dimethylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)piperidin-4-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl (183 mg, výtěžek 46%) jako bílé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) 7,00 (1H, s), 4,30 až 4,10 (2H, m obsahující dd na 4,17,  $J=9,0$ , 2,3 Hz), 3,95 až 3,75 (2H, m), 3,50 až 3,10 (5H, m), 3,07 (3H, s), 3,00 (3H, s), 2,15 až 1,95 (2H, m), 1,80 až 1,50 (2H, m), 1,25 (3H, d,  $J=6,3$  Hz), 1,18 (3H, d,  $J=7,2$  Hz).

IR (KBr): 1750, 1612, 1538, 1395  $\text{cm}^{-1}$

Hmotnostní spektrum ( $\text{FAB}^+$ ): 503  $[\text{M}+\text{H}]^+$

(1R,5S,6S)-2-[(3S)-1-(4-Karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)pyrrolidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl



(1) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[(3S)-1-(4-karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)pyrrolidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do roztoku (3S)-3-acetylthio-1-(4-karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)pyrrolidinu (210 mg, 0,721 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 18) v dimethylformamidu (10 ml) byl přidán hydrazinacetát (80 mg, 0,865 mmol) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl roztok p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-difenylfosforyloxy-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (429 mg, 0,721 mmol) v acetonitrilu (20 ml) přidán po kapkách k výsledné směsi v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou, následován přidáním diisopropylethylaminu (0,502 ml, 2,88 mmol). Směs byla míchána přes noc při postupném zvyšování teploty na teplotu místnosti. Po zkontrolování doběhnutí reakce, ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhlčitanu sodného byl přidán do reakční směsi. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a ethylacetátová vrstva byla oddělena, promyta 0,5 M kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití methylenchloridu – 10% methanolu a methylenchloridu jako eluentu za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[(3S)-1-(4-karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)pyrrolidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu jako světle žluté pevné látky (412 mg, výtěžek 100%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8,22 (2H, d,  $J=8,8$  Hz), 7,65 (2H, d,  $J=8,8$  Hz), 7,40 (1H, s), 7,03 (1H, br s), 5,50 (1H, d,  $J=13,6$  Hz), 5,48 (1H, br s), 5,22 (1H, d,  $J=13,6$  Hz), 4,36 až 4,25 (2H, m obsahující dd na 4,32,  $J=9,5$ , 2,2 Hz), 3,71 až 3,60 (1H, m), 3,60 až 3,49 (2H, m), 3,40 (1H, dq,  $J=9,5$ , 7,3 Hz), 3,30 (1H, dd,  $J=6,6$ , 2,2 Hz), 2,60 až 2,45 (1H, m), 2,40 až 2,05 (1H, m), 1,77 (1H, d,  $J=4,4$  Hz), 1,39 (3H, d,  $J=6,6$  Hz), 1,31 (3H, d,  $J=7,3$  Hz).

Hmotnostní spektrum ( $\text{FAB}^+$ ): 574  $[\text{M}+\text{H}]^+$

(2) (1R,5S,6S)-2-[(3S)-1-(4-Karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)pyrrolidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl

p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[(3S)-1-(4-karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)pyrrolidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (410 mg, 0,715 mmol) (získaný podle popisu v příkladu 17(1)) ve směsi tetrahydrofuranu (15 ml) a destilované vody (15 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 10% paladia na aktivním uhlí (410 mg) při teplotě místnosti 1,7 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována a do filtrátu byl přidán hydrogenuhlíčan sodný (60 mg), ethylacetát a destilovaná voda. Směs byla třepána v dělicí nálevce. Vodná vrstva byla oddělena a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na koloně Cosmosil za použití destilované vody - 3% acetonitrilu; destilované vody - 6% acetonitrilu; destilované vody - 9% acetonitrilu; destilované vody - 12% acetonitrilu a destilované vody jako eluentu. Eluát byl lyofylozován za vzniku požadované sloučeniny (1R,5S,6S)-2-[(3S)-1-(4-karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)pyrrolidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl (150 mg, výtěžek 46%) jako bílé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) 7,41 (1H, s), 4,35 až 4,20 (2H, m), 4,05 (1H, kvintet,  $J=5,2$  Hz), 3,90 (1H, dd,  $J=10,8, 5,9$  Hz), 3,75 až 3,65 (1H, m), 3,60 až 3,40 (4H, m), 2,60 až 2,45 (1H, m), 2,20 až 2,15 (1H, m), 1,31 (3H, d,  $J=6,4$  Hz), 1,25 (3H, d,  $J=8,9$  Hz).

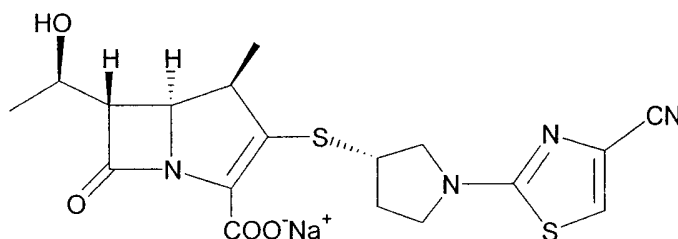
IR (KBr): 1749, 1669, 1599, 1557, 1391, 1289  $\text{cm}^{-1}$

Hmotnostní spektrum ( $\text{FAB}^+$ ): 461  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Hmotnostní spektrum vysokého rozlišení ( $\text{FAB}^+$ ): počítána  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{N}_4\text{S}_2\text{Na}$  : 461,0929, Nalezena: 461,0926  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### Příklad 18

(1R,5S,6S)-2-[(3S)-1-(4-Kyano-1,3-thiazol-2-yl)pyrrolidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl



(1) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[(3S)-1-(4-kyano-1,3-thiazol-2-yl)pyrrolidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do roztoku (3S)-3-acetylthio-1-(4-kyano-1,3-thiazol-2-yl)pyrrolidinu (137 mg, 0,541 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 19) v dimethylformamidu (7 ml) byl přidán hydrazinacetát (60 mg, 0,649 mmol) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl roztok p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-difenyfosforyloxy-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (322 mg, 0,541 mmol) v acetonitrilu (16 ml) přidán po kapkách k výsledné směsi v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou, následován přidáním diisopropylethylaminu (0,376 ml, 2,16 mmol). Směs byla míchána 2 hodiny při postupném zvyšování teploty na teplotu místnosti. Po zkontrolování doběhnutí reakce, ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhlčitanu sodného byl přidán do reakční směsi. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a ethylacetátová vrstva byla oddělena, promyta 0,5 M kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (1 : 3) a ethylacetátu jako eluentu za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[(3S)-1-(4-kyano-1,3-thiazol-2-yl)pyrrolidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu jako světle žluté pevné látky (251 mg, výtěžek 84%).

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,22 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,65 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,21 (1H, s), 5,50 (1H, d, J=13,6 Hz), 5,22 (1H, d, J=13,9 Hz), 4,35 až 4,24 (2H, m), 3,90 (2H, m), 3,74 až 3,45 (3H, m), 3,38 (1H, dq, J=9,4, 4,7 Hz), 3,30 (1H, dd, J=7,3, 2,9 Hz), 2,60 až 2,48 (1H, m), 2,24 až 2,10 (1H, m), 1,62 až 1,50 (1H, br s), 1,38 (3H, d, J=5,9 Hz), 1,31 (3H, d, J=7,3 Hz).

Hmotnostní spektrum (FAB<sup>+</sup>): 556 [M+H]<sup>+</sup>

(2) (1R,5S,6S)-2-[(3S)-1-(4-Kyano-1,3-thiazol-2-yl)pyrrolidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl

p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[(3S)-1-(4-kyano-1,3-thiazol-2-yl)pyrrolidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (250 mg, 0,450 mmol) (získaný podle popisu v příkladu 18(1)) ve směsi tetrahydrofuranu (12 ml) a destilované vody (12 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 10% paladia na aktivním uhlí (250 mg) při teplotě místnosti 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována a do filtrátu byl přidán hydrogenuhlčitan sodný (38 mg), ethylacetát a destilovaná voda. Směs byla třepána v dělicí nálevce. Vodná vrstva byla oddělena a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na koloně Cosmosil za použití destilované vody - 3% acetonitrilu;

destilované vody - 6% acetonitrilu; destilované vody - 9% acetonitrilu; destilované vody - 12% acetonitrilu; destilované vody - 15% acetonitrilu a destilované vody jako eluentu. Eluát byl lyofylizován za vzniku požadované sloučeniny (1R,5S,6S)-2-[(3S)-1-(4-kyano-1,3-thiazol-2-yl)pyrrolidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl (128 mg, výtěžek 64%) jako bílé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) 7,56 (1H, s), 4,32 až 4,22 (2H, m), 4,10 až 4,00 (1H, m), 3,88 (1H, dd,  $J=10,8, 5,9$  Hz), 3,74 až 3,62 (1H, m), 3,62 až 3,53 (1H, m), 3,52 až 3,38 (3H, m), 2,60 až 2,48 (1H, m), 2,19 až 2,08 (1H, m), 1,31 (3H, d,  $J=6,4$  Hz), 1,24 (3H, d,  $J=7,3$  Hz).

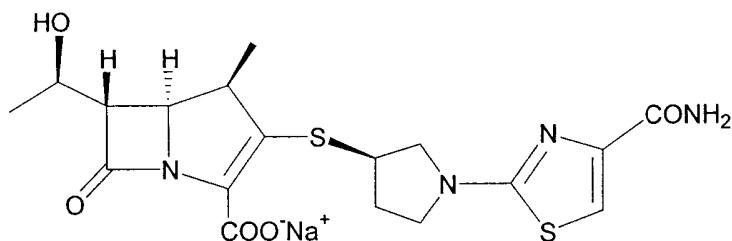
IR (KBr): 2229, 1751, 1604, 1560, 1391, 1310  $\text{cm}^{-1}$

Hmotnostní spektrum ( $\text{FAB}^+$ ): 443  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Hmotnostní spektrum vysokého rozlišení ( $\text{FAB}^+$ ): počítána  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{N}_4\text{S}_2\text{Na}$  : 443,0824, Nalezena: 443,0799  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### Příklad 19

(1R,5S,6S)-2-[(3R)-1-(4-Karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)pyrrolidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl



(1) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[(3R)-1-(4-karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)pyrrolidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do roztoku (3R)-3-acetylthio-1-(4-karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)pyrrolidinu (500 mg, 1,84 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 20) v dimethylformamidu (25 ml) byl přidán hydrazinacetát (204 mg, 2,21 mmol) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl roztok p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-difenylfosforyloxy-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (1,09 g, 1,84 mmol) v acetonitrilu (55 ml) přidán po kapkách k výsledné směsi v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou, následován přidáním diisopropylethylaminu (1,28 ml, 7,36 mmol). Směs byla míchána přes noc při postupném zvyšování teploty na teplotu místnosti. Po zkontrolování doběhnutí reakce, ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného byl přidán do reakční směsi. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a



ethylacetátová vrstva byla oddělena, promyta 0,5 M kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití methylenchloridu – 9% methanolu a methylenchloridu jako eluentu za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[(3R)-1-(4-karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)pyrrolidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu jako světle žluté pevné látky (917 mg, výtěžek 87%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8,22 (2H, d,  $J=8,2$  Hz), 7,66 (2H, d,  $J=8,2$  Hz), 7,40 (1H, s), 7,05 (1H, br s), 5,55 (1H, br s), 5,51 (1H, d,  $J=14,1$  Hz), 5,24 (1H, d,  $J=14,1$  Hz), 4,35 až 4,25 (2H, m), 4,05 až 3,90 (2H, m), 3,70 až 3,60 (1H, m), 3,60 až 3,40 (4H, m), 3,31 (1H, dd,  $J=6,9, 2,9$  Hz), 2,60 až 2,40 (1H, m), 2,20 až 2,05 (1H, m), 1,95 (1H, br s), 1,39 (3H, d,  $J=5,9$  Hz), 1,33 (3H, d,  $J=6,8$  Hz).

Hmotnostní spektrum (FAB $^+$ ): 574  $[\text{M}+\text{H}]^+$

(2) (1R,5S,6S)-2-[(3R)-1-(4-Karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)pyrrolidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl

p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[(3R)-1-(4-karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)pyrrolidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (917 mg, 1,60 mmol) (získaný podle popisu v příkladu 19(1)) ve směsi tetrahydrofuranu (45 ml) a destilované vody (45 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 10% paladia na aktivním uhlí (917 mg) při teplotě místnosti 1,7 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována a do filtrátu byl přidán hydrogenuhličitan sodný (134 mg), ethylacetát a destilovaná voda. Směs byla třepána v dělicí nálevce. Vodná vrstva byla oddělena a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na koloně Cosmosil za použití destilované vody - 2% acetonitrilu; destilované vody - 4% acetonitrilu; destilované vody - 6% acetonitrilu; destilované vody - 8% acetonitrilu; destilované vody - 10% acetonitrilu; destilované vody - 12% acetonitrilu; destilované vody - 14% acetonitrilu; destilované vody - 16% acetonitrilu a destilované vody jako eluentu. Eluát byl lyofylizován za vzniku požadované sloučeniny (1R,5S,6S)-2-[(3R)-1-(4-karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)pyrrolidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl (338 mg, výtěžek 46%) jako bílé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) 7,41 (1H, s), 4,35 až 4,20 (2H, m), 4,10 až 4,00 (1H, m), 3,89 (1H, dd,  $J=11,2, 6,7$  Hz), 3,70 až 3,60 (1H, m), 3,58 až 3,40 (4H, m), 2,60 až 2,45 (1H, m), 2,20 až 2,10 (1H, m), 1,31 (3H, d,  $J=6,3$  Hz), 1,25 (3H, d,  $J=7,3$  Hz).

IR (KBr): 1748, 1608, 1597, 1559, 1391, 1289  $\text{cm}^{-1}$

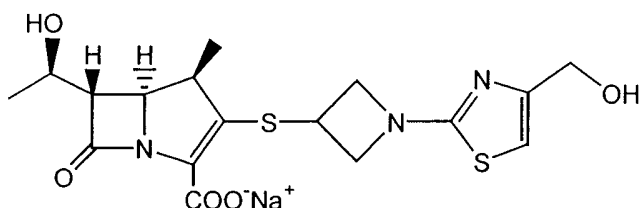
Hmotnostní spektrum (FAB<sup>+</sup>): 461 [M+H]<sup>+</sup>

Hmotnostní spektrum vysokého rozlišení (FAB<sup>+</sup>): počítána C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub>Na : 461,0929

Nalezena: 461,0938 [M+H]<sup>+</sup>

#### Příklad 20

(1R,5S,6S)-2-[1-(4-Hydroxymethyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl



(1) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-*terc.* butyldimethylsilyloxymethyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do roztoku 3-acetylthio-1-(4-*terc.* butyldimethylsilyloxymethyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (415 mg, 1,16 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 12) v dimethylformamidu (20,8 ml) byl přidán hydrazinacetát (137,0 mg, 1,39 mmol) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl roztok p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-difenylofosforyloxy-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (690 mg, 1,16 mmol) v acetonitrilu (34,4 ml) přidán po kapkách k výsledné směsi v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou, následován přidáním diisopropylethylaminu (1,34 ml, 7,69 mmol). Směs byla míchána přes noc při postupném zvyšování teploty na teplotu místnosti. Po zkontrolování doběhnutí reakce, ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhlčitanu sodného byl přidán do reakční směsi. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a ethylacetátová vrstva byla oddělena, promyta 0,5M kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetátu jako eluentu za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-*terc.* butyldimethylsilyloxymethyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu jako světle žlutého sirupu (719 mg, výtěžek 94%).

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,22 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,66 (2H, d, J=8,8 Hz), 6,48 (1H, s), 5,50 (1H, d, J=13,9 Hz), 5,25 (1H, d, J=13,9 Hz), 4,66 (2H, s), 4,46 (2H, dd, J=15,4, 8,1

Hz), 4,32 až 4,20 (3H, m), 4,08 až 4,00 (2H, m), 3,28 (1H, dd,  $J=6,6, 2,2$  Hz), 3,21 (1H, d, dq,  $J=9,1, 7,3$  Hz), 1,95 (1H, br s), 1,37 (3H, d,  $J=5,9$  Hz), 1,26 (3H, d,  $J=7,3$  Hz), 0,94 (9H, s), 0,10 (6H, s).

(2) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-hydroxymethyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do roztoku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-*terc*.butyldimethylsilyloxymethyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (719 mg, 1,09 mmol) (získaného podle popisu v příkladu 20(1)) v bezvodém tetrahydrofuranu (36 ml) byla následně přidána kyselina octová (0,19 ml, 3,3 mmol) a roztok tetra-*n*-butylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu (3,3 ml, 3,3 mmol) v ledové lázni. Výsledná směs byla míchána při teplotě místnosti přes noc. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný hydrogenuhlíčan sodný a vodná vrstva byla důkladně extrahována ethylacetátem. Organické vrstvy byly promyty nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušeny přes byzvodý síram hořečnatý, filtrovány a filtrát byl koncentrován za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát : methanolu (15 : 1) jako eluentu za vzniku požadované sloučeniny p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-hydroxymethyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (426,2 mg, výtěžek 72%) jako žlutého sirupu.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8,20 (2H, d,  $J=8,1$  Hz), 7,66 (2H, d,  $J=8,1$  Hz), 6,50 (1H, s), 5,54 (1H, d,  $J=13,6$  Hz), 5,27 (1H, d,  $J=13,6$  Hz), 4,56 (1H, d,  $J=13,6$  Hz), 4,53 (1H, d,  $J=13,6$  Hz), 4,47 (1H, t,  $J=8,5$  Hz), 4,41 (1H, t,  $J=8,5$  Hz), 4,32 (1H, kvintet,  $J=6,4$  Hz), 4,28 až 4,20 (2H, m), 4,08 (1H, dd,  $J=8,5, 5,4$  Hz), 3,88 (1H, dd,  $J=5,4, 8,5$  Hz), 3,304 (1H, dd, 6,2, 2,7 Hz), 3,204 (1H, dq,  $J=9,2, 7,3$  Hz), 1,35 (3H, d,  $J=6,2$  Hz), 1,25 (3H, d,  $J=7,3$  Hz).

(3) (1R,5S,6S)-2-[1-(4-Hydroxymethyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl

p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-hydroxymethyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (426,2 mg, 0,78 mmol) (získaný podle popisu v příkladu 20(2)) ve směsi tetrahydrofuranu (20 ml) a destilované vody (10 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 20% hydroxidu paladia (530 mg) při teplotě místnosti 1,5 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována a do filtrátu byl přidán hydrogenuhlíčan sodný (65,5 mg), ethylacetát a destilovaná voda. Směs byla třepána v

dělicí nálevce. Vodná vrstva byla oddělena a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na koloně Cosmosil za použití destilované vody - 3% acetonitrilu a destilované vody jako eluentu. Eluát byl lyofylizován za vzniku požadované sloučeniny (1R,5S,6S)-2-[1-(4-hydroxymethyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl (156 mg, výtěžek 46%) jako bílé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) 6,50 (1H, s), 4,36 až 4,28 (4H, m), 4,19 až 4,10 (1H, m), 4,10 až 3,98 (2H, m obsahující 1H, dd na 4,01,  $J=8,0, 3,0$  Hz), 3,88 až 3,68 (2H, m), 3,24 (1H, dd,  $J=6,6, 2,9$  Hz), 3,12 až 3,00 (1H, m), 1,11 (3H, d,  $J=5,9$  Hz), 1,00 (3H, d,  $J=7,3$  Hz).

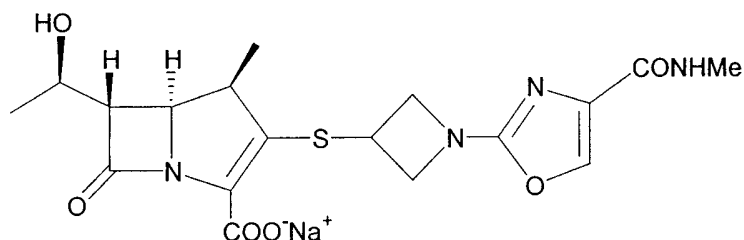
IR (KBr): 3357, 1748, 1600, 1528, 1470, 1396, 1311  $\text{cm}^{-1}$

Hmotnostní spektrum ( $\text{FAB}^+$ ): 434  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Hmotnostní spektrum vysokého rozlišení ( $\text{FAB}^+$ ): počítána  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{N}_3\text{S}_2\text{Na}$  : 434,0820, Nalezena: 434,0796  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### Příklad 21

(1R,5S,6S)-2-[1-(4-N-Methylkarbamoyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl



(1) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-N-Methylkarbamoyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do roztoku 3-acetylthio-1-(4-N-methylkarbamoyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidinu (142 mg, 0,56 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 21) v dimethylformamidu (7 ml) byl přidán hydrazinacetát (62 mg, 0,67 mmol) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl roztok p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-difenylfosforyloxy-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (333 mg, 0,56 mmol) v acetonitrilu (7 ml) přidán po kapkách k výsledné směsi v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou, následován přidáním diisopropylethylaminu (0,39 ml, 2,24 mmol). Směs byla míchána přes noc při postupném zvyšování teploty na teplotu místnosti. Po zkontrolování doběhnutí reakce, ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu

sodného byl přidán do reakční směsi. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a ethylacetátová vrstva byla oddělena, promyta 0,5M kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát : methanolu (10 : 1) jako eluentu za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-N-methylkarbamoyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (274 mg, výtěžek 88%) jako světle žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,23 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,77 (1H, s), 7,66 (2H, d, J=8,8 Hz), 6,78 (1H, brs), 5,51 (1H, d, J=13,9 Hz), 5,25 (1H, d, J=13,2 Hz), 4,51 (2H, q, J=8,1 Hz), 4,30 až 4,21 (3H, m), 4,08 (2H, dd, J=5,9, 8,1 Hz), 3,30 (1H, dd, J=2,9, 7,3 Hz), 3,24 až 3,16 (1H, m), 2,94 (3H, d, J=5,1 Hz), 1,38 (3H, d, J=5,9 Hz), 1,26 (3H, d, J=7,4 Hz).

(2) (1R,5S,6S)-2-[1-(4-N-Methylkarbamoyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl

p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-N-methylkarbamoyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (344 mg, 0,62 mmol) (získaný podle popisu v příkladu 21(1)) ve směsi tetrahydrofuranu (17 ml) a destilované vody (9 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 20% hydroxidu paladia (344 mg) ve vodní lázni (30°C) 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována a do filtrátu byl přidán hydrogenuhlíčitan sodný (52 mg), směs ethylacetátu a tetrahydrofuranu (1:1) a destilované vody. Směs byla třepána v dělicí nálevce. Vodná vrstva byla promyta směsí ethylacetátu a tetrahydrofuranu (1:1), oddělena a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na koloně Cosmosil za použití destilované vody - 5% acetonitrilu jako eluentu. Eluát byl lyofylizován za vzniku požadované sloučeniny (1R,5S,6S)-2-[1-(4-N-methylkarbamoyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl (166 mg, výtěžek 60%) jako bílé pevné látky.

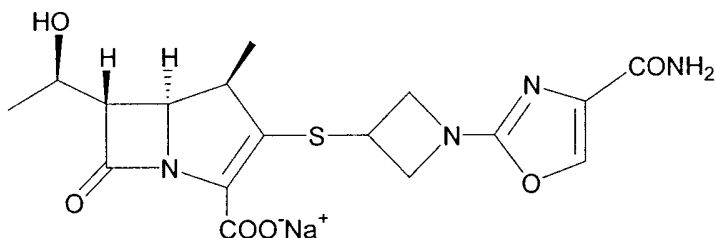
<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, D<sub>2</sub>O): δ (ppm) 7,73 (1H, s), 4,44 (2H, t, J=8,1 Hz), 4,20 až 4,13 (1H, m), 4,10 (1H, t, J=6,6 Hz), 4,05 (1H, d, J=9,5 Hz), 3,94 (2H, kvint., J=4,4 Hz), 3,28 (1H, dd, J=2,2, 5,9 Hz), 3,09 (1H, kvint., J=7,3 Hz), 2,73 (3H, s), 1,15 (3H, d, J=6,6 Hz), 1,04 (3H, d, J=7,3 Hz).

IR (KBr): 3415, 1750, 1625, 1531, 1388 cm<sup>-1</sup>

Hmotnostní spektrum vysokého rozlišení (FAB<sup>+</sup>): počítána C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>N<sub>4</sub>SN<sub>a</sub> : 445,1157, Nalezena: 445,1162[M+H]<sup>+</sup>

## Příklad 22

(1R,5S,6S)-2-[1-(4-Karbamoyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl



(1) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-karbamoyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do roztoku 3-acetylthio-1-(4-karbamoyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidinů (275 mg, 1,14 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 22) v dimethylformamidu (14 ml) byl přidán hydrazinacetát (126 mg, 1,37 mmol) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl roztok p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-difenylfosforyloxy-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (677 mg, 1,14 mmol) v acetonitrilu (14 ml) přidán po kapkách k výsledné směsi v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou, následován přidáním diisopropylethylaminu (0,79 ml, 4,56 mmol). Směs byla míchána přes noc při postupném zvyšování teploty na teplotu místnosti. Po zkontrolování doběhnutí reakce, ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného byl přidán do reakční směsi. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a ethylacetátová vrstva byla oddělena, promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití toluenu : acetonitrilu : methanolu (10 : 10 : 1) jako eluentu za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-karbamoyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (313 mg, výtěžek 51%) jako světle žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CD<sub>3</sub>OD): δ (ppm) 8,08 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,77 (1H, s), 7,55 (2H, d, J=8,8 Hz), 5,32 (1H, d, J=13,9 Hz), 5,14 (1H, d, J=13,9 Hz), 4,43 (2H, t, J=8,8 Hz), 4,28 až 4,20 (1H, m), 4,13 (1H, dd, J=2,9, 9,5 Hz), 4,00 (1H, t, J=6,6 Hz), 3,90 (2H, dt, J=4,4, 9,5 Hz), 3,23 až 3,18 (2H, m), 1,18 (3H, d, J=5,9 Hz), 1,09 (3H, d, J=7,3 Hz).

(2) (1R,5S,6S)-2-[1-(4-Karbamoyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl

p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-karbamoyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (313 mg, 0,582 mmol) (získaného podle popisu v příkladu 22(1)) ve směsi tetrahydrofuranu (16 ml) a destilované vody (8 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 20% hydroxidu paladia (313 mg) ve vodní lázni (30°C) 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována a do filtrátu byl přidán hydrogenuhlíčan sodný (49 mg), směs ethylacetátu a tetrahydrofuranu (1:1) a destilované vody. Směs byla třepána v dělicí nálevce. Vodná vrstva byla promyta směsí ethylacetátu a tetrahydrofuranu (1:1), oddělena a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na koloně Cosmosil za použití destilované vody - 5% acetonitrilu jako eluentu. Eluát byl lyofylizován za vzniku požadované sloučeniny (1R,5S,6S)-2-[1-(4-karbamoyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl (110 mg, výtěžek 44%) jako bílé pevné látky.

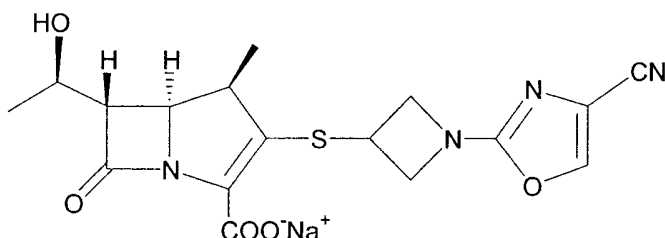
<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, D<sub>2</sub>O): δ (ppm) 7,79 (1H, s), 4,46 (2H, t, J=8,1 Hz), 4,20 až 4,16 (1H, m), 4,10 (1H, t, J=5,9 Hz), 4,06 (1H, dd, J=2,9, 9,5 Hz), 3,95 (2H, kvint., J=4,4 Hz), 3,28 (1H, dd, J=2,9, 5,9 Hz), 3,12 až 3,08 (1H, m), 1,15 (3H, d, J=6,6 Hz), 1,05 (3H, d, J=7,3 Hz).

IR (KBr): 3360, 1749, 1671, 1625, 1384, 1275 cm<sup>-1</sup>

Hmotnostní spektrum vysokého rozlišení (FAB<sup>+</sup>): počítána : 431,0992, Nalezena: 431,1008[M+H]<sup>+</sup>

#### Příklad 23

(1R,5S,6S)-2-[1-(4-Kyano-1,3-oxazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl



(1) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-kyano-1,3-oxazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do roztoku 3-acetylthio-1-(4-kyano-1,3-oxazol-2-yl)azetidinu (156 mg, 0,70 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 23) v dimethylformamidu (8 ml) byl přidán

hydrazinacetát (77 mg, 0,84 mmol) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl roztok p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-difenyfosforyloxy-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (416 mg, 0,70 mmol) v acetonitrilu (8 ml) přidán po kapkách k výsledné směsi v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou, následován přidáním diisopropylethylaminu (0,49 ml, 2,80 mmol). Směs byla míchána přes noc při postupném zvyšování teploty na teplotu místnosti. Po zkontrolování doběhnutí reakce, ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného byl přidán do reakční směsi. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a ethylacetátová vrstva byla oddělena, promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetátu jako eluentu za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-

-(4-kyano-1,3-oxazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (309 mg, výtěžek 84%) jako světle žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,22 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,74 (1H, s), 7,66 (2H, d, J=8,8 Hz), 5,51 (1H, d, J=13,9 Hz), 5,25 (1H, d, J=13,2 Hz), 4,56 (2H, q, J=8,1 Hz), 4,29 až 4,22 (3H, m), 4,15 až 4,10 (2H, m), 3,30 (1H, dd, J=2,9, 7,3 Hz), 3,19 (1H, dt, J=7,3, 9,5 Hz), 1,37 (3H, d, J=6,6 Hz), 1,26 (3H, d, J=7,3 Hz).

(2) (1R,5S,6S)-2-[1-(4-Kyano-1,3-oxazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl

p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-kyano-1,3-oxazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (309 mg, 0,59 mmol) (získaný podle popisu v příkladu 23(1)) ve směsi tetrahydrofuranu (16 ml) a destilované vody (8 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 20% hydroxidu paladia (309 mg) ve vodní lázni (30°C) 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována a do filtrátu byl přidán hydrogenuhličitan sodný (50 mg), směs ethylacetátu a tetrahydrofuranu (1:1) a destilované vody. Směs byla třepána v dělicí nálevce. Vodná vrstva byla promyta směsí ethylacetátu a tetrahydrofuranu (1:1), oddělena a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na koloně Cosmosil za použití destilované vody - 5% acetonitrilu jako eluentu. Eluát byl lyofylozován za vzniku požadované sloučeniny (1R,5S,6S)-2-[1-(4-kyano-1,3-oxazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl (150 mg, výtěžek 60%) jako bílé pevné látky.



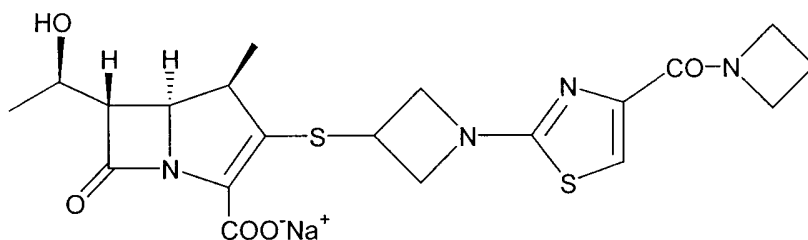
<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, D<sub>2</sub>O): δ (ppm) 7,92 (1H, s), 4,45 (2H, t, J=8,8 Hz), 4,20 až 4,16 (1H, m), 4,09 (1H, t, J=6,6 Hz), 4,05 (1H, d, J=8,8 Hz), 3,95 (2H, kvint., J=4,4 Hz), 3,28 (1H, d, J=6,6 Hz), 3,08 (1H, kvint., J=8,1 Hz), 1,14 (3H, d, J=6,6 Hz), 1,03 (3H, d, J=7,3 Hz).

IR (KBr): 3372, 1750, 1628, 1394, 1283 cm<sup>-1</sup>

Hmotnostní spektrum vysokého rozlišení (FAB<sup>+</sup>): počítána : 413,0860, Nalezena: 413,0921[M+H]<sup>+</sup>

#### Příklad 24

(1R,5S,6S)-2-[1-(4-Azetidinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl



(1) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-azetidinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]-thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do roztoku 3-acetylthio-1-(4-azetidinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (247 mg, 0,83 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 24) v dimethylformamidu (12 ml) byl přidán hydrazinacetát (92 mg, 1,0 mmol) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl roztok p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-difenylfosforyloxy-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (493 mg, 0,83 mmol) v acetonitrilu (25 ml) přidán po kapkách k výsledné směsi v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou, následován přidáním diisopropylethylaminu (0,58 ml, 3,32 mmol). Směs byla míchána přes noc při postupném zvyšování teploty na teplotu místnosti. Po zkontrolování doběhnutí reakce, ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného byl přidán do reakční směsi. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a ethylacetátová vrstva byla oddělena, promyta 0,5 M kyselinou chlorovodíkovou, nasycený vodný hydrogenuhličitan sodný a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití 10% methanolu-ethylacetátu jako eluentu za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-azetidinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxy-

ethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (321 mg, výtěžek 65%) jako světle žluté pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8,23 (2H, d,  $J=8,7$  Hz), 7,66 (2H, d,  $J=8,7$  Hz), 7,41 (1H, s), 5,51 (1H, d,  $J=13,7$  Hz), 5,25 (1H, d,  $J=13,7$  Hz), 4,56 (2H, t,  $J=7,4$  Hz), 4,50 až 4,40 (2H, m), 4,35 až 4,10 (5H, m obsahující 2H, t na 4,17,  $J=7,4$  Hz), 4,04 (1H, t,  $J=5,4$  Hz), 4,02 (1H, t,  $J=5,4$  Hz), 3,29 (1H, dd,  $J=7,0$ , 2,5 Hz), 3,18 (1H, dq,  $J=8,9$ , 7,3 Hz), 2,30 (2H, kvintet,  $J=7,4$  Hz), 1,95 až 1,50 (neostrý s obsahující 1H OH skupiny), 1,38 (3H, d,  $J=6,3$  Hz), 1,26 (3H, d,  $J=7,3$  Hz).

Hmotnostní spektrum ( $\text{FAB}^+$ ): 600  $[\text{M}+\text{H}]^+$

(2) (1R,5S,6S)-2-[1-(4-Azetidinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl

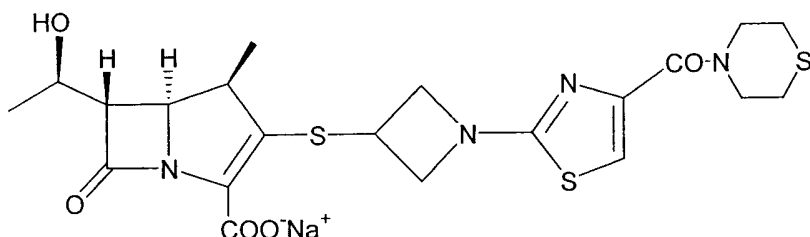
p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-azetidinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (321 mg, 0,54 mmol) (získaný podle popisu v příkladu 24(1)) ve směsi tetrahydrofuranu (15 ml) a destilované vody (15 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 10% paladia na aktivním uhlí (321 mg) při teplotě místnosti 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována a do filtrátu byl přidán hydrogenuhličitan sodný (45 mg), ethylacetát a destilovaná voda. Směs byla třepána v dělicí nálevce. Vodná vrstva byla promyta směsí rozpouštědel posaných výše, oddělena a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na koloně Cosmosil za použití destilované vody - 5% acetonitrilu; destilované vody - 10% acetonitrilu; destilované vody - 15% acetonitrilu a destilované vody jako eluentu. Eluát byl lyofilizován za vzniku požadované sloučeniny (1R,5S,6S)-2-[1-(4-azetidinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl (162 mg, výtěžek 65%) jako bílé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{D}_2\text{O}$ , TSP):  $\delta$  (ppm) 7,34 (1H, s), 4,95 až 4,65 (4H, m), 4,40 až 4,30 (1H, m), 4,30 až 4,13 (4H, m obsahující 1H, kvintet na 4,25,  $J=6,3$  Hz a 1H, dd, na 4,19,  $J=14,4$ , 7,2 Hz), 4,10 až 4,00 (2H, m), 3,43 (1H, dd,  $J=6,3$ , 2,5 Hz), 3,26 (1H, kvintet,  $J=7,2$  Hz), 2,37 (2H, kvintet,  $J=7,9$  Hz), 1,30 (3H, d,  $J=6,4$  Hz), 1,20 (3H, d,  $J=7,2$  Hz).

IR (KBr): 1750, 1607, 1538, 1455, 1435, 1393, 1308, 1292  $\text{cm}^{-1}$

Hmotnostní spektrum ( $\text{FAB}^+$ ): 487  $[\text{M}+\text{H}]^+$

(1R,5S,6S)-2-[1-(4-Thiomorfolinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl



(1) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-thiomorfolinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do roztoku 3-acetylthio-1-(4-thiomorfolinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (207 mg, 0,62 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 25) v dimethylformamidu (8 ml) byl přidán hydrazinacetát (68,4 mg, 0,74 mmol) při 0°C pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl roztok p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-di-fenylfosforyloxy-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (370,5 mg, 0,62 mmol) v acetonitrilu (16 ml) přidán po kapkách k výsledné směsi v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou, následován přidáním diisopropylethylaminu (0,43 ml, 2,48 mmol). Směs byla míchána přes noc při postupném zvyšování teploty na teplotu místnosti. Po zkontrolování doběhnutí reakce, ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného byl přidán do reakční směsi. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a ethylacetátová vrstva byla oddělena, promyta 0,5 M kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití 5% methanolu-ethylacetátu jako eluentu za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(1,3-thiazol-4-thiomorfolinokarbonyl-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (246 mg, výtěžek 61%) jako světle žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,23 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,67 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,12 (1H, s), 5,51 (1H, d, J=13,8 Hz), 5,25 (1H, d, J=13,8 Hz), 4,60 až 4,40 (2H, m), 4,35 až 4,22 (3H, m), 4,10 až 4,00 (2H, m), 4,00 až 3,90 (4H, m), 3,29 (1H, dd, J=6,4, 2,6 Hz), 3,21 (1H, dq, J=9,2, 7,3 Hz), 2,80 až 2,60 (4H, m), 1,80 až 1,50 (neostrý s obsahující 1H OH skupiny), 1,38 (3H, d, J=6,4 Hz), 1,27 (3H, d, J=7,3 Hz).

Hmotnostní spektrum (FAB<sup>+</sup>): 646 [M+H]<sup>+</sup>

(2) (1R,5S,6S)-2-[1-(4-Thiomorfolinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl

p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-thiomorfolinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]-thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (543 mg, 0,84 mmol) (získaný podle popisu v příkladu 25(1)) ve směsi tetrahydrofuranu (30 ml) a destilované vody (30 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 10% paladia na aktivním uhlí (543 mg) při teplotě místnosti 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována a do filtrátu byl přidán hydrogenuhlíčitán sodný (70,6 mg), ethylacetát a destilovaná voda. Směs byla třepána v dělicí nálevce. Vodná vrstva byla oddělena a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na koloně Cosmosil za použití destilované vody - 5% acetonitrilu; destilované vody - 10% acetonitrilu; destilované vody - 15% acetonitrilu; destilované vody - 20% acetonitrilu a destilované vody jako eluentu. Eluát byl lyofylozován za vzniku požadované sloučeniny (1R,5S,6S)-2-[1-(4-thiomorfolinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl (277 mg, výtěžek 62%) jako bílé pevné látky.

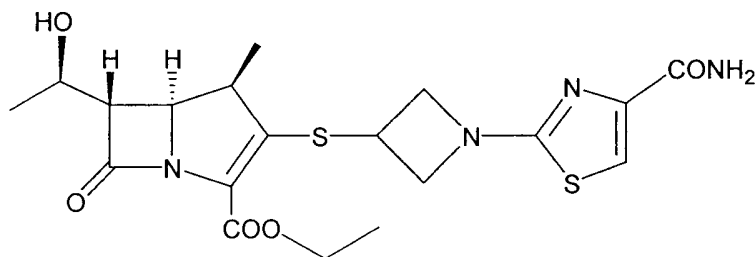
$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{D}_2\text{O}$ , TSP):  $\delta$  (ppm) 7,10 (1H, s), 4,56 (2H, t,  $J=8,0$  Hz), 4,42 až 4,30 (1H, m), 4,25 (1H, kvintet,  $J=6,3$  Hz), 4,21 (2H, dd,  $J=7,8, 2,4$  Hz), 4,12 až 4,02 (2H, m), 3,96 až 3,85 (2H, m), 3,85 až 3,75 (2H, m), 3,44 (1H, dd,  $J=6,3, 2,4$  Hz), 3,26 (1H, dq,  $J=8,9, 7,8$  Hz), 2,86 až 2,70 (2H, m), 2,70 až 2,60 (2H, m), 1,30 (3H, d,  $J=6,3$  Hz), 1,20 (3H, d,  $J=7,8$  Hz).

IR (KBr): 1749, 1608, 1535, 1454  $\text{cm}^{-1}$

Hmotnostní spektrum ( $\text{FAB}^+$ ): 533  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### Příklad 26

Ethyl (1R,5S,6S)-2-[1-(4-Karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát



Do roztoku (1R,5S,6S)-2-[1-(4-karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylové kyseliny, sodná sůl (357 mg, 0,80 mmol)

(získané podle popisu v příkladu 3) v dimethylformamidu (5 ml) byl přidán ethyljodid (357 mg, 2,40 mmol) při 0°C pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána 1 hodinu. Směs byla dále míchána 2 hodiny při postupném zvyšování teploty na teplotu místnosti. Na konci byl do reakční směsi přidán ethylacetát a organická vrstva byla postupně promyta 10% vodným roztokem chloridu sodného, 10% vodným roztokem thiosíranu sodného, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodýsírán sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát - 20% acetonitrilu; ethylacetát - 40% acetonitrilu; ethylacetát - 60% acetonitrilu a ethylacetátu za vzniku čištěného produktu, který byl rozpuštěn v methylenchloridu a diethylether a hexan byli postupně přidáni do roztoku za vzniku ethyl(1R,5S,6S)-2-[1-(4-karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (387 mg, výtěžek 95%) jako bezbarvého prášku.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,48 (1H, s), 6,99 (1H, br s), 5,61 (1H, br s), 4,48 (2H, q,  $J=8,5$  Hz), 4,19 až 4,43 (4H, m), 4,02 až 4,13 (2H, m), 3,26 (2H, dd,  $J=7,1, 2,7$  Hz), 3,10 (1H, dq,  $J=9,0, 7,3$  Hz), 2,07 (1H, d,  $J=4,8$  Hz), 1,37 (3H, d,  $J=6,9$  Hz), 1,36 (3H, t,  $J=7,5$  Hz), 1,25 (3H, d,  $J=7,2$  Hz).

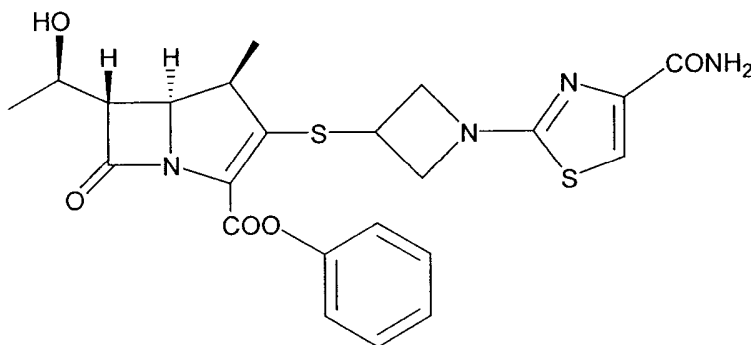
IR (KBr): 1770, 1669, 1602, 1543, 1324, 1283  $\text{cm}^{-1}$

Hmotnostní spektrum ( $\text{FAB}^+$ ): 453  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Hmotnostní spektrum vysokého rozlišení ( $\text{FAB}^+$ ): počítána  $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{N}_4\text{S}_2$  453,1267, Nalezena 453,1235  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### Příklad 27

Fenyl(1R,5S,6S)-2-[1-(4-karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát



Do roztoku (1R,5S,6S)-2-[1-(4-karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylové kyseliny, sodná sůl (162 mg, 0,36 mmol) (získané podle popisu v příkladu 3) ve směsi vody (1 ml) a tetrahydrofuranu (1 ml) byla přidána 1M kyselina chlorovodíková (0,33 ml, 0,36 mmol) při 0°C. Směs byla koncentrována za sníženého tlaku. Do roztoku zbytku v acetonitrilu (10 ml) byl přidán fenol (102 mg, 1,1 mmol), dimethylaminopyridin (22 mg, 0,18 mmol) a 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimidhydrochlorid (139 mg, 0,73 mmol) při teplotě místnosti. Po míchání směsi 30 minut, 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimidhydrochlorid (139 mg, 0,73 mmol) byl přidán a výsledná směs byla míchána 30 minut. Na konci byl do reakční směsi přidán ethylacetát a organická vrstva byla postupně promyta ředěnou kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát - 20% acetonitrilu; ethylacetát - 40% acetonitrilu; ethylacetát - 60% acetonitrilu a ethylacetát za vzniku fenyl(1R,5S,6S)-2-[1-(4-karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (66 mg, výtěžek 36%) jako bezbarvého prášku.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,48 (1H, s), 7,38 až 7,43 (2H, m), 7,23 až 7,28 (3H, m), 6,99 (1H, br s), 5,60 (1H, br s), 4,40 až 4,55 (2H, m), 4,24 až 4,36 (3H, m), 4,03 až 4,13 (2H, m), 3,32 (1H, dd, J=7,0, 2,6 Hz), 3,25 (1H, dq, J=9,2, 7,3 Hz), 2,09 (1H, br), 1,39 (3H, d, J=6,4 Hz), 1,30 (3H, d, J=7,3 Hz).

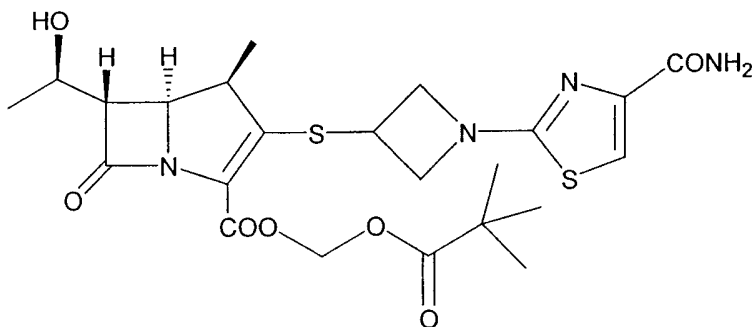
IR (KBr): 1771, 1668, 1542, 1195 cm<sup>-1</sup>

Hmotnostní spektrum (FAB<sup>+</sup>): 501 [M+H]<sup>+</sup>

Hmotnostní spektrum vysokého rozlišení (FAB<sup>+</sup>): počítána C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>O<sub>5</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub> 501,1266, Nalezena 501,1266 [M+H]<sup>+</sup>

#### Příklad 28

Pivaloyloxymethyl(1R,5S,6S)-2-[1-(4-karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát



Do roztoku (1R,5S,6S)-2-[1-(4-karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylové kyseliny, sodná sůl (402 mg, 0,90 mmol) (získané podle popisu v příkladu 3) v dimethylacetamidu (5 ml) byl přidán jodomethylpivalát (261 mg, 1,08 mmol) při 0°C pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána 1 hodinu. Na konci byl do reakční směsi přidán ethylacetát a organická vrstva byla postupně promyta 10% vodným roztokem chloridu sodného, 10% vodným roztokem thiosíranu sodného, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Do zbytku byl přidán diethylether za vzniku pivaloyloxymethyl(1R,5S,6S)-2-[1-(4-karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (450 mg, výtěžek 93%) jako bezbarvého prášku.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) 7,47 (1H, s), 7,43 (1H, br s), 7,32 (1H, br s), 5,89 (1H, d,  $J=5,9$  Hz), 5,74 (1H, d,  $J=5,9$  Hz), 5,09 (1H, d,  $J=5,2$  Hz), 4,42 až 4,58 (3H, m), 4,20 (1H, dd,  $J=9,4$ , 2,4 Hz), 3,89 až 4,02 (3H, m), 3,37 (1H, dq,  $J=9,1$ , 7,4 Hz), 3,26 (1H, dd,  $J=6,3$ , 2,6 Hz), 1,14 (3H, d,  $J=7,4$  Hz), 1,13 (9H, s), 1,11 (3H, d,  $J=6,5$  Hz).

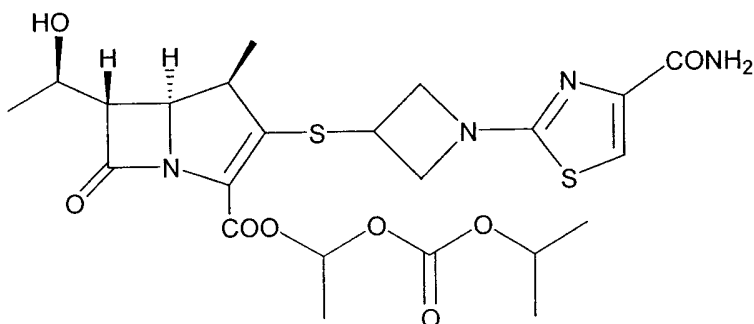
IR (KBr): 1778, 1754, 1602, 1545, 1282, 1118  $\text{cm}^{-1}$

Hmotnostní spektrum (FAB $^+$ ): 539  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Hmotnostní spektrum vysokého rozlišení (FAB $^+$ ): počítána  $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{O}_7\text{N}_4\text{S}_2$  539,1634, Nalezena 539,1634  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### Příklad 29

1-(Isopropoxykarbonyloxy)ethyl(1R,5S,6S)-2-[1-(4-karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát



Do roztoku (1R,5S,6S)-2-[1-(4-karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylové kyseliny, sodná sůl (245 mg, 0,55 mmol) získané podle popisu v příkladu 3 v dimethylacetamidu (5 ml) byl přidán 1-jodoethylisopropylkarbonát (317 mg, 1,21 mmol) při 0°C pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána 1,5 hodiny. Výsledná směs byla dále míchána 1,5 hodiny při postupném zvyšování teploty na teplotu místnosti. Na konci byl do reakční směsi přidán ethylacetát a organická vrstva byla postupně promyta 10% vodným roztokem chloridu sodného, 0,1M kyselinou chlorovodíkovou, 10% vodným roztokem thiosíranu sodného, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát - 20% acetonitrilu; ethylacetát - 40% acetonitrilu; ethylacetát - 60% acetonitrilu a ethylacetátu za vzniku čistěného produktu, který byl rozpuštěn v methylenchloridu a diethylether a hexan byli postupně přidáni do roztoku za vzniku 1-(isopropoxykarbonyloxy)ethyl(1R,5S,6S)-2-[1-(4-karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (266 mg, výtěžek 88%) jako bezbarvého prášku.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,48 (1H, s), 7,00 (1H, br s), 6,82 až 6,92 (1H, m), 5,65 (1H, br s), 4,84 až 4,97 (1H, m), 4,43 až 4,52 (2H, m), 4,18 až 4,39 (3H, m), 4,02 až 4,07 (2H, m), 3,25 (1H, dd,  $J=7,0, 2,5$  Hz), 3,17 (1H, dq,  $J=9,3, 7,3$  Hz), 2,16 (1H, brs), 1,61 (3/2 H, d,  $J = 5,9$  Hz), 1,59 (3/2 H, d,  $J=5,5$  Hz), 1,18 až 1,39 (12H, m).

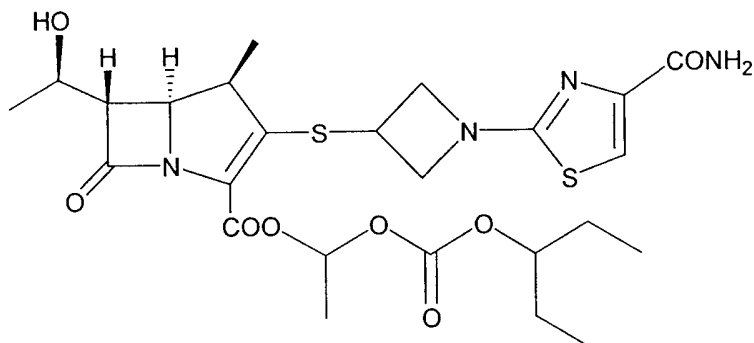
IR(KBr): 1763, 1669, 1542, 1276, 1074  $\text{cm}^{-1}$

Hmotnostní spektrum ( $\text{FAB}^+$ ): 555  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Hmotnostní spektrum vysokého rozlišení ( $\text{FAB}^+$ ): počítána  $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{O}_8\text{N}_4\text{S}_2$  555,1584, Nalezena 555,1570  $[\text{M}+\text{H}]^+$



1-(3-Pentyloxykarbonyloxy)ethyl(1R,5S,6S)-2-[1-(4-karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát



Do roztoku (1R,5S,6S)-2-[1-(4-karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylové kyseliny, sodná sůl (402 mg, 0,90 mmol) (získané podle popisu v příkladu 3) v dimethylacetamidu (8 ml) byl přidán 1-jodoethy-3-pentyloxykarbonát (568 mg, 1,98 mmol) při 0°C pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána 1 hodinu. Výsledná směs byla dále míchána 2 hodiny při postupném zvyšování teploty na teplotu místnosti. Na konci byl do reakční směsi přidán ethylacetát a organická vrstva byla postupně promyta 10% vodným roztokem chloridu sodného, 0,1M kyselinou chlorovodíkovou, 10% vodným roztokem thiosíranu sodného, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát - 20% acetonitrilu; ethylacetát - 40% acetonitrilu; ethylacetát - 60% acetonitrilu a ethylacetát za vzniku 1-(3-pentyloxykarbonyloxy)ethyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (506 mg, výtěžek 96%) jako bezbarvé amorfní látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,48 (1H, s), 7,00 (1H, br s), 6,85 až 6,93 (1H, m), 5,58 (1H, br s), 4,57 až 4,66 (1H, m), 4,42 až 4,52 (2H, m), 4,15 až 4,32 (3H, m), 4,02 až 4,10 (2H, m), 3,24 (1H, dd,  $J=7,1, 2,6$  Hz), 3,17 (1H, dq,  $J=9,3, 7,4$  Hz), 2,00 (1H, brs), 1,50 až 1,72 (7H, m), 1,34 (3/2 H, d,  $J=6,9$  Hz), 1,36 (3/2H, d,  $J=6,5$  Hz), 1,24 (3/2 H, d,  $J=7,3$  Hz), 1,25 (3/2 H, d,  $J=7,3$  Hz), 0,84 až 0,98 (6H, m).

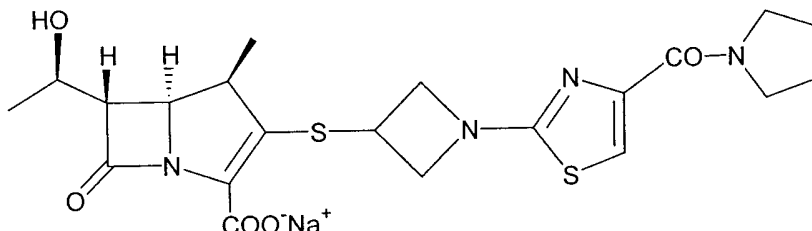
IR (KBr): 1761, 1671, 1542, 1268, 1074  $\text{cm}^{-1}$

Hmotnostní spektrum ( $\text{FAB}^+$ ): 583  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Hmotnostní spektrum vysokého rozlišení ( $\text{FAB}^+$ ): počítána  $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{O}_8\text{N}_4\text{S}_2$  583,1896, Nalezena 583,1907  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## Příklad 31

(1R,5S,6S)-2-[1-(4-Pyrrolidinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl



(1) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-pyrrolidinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do roztoku 3-acetylthio-1-(4-pyrrolidinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (235 mg, 0,84 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 26) v dimethylformamidu (12 ml) byl přidán hydrazinacetát (103 mg, 110 mmol) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána 3 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl roztok p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(difenylfosforyloxy)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (499 mg, 0,84 mmol) v acetonitrilu (25 ml) přidán po kapkách k výsledné směsi v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou, následován přidáním diisopropylethylaminu (0,56 ml, 3,36 mmol). Směs byla míchána přes noc při postupném zvyšování teploty na teplotu místnosti. Po zkontrolování doběhnutí reakce, ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného byl přidán do reakční směsi. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a ethylacetátová vrstva byla oddělena, promyta 0,5M kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetátu a ethylacetát : methanolu (9:1) jako eluentu za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-pyrrolidinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (240 mg, výtěžek 46%) jako světle žluté pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8,23 (2H, d,  $J = 8,7$  Hz), 7,66 (2H, d,  $J = 8,7$  Hz), 7,28 (1H, s), 5,51 (1H, d,  $J = 13,8$  Hz), 5,25 (1H, d,  $J = 13,8$  Hz), 4,49 (2H, dd,  $J = 14,6, 8,5$  Hz), 4,35 až 4,20 (3H, m), 4,05 (1H, t,  $J = 6,1$  Hz), 4,04 (1H, t,  $J = 6,1$  Hz), 3,78 (2H, t,  $J = 6,5$  Hz), 3,62 (2H, t,  $J = 6,5$  Hz), 3,29 (1H, dd,  $J = 7,2, 2,5$  Hz), 3,20 (1H, dq,  $J = 9,0, 7,3$  Hz), 1,82 až 1,98 (4H, m), 1,38 (3H, d,  $J = 6,1$  Hz), 1,27 (3H, d,  $J = 7,2$  Hz).

(2) (1R,5S,6S)-2-[1-(4-Pyrrolidinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl

p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-pyrrolidinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (240 mg, 0,39 mmol) (získaný podle popisu v příkladu 31(1)) ve směsi tetrahydrofuranu (12 ml) a destilované vody (12 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 7,5% paladia na aktivním uhlí (240 mg) ve vodní lázni (30°C) 1,5 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována a do filtrátu byl přidán hydrogenuhlíčan sodný (33 mg), kyselina octová a destilovaná voda. Směs byla třepána v dělicí nálevce. Vodná vrstva byla oddělena a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na koloně Cosmosil za použití destilované vody - 3% acetonitrilu; destilované vody - 6% acetonitrilu a destilované vody jako eluentu. Eluát byl lyofilizován za vzniku požadované sloučeniny (1R,5S,6S)-2-[1-(4-pyrrolidinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylové kyseliny, sodná sůl (113 mg, výtěžek 60%) jako bílé pevné látky.

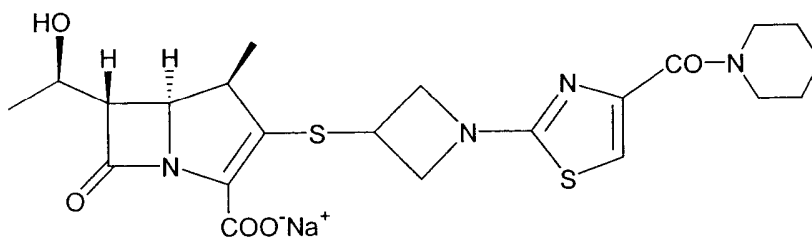
<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, D<sub>2</sub>O): δ (ppm) 7,40 (1H, s), 4,56 (2H, t, J= 8,6 Hz), 4,43 až 4,30 (1H, m), 4,25 (1H, kvint., J= 6,4 Hz), 4,20 (1H, dd, J= 8,9, 2,4 Hz), 4,10 až 3,98 (2H, m), 3,62 (2H, t, J= 6,6 Hz), 3,54 (2H, t, J= 6,6 Hz), 3,26 (1H, dq, J= 8,9, 7,4 Hz), 3,43 (1H, dd, J= 8,9, 2,4 Hz), 2,05 až 1,85 (4H, m), 1,30 (3H, d, J= 6,4 Hz), 1,27 (3H, d, J= 7,4 Hz).

IR (KBr): 3375,7, 1605,9, 1537,4, 1468,9, 1423,6, 1396,6, 1298,2 cm<sup>-1</sup>

Hmotnostní spektrum (FAB<sup>+</sup>): m/z: 501 [M+H]<sup>+</sup>

### Příklad 32

(1R,5S,6S)-2-[1-(4-Piperidinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl



(1) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-piperidinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do roztoku 3-acetylthio-1-(4-piperidinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (276 mg, 0,85 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 27) v dimethylformamidu (20 ml) byl přidán hydrazinacetát (94 mg, 1,02 mmol) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl roztok p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(difenylfosforyloxy)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (505 mg, 0,85 mmol) v acetonitrilu (20 ml) přidán po kapkách k výsledné směsi v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou, následován přidáním diisopropylethylaminu (0,59 ml, 3,40 mmol). Směs byla míchána přes noc při postupném zvyšování teploty na teplotu místnosti. Po zkontrolování doběhnutí reakce, ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného byl přidán do reakční směsi. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a ethylacetátová vrstva byla oddělena, promyta 0,5M kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetátu a ethylacetát : methanolu (9:1) jako eluentu za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-piperidinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (464 mg, výtěžek 87%) jako světle žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,23 (2H, d, J= 8,7 Hz), 7,66 (2H, d, J= 8,7 Hz), 7,02 (1H, s), 5,51 (1H, d, J= 13,7 Hz), 5,26 (1H, d, J= 13,7 Hz), 4,51 (1H, t, J= 8,1 Hz), 4,50 (1H, t, J= 8,1 Hz), 4,32 až 4,20 (3H, m obsahující 4,25 (1H, dd, J= 8,0, 2,5 Hz)), 4,07 (1H, t, J= 5,7 Hz), 4,05 (1H, t, J= 5,7 Hz), 3,72 až 3,58 (4H, m), 3,28 (1H, dd, J= 6,8, 2,5 Hz), 3,20 (1H, dq, J= 8,4, 7,3 Hz), 1,80 až 1,45 (6H, m), 1,38 (3H, d, J= 6,8 Hz), 1,26 (3H, d, J= 7,1 Hz).

(2) (1R,5S,6S)-2-[1-(4-Piperidinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl

p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-piperidinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (464 mg, 0,74 mmol) (získaný podle popisu v příkladu 32(1)) ve směsi tetrahydrofuranu (20 ml) a destilované vody (20 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 7,5% paladia na aktivním uhlí (464 mg) ve vodní lázni (35°C) 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována a do filtrátu byl přidán hydrogenuhličitan sodný (62 mg), kyselina octová a destilovaná voda. Směs byla třepána v dělicí nálevce. Vodná vrstva byla oddělena a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na koloně Cosmosil za použití destilované vody - 2% acetonitrilu;

destilované vody - 5% acetonitrilu; destilované vody - 10% acetonitrilu; destilované vody - 20% acetonitrilu; destilované vody - 30% acetonitrilu a destilované vody jako eluentu. Eluát byl lyofylizován za vzniku požadované sloučeniny (1R,5S,6S)-2-[1-(4-piperidinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl (171 mg, výtěžek 45%) jako bílé pevné látky.

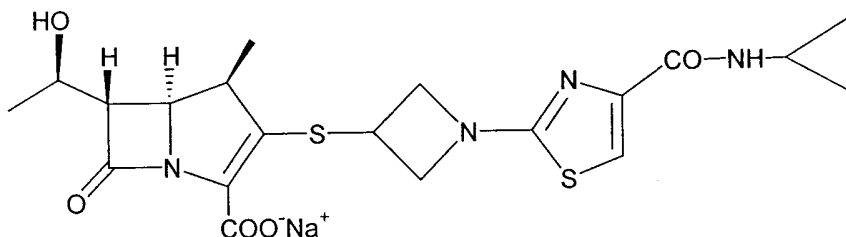
$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) 7,04 (1H, s), 4,10 až 4,00 (2H, m), 4,42 až 4,30 (1H, m), 4,25 (1H, kvint.,  $J = 6,2$  Hz), 4,21 (1H, dd,  $J = 9,0, 2,4$  Hz), 4,05 (2H, ddd,  $J = 8,3, 5,4, 2,7$  Hz), 3,62 (2H, t,  $J = 5,3$  Hz), 3,49 (2H, t,  $J = 5,3$  Hz), 3,44 (1H, dd,  $J = 6,2, 2,4$  Hz), 3,26 (1H, dq,  $J = 7,7, 7,4$  Hz), 1,70 až 1,60 (4H, m), 1,60 až 1,50 (2H, m), 1,30 (3H, d,  $J = 6,4$  Hz), 1,27 (3H, d,  $J = 7,2$  Hz).

IR (KBr): 3382,5, 1747,7, 1605,9, 1538,4, 1400,4, 1310,7, 1249,0  $\text{cm}^{-1}$

Hmotnostní spektrum ( $\text{FAB}^+$ ):  $m/z$ : 515  $[\text{M}+\text{H}]^+$

### Příklad 33

(1R,5S,6S)-2-[1-(4-N-cyklopropylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl



(1) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-N-cyklopropylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do roztoku 3-acetylthio-1-(4-N-cyklopropylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (342 mg, 1,15 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 28) v dimethylformamidu (12 ml) byl přidán hydrazinacetát (127 mg, 1,38 mmol) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl roztok p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(difenylfosforyloxy)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (684 mg, 1,15 mmol) v acetonitrilu (25 ml) přidán po kapkách k výsledné směsi v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou, následován přidáním diisopropylethylaminu (0,80 ml, 4,60 mmol). Směs byla míchána přes noc při postupném zvyšování teploty na teplotu místnosti. Po zkontrolování doběhnutí reakce, ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného byl přidán do reakční směsi. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a

ethylacetátová vrstva byla oddělena, promyta 0,5 M vodným roztokem chloridu sodného, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetátu a ethylacetát : methanolu (9:1) jako eluentu za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-N-cyklopropylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (606 mg, výtěžek 88%) jako světle žluté pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8,23 (2H, d,  $J = 8,7$  Hz), 7,66 (2H, d,  $J = 8,7$  Hz), 7,44 (1H, s), 7,23 (1H, br s), 5,51 (1H, d,  $J = 13,7$  Hz), 5,25 (1H, d,  $J = 13,7$  Hz), 4,49 (2H, dd,  $J = 14,3, 7,6$  Hz), 4,37 až 4,19 (3H, m), 3,98 až 4,12 (3H, m), 3,30 (1H, dd,  $J = 9,2, 7,3$  Hz), 3,20 (1H, dq,  $J = 9,2, 7,3$  Hz), 2,80 až 2,94 (1H, m), 1,38 (3H, d,  $J = 6,4$  Hz), 1,27 (3H, d,  $J = 7,3$  Hz), 0,85 (1H, t,  $J = 5,5$  Hz), 0,83 (1H, t,  $J = 5,5$  Hz), 0,58 až 0,70 (2H, m).

(2) (1R,5S,6S)-2-[1-(4-N-Cyklopropylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl

p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-N-cyklopropylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (606 mg, 1,01 mmol) (získaný podle popisu v příkladu 33(1)) ve směsi tetrahydrofuranu (30 ml) a destilované vody (30 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 7,5% paladia na aktivním uhlí (606 mg) ve vodní lázni ( $35^\circ\text{C}$ ) 2,5 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována a do filtrátu byl přidán hydrogenuhlíčitan sodný (85 mg), ethylacetát a destilovaná voda. Směs byla třepána v dělicí nálevce. Vodná vrstva byla oddělena a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na koloně Cosmosil za použití destilované vody - 5% acetonitrilu; destilované vody - 10% acetonitrilu a destilované vody jako eluentu. Eluát byl lyofylizován za vzniku požadované sloučeniny (1R,5S,6S)-2-[1-(4-N-cyklopropylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl (275 mg, výtěžek 56%) jako bílé pevné látky.

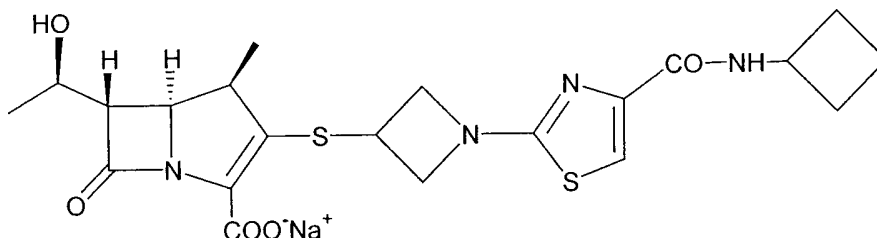
$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) 7,46 (1H, s), 4,54 (2H, t,  $J = 8,2$  Hz), 4,38 až 4,30 (1H, m), 4,25 (1H, kvint.,  $J = 6,3$  Hz), 4,19 (1H, dd,  $J = 8,9, 2,4$  Hz), 4,10 až 4,19 (1H, dd,  $J = 8,9, 2,4$  Hz), 3,43 (1H, dd,  $J = 6,3, 2,4$  Hz), 3,24 (1H, dq,  $J = 8,9, 7,3$  Hz), 2,78 až 2,70 (1H, m), 1,30 (3H, d,  $J = 6,4$  Hz), 1,19 (3H, d,  $J = 7,2$  Hz), 0,85 (1H, t,  $J = 5,2$  Hz), 0,84 (1H, t,  $J = 5,2$  Hz), 0,73 až 0,61 (2H, m).

IR (KBr): 3397,0, 1750,1, 1603,5, 1545,7, 1489,7, 1470,5, 1393,3, 1312,3  $\text{cm}^{-1}$

Hmotnostní spektrum (FAB $^+$ ): m/z: 465  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## Příklad 34

(1R,5S,6S)-2-[1-(4-N-Cyklobutylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl



(1) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-N-cyklobutylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do roztoku 3-acetylthio-1-(4-N-cyklobutylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (398 mg, 1,28 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 29) v dimethylformamidu (15 ml) byl přidán hydrazinacetát (141 mg, 1,53 mmol) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána 2,5 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl roztok p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(difenylfosforyloxy)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (761 mg, 1,28 mmol) v acetonitrilu (30 ml) přidán po kapkách k výsledné směsi v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou, následován přidáním diisopropylethylaminu (0,88 ml, 5,12 mmol). Směs byla míchána přes noc při postupném zvyšování teploty na teplotu místnosti. Po zkontrolování doběhnutí reakce, ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného byl přidán do reakční směsi. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a ethylacetátová vrstva byla oddělena, promyta 0,5 M vodným roztokem chloridu sodného, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetátu a ethylacetát : methanolu (9:1) jako eluentu za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-N-cyklobutylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (578 mg, výtěžek 74%) jako světle žluté pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8,23 (2H, d,  $J = 8,7$  Hz), 7,66 (2H, d,  $J = 8,7$  Hz), 7,41 (1H, s), 5,51 (1H, d,  $J = 13,7$  Hz), 5,25 (1H, d,  $J = 13,7$  Hz), 4,60 až 4,42 (3H, m obsahující 4,52 (2H, kvint.,  $J = 7,8$  Hz)), 4,36 až 4,20 (3H, m), 3,30 (1H, dd,  $J = 6,9, 2,5$  Hz), 3,21 (1H, dq,  $J = 9,2, 7,4$  Hz), 2,47 až 2,33 (2H, m), 2,10 až 1,92 (2H, m), 1,85 až 1,65 (2H, m), 1,39 (3H, d,  $J = 6,4$  Hz), 1,28 (3H, d,  $J = 7,3$  Hz).

(2) (1R,5S,6S)-2-[1-(4-N-Cyklobutylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl

p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-N-cyklobutylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (578 mg, 0,94 mmol) (získaný podle popisu v příkladu 34(1)) ve směsi tetrahydrofuranu (30 ml) a destilované vody (30 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 7,5% paladia na aktivním uhlí (578 mg) ve vodní lázni (35°C) 2,5 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována a do filtrátu byl přidán hydrogenuhlíčitán sodný (79 mg), ethylacetát a destilovaná voda. Směs byla třepána v dělicí nálevce. Vodná vrstva byla oddělena a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na koloně Cosmosil za použití destilované vody - 5% acetonitrilu; destilované vody - 10% acetonitrilu a destilované vody jako eluentu. Eluát byl lyofylizován za vzniku požadované sloučeniny (1R,5S,6S)-2-[1-(4-N-cyklobutylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl (322 mg, výtěžek 68%) jako bílé pevné látky.

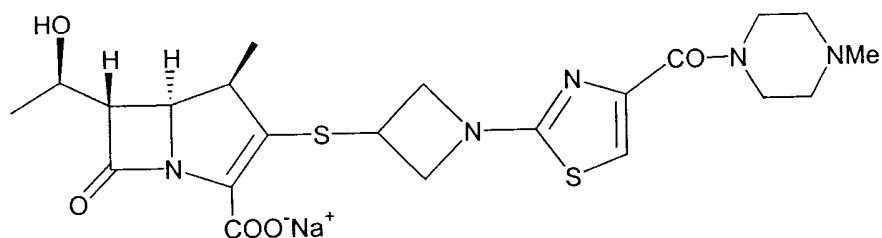
<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, D<sub>2</sub>O): δ (ppm) 7,45 (1H, s), 4,56 (2H, t, J= 8,0 Hz), 4,44 až 4,29 (2H, m), 4,25 (1H, kvint., J= 6,3 Hz), 4,20 (1H, dd, J= 8,8, 2,4 Hz), 4,12 až 4,00 (2H, m), 3,44 (1H, dd, J= 6,3, 2,5 Hz), 3,26 (1H, dq, J= 8,8, 7,4 Hz), 2,41 až 2,28 (2H, m), 2,15 až 2,00 (2H, m), 1,87 až 1,72 (2H, m), 1,31 (3H, d, J= 6,2 Hz), 1,20 (3H, d, J= 7,2 Hz).

IR (KBr): 3395,1, 1750,1, 1659,4, 1604,5, 1545,7, 1490,7, 1470,5, 1393,8, 1310,4, 1251,6 cm<sup>-1</sup>

Hmotnostní spektrum (FAB<sup>+</sup>): m/z: 501 [M+H]<sup>+</sup>

#### Příklad 35

(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(4-Methylpiperazin-1-karbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl



(1) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(4-methylpiperazin-1-karbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát



Do roztoku 3-acetylthio-1-[4-(4-methylpiperazin-1-karbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidinu (1,35 g, 3,97 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 30) v dimethylformamidu (40 ml) byl přidán hydrazinacetát (438 mg, 4,76 mmol) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl roztok p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(difenylfosforyloxy)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (2,36 g, 3,97 mmol) v acetonitrilu (40 ml) přidán po kapkách k výsledné směsi v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou, následován přidáním diisopropylethylaminu (2,77 ml, 15,9 mmol). Směs byla míchána přes noc při postupném zvyšování teploty na teplotu místnosti. Po zkontrolování doběhnutí reakce, ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhlíčitanu sodného byl přidán do reakční směsi. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a ethylacetátová vrstva byla oddělena, promyta 0,5M kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetátu a methanolu (1 : 5) jako eluentu za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(4-methylpiperazin-1-karbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (828 mg, výtěžek 60%) jako světle žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,23 (2H, d, J= 8,7 Hz), 7,66 (2H, d, J= 8,7 Hz), 7,16 (1H, s), 5,51 (1H, d, J= 13,8 Hz), 5,25 (1H, d, J= 13,8 Hz), 4,50 (1H, t, J= 4,9 Hz), 4,49 (1H, t, J= 4,9 Hz), 4,33 až 4,20 (3H, m), 4,06 (1H, t, J= 4,9 Hz), 4,05 (1H, t, J= 4,9 Hz), 3,99 až 3,73 (4H, m), 3,29 (1H, dd, J= 7,0, 2,5 Hz), 3,20 (1H, dq, J= 9,1, 7,3 Hz), 2,74 až 2,48 (4H, m), 1,38 (3H, d, J= 6,3 Hz), 1,27 (3H, d, J= 7,3 Hz).

(2) (1R,5S,6S)-2-{1-[4-(4-Methylpiperazin-1-karbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl

p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(4-methylpiperazin-1-karbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (500 mg, 0,78 mmol) (získaný podle popisu v příkladu 35(1)) ve směsi tetrahydrofuranu (25 ml) a destilované vody (25 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 7,5% paladia na aktivním uhlí (500 mg) ve vodní lázni (35°C) 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována a do filtrátu byla přidána kyselina octová a destilovaná voda. Směs byla třepána v dělicí nálevce. Vodná vrstva byla oddělena, promyta směsí rozpouštědel uvedených výše a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na koloně Cosmosil za použití destilované vody - 2% acetonitrilu; destilované vody - 4% acetonitrilu; destilované vody

- 6% acetonitrilu; destilované vody - 8% acetonitrilu; destilované vody - 10% acetonitrilu; destilované vody - 12% acetonitrilu a destilované vody jako eluentu. Eluát byl lyofylozován za vzniku požadované sloučeniny (1R,5S,6S)-2-{1-[4-(4-methylpiperazin-1-karbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl (192 mg, výtěžek 49%) jako bílé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) 7,24 (1H, s), 4,57 (2H, t,  $J = 8,4$  Hz), 4,39 až 4,30 (1H, m), 4,25 (1H, kvint.,  $J = 6,3$  Hz), 4,20 (1H, dd,  $J = 9,0, 2,4$  Hz), 4,15 až 3,05 (12H, m obsahující 4,04 (2H, dd,  $J = 8,4, 4,9$  Hz), 3,44 (1H, dd,  $J = 6,3, 2,6$  Hz), 3,25 (1H, dq,  $J = 9,0, 7,0$  Hz)), 2,88 (3H, s), 1,30 (3H, d,  $J = 6,4$  Hz), 1,20 (3H, d,  $J = 7,1$  Hz).

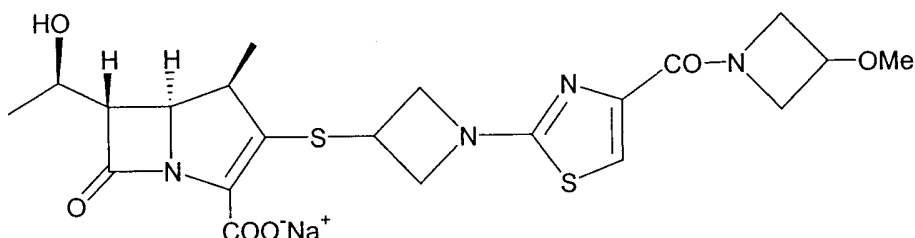
IR (KBr): 3397,0, 1757,8, 1606,4, 1536,0, 1457,9, 1429,0, 1383,7, 1312,3  $\text{cm}^{-1}$

Hmotnostní spektrum ( $\text{FAB}^+$ ):  $m/z$ : 508  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Hmotnostní spektrum vysokého rozlišení ( $\text{FSI}^+$ ): počítána  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{N}_5\text{S}_2\text{Na}$  508,1688, Nalezena 508,1688  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### Příklad 36

(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(3-Methoxyazetidin-1-karbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl



(1) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(3-methoxyazetidin-1-karbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do roztoku 3-acetylthio-1-[4-(3-methoxyazetidin-1-karbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidinu (350 mg, 1,07 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 31) v dimethylformamidu (18 ml) byl přidán hydrazinacetát (118 mg, 1,28 mmol) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl roztok p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(difenylfosforyloxy)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (636 mg, 1,07 mmol) v acetonitrilu (32 ml) přidán po kapkách k výsledné směsi v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou, následován přidáním diisopropylethylaminu (746  $\mu\text{l}$ , 4,28 mmol). Směs byla míchána 6 hodin při postupném zvyšování teploty na teplotu místnosti. Po zkontrolování doběhnutí reakce, ethylacetát a nasycený vodný roztok

hydrogenuhlíčitanu sodného byl přidán do reakční směsi. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a ethylacetátová vrstva byla oddělena, promyta 10% vodným roztokem chloridu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát : methanolu (95 : 5 a 9 : 1) jako eluentu za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(3-methoxyazetidin-1-karbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (636 mg, výtěžek 94%) jako světle žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,23 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,66 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,44 (1H, s), 5,51 (1H, d, J=13,9 Hz), 5,25 (1H, d, J=13,2 Hz), 4,75 až 4,69 (1H, m), 4,51 až 4,43 (2H, m), 4,42 až 4,37 (1H, m), 4,32 až 4,20 (5H, m), 4,04 (2H, dt, J=8,1, 5,1 Hz), 3,33 (3H, s), 3,29 (1H, dd, J=2,2, 6,6 Hz), 3,20 (1H, dq, J=9,2, 7,3 Hz), 1,38 (3H, d, J=6,6 Hz), 1,27 (3H, d, J=7,3 Hz).

(2) (1R,5S,6S)-2-{1-[4-(3-Methoxyazetidin-1-karbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl

p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(3-methoxyazetidin-1-karbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (630 mg, 1,00 mmol) (získaný podle popisu v příkladu 36(1)) ve směsi tetrahydrofuranu (32 ml) a destilované vody (32 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 10% paladia na aktivním uhlí (630 mg) při teplotě místnosti 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována a do filtrátu byl přidán hydrogenuhlíčitan sodný (84 mg), ethylacetát a destilovaná voda. Směs byla třepána v dělicí nálevce. Vodná vrstva byla oddělena a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na koloně Cosmosil za použití destilované vody a destilované vody : acetonitrilu (92 : 8) jako eluentu. Eluát byl lyofylizován za vzniku požadované sloučeniny (1R,5S,6S)-2-{1-[4-(3-methoxyazetidin-1-karbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl (239 mg, výtěžek 46%) jako bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, D<sub>2</sub>O): δ (ppm) 7,39 (1H, s), 4,76 až 4,69 (1H, m), 4,56 (2H, d, J=8,1 Hz), 4,44 až 4,31 (4H, m), 4,25 (1H, dq, J=6,1, 6,4 Hz), 4,20 (1H, dd, J=2,4, 9,1 Hz), 4,09 až 3,99 (3H, m), 3,43 (1H, dd, J=2,4, 6,1 Hz), 3,37 (3H, s), 3,26 (1H, dq, J=9,1, 7,2 Hz), 1,30 (3H, d, J=6,4 Hz), 1,20 (3H, d, J=7,2 Hz)

IR (KBr): 1750, 1607, 1538, 1449, 1395, 1306 cm<sup>-1</sup>

Hmotnostní spektrum (FAB<sup>+</sup>): m/z: 539 [M+Na]<sup>+</sup>

Hmotnostní spektrum vysokého rozlišení ( $\text{FSI}^+$ ): počítána  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{O}_6\text{N}_4\text{S}_2\text{Na}_2$  539,0111,  
Nalezena 539,1026  $[\text{M}+\text{Na}]^+$

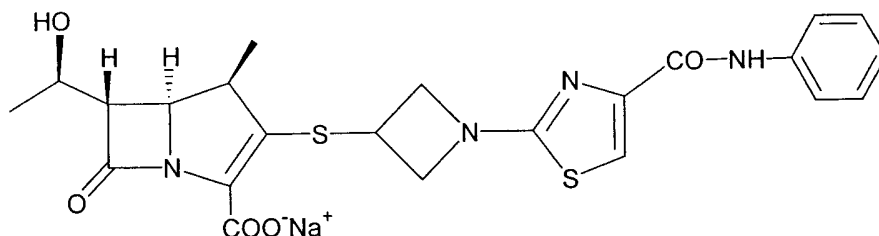
Elementární analýza počítána  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{O}_6\text{N}_4\text{S}_2\text{Na}_2 \cdot 3/2\text{H}_2\text{O}$

C:46,40%; H:5,19%; N:10,31%; S:11,80%

Nalezena C:46,48%; H:5,53%; N:10,60%; S:11,66%

#### Příklad 37

(1R,5S,6S)-2-[1-(4-Fenylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl



(1) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-fenylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do roztoku 3-acetylthio-1-(4-fenylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (893 mg, 2,68 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 32) v dimethylformamidu (40 ml) byl přidán hydrazinacetát (296 mg, 3,21 mmol) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl roztok p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(difenylfosforyloxy)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (1,59 g, 3,21 mmol) v acetonitrilu (53 ml) přidán po kapkách k výsledné směsi v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou, následován přidáním diisopropylethylaminu (1,87 ml, 10,7 mmol). Směs byla míchána přes noc při postupném zvyšování teploty na teplotu místnosti. Po zkontrolování doběhnutí reakce, ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného byl přidán do reakční směsi. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a ethylacetátová vrstva byla oddělena, promyta 0,5 M kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetátu a ethylacetát : methanolu (9 : 1) jako eluentu za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-fenylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (1,2 g, výtěžek 71%) jako světle žluté pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8,29 až 8,18 (2H, m), 7,73 až 7,62 (4H, m), 7,62 až 7,50 (1H, m), 7,42 až 7,82 (2H, m), 7,18 až 7,09 (1H, m), 5,51 (1H, d,  $J = 13,8$  Hz), 5,25 (1H, d,  $J = 13,8$  Hz), 4,54 (2H, dd,  $J = 15,6, 7,8$  Hz), 4,40 až 4,21 (3H, m), 4,21 až 4,08 (2H, m), 3,31 (1H, dd,  $J = 6,9, 2,5$  Hz), 3,23 (1H, dq,  $J = 9,1, 7,3$  Hz), 1,39 (3H, d,  $J = 6,4$  Hz), 1,29 (3H, d,  $J = 7,3$  Hz).

(2) (1R,5S,6S)-2-[1-(4-Fenylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl

p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-fenylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (400 mg, 0,63 mmol) (získaný podle popisu v příkladu 37(1)) ve směsi tetrahydrofuranu (120 ml) a destilované vody (120 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 7,5% paladia na aktivním uhlí (400 mg) při teplotě místnosti 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována a do filtrátu byl přidán hydrogenuhlčitan sodný (53 mg), ethylacetát a destilovaná voda. Směs byla třepána v dělicí nálevce. Vodná vrstva byla oddělena a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na koloně Cosmosil za použití destilované vody – 4% acetonitrilu; destilované vody – 8% acetonitrilu; destilované vody – 12% acetonitrilu; destilované vody – 16% acetonitrilu a destilované vody jako eluentu. Eluát byl lyofylozován za vzniku požadované sloučeniny (1R,5S,6S)-2-[1-(4-fenylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl (211 mg, výtěžek 64%) jako bílé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) 7,60 až 7,51 (3H, m), 7,54 až 7,42 (2H, m), 7,36 až 7,27 (1H, m), 4,63 až 4,52 (2H, m), 4,29 až 4,39 (1H, m), 4,25 (1H, kvint.,  $J = 6,3$  Hz), 4,20 (1H, dd,  $J = 9,0, 2,3$  Hz), 4,09 (1H, t,  $J = 8,8$  Hz), 4,08 (1H, t,  $J = 8,8$  Hz), 3,44 (1H, dd,  $J = 6,6, 1,9$  Hz), 3,25 (1H, dq,  $J = 6,3, 5,9$  Hz), 1,3 (3H, d,  $J = 6,4$  Hz), 1,20 (3H, dd,  $J = 7,2, 2,4$  Hz).

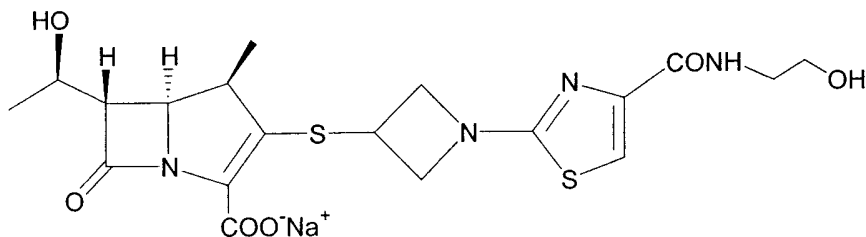
IR (KBr): 3368,1, 1750,1, 1676,8, 1598,7, 1538,9, 1506,1, 1470,5, 1440,6, 1394,3, 1324,9, 1295,9, 1245,8  $\text{cm}^{-1}$

Hmotnostní spektrum ( $\text{FAB}^+$ ):  $m/z$ : 501  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### Příklad 38

(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(2-Hydroxyethylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl

18.07.03

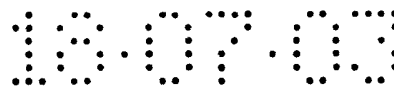


(1) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(1-{4-[2-(*tert*.butyldimethylsilyloxy)ethylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-yl)thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do roztoku 3-acetylthio-1-{4-[2-(*tert*.butyldimethylsilyloxy)ethylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (398,2 mg, 0,96 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 33) v dimethylformamidu (20 ml) byl přidán hydrazinacetát (110 mg, 1,19 mmol) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl roztok p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(difenylfosforyloxy)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (561,4 mg, 0,94 mmol) v acetonitrilu (38 ml) přidán po kapkách k výsledné směsi v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou, následován přidáním diisopropylethylaminu (0,7 ml, 4,02 mmol). Směs byla míchána přes noc při postupném zvyšování teploty na teplotu místnosti. Po zkontrolování doběhnutí reakce, ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného byl přidán do reakční směsi. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a ethylacetátová vrstva byla oddělena, promyta 0,5M kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití toluen : acetonitrilu (2 : 1) jako eluentu za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(1-{4-[2-(*tert*.butyldimethylsilyloxy)ethylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-yl)thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (605,3 mg, výtěžek 80%) jako světle žlutého sirupu.

$^1\text{H-NMR}$  (500 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8,79 (2H, d,  $J=8,8$  Hz), 7,66 (2H, d,  $J=8,8$  Hz), 7,54 (1H, t,  $J=5,8$  Hz), 7,42 (1H, s), 5,51 (1H, d,  $J=13,7$  Hz), 5,26 (1H, d,  $J=13,7$  Hz), 4,48 (1H, dd,  $J=8,3, 7,3$  Hz), 4,45 (1H, dd,  $J=8,3, 7,3$  Hz), 4,32 až 4,23 (3H, m), 4,06 (1H, dd,  $J=8,3, 5,9$  Hz), 4,03 (1H, dd,  $J=8,3, 5,9$  Hz), 3,76 (2H, t,  $J=5,8$  Hz), 3,52 (2H, q,  $J=5,8$  Hz), 3,30 (1H, dd,  $J=6,8, 2,0$  Hz), 3,208 (1H, dq,  $J=9,0, 7,4$  Hz), 1,95 (1H, br s), 1,38 (3H, d,  $J=5,7$  Hz), 1,27 (3H, d,  $J=6,8$  Hz), 0,91 (9H, s), 0,07 (6H, s).

(2) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(2-hydroxy-ethylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát



Do roztoku *p*-nitrobenzyl-(1*R*,5*S*,6*S*)-2-(1-{4-[2-(*tert*.butyldimethylsilyloxy)ethylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-yl)thio-6-[(*R*)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (605,3 mg, 0,84 mmol) v tetrahydrofuranu (30 ml) byla přidána kyselina octová (0,15 ml, 2,6 mmol) a roztok 1 M tetrabutylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu (2,5 ml, 2,5 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána 1 hodinu při teplotě místnosti. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhlčitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití toluen : acetonitrilu (2 : 3) jako eluentu za vzniku *p*-nitrobenzyl-(1*R*,5*S*,6*S*)-2-{1-[4-(2-hydroxyethylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(*R*)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (383,7 mg, výtěžek 75%) jako světle žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (500 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,23 (2H, d, J=7,9 Hz), 7,66 (2H, d, J=7,9 Hz), 7,53 (1H, t, J=5,3 Hz), 7,45 (1H, s), 5,508 (1H, d, J=13,7 Hz), 5,255 (1H, d, J=13,7 Hz), 4,50 (1H, t, J=8,6 Hz), 4,48 (1H, t, J=8,6 Hz), 4,32 až 4,24 (3H, m), 4,07 (1H, dd, J=8,6, 5,3 Hz), 4,05 (1H, dd, J=8,6, 5,3 Hz), 3,807 (2H, t, J=5,3 Hz), 3,58 (2H, q, J=5,3 Hz), 3,295 (1H, dd, J=7,6, 2,3 Hz), 3,21 (1H, dq, J=9,1, 7,6 Hz), 2,78 (1H, br s), 1,92 (1H, br s), 1,38 (3H, d, J=6,3 Hz), 1,24 (3H, d, J=7,6 Hz).

(3) (1*R*,5*S*,6*S*)-2-{1-[4-(2-Hydroxyethylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(*R*)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl

*p*-Nitrobenzyl-(1*R*,5*S*,6*S*)-2-{1-[4-(2-hydroxyethylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(*R*)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (383,7 mg, 0,64 mmol) (získaný podle popisu v příkladu 38(2)) ve směsi tetrahydrofuranu (20 ml) a destilované vody (9,6 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 20% hydroxidu paladia na aktivním uhlí (400 mg) ve vodní lázni (30°C) 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována a do filtrátu byl přidán hydrogenuhlčitan sodný (53,4 mg), ethylacetát a destilovaná voda. Směs byla třepána v dělicí nálevce. Vodná vrstva byla oddělena a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na koloně Cosmosil za použití destilované vody – 3% acetonitrilu; destilované vody – 5% acetonitrilu; destilované vody – 10% acetonitrilu a destilované vody jako eluentu. Eluát byl lyofylizován za vzniku požadované sloučeniny (1*R*,5*S*,6*S*)-2-{1-[4-(2-hydroxyethylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(*R*)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl (152,2 mg, výtěžek 49%) jako bílé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) 7,29 (1H, s), 4,36 (2H, t,  $J=8,4$  Hz), 4,20 až 4,10 (1H, m), 4,05 (1H, kvintet,  $J=6,6$  Hz), 4,00 (1H, dd,  $J=10,9$ , 2,2 Hz), 3,90 až 3,83 (2H, m), 3,55 (2H, t,  $J=5,5$  Hz), 3,32 (2H, t,  $J=5,5$  Hz), 3,24 (1H, dd,  $J=6,6$ , 2,2 Hz), 3,06 (1H, dq,  $J=10,9$ , 8,6 Hz), 1,11 (3H, d,  $J=6,6$  Hz), 1,00 (3H, d,  $J=8,6$  Hz).

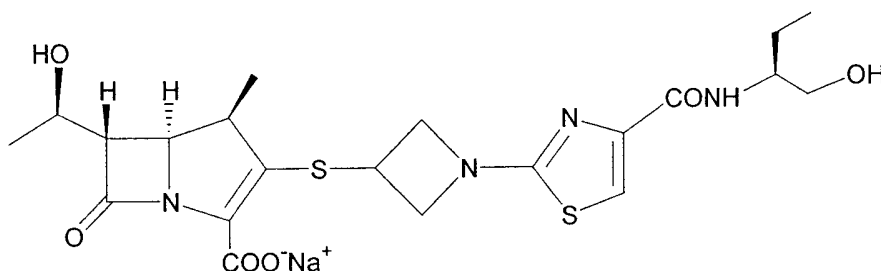
IR (KBr): 3396, 1748, 1649, 1599, 1551, 1395, 1315, 1265  $\text{cm}^{-1}$

Hmotnostní spektrum ( $\text{FAB}^+$ ):  $m/z$ : 491  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Hmotnostní spektrum vysokého rozlišení ( $\text{FAB}^+$ ): počítána  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_6\text{N}_4\text{S}_2\text{Na}$  491,1035, Nalezena 491,1024  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### Příklad 39

(1R,5S,6S)-2-{1-[4-((1S)-1-Hydroxymethyl-propylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl



(1) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(1-{4-[(1S)-1-(*tert*.Butyldimethylsilyloxymethyl)-propylkarba-moyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-yl)thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-kar-boxylát

Do roztoku 3-acetylthio-1-{4-[(1S)-1-(*tert*.butyldimethylsilyloxymethyl)-propylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (610 mg, 1,37 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 34) v dimethylformamidu (30 ml) byl přidán hydrazinacetát (152 mg, 1,65 mmol) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl roztok p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(difenylfosforyloxy)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (814 mg, 1,37 mmol) v acetonitrilu (40 ml) přidán po kapkách k výsledné směsi v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou, následován přidáním diisopropylethylaminu (955  $\mu\text{l}$ , 5,48 mmol). Směs byla míchána přes noc při postupném zvyšování teploty na teplotu místnosti. Po zkontrolování doběhnutí reakce, ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného byl přidán do reakční směsi. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a ethylacetátová vrstva byla oddělena, promyta 10% vodným roztokem chloridu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes



bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (1 : 2) a ethylacetátu jako eluentu za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(1-{4-[(1S)-1-(*tert*.butyldimethylsilyloxy-methyl)-propylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-yl)thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (928 mg, výtěžek 89%) jako světle žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,23 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,66 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,42 (1H, s), 7,42 až 7,38 (1H, br d, J=9,5 Hz), 5,51 (1H, d, J=13,9 Hz), 5,25 (1H, d, J=13,9 Hz), 4,50 (1H, t, J=8,1 Hz), 4,45 (1H, t, J=8,1 Hz), 4,31 až 4,23 (2H, m), 4,27 (1H, dd, J=8,8, 2,6 Hz), 4,07 až 1,01 (2H, m), 4,00 až 3,94 (1H, m), 3,72 (1H, dd, J=10,3, 2,6 Hz), 3,65 (1H, dd, J=10,3, 4,0 Hz), 3,30 (1H, dd, J=7,3, 2,6 Hz), 3,21 (1H, dq, J=8,8, 6,6 Hz), 1,72 až 1,56 (2H, m), 1,38 (3H, d, J=5,7 Hz), 1,27 (3H, d, J=6,6 Hz), 0,95 (3H, t, J=7,3 Hz), 0,90 (9H, s), 0,06 (6H, s).

(2) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-[4-((1S)-1-hydroxymethyl-propylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do roztoku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(1-{4-[(1S)-1-(*tert*.butyldimethylsilyloxymethyl)-propylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-yl)thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (920 mg, 1,23 mmol) (získané podle popisu v příkladu 39(1)) v tetrahydrofuranu (46 ml) byla přidána kyselina octová (208 µl, 3,63 mmol) a roztok 1 M tetrabutylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu (3,63 ml, 3,63 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána 2 dny při teplotě místnosti. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a vodu. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetátu a ethylacetát : methanolu (95 : 5) jako eluentu za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-[4-((1S)-1-hydroxymethyl-propylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (437 mg, výtěžek 56%) jako světle žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (500 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,23 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,66 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,44 (1H, s), 7,24 až 7,19 (1H, br d, J=7,8 Hz), 5,51 (1H, d, J=13,7 Hz), 5,26 (1H, d, J=13,7 Hz), 4,50 (2H, dt, J=8,8, 4,9 Hz), 4,32 až 4,24 (3H, m), 4,07 (2H, dt, J=8,8, 5,9 Hz), 4,01 až 3,93 (1H, m), 3,81 až 3,75 (1H, m), 3,71 až 3,64 (1H, m), 3,30 (1H, dd, J=6,8, 2,9 Hz), 3,21 (1H, dq, J=9,0, 6,8 Hz), 1,75 až 1,66 (1H, m), 1,65 až 1,55 (1H, m), 1,38 (3H, d, J=6,8 Hz), 1,28 (3H, d, J=7,8 Hz), 1,00 (3H, t, J=7,8 Hz).

(3) (1R,5S,6S)-2-{1-[4-((1S)-1-Hydroxymethyl-propylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl  
 p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-[4-((1S)-1-hydroxymethyl-propylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (430 mg, 0,681 mmol) (získaný podle popisu v příkladu 39(2)) ve směsi tetrahydrofuranu (22 ml) a destilované vody (22 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 10% paladia na aktivním uhlí (430 mg) při teplotě místnosti 4 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována a do filtrátu byl přidán hydrogenuhličitan sodný (57 mg), ethylacetát a destilovaná voda. Směs byla třepána v dělicí nálevce. Vodná vrstva byla oddělena a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na koloně Cosmosil za použití destilované vody a destilované vody : acetonitrilu (94 : 6) jako eluentu. Eluát byl lyofylozován za vzniku požadované sloučeniny (1R,5S,6S)-2-{1-[4-((1S)-1-hydroxymethyl-propylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl (212 mg, výtěžek 60%) jako bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, D<sub>2</sub>O, TSP): δ (ppm) 7,49 (1H, s), 4,59 až 4,52 (2H, m), 4,39 až 4,31 (1H, m), 4,25 (1H, dq, J=6,8, 6,3 Hz), 4,21 (1H, dd, J=9,0, 2,4 Hz), 4,10 až 4,03 (2H, m), 4,01 až 3,93 (1H, m), 3,71 (1H, dd, J=11,7, 4,5 Hz), 3,64 (1H, dd, J=11,7, 6,8 Hz), 3,43 (1H, dd, J=6,3, 2,4 Hz), 3,26 (1H, dq, J=8,8, 7,2 Hz), 1,73 až 1,62 (1H, m), 1,57 až 1,44 (1H, m), 1,30 (3H, d, J=6,4 Hz), 1,20 (3H, d, J=7,2 Hz), 0,93 (3H, t, J=7,4 Hz).

IR (KBr): 1750, 1650, 1602, 1547, 1393, 1313 cm<sup>-1</sup>

Hmotnostní spektrum (FAB<sup>+</sup>): m/z: 519 [M+H]<sup>+</sup>

Hmotnostní spektrum vysokého rozlišení (FAB<sup>+</sup>): počítána 519,1348, Nalezena 519,1339 [M+H]<sup>+</sup>

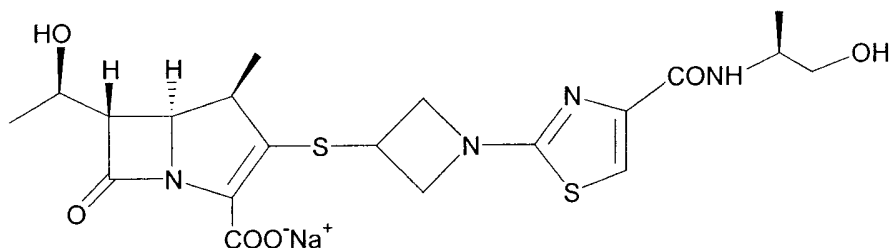
Elementární analýza počítána C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>O<sub>6</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub>Na, 7/4H<sub>2</sub>O

C:45,85%; H:5,79%; N:10,18%; S:11,66%

Nalezena C:46,07%; H:5,78%; N:10,29%; S:11,61%

#### Příklad 40

(1R,5S,6S)-2-{1-[4-((1S)-1-Hydroxymethyl-ethylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl



(1) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(1-{4-[(1S)-2-(*tert*.Butyldimethylsilyloxy)-1-methylethylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-yl)thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do roztoku 3-acetylthio-1-{4-[(1S)-2-(*tert*.butyldimethylsilyloxy)-1-methylethylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (645 mg, 1,50 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 35) v dimethylformamidu (32 ml) byl přidán hydrazinacetát (166 mg, 1,80 mmol) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl roztok p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(difenylfosforyloxy)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (892 mg, 1,50 mmol) v acetonitrilu (45 ml) přidán po kapkách k výsledné směsi v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou, následován přidáním diisopropylethylaminu (1,05 ml, 6,0 mmol). Směs byla míchána přes noc při postupném zvyšování teploty na teplotu místnosti. Po zkontrolování doběhnutí reakce, ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhlčitanu sodného byl přidán do reakční směsi. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a ethylacetátová vrstva byla oddělena, promyta 10% vodným roztokem chloridu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (1 : 2) a ethylacetátu jako eluentu za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(1-{4-[(1S)-2-(*tert*.butyldimethylsilyloxy)-1-methyl-ethylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-yl)thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (949 mg, výtěžek 86%) jako světle žluté pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8,23 (2H, d,  $J=8,8$  Hz), 7,66 (2H, d,  $J=8,8$  Hz), 7,44 až 7,38 (1H, br d,  $J=5,9$  Hz), 7,42 (1H, s), 5,51 (1H, d,  $J=13,9$  Hz), 5,25 (1H, d,  $J=13,9$  Hz), 4,52 až 4,42 (2H, m), 4,33 až 4,22 (3H, m), 4,22 až 4,14 (1H, m), 4,04 (2H, ddd,  $J=14,0, 5,9, 2,9$  Hz), 3,67 (1H, dd,  $J=10,3, 4,4$  Hz), 3,62 (1H, dd,  $J=10,3, 2,9$  Hz), 3,30 (1H, dd,  $J=6,6, 2,2$  Hz), 3,21 (1H, dq,  $J=7,3, 6,6$  Hz), 1,38 (3H, d,  $J=5,9$  Hz), 1,27 (3H, d,  $J=7,3$  Hz), 1,25 (3H, d,  $J=6,6$  Hz), 0,92 (9H, s), 0,07 (6H, s).

(2) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-[4-((1S)-2-hydroxy-1-methylethylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do roztoku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(1-{4-[(1S)-2-(*tert*.butyldimethylsilyloxy)-1-methylethylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-yl)thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (940 mg, 1,28 mmol) (získané podle popisu v příkladu 40(1)) v tetrahydrofuranu (47 ml) byla přidána kyselina octová (221 µl, 3,85 mmol) a roztok 1 M tetrabutylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu (3,85 ml, 3,85 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána 3 dny při teplotě místnosti. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a vodu. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát : methanolu (99 : 1 a 9 : 1) jako eluentu za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-[4-((1S)-2-hydroxy-1-methylethylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (462 mg, výtěžek 58%) jako světle žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,23 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,66 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,44 (1H, s), 7,23 až 7,19 (1H, br d, J=7,3 Hz), 5,51 (1H, d, J=13,9 Hz), 5,25 (1H, d, J=13,9 Hz), 4,52 až 4,46 (2H, m), 4,31 až 4,24 (2H, m), 4,27 (1H, dd, J=9,5, 2,0 Hz), 4,22 až 4,15 (1H, m), 4,06 (2H, dt, J=8,1, 5,1 Hz), 3,79 až 3,71 (1H, m), 3,66 až 3,59 (1H, m), 3,30 (1H, dd, J=6,6, 2,2 Hz), 3,21 (1H, dq, J=9,5, 7,3 Hz), 1,38 (3H, d, J=5,9 Hz), 1,28 (6H, d, J=7,3 Hz).

(3) (1R,5S,6S)-2-{1-[4-((1S)-2-Hydroxy-1-methylethylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl

p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-[4-((1S)-2-hydroxy-1-methylethylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (460 mg, 0,745 mmol) (získaný podle popisu v příkladu 40(2)) ve směsi tetrahydrofuranu (23 ml) a destilované vody (23 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 10% paladia na aktivním uhlí (460 mg) při teplotě místnosti 3 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována a do filtrátu byl přidán hydrogenuhlčitan sodný (63 mg), ethylacetát a destilovaná voda. Směs byla třepána v dělicí nálevce. Vodná vrstva byla oddělena a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na koloně Cosmosil za použití destilované vody a destilované vody : acetonitrilu (82 : 12) jako eluentu. Eluát byl lyofylizován za vzniku požadované sloučeniny (1R,5S,6S)-2-{1-[4-((1S)-2-hydroxy-1-methyl-

ethylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl (179 mg, výtěžek 48%) jako bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, D<sub>2</sub>O, TSP): δ (ppm) 7,48 (1H, s), 4,56 (2H, dd, J=8,3, 8,3 Hz), 4,39 až 4,32 (1H, m), 4,25 (1H, dq, J=6,3, 6,4 Hz), 4,20 (1H, dd, J=9,1, 2,4 Hz), 4,18 až 4,11 (1H, m), 4,10 až 4,03 (2H, m), 3,68 (1H, dd, J=11,6, 4,8 Hz), 3,61 (1H, dd, J=11,6, 6,7 Hz), 3,44 (1H, dd, J=6,3, 2,4 Hz), 3,26 (1H, dq, J=9,1, 6,6 Hz), 1,30 (3H, d, J=6,4 Hz), 1,22 (3H, d, J=6,7 Hz), 1,20 (3H, d, J=6,6 Hz).

IR (KBr): 1749, 1650, 1602, 1547, 1393, 1313, 1295 cm<sup>-1</sup>

Hmotnostní spektrum (FAB<sup>+</sup>): m/z: 505 [M+H]<sup>+</sup>

Hmotnostní spektrum vysokého rozlišení (FAB<sup>+</sup>): počítána C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub>Na 505,1191, Nalezena 505,1196 [M+H]<sup>+</sup>

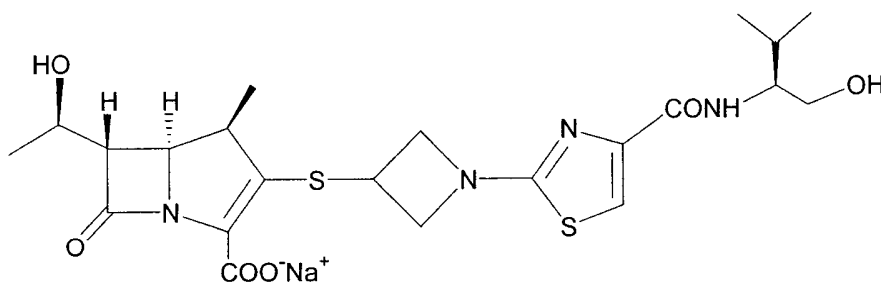
Elementární analýza počítána C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>O<sub>6</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub>Na,4/3H<sub>2</sub>O

C:45,45 %; H:5,28 %; N:10,60 %; S:12,13 %

Nalezena C:45,63 %; H:5,35 %; N:10,66 %; S:11,91 %

#### Příklad 41

(1R,5S,6S)-2-{1-[4-((1S)-1-Hydroxymethyl-2-methylpropylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]-azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl



(1) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(1-{4-[(1S)-1-(*tert*.butyldimethylsilyloxymethyl)-2-methylpropylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-yl)thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do roztoku 3-acetylthio-1-{4-[(1S)-1-(*tert*.butyldimethylsilyloxymethyl)-2-methylpropylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (500 mg, 1,09 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 36) v dimethylformamidu (25 ml) byl přidán hydrazinacetát (121 mg, 1,31 mmol) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl roztok p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(difenylfosforyloxy)-6-

-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (648 mg, 1,09 mmol) v acetonitrilu (33 ml) přidán po kapkách k výsledné směsi v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou, následován přidáním diisopropylethylaminu (759  $\mu$ l, 4,36 mmol). Směs byla míchána přes noc při postupném zvyšování teploty na teplotu místnosti. Po zkontrolování doběhnutí reakce, ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného byl přidán do reakční směsi. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a ethylacetátová vrstva byla oddělena, promyta 10% vodným roztokem chloridu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (1 : 2 a 1 : 4) jako eluentu za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(1-{4-[(1S)-1-(*tert*.butyldimethylsilyloxymethyl)-2-methyl-propylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-yl)-thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (649 mg, výtěžek 84%) jako světle žluté pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8,23 (2H, d,  $J=8,8$  Hz), 7,66 (2H, d,  $J=8,8$  Hz), 7,47 až 7,52 (1H, br d,  $J=9,8$  Hz), 7,43 (1H, s), 5,52 (1H, d,  $J=13,7$  Hz), 5,25 (1H, d,  $J=13,7$  Hz), 4,51 (1H, t,  $J=7,8$  Hz), 4,45 (1H, t,  $J=7,8$  Hz), 4,28 (1H, dd,  $J=9,3, 2,0$  Hz), 4,31 až 4,25 (2H, m), 4,05 (2H, ddd,  $J=7,8, 5,6, 1,2$  Hz), 3,86 až 3,80 (2H, m), 3,62 (1H, dd,  $J=9,8, 3,9$  Hz), 3,30 (1H, dd,  $J=6,8, 2,0$  Hz), 3,22 (1H, dq,  $J=9,3, 6,8$  Hz), 2,05 až 1,95 (1H, m), 1,39 (3H, d,  $J=5,9$  Hz), 1,28 (3H, d,  $J=6,8$  Hz), 0,99 (3H, d,  $J=6,8$  Hz), 0,97 (3H, d,  $J=6,8$  Hz), 0,91 (9H, s), 0,06 (6H, s).

(2) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-[4-((1S)-1-hydroxymethyl-2-methylpropylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do roztoku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(1-{4-[(1S)-1-(*tert*.butyldimethylsilyloxymethyl)-2-methylpropylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-yl)thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (690 mg, 0,914 mmol) (získané podle popisu v příkladu 41(1)) v tetrahydrofuranu (35 ml) byla přidána kyselina octová (157  $\mu$ l, 2,74mmol) a roztok 1 M tetrabutylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu (2,74 ml, 2,74 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána 2 dny při teplotě místnosti. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a vodu. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetátu a ethylacetát : methanolu (9 : 1) jako eluentu za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-[4-((1S)-1-hydroxymethyl-2-methyl-

propylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (388 mg, výtěžek 66%) jako světle žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,23 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,66 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,44 (1H, s), 7,33 až 7,28 (1H, br d, J=8,8 Hz), 5,51 (1H, d, J=13,9 Hz), 5,25 (1H, d, J=13,9 Hz), 4,50 (2H, ddd, J=8,1, 8,1, 3,7 Hz), 4,32 až 4,24 (2H, m), 4,27 (1H, dd, J=9,2, 2,5 Hz), 3,88 až 3,76 (2H, m), 3,74 (1H, dd, J=11,0, 6,6 Hz), 3,30 (1H, dd, J=7,0, 2,5 Hz), 3,22 (1H, dq, J=7,2, 7,3 Hz), 2,06 až 1,95 (1H, m), 1,38 (3H, d, J=6,6 Hz), 1,28 (3H, d, J=7,3 Hz), 1,02 (3H, d, J=7,3 Hz), 0,99 (3H, d, J=6,6 Hz).

(3) (1R,5S,6S)-2-{1-[4-((1S)-1-Hydroxymethyl-2-methylpropylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl

p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-[4-((1S)-1-hydroxymethyl-2-methylpropylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (380 mg, 0,588 mmol) získaný podle popisu v příkladu 41(2) ve směsi tetrahydrofuranu (19 ml) a destilované vody (19 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 10% paladia na aktivním uhlí (380 mg) při teplotě místnosti 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována a do filtrátu byl přidán hydrogenuhlíčitán sodný (49 mg), ethylacetát a destilovaná voda. Směs byla třepána v dělicí nálevce. Vodná vrstva byla oddělena a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na koloně Cosmosil za použití destilované vody a destilované vody : acetonitrilu (76 : 24) jako eluentu. Eluát byl lyofylizován za vzniku požadované sloučeniny (1R,5S,6S)-2-{1-[4-((1S)-1-hydroxymethyl-2-methylpropylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl (164 mg, výtěžek 52%) jako bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, D<sub>2</sub>O, TSP): δ (ppm) 7,49 (1H, s), 4,61 až 4,53 (2H, m), 4,39 až 4,31 (1H, m), 4,25 (1H, dq, J=6,2, 6,3 Hz), 4,20 (1H, dd, J=2,4, 9,1 Hz), 4,11 až 4,04 (2H, m), 3,87 až 3,83 (1H, m), 3,80 (1H, dd, J=3,8, 11,7 Hz), 3,71 (1H, dd, J=7,5, 11,7 Hz), 3,43 (1H, dd, J=2,4, 6,2 Hz), 3,26 (1H, dq, J=9,1, 7,2 Hz), 1,97 až 1,84 (1H, m), 1,30 (3H, d, J=6,3 Hz), 1,20 (3H, d, J=7,2 Hz), 0,97 (3H, d, J=6,8 Hz), 0,93 (3H, d, J=6,9 Hz).

IR (KBr): 1749, 1651, 1600, 1547, 1493, 1470, 1393, 1315 cm<sup>-1</sup>

Hmotnostní spektrum (FAB<sup>+</sup>): m/z: 555 [M+Na]<sup>+</sup>

Hmotnostní spektrum vysokého rozlišení (FAB<sup>+</sup>): počítána C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>O<sub>6</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub>Na 533,1505, Nalezena 533,1497 [M+H]<sup>+</sup>

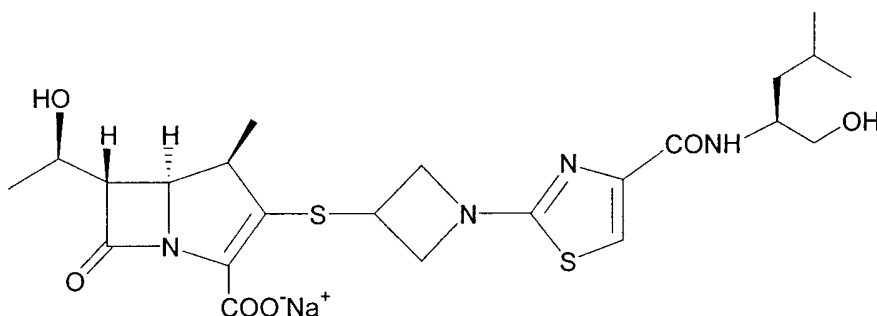
Elementární analýza počítána C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>O<sub>6</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub>Na, 5/3H<sub>2</sub>O

C:46,96 %; H:5,79 %; N: 9,96 %; S:11,40 %

Nalezena C:46,89 %; H:5,86 %; N:10,41 %; S:11,15 %

#### Příklad 42

(1R,5S,6S)-2-{1-[4-((1S)-1-Hydroxymethyl-3-methylbutylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]-azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl



(1) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(1-{4-[(1S)-1-(*tert*.Butyldimethylsilyloxymethyl)-3-methylbutylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-yl)thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do roztoku 3-acetylthio-1-{4-[(1S)-1-(*tert*.butyldimethylsilyloxymethyl)-3-methylbutylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (450 mg, 0,954 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 37) v dimethylformamidu (23 ml) byl přidán hydrazinacetát (105 mg, 1,14 mmol) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl roztok p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(difenylfosforyloxy)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (567 mg, 0,954 mmol) v acetonitrilu (28 ml) přidán po kapkách k výsledné směsi v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou, následován přidáním diisopropylethylaminu (665  $\mu$ l, 3,82 mmol). Směs byla míchána přes noc při postupném zvyšování teploty na teplotu místnosti. Po zkontrolování doběhnutí reakce, ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného byl přidán do reakční směsi. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a ethylacetátová vrstva byla oddělena, promyta 10% vodným roztokem chloridu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (1 : 2 a 1 : 4) jako eluentu za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(1-{4-[(1S)-1-(*tert*.butyldifenylsilyloxy)-3-methylbutylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-yl)thio-6-[(R)-



-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (645 mg, výtěžek 87%) jako světle žluté pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8,23 (2H, d,  $J=8,8$  Hz), 7,66 (2H, d,  $J=8,8$  Hz), 7,41 (1H, s), 7,35 až 7,30 (1H, br d,  $J=9,5$  Hz), 5,51 (1H, d,  $J=13,9$  Hz), 5,25 (1H, d,  $J=13,9$  Hz), 4,50 (1H, dd,  $J=8,1$  Hz), 4,45 (1H, dd,  $J=8,1$  Hz), 4,31 až 4,24 (3H, m), 4,21 až 4,13 (1H, m), 4,06 (1H, dd,  $J=5,9$ , 2,9 Hz), 4,03 (1H, dd,  $J=5,9$ , 2,2 Hz), 3,66 (2H, d,  $J=2,9$  Hz), 3,30 (1H, dd,  $J=7,3$ , 2,9 Hz), 3,21 (1H, dq,  $J=6,6$ , 7,3 Hz), 1,68 až 1,57 (1H, m), 1,52 (1H, ddd,  $J=14,6$ , 8,8, 5,9 Hz), 1,44 (1H, ddd,  $J=14,6$ , 8,8, 5,9 Hz), 1,38 (3H, d,  $J=5,9$  Hz), 1,28 (3H, d,  $J=7,3$  Hz), 0,95 (6H, t,  $J=6,6$  Hz), 0,91 (9H, s), 0,05 (6H, s).

(2) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-[4-((1S)-1-Hydroxymethyl-3-methylbutylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do roztoku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(1-{4-[(1S)-1-(*terc.*butyldimethylsilyloxymethyl)-3-methylbutylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-yl)thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (640 mg, 0,827 mmol) (získané podle popisu v příkladu 42(1)) v tetrahydrofuranu (32 ml) byla přidána kyselina octová (142  $\mu\text{l}$ , 2,48 mmol) a roztok 1 M tetrabutylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu (2,48 ml, 2,48 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána 2 dny při teplotě místnosti. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a vodu. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetátu a ethylacetát : methanolu (9 : 1) jako eluentu za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-[4-((1S)-1-hydroxymethyl-3-methylbutylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (302 mg, výtěžek 55%) jako světle žluté pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8,23 (2H, d,  $J=8,8$  Hz), 7,66 (2H, d,  $J=8,8$  Hz), 7,44 (1H, s), 7,18 až 7,14 (1H, br d,  $J=7,8$  Hz), 5,51 (1H, d,  $J=13,7$  Hz), 5,26 (1H, d,  $J=13,7$  Hz), 4,53 až 4,47 (2H, m), 4,31 až 4,25 (3H, m), 4,20 až 4,13 (1H, m), 4,07 (2H, ddd,  $J=8,8$ , 4,9, 4,9 Hz), 3,80 až 3,74 (1H, m), 3,66 až 3,60 (1H, m), 3,30 (1H, dd,  $J=6,8$ , 2,9 Hz), 3,22 (1H, dq,  $J=6,8$ , 6,8 Hz), 2,79 až 2,74 (1H, bt,  $J=5,9$  Hz), 1,74 až 1,65 (1H, m), 1,51 (1H, ddd,  $J=14,7$ , 8,8, 5,9 Hz), 1,43 (1H, ddd,  $J=14,7$ , 8,8, 5,9 Hz), 1,38 (3H, d,  $J=6,8$  Hz), 1,28 (3H, d,  $J=6,8$  Hz), 0,96 (3H, d,  $J=4,9$  Hz), 0,95 (3H, d,  $J=4,9$  Hz).

(3) (1R,5S,6S)-2-{1-[4-((1S)-1-Hydroxymethyl-3-methylbutylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidín-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl

p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-[4-((1S)-1-hydroxymethyl-3-methylbutylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidín-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (300 mg, 0,455 mmol) získaný podle popisu v příkladu 42(2) ve směsi tetrahydrofuranu (15 ml) a destilované vody (15 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 10% paladia na aktivním uhlí (380 mg) při teplotě místnosti 2,5 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována a do filtrátu byl přidán hydrogenuhlíčan sodný (38 mg), ethylacetát a destilovaná voda. Směs byla třepána v dělicí nálevce. Vodná vrstva byla oddělena a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl chromatograficky čištěn na koloně Cosmosil za použití destilované vody a destilované vody : acetonitrilu (76 : 24) jako eluentu. Eluát byl lyofylizován za vzniku požadované sloučeniny (1R,5S,6S)-2-{1-[4-((1S)-1-hydroxymethyl-3-methylbutylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidín-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl (131 mg, výtěžek 53%) jako bílé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{D}_2\text{O}$ , TSP):  $\delta$  (ppm) 7,45 (1H, s), 4,60 až 4,53 (2H, m), 4,39 až 4,31 (1H, m), 4,25 (1H, dq,  $J=6,0, 6,4$  Hz), 4,19 (1H, dd,  $J=2,0, 9,1$  Hz), 4,19 až 4,13 (1H, m), 4,06 (2H, dd,  $J=4,9, 8,4$  Hz), 3,68 (1H, dd,  $J=4,7, 11,6$  Hz), 3,59 (1H, dd,  $J=6,7, 11,6$  Hz), 3,43 (1H, dd,  $J=2,0, 6,0$  Hz), 3,26 (1H, dq,  $J=9,1, 7,2$  Hz), 1,69 až 1,57 (1H, m), 1,50 (1H, ddd,  $J=4,5, 9,2, 14,1$  Hz), 1,39 (1H, ddd,  $J=4,5, 9,2, 14,1$  Hz), 1,39 (3H, d,  $J=6,4$  Hz), 1,20 (3H, d,  $J=7,2$  Hz), 0,91 (6H, t,  $J=6,2$  Hz).

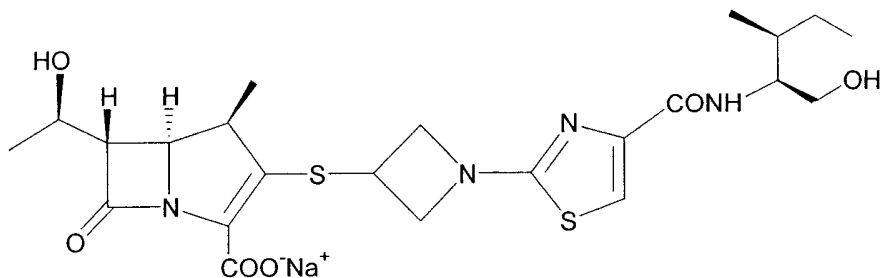
IR (KBr): 1750, 1651, 1604, 1547, 1492, 1470, 1390, 1311  $\text{cm}^{-1}$

Hmotnostní spektrum ( $\text{FAB}^+$ ):  $m/z$ : 547  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Hmotnostní spektrum vysokého rozlišení ( $\text{FAB}^+$ ): počítána pro  $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_6\text{N}_4\text{S}_2\text{Na}$  547,1661, Nalezena 547,1674  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### Příklad 43

(1R,5S,6S)-2-{1-[4-((1S,2S)-1-hydroxymethyl-2-methylbutylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]-azetidín-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl



(1) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(1-{4-[(1S,2S)-1-(*tert*.butyldimethylsilyloxymethyl)-2-methylbutylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-yl)thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do roztoku 3-acetylthio-1-{4-[(1S,2S)-1-(*tert*.butyldimethylsilyloxymethyl)-2-methylbutylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (910 mg, 1,93 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 38) v dimethylformamidu (46 ml) byl přidán hydrazinacetát (213 mg, 2,31 mmol) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl roztok p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(difenylfosforyloxy)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (1,15g, 1,93mmol) v acetonitrilu (58 ml) přidán po kapkách do výsledné směsi v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou, následován přidáním diisopropylethylaminu (1,34 ml, 7,72 mmol). Směs byla míchána přes noc při postupném zvyšování teploty na teplotu místnosti. Po zkontrolování doběhnutí reakce, ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhlíčitanu sodného byl přidán do reakční směsi. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a ethylacetátová vrstva byla oddělena, promyta 10% chloridem sodným a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně (eluent: n-hexane: ethylacetát (1:1 až 1:4)) za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(1-{4-[(1S,2S)-1-(*tert*.butyldimethylsilyloxymethyl)-2-methylbutylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-yl)thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (765 mg, výtěžek 51%) jako světle žluté pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8,23 (2H, d,  $J=8,8$  Hz), 7,66 (2H, d,  $J=8,8$  Hz), 7,50 až 7,45 (1H, br d,  $J=9,5$  Hz), 7,42 (1H, s), 5,66 (1H, d,  $J=13,9$  Hz), 5,25 (1H, d,  $J=13,9$  Hz), 4,50 (1H, t,  $J=8,1$  Hz), 4,44 (1H, t,  $J=8,1$  Hz), 4,32 až 4,24 (2H, m), 4,27 (1H, dd,  $J=2,6, 9,7$  Hz), 4,07 až 4,02 (2H, m), 3,91 až 3,85 (1H, m), 3,83 (1H, dd,  $J=2,9, 10,3$  Hz), 3,63 (1H, dd,  $J=3,7, 10,3$  Hz), 3,30 (1H, dd,  $J=2,6, 7,0$  Hz), 3,21 (1H, dq,  $J=9,7, 6,6$  Hz), 1,88 až 1,84 (1H, br s), 1,80 až 1,70 (1H, m), 1,58 až 1,50 (1H, m), 1,38 (3H, d,  $J=6,6$  Hz), 1,27 (3H, d,  $J=7,3$  Hz), 1,22 až 1,10 (1H, m), 0,95 (3H, d,  $J=7,3$  Hz), 0,90 (3H, t,  $J=7,4$  Hz), 0,91 (9H, s), 0,05 (6H, s).

(2) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-[4-((1S,2S)-1-hydroxymethyl-2-methylbutylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(1-{4-[(1S,2S)-1-(*terc.* butyldimethylsilyloxymethyl)-2-methylbutylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-yl)thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (760 mg, 0,982 mmol) (získaný podle popisu v příkladu 43(1)) v tetrahydrofuranu (38ml) byl přidán do kyseliny octové (169 µl, 2,95 mmol) a 1 M tetrabutylamoniumfluorid v roztoku tetrahydrofuranu (2,95 ml, 2,95 mmol) a směs byla míchána při teplotě místnosti 3 dny. Po zkontrolování doběhnutí reakce, ethylacetát a voda byl přidán do reakční směsi. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a ethylacetátová vrstva byla oddělena, promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně (eluent : ethylacetát → ethylacetát: methanol (9:1)) za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-[4-((1S,2S)-1-hydroxymethyl-2-methylbutylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (390 mg, výtěžek 60%) jako světle žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,23 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,66 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,44 (1H, s), 7,33 až 7,29 (1H, br d, J=8,8 Hz), 5,51 (1H, d, J=13,8 Hz), 5,25 (1H, d, J=13,8 Hz), 4,53 až 4,46 (2H, m), 4,31 až 4,28 (2H, m), 4,28 (1H, dd, J=9,5, 2,2 Hz), 4,10 až 4,03 (2H, m), 3,94 až 3,87 (1H, m), 3,85 až 3,79 (1H, m), 3,78 až 3,72 (1H, m), 3,30 (1H, dd, J=7,0, 2,2 Hz), 3,21 (1H, dq, J=9,5, 7,3 Hz), 1,83 až 1,72 (1H, m), 1,61 až 1,48 (1H, m), 1,38 (3H, d, J=6,6 Hz), 1,28 (3H, d, J=7,3 Hz), 1,26 až 1,14 (1H, m), 0,99 (3H, d, J=6,6 Hz), 0,93 (3H, t, J=7,3 Hz).

(3) (1R,5S,6S)-2-{1-[4-((1S,2S)-1-hydroxymethyl-2-methylbutylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl

p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-[4-((1S,2S)-1-hydroxymethyl-2-methylbutylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (390 mg, 0,591 mmol) (získaný podle popisu v příkladu 43(2)) ve směsi tetrahydrofuranu (20 ml) a destilované vody (20 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 10% paladia na aktivním uhlí (390 mg) při teplotě místnosti 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována a do filtrátu byl přidán hydrogenuhlčitan sodný (50 mg), ethylacetát a

destilovaná voda. Směs byla třepána v dělicí nálevce. Vodná vrstva byla oddělena a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl chromatograficky čištěn na koloně Cosmosil (eluent : destilovaná voda → destilovaná voda:acetonitril (76:24)) a eluát byl lyofylizován za vzniku požadované sloučeniny (1R,5S,6S)-2-{1-[4-((1S,2S)-1-hydroxymethyl-2-methylbutylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidín-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl (136 mg, výtěžek 42%) jako bílé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{D}_2\text{O}$ , TSP):  $\delta$  (ppm) 7,49 (1H, s), 4,61 až 4,53 (2H, m), 4,39 až 4,31 (1H, m), 4,25 (1H, dq,  $J=6,2, 6,3$  Hz), 4,20 (1H, dd,  $J=9,0, 2,3$  Hz), 4,11 až 4,04 (2H, m), 3,91 (1H, ddd,  $J=7,4, 3,6, 3,6$  Hz), 3,81 (1H, dd,  $J=11,8, 3,6$  Hz), 3,72 (1H, dd,  $J=11,8, 7,4$  Hz), 3,43 (1H, dd,  $J=6,2, 2,3$  Hz), 3,25 (1H, dq,  $J=9,0, 7,2$  Hz), 1,76 až 1,64 (1H, m), 1,55 až 1,44 (1H, m), 1,30 (3H, d,  $J=6,3$  Hz), 1,20 (3H, d,  $J=7,2$  Hz), 1,22 až 1,11 (1H, m), 0,95 (3H, d,  $J=6,9$  Hz), 0,88 (3H, t,  $J=7,4$  Hz).

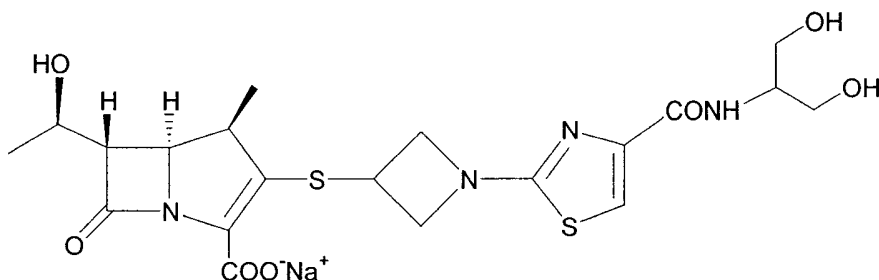
IR (KBr): 1750, 1651, 1602, 1547, 1493, 1470, 1394, 1311  $\text{cm}^{-1}$

Hmotnostní spektrum ( $\text{FAB}^+$ ):  $m/z$ : 547  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Hmotnostní spektrum vysokého rozlišení ( $\text{FAB}^+$ ): počítána pro  $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_6\text{N}_4\text{S}_2\text{Na}$  547,1661;  
Nalezena: 547,1647  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### Příklad 44

(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidín-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl



(1) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(1-{4-[(2-*tert*.butyldimethylsilyloxy)-(1-*tert*.butyldifenylsilyloxymethyl)ethylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidín-3-yl)thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do roztoku 3-acetylthio-1-{4-[(2-*tert*.butyldimethylsilyloxy)-(1-*tert*.butyldifenylsilyloxymethyl)ethylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidínu (770 mg, 1,45 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 39) v dimethylformamidu (39 ml) byl přidán hydrazinacetát (160

mg, 1,74 mmol) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl roztok p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(difenylfosforyloxy)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (862 mg, 1,45 mmol) v acetonitrilu (43 ml) přidán po kapkách do výsledné směsi v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou, následován přidáním diisopropylethylaminu (1,01 ml, 5,79 mmol). Směs byla míchána přes noc při postupném zvyšování teploty na teplotu místnosti. Po zkontrolování doběhnutí reakce, ethylacetát a nasycený vodný hydrogenuhličitán sodný byl přidán do reakční směsi. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a ethylacetátová vrstva byla oddělena, promyta 10% chloridem sodným a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně (eluent: n-hexane: ethylacetát (1:2 → 1:4)) za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(1-{4-[(2-*terc*.butyldimethylsilyloxy)-(1-*terc*.butyldifenylsilyloxy-methyl)ethylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-yl)thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (951 mg, výtěžek 76%) jako světle žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,23 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,66 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,57 až 7,52 (1H, br d, J=8,8 Hz), 7,42 (1H, s), 5,52 (1H, d, J=13,9 Hz), 5,25 (1H, d, J=13,9 Hz), 4,47 (1H, t, J=8,1 Hz), 4,44 (1H, t, J=8,1 Hz), 4,26 (1H, dd, J=3,6, 9,2 Hz), 4,31 až 4,23 (2H, m), 4,09 až 3,99 (3H, m), 3,86 až 3,81 (1H, m), 3,61 (1H, dd, J=6,6, 9,5 Hz), 3,30 (1H, dd, J=2,6, 7,0 Hz), 3,21 (1H, dq, J=9,2, 6,6 Hz), 1,38 (3H, d, J=5,9 Hz), 1,27 (3H, d, J=6,6 Hz), 0,91 (9H, s), 0,07 (6H, s).

(2) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl)ethylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát  
p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(1-{4-[(2-*terc*.butyldimethylsilyloxy)-(1-*terc*.butyldimethylsilyloxymethyl)ethylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-yl)thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (950 mg, 1,10 mmol) (získaný podle popisu v příkladu 44(1)) v tetrahydrofuranu (48ml) byl přidán do kyseliny octové (378 µl, 6,60 mmol) a 1M tetrabutylamoniumfluoridu v roztoku tetrahydrofuranu (6,60 ml, 6,60 mmol) a směs byla míchána při teplotě místnosti 3 dny. Po zkontrolování doběhnutí reakce, ethylacetát a voda byl přidán do reakční směsi. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a ethylacetátová vrstva byla oddělena, promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitánu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně (eluent: ethylacetát: methanol (9:1 → 85: 15)) za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(2-

-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (499 mg, výtěžek 72%) jako světle žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,23 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,73 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,49 (1H, s), 7,45 (1H, d, J=8,1 Hz), 5,46 (1H, d, J=13,9 Hz), 5,31 (1H, d, J=13,9 Hz), 5,09 (1H, d, J=4,4 Hz), 4,85 až 4,77 (2H, m), 4,57 až 4,42 (3H, m), 4,22 (1H, dd, J=1,7, 8,8 Hz), 4,01 až 3,95 (2H, m), 3,89 až 3,82 (1H, m), 3,56 až 3,50 (2H, m), 3,49 až 3,41 (2H, m), 3,41 až 3,27 (2H, m), 1,16 (3H, d, J=6,6 Hz), 1,14 (3H, d, J=6,6 Hz).

(3) (1R,5S,6S)-2-{1-[4-(2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]-azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl

p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (490 mg, 0,773 mmol) (získaný podle popisu v příkladu 44(2)) ve směsi tetrahydrofuranu (25 ml) a destilované vody (25 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 10% paladia na aktivním uhlí (490 mg) při teplotě místnosti 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována a do filtrátu byl přidán hydrogenuhličitan sodný (65 mg), ethylacetát a destilovaná voda. Směs byla třepána v dělicí nálevce. Vodná vrstva byla oddělena a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl chromatograficky čištěn na koloně Cosmosil (eluent: destilované vody → destilované vody: acetonitrile (9:1) a eluát byl lyofylizován za vzniku požadované sloučeniny (1R,5S,6S)-2-{1-[4-(2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl (187 mg, výtěžek 47%) jako bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, D<sub>2</sub>O, TSP): δ (ppm) 7,51 (1H, s), 4,56 (2H, t, J=8,2 Hz), 4,39 až 4,31 (1H, m), 4,25 (1H, dq, J=6,3, 6,4 Hz), 4,20 (1H, dd, J=2,4, 9,0 Hz), 4,19 až 4,14 (1H, m), 4,06 (2H, ddd, J=3,6, 4,9, 8,6 Hz), 3,78 (2H, dd, J=5,1, 11,7 Hz), 3,72 (2H, dd, J=6,6, 11,7 Hz), 3,43 (1H, dd, J=2,4, 6,3 Hz), 3,25 (1H, dq, J=9,0, 7,2 Hz), 1,30 (3H, d, J=6,4 Hz), 1,20 (3H, d, J=7,2 Hz).

IR (KBr): 1748, 1649, 1599, 1547, 1393, 1313 cm<sup>-1</sup>

Hmotnostní spektrum (FAB<sup>+</sup>): m/z: 521 [M+H]<sup>+</sup>

Hmotnostní spektrum vysokého rozlišení (FAB<sup>+</sup>): počítána C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub>Na: 521,1141, Nalezena: 521,1155[M+H]<sup>+</sup>

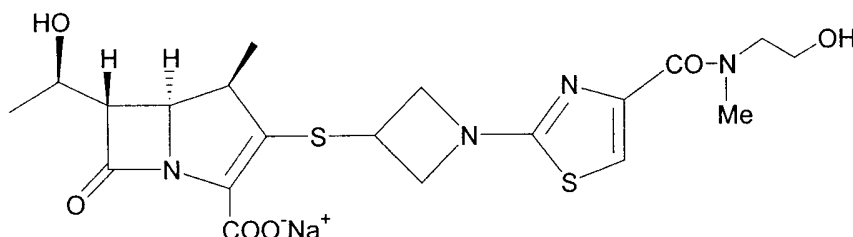
Elementární analýza: C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub>Na·4/3H<sub>2</sub>O

Vypočítána : C, 44,11 % H, 5,12 % N, 10,29 % S, 11,78 %

Nalezena: C, 44,21 % H, 5,12 % N, 10,31 % S, 11,46 %

#### Příklad 45

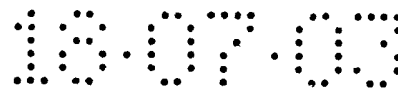
(1R,5S,6S)-2-(1-{4-[N-(2-hydroxyethyl)-N-methyl-karbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-yl)thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl



(1) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-{2-[N-(*tert*.butyldimethylsilyloxy)ethyl]-N-methyl-karbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do roztoku 3-acetylthio-1-(4-{2-[N-(*tert*.butyldimethylsilyloxy)ethyl]-N-methyl-karbamo-yl}-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (384 mg, 0,89 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 40) v dimethylformamidu (11 ml) byl přidán hydrazinacetát (99mg, 1,07 mmol) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl roztok p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(difenylfosforyloxy)-6-[(R)-1-hydroxy-ethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (5,29 mg, 0,89 mmol) v acetonitrilu (22 ml) přidán po kapkách do výsledné směsi v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou, následován přidáním diisopropylethylaminu (0,62 ml, 3,56 mmol). Směs byla míchána přes noc při postupném zvyšování teploty na teplotu místnosti. Po zkontrolování doběhnutí reakce, ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného byl přidán do reakční směsi. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a ethylacetátová vrstva byla oddělena, promyta 0,5M kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně (eluent: ethylacetát → ethylacetát: methanol (9:1)) za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-{2-[N-(*tert*.butyldimethylsilyloxy)ethyl]-N-methyl-karbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]-thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (263 mg, výtěžek 50%) jako světle žluté pevné látky.





$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8,21 (2H, d,  $J = 8,7$  Hz), 7,63 (2H, d,  $J = 8,7$  Hz), 7,14 (0,6H, s), 7,03 (0,4H, s), 5,48 (1H, d,  $J = 1,3$  Hz), 5,25 (1H, d,  $J = 1,3$  Hz), 4,50 (1H, t,  $J = 8,0$  Hz), 4,23 (2H, t,  $J = 9,0$  Hz), 4,31 až 4,18 (3H, m), 4,05 (1H, dd,  $J = 8,3, 5,4$  Hz), 3,89 až 3,80 (1H, m), 3,80 až 3,72 (1H, m), 3,72 až 3,63 (1H, m), 3,63 až 3,51 (1H, m), 3,26 (1H, dd,  $J = 7,1, 2,5$  Hz), 3,26 (1,8H, s), 3,18 (1H, dq,  $J = 8,3, 7,5$  Hz), 3,07 (1,2H, s), 1,35 (3H, d,  $J = 6,4$  Hz), 1,22 (3H, d,  $J = 6,9$  Hz), 0,86 (9H, dd,  $J = 7,8, 1,4$  Hz), 0,27 (6H, dd,  $J = 12,4, 3,2$  Hz).

(2) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(1-{4-[N-(2-hydroxyethyl)-N-methyl-karbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidín-3-yl)thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-{2-[N-(*tert*.butyldimethylsilyloxy)ethyl]-N-methylkarbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)azetidín-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (622 mg, 0,85 mmol) (získaný podle popisu v příkladu 45(1)) v tetrahydrofuranu (30 ml) byl přidán do kyseliny octové (0,15 ml, 2,55 mmol) a 1 M tetrabutylamoniumfluorid v roztoku tetrahydrofuranu (2,55 ml, 2,55 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána při teplotě místnosti přes noc. Po zkontrolování doběhnutí reakce, ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného byl přidán do reakční směsi. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a ethylacetátová vrstva byla oddělena, promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně (eluent : ethylacetát → ethylacetát: methanol (9:1)) za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(1-{4-[N-(2-hydroxyethyl)-N-methylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidín-3-yl)thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (263 mg, výtěžek 50%) jako světle žluté pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8,23 (2H, d,  $J = 8,7$  Hz), 7,66 (2H, d,  $J = 8,7$  Hz), 7,25 (1H, s), 5,50 (1H, d,  $J = 1,4$  Hz), 5,26 (1H, d,  $J = 1,4$  Hz), 4,62 až 4,40 (2H, m), 4,36 až 4,20 (3H, m), 4,08 (1H, t.,  $J = 9,1$  Hz), 4,06 (1H, t.,  $J = 9,1$  Hz), 3,84 (2H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,63 (2H, dd.,  $J = 4,9$  Hz), 3,29 (1H, dd,  $J = 6,4, 2,6$  Hz), 3,21 (1H, kvint.,  $J = 7,5$  Hz), 3,08 (3H, s), 1,38 (3H, d,  $J = 6,2$  Hz), 1,26 (3H, d,  $J = 7,3$  Hz).

(3) (1R,5S,6S)-2-(1-{4-[N-(2-hydroxyethyl)-N-methyl-karbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidín-3-yl)thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl

p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(1-{4-[N-(2-hydroxyethyl)-N-methyl-karbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidín-3-yl)thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (401 mg, 0,65 mmol) (získané podle popisu v příkladu 45(2)) ve směsi tetrahydrofuranu (20 ml) a destilované vody (20 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 7,5% paladia na aktivním

uhlí (401 mg) ve vodní lázni (35°C) 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována a do filtrátu byl přidán hydrogenuhlíčan sodný (5 mg), ethylacetát a destilovaná voda. Směs byla třepána v dělicí nálevce. Vodná vrstva byla oddělena a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl chromatograficky čištěn na koloně Cosmosil (eluent : destilovaná voda → 2% acetonitril v destilované vodě → 4% acetonitril v destilované vodě) a eluát byl lyofylizován za vzniku požadované sloučeniny (1R,5S,6S)-2-(1-{4-[(2-hydroxyethyl)-methylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidín-3-yl)thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl (134 mg, výtěžek 41%) jako bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, D<sub>2</sub>O, TSP): δ (ppm) 7,31 (0,6H, s), 7,11 (0,4H, s), 4,56 (2H, t, J= 8,2 Hz), 4,41 až 4,31 (2H, m), 4,25 (1H, kvint., J= 6,2 Hz), 4,21 (1H, dd, J= 9,1, 2,4 Hz), 4,12 až 4,00 (2H, m), 3,85 (1H, t, J= 5,4 Hz), 3,74 (1H, t, J= 5,4 Hz), 3,70 až 3,60 (2H, m), 3,44 (1H, dd, J= 6,2, 2,4 Hz), 3,26 (1H, dq, J= 9,1, 7,4 Hz), 3,07 (1,2H, s), 3,08 (1,8H, s), 1,30 (3H, d, J= 6,5 Hz), 1,20 (3H, d, J= 7,3 Hz).

IR (KBr): 3397,0, 1749,1, 1606,4, 1538,9, 1469,5, 1398,1, 1311,4, 1266,0 cm<sup>-1</sup>

Mass spectrun (FAB<sup>+</sup>): m/z: 505 [M+H]<sup>+</sup>

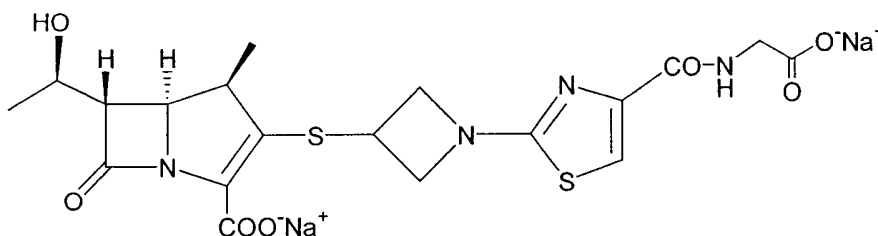
Hmotnostní spektrum vysokého rozlišení (ESI<sup>+</sup>): počítána C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>Na<sub>2</sub>: 505,1191, Nalezena: 505,1185[M+Na]<sup>+</sup>

Elementární analýza: C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub>Na·4/3H<sub>2</sub>O

Vypočítána : C, 44,11 % H, 5,12 % N, 10,29 % S, 11,78%

#### Příklad 46

(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(karboxymethylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidín-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, disodná sůl



(1) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(p-nitrobenzyloxykarbonylmethylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidín-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do roztoku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(p-nitrobenzyloxykarbonylmethylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidín-3-yl}thio-6-[(R)-1-*terc.* butyldimethylsilyloxyethyl]-1-methylkarbapen-

2-em-3-karboxylátu (209,7 mg, 0,24 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 41(10)) v tetrahydrofuranu (10 ml) byla přidána kyselina octová (0,042 ml, 0,7 mmol) a 1 M tetrabutylamoniumfluorid v roztoku tetrahydrofuranu (0,72 ml, 0,72 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána při teplotě místnosti 4 dny. Po zkontrolování doběhnutí reakce, ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhlčitanu sodného byl přidán do reakční směsi. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a ethylacetátová vrstva byla oddělena, promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně (eluent : toluen: acetonitril (2:1)) za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(p-nitrobenzyloxykarbonylmethylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (94,5 mg, výtěžek 53%) jako světle žluté pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8,23 (2H, d,  $J=7,9$  Hz), 8,22 (2H, d,  $J=7,9$  Hz), 7,66 (2H, d,  $J=7,9$  Hz), 7,60 (1H, t,  $J=6,6$  Hz), 7,54 (2H, d,  $J=7,9$  Hz), 7,47 (1H, s), 5,505 (1H, d,  $J=13,8$  Hz), 5,30 (2H, s), 5,255 (1H, d,  $J=13,8$  Hz), 4,50 (1H, t,  $J=8,3$  Hz), 4,40 (1H, t,  $J=8,3$  Hz), 4,32 až 4,24 (4H, m), 4,06 (1H, dd,  $J=8,3, 6,2$  Hz), 4,05 (1H, dd,  $J=8,3, 6,2$  Hz), 3,30 (1H, dd,  $J=7,0, 3,1$  Hz), 3,21 (1H, dq,  $J=9,0, 7,4$  Hz), 1,98 (1H, br s), 1,38 (3H,  $J=5,7$  Hz), 1,27 (3H, d,  $J=7,4$  Hz).

(2) (1R,5S,6S)-2-{1-[4-(karboxymethylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylové kyseliny, disodná sůl

p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(p-nitrobenzyloxykarbonylmethylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (330,4 mg, 0,38 mmol) získaný podle popisu v příkladu 46(1) ve směsi tetrahydrofuranu (16,5 ml) a destilované vody (8,3 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 20% hydroxidu paladia na aktivním uhlí (350 mg) při teplotě místnosti 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována a do filtrátu byl přidán hydrogenuhlčitan sodný (63,9 mg), ethylacetát a destilovaná voda. Směs byla třepána v dělicí nálevce. Vodná vrstva byla oddělena a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl chromatograficky čištěn na koloně Cosmosil (eluent : destilovaná voda) a eluát byl lyofylizován za vzniku požadované sloučeniny (1R,5S,6S)-2-{1-[4-(karboxymethylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylové kyseliny, disodná sůl (158,7 mg, výtěžek 79%) jako bílé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) 7,83 (1H, s), 4,45 (1H, t,  $J=8,3$  Hz), 4,43 (1H, t,  $J=8,3$  Hz), 4,28 až 4,21 (1H, m), 4,124 (1H, kvintet,  $J=5,8$  Hz), 4,08 (1H, dd,  $J=8,8, 2,0$  Hz), 3,99 až

3,92 (2H, m), 3,80 (2H, s), 3,31 (1H, dd,  $J=5,9, 2,0$  Hz), 3,14 (1H, dq,  $J=8,8, 6,8$  Hz), 1,18 (3H, d,  $J=5,9$  Hz), 1,08 (3H, d,  $J=6,8$  Hz).

IR (KBr): 3388, 1748, 1602, 1550, 1398, 1314, 1267 $\text{cm}^{-1}$

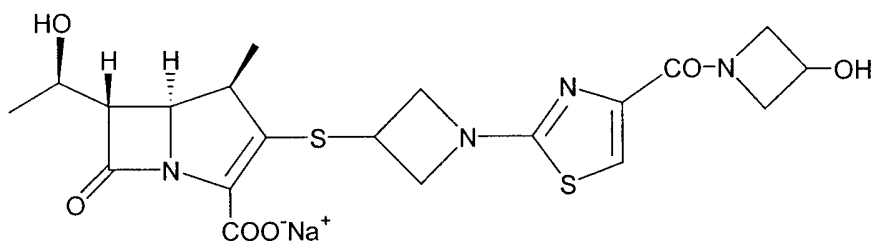
Hmotnostní spektrum (FAB<sup>+</sup>): 527 [M+H]<sup>+</sup>

Hmotnostní spektrum vysokého rozlišení (FAB<sup>+</sup>): počítána C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub>Na<sup>+</sup>,

Nalezena: [M+H]<sup>+</sup>

#### Příklad 47

(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(3-hydroxyazetidin-1-karbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl



(1) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(3-hydroxyazetidin-1-karbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]-azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-*terc.*butyldimethylsilyloxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do roztoku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(1-{4-[3-(*terc.*butyldifenylsilyloxy)azetidin-1-karbonyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-yl)thio-6-[(R)-1-*terc.*butyldimethylsilyloxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (850 mg, 0,878 mmol) získaného podle popisu v referenčním příkladu 42(2) v tetrahydrofuranu (43 ml) byla přidána kyselina octová (301  $\mu\text{l}$ , 5,27 mmol) a 1 M tetrabutylamoniumfluorid v roztoku tetrahydrofuranu (5,27 ml, 5,27 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána při teplotě místnosti 1 den. Po zkontrolování doběhnutí reakce, ethylacetát a voda byl přidán do reakční směsi. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a ethylacetátová vrstva byla oddělena, promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitany sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně (eluent : ethylacetát: methanol (95:5)  $\rightarrow$  methylenchlorid: methanol (9:1) za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(3-hydroxyazetidin-1-karbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-*terc.*butyldimethylsilyloxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (355 mg, výtěžek 66%) jako světle žluté pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8,23 (2H, d,  $J=8,7$  Hz), 7,66 (2H, d,  $J=8,7$  Hz), 7,44 (1H, s), 5,51 (1H, d,  $J=13,7$  Hz), 5,25 (1H, d,  $J=13,7$  Hz), 4,82 až 4,77 (1H, m), 4,71 až 4,65 (1H, m), 4,51 až 4,36 (4H, m), 4,31 až 4,23 (3H, m), 4,07 až 3,96 (3H, m), 3,29 (1H, dd,  $J=2,4, 7,0$  Hz), 3,20 (1H, dq,  $J=9,2, 7,1$  Hz), 1,38 (3H, d,  $J=6,3$  Hz), 1,27 (3H, d,  $J=7,1$  Hz).

(2) (1R,5S,6S)-2-{1-[4-(3-hydroxyazetidin-1-karbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl

p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(3-hydroxyazetidin-1-karbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-*terc*.butyldimethylsilyloxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (350 mg, 0,568 mmol) (získaný podle popisu v příkladu 47(1)) ve směsi tetrahydrofuranu (18 ml) a destilované vody (18 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 10% paladia na aktivním uhlí (350 mg) při teplotě místnosti 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována a do filtrátu byl přidán hydrogenuhličitán sodný (48 mg), ethylacetát a destilovaná voda. Směs byla třepána v dělicí nálevce. Vodná vrstva byla oddělena a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl chromatograficky čištěn na koloně Cosmosil (eluent : destilovaná voda → destilovaná voda:acetonitril (9:1)), a eluát byl lyofylozován za vzniku požadované sloučeniny (1R,5S,6S)-2-{1-[4-(3-hydroxyazetidin-1-karbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl (118 mg, výtěžek 42%) jako bílé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{D}_2\text{O}$ , TSP):  $\delta$  (ppm) 7,33 (1H, s), 4,78 až 4,67 (2H, m), 4,56 (2H, t,  $J=8,0$  Hz), 4,45 až 4,31 (3H, m), 4,25 (1H, dq,  $J=6,3, 6,3$  Hz), 4,20 (1H, dd,  $J=2,3, 9,0$  Hz), 4,10 až 4,03 (2H, m), 3,97 (1H, dd,  $J=3,7, 11,5$  Hz), 3,44 (1H, dd,  $J=2,3, 6,3$  Hz), 3,25 (1H, dq,  $J=9,0, 7,2$  Hz), 1,30 (3H, d,  $J=6,3$  Hz), 1,20 (3H, d,  $J=7,2$  Hz).

IR (KBr): 1749, 1603, 1540, 1452, 1394, 1306  $\text{cm}^{-1}$

Hmotnostní spektrum ( $\text{FAB}^+$ ):  $m/z$ : 503  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Hmotnostní spektrum vysokého rozlišení ( $\text{FAB}^+$ ): počítána  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2\text{Na}$ : 503,1035, Nalezena: 503,1040  $[\text{M}+\text{H}]^+$

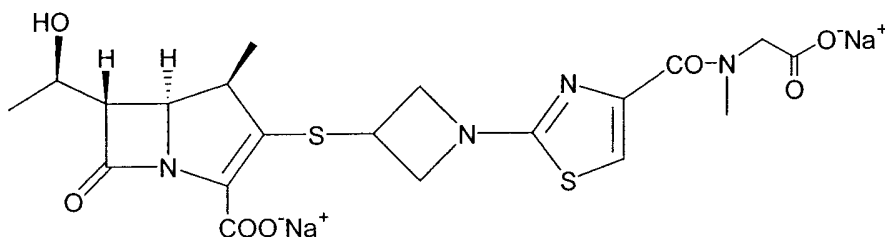
Elementární analýza:  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2\text{Na} \cdot 8/3\text{H}_2\text{O}$

Vypočítána : C, 43,63 % H, 5,19 % N, 10,18 % S, 11,65 %

Nalezena: C, 44,04 % H, 4,93 % N, 9,86 % S, 11,30 %

#### Příklad 48

(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(N-karboxymethyl-N-methylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, disodná sůl



(1) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(N-methyl-N-p-nitrobenzyloxykarbonylmethylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do roztoku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(N-methyl-N-p-nitrobenzyloxykarbonylmethylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-*terc.*butyldimethylsilyloxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (997 mg, 1,15 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 43(3)) v tetrahydrofuranu (50 ml) byla přidána kyselina octová (0,2 ml, 3,44 mmol) a 1 M tetrabutylamoniumfluorid v roztoku tetrahydrofuranu (3,44 ml, 3,44 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána při teplotě místnosti 2 dny. Po zkontrolování doběhnutí reakce, ethylacetát a nasycený vodný hydrogenuhlíčitan sodný byl přidán do reakční směsi. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a ethylacetátová vrstva byla oddělena, promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně (eluent : ethylacetát → ethylacetát: methanol (19:1)) za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(N-methyl-N-p-nitrobenzyloxykarbonylmethylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (413 mg, výtěžek 47%) jako světle žluté pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) 8,32 až 8,10 (4H, m), 7,75 až 7,60 (2H, m), 7,60 až 7,45 (2H, m), 7,75 (0,5H, s), 7,41 (0,5H, s), 5,51 (1H, d,  $J = 13,6$  Hz), 5,38 až 5,20 (3H, m obsahující 5,26 (1H, d,  $J = 13,6$  Hz)), 4,75 až 3,71 (9H, m obsahující 4,36 (1H, s), 4,56 až 4,46 (1H, m), 3,93 až 3,83 (1H, m)), 3,45 až 3,05 (4H, m obsahující 3,36 (0,9H, s), 3,16 (2,1H, s)), 3,29 (1H, d,  $J = 6,3$  Hz), 1,38 (3H, d,  $J = 6,1$  Hz), 1,33 až 1,20 (3H, m).

(2) (1R,5S,6S)-2-{1-[4-(N-karboxymethyl-N-methylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylové kyseliny, disodná sůl

p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(N-methyl-N-p-nitrobenzyloxykarbonylmethylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (413 mg, 0,54 mmol) (získaný podle popisu v příkladu 48(1)) ve směsi tetrahydrofuranu

(20 ml) a destilované vody (20 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 7,5% paladia na aktivním uhlí (413 mg) při teplotě místnosti 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována a do filtrátu byl přidán hydrogenuhlíčan sodný (91 mg), ethylacetát a destilovaná voda. Směs byla třepána v dělicí nálevce. Vodná vrstva byla oddělena a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl chromatograficky čištěn na koloně Cosmosil (eluent : destilovaná voda) a eluát byl lyofylizován za vzniku požadované sloučeniny (1R,5S,6S)-2-{1-[4-(N-karboxymethyl-N-methylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylové kyseliny, disodná sůl (126 mg, výtěžek 43%) jako bílé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{D}_2\text{O}$ , TSP):  $\delta$  (ppm) 7,18 (0,6H, s), 7,03 (0,4H, s), 4,41 až 4,32 (0,2H, m), 4,25 (1H, kvint.,  $J = 6,3$  Hz), 4,15 až 3,98 (4H, m), 3,43 (1H, dd,  $J = 6,3, 2,2$  Hz), 3,26 (1H, kvint.,  $J = 8,2$  Hz), 3,11 (1,2H, s), 3,06 (1,8H, s), 1,30 (3H, d,  $J = 6,4$  Hz), 1,20 (3H, d, 7,1 Hz).

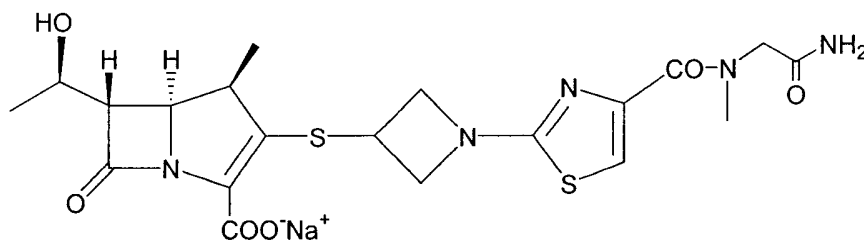
IR (KBr): 3389,3, 1748,2, 1605,4, 1541,8, 1469,5, 1394,3  $\text{cm}^{-1}$

Hmotnostní spektrum ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z$ : 519  $[\text{M-Na}+2\text{H}]^+$

Hmotnostní spektrum vysokého rozlišení ( $\text{ESI}^+$ ): počítána  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}_2\text{Na}$ : 519,0984, Nalezena: 519,0956  $[\text{M-Na}+2\text{H}]^+$

#### Příklad 49

(1R,5S,6S)-2-[1-(4-N-karbamoylmethyl-N'-methyl-karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl



(1) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(N-karbamoylmethyl-N-methylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do roztoku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(N-karbamoylmethyl-N-methylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-*terc.* butyldimethylsilyloxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (932 mg, 1,27 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 44(2)) v tetrahydrofuranu (50 ml) byla přidána kyselina octová (0,22 ml, 3,81 mmol) a 1 M tetrabutylamoniumfluorid v roztoku tetrahydrofuranu (3,81 ml, 3,81 mmol) v ledové lázni a směs

byla míchána při teplotě místnosti 2 dny. Po zkontrolování doběhnutí reakce, ethylacetát a nasycený vodný hydrogenuhlíčan sodný byl přidán do reakční směsi. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a ethylacetátová vrstva byla oddělena, promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně (eluent : ethylacetát → ethylacetát: methanol (10:1)) za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(N-karbamoylmethyl-N-methylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (424 mg, výtěžek 53%) jako světle žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,23 (2H, d, J= 7,8 Hz), 7,66 (2H, d, J= 7,8 Hz), 7,36 (0,2H, s), 7,24 (0,8H, s), 5,51 (1H, d, J= 13,7 Hz), 5,25 (1H, d, J= 13,7 Hz), 4,59 až 4,39 (2H, m), 4,39 až 3,94 (7H, m), 3,36 (0,6H, s), 3,29 (1H, dd, J= 6,9, 3,3 Hz), 3,25 až 3,14 (1H, m), 3,11 (2,4H, s), 1,38 (3H, d, J= 6,1 Hz), 1,26 (3H, d, J= 7,1 Hz).

(2) (1R,5S,6S)-2-{1-[4-(N-karbamoylmethyl-N-methylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(N-karbamoylmethyl-N-methylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (424 mg, 0,67 mmol) (získaný podle popisu v příkladu 49(1)) ve směsi tetrahydrofuranu (20 ml) a destilované vody (20 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 7,5% paladia na aktivním uhlí (424 mg) při teplotě místnosti 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována a do filtrátu byl přidán hydrogenuhlíčan sodný (57 mg), ethylacetát a destilovaná voda. Směs byla třepána v dělicí nálevce. Vodná vrstva byla oddělena a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl chromatograficky čištěn na koloně Cosmosil (eluent : destilovaná voda → 2% acetonitril v destilované vodě → 4% acetonitril v destilované vodě) a eluát byl lyofylizován za vzniku požadované sloučeniny (1R,5S,6S)-2-{1-[4-(N-karbamoylmethyl-N-methylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl (115 mg, výtěžek 33%) jako bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, D<sub>2</sub>O, TSP): δ (ppm) 7,22 (0,5H, s), 7,20 (0,5H, s), 4,55 (2H, dd, J= 17,4, 8,4 Hz), 4,41 až 4,32 (1H, m), 4,25 (1H, kvint., J= 6,3 Hz), 4,23 až 4,18 (3H, m obsahující 4,22 (2H, s)), 4,05 (2H, ddd, J= 17,3, 8,8, 4,9 Hz), 3,44 (1H, dd, J= 6,2, 2,4 Hz), 3,31 až 3,20 (1H, m), 3,18 (1,5H, s), 3,09 (1,5H, s), 1,30 (3H, d, J= 6,4 Hz), 1,20 (3H, d, 7,1 Hz).

IR (KBr): 3384,5, 1748,2, 1681,6, 1603,5, 1539,9, 1469,5, 1397 2, 1310,4 cm<sup>-1</sup>

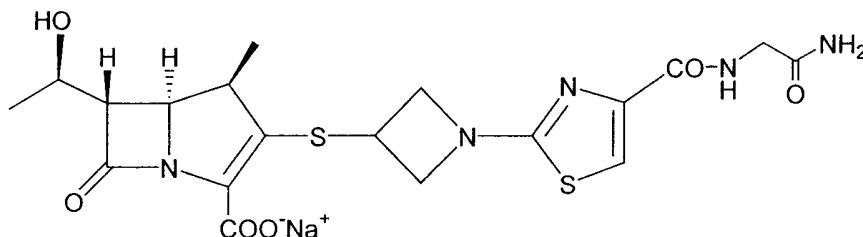
Hmotnostní spektrum (FAB<sup>+</sup>): m/z: 518 [M+H]<sup>+</sup>



Hmotnostní spektrum vysokého rozlišení (ESI<sup>+</sup>):počítána C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>Na: 518,1144,  
Nalezena: 518,1168[M+H]<sup>+</sup>

#### Příklad 50

(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(karbamoylmethyl-karbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-  
-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl



(1) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(karbamoylmethyl-karbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do roztoku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(karbamoylmethyl-karbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-*terc.* butyldimethylsilyloxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (428,6 mg, 0,6 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 45(2)) v tetrahydrofuranu (21 ml) byla přidána kyselina octová (0,11 ml, 1,9 mmol) a 1 M tetrabutylamoniumfluorid v roztoku tetrahydrofuranu (1,8 ml, 1,8 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána při teplotě místnosti 3 dny. Po zkontrolování doběhnutí reakce, ethylacetát a nasycený vodný hydrogenuhličitán sodný byl přidán do reakční směsi. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a ethylacetátová vrstva byla oddělena, promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně (eluent : ethylacetát: methanol (8:1)) za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(karbamoylmethyl-karbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (310,5 mg, výtěžek 85%) jako světle žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 8,24 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,96 (1H, t, J=5,7 Hz), 7,72 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,50 (1H, s), 7,40 (1H, br s), 7,08 (1H, br s), 5,46 (1H, d, J=13,9 Hz), 5,32 (1H, d, J=13,9 Hz), 5,09 (1H, d, J=5,1 Hz), 4,58 až 4,40 (3H, m), 4,22 (1H, dd, J=9,2, 2,7 Hz), 4,01 až 3,96 (3H, m), 3,81 (2H, d, J=5,7 Hz), 3,44 až 3,30 (2H, m), 1,16 (3H, d, J=6,6 Hz), 1,14 (3H, d, J=7,3 Hz).

(2) (1R,5S,6S)-2-{1-[4-(karbamoylmethyl-karbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl

p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(karbamoylmethyl-karbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (310,5 mg, 0,5 mmol) (získaný podle popisu v příkladu 50(1)) ve směsi tetrahydrofuranu (15,5 ml) a destilované vody (7,8 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 20% hydroxidu paladia na aktivním uhlí (360 mg) ve vodní lázni (35°C) 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována a do filtrátu byl přidán hydrogenuhličitan sodný (42,3 mg), ethylacetát a destilovaná voda. Směs byla třepána v dělicí nálevce. Vodná vrstva byla oddělena a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl chromatograficky čištěn na koloně Cosmosil (eluent : destilovaná voda → 5% acetonitril v destilované vodě → 10% acetonitril v destilované vodě) a eluát byl lyofylizován za vzniku požadované sloučeniny (1R,5S,6S)-2-{1-[4-(karbamoylmethyl-karbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl (157 mg, výtěžek 62%) jako bílé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) 7,43 (1H, s), 4,45 (2H, t,  $J=7,8$  Hz), 4,28 až 4,18 (1H, m), 4,13 (1H, kvintet,  $J=5,9$  Hz), 4,08 (1H, dd,  $J=9,3, 2,3$  Hz), 4,00 až 3,92 (4H, m), 3,31 (1H, dd,  $J=5,9, 2,3$  Hz), 3,14 (1H, dq,  $J=9,3, 7,8$  Hz), 1,13 (3H, d,  $J=5,9$  Hz), 1,08 (3H, d,  $J=7,8$  Hz).

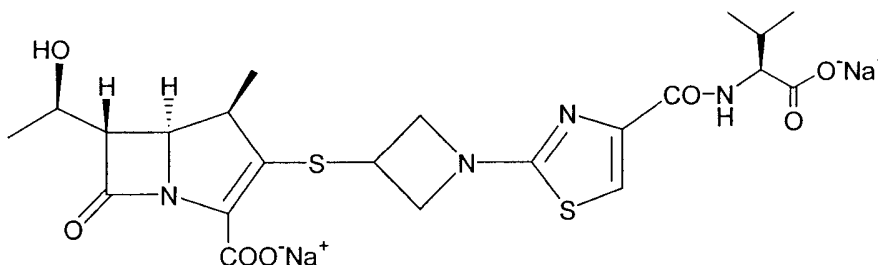
IR (KBr): 3384, 1748, 1660, 1600, 1549, 1492, 1471, 1394, 1315, 1264  $\text{cm}^{-1}$

Hmotnostní spektrum ( $\text{FAB}^+$ ): 504  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Hmotnostní spektrum vysokého rozlišení ( $\text{FAB}^+$ ): počítána  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_6\text{N}_5\text{S}_2\text{Na}$ : 504,0988, Nalezena: 504,1018  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### Příklad 51

(1R,5S,6S)-2-{1-[4-((1S)-1-karboxyl-2-methylpropylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, disodná sůl



(1) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(1-{4-[(1S)-2-methyl-1-(p-nitrobenzyloxykarboyl)propylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-yl)thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do roztoku *p*-nitrobenzyl-(1*R*,5*S*,6*S*)-2-(1-{4-[(1*S*)-2-methyl-1-(*p*-nitrobenzyloxykarbo-  
yl)propylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-yl)thio-6-[(*R*)-1-*tert*.butyldimethylsilyloxy-  
ethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (1,15g, 1,29 mmol) (získaného podle popisu v  
referenčním příkladu 46(3)) v tetrahydrofuranu (58 ml) byla přidána kyselina octová (222μl,  
3,87 mmol) a 1 M tetrabutylamoniumfluorid v roztoku tetrahydrofuranu (3,87 ml, 3,87 mmol) v  
ledové lázni a směs byla míchána při teplotě místnosti 2 dny. Po zkontrolování doběhnutí reakce,  
ethylacetát a nasycený vodný chlorid sodný byl přidán do reakční směsi. Výsledná směs byla  
třepána v dělicí nálevce a ethylacetátová vrstva byla oddělena, promyta nasyceným vodným  
roztokem hydrogenuhlčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena  
přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn  
chromatograficky na silikagelové koloně (eluent : *n*-hexane: ethylacetát (1:2) → ethylacetát) za  
vzniku *p*-nitrobenzyl-(1*R*,5*S*,6*S*)-2-(1-{4-[(1*S*)-2-methyl-1-(*p*-nitrobenzyloxykarboxyl)propyl-  
karbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-yl)thio-6-[(*R*)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-  
-3-karboxylátu (377 mg, výtěžek 37%) jako světle žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,23 (2H, d, J=8,8 Hz), 8,22 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,66  
(2H, d, J=8,8 Hz), 7,58 až 7,55 (1H, br s), 7,54 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,45 (1H, s), 5,51 (1H, d,  
J=13,5 Hz), 5,28 (2H, s), 5,26 (1H, d, J=13,5 Hz), 4,74 (1H, dd, J=5,1, 8,8 Hz), 4,53 až 4,47 (2H,  
m), 4,32 až 4,26 (3H, m), 4,10 až 4,05 (2H, m), 3,30 (1H, dd, J=2,9, 6,6 Hz), 3,22 (1H, dq,  
J=9,5, 6,6 Hz), 2,32 až 2,24 (1H, m), 1,39 (3H, d, J=5,8 Hz), 1,28 (3H, d, J=6,6 Hz), 1,00 (3H, d,  
J=7,3 Hz), 0,97 (3H, d, J=7,3 Hz).

(2) (1*R*,5*S*,6*S*)-2-{1-[4-((1*S*)-1-karboxyl-2-methylpropylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-  
yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(*R*)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,  
disodná sůl

*p*-Nitrobenzyl-(1*R*,5*S*,6*S*)-2-(1-{4-[(1*S*)-2-methyl-1-(*p*-nitrobenzyloxykarboyl)-propyl-  
karbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-yl)thio-6-[(*R*)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-  
-3-karboxylát (370 mg, 0,465 mmol) (získaný podle popisu v příkladu 51(1)) ve směsi  
tetrahydrofuranu (19 ml) a destilované vody (19 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti  
10% paladia na aktivním uhlí (370 mg) při teplotě místnosti 3 hodiny. Po zkontrolování  
doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována a do filtrátu byl přidán hydrogenuhlčitan sodný  
(80 mg), ethylacetát a destilovaná voda. Směs byla třepána v dělicí nálevce. Vodná vrstva byla  
oddělena a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl chromatograficky čištěn na koloně  
Cosmosil (eluent : destilovaná voda → destilovaná voda:acetonitril (96:4)) a eluát byl  
lyofylizován za vzniku požadované sloučeniny (1*R*,5*S*,6*S*)-2-{1-[4-((1*S*)-1-karboxyl-2-methyl-

propylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylové kyseliny, disodná sůl (165 mg, výtěžek 63%) jako bílé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{D}_2\text{O}$ , TSP):  $\delta$  (ppm) 7,51 (1H, s), 4,59 (2H, dt,  $J=8,0$ , 5,6 Hz), 4,40 až 4,34 (1H, m), 4,29 až 4,23 (2H, m), 4,20 (1H, dd,  $J=2,4$ , 9,0 Hz), 4,10 (2H, dt,  $J=9,0$ , 5,2 Hz), 3,44 (1H, dd,  $J=2,4$ , 6,4 Hz), 3,27 (1H, dq,  $J=9,0$ , 7,2 Hz), 2,28 až 2,16 (1H, m), 1,30 (3H, d,  $J=6,2$  Hz), 1,20 (3H, d,  $J=7,2$  Hz), 0,98 (3H, d,  $J=6,8$  Hz), 0,95 (3H, d,  $J=6,8$  Hz).

IR (KBr): 1749, 1599, 1547, 1491, 1471, 1400, 1314, 1292, 1264  $\text{cm}^{-1}$

Hmotnostní spektrum ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z$ : 591  $[\text{M}+\text{Na}]^+$

Hmotnostní spektrum vysokého rozlišení ( $\text{ESI}^+$ ): počítána  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}_2\text{Na}_2$ : 591,0936, Nalezena: 591,0952 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

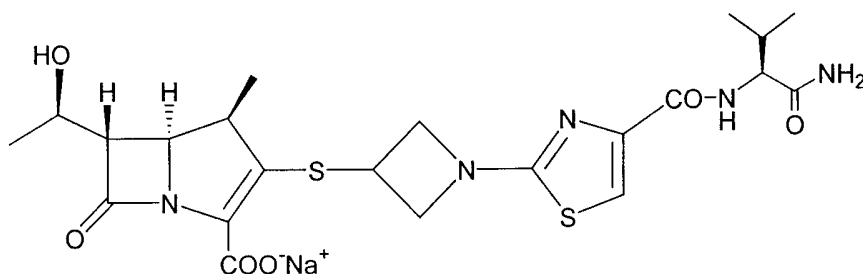
Elementární analýza:  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}_2\text{Na}_2 \cdot 8/3\text{H}_2\text{O}$

Vypočítána : C, 42,85% H, 5,12% N, 9,09% S, 10,40%

Nalezena: C, 42,78% H, 5,33% N, 9,14% S, 10,12%

#### Příklad 52

(1R,5S,6S)-2-{1-[4-((1S)-1-karbamoyl-2-methyl-propylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl



(1) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-[4-((1S)-1-karbamoyl-2-methyl-propylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do roztoku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-[4-((1S)-1-karbamoyl-2-methylpropyl-karbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-*terc*.butyldimethylsilyloxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (930 mg, 1,20 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 47(3)) v tetrahydrofuranu (47 ml) byla přidána kyselina octová (206  $\mu\text{l}$ , 3,60 mmol) a 1 M tetrabutylamoniumfluorid v roztoku tetrahydrofuranu (3,60 ml, 3,60 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána při teplotě místnosti 2 dny. Po zkontrolování doběhnutí reakce, ethylacetát a voda byl přidán do reakční směsi. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a ethylacetátová vrstva byla oddělena, promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným

vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně (eluent : ethylacetát → ethylacetát: methanol (95:5)) za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-[4-((1S)-1-karbamoyl-2-methyl-propylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (383 mg, výtěžek 48%) jako světle žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,23 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,66 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,61 až 7,56 (1H, br d, J=9,5 Hz), 6,05 až 6,01 (1H, br s), 5,51 (1H, d, J=13,5 Hz), 5,43 až 5,39 (1H, br s), 5,26 (1H, d, J=13,5 Hz), 4,54 až 4,47 (2H, m), 4,38 až 4,33 (1H, m), 4,32 až 4,25 (2H, m), 4,10 až 4,04 (2H, m), 3,30 (1H, dd, J=6,6, 2,9 Hz), 3,22 (1H, dq, J=9,5, 7,3 Hz), 2,33 až 2,24 (1H, m), 1,38 (3H, d, J=5,9 Hz), 1,28 (3H, d, J=7,3 Hz), 1,03 (3H, d, J=6,6 Hz), 10,1 (3H, d, J=6,6 Hz).

(2) (1R,5S,6S)-2-{1-[4-((1S)-1-karbamoyl-2-methyl-propylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl

p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-[4-((1S)-1-karbamoyl-2-methyl-propylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (380 mg, 0,577 mmol) (získaný podle popisu v příkladu 52(1)) ve směsi tetrahydrofuranu (19 ml) a destilované vody (19 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 10% paladia na aktivním uhlí (380 mg) při teplotě místnosti 3 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována a do filtrátu byl přidán hydrogenuhlíčan sodný (48 mg), ethylacetát a destilovaná voda. Směs byla třepána v dělicí nálevce. Vodná vrstva byla oddělena a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl chromatograficky čištěn na koloně Cosmosil (eluent : destilovaná voda → destilovaná voda:acetonitril (81:9)), a eluát byl lyofylizován za vzniku požadované sloučeniny (1R,5S,6S)-2-{1-[4-((1S)-1-karbamoyl-2-methylpropylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl (170 mg, výtěžek 54%) jako bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, D<sub>2</sub>O, TSP): δ (ppm) 7,55 (1H, s), 4,58 (2H, t, J=8,2 Hz), 4,40 až 4,34 (1H, m), 4,29 (1H, d, J=6,9 Hz), 4,25 (1H, dq, J=6,2, 6,4 Hz), 4,20 (1H, dd, J=2,4, 9,0 Hz), 4,09 (2H, dt, J=9,0, 4,6 Hz), 3,43 (1H, dd, J=2,4, 6,2 Hz), 3,26 (1H, dq, J=9,0, 7,2 Hz), 2,26 až 2,16 (1H, m), 1,30 (3H, d, J=6,4 Hz), 0,20 (3H, d, J=7,2 Hz), 1,02 (6H, d, J=6,8 Hz).

IR (KBr): 1749, 1662, 1603, 1545, 1490, 1471, 1394, 1316, 1293, 1260 cm<sup>-1</sup>

Hmotnostní spektrum (FAB<sup>+</sup>): m/z: 546 [M+H]<sup>+</sup>

Hmotnostní spektrum vysokého rozlišení (ESI<sup>+</sup>): počítána C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>SNaz: 568,1276,  
Nalezena: 568,1271[M+Na]<sup>+</sup>

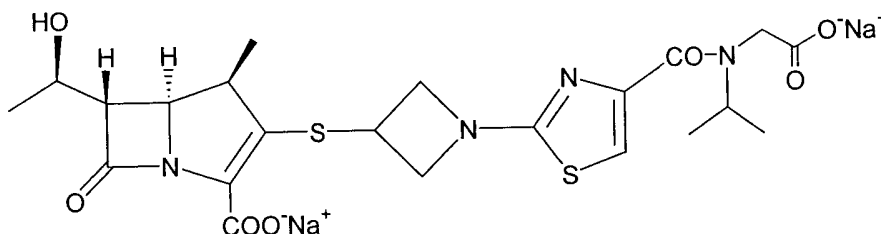
Elementární analýza: C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>SNaz·3H<sub>2</sub>O

Vypočítána : C, 44,07 % H, 5,72 % N, 11,68 % S, 10,69 %

Nalezena: C, 44,17 % H, 6,18 % N, 11,84 % S, 10,67 %

#### Příklad 53

(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(N-karboxymethyl-N-isopropylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylové kyseliny, disodná sůl



(1) Do roztoku 3-acetylthio-1-{4-[N-isopropyl-N-(p-nitrobenzyloxykarbonylmethyl)-karbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (312 mg, 0,63 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 48) v dimethylformamidu (9 ml) byl přidán hydrazinacetát (70 mg, 0,76 mmol) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl roztok p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(difenylfosforyloxy)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (452 mg, 0,76 mmol) v acetonitrilu (20 ml) přidán po kapkách do výsledné směsi v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou, následován přidáním diisopropylethylaminu (0,44 ml, 2,52 mmol). Směs byla míchána 4 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce, ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného byl přidán do reakční směsi. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a ethylacetátová vrstva byla oddělena, promyta 0,5M kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně (eluent: ethylacetát → ethylacetát: methanol (20:1)) za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(1-{4-[N-isopropyl-N-(p-nitrobenzyloxykarbonylmethyl)-karbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-yl)thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (193 mg, výtěžek 39%) jako světle žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,23 (4H, d, J= 8,9 Hz), 7,66 (2H, d, J= 8,9 Hz), 7,56 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,43 až 7,32 (1,4H, m), 7,15 (0,6H, br s), 5,51 (1H, d, J= 13,8 Hz), 5,28

(1,2H, br s), 5,25 (1H, d,  $J = 13,8$  Hz), 5,20 (0,8H, br s), 5,05 až 4,65 (0,4H, m), 4,85 až 4,65 (0,6H, m), 4,65 až 3,95 (8H, m obsahující 4,50 (2H, t,  $J = 7,4$  Hz), 4,11 (2H, t,  $J = 7,4$  Hz)), 3,93 až 3,75 (1H, m), 3,29 (1H, dd,  $J = 6,6, 2,0$  Hz), 3,25 až 3,08 (1H, m), 1,38 (3H, d,  $J = 6,4$  Hz), 1,35 (3H, d,  $J = 7,2$  Hz), 1,20 (6H, br s).

(2) (1R,5S,6S)-2-{1-[4-(N-karboxymethyl-N-isopropylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, disodná sůl

p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-1-{4-[N-isopropyl-N-(p-nitrobenzyloxykarbonylmethyl)-karbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (193 mg, 0,24 mmol) (získaný podle popisu v příkladu 53(1)) ve směsi tetrahydrofuranu (9 ml) a destilované vody (9 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 7,5% paladia na aktivním uhlí (193 mg) ve vodní lázni (35°C) 3 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována a do filtrátu byl přidán hydrogenuhlíčitán sodný (40 mg), ethylacetát a destilovaná voda. Směs byla třepána v dělicí nálevce. Vodná vrstva byla oddělena, promyta výše uvedenými smíchanými rozpouštědly a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl chromatograficky čištěn na koloně Cosmosil (eluent : destilovaná voda), a eluát byl lyofylizován za vzniku požadované sloučeniny (1R,5S,6S)-2-{1-[4-(karboxymethylisopropylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylové kyseliny, disodná sůl (63 mg, výtěžek 45%) jako bílé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) 7,08 (0,6H, br s), 7,04 (0,4H, br s), 4,70 až 4,69 (0,2H, m), 4,53 (2H, d,  $J = 8,0$  Hz), 4,42 až 4,31 (1H, m), 4,18 až 4,09 (0,8H, m), 4,25 (1H, kvint.,  $J = 6,4$  Hz), 4,20 (1H, d,  $J = 9,1$  Hz), 4,09 až 4,02 (2H, m), 3,95 (2H, d,  $J = 5,8$  Hz), 3,43 (1H, dd,  $J = 6,4, 0,8$  Hz), 3,26 (1H, kvint.,  $J = 7,6$  Hz), 1,31 (3H, d,  $J = 6,4$  Hz), 1,26 až 1,10 (9H, m).

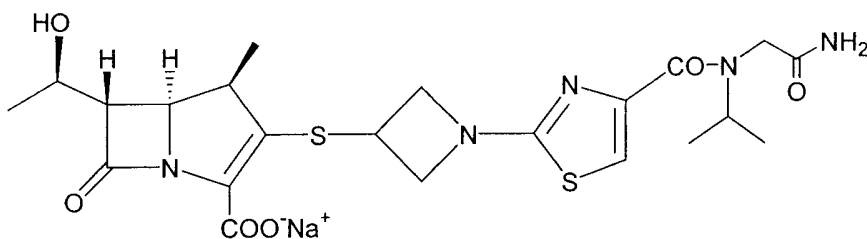
IR (KBr): 3398,0, 1749,1, 1603,5, 1539,9, 1467., 1453,1, 1392,4, 1310,4, 1277,6  $\text{cm}^{-1}$

Hmotnostní spektrum ( $\text{FAB}^+$ ):  $m/z$ : 569  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Hmotnostní spektrum vysokého rozlišení ( $\text{FAB}^+$ ): počítána  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{O}_7\text{N}_4\text{S}_2\text{Na}_2$ : 569,1116,  
Nalezena: 569,1119  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### Příklad 54

(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(N-karbamoylmethyl-N-isopropylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl



(1) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(N-karbamoylmethyl-N-isopropylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do roztoku 3-acetylthio-1-[4-(N-karbamoylmethyl-N-isopropylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidinu (347 mg, 0,97 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 49) v dimethylformamidu (10 ml) byl přidán hydrazinacetát (108 mg, 1,17 mmol) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl roztok p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(difenylfosforyloxy)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (696 mg, 1,17 mmol) v acetonitrilu (20 ml) přidán po kapkách do výsledné směsi v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou, následován přidáním diisopropylethylaminu (0,68 ml, 3,88 mmol). Směs byla míchána přes noc při postupném zvyšování teploty na teplotu místnosti. Po zkontrolování doběhnutí reakce, ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného byl přidán do reakční směsi. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a ethylacetátová vrstva byla oddělena, promyta 0,5M kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně (eluent: ethylacetát: methanol (10:1) za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(N-karbamoylmethyl-N-isopropylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (359 mg, výtěžek 56%) jako světle žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,22 (2H, d, J= 8,6 Hz), 7,66 (2H, d, J= 8,6 Hz), 7,05 až 6,72 (1H, m), 5,51 (1H, d, J= 13,8 Hz), 5,25 (1H, d, J= 13,8 Hz), 4,80 až 4,45 (1H, m), 4,45 až 4,35 (2H, m), 4,35 až 4,17 (3H, m), 4,03 (4H, m), 3,29 (1H, dd, J= 7,0, 2,5 Hz), 3,25 až 3,05 (1H, m), 1,38 (3H, d, J= 6,3 Hz), 1,33 až 0,98 (9H, m obsahující 1,25 (3H, d, J= 7,1 Hz)).

(2) (1R,5S,6S)-2-{1-[4-(N-karbamoylmethyl-N-isopropylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl

p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(N-karbamoylmethyl-N-isopropylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (359 mg, 0,55 mmol) (získaný podle popisu v příkladu 54(1)) ve směsi tetrahydrofuranu (12 ml) a



destilované vody (12 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 7,5% hydroxidu paladia (359 mg) ve vodní lázni (35°C) 3 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována a do filtrátu byl přidán hydrogenuhličitan sodný (46 mg), kyselina octová a destilovaná voda. Směs byla třepána v dělicí nálevce. Vodná vrstva byla oddělena a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl chromatograficky čištěn na koloně Cosmosil (eluent : destilovaná voda → 2% acetonitril v destilované vodě) a eluát byl lyofylozován za vzniku požadované sloučeniny (1R,5S,6S)-2-{1-[4-(N-karbamoylmethyl-N-isopropylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl (195 mg, výtěžek 65%) jako bílé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) 7,17 (0,2H, br s), 7,12 (0,8H, br s), 4,56 (2H, dd,  $J=17,4, 9,0$  Hz), 4,42 až 4,16 (4H, m obsahující 4,25 (1H, kvint.,  $J=6,3$  Hz), 4,21 (1H, dd,  $J=8,4, 2,3$  Hz), 4,09 až 3,97 (2H, m), 3,44 (1H, dd,  $J=6,3, 2,5$  Hz), 3,26 (1H, kvint.,  $J=8,4$  Hz), 1,30 (3H, d,  $J=6,4$  Hz), 1,25 až 1,08 (9H, m obsahující 1,19 (3H, d,  $J=6,7$  Hz)).

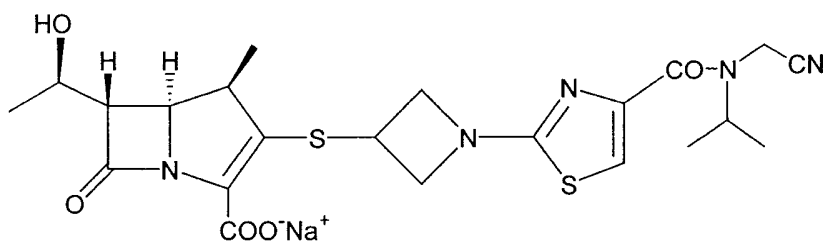
IR (KBr): 3404,7, 1749,1, 1681,6, 1605,4, 1538,0, 1468,5, 1448,3, 1395,2, 1306,5, 1277,6  $\text{cm}^{-1}$

Hmotnostní spektrum ( $\text{FAB}^+$ ):  $m/z$ : 546  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Hmotnostní spektrum vysokého rozlišení ( $\text{FAB}^+$ ): počítána  $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}_2\text{Na}$ : 546,1457, Nalezena: 546,1458  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### Příklad 55

(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(N-kyanomethyl-N-isopropylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl



(1) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(N-kyanomethyl-N-isopropylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do roztoku 3-acetylthio-1-[4-(N-kyanomethyl-N-isopropylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]-azetidinu (344 mg, 1,01 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 50) v dimethylformamidu (10 ml) byl přidán hydrazinacetát (112 mg, 1,22 mmol) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce

byl roztok p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(difenylfosforyloxy)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (725 mg, 1,22 mmol) v acetonitrilu (20 ml) přidán po kapkách do výsledné směsi v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou, následován přidáním diisopropylethylaminu (0,70 ml, 4,04 mmol). Směs byla míchána přes noc při postupném zvyšování teploty na teplotu místnosti. Po zkontrolování doběhnutí reakce, ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného byl přidán do reakční směsi. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a ethylacetátová vrstva byla oddělena, promyta 0,5M kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně (eluent: ethylacetát → ethylacetát: methanol (10:1) za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(N-kyanomethyl-N-isopropylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (245 mg, výtěžek 39%) jako světle žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,23 (2H, d, J= 8,7 Hz), 7,6 (2H, d, J= 8,7 Hz), 7,48 až 7,15 (1H, m), 5,51 (1H, d, J= 14,0 Hz), 5,26 (1H, d, J= 14,0 Hz), 4,86 (1H, kvint., J= 6,5 Hz), 4,72 až 3,76 (9H, m obsahující 4,52 (2H, t, J= 8,1 Hz), 4,27 (2H, dd, J= 6,6, 2,5 Hz)), 3,29 (1H, dd, J= 6,9, 2,5 Hz), 3,21 (1H, kvint., J= 9,3, 7,3 Hz), 1,38 (3H, d, J= 6,2 Hz), 1,35 až 1,20 (9H, m obsahující 1,25 (3H, d, J= 7,3 Hz)).

(2) (1R,5S,6S)-2-{1-[4-(N-kyanomethyl-N-isopropylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl

p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(N-kyanomethyl-N-isopropylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]-azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (245 mg, 0,39 mmol) (získaný podle popisu v příkladu 55(1)) ve směsi tetrahydrofuranu (12 ml) a destilované vody (12 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 7,5% paladia na aktivním uhlí (245 mg) ve vodní lázni (35°C) 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována a do filtrátu byl přidán hydrogenuhličitan sodný (33 mg), ethylacetát a destilovaná voda. Směs byla třepána v dělicí nálevce. Vodná vrstva byla oddělena, promyta výše uvedeným směsným rozpouštědlem a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl chromatograficky čištěn na koloně Cosmosil (eluent : destilovaná voda → 2% acetonitril v destilované vodě → 4% acetonitril v destilované vodě → 6% acetonitril v destilované vodě) a eluát byl lyofylizován za vzniku požadované sloučeniny (1R,5S,6S)-2-{1-[4-(N-kyanomethyl-N-

-isopropylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl (87 mg, výtěžek 42%) jako bílé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) 7,20 (1H, br s), 4,58 (2H, t,  $J = 8,0$  Hz), 4,49 až 4,31 (3H, m obsahující 4,41 (2H, s)), 4,25 (1H, kvint.,  $J = 6,3$  Hz), 4,21 (1 H, dd,  $J = 9,0, 2,3$  Hz), 4,19 až 3,80 (3H, m obsahující 4,07 (2H, dd,  $J = 8,6, 4,9$  Hz), 3,44 (1H, dd,  $J = 6,3, 2,4$  Hz), 3,26 (1H, dq,  $J = 9,0, 7,2$  Hz), 1,43 až 1,25 (9H, m obsahující 1,31 (3H, d,  $J = 6,4$  Hz), 1,20 (3H, d,  $J = 7,2$  Hz)).

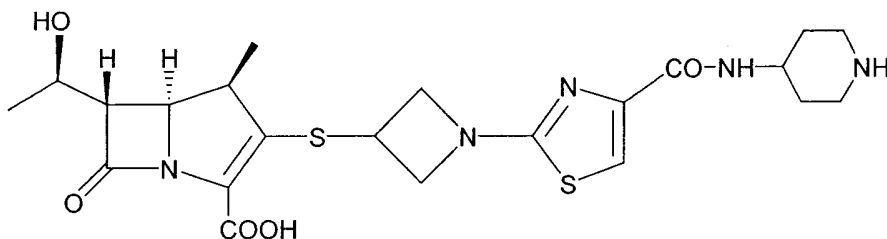
IR (KBr): 3398,0, 1750,1, 1606,4, 1537,0, 1468,5, 1426,1, 1401,0, 1373,1, 1332,6, 1311,4, 1274,7  $\text{cm}^{-1}$

Hmotnostní spektrum ( $\text{FAB}^+$ ):  $m/z$ : 550  $[\text{M}+\text{Na}]^+$

Hmotnostní spektrum vysokého rozlišení ( $\text{FAB}^+$ ): počítána  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}_2\text{Na}_2$ : 550,1171, Nalezena: 550,1179  $[\text{M}+\text{Na}]^+$

#### Příklad 56

(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(piperidin-4-ylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylové kyseliny



(1) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(1-{4-[1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)-piperidin-4-ylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do roztoku 3-acetylthio-1-{4-[1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)-piperidin-4-ylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (260 mg, 0,500 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 51) v dimethylformamidu (13 ml) byl přidán hydrazinacetát (55 mg, 0,600 mmol) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl roztok p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(difenylfosforyloxy)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (297 mg, 0,500 mmol) v acetonitrilu (15 ml) přidán po kapkách do výsledné směsi v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou, následován přidáním diisopropylethylaminu (348  $\mu\text{l}$ , 2,00 mmol). Směs byla míchána přes noc při postupném zvyšování teploty na teplotu místnosti. Po zkontrolování doběhnutí reakce,

ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhlčitanu sodného byl přidán do reakční směsi. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a ethylacetátová vrstva byla oddělena, promyta 0,5 M kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně (eluent: ethylacetát → ethylacetát: methanol (9:1) za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(1-{4-[1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)-piperidin-4-ylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidín-3-yl)thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (348 mg, výtěžek 85%) jako světle žluté pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8,23 (4H, d,  $J=8,8$  Hz), 7,66 (2H, d,  $J=8,8$  Hz), 7,52 (2H, d,  $J=8,8$  Hz), 7,43 (1H, s), 7,05 až 7,01 (1H, br d,  $J=8,8$  Hz), 5,51 (1H, d,  $J=13,7$  Hz), 5,25 (1H, d,  $J=13,7$  Hz), 5,23 (2H, s), 4,52 až 4,46 (2H, m), 4,31 až 4,25 (3H, m), 4,23 až 4,04 (3H, m), 4,05 (2H, dt,  $J=8,8, 5,9$  Hz), 3,30 (1H, dd,  $J=2,4, 7,3$  Hz), 3,21 (1H, dq,  $J=6,8, 8,8$  Hz), 3,11 až 2,95 (2H, m), 2,07 až 2,00 (2H, m), 1,55 až 1,41 (2H, m), 1,38 (3H, d,  $J=6,8$  Hz), 1,28 (3H, d,  $J=5,9$  Hz).

(2) (1R,5S,6S)-2-{1-[4-(piperidin-4-ylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidín-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina

p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(1-{4-[1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)-piperidin-4-ylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidín-3-yl)thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (340 mg, 0,414 mmol) (získaný podle popisu v příkladu 56(1)) ve směsi tetrahydrofuranu (17 ml) a destilované vody (17 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 10% paladia na aktivním uhlí (340 mg) při teplotě místnosti 4,5 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována a do filtrátu byla přidána ethylacetát a destilovaná voda. Směs byla třepána v dělicí nálevce. Vodná vrstva byla oddělena a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl chromatograficky čištěn na koloně Cosmosil (eluent : destilovaná voda → destilovaná voda:acetonitril (8:2)) a eluát byl lyofylizován za vzniku požadované sloučeniny (1R,5S,6S)-2-{1-[4-(piperidin-4-ylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidín-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylové kyseliny (70 mg, výtěžek 33%) jako bílé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) 7,50 (1H, s), 4,55 (2H, t,  $J=8,2$  Hz), 4,36 až 4,29 (1H, m), 4,24 (1H, dq,  $J=6,2, 6,4$  Hz), 4,17 (1H, dd,  $J=2,2, 9,1$  Hz), 4,17 až 4,08 (1H, m), 4,03 (1H, dd,  $J=5,0, 8,3$  Hz), 3,53 (2H, dt,  $J=13,3, 3,1$  Hz), 3,43 (1H, dd,  $J=2,2, 6,2$  Hz), 3,25 (1H, dq,

$J=9,1, 7,2$  Hz), 3,17 (2H, dt,  $J=12,8, 2,9$  Hz), 2,20 (1H, dd,  $J=2,9, 14,2$  Hz), 1,93 až 1,80 (2H, m), 1,30 (3H, d,  $J=6,4$  Hz), 1,19 (3H, d,  $J=7,2$  Hz).

IR (KBr): 1754, 1658, 1602, 1545, 1385, 1315  $\text{cm}^{-1}$

Hmotnostní spektrum ( $\text{FAB}^+$ ):  $m/z$ : 508  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Hmotnostní spektrum vysokého rozlišení ( $\text{FAB}^+$ ): počítána  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}_2$ :508,1688, Nalezena: 508,1693 $[\text{M}+\text{H}]^+$

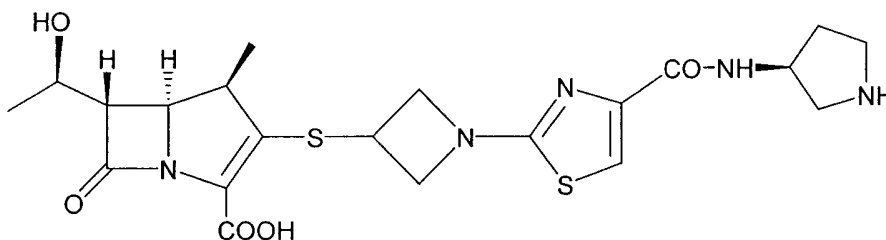
Elementární analýza:  $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

Vypočítána : C, 47,05 % H, 6,28 % N, 12,47 % S, 11,42 %

Nalezena: C, 47,07 % H, 6,38 % N, 12,37 % S, 11,14 %

#### Příklad 57

(1R,5S,6S)-2-{1-[4-((3S)-pyrrolidin-3-ylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina



(1) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(1-{4-[(3S)-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)-pyrrolidin-3-ylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-yl)thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do roztoku 3-acetylthio-1-{4-[(3S)-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)-pyrrolidin-3-ylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (280 mg, 0,554 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 52) v dimethylformamidu (14 ml) byl přidán hydrazinacetát (61 mg, 0,665 mmol) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl roztok p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(difenylfosforyloxy)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (329 mg, 0,554 mmol) v acetonitrilu (16 ml) přidán po kapkách do výsledné směsi v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou, následován přidáním diisopropylethylaminu (356  $\mu\text{l}$ , 2,22 mmol). Směs byla míchána přes noc při postupném zvyšování teploty na teplotu místnosti. Po zkontrolování doběhnutí reakce, ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného byl přidán do reakční směsi. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a ethylacetátová vrstva byla oddělena, promyta 0,5 M kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a

nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně (eluent: ethylacetát → ethylacetát: methanol (9:1)) za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(1-{4-[(3S)-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)-pyrrolidin-3-ylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-yl)-thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (399 mg, výtěžek 89%) jako světle žluté pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8,23 (2H, d,  $J=8,8$  Hz), 8,20 (2H, d,  $J=8,8$  Hz), 7,66 (2H, d,  $J=8,8$  Hz), 7,53 (2H, dd,  $J=8,8, 13,7$  Hz), 7,45 (1H, s), 7,17 až 7,12 (1H, br t,  $J=7,8$  Hz), 5,51 (1H, d,  $J=13,7$  Hz), 5,25 (1H, d,  $J=13,7$  Hz), 5,30 až 5,18 (2H, m), 4,68 až 4,59 (1H, m), 4,54 až 4,46 (2H, m), 4,32 až 4,24 (3H, m), 4,09 až 4,00 (2H, m), 3,84 až 3,76 (1H, m), 3,65 až 3,53 (2H, m), 3,46 až 3,40 (1H, m), 3,30 (1H, dd,  $J=2,9, 6,8$  Hz), 3,22 (1H, dq,  $J=8,8, 6,6$  Hz), 2,32 až 2,22 (1H, m), 2,09 až 1,94 (1H, m), 1,38 (3H, d,  $J=6,8$  Hz), 1,28 (3H, d,  $J=6,8$  Hz).

(2) (1R,5S,6S)-2-{1-[4-((3S)-pyrrolidin-3-ylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina

p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(1-{4-[(3S)-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)-pyrrolidin-3-ylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-yl)thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (390 mg, 0,483 mmol) (získaný podle popisu v příkladu 57(1)) ve směsi tetrahydrofuranu (20 ml) a destilované vody (20 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 20% hydroxidu paladia na aktivním uhlí (390 mg) při teplotě místnosti 4,5 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována a do filtrátu byla přidána ethylacetát a destilovaná voda. Směs byla třepána v dělicí nálevce. Vodná vrstva byla oddělena a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl chromatograficky čištěn na koloně Cosmosil (eluent : destilovaná voda → destilovaná voda:acetonitril (76:24)) a eluát byl lyofylizován za vzniku požadované sloučeniny (1R,5S,6S)-2-{1-[4-((3S)-pyrrolidin-3-ylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylové kyseliny (90 mg, výtěžek 38%) jako bílé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) 7,52 (1H, s), 4,69 až 4,62 (1H, m), 4,59 až 4,50 (2H, m), 4,37 až 4,39 (1H, m), 4,22 (1H, dq,  $J=6,4, 6,4$  Hz), 4,11 (1H, dd,  $J=2,4, 9,0$  Hz), 4,07 až 4,01 (2H, m), 3,65 až 3,55 (2H, m), 3,48 až 3,39 (3H, m), 3,21 (1H, dq,  $J=9,0, 7,2$  Hz), 2,50 až 2,40 (1H, m), 2,23 až 2,14 (1H, m), 1,30 (3H, d,  $J=6,4$  Hz), 1,18 (3H, d,  $J=7,2$  Hz).

IR (KBr): 1754, 1654, 1597, 1545, 1386, 1313  $\text{cm}^{-1}$

Hmotnostní spektrum ( $\text{FAB}^+$ ):  $m/z$ : 494  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Hmotnostní spektrum vysokého rozlišení (FAB<sup>+</sup>):počítána C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>:494,1532,  
Nalezena: 494,1529[M+H]<sup>+</sup>

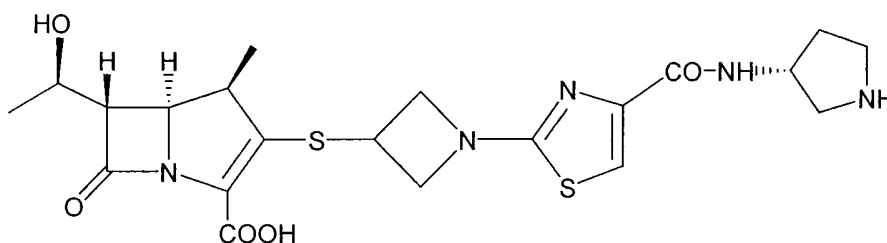
Elementární analýza: C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>·7/3H<sub>2</sub>O

Vypočítána : C, 47,09 % H, 5,96 % N, 13,08 % S, 11,97 %

Nalezena: C, 47,04% H, 5,95 % N, 13,04 % S, 11,83 %

#### Příklad 58

(1R,5S,6S)-2-{1-[4-((3R)-pyrrolidin-3-ylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina



(1) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(1-{4-[(3R)-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)-pyrrolidin-3-ylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-yl)thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do roztoku 3-acetylthio-1-{4-[(3R)-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)-pyrrolidin-3-ylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (280 mg, 0,554 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 53) v dimethylformamidu (14 ml) byl přidán hydrazinacetát (61 mg, 0,665 mmol) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl roztok p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(difenylfosforyloxy)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (329 mg, 0,554 mmol) v acetonitrilu (16 ml) přidán po kapkách do výsledné směsi v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou, následován přidáním diisopropylethylaminu (386 µl, 2,22 mmol). Směs byla míchána přes noc při postupném zvyšování teploty na teplotu místnosti. Po zkontrolování doběhnutí reakce, ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného byl přidán do reakční směsi. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a ethylacetátová vrstva byla oddělena, promyta 0,5 M kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně (eluent: ethylacetát → ethylacetát: methanol (9:1)) za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(1-{4-[(3R)-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)-pyrrolidin-3-ylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-

-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (416 mg, výtěžek 93%) jako světle žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,23 (2H, d, J=8,8 Hz), 8,19 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,66 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,53 (2H, dd, J=8,8, 15,6 Hz), 7,45 (1H, s), 7,17 až 7,11 (1H, br s), 5,51 (1H, d, J=13,8 Hz), 5,30 až 5,18 (3H, m), 4,67 až 4,58 (1H, m), 4,53 až 4,47 (2H, m), 4,32 až 4,23 (3H, m), 4,06 (2H, dt, J=8,8, 5,9 Hz), 3,81 až 3,76 (1H, m), 3,65 až 3,53 (2H, m), 3,47 až 3,40 (1H, m), 3,30 (1H, dd, J=2,9, 6,8 Hz), 3,22 (1H, dq, J=8,8, 7,8 Hz), 2,32 až 2,25 (1H, m), 2,09 až 1,95 (1H, m), 1,39 (3H, d, J=5,9 Hz), 1,28 (3H, d, J=7,8 Hz).

(2) (1R,5S,6S)-2-{1-[4-((3R)-pyrrolidin-3-ylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina

p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(1-{4-[(3R)-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)-pyrrolidin-3-ylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-yl)thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (410 mg, 0,508 mmol) (získaný podle popisu v příkladu 58(1)) ve směsi tetrahydrofuranu (21 ml) a destilované vody (21 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 20% hydroxidu paladia na aktivním uhlí (410 mg) při teplotě místnosti 4,5 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována a do filtrátu byla přidána ethylacetát a destilovaná voda. Směs byla třepána v dělicí nálevce. Vodná vrstva byla oddělena, promyta výše uvedeným směsným rozpouštědlem a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl chromatograficky čištěn na koloně Cosmosil (eluent : destilovaná voda → destilovaná voda:acetonitril (76:24)) a eluát byl lyofylozován za vzniku požadované sloučeniny (1R,5S,6S)-2-{1-[4-((3R)-pyrrolidin-3-ylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylové kyseliny (101 mg, výtěžek 41%) jako bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, D<sub>2</sub>O): δ (ppm) 7,52 (1H, s), 4,69 až 4,62 (1H, m), 4,60 až 4,52 (2H, m), 4,38 až 4,30 (1H, m), 4,24 (1H, dq, J=6,3, 6,3 Hz), 4,16 (1H, dd, J=2,3, 8,9 Hz), 4,09 až 4,02 (2H, m), 3,67 až 3,54 (2H, m), 3,49 až 3,40 (3H, m), 3,24 (1H, dq, J=8,9, 7,2 Hz), 2,49 až 2,40 (1H, m), 2,24 až 2,14 (1H, m), 1,30 (3H, d, J=6,3 Hz), 1,20 (3H, d, J=7,2 Hz).

IR (KBr): 1756, 1656, 1598, 1544, 1384, 1313 cm<sup>-1</sup>

Hmotnostní spektrum (FAB<sup>+</sup>): m/z: 494 [M+H]<sup>+</sup>

Hmotnostní spektrum vysokého rozlišení (FAB<sup>+</sup>): počítána C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>:494,1532, Nalezena: 494,1519[M+H]<sup>+</sup>

Elementární analýza: C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>·3H<sub>2</sub>O

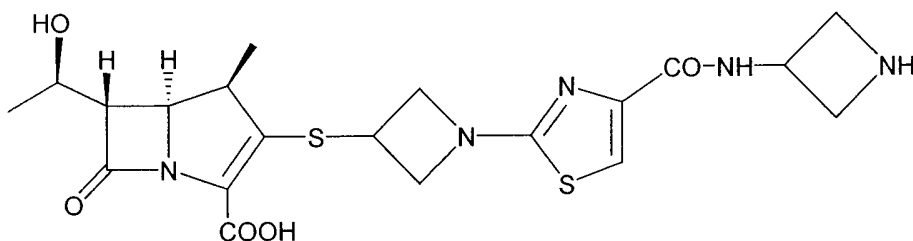
Vypočítána : C, 46,06 % H, 6,07 % N, 12,79 % S, 11,71 %



Nalezena: C, 46,35 % H, 5,75 % N, 12,82 % S, 11,68 %

#### Příklad 59

(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(azetidin-3-ylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina



(1) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(1-{4-[1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)-azetidin-3-ylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-yl)thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do roztoku 3-acetylthio-1-{4-[1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)-azetidin-3-ylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-yl}azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (484 mg, 0,814 mmol) v acetonitrilu (25 ml) přidán po kapkách do výsledné směsi v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou, následován přidáním diisopropylethylaminu (568 µl, 3,26 mmol). Směs byla míchána přes noc při postupném zvyšování teploty na teplotu místnosti. Po zkontrolování doběhnutí reakce, ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného byl přidán do reakční směsi. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a ethylacetátová vrstva byla oddělena, promyta 0,5 M kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně (eluent: ethylacetát → ethylacetát: methanol (9:1)) za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(1-{4-[1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)-azetidin-3-ylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-yl)thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (496 mg, výtěžek 77%) jako světle žluté pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,54 (1H, s), 8,23 (4H, d,  $J=8,8$  Hz), 8,22 (2H, d,  $J=8,8$  Hz), 7,66 (2H, d,  $J=8,8$  Hz), 7,52 (2H, d,  $J=8,8$  Hz), 7,52 až 7,47 (1H, m), 7,45 (1H, s),

5,51 (1H, d, J=13,9 Hz), 5,25 (1H, d, J=13,9 Hz), 4,90 až 4,80 (1H, m), 4,54 až 4,47 (2H, m), 4,47 až 4,38 (2H, m), 4,42 (2H, dd, J=8,8, 8,8 Hz), 4,13 až 4,25 (2H, m), 4,27 (1H, dd, J=2,2, 9,5 Hz), 4,09 až 3,96 (4H, m), 3,30 (1H, dd, J=2,2, 7,0 Hz), 3,21 (1H, dq, J=9,5, 6,6 Hz), 1,38 (3H, d, J=6,6 Hz), 1,28 (3H, d, J=5,9 Hz).

(2) (1R,5S,6S)-2-{1-[4-(azetidin-3-ylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina

p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(1-{4-[1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)-azetidin-3-ylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-yl)thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (490 mg, 0,617 mmol) (získaný podle popisu v příkladu 59(1)) ve směsi tetrahydrofuranu (25 ml) a destilované vody (25 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 20% hydroxidu paládia (490 mg) při teplotě místnosti 4,5 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována a do filtrátu byla přidána ethylacetát a destilovaná voda. Směs byla třepána v dělicí nálevce. Vodná vrstva byla oddělena a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl chromatograficky čištěn na koloně Cosmosil (eluent : destilovaná voda → destilovaná voda:acetonitril (76:24)) a eluát byl lyofylizován za vzniku požadované sloučeniny (1R,5S,6S)-2-{1-[4-(azetidin-3-ylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylové kyseliny (143 mg, výtěžek 49%) jako bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, D<sub>2</sub>O): δ (ppm) 7,54 (1H, s), 4,97 až 4,87 (1H, m), 4,60 až 4,54 (2H, m), 4,44 (2H, dd, J=11,9, 8,4 Hz), 4,39 až 4,30 (3H, m), 4,23 (1H, qd, J=6,4, 6,2 Hz), 4,15 (1H, dd, J=9,0, 2,4 Hz), 4,10 až 4,03 (2H, m), 3,43 (1H, dd, J=6,3, 2,4 Hz), 3,23 (1H, dq, J=9,0, 7,2 Hz), 1,30 (3H, d, J=6,4 Hz), 1,19 (3H, d, J=7,2 Hz).

IR (KBr): 1753, 1655, 1600, 1545, 1387, 1314 cm<sup>-1</sup>

Hmotnostní spektrum (FAB<sup>+</sup>): m/z: 480 [M+H]<sup>+</sup>

Hmotnostní spektrum vysokého rozlišení (FAB<sup>+</sup>): počítána C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>:480,1375, Nalezena: 480,1391[M+H]<sup>+</sup>

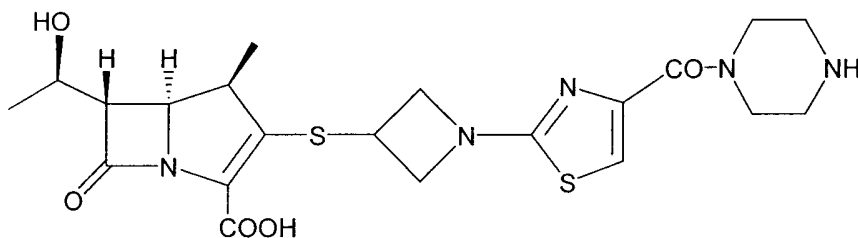
Elementární analýza: C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>·9/4H<sub>2</sub>O

Vypočítána : C, 46,19 % H, 5,72 % N, 13,47 % S, 12,33 %

Nalezena: C, 46,06 % H, 5,38 % N, 13,70 % S, 12,33 %

#### Příklad 60

(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(piperazin-1-karbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina



(1) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(1-{4-[(4-p-nitrobenzyloxykarbonyl)-piperazin-1-karbonyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-yl)thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do roztoku 3-acetylthio-1-{4-[(4-p-nitrobenzyloxykarbonyl)-piperazin-1-karbonyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (546 mg, 1,07 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 55) v dimethylformamidu (15 ml) byl přidán hydrazinacetát (118 mg, 1,29 mmol) v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl roztok p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(difenylfosforyloxy)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (636 mg, 1,07 mmol) v acetonitrilu (30 ml) přidán po kapkách do výsledné směsi v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou, následován přidáním diisopropylethylaminu (0,22 ml, 1,29 mmol). Směs byla míchána 1 hodinu při postupném zvyšování teploty na teplotu místnosti. Po zkontrolování doběhnutí reakce, ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného byl přidán do reakční směsi. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a ethylacetátová vrstva byla oddělena, promyta 0,5M kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně (eluent: ethylacetát → ethylacetát: methanol (1:20)) za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(1-{4-[(4-p-nitrobenzyloxykarbonyl)-piperazin-1-karbonyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-yl)thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (215 mg, výtěžek 29%) jako světle žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,22 (4H, dd, J= 8,5, 5,2 Hz), 7,66 (2H, d, J= 8,7 Hz), 7,52 (2H, d, J= 8,7 Hz), 7,22 (1H, s), 5,51 (1H, d, J= 13,8 Hz), 5,25 (1H, d, J= 13,8 Hz), 5,25 (2H, s), 4,50 (1H, t, J= 8,0 Hz), 4,49 (1H, t, J= 8,0 Hz), 4,35 až 4,20 (3H, m), 4,04 (1H, t, J= 8,5 Hz), 4,31 (1H, t, J= 8,5 Hz), 3,98 až 3,69 (4H, m), 3,69 až 3,48 (4H, m), 3,29 (1H, dd, J= 6,8, 2,6 Hz), 3,20 (1H, dq, J= 9,2, 7,2 Hz), 1,36 (3H, d, J= 6,3 Hz), 1,26 (3H, d, J= 7,5 Hz).

(2) (1R,5S,6S)-2-{1-[4-(piperazin-1-karbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina

p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(1-{4-[(4-p-nitrobenzyloxykarbonyl)-piperazin-1-karbonyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-yl)thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (539 mg, 0,79 mmol) (získaný podle popisu v příkladu 60(1)) ve směsi tetrahydrofuranu (30 ml) a destilované vody (30 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 7,5% paladia na aktivním uhlí (539 mg) ve vodní lázni (35°C) 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována a do filtrátu byla přidána ethylacetát a destilovaná voda. Směs byla třepána v dělicí nálevce. Vodná vrstva byla oddělena a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl chromatograficky čištěn na koloně Cosmosil (eluent : destilovaná voda → 2% acetonitril v destilované vodě → 4% acetonitril v destilované vodě → 6% acetonitril v destilované vodě → 8% acetonitril v destilované vodě → 10% acetonitril v destilované vodě → 13% acetonitril v destilované vodě → 16% acetonitril v destilované vodě → 20% acetonitril v destilované vodě) a eluát byl lyofylizován za vzniku požadované sloučeniny (1R,5S,6S)-2-{1-[4-(piperazin-1-karbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylové kyseliny (107 mg, výtěžek 27%) jako bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, D<sub>2</sub>O): δ (ppm) 7,23 (1H, s), 4,56 (2H, t, J= 8,4 Hz), 4,40 až 4,30 (1H, m), 4,24 (1H, kvint., J= 6,2 Hz), 4,20 (1H, dd, J= 8,7, 2,2 Hz), 4,03 (2H, dd, J= 8,7, 2,2 Hz), 3,95 (4H, t, J= 5,2 Hz), 3,43 (1H, dd, J= 6,2, 2,4 Hz), 3,40 až 3,29 (4H, m), 3,24 (1H, dq, J= 8,7, 7,3 Hz), 1,29 (3H, d, J= 6,3 Hz), 1,19 (3H, d, J= 7,9 Hz).

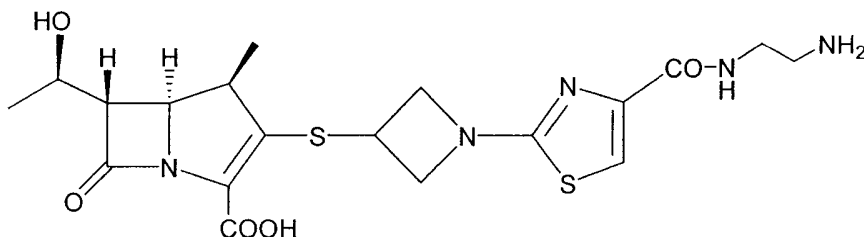
IR (KBr): 3415,3, 1759,7, 1620,9, 1536,0, 1456,0, 1431,9, 1384,6, 1313,3, 1246,8 cm<sup>-1</sup>

Hmotnostní spektrum (FAB<sup>+</sup>): m/z: 494 [M+H]<sup>+</sup>

Hmotnostní spektrum vysokého rozlišení (ESI<sup>+</sup>): počítána C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>:494,2532,  
Nalezena: 494,1529[M+H]<sup>+</sup>

#### Příklad 61

(1R,5S,6S)-2-{1-[4-((2-aminoethyl)karbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina



(1) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(1-{4-[(2-(p-nitrobenzyloxykarbonylamino)ethyl)karbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-yl)thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do roztoku 3-acetylthio-1-{4-[(2-(p-nitrobenzyloxykarbonylamino)ethyl)karbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (330,6 mg, 0,68 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 56) v dimethylformamidu (17 ml) byl přidán hydrazinacetát (82 mg, 0,89 mmol) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl roztok p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(difenylfosforyloxy)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (426 mg, 0,72 mmol) v acetonitrilu (21 ml) přidán po kapkách do výsledné směsi v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou, následován přidáním diisopropylethylaminu (0,5 ml, 2,9 mmol). Směs byla míchána přes noc při postupném zvyšování teploty na teplotu místnosti. Po zkontrolování doběhnutí reakce, ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhlčitanu sodného byl přidán do reakční směsi. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a ethylacetátová vrstva byla oddělena, promyta 0,5M kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně (eluent: toluen:acetonitril (1:2)) za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(1-{4-[(2-(p-nitrobenzyloxykarbonylamino)ethyl)karbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-yl)thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (348,1 mg, výtěžek 66%) jako světle žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (500 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,23 (2H, d, J=7,8 Hz), 8,14 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,66 (2H, d, J=7,8 Hz), 7,47 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,43 (1H, s), 7,38 (1H, t, J=6,3 Hz), 5,51 (1H, d, J=13,7 Hz), 5,51 (1H, t, J=6,3 Hz), 5,25 (1H, d, J=13,7 Hz), 5,18 (2H, s), 4,48 (1H, t, J=8,3 Hz), 4,46 (1H, t, J=8,3 Hz), 4,32 až 4,24 (3H, m), 4,05 (1H, dd, J=8,3, 5,6 Hz), 4,03 (1H, dd, J=8,3, 5,6 Hz), 3,55 (2H, d, 6,3 Hz), 3,44 (2H, q, 6,3 Hz), 3,30 (1H, dd, J=6,9, 1,9 Hz), 3,22 (1H, dq, J=8,8, 6,5 Hz), 1,73 (1H, br s), 1,38 (3H, d, J=6,5 Hz), 1,28 (3H, d, J=6,5 Hz).

(2) (1R,5S,6S)-2-{1-[4-((2-aminoethyl)karbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina

p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(1-{4-[(2-(p-nitrobenzyloxykarbonylamino)ethyl)karbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-yl)thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (328,4 mg, 0,42 mmol) (získaný podle popisu v příkladu 61(1)) ve směsi tetrahydrofuranu (16,4 ml) a destilované vody (8,2 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 20% hydroxidu paladia na aktivním uhlí (328,4 mg) ve vodní lázni (30°C) 2 hodiny. Po zkontrolování

doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována a do filtrátu byla přidána směs ethylacetát-tetrahydrofuranu (1:1) a destilované vody. Směs byla třepána v dělicí nálevce. Vodná vrstva byla oddělena, promyta výše uvedeným směsným rozpouštědlem a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl chromatograficky čištěn na koloně Cosmosil (eluent : destilovaná voda → 5% acetonitril v destilované vodě → 10% acetonitril v destilované vodě → 15% acetonitril v destilované vodě) a eluát byl lyofylizován za vzniku požadované sloučeniny (1R,5S,6S)-2-{1-[4-((2-aminoethyl)karbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylové kyseliny (96,4 mg, výtěžek 49%) jako bílé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) 7,37 (1H, s), 4,42 (1H, t,  $J=8,4$  Hz), 4,42 (1H, t,  $J=8,4$  Hz), 4,24 až 4,16 (1H, m), 4,10 (1H, kvintet,  $J=6,6$  Hz), 4,00 (1H, dd,  $J=8,9, 2,4$  Hz), 3,94 (1H, dd,  $J=8,4, 4,8$  Hz), 3,90 (1H, dd,  $J=8,4, 4,8$  Hz), 3,57 (2H, t,  $J=5,9$  Hz), 3,26 (1H, dd,  $J=6,6, 2,4$  Hz), 3,12 (2H, t,  $J=5,9$  Hz), 3,08 (1H, dq,  $J=8,9, 7,3$  Hz), 1,16 (3H, d,  $J=6,6$  Hz), 1,05 (3H, d,  $J=7,3$  Hz).

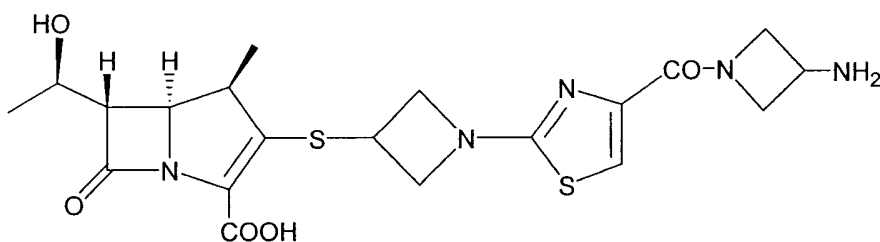
IR (KBr): 3383, 1755, 1652, 1599, 1547, 1387, 1314  $\text{cm}^{-1}$

Hmotnostní spektrum ( $\text{FAB}^+$ ):  $m/z$ : 468  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Hmotnostní spektrum vysokého rozlišení ( $\text{FAB}^+$ ): počítána  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{N}_5\text{S}_2$ : 468,1366, Nalezena: 468,1365  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### Příklad 62

(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(3-aminoazetidin-1-karbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina



(1) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(1-{4-[3-(p-nitrobenzyloxykarbonylamino)azetidin-1-karbonyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do roztoku 3-acetylthio-1-{4-[3-(p-nitrobenzyloxykarbonylamino)azetidin-1-karbonyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (390 mg, 0,793 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 57) v dimethylformamidu (20 ml) byl přidán hydrazinacetát (88 mg, 0,952 mmol) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána 1 hodinu. Po zkontrolování

doběhnutí reakce byl roztok p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(difenylfosforyloxy)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (471 mg, 0,793 mmol) v acetonitrilu (24 ml) přidán po kapkách do výsledné směsi v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou, následován přidáním diisopropylethylaminu (552  $\mu$ l, 3,17 mmol). Směs byla míchána přes noc při postupném zvyšování teploty na teplotu místnosti. Po zkontrolování doběhnutí reakce, ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného byl přidán do reakční směsi. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a ethylacetátová vrstva byla oddělena, promyta 10% chloridem sodným solution a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně (eluent: ethylacetát: methanol (93:7)) za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(1-{4-[3-(p-nitrobenzyloxykarbonylamino)-azetidin-1-karbonyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (587 mg, výtěžek 93%) jako světle žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) 8,23 (4H, d, J=8,8 Hz), 7,66 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,51 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,46 (2H, s), 5,51 (1H, d, J=13,9 Hz), 5,40 až 5,37 (1H, m), 5,25 (1H, d, J=13,9 Hz), 5,21 (2H, s), 4,92 až 4,86 (1H, m), 4,59 až 4,42 (4H, m), 4,40 až 4,32 (1H, m), 4,30 až 4,23 (3H, m), 4,04 až 3,92 (3H, m), 3,30 (1H, dd, J=2,2, 6,6 Hz), 3,21 (1H, dq, J=7,3, 9,0 Hz), 1,38 (3H, d, J=6,6 Hz), 1,27 (3H, d, J=7,3 Hz).

(2) (1R,5S,6S)-2-{1-[4-(3-aminoazetidino-1-karbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina

p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{(1-{4-[3-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)azetidin-1-karbonyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (580 mg, 0,731 mmol) (získaný podle popisu v příkladu 62(1)) ve směsi tetrahydrofuranu (30 ml) a destilované vody (30 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 10% paladia na aktivním uhlí (580 mg) při teplotě místnosti 5 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována a do filtrátu byla přidána ethylacetát a destilovaná voda. Směs byla třepána v dělicí nálevce. Vodná vrstva byla oddělena, promyta výše uvedenými smíchanými rozpouštědly a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl chromatograficky čištěn na koloně Cosmosil (eluent : destilovaná voda  $\rightarrow$  destilovaná voda:acetonitril (8:2)) a eluát byl lyofylizován za vzniku požadované sloučeniny (1R,5S,6S)-2-{1-[4-(3-aminoazetidin-1-karbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylové kyseliny (135 mg, výtěžek 39%) jako bílé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) 7,45 (1H, s), 4,98 až 4,85 (1H, m), 4,64 až 4,49 (4H, m), 4,38 až 4,30 (1H, m), 4,31 až 4,17 (4H, m), 4,07 až 4,00 (2H, m), 3,44 (1H, dd,  $J=2,0, 5,9$  Hz), 3,24 (1H, qd,  $J=7,2, 8,5$  Hz), 1,30 (3H, d,  $J=6,4$  Hz), 1,20 (3H, d,  $J=7,2$  Hz).

IR (KBr): 1756, 1607, 1537, 1449, 1387, 1309, 1291, 1261  $\text{cm}^{-1}$

Hmotnostní spektrum ( $\text{FAB}^+$ ):  $m/z$ : 50  $[\text{M}+\text{Na}]^+$

Hmotnostní spektrum vysokého rozlišení ( $\text{ESI}^+$ ): počítána  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}_2\text{Na}$ :502,1195, Nalezena: 502,1179 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

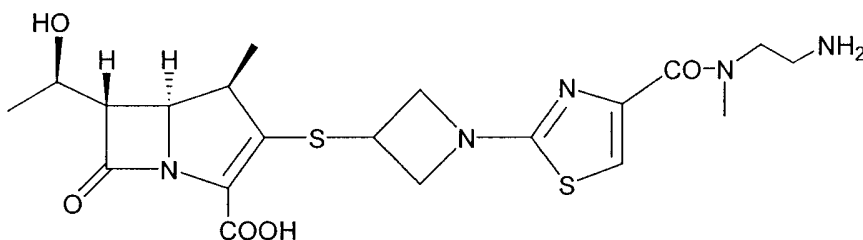
Elementární analýza:  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

Vypočítána : C, 45,02 % H, 5,86 % N, 13,12 % S, 12,02 %

Nalezena: C, 44,27 % H, 5,28 % N, 13,26 % S, 12,68 %

### Příklad 63

(1R,5S,6S)-2-(1-{4-[(2-aminoethyl)-methyl-karbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-yl)thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina



(1) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-{methyl-[2-(p-nitrobenzyloxykarbonylamino)ethyl]-karbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do roztoku 3-acetylthio-1-(4-{methyl-[2-(p-nitrobenzyloxykarbonylamino)-ethyl]karbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (348,9 mg, 0,71 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 58) v dimethylformamidu (17,5 ml) byl přidán hydrazinacetát (85,2 mg, 0,93 mmol) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl roztok p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(difenylfosforyloxy)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (420,3 mg, 0,71 mmol) v acetonitrilu (21 ml) přidán po kapkách do výsledné směsi v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou, následován přidáním diisopropylethylaminu (0,49 ml, 2,8 mmol). Směs byla míchána přes noc při postupném zvyšování teploty na teplotu místnosti. Po zkontrolování doběhnutí reakce, ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného byl přidán do reakční směsi. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a ethylacetátová vrstva byla oddělena, promyta



0,5M kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně (eluent: toluen:acetonitril (1:2)) za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-{methyl-[2-(p-nitrobenzyloxykarbonylamino)ethyl]karbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (267,5 mg, výtěžek 47%) jako světle žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,23 (4H, d, J=8,8 Hz), 7,66 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,56 až 7,46 (3H, m obsahující 2H, d, na 7,49 ppm, J=8,8 Hz), 7,22 (0,7H, s), 7,21 (0,3H, s), 5,52 (1H, d, J=13,9 Hz), 5,25 (1H, d, J=13,9 Hz), 5,172 (2H, s), 4,52 až 4,38 (2H, m), 4,32 až 4,10 (3H, m), 4,10 až 3,98 (2H, m), 3,74 až 3,58 (2H, m), 3,56 až 3,40 (2H, m), 3,30 až 3,26 (1H, m), 3,16 až 3,06 (1H, m), 3,24 (0,9H, s), 3,04 (2,1H, s), 1,77 (1H, d, J=4,4 Hz), 1,38 (3H, d, J=5,9 Hz), 1,22 (3H, J=7,3 Hz).

(2) (1R,5S,6S)-2-(1-{4-[(2-aminoethyl)-methyl-karbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-yl)thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina

p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-{methyl-[2-(p-nitrobenzyloxykarbonylamino)ethyl]-karbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (267,5 mg, 0,33 mmol) (získaný podle popisu v příkladu 63(1)) ve směsi tetrahydrofuranu (14 ml) a destilované vody (6,7 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 20% hydroxidu paladia na aktivním uhlí (300 mg) at 30°C ve vodní lázni 1,5 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována a do filtrátu byla přidána směs ethylacetát-tetrahydrofuranu (1:1) a destilované vody. Směs byla třepána v dělicí nálevce. Vodná vrstva byla oddělena, promyta výše uvedeným směsným rozpouštědlem a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl chromatograficky čištěn na koloně Cosmosil (eluent : destilovaná voda → 5% acetonitril v destilované vodě → 10% acetonitril v destilované vodě → 15% acetonitril v destilované vodě), a eluát byl lyofylizován za vzniku požadované sloučeniny (1R,5S,6S)-2-(1-{4-[(2-aminoethyl)-methyl-karbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-yl)thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylové kyseliny (81,6 mg, výtěžek 51%) jako bílé pevné látky.

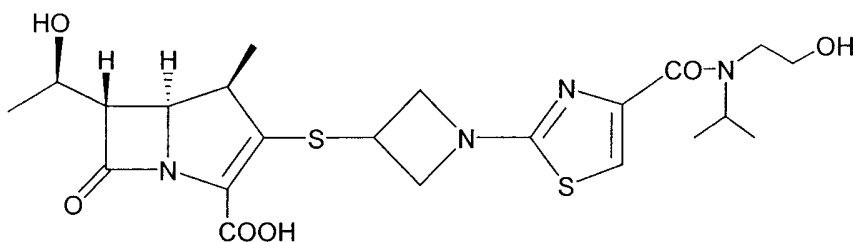
<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, D<sub>2</sub>O): δ (ppm) 7,11 (0,4H, s), 7,05 (0,6H, s), 4,43 (2H, t, J=8,8 Hz), 4,26 až 4,18 (1H, m), 4,12 (1H, kvintet, J=5,9 Hz), 4,08 (1H, dd, J=8,8, 2,3 Hz), 3,91 (2H, dd, J=8,8, 4,9 Hz), 3,70 (2H, t, 5,9 Hz), 3,31 (1H, dd, J=5,9, 2,3 Hz), 3,23 až 3,16 (2H, m), 3,12 (1H, dq, J=8,8, 7,8 Hz), 3,00 (1,8H, s), 2,94 (1,2H, s), 1,17 (3H, d, J=5,9 Hz), 1,07 (3H, d, J=7,8 Hz).

IR (KBr): 3419, 2966, 1754, 1607, 1540, 1470, 1391, 1315  $\text{cm}^{-1}$

Hmotnostní spektrum (FAB<sup>+</sup>): m/z: 482 [M+H]<sup>+</sup>

#### Příklad 64

(1R,5S,6S)-2-(1-{4-[(2-hydroxyethyl)-isopropyl-karbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-yl)thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina



(1) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-{[2-(*tert*.butyldimethylsilyloxy)ethyl]-isopropyl-karbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do roztoku 3-acetylthio-1-(4-{[2-(*tert*.butyldimethylsilyloxy)-ethyl]-isopropylkarbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (618 mg, 1,35 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 59) v dimethylformamidu (30 ml) byl přidán hydrazinacetát (149 mg, 1,62 mmol) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl roztok p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(difenylfosforyloxy)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (963 mg, 1,62 mmol) v acetonitrilu (60 ml) přidán po kapkách do výsledné směsi v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou, následován přidáním diisopropylethylaminu (0,94 ml, 5,40 mmol). Směs byla míchána 8 hodiny gradually raising temperature to room temperature. Po zkontrolování doběhnutí reakce, ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného byl přidán do reakční směsi. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a ethylacetátová vrstva byla oddělena, promyta 0,5M kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně (eluent: ethylacetát → ethylacetát: methanol (10:1)) za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{[1-(4-{[2-(*tert*.butyldimethylsilyloxy)ethyl]-isopropyl-karbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]-thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (310 mg, výtěžek 30%) jako světle žluté pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8,21 (2H, d,  $J = 8,4$  Hz), 7,64 (2H, d,  $J = 8,4$  Hz), 7,12 až 6,90 (1H, m), 5,45 (1H, d,  $J = 13,7$  Hz), 5,25 (1H, d,  $J = 13,7$  Hz), 4,69 až 4,18 (6H, m obsahující 4,45 (2H, dd,  $J = 7,9, 6,5$  Hz), 4,24 (1H, kvint.,  $J = 6,3$  Hz), 4,22 (1H, dd.,  $J = 9,0, 2,5$  Hz)), 3,89 až 3,72 (1H, m), 3,72 až 3,46 (2H, m), 3,46 až 3,32 (1H, m), 3,26 (1H, dd,  $J = 6,3, 2,5$  Hz), 3,17 (1H, dq,  $J = 9,0, 7,3$  Hz), 1,36 (3H, d,  $J = 6,3$  Hz), 1,31 až 1,09 (9H, m obsahující 1,25 (3H, d,  $J = 7,2$  Hz)), 0,87 (9H, s), 0,06 (6H, d,  $J = 2,9$  Hz).

(2) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(1-{4-[(2-hydroxyethyl)-isopropyl-karbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-yl)thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-{[2-(*terc.* butyldimethylsilyloxy)ethyl]-isopropylkarbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (4,47 g, 5,88 mmol) (získané podle popisu v příkladu 64(1)) ve směsi tetrahydrofuranu (220 ml) byl přidán do kyseliny octové (0,40 ml, 7,06 mmol) a 1M tetrabutylamoniumfluoridu v roztoku tetrahydrofuranu (7,06 ml, 7,06 mmol) a směs byla míchána při teplotě místnosti 1 den. Po zkontrolování doběhnutí reakce, ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhlčitanu sodného byl přidán do reakční směsi. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a ethylacetátová vrstva byla oddělena, promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně (eluent : ethylacetát → ethylacetát: methanol (10:1)) za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(1-{4-[(2-hydroxyethyl)-isopropyl-karbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-yl)thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (1,79 g, výtěžek 47%) jako světle žluté pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) 8,23 (2H, d,  $J = 8,7$  Hz), 7,66 (2H, d,  $J = 8,7$  Hz), 7,20 (0,6H, br s), 7,09 (0,4H, br s), 5,50 (1H, d,  $J = 13,8$  Hz), 5,26 (1H, d,  $J = 13,8$  Hz), 4,62 až 4,18 (6H, m obsahující 4,49 (2H, t.,  $J = 8,4$  Hz), 4,26 (1H, dd,  $J = 9,3, 2,6$  Hz)), 4,04 (2H, dd,  $J = 8,4, 5,4$  Hz), 3,80 (2H, br s), 3,56 (2H, br s), 3,28 (1H, dd,  $J = 7,5, 2,5$  Hz), 3,19 (1H, br s), 1,38 (3H, d,  $J = 6,2$  Hz), 1,35 (3,6H, br s), 1,26 (3H, d,  $J = 7,3$  Hz), 1,21 (2,4H, br s).

(3) (1R,5S,6S)-2-(1-{4-[(2-hydroxyethyl)-isopropyl-karbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-yl)thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina

p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(1-{4-[(2-hydroxyethyl)-isopropyl-karbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-yl)thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (1,79 g, 2,77 mmol) (získaný podle popisu v příkladu 64(2)) ve směsi tetrahydrofuranu (90 ml) a destilované vody (90 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 7,5% paladia na aktivním

uhlí (1,79 g) ve vodní lázni (35°C) 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována a do filtrátu byl přidán hydrogenuhličitan sodný (23 mg), ethylacetát a destilovaná voda. Směs byla třepána v dělicí nálevce. Vodná vrstva byla oddělena a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl chromatograficky čištěn na koloně Cosmosil (eluent : destilovaná voda → 2% acetonitril v destilované vodě → 4% acetonitril v destilované vodě) a eluát byl lyofilizován za vzniku požadované sloučeniny (1R,5S,6S)-2-(1-{4-[(2-hydroxyethyl)-isopropyl-karbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-yl)thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylové kyseliny (897 mg, výtěžek 61%) jako bílé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) 7,08 (0,2H, s), 7,02 (0,8H, s), 4,56 (2H, t,  $J = 8,0$  Hz), 4,50 až 4,40 (0,3H, m), 4,40 až 4,30 (1H, m), 4,25 (1H, kvint.,  $J = 6,5$  Hz), 4,21 (1H, dd,  $J = 8,4, 2,2$  Hz), 4,16 až 4,06 (0,7H, m), 4,05 (2H, dd,  $J = 8,0, 4,8$  Hz), 3,69 až 3,60 (0,5H, m), 3,60 až 3,52 (0,5H, m), 3,52 (2H, t,  $J = 6,3$  Hz), 3,43 (1H, dd,  $J = 6,5, 2,4$  Hz), 3,25 (1H, kvint.,  $J = 8,4$  Hz), 1,42 až 1,07 obsahující 1,30 (3H, d,  $J = 6,3$  Hz), 1,20 (3H, d,  $J = 7,1$  Hz).

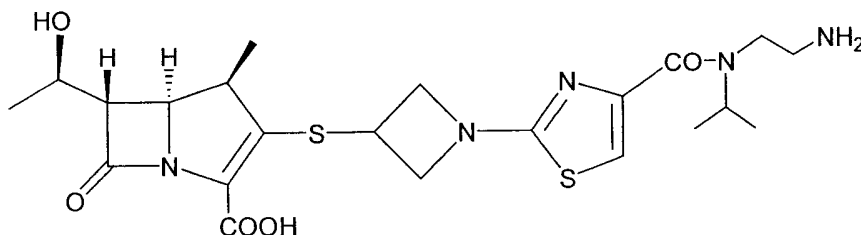
IR (KBr): 3382,5, 1750,1, 1603,5, 1537,0, 1468,5, 1452,1, 1396,2, 1312,3, 1284,4  $\text{cm}^{-1}$

Hmotnostní spektrum ( $\text{FAB}^+$ ):  $m/z$ : 533  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Hmotnostní spektrum vysokého rozlišení ( $\text{ESI}^+$ ): počítána  $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_2\text{Na}$ : 533,1504, Nalezena: 533,1489  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### Příklad 65

(1R,5S,6S)-2-(1-{4-[(2-aminoethyl)-isopropyl-karbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-yl)thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina



(1) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-{isopropyl-[2-(p-nitrobenzyloxyamino)-ethyl]karbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do roztoku 3-acetylthio-1-(4-{isopropyl-[2-(p-nitrobenzyloxyamino)-ethyl]-karbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (746 mg, 1,43 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 60) v dimethylformamidu (22 ml) byl přidán hydrazinacetát (158 mg, 1,72 mmol) při teplotě

místnosti pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl roztok p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(difenylfosforyloxy)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (1,02 g, 1,72 mmol) v acetonitrilu (45 ml) přidán po kapkách do výsledné směsi v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou, následován přidáním diisopropylethylaminu (1,00 ml, 5,72 mmol). Směs byla míchána 3 hodiny při postupném zvyšování teploty na teplotu místnosti. Po zkontrolování doběhnutí reakce, ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhlíčitanu sodného byl přidán do reakční směsi. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a ethylacetátová vrstva byla oddělena, promyta 0,5M kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně (eluent: ethylacetát → ethylacetát: methanol (10:1)) za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-{isopropyl-[2-(p-nitrobenzyloxyamino)ethyl]-karbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (610 mg, výtěžek 52%) jako světle žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,21 (4H, dd, J= 11,0, 8,6 Hz), 7,66 (2H, d, J= 8,6 Hz), 7,50 (2H, d, J= 8,6 Hz), 7,25 až 6,95 (1H, m), 5,51 (1H, d, J= 13,7 Hz), 5,25 (1H, d, J= 13,7 Hz), 5,19 (2H, s), 4,63 až 3,88 (8H, m), 3,91 až 3,35 (4H, m), 3,29 (1H, dd, J= 6,8, 2,2 Hz), 3,25 až 3,08 (1H, m), 1,38 (3H, d, J= 6,2 Hz), 1,31 (3H, br s), 1,25 (3H, d, J= 7,3 Hz), 1,21 (3H, br s).

(2) (1R,5S,6S)-2-(1-{4-[(2-aminoethyl)-isopropyl-karbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-yl)thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina

p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-{isopropyl-[2-(p-nitrobenzyloxyamino)ethyl]karbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (610 mg, 0,74 mmol) (získaný podle popisu v příkladu 65(1)) ve směsi tetrahydrofuranu (30 ml) a destilované vody (30 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 7,5% paladia na aktivním uhlí (610 mg) ve vodní lázni (35°C) 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce, ethylacetát a destilovaná voda byla přidána do reakční směsi. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a vodná vrstva byla oddělena a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl chromatograficky čištěn na koloně Cosmosil (eluent : destilovaná voda → 2% acetonitril v destilované vodě → 4% acetonitril v destilované vodě → 6% acetonitril v destilované vodě → 8% acetonitril v destilované vodě → 10% acetonitril v destilované vodě → 12% acetonitril v destilované vodě → 14% acetonitril v destilované vodě → 16% acetonitril v destilované vodě →

18% acetonitril v destilované vodě) a eluát byl lyofylizován za vzniku požadované sloučeniny (1R,5S,6S)-2-(1-{4-[(2-aminoethyl)-isopropyl-karbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-yl)thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylové kyseliny (104 mg, výtěžek 28%) jako bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, D<sub>2</sub>O): δ (ppm) 7,06 (1H, s), 4,56 (2H, t, J= 8,4 Hz), 4,41 až 4,31 (1H, m), 4,29 až 4,09 (3H, m obsahující 4,24 (1H, kvint., J= 6,3 Hz), 4,20 (1H, dd, J= 8,9, 2,4 Hz)), 4,03 (2H, dd, J= 8,4, 4,8 Hz), 3,43 (1H, dd, J= 6,3, 2,4 Hz), 3,37 až 3,16 (3H, m obsahující 3,25 (1H, dq, J= 8,9, 7,4 Hz)), 1,29 (3H, d, J= 6,4 Hz), 1,25 až 1,15 (9H, m obsahující 1,19 (3H, d, J= 7,0 Hz))

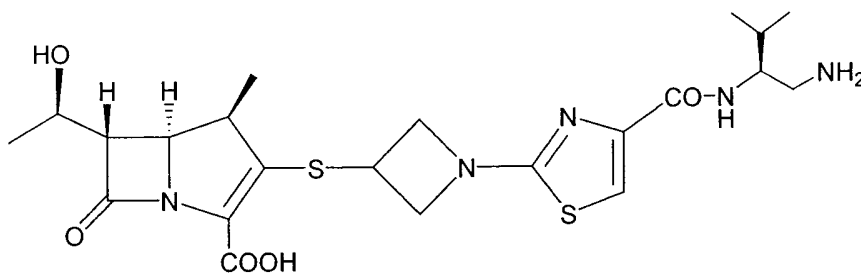
IR (KBr): 3381,6, 1759,7, 1597,7, 1537,0, 1469,5, 1424,2, 1388,5, 1371,1, 1314,3, 1282,4 cm<sup>-1</sup>

Hmotnostní spektrum (FAB<sup>+</sup>): m/z: 510 [M+H]<sup>+</sup>

Hmotnostní spektrum vysokého rozlišení (ESI<sup>+</sup>): počítána C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>Na:510,1845, Nalezena: 510,1826[M+H]<sup>+</sup>

#### Příklad 66

(1R,5S,6S)-2-{1-[4-((1S)-1-aminomethyl-2-methylpropylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina



(1) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-{(1S)-2-methyl-[1-(p-nitrobenzyloxykarbonylamino)methyl]propylkarbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do roztoku 3-acetylthio-1-(4-{(1S)-2-methyl-[1-(p-nitrobenzyloxykarbonylamino)methyl]propylkarbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (780 mg, 1,50 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 61) v dimethylformamidu (40 ml) byl přidán hydrazinacetát (166 mg, 1,80 mmol) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl roztok p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(difenylfosforyloxy)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (892 mg, 1,50 mmol) v

acetonitrilu (45 ml) přidán po kapkách do výsledné směsi v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou, následován přidáním diisopropylethylaminu (1,05 ml, 6,00 mmol). Směs byla míchána přes noc při postupném zvyšování teploty na teplotu místnosti. Po zkontrolování doběhnutí reakce, ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného byl přidán do reakční směsi. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a ethylacetátová vrstva byla oddělena, promyta 10% roztokem chloridu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně (eluent: ethylacetát → ethylacetát: methanol (98:2)) za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-((1S)-2-methyl-[1-(p-nitrobenzyl-oxykarbonylamino)methyl]propylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (950 mg, výtěžek 77%) jako světle žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,23 (2H, d, J=8,8 Hz), 8,09 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,66 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,43 (1H, s), 7,40 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,12 (1H, br d, J=8,8 Hz), 5,51 (1H, d, J=13,2 Hz), 5,25 (1H, d, J=13,2 Hz), 5,23 (1H, d, J=13,2 Hz), 5,05 (1H, d, J=13,2 Hz), 4,51 (1H, t, J=8,1 Hz), 4,44 (1H, t, J=8,1 Hz), 4,32 až 4,25 (3H, m), 4,06 až 3,96 (3H, m), 3,45 až 3,32 (2H, m), 3,30 (1H, dd, J=2,2, 6,6 Hz), 3,21 (1H, dq, J=7,3, 9,5 Hz), 1,93 až 1,84 (1H, m), 1,38 (3H, d, J=5,9 Hz), 1,28 (3H, d, J=7,3 Hz), 1,00 (3H, d, J=6,6 Hz), 0,98 (3H, d, J=7,3 Hz).

(2) (1R,5S,6S)-2-{1-[4-((1S)-1-aminomethyl-2-methylpropylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]-azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina

p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-((1S)-2-methyl-[1-(p-nitrobenzyloxykarbonylamino)methyl]propylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (950 mg, 1,15 mmol) (získaný podle popisu v příkladu 66(1)) ve směsi tetrahydrofuranu (48 ml) a destilované vody (48 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 10% paladia na aktivním uhlí (950 mg) při teplotě místnosti 3 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována a do filtrátu byla přidána ethylacetát a destilovaná voda. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a vodná vrstva byla oddělena, promyta výše uvedeným směsným rozpouštědlem a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl chromatograficky čištěn na koloně Cosmosil (eluent : destilovaná voda → destilovaná voda:acetonitril (76:24)) a eluát byl lyofylizován za vzniku požadované sloučeniny (1R,5S,6S)-2-{1-[4-((1S)-1-aminomethyl-2-methylpropylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylové kyseliny (103 mg, výtěžek 18%) jako bílé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) 8,18 až 8,03 (1H, m), 7,51 (1H, s), 4,47 (2H, t,  $J=8,1$  Hz), 4,24 až 4,14 (1H, m), 3,99 až 3,85 (4H, m), 3,84 až 3,77 (1H, m), 3,09 až 2,88 (4H, m), 1,94 až 1,84 (1H, m), 1,14 (3H, d,  $J=6,2$  Hz), 1,03 (3H, d,  $J=7,0$  Hz), 0,89 (3H, d,  $J=6,6$  Hz), 0,84 (3H, d,  $J=6,6$  Hz).

IR (KBr): 1752, 1660, 1605, 1545, 1494, 1471  $\text{cm}^{-1}$

Hmotnostní spektrum ( $\text{FAB}^+$ ):  $m/z$ : 510  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Hmotnostní spektrum vysokého rozlišení ( $\text{FAB}^+$ ): počítána  $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}_2$ : 510,1845, Nalezena: 510,1846  $[\text{M}+\text{H}]^+$

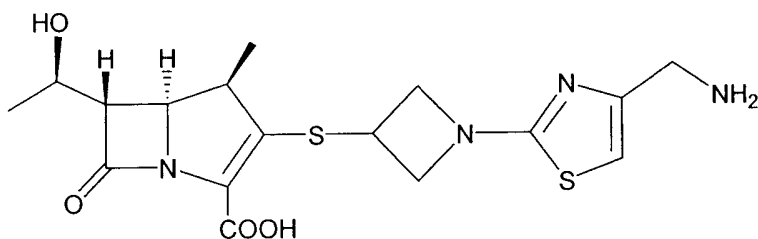
Elementární analýza:  $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}_2 \cdot 13/7\text{H}_2\text{O}$

Vypočítána : C, 48,65 % H, 6,44 % N, 12,90 % S, 11,81 %

Nalezena: C, 48,92 % H, 6,29 % N, 12,60 % S, 12,04 %

#### Příklad 67

(1R,5S,6S)-2-[1-(4-aminomethyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina



(1) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(p-nitrobenzylkarbonylaminomethyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do roztoku 3-acetylthio-1-[4-(p-nitrobenzylkarbonylaminomethyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidinu (265,2 mg, 0,63 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 62) v dimethylformamidu (14 ml) byl přidán hydrazinacetát (76,4 mg, 0,5 mmol) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána 0,5 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl roztok p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(difenylfosforyloxy)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (390 mg, 0,66 mmol) v acetonitrilu (19 ml) přidán po kapkách do výsledné směsi v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou, následován přidáním diisopropylethylaminu (0,44 ml, 2,5 mmol). Směs byla míchána přes noc při postupném zvyšování teploty na teplotu místnosti. Po zkontrolování doběhnutí reakce, ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného byl přidán do reakční směsi. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a ethylacetátová vrstva byla oddělena, promyta 0,5M kyselinou



chlorovodíkovou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně (eluent: toluen:acetonitril (2:3)) za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(p-nitrobenzylkarbonylaminomethyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (268,4 mg, výtěžek 59%) jako světle žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,22 (4H, d, J=8,8 Hz), 7,66 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,51 (2H, d, J=8,8 Hz), 6,45 (1H, s), 5,51 (1H, d, J=13,9 Hz), 5,37 (1H, br s), 5,25 (1H, d, J=13,9 Hz), 5,21 (2H, s), 4,48 (1H, t, J=7,8 Hz), 4,46 (1H, t, J=7,8 Hz), 4,35 až 4,20 (5H, m), 4,03 (2H, dd, J=7,8, 4,9 Hz), 3,29 (1H, dd, J=6,2, 2,5 Hz), 3,22 (1H, dq, J=8,9, 7,3 Hz), 1,80 (1H, d, J=4,4 Hz), 1,38 (3H, d, J=5,9 Hz), 1,27 (3H, d, J=7,3 Hz).

(2) (1R,5S,6S)-2-[1-(4-aminomethyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina

p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-1-[4-(p-nitrobenzylkarbonylaminomethyl)-1,3-thiazol-2-yl]-azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (660 mg, 0,89 mmol) (získaný podle popisu v příkladu 67(1)) ve směsi tetrahydrofuranu (30 ml) a destilované vody (30 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 7,5% paladia na aktivním uhlí (606 mg) ve vodní lázni (35°C) 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována a do filtrátu byla přidána ethylacetát a destilovaná voda. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a vodná vrstva byla oddělena a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl chromatograficky čištěn na koloně Cosmosil (eluent : destilovaná voda → 2% acetonitril v destilované vodě → 4% acetonitril v destilované vodě → 6% acetonitril v destilované vodě → 8% acetonitril v destilované vodě → 10% acetonitril v destilované vodě → 13% acetonitril v destilované vodě → 15% acetonitril v destilované vodě) a eluát byl lyofylizován za vzniku požadované sloučeniny (1R,5S,6S)-2-[1-(4-aminomethyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylové kyseliny (123 mg, výtěžek 34%) jako bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, D<sub>2</sub>O): δ (ppm) 6,85 (1H, s), 4,54 (2H, t, J= 8,1 Hz), 4,38 až 4,30 (1H, m), 4,25 (1H, kvint., J= 6,3 Hz), 4,25 (1H, dd, J= 8,9, 2,5 Hz), 4,07 (2H, s), 4,02 (2H, dd, J= 8,1, 4,0 Hz), 3,44 (1H, dd, J= 6,3, 2,5 Hz), 3,25 (1H, dq, J= 8,9, 7,3 Hz), 1,30 (3H, d, J= 6,4 Hz), 1,20 (3H, d, J= 7,2 Hz).

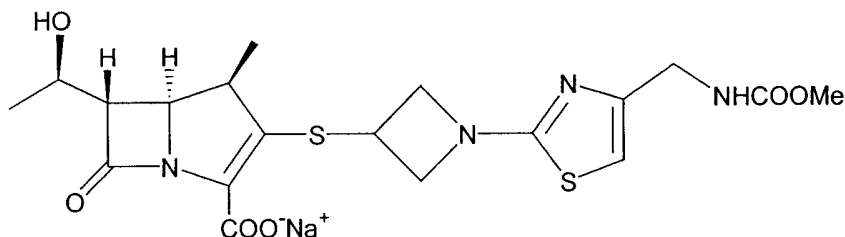
IR (KBr): 3362,3, 1756,8, 1589,1, 1527,3, 1469,5, 1386,6, 1309,4, 1286,3, 1259,3 cm<sup>-1</sup>

Hmotnostní spektrum (FAB<sup>+</sup>): m/z: 411 [M+H]<sup>+</sup>

Hmotnostní spektrum vysokého rozlišení (ESI<sup>+</sup>): počítána C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>:411,4161,  
Nalezena: 411,1173[M+H]<sup>+</sup>

#### Příklad 68

(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(methoxykarbonylaminomethyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-  
-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl



(1) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(methoxykarbonylaminomethyl)-1,3-thiazol-2-yl]-  
azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do roztoku 3-acetylthio-1-[4-(methoxykarbonylamino-methyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidinu (441 mg, 1,39 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 63) v dimethylformamidu (13 ml) byl přidán hydrazinacetát (154 mg, 1,67 mmol) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl roztok p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(difenylfosforyloxy)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (993 mg, 1,67 mmol) v acetonitrilu (26 ml) přidán po kapkách do výsledné směsi v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou, následován přidáním diisopropylethylaminu (0,97 ml, 5,56 mmol). Směs byla míchána 30 minut při postupném zvyšování teploty na teplotu místnosti. Po zkontrolování doběhnutí reakce, ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného byl přidán do reakční směsi. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a ethylacetátová vrstva byla oddělena, promyta 0,5M kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně (eluent: ethylacetát) za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(methoxykarbonylaminomethyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (307 mg, výtěžek 53%) jako světle žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,22 (2H, d, J= 8,7 Hz), 7,66 (2H, d, J= 8,7 Hz), 6,45 (1H, s), 5,51 (1H, d, J= 13,7 Hz), 5,26 (1H, d, J= 13,7 Hz), 4,48 (2H, t, J= 8,0 Hz), 4,43 až

4,18 (5H, m), 4,09 až 3,99 (2H, m), 4,09 až 3,99 (2H, m), 3,69 (3H, s), 3,29 (1H, dd,  $J = 6,7, 2,7$  Hz), 3,21 (1H, dq,  $J = 9,0, 7,3$  Hz), 1,38 (3H, d,  $J = 6,1$  Hz), 1,25 (3H, d,  $J = 7,3$  Hz).

(2) (1R,5S,6S)-2-{1-[4-(methoxykarbonylaminomethyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}-thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl

p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(methoxykarbonylaminomethyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (307 mg, 0,52 mmol) (získaný podle popisu v příkladu 68(1)) ve směsi tetrahydrofuranu (15 ml) a destilované vody (15 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 7,5% paladia na aktivním uhlí (307 mg) ve vodní lázni (35°C) 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována a do filtrátu byl přidán hydrogenuhličitan sodný (44 mg), ethylacetát a destilovaná voda. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a vodná vrstva byla oddělena a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl chromatograficky čištěn na koloně Cosmosil (eluent : destilovaná voda → 2% acetonitril v destilované vodě → 4% acetonitril v destilované vodě → 6% acetonitril v destilované vodě) a eluát byl lyofylozován za vzniku požadované sloučeniny (1R,5S,6S)-2-{1-[4-(methoxykarbonylaminomethyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl (135 mg, výtěžek 53%) jako bílé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) 6,59 (1H, s), 4,51 (2H, t,  $J = 8,1$  Hz), 4,38 až 4,29 (1H, m), 4,25 (1H, kvint.,  $J = 6,2$  Hz), 4,20 (1H, dd,  $J = 9,1, 2,5$  Hz), 4,19 (2H, s), 4,05 až 3,98 (2H, m), 3,68 (3H, s), 3,43 (1H, dd,  $J = 6,2, 2,4$  Hz), 3,25 (1H, dq,  $J = 9,1, 7,4$  Hz), 1,30 (3H, d,  $J = 6,2$  Hz), 1,20 (3H, d,  $J = 7,2$  Hz).

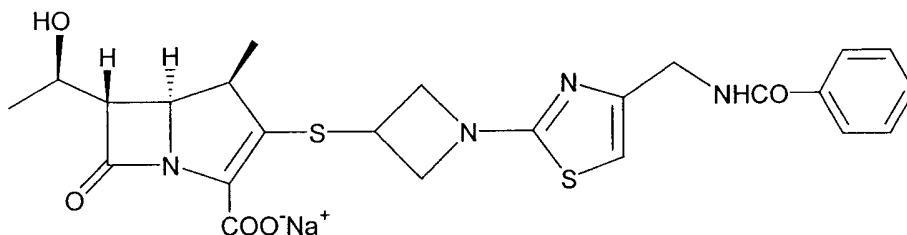
IR (KBr): 3355,5, 1748,2, 1725,1, 1600,6, 1525,4, 1470,5, 1395,2, 1311,4, 1290,1, 1254,5  $\text{cm}^{-1}$

Hmotnostní spektrum ( $\text{FAB}^+$ ):  $m/z$ : 513  $[\text{M}+\text{Na}]^+$

Hmotnostní spektrum vysokého rozlišení ( $\text{FAB}^+$ ): počítána  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_2\text{Na}_2$ : 513,0855, Nalezena: 513,0850  $[\text{M}+\text{Na}]^+$

#### Příklad 69

(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(benzoylaminomethyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl



(1) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(benzoylaminomethyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do roztoku 3-acetylthio-1-[4-(benzoylaminomethyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidinu (698 mg, 2,01 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 64) v dimethylformamidu (20 ml) byl přidán hydrazinacetát (222 mg, 2,41 mmol) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl roztok p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(difenylfosforyloxy)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (1,43 g, 2,41 mmol) v acetonitrilu (40 ml) přidán po kapkách do výsledné směsi v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou, následován přidáním diisopropylethylaminu (1,40 ml, 8,94 mmol). Směs byla míchána 2,5 hodin při postupném zvyšování teploty na teplotu místnosti. Po zkontrolování doběhnutí reakce, ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného byl přidán do reakční směsi. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a ethylacetátová vrstva byla oddělena, promyta 0,5 M kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně (eluent: ethylacetát → ethylacetát: methanol (20:1)) za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(benzoylaminomethyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (851 mg, výtěžek 65%) jako světle žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,21 (2H, d, J= 8,7 Hz), 7,81 (2H, d, J= 7,3 Hz), 7,66 (2H, d, J= 8,7 Hz), 7,56 až 7,38 (3H, m), 6,79 (1H, bs), 6,52 (1H, s), 5,51 (1H, d, J= 13,7 Hz), 5,25 (1H, d, J= 13,7 Hz), 4,53 (2H, dd, J= 5,3, 2,9 Hz), 4,47 (2H, t, J= 8,3 Hz), 4,33 až 4,22 (3H, m), 4,10 až 3,95 (2H, m), 3,28 (1H, dd, J= 6,7, 2,6 Hz), 3,19 (1H, dq, J = 7,9, 6,4 Hz), 1,37 (3H, d, J= 6,4 Hz), 1,26 (3H, d, J= 7,3 Hz).

(2) (1R,5S,6S)-2-{1-[4-(benzoylaminomethyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl

p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(benzoylaminomethyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}-thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (851 mg, 1,31 mmol)

(získaný podle popisu v příkladu 69(1)) ve směsi tetrahydrofuranu (40 ml) a destilované vody (40 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 7,5% paladia na aktivním uhlí (851 mg) ve vodní lázni (35°C) 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována a do filtrátu byl přidán hydrogenuhličitan sodný (110 mg), ethylacetát a destilovaná voda. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a vodná vrstva byla oddělena a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl chromatograficky čištěn na koloně Cosmosil (eluent : destilovaná voda → 2% acetonitril v destilované vodě → 4% acetonitril v destilované vodě → 6% acetonitril v destilované vodě → 8% acetonitril v destilované vodě → 10% acetonitril v destilované vodě → 15% acetonitril v destilované vodě) a eluát byl lyofylizován za vzniku požadované sloučeniny (1R,5S,6S)-2-{1-[4-(benzoylaminomethyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidín-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl (144 mg, výtěžek 20%) jako bílé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) 7,81 (2H, d,  $J = 7,4$  Hz), 7,70 až 7,55 (3H, m), 6,62 (1H, d,  $J = 8,6$  Hz), 4,52 (2H, t,  $J = 7,9$  Hz), 4,47 (2H, s), 4,37 až 4,28 (1H, m), 4,24 (1H, kvint.,  $J = 6,2$  Hz), 4,19 (1H, dd,  $J = 8,8, 2,2$  Hz), 4,05 až 3,97 (2H, m), 3,43 (1H, dd,  $J = 6,2, 2,2$  Hz), 3,26 (1H, dq,  $J = 8,8, 7,2$  Hz), 1,29 (3H, d,  $J = 6,4$  Hz), 1,19 (3H, d,  $J = 7,2$  Hz).

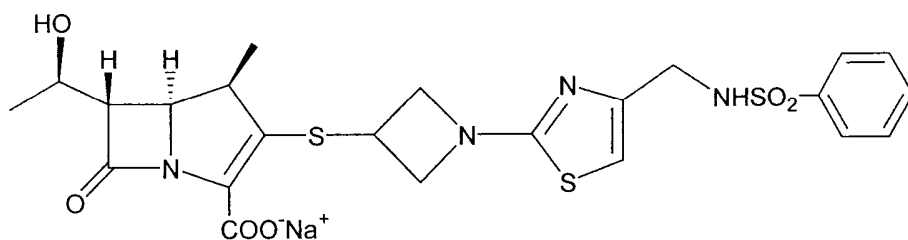
IR (KBr): 3336,2, 1750,2, 1645,9, 1601,6, 1526,4, 1488,8, 1470,5, 1396,2, 1308,5, 1294,0  $\text{cm}^{-1}$

Hmotnostní spektrum ( $\text{FAB}^+$ ):  $m/z$ : 537  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Hmotnostní spektrum vysokého rozlišení ( $\text{FAB}^+$ ): počítána  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_2\text{Na}$ : 537,1243, Nalezena: 537,1246  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### Příklad 70

(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(benzensulfonylaminomethyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidín-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl



(1) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(benzensulfonylaminomethyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidín-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do roztoku 3-acetylthio-1-[4-(benzensulfonylaminomethyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidinu (1,00 g, 2,68 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 65) v dimethylformamidu (30 ml) byl přidán hydrazinacetát (296 mg, 3,21 mmol) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl roztok p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(difenylfosforyloxy)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (1,75 g, 2,94 mmol) v acetonitrilu (60 ml) přidán po kapkách do výsledné směsi v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou, následován přidáním diisopropylethylaminu (1,87 ml, 10,7 mmol). Směs byla míchána 3 hodiny při postupném zvyšování teploty na teplotu místnosti. Po zkontrolování doběhnutí reakce, ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhlčitanu sodného byl přidán do reakční směsi. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a ethylacetátová vrstva byla oddělena, promyta 0,5M kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně (eluent: hexane: ethylacetát (1:1)) za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(benzensulfonylaminomethyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (1,13 g, výtěžek 61%) jako světle žluté pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8,21 (2H, d,  $J = 8,7$  Hz), 7,83 (2H, d,  $J = 7,5$  Hz), 7,66 (2H, d,  $J = 8,7$  Hz), 7,60 až 7,43 (3H, m), 6,33 (1H, s), 5,58 (1H, br s), 5,51 (1H, d,  $J = 13,7$  Hz), 5,26 (1H, d,  $J = 13,7$  Hz), 4,48 (2H, t,  $J = 7,8$  Hz), 4,44 (2H, t,  $J = 7,8$  Hz), 4,36 až 4,18 (3H, m), 4,13 (1H, kvint.,  $J = 7,2$  Hz), 4,08 (1H, dd,  $J = 12,7, 6,0$  Hz), 4,01 (1H, dd,  $J = 8,6, 5,6$  Hz), 3,94 (1H, dd,  $J = 8,6, 5,6$  Hz), 3,30 (1H, dd,  $J = 6,7, 2,6$  Hz), 3,21 (1H, dq,  $J = 8,9, 7,4$  Hz), 1,37 (3H, d,  $J = 6,2$  Hz), 1,23 (3H, dd,  $J = 7,2, 1,2$  Hz).

(2) (1R,5S,6S)-2-{1-[4-(benzensulfonylaminomethyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl

p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(benzensulfonylaminomethyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (1,13 g, 1,65 mmol) (získaný podle popisu v příkladu 70(1)) ve směsi tetrahydrofuranu (55 ml) a destilované vody (55 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 7,5% paladia na aktivním uhlí (1,13 g) ve vodní lázni ( $35^\circ\text{C}$ ) 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována a do filtrátu byl přidán hydrogenuhlčitan sodný (139 mg), ethylacetát a destilovaná voda. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a vodná vrstva byla oddělena a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl chromatograficky čištěn na koloně Cosmosil (eluent : destilovaná

voda → 2% acetonitril v destilované vodě → 4% acetonitril v destilované vodě → 8% acetonitril v destilované vodě → 12% acetonitril v destilované vodě → 16% acetonitril v destilované vodě → 20% acetonitril v destilované vodě) a eluát byl lyofylizován za vzniku požadované sloučeniny (1R,5S,6S)-2-{1-[4-(benzensulfonylaminomethyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl (627 mg, výtěžek 66%) jako bílé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) 7,71 až 7,68 (3H, m), 7,61 až 7,52 (2H, m), 6,52 (1H, s), 4,35 až 4,18 (5H, m obsahující 4,22 (1H, dd,  $J = 9,1, 2,4$  Hz)), 4,12 (2H, s), 3,78 až 3,65 (2H, m), 3,36 (1H, dd,  $J = 6,2, 2,4$  Hz), 3,23 (1H, dq,  $J = 8,8, 7,2$  Hz), 1,31 (3H, d,  $J = 6,4$  Hz), 1,21 (3H, d,  $J = 7,2$  Hz).

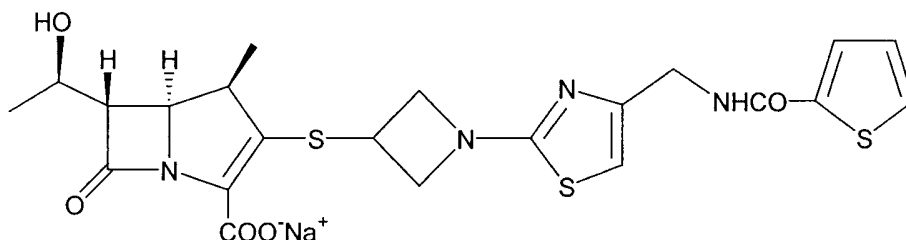
IR (KBr): 3293,8, 1748,2, 1597,7, 1528,3, 1470,5, 1447,3, 1397,2, 1314,3  $\text{cm}^{-1}$

Hmotnostní spektrum ( $\text{FAB}^+$ ):  $m/z$ : 573  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Hmotnostní spektrum vysokého rozlišení ( $\text{FAB}^+$ ): počítána  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_2\text{Na}$ : 573,0093, Nalezena: 573,0911  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### Příklad 71

(1R,5S,6S)-2-(1-{4-[(Thiofen-2-karbonylamino)methyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-yl)thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl



(1) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(1-{4-[(thiofen-2-karbonylamino)methyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-yl)thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do roztoku 3-acetylthio-1-{4-[(thiofen-2-karbonylamino)methyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-yl (490 mg, 1,52 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 66) v dimethylformamidu (15 ml) byl přidán hydrazinacetát (169 mg, 1,83 mmol) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl roztok p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(difenylfosforyloxy)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (1,09 g, 1,83 mmol) v acetonitrilu (30 ml) přidán po kapkách do výsledné směsi v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou, následován přidáním diisopropylethylaminu (1,06 ml, 0,68 mmol). Směs byla míchána 2,5 hodin při postupném

zvyšování teploty na teplotu místnosti. Po zkontrolování doběhnutí reakce, ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhlčitanu sodného byl přidán do reakční směsi. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a ethylacetátová vrstva byla oddělena, promyta 0,5 M kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně (eluent: ethylacetát) za vzniku p-nitrobenzyl(1R,5S,6S)-2-(1-{4-[(thiofen-2-karbonylamino)methyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-yl)thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (997 mg, výtěžek 100%) jako světle žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,22 (2H, d, J= 8,0 Hz), 8,02 (2H, s), 7,66 (2H, d, J= 8,0 Hz), 7,47 (1H, d, J= 5,2 Hz), 7,07 (1H, d, J= 4,2 Hz), 6,55 (1H, s), 5,50 (1H, d, J= 13,7 Hz), 5,26 (1H, d, J= 13,7 Hz), 4,67 až 4,55 (2H, m), 4,51 (2H, d, J= 5,3 Hz), 4,35 až 4,22 (2H, m), 4,22 až 4,03 (3H, m), 3,29 (1H, dd, J= 6,8, 2,6 Hz), 3,18 (1H, dq, J = 9,0, 7,5 Hz), 1,37 (3H, d, J= 6,3 Hz), 1,25 (3H, d, J= 7,3 Hz).

(2) (1R,5S,6S)-2-(1-{4-[(thiofen-2-karbonylamino)methyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-yl)thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl

p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(1-{4-[(thiofen-2-karbonylamino)methyl]-1,3-thiazol-2-yl}-azetidin-3-yl)thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (997 mg, 1,52 mmol) (získaný podle popisu v příkladu 71(1)) ve směsi tetrahydrofuranu (35 ml) a destilované vody (35 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 7,5% paladia na aktivním uhlí (997 mg) ve vodní lázni (35°C) 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována a do filtrátu byl přidán hydrogenuhlčitan sodný (128 mg), ethylacetát a destilovaná voda. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a vodná vrstva byla oddělena a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl chromatograficky čištěn na koloně Cosmosil (eluent : destilovaná voda → 4% acetonitril v destilované vodě → 8% acetonitril v destilované vodě → 12% acetonitril v destilované vodě → 15% acetonitril v destilované vodě → 20% acetonitril v destilované vodě) a eluát byl lyofylizován za vzniku požadované sloučeniny (1R,5S,6S)-2-(1-{4-[(thiofen-2-karbonylamino)methyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-yl)thio-6-[(R)-1-hydroxy-ethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl (287 mg, výtěžek 35%) jako bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, D<sub>2</sub>O): δ (ppm) 7,73 (2H, d, J= 2,7 Hz), 7,19 (1H, t, J= 4,4 Hz), 6,59 (1H, d, J= 0,7 Hz), 4,49 (2H, t, J= 7,5 Hz), 4,43 (2H, s), 4,35 až 4,27 (1H, m), 4,24 (1H, kvint., J= 6,3 Hz), 4,18 (1H, dd, J= 8,3, 2,4 Hz), 3,99 (1H, t, J= 4,7 Hz), 3,97 (1H, t, J= 4,7 Hz), 3,42



(1H, dd, J= 6,3, 2,4 Hz), 3,22 (1H, kvint., J= 8,3 Hz), 1,30 (3H, d, J= 6,4 Hz), 1,18 (3H, d, J= 7,1 Hz).

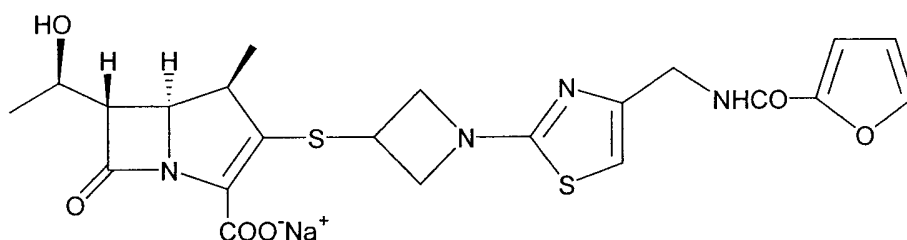
IR (KBr): 3324,7, 1749,1, 1599,7, 1530,2, 1469,5, 1418,4, 1396,2 cm<sup>-1</sup>

Hmotnostní spektrum (FAB<sup>+</sup>): m/z: 521 [M-Na+2H]<sup>+</sup>

Hmotnostní spektrum vysokého rozlišení (ESI<sup>+</sup>): počítána C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S<sub>3</sub>:521,0942,  
Nalezena: 521,0992[M-Na+2H]<sup>+</sup>

## Příklad 72

(1R,5S,6S)-2-(1-{4-[(furan-2-karbonylamino)methyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-yl)thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl



(1) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(1-{4-[(furan-2-karbonylamino)methyl]-1,3-thiazol-2-yl}-azetidin-3-yl)thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do roztoku 3-acetylthio-1-{4-[(furan-2-karbonylamino)methyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (341 mg, 1,12 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 67) v dimethylformamidu (10 ml) byl přidán hydrazinacetát (123 mg, 1,34 mmol) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl roztok p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(difenylfosforyloxy)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (797 mg, 1,34 mmol) v acetonitrilu (20 ml) přidán po kapkách do výsledné směsi v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou, následován přidáním diisopropylethylaminu (0,78 ml, 4,48 mmol). Směs byla míchána 3 hodiny při postupném zvyšování teploty na teplotu místnosti. Po zkontrolování doběhnutí reakce, ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného byl přidán do reakční směsi. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a ethylacetátová vrstva byla oddělena, promyta 0,5M kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně (eluent: ethylacetát) za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(1-{4-[(furan-2-karbonylamino)methyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-

-yl)thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (641 mg, výtěžek 89%) jako světle žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,22 (2H, d, J= 7,8 Hz), 7,66 (2H, d, J= 7,8 Hz), 7,45 (1H, s), 7,13 (1H, d, J= 3,5 Hz), 6,53 (1H, s), 6,49 (1H, d, J= 5,1 Hz), 5,48 (1H, d, J= 13,7 Hz), 5,26 (1H, d, J= 13,7 Hz), 4,60 až 4,40 (4H, m obsahující 4,51 (2H, d, J= 5,6 Hz)), 4,35 až 4,20 (2H, m), 4,20 až 4,00 (3H, m), 3,29 (1H, dd, J= 6,9, 2,5 Hz), 3,19 (1H, dq, J = 9,3, 7,3 Hz), 1,37 (3H, d, J= 6,4 Hz), 1,26 (3H, d, J= 7,3 Hz).

(2) (1R,5S,6S)-2-(1-{4-[(furan-2-karbonylamino)methyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-yl)-thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl

p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(1-{4-[(furan-2-karbonylamino)methyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-yl)thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (640 mg, 1,00 mmol) (získaný podle popisu v příkladu 72(1)) ve směsi tetrahydrofuranu (32 ml) a destilované vody (32 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 7,5% paladia na aktivním uhlí (640 mg) ve vodní lázni (35°C) 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována a do filtrátu byl přidán hydrogenuhlíčitán sodný (84 mg), ethylacetát a destilovaná voda. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a vodná vrstva byla oddělena a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl chromatograficky čištěn na koloně Cosmosil (eluent : destilovaná voda → 2% acetonitril v destilované vodě → 4% acetonitril v destilované vodě → 6% acetonitril v destilované vodě → 8% acetonitril v destilované vodě → 10% acetonitril v destilované vodě → 15% acetonitril v destilované vodě) a eluát byl lyofylizován za vzniku požadované sloučeniny (1R,5S,6S)-2-(1-{4-[(furan-2-karbonylamino)methyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-yl)thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl (218 mg, výtěžek 41%) jako bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, D<sub>2</sub>O): δ (ppm) 7,69 (1H, dd, J= 1,7, 0,8 Hz), 7,19 (1H, dd, J= 3,6, 0,7 Hz), 6,64 (1H, dd, J= 3,6, 1,7 Hz), 4,51 (2H, t, J= 8,2 Hz), 4,44 (2H, s), 4,38 až 4,28 (1H, m), 4,25 (1H, kvint., J= 6,3 Hz), 4,19 (1H, dd, J= 8,9, 2,2 Hz), 4,02 (1H, dd, J= 5,0, 3,2 Hz), 4,00 (1H, dd, J= 5,0, 2,9 Hz), 3,43 (1H, dd, J= 6,3, 2,5 Hz), 3,24 (1H, dq, J= 8,9, 7,1 Hz), 1,30 (3H, d, J= 6,4 Hz), 1,19 (3H, d, J= 7,1 Hz).

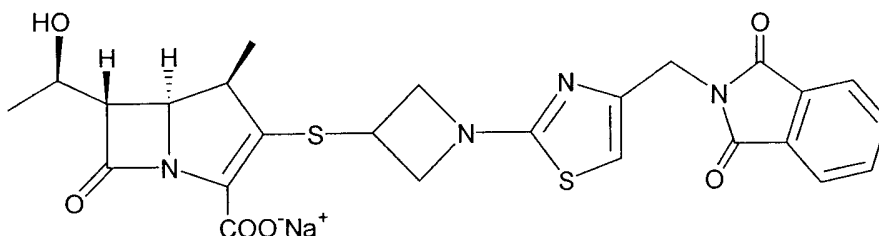
IR (KBr): 3367,1, 1749,1, 1653,7, 1594,8, 1524,5, 1472,4, 1395,2 cm<sup>-1</sup>

Hmotnostní spektrum (FAB<sup>+</sup>): m/z: 505 [M-Na+2H]<sup>+</sup>

Hmotnostní spektrum vysokého rozlišení (ESI<sup>+</sup>): počítána C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>:505,1216,  
Nalezena: 505,1208[M-Na+2H]<sup>+</sup>

Příklad 73

(1R,5S,6S)-2-[1-(4-ftalimidomethyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl



(1) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-ftalimidomethyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]-thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do roztoku 3-acetylthio-1-(4-ftalimidomethyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (599 mg, 1,60 mmol) získaného podle popisu v referenčním příkladu 68 v dimethylformamidu (18 ml) byl přidán hydrazinacetát (177 mg, 1,92 mmol) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl roztok p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(difenylfosforyloxy)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (1,14 g, 1,92 mmol) v acetonitrilu (36 ml) přidán po kapkách do výsledné směsi v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou, následován přidáním diisopropylethylaminu (1,11 ml, 6,40 mmol). Směs byla míchána 30 minut při postupném zvyšování teploty na teplotu místnosti.

Po zkontrolování doběhnutí reakce, ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného byl přidán do reakční směsi. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a ethylacetátová vrstva byla oddělena, promyta 0,5 M kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně (eluent: ethylacetát) za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-ftalimidomethyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (640 mg, výtěžek 59%) jako světle žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,22 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,88 (2H, dd, J = 5,5, 3,1 Hz), 7,73 (2H, dd, J = 5,5, 3,1 Hz), 7,65 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,41 (1H, s), 5,49 (1H, d, J = 13,7 Hz), 5,25 (1H, d, J = 13,7 Hz), 4,80 (2H, s), 4,46 (1H, t, J = 8,1 Hz), 4,43 (1H, t, J = 8,1 Hz), 4,32 až 4,18 (3H, m, obsahující 4,24 (1H, dd, J = 9,2, 2,4 Hz)), 4,02 (1H, dd, J = 5,5, 2,8 Hz), 4,00 (1H, dd, J = 5,5, 2,8 Hz), 3,26 (1H, dd, J = 6,9, 2,5 Hz), 3,19 (1H, dq, J = 9,2, 7,3 Hz), 1,38 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,25 (3H, dd, J = 7,3, 2,1 Hz).

(2) (1R,5S,6S)-2-[1-(4-ftalimidomethyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl

p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-ftalimidomethyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (640 mg, 0,95 mmol) (získaný podle popisu v příkladu 73(1)) ve směsi tetrahydrofuranu (32 ml) a destilované vody (32 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 7,5% paladia na aktivním uhlí (640 mg) ve vodní lázni (35°C) 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována a do filtrátu byl přidán hydrogenuhličitan sodný (80 mg), ethylacetát a destilovaná voda. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a vodná vrstva byla oddělena a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl chromatograficky čištěn na koloně Cosmosil (eluent : destilovaná voda → 2% acetonitril v destilované vodě → 4% acetonitril v destilované vodě → 6% acetonitril v destilované vodě → 8% acetonitril v destilované vodě → 10% acetonitril v destilované vodě → 15% acetonitril v destilované vodě → 20% acetonitril v destilované vodě) a eluát byl lyofylizován za vzniku požadované sloučeniny (1R,5S,6S)-2-[1-(4-ftalimidomethyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl (202 mg, výtěžek 38%) jako bílé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) 7,90 až 7,78 (4H, m), 6,56 (1H, d,  $J = 2,7$  Hz), 4,70 (2H, s), 4,43 (1H, t,  $J = 7,9$  Hz), 4,42 (1H, t,  $J = 7,9$  Hz), 4,31 až 4,19 (2H, m obsahující 4,24 (1H, kvint.,  $J = 6,3$  Hz)), 4,17 (1H, dd,  $J = 8,7, 2,0$  Hz), 3,94 (1H, t,  $J = 7,9$  Hz), 3,92 (1H, t,  $J = 7,9$  Hz), 3,18 (1H, dq,  $J = 8,7, 7,2$  Hz), 1,29 (3H, d,  $J = 6,4$  Hz), 1,15 (3H, d,  $J = 7,2$  Hz).

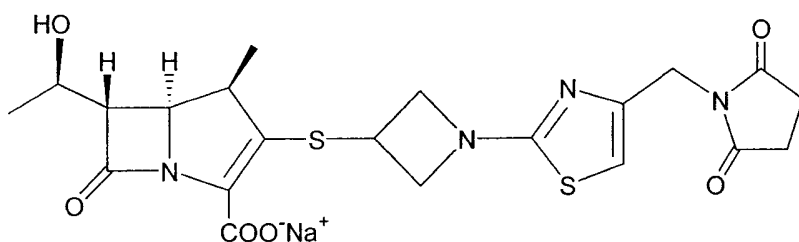
IR (KBr): 3409,5, 1768,4, 1750,1, 1717,3, 1601,6, 1528,3, 1425,1, 1393,3, 1313,3  $\text{cm}^{-1}$

Hmotnostní spektrum ( $\text{FAB}^+$ ):  $m/z$ : 563  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Hmotnostní spektrum vysokého rozlišení ( $\text{FAB}^+$ ): počítána  $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2\text{Na}_2$ : 585,0864, Nalezena: 585,0865  $[\text{M}+\text{Na}]^+$

#### Příklad 74

(1R,5S,6S)-2-[1-(4-sukcinimidomethyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl



(1) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-sukcinimidomethyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]-thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do roztoku 3-acetylthio-1-(4-sukcinimidomethyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (238 mg, 0,73 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 69) v dimethylformamidu (7 ml) byl přidán hydrazinacetát (81 mg, 0,88 mmol) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl roztok p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(difenylfosforyloxy)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (523 mg, 0,88 mmol) v acetonitrilu (14 ml) přidán po kapkách do výsledné směsi v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou, následován přidáním diisopropylethylaminu (0,51 ml, 2,92 mmol). Směs byla míchána 2 hodiny při postupném zvyšování teploty na teplotu místnosti. Po zkontrolování doběhnutí reakce, ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhlčitanu sodného byl přidán do reakční směsi. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a ethylacetátová vrstva byla oddělena, promyta 0,5M kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně (eluent: ethylacetát → ethylacetát: methanol (20:1)) za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-sukcinimidomethyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (211 mg, výtěžek 46%) jako světle žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,23 (2H, d, J= 8,7 Hz), 7,66 (2H, d, J= 8,7 Hz), 6,42 (1H, s), 5,50 (1H, d, J= 13,8 Hz), 5,25 (1H, d, J= 13,8 Hz), 4,61 (2H, s), 4,46 (1H, t, J= 8,0 Hz), 4,45 (1H, t, J= 8,0 Hz), 4,32 až 4,18 (3H, m, obsahující 4,25 (1H, dd, J= 9,1, 2,3 Hz)), 4,02 (1H, t, J= 4,8 Hz), 4,00 (1H, dd, J= 4,8, 3,7 Hz), 3,28 (1H, dd, J= 6,9, 2,5 Hz), 3,20 (1H, dq, J= 9,1, 7,3 Hz), 2,76 (4H, s), 1,38 (3H, d, J= 6,2 Hz), 1,27 (3H, d, J= 7,3 Hz).

(2) (1R,5S,6S)-2-[1-(4-sukcinimidomethyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl

p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-sukcinimidomethyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (211 mg, 0,34 mmol) (získaný podle popisu v příkladu 74(1)) ve směsi tetrahydrofuranu (10 ml) a destilované vody (10 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 7,5% paladia na aktivním uhlí (211 mg) ve vodní lázni (35°C) 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována a do filtrátu byl přidán hydrogenuhlčitan sodný (29 mg), ethylacetát a destilovaná voda. Výsledná směs byla

třepána v dělicí nálevce a vodná vrstva byla oddělena a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl chromatograficky čištěn na koloně Cosmosil (eluent : destilovaná voda → 2% acetonitril v destilované vodě → 4% acetonitril v destilované vodě) a eluát byl lyofylizován za vzniku požadované sloučeniny (1R,5S,6S)-2-[1-(4-sukcinimidomethyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl (115 mg, výtěžek 66%) jako bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, D<sub>2</sub>O): δ (ppm) 6,59 (1H, s), 4,57 (2H, s), 4,50 (2H, t, J= 8,1 Hz), 4,38 až 4,29 (1H, m), 4,25 (1H, kvint., J= 6,3 Hz), 4,20 (1H, dd, J= 8,7, 2,3 Hz), 4,01 (1H, t, J = 4,2 Hz), 3,99 (1H, t, J = 4,2 Hz), 3,43 (1H, dd, J= 6,3, 2,4 Hz), 3,24 (1H, dq, J= 8,7, 7,4 Hz), 2,48 (4H, s), 1,30 (3H, d, J= 6,4 Hz), 1,19 (3H, d, J= 7,2 Hz).

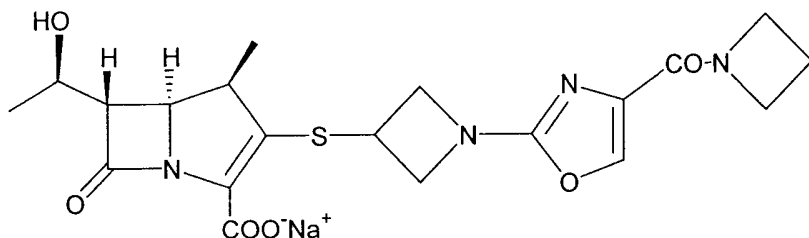
IR (KBr): 3381,6, 1749,1, 1794,8, 1601,6, 1526,4, 1470,5, 1424,2, 1399,1, 1312,3, 1295,0, 1168,7 cm<sup>-1</sup>

Hmotnostní spektrum (FAB<sup>+</sup>): m/z: 515 [M+H]<sup>+</sup>

Hmotnostní spektrum vysokého rozlišení (FAB<sup>+</sup>): počítána C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>Na: 515,1035, Nalezena: 515,1034[M+H]<sup>+</sup>

#### Příklad 75

(1R,5S,6S)-2-[1-(4-azetidinokarbonyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl



(1) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-azetidinokarbonyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do roztoku 3-acetylthio-1-(4-azetidinokarbonyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidinu (330 mg, 1,17 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 71) v dimethylformamidu (17 ml) byl přidán hydrazinacetát (130 mg, 1,41 mmol) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl roztok p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(difenylfosforyloxy)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (696 mg, 1,17 mmol) v acetonitrilu (35 ml) přidán po kapkách do výsledné směsi v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou, následován přidáním diisopropylethylaminu (815 µl, 4,68

mmol). Směs byla míchána přes noc při postupném zvyšování teploty na teplotu místnosti. Po zkontrolování doběhnutí reakce, ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného byl přidán do reakční směsi. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a ethylacetátová vrstva byla oddělena, promyta 10% chloridem sodným solution a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně (eluent: ethylacetát: methanol (9:1)) za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-azetidino-karbonyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (605 mg, výtěžek 89%) jako světle žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,23 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,71 (1H, s), 7,66 (2H, d, J=8,8 Hz), 5,51 (1H, d, J=13,9 Hz), 5,25 (1H, d, J=13,9 Hz), 4,54 až 4,47 (4H, m), 4,29 až 4,12 (2H, m), 4,26 (1H, dd, J=2,2, 9,5 Hz), 4,09 (2H, t, J=8,8 Hz), 4,07 (2H, t, J=8,8 Hz), 3,29 (1H, dd, J=2,2, 6,6 Hz), 3,19 (1H, dq, J=9,5, 7,3 Hz), 2,37 až 2,27 (2H, m), 1,38 (3H, d, J=5,9 Hz), 1,26 (3H, d, J=7,3 Hz).

(2) (1R,5S,6S)-2-[1-(4-azetidinokarbonyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl

p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-azetidinokarbonyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (600 mg, 1,03 mmol) (získaný podle popisu v příkladu 75(1)) ve směsi tetrahydrofuranu (30 ml) a destilované vody (30 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 10% paladia na aktivním uhlí (600 mg) při teplotě místnosti 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována a do filtrátu byl přidán hydrogenuhličitan sodný (86 mg), ethylacetát a destilovaná voda. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a vodná vrstva byla oddělena a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl chromatograficky čištěn na koloně Cosmosil (eluent : destilovaná voda → destilovaná voda:acetonitril (9:1)) a eluát byl lyofylozován za vzniku požadované sloučeniny (1R,5S,6S)-2-[1-(4-azetidinokarbonyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl (278 mg, výtěžek 58%) jako bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, D<sub>2</sub>O, TSP): δ (ppm) 7,80 (1H, s), 4,59 (2H, t, J=8,3 Hz), 4,45 (2H, t, J=7,8 Hz), 4,35 až 4,27 (1H, m), 4,25 (1H, dq, J=6,2, 6,4 Hz), 4,20 (1H, dd, J=2,4, 9,1 Hz), 4,16 (2H, t, J=7,8 Hz), 4,08 (2H, dt, J=9,2, 4,6 Hz), 3,43 (1H, dd, J=2,4, 6,2 Hz), 3,24 (1H, dq, J=9,1, 7,2 Hz), 2,39 (1H, kvintet, J=7,8 Hz), 1,30 (3H, d, J=6,4 Hz), 1,19 (3H, d, J=7,2 Hz).

IR (KBr): 1750, 1619, 1468, 1443, 1383 cm<sup>-1</sup>

Hmotnostní spektrum (FAB<sup>+</sup>): m/z: 493 [M+Na]<sup>+</sup>

Hmotnostní spektrum vysokého rozlišení (ESI<sup>+</sup>): počítána C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>SN<sub>2</sub>: 493,1133,  
Nalezena: 493,1167[M+Na]<sup>+</sup>

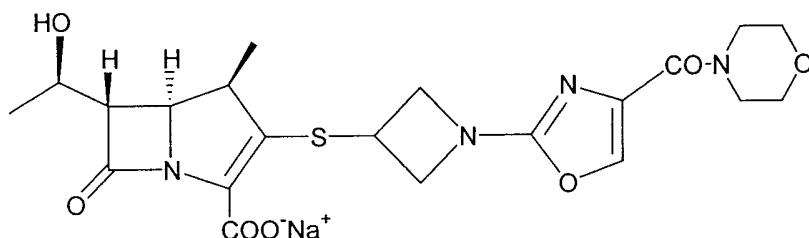
Elementární analýza: C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>SN<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O

Vypočítána : C, 49,18 % H, 5,16 % N, 11,47 % S, 6,56 %

Nalezena: C, 49,04 % H, 5,46 % N, 11,57 % S, 6,29 %

#### Příklad 76

(1R,5S,6S)-2-[1-(4-morfolinokarbonyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl



(1) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-morfolinokarbonyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidin-3-yl]-thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do roztoku 3-acetylthio-1-(4-morfolinokarbonyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidinu (260 mg, 0,835 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 72) v dimethylformamidu (13 ml) byl přidán hydrazinacetát (92 mg, 1,00 mmol) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl roztok p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(difenylfosforyloxy)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (496 mg, 0,835 mmol) v acetonitrilu (25 ml) přidán po kapkách do výsledné směsi v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou, následován přidáním diisopropylethylaminu (582 µl, 3,34 mmol). Směs byla míchána přes noc při postupném zvyšování teploty na teplotu místnosti. Po zkontrolování doběhnutí reakce, ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhlčitanu sodného byl přidán do reakční směsi. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a ethylacetátová vrstva byla oddělena, promyta 10% chloridem sodným solution a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně (eluent: ethylacetát:methanol (9:1)) za vzniku p-nitrobenzyl(1R,5S,6S)-2-[1-(4-morfolinokarbonyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (552 mg, výtěžek 100%) jako světle žluté pevné látky.



<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,23 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,73 (1H, s), 7,66 (2H, d, J=8,8 Hz), 5,51 (1H, d, J=13,2 Hz), 5,25 (1H, d, J=13,2 Hz), 4,52 (2H, q, J=8,1 Hz), 4,31 až 4,20 (3H, m), 4,13 až 4,06 (2H, m), 3,76 až 3,65 (8H, br s), 3,29 (1H, dd, J<sub>2,5</sub>, 7,0 Hz), 3,19 (1H, dq, J=9,5, 7,3 Hz), 1,38 (3H, d, J=5,9 Hz), 1,26 (3H, d, J=7,3 Hz).

(2) (1R,5S,6S)-2-[1-(4-morfolinokarbonyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl

p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-morfolinokarbonyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (550 mg, 0,835 mmol) (získaný podle popisu v příkladu 76(1)) ve směsi tetrahydrofuranu (28 ml) a destilované vody (28 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 10% paladia na aktivním uhlí (550 mg) při teplotě místnosti 2,5 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována a do filtrátu byl přidán hydrogenuhlíčan sodný (70 mg), ethylacetát a destilovaná voda. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a vodná vrstva byla oddělena a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl chromatograficky čištěn na koloně Cosmosil (eluent : destilovaná voda → destilovaná voda:acetonitril (9:1)) a eluát byl lyofylizován za vzniku požadované sloučeniny (1R,5S,6S)-2-[1-(4-morfolinokarbonyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl (193 mg, výtěžek 46%) jako bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, D<sub>2</sub>O, TSP): δ (ppm) 7,77 (1H, s), 4,60 (2H, t, J=8,2 Hz), 4,36 až 4,28 (1H, m), 4,25 (1H, dq, J=6,1, 6,3 Hz), 4,21 (1H, dd, J=2,2, 9,0 Hz), 4,09 (1H, dt, J=8,9, 4,5 Hz), 3,90 až 3,66 (8H, m), 3,43 (1H, dd, J=2,2, 6,1 Hz), 3,25 (1H, dq, J=9,0, 7,2 Hz), 1,30 (3H, d, J=6,3 Hz), 1,19 (3H, d, J=7,2 Hz).

IR (KBr): 1750, 1618, 1459, 1443, 1385, 1304 cm<sup>-1</sup>

Hmotnostní spektrum (FAB<sup>+</sup>): m/z: 523 [M+Na]<sup>+</sup>

Hmotnostní spektrum vysokého rozlišení (ESI<sup>+</sup>): počítána C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>SN<sub>2</sub>: 523,1240, Nalezena: 523,1238[M+Na]<sup>+</sup>

Elementární analýza: C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>SN<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O

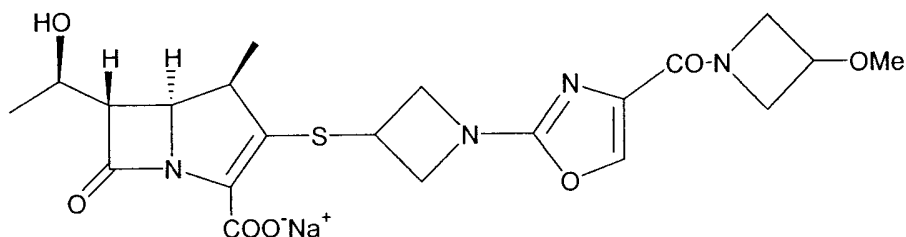
Vypočítána : C, 48,64 % H, 5,25 % N, 10,81 % S, 6,18 %

Nalezena: C, 48,45 % H, 5,41 % N, 10,45 % S, 5,55 %

#### Příklad 77

(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(3-methoxyazetidin-1-karbonyl)-1,3-oxazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl

18.07.03



(1) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(3-methoxyazetidin-1-karbonyl)-1,3-oxazol-2-yl]-azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do roztoku 3-acetylthio-1-(4-(3-methoxyazetidin-1-karbonyl)-1,3-oxazol-2-yl)azetidinu (330 mg, 1,06 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 73) v dimethylformamidu (17 ml) byl přidán hydrazinacetát (117 mg, 1,27 mmol) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl roztok p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(difenylfosforyloxy)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (630 mg, 1,06 mmol) v acetonitrilu (32 ml) přidán po kapkách do výsledné směsi v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou, následován přidáním diisopropylethylaminu (739 µml, 4,24 mmol). Směs byla míchána přes noc při postupném zvyšování teploty na teplotu místnosti. Po zkontrolování doběhnutí reakce, ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného byl přidán do reakční směsi. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a ethylacetátová vrstva byla oddělena, promyta 10% chloridem sodným solution a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně (eluent: ethylacetát: methanol (95:5 → 9:1)) za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(3-methoxyazetidin-1-karbonyl)-1,3-oxazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (550 mg, výtěžek 85%) jako světle žluté pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8,23 (2H, d,  $J=8,8$  Hz), 7,74 (1H, s), 7,66 (2H, d,  $J=8,8$  Hz), 5,55 (1H, d,  $J=13,2$  Hz), 5,25 (1H, d,  $J=13,2$  Hz), 4,71 až 4,63 (1H, m), 4,51 (2H, q,  $J=8,1$  Hz), 4,38 až 4,20 (6H, m), 4,10 až 4,05 (2H, m), 4,04 až 3,98 (1H, m), 3,32 (3H, s), 3,29 (1H, dd,  $J=2,2, 6,6$  Hz), 3,20 (1H, dq,  $J=9,2, 7,3$  Hz), 1,38 (3H, d,  $J=5,9$  Hz), 1,26 (3H, d,  $J=7,3$  Hz).

(2) (1R,5S,6S)-2-{1-[4-(3-methoxyazetidin-1-karbonyl)-1,3-oxazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl

p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(3-methoxyazetidin-1-karbonyl)-1,3-oxazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (550 mg, 0,896

mmol) (získaný podle popisu v příkladu 77(1)) ve směsi tetrahydrofuranu (28 ml) a destilované vody (28 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 10% paladia na aktivním uhlí (550 mg) při teplotě místnosti 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována a do filtrátu byl přidán hydrogenuhlíčan sodný (75 mg), kyselina octová a destilovaná voda. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a vodná vrstva byla oddělena a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl chromatograficky čištěn na koloně Cosmosil (eluent : destilovaná voda → destilovaná voda:acetonitril (92:8)) a eluát byl lyofylizován za vzniku požadované sloučeniny (1R,5S,6S)-2-{1-[4-(3-methoxyazetidin-1-karbonyl)-1,3-oxazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl (276 mg, výtěžek 62%) jako bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, D<sub>2</sub>O): δ (ppm) 7,84 (1H, s), 4,66 (1H, dd, J=6,4, 10,3 Hz), 4,60 (2H, t, J=8,3 Hz), 4,46 až 4,30 (4H, m), 4,25 (1H, dq, J=6,2, 6,4 Hz), 4,20 (1H, dd, J=2,4, 9,0 Hz), 4,09 (2H, kvintet, J=4,5 Hz), 4,04 až 3,98 (1H, m), 3,43 (1H, dd, J=2,4, 6,2 Hz), 3,37 (3H, s), 3,25 (1H, dq, J=9,0, 7,2 Hz), 1,30 (3H, d, J=6,4 Hz), 1,19 (3H, d, J=7,2 Hz).

IR (KBr): 1750, 1622, 1457, 1385 cm<sup>-1</sup>

Hmotnostní spektrum (FAB<sup>+</sup>): m/z: 523 [M+Na]<sup>+</sup>

Hmotnostní spektrum vysokého rozlišení (ESI<sup>+</sup>): počítána C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>SNa<sub>2</sub>: 523,1239, Nalezena: 523,1227[M+Na]<sup>+</sup>

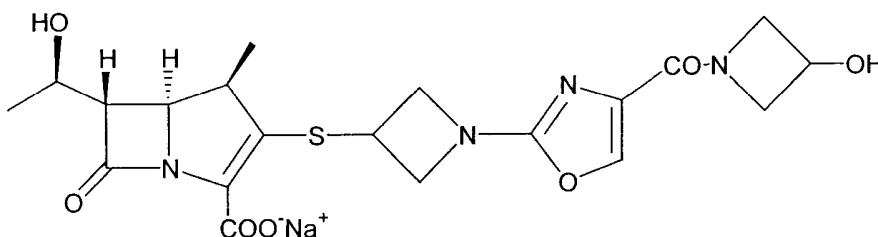
Elementární analýza: C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>SNa·4/3H<sub>2</sub>O

Vypočítána : C, 48,09 % H, 5,32 % N, 10,68 % S, 6,11 %

Nalezena: C, 48,07 % H, 5,61 % N, 10,78 % S, 6,03 %

#### Příklad 78

(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(3-hydroxyazetidin-1-karbonyl)-1,3-oxazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl



(1) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(1-{4-[3-(*terc*.butyldifenylsilyloxy)-azetidin-1-ylkarbonyl]-1,3-oxazol-2-yl}azetidin-3-yl)thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do roztoku 3-acetylthio-1-{4-[3-(*tert*.butyldifenylsilyloxy)-azetidin-1-ylkarbonyl]-1,3-oxazol-2-yl}azetidin-3-ylthio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (860 mg, 1,61 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 74) v dimethylformamidu (43 ml) byl přidán hydrazinacetát (178 mg, 1,93 mmol) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl roztok p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(difenylfosforyloxy)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (957 mg, 1,61 mmol) v acetonitrilu (48 ml) přidán po kapkách do výsledné směsi v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou, následován přidáním diisopropylethylaminu (1,12 ml, 6,44 mmol). Směs byla míchána přes noc při postupném zvyšování teploty na teplotu místnosti. Po zkontrolování doběhnutí reakce, ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného byl přidán do reakční směsi. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a ethylacetátová vrstva byla oddělena, promyta 10% chloridem sodným solution a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně (eluent: ethylacetát → ethylacetát: methanol (95:5)) za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(1-{4-[3-(*tert*.butyldifenylsilyloxy)-azetidin-1-ylkarbonyl]-1,3-oxazol-2-yl}azetidin-3-yl)thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (1,20 g, výtěžek 89%) jako světle žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,23 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,69 (1H, s), 7,66 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,64 až 7,59 (4H, m), 7,47 až 7,36 (6H, m), 5,51 (1H, d, J=13,5 Hz), 5,25 (1H, d, J=13,5 Hz), 4,65 až 4,59 (1H, m), 4,69 až 4,50 (1H, m), 4,50 (2H, q, J=8,1 Hz), 4,39 až 4,32 (1H, m), 4,30 až 4,20 (2H, m), 4,26 (1H, dd, J=2,9, 9,5 Hz), 4,18 až 3,99 (4H, m), 3,29 (1H, dd, J=2,9, 7,3 Hz), 3,20 (1H, dq, J=9,5, 7,3 Hz), 1,38 (3H, d, J=6,5 Hz), 1,27 (3H, d, J=7,3 Hz), 1,06 (9H, s).

(2) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(3-hydroxyazetidin-1-karbonyl)-1,3-oxazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(1-{4-[3-(*tert*.butyldifenylsilyloxy)-azetidin-1-ylkarbonyl]-1,3-oxazol-2-yl}azetidin-3-yl)thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (1,20 g, 1,43 mmol) (získaný podle popisu v příkladu 78(1)) v tetrahydrofuranu (60 ml) byl přidán do kyseliny octové (240 µl, 4,30 mmol) a 1 M tetrabutylamoniumfluorid v roztoku tetrahydrofuranu (4,30 ml, 4,30 mmol) a směs byla míchána při teplotě místnosti 4 dny. Po zkontrolování doběhnutí reakce, ethylacetát a nasycený vodný roztok chloridu sodného byl přidán to reaction mixture. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a ethylacetátová vrstva byla oddělena, promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným

vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně (eluent : ethylacetát: methanol (95:5 → 9:1)) za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(3-hydroxyazetidin-1-karbonyl)-1,3-oxazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (325 mg, výtěžek 38%) jako světle žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,23 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,74 (1H, s), 7,66 (2H, d, J=8,8 Hz), 5,51 (1H, d, J=13,7 Hz), 5,25 (1H, d, J=13,7 Hz), 4,80 až 4,68 (2H, m), 4,50 (2H, q, J=8,0 Hz), 4,43 až 4,29 (2H, m), 4,29 až 4,20 (3H, m), 4,13 až 4,05 (2H, m), 4,02 až 3,95 (1H, m), 3,29 (1H, dd, J=2,7, 6,9 Hz), 3,20 (1H, dq, J=9,3, 7,3 Hz), 1,38 (3H, d, J=6,3 Hz), 1,26 (3H, d, J=7,3 Hz).

(3) (1R,5S,6S)-2-{1-[4-(3-hydroxyazetidin-1-karbonyl)-1,3-oxazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl

p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(3-hydroxyazetidin-1-karbonyl)-1,3-oxazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (320 mg, 0,534 mmol) (získaný podle popisu v příkladu 78(2)) ve směsi tetrahydrofuranu (16 ml) a destilované vody (16 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 10% paladia na aktivním uhlí (320 mg) při teplotě místnosti 5 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována a do filtrátu byl přidán hydrogenuhlíčan sodný (45 mg), ethylacetát a destilovaná voda. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a vodná vrstva byla oddělena a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl chromatograficky čištěn na koloně Cosmosil (eluent : destilovaná voda → destilovaná voda:acetonitril (9:1)) a eluát byl lyofylozován za vzniku požadované sloučeniny (1R,5S,6S)-2-{1-[4-(3-hydroxyazetidin-1-karbonyl)-1,3-oxazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, sodná sůl (144 mg, výtěžek 56%) jako bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, D<sub>2</sub>O, TSP): δ (ppm) 7,84 (1H, s), 4,75 až 4,66 (2H, m), 4,60 (2H, t, J=8,2 Hz), 4,44 až 4,38 (1H, m), 4,35 až 4,23 (3H, m), 4,20 (1H, dd, J=2,4, 9,0 Hz), 4,09 (2H, dt, J=8,9, 4,5 Hz), 3,98 až 3,93 (1H, m), 3,43 (1H, dd, J=2,4, 6,2 Hz), 3,24 (1H, dq, J=9,0, 7,2 Hz), 1,30 (3H, d, J=6,4 Hz), 1,19 (3H, d, J=7,2 Hz).

IR (KBr): 1750, 1621, 1470, 1385, 1294, 1277 cm<sup>-1</sup>

Hmotnostní spektrum (FAB<sup>+</sup>): m/z: 509 [M+Na]<sup>+</sup>

Hmotnostní spektrum vysokého rozlišení (ESI<sup>+</sup>): počítána 509,1083, Nalezena: 509,1102[M+Na]<sup>+</sup>

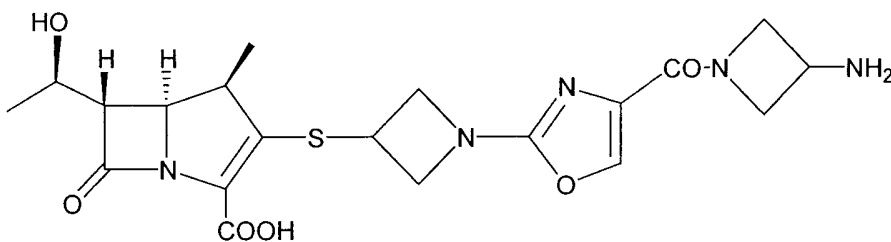
Elementární analýza:

Vypočítána : C, 49,38 % H, 4,77 % N, 11,52 % S, 6,59 %

Nalezena: C, 46,25 % H, 6,23 % N, 11,07 % S, 5,90 %

#### Příklad 79

(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(3-aminoazetidin-1-karbonyl)-1,3-oxazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-  
-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina



(1) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-{4-[3-(p-nitrobenzyloxykarbonylamino)azetidin-1-ylkarbonyl]-1,3-oxazol-2-yl}azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do roztoku 3-acetylthio-1-{4-[3-(p-nitrobenzyloxykarbonylamino)azetidin-1-ylkarbonyl]-1,3-oxazol-2-yl}azetidinu (190 mg, 0,383 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 75) v dimethylformamidu (10 ml) byl přidán hydrazinacetát (42 mg, 0,460 mmol) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl roztok p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(difenylfosforyloxy)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (228 mg, 0,383 mmol) v acetonitrilu (11 ml) přidán po kapkách do výsledné směsi v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou, následován přidáním diisopropylethylaminu (268 µl, 1,53 mmol). Směs byla míchána přes noc při postupném zvyšování teploty na teplotu místnosti. Po zkontrolování doběhnutí reakce, ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného byl přidán do reakční směsi. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a ethylacetátová vrstva byla oddělena, promyta 10% chloridem sodným solution a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně (eluent: ethylacetát:methanol (93:7)) za vzniku p-nitrobenzyl(1R,5S,6S)-2-{1-{4-[3-(p-nitrobenzyloxykarbonylamino)azetidin-1-ylkarbonyl]-1,3-oxazol-2-yl}azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (257 mg, výtěžek 86%) jako světle žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,22 (4H, d, J=8,8 Hz), 7,75 (1H, s), 7,66 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,51 (2H, d, J=8,8 Hz), 5,51 (1H, d, J=13,7 Hz), 5,34 až 5,31 (1H, m), 5,25 (1H, d, J=13,7 Hz), 5,21 (2H, s), 4,87 až 4,82 (1H, m), 4,60 až 4,42 (2H, m), 4,49 (2H, q, J=8,8 Hz),

4,38 až 4,30 (1H, m), 4,28 až 4,20 (3H, m), 4,06 (2H, dt, J=8,8, 4,9 Hz), 4,00 až 3,93 (1H, m), 3,29 (1H, dd, J=2,9, 6,8 Hz), 3,18 (1H, dq, J=9,0, 6,8 Hz), 1,38 (3H, d, J=5,9 Hz), 1,26 (3H, d, J=6,8 Hz).

(2) (1R,5S,6S)-2-{1-[4-(3-aminoazetidin-1-karbonyl)-1,3-oxazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina

p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-[4-[3-(p-nitrobenzyloxykarbonylamino)azetidin-1-ylkarbonyl]-1,3-oxazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (250 mg, 0,321 mmol) (získaný podle popisu v příkladu 79(1)) ve směsi tetrahydrofuranu (13 ml) a destilované vody (13 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 10% paladia na aktivním uhlí (250 mg) při teplotě místnosti 3,5 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována a do filtrátu byla přidána ethylacetát a destilovaná voda. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a vodná vrstva byla oddělena a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl chromatograficky čištěn na koloně Cosmosil (eluent : destilovaná voda → destilovaná voda:acetonitril (82:18)) a eluát byl lyofilizován za vzniku požadované sloučeniny (1R,5S,6S)-2-{1-[4-(3-aminoazetidin-1-karbonyl)-1,3-oxazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylové kyseliny (68 mg, výtěžek 46%) jako bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, D<sub>2</sub>O): δ (ppm) 7,88 (1H, s), 4,60 (2H, t, J=8,2 Hz), 4,57 až 4,49 (2H, m), 4,35 až 4,16 (6H, m), 4,08 (2H, dt, J=8,6, 4,5 Hz), 3,44 (1H, dd, J=2,5, 6,2 Hz), 3,24 (1H, dq, J=9,0, 7,2 Hz), 1,30 (3H, d, J=6,4 Hz), 1,19 (3H, d, J=7,2 Hz).

IR (KBr): 1754, 1624, 1457, 1380 cm<sup>-1</sup>

Hmotnostní spektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z: 486[M+Na]<sup>+</sup>

Hmotnostní spektrum vysokého rozlišení (ESI<sup>+</sup>): počítána C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S:464,1603, Nalezena: 464,1609[M+H]<sup>+</sup>

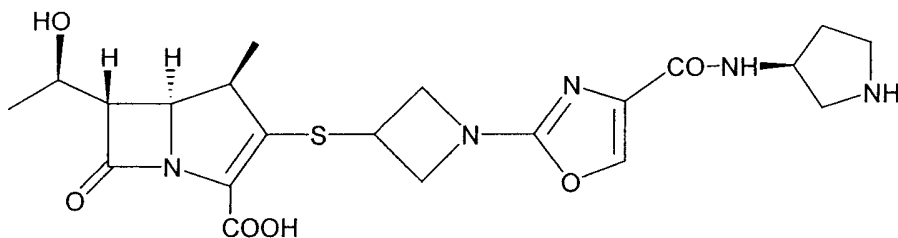
Elementární analýza: C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S·10/3H<sub>2</sub>O

Vypočítána : C, 45,85 % H, 5,69 % N, 13,62 % S, 6,18 %

Nalezena: C, 45,88 % H 6,10 % N, 13,38 % S, 6,12%

#### Příklad 80

(1R,5S,6S)-2-{1-[4-((3S)-pyrrolidin-3-ylkarbamoyl)-1,3-oxazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina



(1) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(1-{4-[(3S)-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)-pyrrolidin-3-ylkarbamoyl]-1,3-oxazol-2-yl}azetidín-3-yl)thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do roztoku 3-acetylthio-1-{4-[(3S)-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)-pyrrolidin-3-ylkarbamoyl]-1,3-oxazol-2-yl}azetidínu (530 mg, 1,08 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 76) v dimethylformamidu (27 ml) byl přidán hydrazinacetát (120 mg, 1,30 mmol) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl roztok p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(difenylfosforyloxy)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (642 g, 1,08 mmol) v acetonitrilu (32 ml) přidán po kapkách do výsledné směsi v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou, následován přidáním diisopropylethylaminu (753  $\mu$ l, 4,32 mmol). Směs byla míchána přes noc při postupném zvyšování teploty na teplotu místnosti. Po zkontrolování doběhnutí reakce, ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného byl přidán do reakční směsi. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a ethylacetátová vrstva byla oddělena, promyta 10% chloridem sodným solution a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně (eluent: ethylacetát  $\rightarrow$  ethylacetát: methanol (95:5)) za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(1-{4-[(3S)-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)-pyrrolidin-3-ylkarbamoyl]-1,3-oxazol-2-yl}azetidín-3-yl)thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (652 mg, výtěžek 76%) jako světle žluté pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8,23 (4H, d,  $J=8,8$  Hz), 7,77 (1H, s), 7,66 (2H, d,  $J=8,8$  Hz), 7,53 (2H, t,  $J=8,8$  Hz), 6,82 až 6,78 (1H, m), 5,51 (1H, d,  $J=13,6$  Hz), 5,25 (1H, d,  $J=13,6$  Hz), 5,30 až 5,18 (2H, m), 4,66 až 4,58 (1H, m), 4,57 až 4,46 (2H, m), 4,11 až 4,20 (2H, m), 4,26 (1H, dd,  $J=2,2, 8,8$  Hz), 4,14 až 4,04 (2H, m), 3,82 až 3,74 (1H, m), 3,64 až 3,55 (2H, m), 3,46 až 3,40 (1H, m), 3,29 (1H, dd,  $J=2,2, 6,6$  Hz), 3,20 (1H, dq,  $J=8,8, 7,2$  Hz), 2,30 až 2,20 (1H, m), 2,10 až 1,92 (1H, m), 1,38 (3H, d,  $J=6,6$  Hz), 1,27 (3H, d,  $J=7,2$  Hz).

(2) (1R,5S,6S)-2-{1-[4-((3S)-pyrrolidin-3-ylkarbamoyl)-1,3-oxazol-2-yl]azetidín-3-yl}-thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina



p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(1-{4-[(3S)-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)-pyrrolidin-3-yl]-karbamoyl}-1,3-oxazol-2-yl)azetidin-3-yl)thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (650 mg, 0,821 mmol) (získaný podle popisu v příkladu 80(1)) ve směsi tetrahydrofuranu (33 ml) a destilované vody (33 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 10% paladia na aktivním uhlí (650 mg) při teplotě místnosti 4,5 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována a do filtrátu byla přidána ethylacetát a destilovaná voda. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a vodná vrstva byla oddělena a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl chromatograficky čištěn na koloně Cosmosil (eluent : destilovaná voda → destilovaná voda:acetonitril (76:24)), a eluát byl lyofylozován za vzniku požadované sloučeniny (1R,5S,6S)-2-{1-[4-((3S)-pyrrolidin-3-ylkarbamoyl)-1,3-oxazol-2-yl]azetidin-3-yl}-thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylové kyseliny (129 mg, výtěžek 33%) jako bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, D<sub>2</sub>O): δ (ppm) 7,94 (1H, s), 4,68 až 4,60 (1H, m), 4,60 (2H, t, J=8,2 Hz), 4,35 až 4,28 (1H, m), 4,25 (1H, dq, J=6,2, 6,4 Hz), 4,19 (1H, dd, J=2,4, 9,1 Hz), 4,09 (2H, dt, J=8,9, 4,4 Hz), 3,63 (1H, dd, J=7,0, 12,6 Hz), 3,58 (1H, dt, J=12,0, 7,6 Hz), 3,50 až 2,98 (3H, m), 3,24 (1H, dq, J=9,1, 7,2 Hz), 2,49 až 2,39 (1H, m), 2,22 až 2,13 (1H, m), 1,30 (3H, d, J=6,4 Hz), 1,19 (3H, d, J=7,2 Hz).

IR (KBr): 1755, 1626, 1543, 1386 cm<sup>-1</sup>

Hmotnostní spektrum (FAB<sup>+</sup>): m/z: 478 [M+H]<sup>+</sup>

Hmotnostní spektrum vysokého rozlišení (FAB<sup>+</sup>): počítána C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S: 478,1761, Nalezena: 478,1768[M+H]<sup>+</sup>

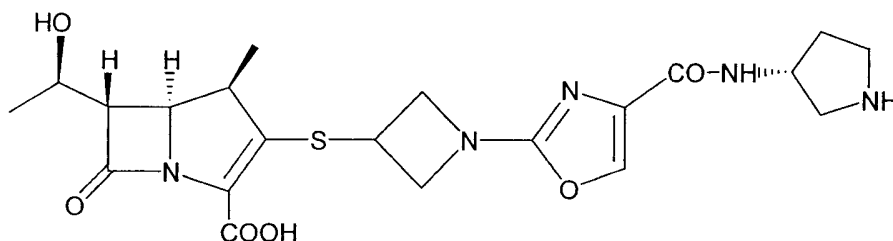
Elementární analýza: C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S·3H<sub>2</sub>O

Vypočítána : C, 47,45 % H, 6,26 % N, 13,17 % S, 6,06 %

Nalezena: C, 47,33 % H, 5,52 % N, 12,9 % S, 5,97 %

#### Příklad 81

(1R,5S,6S)-2-{1-[4-((3R)-pyrrolidin-3-ylkarbamoyl)-1,3-oxazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina



(1) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-[4-((3R)-pyrrolidin-3-ylkarbamoyl)-1,3-oxazol-2-yl]-azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do roztoku 3-acetylthio-1-[4-((3R)-pyrrolidin-3-ylkarbamoyl)-1,3-oxazol-2-yl]azetidinu (280 mg, 0,572 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 77) v dimethylformamidu (14 ml) byl přidán hydrazinacetát (63 mg, 0,686 mmol) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl roztok p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(difenylfosforyloxy)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (340 g, 0,572 mmol) v acetonitrilu (17 ml) přidán po kapkách do výsledné směsi v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou, následován přidáním diisopropylethylaminu (399 µl, 2,29 mmol). Směs byla míchána 4,5 hodin při postupném zvyšování teploty na teplotu místnosti. Po zkontrolování doběhnutí reakce, ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhlčitanu sodného byl přidán do reakční směsi. Výsledná směs byla třepána v dělicí nálevce a ethylacetátová vrstva byla oddělena, promyta 10% chloridem sodným solution a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně (eluent: ethylacetát → ethylacetát: methanol (95:5)) za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-1-[4-((3R)-pyrrolidin-3-ylkarbamoyl)-1,3-oxazol-2-yl]azetidin-3-yl}-thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (323 mg, výtěžek 73%) jako světle žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,23 (2H, d, J=8,8 Hz), 8,22 (2H, dd, J=8,8, 12,7 Hz), 7,77 (1H, s), 7,66 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,52 (2H, dd, J=8,8, 12,7 Hz), 6,82 až 6,78 (1H, bt, J=6,8 Hz), 5,51 (1H, d, J=13,7 Hz), 5,23 (1H, d, J=13,7 Hz), 5,25 až 5,19 (2H, m), 4,66 až 4,58 (1H, m), 4,56 až 4,49 (2H, m), 4,30 až 4,21 (3H, m), 4,13 až 4,04 (2H, m), 3,80 až 3,74 (1H, m), 3,64 až 3,53 (2H, m), 3,44 až 3,39 (1H, m), 3,29 (1H, dd, J=2,9, 6,8 Hz), 3,20 (1H, dq, J=7,8, 7,8 Hz), 2,30 až 2,20 (1H, m), 2,10 až 1,94 (1H, m), 1,38 (3H, d, J=5,9 Hz), 1,27 (3H, d, J=7,8 Hz).

(2) (1R,5S,6S)-2-{1-[4-((3R)-pyrrolidin-3-ylkarbamoyl)-1,3-oxazol-2-yl]azetidin-3-yl}-thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina

p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-1-[4-((3R)-pyrrolidin-3-ylkarbamoyl)-1,3-oxazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (320 mg, 0,404 mmol) (získaný podle popisu v příkladu 81(1)) ve směsi tetrahydrofuranu (16 ml) a destilované vody (16 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 10% paladia na aktivním uhlí (320 mg) při teplotě místnosti 4 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována a do filtrátu byla přidána ethylacetát a destilovaná voda. Výsledná směs byla třepána v

dělicí nálevce a vodná vrstva byla oddělena a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl chromatograficky čištěn na koloně Cosmosil (eluent : destilovaná voda → destilovaná voda:acetonitril (79:21)) a eluát byl lyofylozován za vzniku požadované sloučeniny (1R,5S,6S)-2-{1-[4-((3R)-pyrrolidin-3-ylkarbamoyl)-1,3-oxazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylové kyseliny (88 mg, výtěžek 46%) jako bílé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) 7,94 (1H, s), 4,67 až 4,60 (1H, m), 4,60 (2H, t,  $J=8,3$  Hz), 4,35 až 4,28 (1H, m), 4,25 (1H, dq,  $J=6,2, 6,4$  Hz), 4,20 (1H, dd,  $J=2,4, 9,1$  Hz), 4,08 (2H, dt,  $J=8,8, 4,5$  Hz), 3,63 (1H, dd,  $J=7,0, 12,6$  Hz), 3,57 (1H, dt,  $J=12,0, 7,6$  Hz), 3,49 až 3,37 (3H, m), 3,24 (1H, dq,  $J=9,1, 7,2$  Hz), 2,49 až 2,38 (1H, m), 2,22 až 2,13 (1H, m), 1,30 (3H, d,  $J=6,4$  Hz), 1,19 (3H, d,  $J=7,2$  Hz).

IR (KBr): 1758, 1625, 1543, 1385  $\text{cm}^{-1}$

Hmotnostní spektrum ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z$ : 478  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Hmotnostní spektrum vysokého rozlišení ( $\text{ESI}^+$ ): počítána  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$ : 478,1760, Nalezena: 478,1739 $[\text{M}+\text{H}]^+$

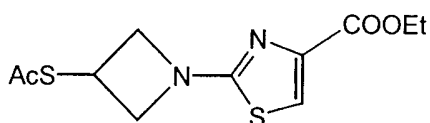
Elementární analýza:  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_6\text{S} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

Vypočítána : C, 47,45 % H, 6,26 % N, 13,17 % S, 6,03 %

Nalezena: C, 47,30 % H, 5,88% N, 13,14% S, 6,01 %

#### Referenční příklad 1

#### 3-Acetylthio-1-(4-ethoxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin



#### (1) (3-Hydroxyazetidin-1-karbothioyl)karbamová kyselina, ethylester

Roztok N-benzhydryl-3-hydroxyazetidinu (20 g, 83,6 mmol) v methanolu (600 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 10% paladia na aktivním uhlí (20 g) ve vodní lázni (50°C) při tlaku vodíku 1 atmosféra 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována aby se odstranil katalyzátor a filtrát byl koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl rozdělen mezi ethylacetát a destilovanou vodu. Organická vrstva byla oddělena a dále extrahována destilovanou vodou. Vodné vrstvy byly koncentrovány za sníženého tlaku a sušeny za vzniku produktu jako hnědého oleje. Do roztoku produktu ve směsi tetrahydrofuranu (180 ml) a destilované vody (60 ml) byl přidán ethoxykarbonylthiokyanát (19,7 ml, 167 mmol) v

ledové lázni. Po míchání směsi 10 minut v ledové lázni byla výsledná směs míchána při teplotě místnosti přes noc. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (1 : 1) → ethylacetátu jako eluentu za vzniku (3-hydroxyazetidin-1-karbothioyl)karbamové kyseliny, ethylesteru (7,4 g, výtěžek 43%) jako žlutého oleje.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,63 (1H, br s), 4,80 až 4,50 (3H, m), 4,40 až 4,00 (4H, m obsahující 2H, q, at 4,18, J=7,3 Hz), 2,28 (1H, br s), 1,29 (3H, t, 7,3 Hz).

### (2) 1-(4-Ethoxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-hydroxyazetidin

Do roztoku ethylesteru (3-hydroxyazetidin-1-karbothioyl)karbamové kyseliny (14,4 g, 70,5 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 1(1)) ve směsi ethanolu (72 ml) a destilované vody (72 ml) byl přidán hydroxid sodný (14,1 g, 353 mmol). Směs byla zahřívána pod refluxem 16 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs ochlazená na teplotu místnosti. Do reakční směsi byl přidán 4N chlorovodík v dioxanu (88 ml) v ledové lázni, následován přidáním ethyl-2-brompyruvátu (17,7 ml, 141 mmol) a triethylamin (19,8 ml, 141 mmol). Výsledná směs byla zahřívána pod refluxem 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití toluen : acetonitrilu (3 : 1 → 1 : 1) jako eluentu za vzniku 1-(4-ethoxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-hydroxyazetidinu (8,5 g, výtěžek 53%) jako světle hnědé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,46 (1H, s), 4,88 až 4,78 (1H, m), 4,42 až 4,32 (4H, m), 4,02 (2H, ddd, J=10,3, 5,6, 1,5 Hz), 2,05 (1H, br s), 1,37 (3H, t, 7,3 Hz).

### (3) 1-(4-Ethoxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methansulfonyloxyazetidin

Do roztoku 1-(4-ethoxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-hydroxyazetidinu (676 mg, 2,96 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 1(2)) v methylenchloridu (20,5 ml) byl přidán methansulfonylchlorid (0,28 ml, 3,63 mmol) a triethylamin (0,495 ml, 3,56 mmol) v ledové lázni. Po míchání směsi v ledové lázni 10 minut byla směs míchána při teplotě místnosti 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl přidán do reakční směsi ethanol v ledové lázni a výsledná směs byla míchána při teplotě místnosti 30 minut. Reakční směs byla rozdělena mezi

ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (1 : 2) jako eluentu za vzniku 1-(4-ethoxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methansulfonyloxyazetidinu (748 mg, výtěžek 82%) jako světle hnědé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,52 (1H, s), 5,50 až 5,30 (1H, m), 4,51 (2H, dd,  $J=9,9, 6,7$  Hz), 4,37 (2H, q,  $J=7,1$  Hz), 4,32 (2H, dd,  $J=10,1, 3,7$  Hz), 3,09 (3H, s), 1,37 (3H, t,  $J=7,1$  Hz).

#### (4) 3-Acetylthio-1-(4-ethoxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin

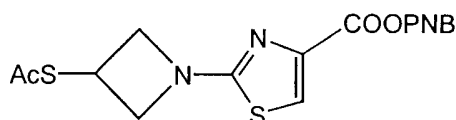
Do roztoku 1-(4-ethoxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methansulfonyloxyazetidinu (742 mg, 2,42 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 1(3)) v dimethylformamidu (37 ml) byl přidán thioacetát draselný (1,11 g, 9,72 mmol) při teplotě místnosti. Směs byla míchána v olejové lázni ( $80^\circ\text{C}$ ) 6 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (1 : 1) jako eluentu za vzniku 3-acetylthio-1-(4-ethoxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (494 mg, výtěžek 71%) jako světle hnědé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,49 (1H, s), 4,58 (2H, t,  $J=8,3$  Hz), 4,50 až 4,30 (3H, m, obsahující 2H, q, at 4,36,  $J=7,2$  Hz), 4,03 (2H, dd,  $J=8,3, 5,7$  Hz), 2,36 (3H, s), 1,37 (3H, t,  $J=7,2$  Hz).

Hmotnostní spektrum ( $\text{FAB}^+$ ): 287  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### Referenční příklad 2

##### 3-Acetylthio-1-(4-p-nitrobenzylkarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin



##### (1) 3-*terc.*Butyldifenylsilyloxy-1-(4-ethoxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin

Do roztoku 1-(4-ethoxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-hydroxyazetidinu (8,5 g, 37,2 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 1(2)) v dimethylformamidu (255 ml) byl přidán *tert.* butyldifenylsilylchlorid (19,4 ml, 74,5 mmol) a imidazol (5,07 g, 74,5 mmol) v ledové lázni. Po míchání směsi v ledové lázni 10 minut byla výsledná směs míchána při teplotě místnosti 2,5 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce, ethanol (2,59 ml) byl přidán do reakční směsi v ledové lázni a výsledná směs byla míchána při teplotě místnosti 30 minut. Reakční směs byla rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (6 : 1 → 2 : 1) jako eluentu za vzniku 3-*tert.* butyldifenylsilyloxy-1-(4-ethoxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (14,85 g, výtěžek 86%) jako světle hnědé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,64 až 7,58 (4H, m), 7,50 až 7,36 (6H, m), 7,43 (1H, s), 4,79 až 4,50 (1H, m), 4,35 (2H, q, J=7,3 Hz), 4,13 (2H, dd, J=9,0, 6,6 Hz), 4,06 (2H, dd, J=9,0, 5,1 Hz), 1,36 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,06 (9H, s).

#### (2) 3-*tert.* Butyldifenylsilyloxy-1-(4-hydroxymethyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin

Roztok 3-*tert.* butyldifenylsilyloxy-1-(4-ethoxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (5,0 g, 10,7 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 2(1)) v bezvodém tetrahydrofuranu (100 ml) byl přidán po kapkách do roztoku hydridu hlinitolithného (1,22 g, 32,1 mmol) v bezvodém tetrahydrofuranu (250 ml) v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána 1,5 hodiny za stejných podmínek. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl do reakční směsi v ledové lázni postupně přidán dekahydrát síranu hořečnatého. Po ukončení pění byla výsledná směs míchána při teplotě místnosti 1 hodinu. Do reakční směsi byl postupně přidán ethylacetát. Výsledná směs byla rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (3 : 1 → 1 : 2) jako eluentu za vzniku 3-*tert.* butyldifenylsilyloxy-1-(4-hydroxymethyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (3,88 g, výtěžek 86%) jako bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,66 až 7,58 (4H, m), 7,50 až 7,38 (6H, m), 6,40 (1H, s), 4,78 až 4,70 (1H, m), 4,53 (2H, s), 4,10 (2H, dd, J=9,2, 6,6 Hz), 4,01 (2H, ddd, J=9,2, 5,1, 1,3 Hz), 2,24 (1H, br s), 1,06 (9H, s).

(3) 3-*tert*.Butyldifenylsilyloxy-1-(4-myl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin

Do roztoku 3-*tert*.butyldifenylsilyloxy-1-(4-hydroxymethyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (3,88 g, 9,15 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 2(2)) v bezvodém methylenchloridu (194 ml) byl přidán aktivovaný oxid manganičitý (19,4 g) a směs byla míchána při teplotě místnosti 7 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována a filtrát koncentrován za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (3 : 1 → 1 : 1) jako eluentu za vzniku 3-*tert*.butyldifenylsilyloxy-1-(4-myl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (3,54 g, výtěžek 92%) jako bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 9,69 (1H, s), 7,64 až 7,59 až (4H, m), 7,50 až 7,36 (7H, m), 4,80 až 4,72 (1H, m), 4,16 (2H, dd, J=9,5, 6,6 Hz), 4,08 (2H, ddd, J=9,5, 5,1, 1,5 Hz), 1,06 (9H, s).

(4) 3-*tert*.Butyldifenylsilyloxy-1-(4-karboxyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin

Do roztoku 3-*tert*.butyldifenylsilyloxy-1-(4-myl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (3,5 g, 8,28 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 2(3)) v bezvodém methylenchloridu (21 ml) byl přidán *tert*.butanol (105 ml) a roztok 2M 2-methyl-2-butanu v tetrahydrofuranu (41,4 ml), následován přidáním roztoku chlornanu sodného po kapkách (1,88 g, 16,6 mmol) a dihydrogenfosforečnanu sodného (1,99 g, 16,6 mmol) ve vodě (21 ml) v ledové lázni a směs byla míchána 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla do reakční směsi přidána 1M kyselina chlorovodíková o pH od 2 do 3. Výsledná směs byla extrahována ethylacetátem. Organická vrstva byla oddělena, promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát → 5% methanolu v ethylacetátu jako eluentu za vzniku 3-*tert*.butyldifenylsilyloxy-1-(4-karboxyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (2,34 g, výtěžek 67%) jako hnědého sirupu.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,62 až 7,56 (4H, m), 7,50 (1H, s), 7,49 až 7,36 (6H, m), 4,81 až 4,72 (1H, m), 4,16 až 4,08 (2H, m), 4,04 (2H, dd, J=9,5, 5,1 Hz), 2,00 (1H, br s), 1,07 (9H, s).

(5) 3-*tert*.Butyldifenylsilyloxy-1-(4-p-nitrobenzylkarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin

Do roztoku 3-*tert*.butyldifenylsilyloxy-1-(4-karboxyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (224,8 mg, 0,51 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 2(4)) v bezvodém methylenchloridu (11,2 ml) byl přidán oxalylchlorid (0,067 ml, 0,76 mmol) a katalytické množství

dimethylmamidu (0,022 ml) v ledové lázni. Směs byla míchána 2 hodiny a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl sušen za vzniku produktu. Do roztoku produktu v bezvodém dichloromethanu (11,2 ml) byl přidán p-nitrobenzylalkohol (157 mg, 1,0 mmol) a triethylamin (0,14 ml, 1,0 mmol) v ledové lázni. Směs byla míchána 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (3 : 1) jako eluentu za vzniku 3-*terc.*butyldifenylsilyloxy-1-(4-p-nitrobenzylkarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (93 mg, výtěžek 32%) jako světle žlutého sirupu.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,22 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,64 až 7,56 (4H, m), 7,50 (1H, s), 7,48 až 7,36 (6H, m), 5,42 (2H, s), 4,79 až 4,72 (1H, m), 4,16 (2H, dd, J=8,8, 6,8 Hz), 4,07 (2H, dd, J=8,8, 4,8 Hz), 1,06 (9H, s).

#### (6) 1-(4-p-Nitrobenzyloxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-hydroxyazetidinu

Do roztoku 3-*terc.*butyldifenylsilyloxy-1-(4-p-nitrobenzylkarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (93 mg, 0,16 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 2(5)) v bezvodém tetrahydrofuranu (4,7 ml) byla přidána kyselina octová (0,028 ml, 0,49 mmol) a roztok 1M tetrabutylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu (0,48 ml, 0,48 mmol) v ledové lázni. Směs byla míchána 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití toluen : acetonitrilu (2 : 1) jako eluentu za vzniku 1-(4-p-nitrobenzyloxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-hydroxyazetidinu (42,4 mg, výtěžek 81%) jako světle žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,23 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,59 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,53 (1H, s), 5,40 (2H, s), 4,90 až 4,78 (1H, m), 4,39 až (2H, dd, J=9,7, 7,2 Hz), 4,03 (2H, dd, J=9,7, 5,1 Hz), 2,28 (1H, d, J=6,2 Hz).

#### (7) 1-(4-p-Nitrobenzyloxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methansulfonyloxyazetidin

Do roztoku 1-(4-p-nitrobenzyloxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-hydroxyazetidinu (648 mg, 1,93 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 2(6)) v methylenchloridu (20 ml) byl přidán methansulfonylchlorid (0,31 ml, 3,95 mmol) a triethylamin (0,55 ml, 3,95 mmol) v



ledové lázni. Po míchání směsi v ledové lázni 10 minut byla směs míchána při teplotě místnosti 3 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhlčitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl rekrystalizován ze směsi n-hexanu a ethylacetátu za vzniku 1-(4-p-nitrobenzyloxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methansulfonyloxyazetidinu (789 mg, výtěžek 99%) jako bílé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8,23 (2H, d,  $J=8,7$  Hz), 7,59 (1H, s), 7,59 (2H, d,  $J=8,7$  Hz), 5,50 až 5,40 (3H, m obsahující 1H, s at 5,44), 4,52 (2H, dd,  $J=10,3$ , 6,6 Hz), 4,32 (2H, dd,  $J=10,3$ , 4,1 Hz), 3,10 (3H, s).

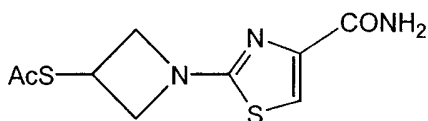
#### (8) 3-Acetylthio-1-(4-p-nitrobenzyloxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin

Do roztoku 1-(4-p-nitrobenzyloxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methansulfonyloxyazetidinu (776 mg, 1,88 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 2(7)) v dimethylformamidu (35 ml) byl přidán thioacetát draselný (860 mg, 7,53 mmol) při teplotě místnosti. Směs byla míchána v olejové lázni ( $90^\circ\text{C}$ ) 4 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhlčitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (1 : 1) jako eluentu za vzniku 3-acetylthio-1-(4-p-nitrobenzyloxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (73,8 mg, výtěžek 11%) jako světle hnědé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8,23 (2H, d,  $J=8,6$  Hz), 7,59 (2H, d,  $J=8,6$  Hz), 7,55 (1H, s), 5,43 (2H, s), 4,59 (2H, t,  $J=8,5$  Hz), 4,50 až 4,40 (1H, m), 4,04 (2H, dd,  $J=8,5$ , 5,7 Hz), 2,36 (3H, s).

#### Referenční příklad 3

##### 3-Acetylthio-1-(4-karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin



##### (1) 3-*terc*.Butyldifenylsilyloxy-1-(4-karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin

Do roztoku 3-*tert*.butyldifenylsilyloxy-1-(4-ethoxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (5,85 g, 12,5 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 2(1)) v benzenu (290 ml) byl přidán roztok 0,67M chloridu amonného-trimethylhiníku v benzenu (56,4 ml) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou. Směs byla míchána ve vodní lázni (40°C) 17 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce 10% vodný roztok kyseliny octové (100 ml) a ethylacetát (50 ml) byl přidán do reakční směsi v ledové lázni a výsledná směs byla míchána při teplotě místnosti 2 hodiny. Po přidání ethylacetátu byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a vodu. Organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití toluen : acetonitrilu (3 : 1 → 1 : 2) jako eluentu za vzniku 3-*tert*.butyldifenylsilyloxy-1-(4-karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (4,97 g, výtěžek 91%) jako světle hnědé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,66 až 7,58 (4H, m), 7,50 až 7,38 (7H, m), 6,99 (1H, bs), 5,48 (1H, br s), 4,80 až 4,72 (1H, m), 4,10 (2H, dd, J=8,8, 6,6 Hz), 4,01 (2H, dd, J=8,8, 5,1 Hz), 1,07 (9H, s).

#### (2) 1-(4-Karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-hydroxyazetidin

Do roztoku 3-*tert*.butyldifenylsilyloxy-1-(4-karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (6,7 g, 15,3 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 3(1)) v bezvodém tetrahydrofuranu (200 ml) byl přidán roztok 1,0M tetra-n-butylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu (18,4 ml) v ledové lázni. Směs byla míchána 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát → 10% methanolu v ethylacetátu jako eluentu za vzniku 1-(4-karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-hydroxyazetidinu (2,78 g, výtěžek 91%) jako světle žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,43 (1H, s), 7,05 (1H, br s), 5,47 (1H, br s), 4,90 až 4,80 (1H, m), 4,35 (2H, dd, J=9,5, 6,6 Hz), 3,97 (2H, dd, J=9,5, 4,4 Hz), 2,31 (1H, d, J=9,6 Hz).

#### (3) 1-(4-Karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methansulfonyloxyazetidin

Do roztoku 1-(4-karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-hydroxyazetidinu (1,0 g, 5,02 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 3(2)) ve směsi methylenchloridu (30 ml) a pyridinu (5 ml) byl přidán methansulfonylchlorid (0,967 ml, 12,5 mmol) a triethylamin (1,75 ml, 12,5 mmol) v ledové lázni. Po míchání směsi v ledové lázni 10 minut byla směs míchána při teplotě místnosti 2,5 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce, methanol (0,405 ml) byl přidán

do reakční směsi v ledové lázni a výsledná směs byla míchána při teplotě místnosti 30 minut. Reakční směs byla rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Do zbytku byl přidán isopropylether a směs byla filtrována za vzniku 1-(4-karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methansulfonyloxyazetidinu (1,30 g, výtěžek 94%) jako světle žluté pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,50 (1H, s), 6,99 (1H, br s), 5,60 až 5,40 (2H, m), 4,46 (2H, ddd,  $J=9,5, 6,6, 1,5$  Hz), 4,28 (2H, ddd,  $J=9,5, 4,4, 1,5$  Hz), 3,11 (1H, s).

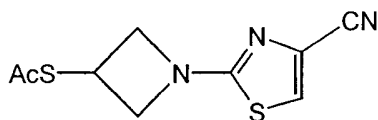
#### (4) 3-Acetylthio-1-(4-karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin

Do roztoku 1-(4-karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methansulfonyloxyazetidinu (3,04 g, 11,0 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 3(3)) v dimethylformamidu (152 ml) byl přidán thioacetát draselný (7,5 g, 65,8 mmol) při teplotě místnosti. Směs byla míchána v olejové lázni ( $80^\circ\text{C}$ ) 10 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát  $\rightarrow$  4% methanolu v ethylacetátu jako eluentu za vzniku 3-acetylthio-1-(4-karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-azetidinu (1,97 g, výtěžek 70%) jako světle hnědé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,46 (1H, s), 7,00 (1H, br s), 5,55 (1H, br s), 4,53 (2H, t,  $J=8,1$  Hz), 4,50 až 4,40 (1H, m), 3,99 (2H, dd,  $J=8,1, 5,1$  Hz), 2,37 (3H, s).

#### Referenční příklad 4

##### 3-Acetylthio-1-(4-kyano-1,3-thiazol-2-yl)azetidin



#### (1) 3-*tert*.Butyldifenylsilyloxy-1-(4-kyano-1,3-thiazol-2-yl)azetidin

Do roztoku 3-*tert*.butyldifenylsilyloxy-1-(4-ethoxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (7,73 g, 16,6 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 2(1)) v benzenu (370 ml) byl přidán roztok 0,67M chloridu amonného-trimethylhlíníku v benzenu (75 ml) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou. Směs byla míchána ve vodní lázni ( $50^\circ\text{C}$ ) 17 hodiny. Po zkontrolování

doběhnutí reakce 10% vodný roztok kyseliny octové (100 ml) a ethylacetát (50 ml) byl přidán do reakční směsi v ledové lázni a výsledná směs byla míchána při teplotě místnosti 30 minut. Reakční směs byla extrahována ethylacetátem. Organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (3 : 1) jako eluentu za vzniku 3-*terc.*butyldifenylsilyloxy-1-(4-kyano-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (6,98 g, výtěžek 76%) jako světle hnědé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,64 (4H, m), 7,50 až 7,37 (6H, m), 7,20 (1H, s), 4,80 až 4,74 (1H, m), 4,13 (2H, dd,  $J=8,8, 6,8$  Hz), 4,04 (2H, dd,  $J=8,8, 4,9$  Hz), 1,07 (9H, s).

IR (KBr): 2230, 1535, 1465, 1310, 1114  $\text{cm}^{-1}$

Hmotnostní spektrum ( $\text{FAB}^+$ ): 420  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### (2) 1-(4-Kyano-1,3-thiazol-2-yl)-3-hydroxyazetidin

Do roztoku 3-*terc.*butyldifenylsilyloxy-1-(4-kyano-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (2,36 g, 5,62 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 4(1)) v bezvodém tetrahydrofuranu (115 ml) byl přidán roztok 1,0M tetra-*n*-butylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu (6,7 ml, 6,7 mmol) v ledové lázni. Směs byla míchána v ledové lázni 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití toluen : ethylacetátu (1 : 2) jako eluentu za vzniku 1-(4-kyano-1,3-thiazol-2-yl)-3-hydroxyazetidinu (0,78 g, výtěžek 77%) jako bílé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,26 (1H, s), 4,92 až 4,86 (1H, m), 4,37 (2H, dd,  $J=9,8, 6,8$  Hz), 4,02 (2H, dd,  $J=9,8, 4,9$  Hz), 2,34 (1H, d,  $J=5,9$  Hz).

#### (3) 1-(4-Kyano-1,3-thiazol-2-yl)-3-methansulfonyloxyazetidin

Do roztoku 1-(4-kyano-1,3-thiazol-2-yl)-3-hydroxyazetidinu (0,78 g, 4,3 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 4(2)) v methylenchloridu (40 ml) byl přidán methansulfonylchlorid (1,0 ml, 12,9 mmol) a triethylamin (1,8 ml, 12,9 mmol) v ledové lázni. Po míchání směsi v ledové lázni 10 minut byla směs míchána při teplotě místnosti 40 minut. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl přidán methanol do reakční směsi v ledové lázni a výsledná směs byla míchána při teplotě místnosti 30 minut. Reakční směs byla rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně

za použití toluen : ethylacetátu (1 : 1) jako eluentu za vzniku 1-(4-nitril-1,3-thiazol-2-yl)-3-methansulfonyloxyazetidinu (1,12 g, výtěžek 100%) jako bílé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,31 (1H, s), 5,50 až 5,40 (1H, m), 4,50 (2H, dd,  $J=9,9$ , 6,6 Hz), 4,31 (2H, dd,  $J=9,9$ , 4,4 Hz), 3,11 (3H, s).

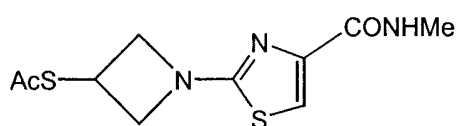
#### (4) 3-Acetylthio-1-(4-kyano-1,3-thiazol-2-yl)azetidin

Do roztoku 1-(4-kyano-1,3-thiazol-2-yl)-3-methansulfonyloxyazetidinu (1,12 g, 4,32 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 4(3)) v dimethylformamidu (56 ml) byl přidán thioacetát draselný (3,89 g, 27,0 mmol) při teplotě místnosti. Směs byla míchána v olejové lázni ( $80^\circ\text{C}$ ) 4 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (2 : 1) jako eluentu za vzniku 3-acetylthio-1-(4-kyano-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (0,767 g, výtěžek 75%) jako světle hnědé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,28 (1H, s), 4,57 (2H, t,  $J=8,3$  Hz), 4,50 až 4,40 (1H, m), 4,03 (2H, dd,  $J=8,3$ , 5,5 Hz), 2,39 (3H, s).

#### Referenční příklad 5

##### 3-Acetylthio-1-(4-N-methylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin



#### (1) 3-*terc.* Butyldifenylsilyloxy-1-(4-N-methylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin

Do roztoku 3-*terc.* butyldifenylsilyloxy-1-(4-ethoxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (500 mg, 1,07 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 2(1)) v benzenu (25 ml) byl přidán roztok 0,67M methylaminhydrochloridu-trimethylhliníku v benzenu (3,21 ml) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou. Směs byla zahřívána pod refluxem 1,5 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce 10% vodný roztok kyseliny octové (25 ml) a ethylacetát (50 ml) byl přidán do reakční směsi v ledové lázni a výsledná směs byla míchána při teplotě místnosti 30 minut. Reakční směs byla extrahována ethylacetátem. Organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého

tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (1 : 1) jako eluentu za vzniku 3-*tert*.butyldifenylsilyloxy-1-(4-N-methylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (479 mg, výtěžek 99%) jako světle hnědé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,65 až 7,59 (4H, m), 7,50 až 7,34 (7H, m), 7,14 (1H, br s), 4,80 až 4,70 (1H, m), 4,09 (2H, t, J=8,8 Hz), 4,00 (2H, dd, J=8,8, 5,1 Hz), 2,95 (3H, d, J=5,1 Hz), 1,06 (9H, s).

#### (2) 1-(4-N-Methylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-hydroxyazetidin

Do roztoku 3-*tert*.butyldifenylsilyloxy-1-(4-N-methylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (4,74 g, 10,5 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 5(1)) v bezvodém tetrahydrofuranu (240 ml) byl přidán roztok 1,0M tetra-n-butylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu (12,6 ml, 12,6 mmol) v ledové lázni. Směs byla míchána 30 minut. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát : methanolu (10 : 1) jako eluentu za vzniku 1-(4-N-methylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-hydroxyazetidinu (2,10 g, výtěžek 96%) jako bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,34 (2H, s), 7,20 (1H, br s), 4,85 až 4,75 (1H, m), 4,31 (2H, dd, J=9,7, 6,4 Hz), 3,94 (2H, dd, J=9,7, 5,5 Hz), 3,10 (1H, br s), 2,96 (3H, d, J=5,1 Hz).

Hmotnostní spektrum: 213 [M<sup>+</sup>]

#### (3) 1-(4-N-Methylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methansulfonyloxyazetidin

Do roztoku 1-(4-N-methylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-hydroxyazetidinu (2,15 g, 10,1 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 5(2)) v methylenchloridu (45 ml) byl přidán methansulfonylchlorid (3,12 ml, 40,3 mmol) a triethylamin (7,04 ml, 50,5 mmol) v ledové lázni. Po míchání směsi v ledové lázni 10 minut byla směs míchána při teplotě místnosti 1,5 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl přidán methanol do reakční směsi v ledové lázni a výsledná směs byla míchána při teplotě místnosti 30 minut. Reakční směs byla rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát : methanolu (10 : 1) jako eluentu za vzniku 1-(4-N-methylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methansulfonyloxyazetidinu (2,95 g, výtěžek 100%) jako světle žluté pěnové pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,44 (1H, s), 7,18 (1H, br s), 5,50 až 5,39 (1H, m), 4,45 až 4,26 (2H, dd,  $J=9,7, 6,6$  Hz), 4,26 (2H, dd,  $J=9,7, 4,3$  Hz), 3,11 (3H, s), 2,97 (3H, d,  $J=5,1$  Hz).

Hmotnostní spektrum ( $\text{FAB}^+$ ): 292  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### (4) 3-Acetylthio-1-(4-N-methylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin

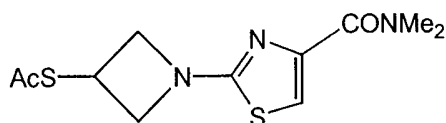
Do roztoku 1-(4-N-methylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methansulfonyloxyazetidinu (3,0 g, 10,3 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 5(3)) v dimethylformamidu (150 ml) byl přidán thioacetát draselný (7,07 g, 61,9 mmol) při teplotě místnosti. Směs byla míchána v olejové lázni ( $80^\circ\text{C}$ ) 3 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (1 : 4  $\rightarrow$  1 : 10) jako eluentu za vzniku 3-acetylthio-1-(4-N-methylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (2,41 g, výtěžek 86%) jako světle hnědé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,44 (1H, s), 7,18 (1H, br s), 4,53 (2H, t,  $J=8,0$  Hz), 4,50 až 4,40 (1H, m), 4,50 až 3,95 (2H, m), 2,95 (3H, d,  $J=6,0$  Hz), 2,38 (3H, s).

Hmotnostní spektrum ( $\text{FAB}^+$ ): 272  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### Referenční příklad 6

##### 3-Acetylthio-1-(4-N,N-dimethylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin



#### (1) 3-*terc.*Butyldifenylsilyloxy-1-(4-N,N-dimethylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin

Do roztoku 3-*terc.*butyldifenylsilyloxy-1-(4-ethoxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (500 mg, 1,07 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 2(1)) v benzenu (25 ml) byl přidán roztok 0,67M dimethylaminhydrochloridu-trimethylhliníku v benzenu (3,21 ml) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou. Směs byla zahřívána pod refluxem 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce 10% vodný roztok kyseliny octové (50 ml) a ethylacetát (50 ml) byl přidán do reakční směsi v ledové lázni a výsledná směs byla míchána při teplotě místnosti 30 minut. Reakční směs byla extrahována ethylacetátem. Organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem

chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (3 : 1 → 1 : 3) jako eluentu za vzniku 3-*terc*.butyldifenylsilyloxy-1-(4-N,N-dimethylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (500 mg, výtěžek 100%) jako světle hnědé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,70 až 7,60 (4H, m), 7,52 až 7,40 (6H, m), 7,00 (1H, s), 4,79 až 4,70 (1H, m), 4,11 (2H, dd, J=9,5, 7,5 Hz), 4,02 (2H, dd, J=9,5, 5,0 Hz), 3,19 (3H, s), 3,05 (3H, s), 1,06 (9H, s).

### (2) 1-(4-N,N-dimethylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-hydroxyazetidin

Do roztoku 3-*terc*.butyldifenylsilyloxy-1-(4-N,N-dimethylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (5,13 g, 10,7 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 6(1)) v bezvodém tetrahydrofuranu (250 ml) byl přidán roztok 1,0M tetra-n-butylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu (12,0 ml, 12,0 mmol) v ledové lázni. Směs byla míchána 30 minut. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát : methanolu (10 : 1) jako eluentu za vzniku 1-(4-N,N-dimethylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-hydroxyazetidinu (2,42 g, výtěžek 100%) jako čirého sirupu.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,03 (1H, s), 4,90 až 4,70 (1H, m), 4,32 (2H, t, J=8,2 Hz), 3,95 (2H, dd, J=8,2, 4,5 Hz), 3,20 (3H, br s), 3,05 (3H, br s), 2,85 (1H, br s).

Hmotnostní spektrum: 227 [M<sup>+</sup>]

### (3) 1-(4-N,N-Dimethylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methansulfonyloxyazetidin

Do roztoku 1-(4-N,N-dimethylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-hydroxyazetidinu (2,56 g, 10,7 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 6(2)) v methylenchloridu (50 ml) byl přidán methansulfonylchlorid (2,4 ml, 31,0 mmol) a triethylamin (7,4 ml, 53,1 mmol) v ledové lázni. Po míchání směsi v ledové lázni 10 minut byla směs míchána při teplotě místnosti 2,5 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl přidán methanol do reakční směsi v ledové lázni a výsledná směs byla míchána při teplotě místnosti 30 minut. Reakční směs byla rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhlčitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetátu a ethylacetát : methanolu (10 : 1) jako eluentu za vzniku 1-(4-N,N-dimethylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methansulfonyloxyazetidinu (3,28 g, výtěžek 100%) jako světle hnědé oleje.



$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,13 (1H, s), 5,50 až 5,38 (1H, m), 4,46 (2H, dd,  $J=9,7$ , 6,6 Hz), 4,26 (2H, dd,  $J=9,7$ , 4,3 Hz), 3,21 (3H, br s), 3,10 (3H, s), 3,07 (3H, br s).

Hmotnostní spektrum ( $\text{FAB}^+$ ): 306  $[\text{M}+\text{H}]^+$

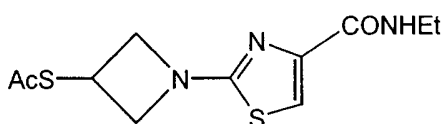
#### (4) 3-Acetylthio-1-(4-N,N-dimethylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin

Do roztoku 1-(4-N,N-dimethylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methansulfonylazetidinu (3,40 g, 11,1 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 6(3)) v dimethylformamidu (170 ml) byl přidán thioacetát draselný (7,62 g, 66,7 mmol) při teplotě místnosti. Směs byla míchána v olejové lázni ( $80^\circ\text{C}$ ) 3 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát : n-hexanu (4 : 1  $\rightarrow$  5 : 1  $\rightarrow$  7 : 1) jako eluentu za vzniku 3-acetylthio-1-(4-N,N-dimethylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (2,71 g, výtěžek 85%) jako hnědého sirupu.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,09 (1H, s), 4,53 (2H, dd,  $J=9,0$ , 7,9 Hz), 4,50 až 4,40 (1H, m), 3,99 (2H, dd,  $J=9,0$ , 5,5 Hz), 3,20 (3H, br s), 3,06 (3H, br s), 2,36 (3H, s).

#### Referenční příklad 7

##### 3-Acetylthio-1-(4-N-ethylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin



#### (1) 3-*tert*.Butyldifenylsilyloxy-1-(4-N-ethylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin

Do roztoku 3-*tert*.butyldifenylsilyloxy-1-(4-ethoxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (1,0 g, 2,14 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 2(1)) v benzenu (50 ml) byl přidán roztok 0,67M ethylaminhydrochloridu-trimethylhlíníku v benzenu (6,42 ml) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou. Směs byla zahřívána pod refluxem 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce 10% vodný roztok kyseliny octové (50 ml) a ethylacetát (100 ml) byl přidán do reakční směsi a výsledná směs byla míchána při teplotě místnosti 30 minut. Po přidání ethylacetátu byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a vodu. Organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a

koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (5 : 1 → 1 : 1) jako eluentu za vzniku 3-*terc.*butyldifenylsilyloxy-1-(4-N-ethylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (997 mg, výtěžek 100%) jako světle hnědé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,66 až 7,58 (4H, m), 7,50 až 7,37 (6H, m), 7,35 (1H, s), 7,14 (1H, br s), 4,80 až 4,76 (1H, m), 4,16 až 4,06 (2H, m), 4,01 (2H, dd, J=8,8, 5,1 Hz), 3,43 (2H, dq, J=7,3, 5,6 Hz), 1,22 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,07 (9H, s).

### (2) 1-(4-N-Ethylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-hydroxyazetidin

Do roztoku 3-*terc.*butyldifenylsilyloxy-1-(4-N-ethylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (990 mg, 2,14 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 7(1)) v bezvodém tetrahydrofuranu (30 ml) byl přidán roztok 1,0M tetra-n-butylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu (2,56 ml, 2,56 mmol) v ledové lázni. Směs byla míchána v ledové lázni 1,3 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl přidán ethylacetát a reakční směs byla rozdělena mezi ethylacetát a vodu. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (1 : 2) → ethylacetát → 5% methanolu v ethylacetátu jako eluentu za vzniku 1-(4-N-ethylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-hydroxyazetidinu (461 mg, výtěžek 95%) jako bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,36 (1H, s), 7,20 (1H, br s), 4,90 až 4,78 (1H, m), 4,32 (2H, dd, J=9,0, 7,3 Hz), 3,96 (2H, dd, J=9,0, 4,3 Hz), 3,44 (2H, dq, J=7,2, 5,4 Hz), 2,61 (1H, d, J=6,6 Hz), 1,22 (3H, t, J=7,2 Hz).

### (3) 1-(4-N-Ethylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methansulfonyloxyazetidin

Do roztoku 1-(4-N-methylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-hydroxyazetidinu (460 mg, 2,02 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 7(2)) v methylenchloridu (23 ml) byl přidán methansulfonylchlorid (0,469 ml, 6,06 mmol) a triethylamin (0,849 ml, 6,06 mmol) v ledové lázni. Reakční směs byla ohřáta na teplotu místnosti za deset minut a míchána 1,3 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (1 : 3) → ethylacetátu jako eluentu za vzniku 1-(4-N-ethylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methansulfonyloxyazetidinu (598 mg, výtěžek 97%) jako světle žluté pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,44 (1H, s), 7,13 (1H, br s), 5,48 až 5,38 (1H, m), 4,46 (2H, ddd,  $J=9,5, 6,6, 1,5$  Hz), 4,27 (2H, ddd,  $J=9,5, 4,4, 1,5$  Hz), 3,45 (2H, dq,  $J=7,3, 5,0$  Hz), 3,10 (3H, s), 1,24 (3H, t,  $J=7,3$  Hz).

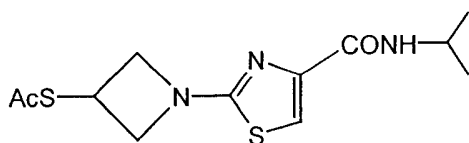
#### (4) 3-Acetylthio-1-(4-N-ethylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin

Do roztoku 1-(4-N-ethylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methansulfonylazetidinu (590 mg, 1,93 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 7(3)) v dimethylformamidu (30 ml) byl přidán thioacetát draselný (1,32 g, 11,6 mmol) při teplotě místnosti. Reakční směs byla míchána v olejové lázni ( $80^\circ\text{C}$ ) přes noc. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Získaný zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (1 : 3  $\rightarrow$  1 : 2) jako eluentu za vzniku 3-acetylthio-1-(4-N-ethylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (453 mg, výtěžek 82%) jako světle hnědé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,40 (1H, s), 7,14 (1H, br s), 4,53 (2H, t,  $J=8,8$  Hz), 4,48 až 4,38 (1H, m), 3,98 (2H, dd,  $J=8,8, 5,6$  Hz), 3,44 (2H, dq,  $J=7,3, 5,9$  Hz), 2,37 (3H, s), 1,23 (3H, t,  $J=7,3$  Hz).

#### Referenční příklad 8

##### 3-Acetylthio-1-(4-N-isopropylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin



#### (1) 3-*terc*.Butyldifenylsilyloxy-1-(4-N-isopropylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin

Do roztoku 3-*terc*.butyldifenylsilyloxy-1-(4-ethoxykarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (1,0 g, 2,14 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 2(1)) v benzenu (50 ml) byl přidán roztok 0,67M isopropylaminhydrochloridu-trimethylhlíníku v benzenu (6,42 ml) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou. Směs byla zahřívána pod refluxem 2,5 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce 10% vodný roztok kyseliny octové (50 ml) a ethylacetát (100 ml) byl přidán do reakční směsi v ledové lázni a výsledná směs byla míchána při teplotě

místnosti 30 minut. Po přidání ethylacetátu byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a vodu. Organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za vzniku 3-*terc.*butyldifenylsilyloxy-1-(4-N-isopropylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (1,01 g, výtěžek 99%) jako světle hnědé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,66 až 7,58 (4H, m), 7,50 až 7,36 (6H, m), 7,34 (1H, s), 6,98 (1H, br d, J=8,1 Hz), 4,80 až 4,70 (1H, m), 4,26 až 4,16 (1H, m), 4,11 (2H, dd, J=8,8, 7,3 Hz), 4,02 (2H, dd, J=8,8, 4,4 Hz), 1,24 (6H, d, J=6,6 Hz), 1,07 (9H, s).

### (2) 1-(4-N-Isopropylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-hydroxyazetidin

Do roztoku 3-*terc.*butyldifenylsilyloxy-1-(4-N-isopropylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (1,01 g, 2,11 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 8(1)) v bezvodém tetrahydrofuranu (30 ml) byl přidán roztok 1,0M tetra-n-butylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu (2,53 ml) v ledové lázni. Směs byla míchána 30 minut. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (1 : 3) → ethylacetátu jako eluentu za vzniku 1-(4-N-isopropylkarbamoyl-1,3-thiazol-

-2-yl)-3-hydroxyazetidinu (681 mg, výtěžek 100%) jako bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,36 (1H, s), 7,00 (1H, br d, J=8,0 Hz), 4,90 až 4,78 (1H, m), 4,32 (2H, dd, J=9,9, 8,7 Hz), 3,97 (2H, ddd, J=9,9, 7,3, 1,7 Hz), 2,55 (1H, d, J=8,0 Hz), 1,25 (6H, d, J=6,6 Hz).

### (3) 1-(4-N-Isopropylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methansulfonyloxyazetidin

Do roztoku 1-(4-N-isopropylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-hydroxyazetidinu (490 mg, 2,03 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 8(2)) v methylenchloridu (15 ml) byl přidán methansulfonylchlorid (0,471 ml, 6,09 mmol) a triethylamin (0,854 ml, 6,09 mmol) v ledové lázni. Reakční směs byla ohřáta na teplotu místnosti za deset minut a míchána 1,5 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za

sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (1 : 3) → ethylacetátu jako eluentu za vzniku 1-(4-N-isopropylkarbamoyl-1,3-thiazol-

-2-yl)-3-methansulfonyloxyazetidinu (681 mg, výtěžek 100%) jako světle žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,44 (1H, s), 7,00 (1H, br d, J=8,0 Hz), 5,48 až 5,38 (1H, m), 4,46 (2H, dd, J=9,5, 6,6 Hz), 4,32 až 4,18 (3H, m obsahující 2H, dd, na 4,28, J=9,5, 5,1 Hz), 3,11 (3H, s), 1,25 (6H, d, J=6,6 Hz).

#### (4) 3-Acetylthio-1-(4-N-isopropylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin

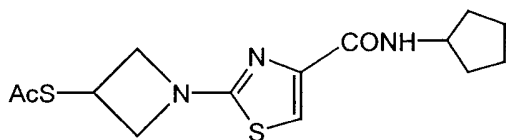
Do roztoku 1-(4-N-isopropylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methansulfonyloxyazetidinu (680 mg, 2,03 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 8(3)) v dimethylformamidu (35 ml) byl přidán thioacetát draselný (1,39 g, 12,2 mmol) při teplotě místnosti. Reakční směs byla míchána v olejové lázni (80°C) přes noc. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za vzniku

3-acetylthio-1-(4-N-isopropylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (461 mg, výtěžek 81%) jako světle hnědé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,40 (1H, s), 6,98 (1H, br s), 4,54 (2H, t, J=8,8 Hz), 4,50 až 4,40 (1H, m), 4,26 až 4,16 (1H, m), 3,99 (2H, dd, J=8,8, 5,9 Hz), 2,37 (3H, s), 1,24 (6H, d, J=5,9 Hz).

#### Referenční příklad 9

##### 3-Acetylthio-1-(4-N-cyklopentylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin



#### (1) 3-*terc.* Butyldifenylsilyloxy-1-(4-N-cyklopentylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin

Do roztoku 3-*terc.* butyldifenylsilyloxy-1-(4-ethoxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (1,0 g, 2,14 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 2(1)) v benzenu (50 ml) byl přidán roztok 0,67M cyklopentylaminu-trimethylhliníku v benzenu (6,42 ml) při teplotě místnosti pod

dusíkovou atmosférou. Směs byla zahřívána pod refluxem 5 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce 10% vodný roztok kyseliny octové (50 ml) a ethylacetát (100 ml) byl přidán do reakční směsi v ledové lázni a výsledná směs byla míchána při teplotě místnosti 30 minut. Po přidání ethylacetátu byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a vodu. Získaná organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za vzniku 3-*terc.*butyldifenylsilyloxy-1-(4-N-cyklo-pentylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (1,07 g, výtěžek 99%) jako světle hnědé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,66 až 7,60 (4H, m), 7,50 až 7,38 (6H, m), 7,34 (1H, s), 7,08 (1H, br d, J=8,1 Hz), 4,80 až 4,70 (1H, m), 4,38 až 4,26 (1H, m), 4,11 (2H, dd, J=8,8, 5,6 Hz), 4,02 (2H, dd, J=8,8, 4,4 Hz), 2,12 až 2,20 (2H, m), 1,80 až 1,40 (6H, m), 1,07 (9H, s).

#### (2) 1-(4-N-Cyklopentylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-hydroxyazetidin

Do roztoku 3-*terc.*butyldifenylsilyloxy-1-(4-N-cyklopentylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (1,07 g, 2,12 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 9(1)) v bezvodém tetrahydrofuranu (32 ml) byl přidán roztok 1,0M tetra-n-butylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu (2,54 ml, 2,54 mmol) v ledové lázni. Směs byla míchána v ledové lázni 40 minut. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhlíčitanu sodného. Získaná organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za vzniku 1-(4-N-cyklopentylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-hydroxyazetidinu (528 mg, výtěžek 93%) jako bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,36 (1H, s), 7,11 (1H, d, J=4,4 Hz), 4,88 až 4,78 (1H, m), 4,40 až 4,25 (3H, m), 3,96 (2H, dd, J=9,5, 4,4 Hz), 2,54 (1H, d, J=6,0 Hz), 2,12 až 2,00 (2H, m), 1,80 až 1,44 (6H, m).

#### (3) 1-(4-N-Cyklopentylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methansulfonyloxyazetidin

Do roztoku 1-(4-N-cyklopentylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-hydroxyazetidinu (520 mg, 1,95 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 9(2)) v methylenchloridu (16 ml) byl přidán methansulfonylchlorid (0,452 ml, 5,84 mmol) a triethylamin (0,818 ml, 5,84 mmol) v ledové lázni. Reakční směs byla ohřívána na teplotu místnosti za deset minut a míchána přes noc.

Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Získaná organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (1 : 2) → ethylacetátu jako eluentu za vzniku 1-(4-N-cyklopentylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methansulfonyloxazetidinu (691 mg, výtěžek 100%) jako světle žluté pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,43 (1H, s), 7,07 (1H, br d,  $J=8,1$  Hz), 5,48 až 5,38 (1H, m), 4,46 (2H, ddd,  $J=9,9, 6,6, 1,5$  Hz), 4,40 až 4,20 (3H, m obsahující 2H, ddd,  $J=9,9, 4,9, 1,5$  Hz), 3,11 (3H, s), 2,15 až 1,98 (2H, m), 1,80 až 1,40 (6H, m).

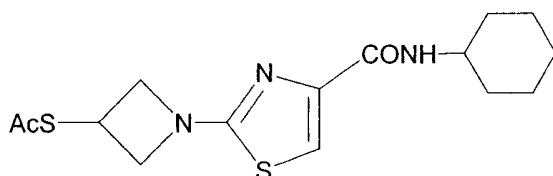
#### (4) 3-Acetylthio-1-(4-N-cyklopentylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin

Do roztoku 1-(4-N-cyklopentylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methansulfonyloxazetidinu (670 mg, 1,95 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 9(3)) v dimethylformamidu (34 ml) byl přidán thioacetát draselný (1,34 g, 11,7 mmol) při teplotě místnosti. Reakční směs byla míchána v olejové lázni ( $80^\circ\text{C}$ ) přes noc. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Získaná organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (2 : 1 → 1 : 2) jako eluentu za vzniku 3-acetylthio-1-(4-N-cyklopentylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (550 mg, výtěžek 87%) jako světle hnědé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,40 (1H, s), 7,10 (1H, d,  $J=8,0$  Hz), 4,53 (2H, dd,  $J=9,2, 6,9$  Hz), 4,48 až 4,38 (1H, m), 4,38 až 4,26 (1H, m), 3,99 (2H, dd,  $J=9,2, 4,6$  Hz), 2,36 (3H, s), 2,12 až 2,06 (2H, m), 1,80 až 1,40 (6H, m).

#### Referenční příklad 10

##### 3-Acetylthio-1-(4-N-cyklohexylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin



(1) 3-*terc*.Butyldifenylsilyloxy-1-(4-N-cyklohexylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin

Do roztoku 3-*terc*.butyldifenylsilyloxy-1-(4-ethoxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (1,0 g, 2,14 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 2(1)) v benzenu (50 ml) byl přidán roztok 0,67M cyklohexylaminu-trimethylhliníku v benzenu (6,42 ml) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou a směs byla zahřívána pod refluxem 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce 10% vodný roztok kyseliny octové (50 ml) a ethylacetátu (100 ml) byl přidán do reakční směsi v ledové lázni a reakční směs byla míchána při teplotě místnosti 30 minut. Do reakční směsi byl postupně přidán ethylacetát a reakční směs byla rozdělena mezi ethylacetát a vodu. Organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (5 : 1 → 1 : 1) jako eluentu za vzniku 3-*terc*.butyldifenylsilyloxy-1-(4-N-cyklohexylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (1,09 g, výtěžek 99%) jako světle hnědé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,66 až 7,58 (4H, m), 7,50 až 7,38 (6H, m), 7,34 (1H, s), 7,04 (1H, br d, J=8,8 Hz), 4,80 až 4,70 (1H, m), 4,11 (2H, dd, J=8,8, 6,6 Hz), 4,02 (2H, dd, J=8,8, 5,1 Hz), 3,98 až 3,80 (1H, m), 2,02 až 1,94 (2H, m), 1,80 až 1,70 (2H, m), 1,70 až 1,10 (6H, m), 1,07 (9H, s).

(2) 1-(4-N-Cyklohexylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-hydroxyazetidin

Do roztoku 3-*terc*.butyldifenylsilyloxy-1-(4-N-cyklohexylkarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (1,09 g, 2,10 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 10(1)) v bezvodém tetrahydrofuranu (55 ml) byl přidán roztok 1,0M tetra-n-butylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu (2,52 ml) v ledové lázni a směs byla míchána v ledové lázni 1,5 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhlíčitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (1 : 1) → ethylacetátu jako eluentu za vzniku 1-(4-N-cyklohexylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-hydroxyazetidinu (570 mg, výtěžek 97%) jako bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,36 (1H, s), 7,07 (1H, d, J=8,1 Hz), 4,99 až 4,78 (1H, m), 4,33 (2H, dd, J=9,0, 7,3 Hz), 4,00 až 3,80 (3H, m obsahující 2H, dd, J=9,0, 4,4 Hz), 2,56 (1H, d, J=8,3 Hz), 2,02 až 1,92 (2H, m), 1,80 až 1,70 (2H, m), 1,70 až 1,10 (6H, m).



(3) 1-(4-N-Cyklohexylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methansulfonyloxyazetidin

Do roztoku 1-(4-N-cyklohexylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-hydroxyazetidinu (570 mg, 2,03 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 10(2)) v methylenchloridu (17 ml) byl přidán methansulfonylchlorid (0,471 ml, 6,08 mmol) a triethylamin (0,852 ml, 6,08 mmol) v ledové lázni. Reakční směs byla ohřata na teplotu místnosti za deset minut a míchána při teplotě místnosti 17 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhlčitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Do získaného zbytku byl přidán isopropylether a výsledná směs byla filtrována za vzniku 1-(4-N-cyklohexylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methansulfonyloxyazetidinu (739 mg, výtěžek 100%) jako světle žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,43 (1H, s), 7,02 (1H, br d, J=8,1 Hz), 5,48 až 5,39 (1H, m), 4,46 (2H, ddd, J=9,5, 6,6, 1,5 Hz), 4,27 (2H, dd, J=9,5, 5,1 Hz), 3,98 až 3,84 (1H, m), 3,11 (3H, s), 2,01 až 1,94 (2H, m), 1,80 až 1,70 (2H, m), 1,70 až 1,10 (6H, m).

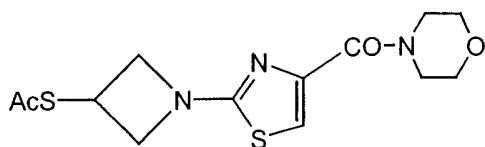
(4) 3-Acetylthio-1-(4-N-cyklohexylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin

Do roztoku 1-(4-N-cyklohexylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methansulfonyloxyazetidinu (730 mg, 2,03 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 10(3)) v dimethylformamidu (37 ml) byl přidán thioacetát draselný (1,39 g, 12,2 mmol) při teplotě místnosti a reakční směs byla míchána v olejové lázni (80°C) 15 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Získaný zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (2 : 1 → 1 : 2) jako eluentu za vzniku 3-acetylthio-1-(4-N-cyklohexylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (372 mg, výtěžek 54%) jako světle hnědé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,40 (1H, s), 7,06 (1H, br d, J=8,0 Hz), 4,53 (1H, dd, J=9,5, 8,2 Hz), 4,48 až 4,40 (1H, m), 3,99 (2H, dd, J=9,5, 3,7 Hz), 3,95 až 3,85 (1H, m), 2,37 (3H, s), 2,01 až 1,96 (2H, m), 1,80 až 1,10 (8H, m).

Referenční příklad 11

3-Acetylthio-1-(4-morfolinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin



(1) 3-*tert*.Butyldifenylsilyloxy-1-(4-N-morfolinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin

Do roztoku 3-*tert*.butyldifenylsilyloxy-1-(4-ethoxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (1,0 g, 2,14 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 2(1)) v benzenu (50 ml) byl přidán roztok 0,67M morfolinu-trimethylhliníku v benzenu (6,42 ml) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou. The reakční směs byla zahřívána pod refluxem 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce 10% vodný roztok kyseliny octové (50 ml) a ethylacetát (100 ml) byl přidán do reakční směsi v ledové lázni a výsledná směs byla míchána při teplotě místnosti 30 minut. Reakční směs byla rozdělena mezi ethylacetát a vodu. Organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (3 : 1 → 1 : 3) jako eluentu za vzniku 3-*tert*.butyldifenylsilyloxy-1-(4-morfolinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (1,05 g, výtěžek 97%) jako světle hnědé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,64 až 7,58 (4H, m), 7,50 až 7,36 (6H, m), 7,12 (1H, s), 4,80 až 4,70 (1H, m), 4,10 (2H, dd, J=9,6, 8,0 Hz), 4,00 (2H, dd, J=9,6, 4,8 Hz), 3,96 až 3,60 (8H, m), 1,06 (9H, s).

(2) 1-(4-N-Morfolinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-hydroxyazetidin

Do roztoku 3-*tert*.butyldifenylsilyloxy-1-(4-morfolinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (1,05 g, 2,07 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 11(1)) v bezvodém tetrahydrofuranu (32 ml) byl přidán roztok 1,0M tetra-n-butylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu (2,48 ml, 2,48 mmol) a reakční směs byla míchána 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs koncentrována za sníženého tlaku a zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát → 10% methanolu v ethylacetátu jako eluentu za vzniku 1-(4-morfolinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-hydroxyazetidinu (542 mg, výtěžek 97%) jako bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,15 (1H, s), 4,90 (1H, m), 4,32 (2H, dd, J=8,8, 7,3 Hz), 3,95 (2H, dd, J=8,8, 4,4 Hz), 4,00 až 3,60 (8H, m), 2,45 (1H, br s).

## (3) 1-(4-N-Morfolinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methansulfonyloxyazetidin

Do roztoku 1-(4-morfolinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-hydroxyazetidinu (540 mg, 2,01 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 11(2)) v methylenchloridu (27 ml) byl přidán methansulfonylchlorid (0,467 ml, 6,03 mmol) a triethylamin (0,845 ml, 6,03 mmol) v ledové lázni. Reakční směs byla ohřáta na teplotu místnosti za deset minut a míchána 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Získaná organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití 5% methanolu v ethylacetátu jako eluentu za vzniku 1-(4-morfolinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methansulfonyloxyazetidinu (688 mg, výtěžek 99%) jako světle žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,23 (1H, s), 5,45 až 5,40 (1H, m), 4,45 (2H, dd, J=9,5, 6,6 Hz), 4,26 (2H, ddd, J=9,5, 4,4, 1,5 Hz), 4,00 až 3,60 (8H, m), 3,10 (3H, s).

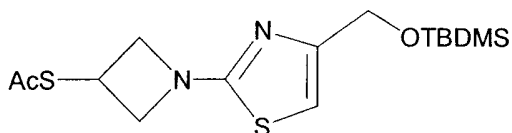
## (4) 3-Acetylthio-1-(4-N-morfolinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin

Do roztoku 1-(4-morfolinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methansulfonyloxyazetidinu (680 mg, 1,96 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 11(3)) v dimethylformamidu (20 ml) byl přidán thioacetát draselný (671 mg, 5,87 mmol) při teplotě místnosti a reakční směs byla míchána v olejové lázni (80°C) 18 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Získaná organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (1 : 3) → ethylacetátu jako eluentu za vzniku 3-acetylthio-1-(4-morfolinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (411 mg, výtěžek 64%) jako světle hnědé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,20 (1H, s), 4,52 (2H, t, J=8,8 Hz), 4,48 až 4,38 (1H, m), 3,98 (2H, dd, J=8,8, 5,1 Hz), 4,00 až 3,60 (8H, m), 2,36 (3H, s).

## Referenční příklad 12

3-Acetylthio-1-(4-*terc.*butyldimethylsilyloxymethyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin



(1) 1-(4-Hydroxymethyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-hydroxyazetidin

Do roztoku 3-*tert*.butyldifenylsilyloxy-1-(4-hydroxymethyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (548,5 mg, 1,29 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 2(2)) v bezvodém tetrahydrofuranu (28 ml) byl přidán roztok 1,0M tetra-*n*-butylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu (1,56 ml, 1,56 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána v ledové lázni 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát : methanolu (10 : 1) jako eluentu za vzniku 1-(4-hydroxymethyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-hydroxyazetidinu (230 mg, výtěžek 96%) jako bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CD<sub>3</sub>OD): δ (ppm) 6,54 (1H, s), 4,76 až 4,68 (1H, m), 4,46 (2H, s), 4,32 až 4,24 (2H, m), 3,88 až 3,82 (2H, m).

(2) 1-(4-*tert*.Butyldimethylsilyloxymethyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-hydroxyazetidin

Do roztoku 1-(4-hydroxymethyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-hydroxyazetidinu (226,5 mg, 1,22 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 12(1)) v dimethylformamidu (11,5 ml) byl přidán *tert*.butyldimethylsilylchlorid (220 mg, 1,46 mmol) a imidazol (120 mg, 1,76 mmol) v ledové lázni. Reakční směs byla ohřáta na teplotu místnosti za 10 minut a míchána 5 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl přidán v ledové lázni methanol (2 ml) a reakční směs byla míchána při teplotě místnosti 30 minut. Reakční směs byla rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Získaná organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití *n*-hexan : ethylacetátu (1 : 1) jako eluentu za vzniku 1-(4-*tert*.butyldimethylsilyloxymethyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-hydroxyazetidinu (300,4 mg, výtěžek 82%) jako bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 6,43 (1H, s), 4,86 až 4,78 (1H, m), 4,66 (2H, s), 4,30 (2H, dd, J=9,5, 7,0 Hz), 3,93 (2H, dd, J=9,5, 4,4 Hz), 2,80 (1H, br s), 0,94 (9H, s), 0,10 (6H, s).

(3) 1-(4-*tert*.Butyldimethylsilyloxymethyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methansulfonyloxazetidin

Do roztoku 1-(4-*terc.*butyldimethylsilyloxymethyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methansulfonyloxyazetidinu (300,4 mg, 1,00 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 12(2)) v methylenchloridu (15 ml) byl přidán methansulfonylchlorid (0,2 ml, 2,49 mmol) a triethylamin (0,35 ml, 2,51 mmol) v ledové lázni a reakční směs byla míchána 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Získaná organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (1 : 1) jako eluentu za vzniku 1-(4-*terc.*butyldimethylsilyloxymethyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methansulfonyloxyazetidinu (326,5 mg, výtěžek 86%) jako žlutého sirupu.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 6,50 (1H, s), 5,44 až 5,38 (1H, m), 4,43 (2H, dd, J=9,9, 5,5 Hz), 4,23 (2H, dd, J=9,9, 4,1 Hz), 3,10 (3H, s), 0,90 (9H, s), 0,10 (6H, s).

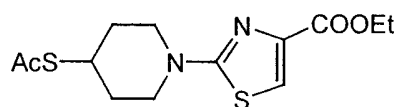
#### (4) 3-Acetylthio-1-(4-*terc.*butyldimethylsilyloxymethyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin

Do roztoku 1-(4-*terc.*butyldimethylsilyloxymethyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methansulfonyloxyazetidinu (326,5 mg, 0,86 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 12(3)) v dimethylformamidu (16 ml) byl přidán thioacetát draselný (780 mg, 5,41 mmol) při teplotě místnosti a reakční směs byla míchána v olejové lázni (80°C) 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Získaná organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (4 : 1) jako eluentu za vzniku 3-acetylthio-1-(4-*terc.*butyldimethylsilyloxymethyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (191 mg, výtěžek 62%) jako hnědého sirupu.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 6,45 (1H, s), 4,66 (2H, s), 4,50 (2H, t, J=8,6 Hz), 3,95 (2H, dd, J=8,6, 5,1 Hz), 2,35 (3H, s), 0,93 (9H, s), 0,10 (6H, s).

#### Referenční příklad 13

##### 4-Acetylthio-1-(4-ethoxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)piperidin



(1) (4-Hydroxypiperidin-1-karbothioyl)karbamová kyselina, ethylester

Do roztoku 3-hydroxypiperidinu (1,0 g, 9,89 mmol) v tetrahydrofuranu (50 ml) byl přidán ethoxykarbonylisothiokyanát (1,4 ml, 11,9 mmol) v ledové lázni. Reakční směs byla ohřáta na teplotu místnosti za deset minut a míchána přes noc. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Získaný zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití toluen : ethylacetátu (1 : 2) jako eluentu za vzniku (4-hydroxypiperidin-1-karbothiyl)karbamové kyseliny, ethylesteru (2,3 g, výtěžek 100%) jako žlutého oleje.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 4,26 (1H, br s), 4,19 (2H, q,  $J=8,3$  Hz), 4,06 (1H, m), 4,0 až 3,4 (3H, neostrý s), 2,10 (2H, m), 1,80 až 1,60 (4H, m), 1,29 (3H, t,  $J=8,3$  Hz).

#### (2) 1-(4-Ethoxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-hydroxypiperidin

Do roztoku (4-hydroxypiperidin-1-karbothiyl)karbamové kyseliny, ethylesteru (2,3 g, 9,89 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 13(1)) v ethanolu (23 ml) a destilované vody (23 ml) byl přidán hydroxid sodný (1,98 g, 49,5 mmol) a směs byla zahřívána pod refluxem 15 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs ohřáta na teplotu místnosti a roztok 4N chlorovodíku v dioxanu (12,4 ml) byl přidán do reakční směsi v ledové lázni, ethyl-2-brompyruvátu (2,5 ml, 19,8 mmol) a triethylamin (2,8 ml, 20,1 mmol) byl pak přidán a reakční směs byla zahřívána pod refluxem 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhlčitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Získaný zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití toluen : ethylacetátu (2 : 1) jako eluentu za vzniku 1-(4-ethoxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-hydroxypiperidinu (0,99 g, výtěžek 39%) jako světle žlutého sirupu.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,46 (1H, s), 4,35 (2H, q,  $J=7,8$  Hz), 3,96 (1H, m), 3,88 (2H, dt,  $J=13,5, 3,0$  Hz), 3,31 (2H, ddd,  $J=13,5, 9,0, 3,0$  Hz), 2,04 až 1,96 (2H, m), 1,74 až 1,56 (3H, m), 1,37 (3H, t,  $J=7,8$  Hz).

Hmotnostní spektrum: 256 [ $\text{M}^+$ ]

#### (3) 1-(4-Ethoxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-methansulfonyloxypiperidin

Do roztoku 1-(4-ethoxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-hydroxypiperidinu (128 mg, 0,50 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 13(2)) v methylenchloridu (6,5 ml) byl přidán methansulfonyl chloride (0,043 ml, 0,56 mmol) a triethylamin (0,084 ml, 0,60 mmol) v ledové

lázni. Reakční směs byla ohřáta na teplotu místnosti za deset minut a míchána 30 minut. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl přidán v ledové lázni ethanol (1 ml) a reakční směs byla míchána 30 minut. Reakční směs byla rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Získaný zbytek byl rekrystalizován z roztoku ethylacetát : n-hexanu (5 : 1) za vzniku 1-(4-ethoxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-methansulfonyloxypiperidinu (81,0 mg, výtěžek 49%) jako bílé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,49 (1H, s), 5,01 až 4,90 (1H, m), 4,45 (2H, q,  $J=8,0$  Hz), 3,80 (2H, ddd,  $J=12,6, 8,4, 4,2$  Hz), 3,52 (2H, ddd,  $J=12,6, 8,4, 4,2$  Hz), 3,05 (3H, s), 2,20 až 1,90 (4H, m), 1,36 (3H, t,  $J=8,0$  Hz).

Hmotnostní spektrum: 334 [ $\text{M}^+$ ]

#### (4) 4-Acetylthio-1-(4-ethoxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)piperidin

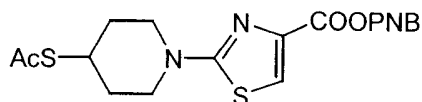
Do roztoku 1-(4-ethoxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-methansulfonyloxypiperidinu (76 mg, 0,23 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 13(3)) v dimethylformamidu (4,0 ml) byl přidán thioacetát draselný (145 mg, 1,3 mmol) při teplotě místnosti a reakční směs byla míchána v olejové lázni ( $80^\circ\text{C}$ ) 8 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Získaný zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (1 : 1) jako eluentu za vzniku 4-acetylthio-1-(4-ethoxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)piperidinu (67 mg, výtěžek 94%) jako světle hnědé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) 7,45 (1H, s), 4,34 (2H, q,  $J=7,1$  Hz), 3,88 (2H, dt,  $J=13,4, 3,2$  Hz), 3,80 až 3,60 (1H, m), 3,33 (ddd,  $J=13,6, 8,5, 3,2$  Hz), 2,33 (3H, s), 2,15 až 1,95 (2H, m), 1,85 až 1,65 (2H, m), 1,37 (3H, t,  $J=7,1$  Hz).

Hmotnostní spektrum: 314 [ $\text{M}^+$ ]

#### Referenční příklad 14

#### 4-Acetylthio-1-(4-p-nitrobenzylkarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)piperidin



(1) 4-*terc.*Butyldimethylsilyloxy-1-(4-ethoxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)piperidin

Do roztoku 1-(4-ethoxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-hydroxypiperidinu (1,00 g, 3,90 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 13(2)) v dimethylformamidu (50 ml) byl přidán *terc.*butyldimethylsilylchlorid (1,2 g, 7,96 mmol) a imidazol (0,6 g, 8,8 mmol) v ledové lázni. Reakční směs byla ohřáta na teplotu místnosti za deset minut a míchána 18 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce, byl přidán v ledové lázni ethanol a reakční směs byla míchána při teplotě místnosti 30 minut. Reakční směs byla rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhlčitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Získaný zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití *n*-hexan : ethylacetátu (4 : 1) jako eluentu za vzniku 4-*terc.*butyldimethylsilyloxy-1-(4-ethoxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (1,38 g, výtěžek 95%) jako světle žlutého oleje.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,42 (1H, s), 4,35 (2H, q, J=7,1 Hz), 4,03 až 3,89 (1H, m), 3,70 (2H, ddd, J=12,4, 8,5, 3,7 Hz), 3,46 (2H, ddd, 12,4, 8,5, 3,7 Hz), 1,90 až 1,77 (2H, m), 1,71 až 1,59 (2H, m), 1,37 (3H, t, J=7,1 Hz), 0,90 (9H, s), 0,08 (6H, s).

Hmotnostní spektrum: 370 [M<sup>+</sup>]

(2) 4-*terc.*Butyldimethylsilyloxy-1-(4-karboxyl-1,3-thiazol-2-yl)piperidin

Do roztoku 4-*terc.*butyldimethylsilyloxy-1-(4-ethoxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)piperidinu (1,00 g, 2,7 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 14(1)) v ethanolu (20 ml) byl přidán 1N vodný roztok hydroxidu sodného (5,4 ml, 5,4 mmol) v ledové lázni a reakční směs byla míchána při teplotě místnosti 3,5 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce, 2N vodný roztok kyseliny chlorovodíkové (1,8 ml) byl přidán v ledové lázni. Reakční směs byla rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Získaný zbytek byl rekrystalizován z roztoku methanolu v ethylacetátu za vzniku bílých krystalů (471 mg) jako promárních krystalů. Následně byl zbytek získaný koncentrací matečného roztoku čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát : 2-propanol : vody (10 : 4 : 1 → 5 : 2 : 1) jako eluentu za vzniku 4-*terc.*butyldimethylsilyloxy-1-(4-karboxyl-1,3-thiazol-2-yl)piperidinu (440 mg, total amount 911 mg, výtěžek 99%) jako bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub> + D<sub>2</sub>O): δ (ppm) 7,35 (1H, s), 4,10 až 3,85 (1H, m), 3,75 až 3,50 (2H, m), 3,50 až 3,25 (2H, m), 1,90 až 1,70 (2H, m), 1,70 až 1,50 (2H, m), 0,90 (9H, s), 0,07 (6H, m).



Hmotnostní spektrum (FAB<sup>+</sup>): 343 [M+H]<sup>+</sup>

(3) 4-*terc.*Butyldimethylsilyloxy-1-(4-p-nitrobenzyloxykarboxyl-1,3-thiazol-2-yl)piperidin

Do roztoku 4-*terc.*butyldimethylsilyloxy-1-(4-karboxyl-1,3-thiazol-2-yl)piperidinu (902 mg, 2,63 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 14(2)) v bezvodém methylenchloridu (40 ml) byl přidán hydroxybenzotriazole (710 mg, 5,3 mmol), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimidhydrochlorid (WSC) (1,254 g, 6,6 mmol) a p-nitrobenzylalkohol (788 mg, 5,2 mmol) v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána při teplotě místnosti 4 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhlíčitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Získaný zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (1 : 1) jako eluentu za vzniku 4-*terc.*butyldimethylsilyloxy-1-(4-p-nitrobenzyloxykarboxyl-1,3-thiazol-2-yl)piperidinu (916 mg, výtěžek 73%) jako žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,23 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,60 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,49 (1H, s), 5,42 (2H, s), 4,05 až 3,95 (1H, m), 3,70 (2H, ddd, J=12,6, 8,6, 3,9 Hz), 3,48 (2H, ddd, J=12,6, 6,2, 4,2 Hz), 1,92 až 1,76 (2H, m), 1,75 až 1,50 (2H, m), 0,90 (9H, s), 0,07 (6H, s).

Hmotnostní spektrum (FAB<sup>+</sup>): 478 [M+H]<sup>+</sup>

(4) 1-(4-p-Nitrobenzyloxykarboxyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-hydroxypiperidin

Do roztoku 4-*terc.*butyldimethylsilyloxy-1-(4-p-nitrobenzyloxykarboxyl-1,3-thiazol-2-yl)piperidinu (300 mg, 0,628 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 14(3)) v bezvodém tetrahydrofuranu (15 ml) byla přidána kyselina octová (0,22 ml, 0,628 mmol) a roztok 1M tetrabutylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu (3,76 ml, 3,76 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána při teplotě místnosti 21 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhlíčitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Získaný zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát : methanolu (10 : 1) jako eluentu za vzniku 1-(4-p-nitrobenzyloxykarboxyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-hydroxypiperidinu (123 mg, výtěžek 54%) jako světle žluté pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) 8,22 (2H, d,  $J=8,0$  Hz), 7,60 (2H, d,  $J=8,0$  Hz), 7,50 (1H, s), 5,42 (2H, s), 4,02 až 3,94 (1H, m), 3,89 (2H, dt,  $J=12,0, 4,0$  Hz), 3,33 (2H, ddd,  $J=12,0, 8,0, 4,0$  Hz), 2,05 až 1,94 (2H, m), 1,75 až 1,55 (2H, m).

Hmotnostní spektrum: 363  $[\text{M}^+]$

(5) 4-Methansulfonyloxy-1-(4-p-nitrobenzyloxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)piperidin

Do roztoku 1-(4-p-nitrobenzyloxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-hydroxypiperidinu (0,75 g, 2,06 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 14(4)) v bezvodém methylenchloridu (38 ml) byl přidán methansulfonylchlorid (0,18 ml, 2,33 mmol) a triethylamin (0,35 ml, 2,51 mmol) v ledové lázni. Směs byla ohřívána na teplotu místnosti během 10 minut a míchána 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Získaný zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (2 : 1) jako eluentu za vzniku 4-methan-sulfonyloxy-1-(4-p-nitrobenzyloxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)piperidinu (0,87 g, výtěžek 96%) as a colorless solid.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8,23 (2H, d,  $J=8,5$  Hz), 7,59 (2H, d,  $J=8,5$  Hz), 7,54 (1H, s), 5,42 (2H, s), 5,05 až 4,95 (1H, m), 3,79 (2H, ddd,  $J=12,2, 7,6, 4,0$  Hz), 3,55 (2H, ddd,  $J=12,2, 7,2, 4,0$  Hz), 3,07 (3H, s), 2,18 až 2,06 (2H, m), 2,00 až 1,80 (2H, m).

Hmotnostní spektrum (FAB $^+$ ): 441  $[\text{M}+\text{H}]^+$

(6) 4-Acetylthio-1-(4-p-nitrobenzyloxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)piperidin

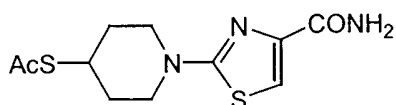
Do roztoku 4-methansulfonyloxy-1-(4-p-nitrobenzyloxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)piperidinu (1,2 g, 2,72 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 14(5)) v dimethylformamidu (60 ml) byl přidán thioacetát draselný (625 mg, 5,47 mmol) při teplotě místnosti a reakční směs byla míchána v olejové lázni (90°C) 3,5 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Získaný zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (1 : 1) jako eluentu za vzniku 4-acetylthio-1-(4-p-nitrobenzyloxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)piperidinu (769 mg, výtěžek 88%) jako světle hnědé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8,23 (2H, d,  $J=8,4$  Hz), 7,59 (2H, d,  $J=8,4$  Hz), 7,51 (1H, s), 5,42 (2H, s), 3,95 až 3,80 (2H, m), 3,80 až 3,60 (1H, m), 3,34 (2H, ddd,  $J=13,1, 9,9, 3,1$  Hz), 2,34 (3H, s), 2,25 až 1,95 (2H, m), 1,85 až 1,65 (2H, m).

Hmotnostní spektrum ( $\text{FAB}^+$ ): 422  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### Referenční příklad 15

##### 4-Acetylthio-1-(4-karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)piperidin



##### (1) 4-*terc.*Butyldimethylsilyloxy-1-(4-karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)piperidin

Do roztoku 4-*terc.*butyldimethylsilyloxy-1-(4-karboxyl-1,3-thiazol-2-yl)piperidinu (4,99 g, 14,6 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 14(2)) v methylenchloridu (150 ml) byl přidán karbonyldiimidazol (2,80 g, 17,3 mmol) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou a reakční směs byla míchána 1,5 hodiny za stejných podmínek. Po zkontrolování doběhnutí reakce, 28% vodný roztok amoniaku byl přidán a reakční směs byla míchána při teplotě místnosti 30 minut.

Následně byla reakční směs koncentrována za sníženého tlaku. Získaný zbytek byl rozdělen mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (1 : 1) jako eluentu za vzniku 4-*terc.*butyldimethylsilyloxy-1-(4-karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)piperidinu (2,90 g, výtěžek 59%) jako světle žluté pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,39 (1H, s), 7,03 (1H, br s), 5,50 (1H, br s), 4,05 až 3,95 (1H, m), 3,66 (2H, ddd,  $J=12,5, 8,6, 3,7$  Hz), 3,43 (2H, ddd,  $J=12,5, 6,5, 4,2$  Hz), 1,92 až 1,75 (2H, m), 1,75 až 1,55 (2H, m), 0,90 (9H, s), 0,08 (6H, s).

Hmotnostní spektrum ( $\text{FAB}^+$ ): 342  $[\text{M}+\text{H}]^+$

##### (2) 1-(4-Karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-hydroxypiperidin

Do roztoku 4-*terc.*butyldimethylsilyloxy-1-(4-karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)piperidinu (1,226 g, 3,59 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 15(1)) v bezvodém tetrahydrofuranu (30 ml) byla přidána kyselina octová (1,85 ml) a roztok 1,0M tetra-n-bu-tylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu (32,3 ml, 32,3 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána 24 hodiny. Po

zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za vzniku 1-(4-kar-bamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-hydroxypiperidinu (0,82 g, výtěžek 100%) jako bílé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  (ppm) 7,38 (1H, s), 3,95 až 3,80 (1H, m), 3,40 až 3,20 (2H, m), 2,00 až 1,85 (2H, m), 1,75 až 1,50 (2H, m).

Hmotnostní spektrum ( $\text{FAB}^+$ ): 228  $[\text{M}+\text{H}]^+$

### (3) 1-(4-Karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-methansulfonyloxypiperidin

Do roztoku 1-(4-karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-hydroxypiperidinu (1,93 g, 8,49 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 15(2)) v methylenchloridu (100 ml) byl přidán methansulfonylchlorid (10,0 ml, 129 mmol) a triethylamin (18,0 ml, 129 mmol) v ledové lázni. Po míchání směsi v ledové lázni 10 minut byla směs míchána při teplotě místnosti 24 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl přidán methanol do reakční směsi v ledové lázni a výsledná směs byla míchána při teplotě místnosti 30 minut. Reakční směs byla rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát : methanolu (10 : 1) jako eluentu za vzniku 1-(4-karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-methansulfonyloxypiperidinu (31a) (1,59 g, výtěžek 61%) jako světle žluté pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  (ppm) 7,42 (1H, s), 5,10 až 4,90 (1H, m), 3,77 (2H, ddd,  $J=13,0, 7,4, 4,0$  Hz), 3,53 (2H, ddd,  $J=13,0, 7,7, 4,0$  Hz), 3,12 (3H, s), 2,18 až 2,07 (2H, m), 2,00 až 1,89 (2H, m).

Hmotnostní spektrum: 305  $[\text{M}^+]$

### (4) 4-Acetylthio-1-(4-karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)piperidin

Do roztoku 1-(4-karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-methansulfonyloxypiperidinu (31a) (1,59 g, 5,21 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 15(3)) v dimethylformamidu (80 ml) byl přidán thioacetát draselný (1,19 g, 10,4 mmol) při teplotě místnosti a reakční směs byla míchána v olejové lázni ( $90^\circ\text{C}$ ) 2,5 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Získaná organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát : n-hexanu (10 : 1) jako eluentu

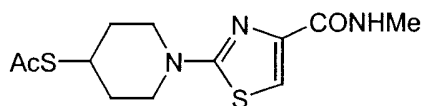
za vzniku 4-acetylthio-1-(4-karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)piperidinu (1,01 g, výtěžek 68%) jako hnědé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,41 (1H, s), 7,00 (1H, br s), 5,55 (1H, br s), 3,90 až 3,78 (2H, m), 3,78 až 3,64 (1H, m), 3,35 až 3,25 (2H, m), 2,32 (3H, s), 2,10 až 2,00 (2H, m), 1,80 až 1,65 (2H, m).

Hmotnostní spektrum ( $\text{FAB}^+$ ): 285  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### Referenční příklad 16

##### 4-Acetylthio-1-(4-N-methylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)piperidin



##### (1) 4-*terc*.Butyldimethylsilyloxy-1-(4-N-methylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)piperidin

Do roztoku 4-*terc*.butyldimethylsilyloxy-1-(4-karboxyl-1,3-thiazol-2-yl)piperidinu (200 mg, 0,584 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 14(2)) v dimethylformamidu (6,0 ml) byl přidán karbonyldiimidazol (114 mg, 0,703 mmol) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou a reakční směs byla míchána v olejové lázni (50°C) 3 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce, 40% aqueous methylaminu solution (0,23 ml) byl přidán a reakční směs byla míchána při teplotě místnosti 30 minut.

Následně byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok chloridu sodného. Získaná organická vrstva byla sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (5 : 4) jako eluentu za vzniku 4-*terc*.butyldimethylsilyloxy-1-(4-N-methylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)piperidinu (202,5 mg, výtěžek 97%) jako světle hnědé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,36 (1H, s), 7,20 (1H, br s), 4,10 až 3,98 (1H, m), 3,68 (2H, ddd,  $J=12,6, 8,5, 3,7$  Hz), 3,45 (2H, ddd,  $J=12,6, 6,4, 4,2$  Hz), 2,99 (3H, d,  $J=4,8$  Hz), 1,95 až 1,78 (2H, m), 1,78 až 1,60 (2H, m), 0,93 (H, s), 0,11 (6H, s).

Hmotnostní spektrum ( $\text{FAB}^+$ ): 356  $[\text{M}+\text{H}]^+$

##### (2) 1-(4-N-Methylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-hydroxypiperidin

Do roztoku 4-*terc*.butyldimethylsilyloxy-1-(4-N-methylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)piperidinu (1,69 g, 4,75 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 16(1)) v bezvodém

tetrahydrofuranu (85 ml) byl přidán roztok 1,0M tetra-n-butylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu (23,8 ml, 23,8 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána v olejové lázni (50°C) 14,5 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát : methanolu (10 : 1) jako eluentu za vzniku 1-(4-N-methylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-hydroxypiperidinu (1,48 g, výtěžek 97%) jako bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,35 (1H, s), 7,18 (1H, br s), 4,05 až 3,90 (1H, m), 3,74 (2H, ddd, J=12,7, 4,7 Hz), 3,28 (2H, ddd, J=12,7, 9,0, 3,6 Hz), 2,10 až 1,90 (2H, m), 1,80 až 1,50 (3H, m).

Hmotnostní spektrum: 241 [M<sup>+</sup>]

### (3) 4-Methansulfonyloxy-1-(4-N-methylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)piperidin

Do roztoku 1-(4-N-methylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-hydroxypiperidinu (1,143 g, 4,74 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 16(2)) v methylenchloridu (35 ml) byl přidán methansulfonylchlorid (0,44 ml, 5,63 mmol) a triethylamin (0,86 ml, 5,68 mmol) v ledové lázni. Po míchání směsi v ledové lázni 10 minut byla směs míchána při teplotě místnosti 4 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl přidán methanol do reakční směsi v ledové lázni a výsledná směs byla míchána při teplotě místnosti 30 minut. Reakční směs byla rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Do zbytku byl přidán ethylacetát a směs byla filtrována za vzniku 4-methansulfonyloxy-1-(4-N-methylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)piperidinu (1,438 g, výtěžek 95%) jako světle žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,38 (1H, s), 7,14 (1H, br s), 5,06 až 4,93 (1H, m), 3,74 (2H, ddd, J=13,2, 7,5, 4,2 Hz), 3,48 (2H, ddd, J=13,2, 7,2, 4,2 Hz), 3,07 (3H, s), 2,97 (3H, d, J=5,1 Hz), 2,20 až 1,90 (4H, m).

Hmotnostní spektrum (FAB<sup>+</sup>): 320 [M+H]<sup>+</sup>

### (4) 4-Acetylthio-1-(4-N-methylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)piperidin

Do roztoku 4-methansulfonyloxy-1-(4-N-methylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)piperidinu (1,438 g, 4,50 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 16(3)) v dimethylformamidu (72 ml) byl přidán thioacetát draselný (1,03 g, 9,00 mmol) při teplotě místnosti. Reakční směs byla míchána v olejové lázni (90°C) 2,5 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická

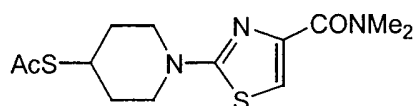
vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Získaný zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát : n-hexanu (10 : 1) → ethylacetátu jako eluentu za vzniku 4-acetylthio-1-(4-N-methylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)piperidinu (1,22 g, výtěžek 91%) jako světle hnědé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,38 (1H, s), 7,15 (1H, br s), 3,82 (2H, dt, J=12,7, 4,8 Hz), 3,78 až 3,63 (1H, m), 3,30 (2H, ddd, J=12,7, 11,1, 4,7 Hz), 2,95 (3H, d, J=6,4 Hz), 2,35 (3H, s), 2,15 až 1,95 (2H, m), 1,85 až 1,35 (2H, m).

Hmotnostní spektrum (FAB<sup>+</sup>): 300 [M+H]<sup>+</sup>

#### Referenční příklad 17

##### 4-Acetylthio-1-(4-N,N-dimethylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin



##### (1) 4-*terc.*Butyldimethylsilyloxy-1-(4-N,N-dimethylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)piperidin

Do roztoku 4-*terc.*butyldimethylsilyloxy-1-(4-karboxyl-1,3-thiazol-2-yl)piperidinu (0,98 g, 2,86 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 14(2)) v dimethylformamidu (30 ml) byl přidán karbonyldiimidazol (559 mg, 3,45 mmol) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou a reakční směs byla míchána v olejové lázni (50°C) 3 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce, 50% vodný roztok dimethylaminu (100 ml) byl přidán a reakční směs byla míchána při teplotě místnosti 30 minut.

Následně byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a vodný roztok. Získaná organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (2 : 3) jako eluentu to 4-*terc.*butyldimethylsilyloxy-1-(4-N,N-dimethylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)piperidinu (440 mg, total amount 995 mg, výtěžek 94%) jako světle žlutého oleje.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,04 (1H, s), 4,05 až 3,95 (1H, m), 3,67 (2H, ddd, J=12,6, 8,4, 4,3 Hz), 3,41 (2H, ddd, J=12,6, 7,0, 4,3 Hz), 3,26 (3H, br s), 3,07 (3H, br s), 1,92 až 1,75 (2H, m), 1,72 až 1,50 (2H, m), 0,90 (9H, s), 0,08 (6H, s).

Hmotnostní spektrum (FAB<sup>+</sup>): 370 [M+H]<sup>+</sup>

(2) 1-(4-N,N-Dimethylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-hydroxypiperidin

Do roztoku 4-*tert*.butyldimethylsilyloxy-1-(4-N,N-dimethylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)piperidinu (2,13 g, 5,76 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 17(1)) v bezvodém tetrahydrofuranu (85 ml) byla přidána kyselina octová (1,65 ml, 28,8 mmol) a roztok 1,0M tetra-n-butylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu (28,8 ml, 28,8 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána v olejové lázni (50°C) 1,5 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát : methanolu (10 : 1) jako eluentu za vzniku 1-(4-N,N-dimethylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-hydroxypiperidinu (1,47 g, výtěžek 100%) jako bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,07 (1H, s), 4,03 až 3,89 (1H, m), 3,83 (2H, ddd, J=12,0, 5,0 Hz), 3,35 až 3,20 (5H, m), 3,08 (3H, br s), 2,05 až 1,90 (2H, m), 1,90 až 1,55 (3H, m).

Hmotnostní spektrum: 255 [M<sup>+</sup>]

(3) 1-(4-N,N-Dimethylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-methansulfonyloxypiperidin

Do roztoku 1-(4-N,N-dimethylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-hydroxypiperidinu (1,47 g, 5,76 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 17(2)) v methylenchloridu (60 ml) byl přidán methansulfonylchlorid (0,82 ml, 10,6 mmol) a triethylamin (1,48 ml, 10,6 mmol) v ledové lázni. Po míchání směsi v ledové lázni 10 minut byla směs míchána při teplotě místnosti 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl přidán methanol do reakční směsi v ledové lázni a výsledná směs byla míchána při teplotě místnosti 30 minut. Reakční směs byla rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhlčitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát : methanolu (10 : 1) jako eluentu za vzniku 1-(4-N,N-dimethylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-methansulfonyloxypiperidinu (1,38 g, výtěžek 72%) jako světle žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,12 (1H, s), 5,05 až 4,90 (1H, m), 3,85 až 3,65 (2H, m), 3,60 až 3,40 (2H, m), 3,23 (3H, br s), 3,08 (6H, br s), 2,20 až 1,90 (4H, m).

Hmotnostní spektrum (FAB<sup>+</sup>): 334 [M+H]<sup>+</sup>

(4) 4-Acetylthio-1-(4-N,N-dimethylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)piperidin

Do roztoku 1-(4-N,N-dimethylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-methansulfonyloxypiperidinu (1,33 g, 3,99 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 17(3)) v



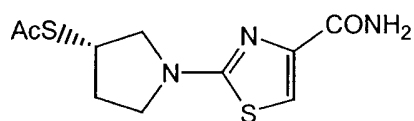
dimethylformamidu (66 ml) byl přidán thioacetát draselný (940 mg, 8,23 mmol) při teplotě místnosti. Směs byla míchána v olejové lázni (90°C) 3,0 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát : n-hexanu (5 : 1 → 7 : 1) jako eluentu za vzniku 4-acetylthio-1-(4-N,N-dimethylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)piperidinu (629 mg, výtěžek 50%) jako světle hnědé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,07 (1H, s), 3,90 až 3,78 (3H, m), 3,75 až 3,60 (2H, m), 3,40 až 3,15 (5H, m), 3,08 (3H, br s), 2,32 (3H, s), 2,12 až 1,98 (2H, m), 1,82 až 1,60 (2H, m).

Hmotnostní spektrum (FAB<sup>+</sup>): 314 [M+H]<sup>+</sup>

#### Referenční příklad 18

(3S)-3-Acetylthio-1-(4-karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)pyrrolidin



(1) [(3R)-3-Hydroxypyrrolidin-1-karbothioyl]karbamová kyselina, ethylester

(3R)-3-hydroxypyrrolidinhydrochlorid (15 g, 121,4 mmol) byl rozpuštěn v tetrahydrofuranu (450 ml) a ethoxykarbonylisothiokyanát (15,7 ml) byl přidán v ledové lázni. Roztok směsi byl ohřát na teplotu místnosti za deset munit a míchán přes noc. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl rekrystalizován ze směsi ethylacetátu a n-hexanu za vzniku [(3R)-3-hydroxypyrrolidin-1-karbothioyl]karbamové kyseliny, ethylesteru (24,62 g, výtěžek 93%) jako žlutých krystalů.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,38 až 7,25 (1H, br s), 4,35 až 3,63 (5H, m), 4,16 (2H, q, J=6,8 Hz), 2,19 až 2,05 (2H, m), 1,30 (3H, t, J=6,8 Hz).

(2) (3R)-1-(4-Ethoxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-hydroxypyrrolidin

Do roztoku hydrochloridu [(3R)-3-hydroxypyrrolidin-1-karbothioyl]karbamové kyseliny (24,6 g, 113 mmol) (získané podle popisu v referenčním příkladu 18(1)) v ethanolu (125 ml) a

destilované vodě (125 ml) byl přidán hydroxid sodný (31,6 g, 789 mmol) a směs byla zahřívána pod refluxem přes noc. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs ochlazená na teplotu místnosti. Do reakční směsi byl přidán roztok 4N chlorovodíku v dioxanu v ledové lázni až pH směsi bylo 7, ethyl-2-brompyruvátu (28,4 ml, 226 mmol) a triethylamin (31,7 ml, 226 mmol) byl pak přidán a reakční směs byla zahřívána pod refluxem 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhlíčitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Získaný zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití toluen : acetonitrilu (1 : 1 → 1 : 2) jako eluentu za vzniku (3R)-1-(4-ethoxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-hydroxypyrrolidinu (19,26 g, výtěžek 70%) jako světle hnědé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,39 (1H, s), 4,66 až 4,61 (1H, m), 4,36 (2H, q, J=7,3 Hz), 3,72 až 3,65 (2H, m), 3,62 až 3,56 (2H, m), 2,23 až 2,15 (1H, m), 2,14 až 2,07 (1H, m), 1,37 (3H, t, J=7,3 Hz).

#### (3) (3R)-3-*tert*.Butyldifenylsilyloxy-1-(4-ethoxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)pyrrolidin

Do roztoku (3R)-1-(4-ethoxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-hydroxypyrrolidinu (3,0 g, 12,4 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 18(2)) v dimethylformamidu (90 ml) byl přidán *tert*.butyldifenylsilylchlorid (6,45 ml, 24,8 mmol) a imidazol (1,69 g, 24,8 mmol) v ledové lázni. Po míchání směsi v ledové lázni 10 minut byla výsledná směs míchána při teplotě místnosti přes noc. Po zkontrolování doběhnutí reakce, ethanol (2,59 ml) byl přidán do reakční směsi v ledové lázni a výsledná směs byla míchána při teplotě místnosti 2 hodiny. Reakční směs byla rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (4 : 1 → 1 : 1) jako eluentu za vzniku (3R)-3-*tert*.butyldifenylsilyloxy-1-(4-ethoxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)pyrrolidinu (5,85 g, výtěžek 90%) jako světle hnědé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,69 až 7,60 (4H, m), 7,48 až 7,35 (6H, m), 7,39 (1H, s), 4,56 až 4,50 (1H, m), 4,12 (2H, q, J=7,3 Hz), 3,77 až 3,70 (1H, m), 3,56 až 3,46 (3H, m), 2,06 až 1,90 (2H, m), 1,38 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,05 (9H, s).

#### (4) (3R)-3-*tert*.Butyldifenylsilyloxy-1-(4-karboxyl-1,3-thiazol-2-yl)pyrrolidin

Do roztoku (3R)-3-*terc*.butyldifenylsilyloxy-1-(4-ethoxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)pyrrolidinu (300 mg, 0,624 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 18(3)) ve směsi ethanolu (12 ml) a destilované vody (3 ml) byl přidán 1N vodný roztok hydroxidu sodného (1,56 ml, 1,56 mmol) při teplotě místnosti a reakční směs byla míchána při teplotě místnosti 6 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce, 1N vodný roztok kyseliny chlorovodíkové (1,8 ml) byl přidán v ledové lázni dokud pH reakční směsi dosáhlo 4 až 5. Reakční směs byla rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku za vzniku (3R)-3-*terc*.butyldifenylsilyloxy-1-(4-karboxyl-1,3-thiazol-2-yl)pyrrolidinu (305 mg, výtěžek 97%) jako bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,68 až 7,60 (4H, m), 7,48 až 7,35 (6H, m), 7,40 (1H, s), 4,57 až 4,50 (1H, m), 3,72 až 3,62 (1H, m), 3,50 až 3,36 (3H, m), 2,10 až 1,92 (2H, m), 1,05 (9H, s).

(5) (3R)-3-*terc*.Butyldifenylsilyloxy-1-(4-karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)pyrrolidin

Do roztoku (3R)-3-*terc*.butyldifenylsilyloxy-1-(4-karboxyl-1,3-thiazol-2-yl)pyrrolidinu (910 mg, 2,01 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 18(4)) v dimethylformamidu (30 ml) byl přidán karbonyldiimidazol (652 mg, 4,02 mmol) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou a reakční směs byla míchána v olejové lázni (50°C) 4 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce, 28% vodný roztok amoniaku byl přidán a reakční směs byla míchána při teplotě místnosti 30 minut.

Následně byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za vzniku (3R)-3-*terc*.butyldifenylsilyloxy-1-(4-N-karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)pyrrolidinu (730 mg, výtěžek 80%) jako světle hnědé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,71 až 7,64 (4H, m), 7,48 až 7,38 (6H, m), 7,09 až 7,05 (1H, br s), 5,50 až 5,44 (1H, br s), 4,57 až 4,52 (1H, m), 3,72 až 3,66 (1H, m), 3,51 až 3,45 (1H, m), 3,45 až 3,43 (2H, m), 2,09 až 2,02 (1H, m), 2,08 až 1,93 (1H, m), 1,08 (9H, s).

(6) (3R)-1-(4-Karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-hydroxypyrrolidin

Do roztoku (3R)-3-*terc*.butyldifenylsilyloxy-1-(4-karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)pyrrolidinu (950 mg, 2,10 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 18(5)) v bezvodém

tetrahydrofuranu (20 ml) byl přidán roztok 1,0M tetra-n-butylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu (2,52 ml, 2,52 mmol) v ledové lázni. Směs byla míchána při teplotě místnosti 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (1 : 1) → 10% methanolu v ethylacetátu jako eluentu za vzniku (3R)-1-(4-karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-hydroxypyrrolidinu (428 mg, výtěžek 96%) jako bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 7,42 až 7,36 (1H, br s), 7,30 až 7,23 (1H, br s), 7,27 (1H, s), 5,08 (1H, d, J=3,7 Hz), 4,42 až 4,37 (1H, m), 3,51 (1H, dd, J=11,0, 4,4 Hz), 3,90 až 3,43 (2H, m), 3,30 až 3,27 (1H, m), 2,14 až 2,01 (1H, m), 1,99 až 1,86 (1H, m).

(7) (3R)-1-(4-Karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methansulfonyloxypyrrolidin a (3R)-1-(4-kyano-1,3-thiazol-2-yl)-3-methansulfonyloxypyrrolidin

Do roztoku (3R)-1-(4-karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-hydroxypyrrolidinu (290 mg, 1,36 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 18(6)) suspenzovaném v methylenchloridu (9 ml) byl přidán methansulfonylchlorid (0,684 ml, 8,85 mmol) a triethylamin (1,24 ml, 8,85 mmol) v ledové lázni. Po míchání směsi v ledové lázni 10 minut byla směs míchána při teplotě místnosti přes noc. Po zkontrolování doběhnutí reakce, methanol (0,33 ml) byl přidán do reakční směsi v ledové lázni a výsledná směs byla míchána při teplotě místnosti 30 minut. Reakční směs byla koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití 5% methanolu v ethylacetátu → 10% methanolu v ethylacetátu jako eluentu za vzniku (3R)-1-(4-karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methansulfonyloxypyrrolidinu (148 mg, výtěžek 40%) jako světle žluté pevné látky.

(3R)-1-(4-Karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methansulfonyloxypyrrolidin (a)

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,41 (1H, s), 7,10 až 6,98 (1H, bs), 5,60 až 5,52 (1H, br s), 5,50 až 5,40 (1H, m), 3,88 až 3,76 (2H, m), 3,65 až 3,60 (2H, m), 3,08 (3H, s), 2,50 až 2,41 (1H, m), 2,39 až 2,32 (1H, m).

(3R)-1-(4-Kyano-1,3-thiazol-2-yl)-3-methansulfonyloxypyrrolidin (b)

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,23 (1H, s), 5,45 až 5,42 (1H, m), 3,88 až 3,76 (2H, m), 3,69 až 3,62 (2H, m), 3,08 (3H, s), 2,55 až 2,47 (1H, m), 2,43 až 2,32 (1H, m).

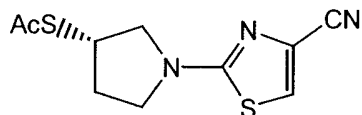
(8) (3S)-3-Acetylthio-1-(4-karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)pyrrolidin

Do roztoku (3R)-1-(4-karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methansulfonyloxypyrrolidinu (190 mg, 0,652 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 18(7)) v acetonitrilu (6 ml) byl přidán thioacetát draselný (223 mg, 1,96 mmol) při teplotě místnosti. Směs byla zahřívána pod refluxem 4 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (1 : 1) → ethylacetát → 2% methanolu v ethylacetátu jako eluentu za vzniku (3S)-3-acetylthio-1-(4-karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)pyrrolidinu (135 mg, výtěžek 77%) jako světle hnědé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,37 (1H, s), 7,08 až 7,02 (1H, br s), 5,50 až 5,44 (1H, br s), 4,26 až 4,12 (1H, m), 3,94 (1H, dd, J=11,0, 6,6 Hz), 3,62 až 3,50 (2H, m), 3,44 (1H, dd, J=11,0, 5,1 Hz), 2,54 až 2,45 (1H, m), 2,36 (3H, s), 2,13 až 2,04 (1H, m).

#### Referenční příklad 19

(3S)-3-Acetylthio-1-(4-kyano-1,3-thiazol-2-yl)pyrrolidin

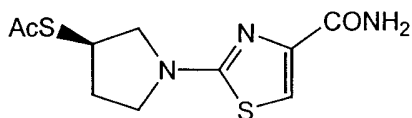


Do roztoku (3R)-1-(4-kyano-1,3-thiazol-2-yl)-3-methansulfonyloxypyrrolidinu (300 mg, 1,10 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 18(7)) v acetonitrilu (9 ml) byl přidán thioacetát draselný (376 mg, 3,30 mmol) při teplotě místnosti. Směs byla zahřívána pod refluxem 5 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (5 : 1 → 1 : 1) jako eluentu za vzniku (3S)-3-acetylthio-1-(4-kyano-1,3-thiazol-2-yl)pyrrolidinu (137 mg, výtěžek 50%) jako světle hnědé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,19 (1H, s), 4,19 až 4,12 (1H, m), 3,94 (1H, dd, J=11,0, 6,6 Hz), 3,64 až 3,53 (2H, m), 3,43 (1H, dd, J=11,0, 5,1 Hz), 2,55 až 2,48 (1H, m), 2,36 (3H, s), 2,15 až 2,06 (1H, m).

## Referenční příklad 20

## (3R)-3-Acetylthio-1-(4-karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)pyrrolidin



## (1) (3R)-1-(4-Ethoxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methansulfonyloxypyrrolidin

Do roztoku (3R)-1-(4-ethoxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-hydroxypyrrolidinu (970 mg, 4,00 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 18(2)) v methylenchloridu (30 ml) byl přidán methansulfonylchlorid (1,24 ml, 16,0 mmol) a triethylamin (2,24 ml, 16,0 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce, ethanol (0,81 ml) byl pak přidán a výsledná směs byla míchána při teplotě místnosti 30 minut. Reakční směs byla rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití toluen : acetonitrilu (4 : 1 → 1 : 1) jako eluentu za vzniku (3R)-1-(4-ethoxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methansulfonyloxypyrrolidinu (1,00 g, výtěžek 78%) jako světle žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,43 (1H, s), 5,44 až 5,41 (1H, m), 4,36 (2H, q, J=7,0 Hz), 3,92 (1H, dd, J=12,5, 1,5 Hz), 3,85 (1H, dd, J=12,5, 3,7 Hz), 3,72 až 3,65 (2H, m), 3,06 (3H, s), 2,52 až 2,46 (1H, m), 2,40 až 2,31 (1H, m), 1,38 (3H, t, J=7,0 Hz).

## (2) (3S)-3-Acetyl-1-(4-ethoxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)pyrrolidin

Do roztoku (3R)-1-(4-ethoxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methansulfonyloxypyrrolidinu (1,0 g, 3,12 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 20(1)) v dimethylformamidu (30 ml) byl přidán thioacetát draselný (919 mg, 9,36 mmol) při teplotě místnosti. Směs byla míchána v olejové lázni (80°C) 5,5 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití toluen : acetonitrilu (3 : 1 → 1 : 1) jako eluentu za vzniku (3S)-3-acetyl-1-(4-ethoxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)pyrrolidinu (877 mg, výtěžek 99%) jako světle hnědé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,41 (1H, s), 5,45 až 5,41 (1H, m), 4,36 (2H, q,  $J=7,3$  Hz), 3,44 (1H, dd,  $J=11,7$ , 5,1 Hz), 3,70 až 3,60 (3H, m), 2,35 až 2,17 (2H, m), 2,05 (3H, s), 1,38 (3H, t, 7,3 Hz).

(3) (3S)-1-(4-Ethoxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-hydroxypyrrolidin

Do roztoku (3S)-3-acetyl-1-(4-ethoxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)pyrrolidinu (5,0 g, 17,6 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 20(2)) v ethanolu (150 ml) byl přidán ethoxid sodný (60 mg, 0,879 mmol) při teplotě místnosti a směs byla míchána přes noc za stejných podmínek. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl přidán roztok 4N chlorovodíku v 1,4-dioxanu (0,22 ml) pro neutralizaci směsi. Reakční směs byla rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Získaný zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití toluen : acetonitrilu (1 : 1  $\rightarrow$  1 : 2) jako eluentu za vzniku (3S)-1-(4-ethoxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-hydroxypyrrolidinu (4,16 g, výtěžek 98%) jako bílé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,39 (1H, s), 4,67 až 4,61 (1H, m), 4,36 (2H, q,  $J=7,3$  Hz), 3,72 až 3,56 (4H, m), 2,24 až 2,07 (2H, m), 1,37 (3H, t,  $J=7,3$  Hz).

(4) (3S)-3-*terc.*Butyldifenylsilyloxy-1-(4-ethoxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)pyrrolidin

Do roztoku (3S)-1-(4-ethoxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-hydroxypyrrolidinu (4,1 g, 16,9 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 20(3)) v dimethylformamidu (120 ml) byl přidán *terc.*butyldifenylsilylchlorid (8,8 ml, 33,8 mmol) a imidazol (2,3 g, 33,8 mmol) v ledové lázni a reakční směs byla ohřívána na teplotu místnosti během 10 minut a míchána přes noc. Po zkontrolování doběhnutí reakce, ethanol (1,18 ml) byl přidán v ledové lázni a reakční směs byla míchána při teplotě místnosti 30 minut. Reakční směs byla rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Získaná organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití *n*-hexan : ethylacetátu (4 : 1  $\rightarrow$  1 : 1) jako eluentu za vzniku (3S)-3-*terc.*butyldifenylsilyloxy-1-(4-ethoxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)pyrrolidinu (7,60 g, výtěžek 94%) jako světle hnědé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,68 až 7,61 (4H, m), 7,52 až 7,35 (6H, m), 7,37 (1H, s), 4,56 až 4,51 (1H, m), 4,36 (2H, q,  $J=7,0$  Hz), 3,77 až 3,69 (1H, m), 3,58 až 3,48 (3H, m), 2,05 až 1,88 (2H, m), 1,38 (3H, t,  $J=7,0$  Hz), 1,05 (9H, s).

(5) (3S)-3-*tert*.Butyldifenylsilyloxy-1-(4-karboxyl-1,3-thiazol-2-yl)pyrrolidin

Do roztoku (3S)-3-*tert*.butyldifenylsilyloxy-1-(4-ethoxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)pyrrolidinu (5,0 g, 10,4 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 20(4)) ve směsi ethanolu (200 ml) a destilované vody (50 ml) byl přidán 1N vodný roztok hydroxidu sodného (26,0 ml, 26,0 mmol) při teplotě místnosti a reakční směs byla míchána při teplotě místnosti 7,5 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce, 1N vodný roztok kyseliny chlorovodíkové byl přidán v ledové lázni dokud pH reakční směsi dosáhlo 4 až 5. Reakční směs byla rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku za vzniku (3S)-3-*tert*.butyldifenylsilyloxy-1-(4-karboxyl-1,3-thiazol-2-yl)pyrrolidinu (4,71 g, výtěžek 100%) jako bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,70 až 7,52 (4H, m), 7,52 až 7,25 (6H, m), 7,40 (1H, s), 4,57 až 4,40 (1H, m), 3,68 až 3,55 (1H, m), 3,48 až 3,24 (3H, m), 2,04 až 1,86 (2H, m), 1,07 (9H, s).

(6) (3S)-3-*tert*.Butyldifenylsilyloxy-1-(4-karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)pyrrolidin

Do roztoku (3S)-3-*tert*.butyldifenylsilyloxy-1-(4-karboxyl-1,3-thiazol-2-yl)pyrrolidinu (4,7 g, 10,4 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 20(5)) v dimethylformamidu (140 ml) byl přidán karbonyldiimidazol (3,37 g, 20,8 mmol) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou a reakční směs byla míchána v olejové lázni (50°C) 3,5 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce, 28% vodný roztok amoniaku byl přidán a reakční směs byla míchána při teplotě místnosti 1 hodinu. Reakční směs byla rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití toluen : acetonitrilu (4 : 1 → 2 : 1) jako eluentu za vzniku (3S)-3-*tert*.butyldifenylsilyloxy-1-(4-N-karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)pyrrolidinu (3,14 g, výtěžek 67%) jako světle hnědé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,68 až 7,62 (4H, m), 7,48 až 7,36 (6H, m), 7,34 (1H, s), 7,08 až 7,05 (1H, br s), 5,49 až 5,44 (1H, br s), 4,57 až 4,51 (1H, m), 2,10 až 1,93 (2H, m), 1,06 (9H, s).

## (7) (3S)-1-(4-Karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-hydroxypyrrolidin



Do roztoku (3S)-3-*terc.*butyldifenylsilyloxy-1-(4-karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)pyrrolidinu (3,1 g, 6,86 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 20(6)) v bezvodém tetrahydrofuranu (90 ml) byl přidán roztok 1,0M tetra-*n*-butylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu (8,24 ml, 8,24 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána 1,5 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát → 10% methanolu v ethylacetátu jako eluentu za vzniku (3S)-1-(4-karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-hydroxypyrrolidinu (1,42 g, výtěžek 98%) jako bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 7,43 až 7,36 (1H, br s), 7,74 až 7,22 (1H, br s), 7,27 (1H, s), 5,09 (1H, d, *J*=3,7 Hz), 4,44 až 4,38 (1H, m), 3,51 (1H, dd, *J*=11,0, 4,4 Hz), 3,49 až 3,42 (2H, m), 3,33 až 3,28 (1H, m), 2,15 až 2,02 (1H, m), 1,97 až 1,89 (1H, m).

#### (8) (3S)-1-(4-Karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methansulfonyloxypyrrolidin

Do roztoku (3S)-1-(4-karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-hydroxypyrrolidinu (1,42 g, 6,66 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 20(7)) suspenzovaném ve směsi methylenchloridu (40 ml) a pyridinu (9 ml) byl přidán methansulfonylchlorid (2,58 ml, 33,3 mmol) a triethylamin (4,67 ml, 33,3 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce, methanol (1,2 ml) byl přidán v ledové lázni a výsledná směs byla míchána při teplotě místnosti 30 minut. Reakční směs byla rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití 5% methanolu v ethylacetátu → 10% methanolu v ethylacetátu jako eluentu za vzniku (3S)-1-(4-karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methansulfonyloxypyrrolidinu (1,15 g, výtěžek 60%) jako světle žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,41 (1H, s), 7,08 až 7,02 (1H, br s), 5,57 až 5,46 (1H, br s), 5,45 až 5,43 (1H, m), 3,86 (1H, dd, *J*=12,5 Hz), 3,80 (1H, dd, *J*=12,5, 4,4 Hz), 3,68 až 3,60 (2H, m), 3,08 (3H, s), 2,52 až 2,40 (1H, m), 2,39 až 2,31 (1H, m).

#### (9) (3R)-3-Acetylthio-1-(4-karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)pyrrolidin

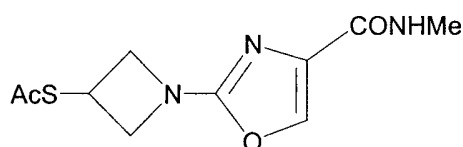
Do roztoku (3S)-1-(4-karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methansulfonyloxypyrrolidinu (1,15 g) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 20(7)) v acetonitrilu (35 ml) byl přidán thioacetát draselný (1,35 g, 11,8 mmol) při teplotě místnosti a směs byla zahřívána pod refluxem 6 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a

nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát → 2% methanolu v ethylacetátu jako eluentu za vzniku (3R)-3-acetylthio-1-(4-karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)pyrrolidinu (962 mg, výtěžek 90%) jako světle hnědé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,37 (1H, s), 7,13 až 6,99 (1H, br s), 5,59 až 5,45 (1H, br s), 4,19 až 4,09 (1H, m), 3,94 (1H, dd, J=11,0, 6,6 Hz), 3,61 až 3,50 (2H, m), 3,44 (1H, dd, J=11,0, 5,1 Hz), 2,54 až 2,45 (1H, m), 2,37 (3H, s), 2,14 až 2,05 (1H, m).

#### Referenční příklad 21

##### 3-Acetylthio-1-(4-N-methylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin



##### (1) 1-Karbamoyl-3-hydroxyazetidin

Roztok N-benzhydryl-3-hydroxyazetidinu (5,36 g, 22,4 mmol) v methanolu (250 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 10% hydroxidu paladia (5,36 g) a vodní lázně (50°C) při tlaku vodíku 1 atmosféra. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována aby se odstranil katalyzátor. Filtrát byl koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl rozdělen mezi ethylacetát a destilovanou vodu. Organická vrstva byla extrahována destilovanou vodou. Získaná vodná vrstva byla koncentrována za sníženého tlaku za vzniku a reddish brown oily product.

Následně byl produkt susšen za sníženého tlaku a rozpuštěn ve směsi kyseliny octové (10 ml) a destilované vody (20 ml), vodný roztok (20 ml) kyanidu sodného (2,91 g) byl pak přidán při teplotě místnosti a reakční směs byla míchána 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs koncentrována. Získaný zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití methylenchloridu : methanol (5 : 1) jako eluentu za vzniku 1-karbamoyl-3-hydroxyazetidinu jako bezbarvého oleje.

<sup>1</sup>H-NMR (500 M Hz, CD<sub>3</sub>OD): δ (ppm) 4,54 až 4,50 (1H, m), 4,16 až 4,12 (2H, m), 3,74 (2H, dd, J=4,4, 9,7 Hz).

##### (2) 3-*terc.*Butyldifenylsilyloxy-1-karbamoylazetidin

Do roztoku 1-karbamoyl-3-hydroxyazetidinu (získaného podle popisu v referenčním příkladu 21(1)) v dimethylformamidu (100 ml) byl přidán *tert*.butyldifenylsilylchlorid (18,0 ml, 66,9 mmol) a imidazol (4,55 g, 66,9 mmol) v ledové lázni. Po míchání směsi v ledové lázni 10 minut byla výsledná směs míchána při teplotě místnosti přes noc. Po zkontrolování doběhnutí reakce, ethanol (1 ml) byl přidán do reakční směsi v ledové lázni a výsledná směs byla míchána při teplotě místnosti 30 minut. Reakční směs byla rozdělena mezi ethylacetát a vodný roztok hydrogenuhlčitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát : methanolu (10 : 1) jako eluentu za vzniku 3-*tert*.butyldifenylsilyloxy-1-karbamoylazetidinu (1,45 g, celkový výtěžek 18%) jako bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,60 (4H, d, J=8,1 Hz), 7,46 až 7,36 (6H, m), 4,59 až 4,54 (1H, m), 4,26 (2H, br s), 3,96 (2H, t, J=8,8 Hz), 3,91 (2H, dd, J=5,1, 8,8 Hz), 1,06 (9H, s).

### (3) 3-*tert*.Butyldifenylsilyloxy-1-(4-ethoxykarbonyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidin

Do roztoku 3-*tert*.butyldifenylsilyloxy-1-karbamoylazetidinu (3,47 g, 9,79 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 21(2)) v tetrahydrofuranu (170 ml) byl přidán hydrogenuhlčitan sodný (4,11 g, 48,95 mmol) a ethyl-2-bromopyruvát (2,5 ml, 19,58 mmol) a reakční směs byla zahřívána pod refluxem 8 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhlčitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Získaný zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití hexan : ethylacetátu (5 : 1) jako eluentu za vzniku 3-*tert*.butyldifenylsilyloxy-1-(4-ethoxykarbonyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidinu (2,96 g, výtěžek 45%) jako bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,76 (1H, s), 7,60 (4H, d, J=7,8 Hz), 7,46 až 7,37 (6H, m), 4,71 až 4,67 (1H, m), 4,34 (2H, q, J=6,8 Hz), 4,14 (2H, t, J=8,8 Hz), 4,09 (2H, dd, J=5,9, 9,8 Hz), 1,34 (3H, t, J=6,8 Hz), 1,05 (9H, s).

### (4) 3-*tert*.Butyldifenylsilyloxy-1-(4-N-methylkarbamoyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidin

Do roztoku 3-*tert*.butyldifenylsilyloxy-1-(4-ethoxykarbonyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidinu (325 mg, 0,72 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 21(3)) v benzenu (7 ml) byl přidán roztok 0,67M methylaminu-trimethylhlíníku v benzenu (2,7 ml) při teplotě místnosti pod

dusíkovou atmosférou. Směs byla zahřívána pod refluxem 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce 10% vodný roztok kyseliny octové (20 ml) byl přidán do reakční směsi v ledové lázni a výsledná směs byla míchána při teplotě místnosti 30 minut. Reakční směs byla rozdělena mezi ethylacetát a vodu. Získaná organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití hexan : ethylacetátu (1 : 1) jako eluentu za vzniku 3-*tert*.butyldifenylsilyloxy-1-(4-N-methylkarbamoyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidinu (236 mg, výtěžek 75%) jako bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,72 (1H, s), 7,61 (4H, d, J=7,8 Hz), 7,47 až 7,38 (6H, m), 6,88 (1H, brs), 4,74 až 4,68 (1H, m), 4,10 (2H, t, J=8,7 Hz), 4,04 (2H, dd, J=5,6, 8,8 Hz), 2,92 (3H, d, J=5,0 Hz), 1,06 (9H, s).

#### (5) 1-(4-N-Methylkarbamoyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidin

Do roztoku 3-*tert*.butyldifenylsilyloxy-1-(4-N-methylkarbamoyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidinu (662 mg, 1,52 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 21(4)) v tetrahydrofuranu (33 ml) byl přidán roztok 1,0M tetra-n-butylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu (1,5 ml, 1,5 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát : methanolu (10 : 1) jako eluentu za vzniku 1-(4-N-methylkarbamoyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidinu (210 mg, výtěžek 70%) jako bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CD<sub>3</sub>OD): δ (ppm) 7,83 (1H, s), 4,86 až 4,66 (1H, m), 4,33 (2H, dd, J=6,6, 8,1 Hz), 3,93 (2H, dd, J=5,1, 8,8 Hz), 2,85 (3H, s).

#### (6) 1-(4-N-Methylkarbamoyl-1,3-oxazol-2-yl)-3-methansulfonyloxyazetidin

Do roztoku 1-(4-N-methylkarbamoyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidinu (209 mg, 1,06 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 21(5)) ve směsi methylenchloridu (5 ml) a pyridinu (15 ml) byl přidán methansulfonylchlorid (0,41 ml, 5,30 mmol) a triethylamin (0,74 ml, 5,30 mmol) v ledové lázni. Po míchání směsi v ledové lázni 10 minut byla směs míchána při teplotě místnosti 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce, methanol (1 ml) byl přidán a reakční směs byla míchána při teplotě místnosti 30 minut. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát : methanolu (10 : 1) jako eluentu za vzniku 1-(4-N-me-

thylkarbamoyl-1,3-oxazol-2-yl)-3-methansulfonyloxyazetidinu (253 mg, výtěžek 86%) jako bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,78 (1H, s), 6,80 (1H, brs), 5,41 až 5,35 (1H, m), 4,48 (2H, dd, J=6,6, 10,3 Hz), 4,30 (2H, dd, J=4,4, 10,3 Hz), 3,10 (3H, s), 2,94 (3H, d, J=5,1 Hz).

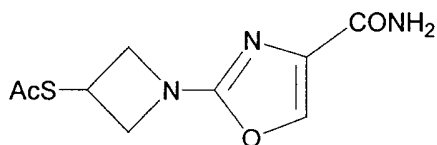
#### (7) 3-Acetylthio-1-(4-N-methylkarbamoyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidin

Do roztoku 1-(4-N-methylkarbamoyl-1,3-oxazol-2-yl)-3-methansulfonyloxyazetidinu (252 mg, 0,92 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 21(6)) v dimethylformamidu (12 ml) byl přidán thioacetát draselný (0,63 g, 5,52 mmol) při teplotě místnosti. Směs byla míchána v olejové lázni (80°C) 8 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetátu jako eluentu za vzniku 3-acetylthio-1-(4-N-methylkarbamoyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidinu (136 mg, výtěžek 58%) jako bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (500 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,75 (1H, s), 6,79 (1H, brs), 4,55 (2H, t, J=8,4 Hz), 4,43 až 4,37 (1H, m), 4,02 (2H, dd, J=5,8, 8,9 Hz), 2,94 (3H, d, J=5,1 Hz), 2,36 (3H, s).

#### Referenční příklad 22

##### 3-Acetylthio-1-(4-N-karbamoyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidin



#### (1) 3-*terc.*Butyldifenylsilyloxy-1-(4-karbamoyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidin

Do roztoku 3-*terc.*butyldifenylsilyloxy-1-(4-ethoxykarbonyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidinu (1,70 g, 3,77 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 21(3)) v benzenu (38 ml) byl přidán roztok 0,67M methylaminu-trimethylhliníku v benzenu (13,7 ml) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána ve vodní lázni (50°C) 4 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce 10% vodný roztok kyseliny octové (100 ml) byl přidán do reakční směsi v ledové lázni a výsledná směs byla míchána při teplotě místnosti 30 minut. Reakční směs byla rozdělena mezi ethylacetát a vodu. Získaná organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným

vodným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetátu jako eluentu za vzniku 3-*terc.*butyldifenylsilyloxy-1-(4-karbamoyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidinu (0,83 g, výtěžek 52%) jako bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (500 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,75 (1H, s), 7,61 (4H, d, J=6,7 Hz), 7,47 až 7,36 (6H, m), 6,72 (1H, brs), 5,69 (1H, brs), 4,74 až 4,69 (1H, m), 4,12 (2H, t, J=6,7 Hz), 4,05 (2H, dd, J=5,0, 7,8 Hz), 1,06 (9H, s).

### (2) 1-(4-Karbamoyl-1,3-oxazol-2-yl)-3-hydroxyazetidin

Do roztoku 3-*terc.*butyldifenylsilyloxy-1-(4-karbamoyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidinu (1,30 g, 3,08 mmol) v tetrahydrofuranu (60 ml) byl přidán roztok 1,0M tetra-*n*-butylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu (3,1 ml) v ledové lázni a směs byla míchána 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát : methanolu (10 : 1) jako eluentu za vzniku 1-(4-karbamoyl-1,3-oxazol-2-yl)-3-hydroxyazetidinu (0,43 g, výtěžek 75%) jako bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CD<sub>3</sub>OD): δ(ppm) 7,87 (1H, s), 4,70 až 4,65 (1H, m), 4,34 (2H, dd, J=6,6, 9,5 Hz), 3,94 (2H, dd, J=5,9, 9,5 Hz).

### (3) 1-(4-Karbamoyl-1,3-oxazol-2-yl)-3-methansulfonyloxyazetidin

Do roztoku 1-(4-karbamoyl-1,3-oxazol-2-yl)-3-hydroxyazetidinu (423 mg, 2,31 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 22(2)) ve směsi methylenchloridu (10 ml) a pyridinu (30 ml) byl přidán methansulfonylchlorid (0,90 ml, 11,55 mmol) a triethylamin (1,60 ml, 11,55 mmol) v ledové lázni. Po míchání směsi v ledové lázni 10 minut byla směs míchána při teplotě místnosti 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce, methanol (1 ml) byl přidán do reakční směsi v ledové lázni a výsledná směs byla míchána při teplotě místnosti 30 minut. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát : methanolu (10 : 1) jako eluentu za vzniku 1-(4-karbamoyl-1,3-oxazol-2-yl)-3-methansulfonyloxyazetidinu (470 mg, výtěžek 78%) jako bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CD<sub>3</sub>OD): δ (ppm) 7,91 (1H, s), 5,45 až 5,42 (1H, m), 4,51 (2H, dd, J=6,6, 9,5 Hz), 4,28 (2H, dd, J=4,4, 9,5 Hz), 3,16 (3H, s).

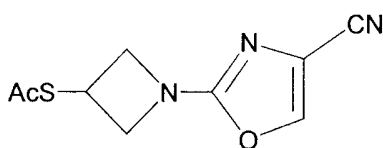
## (4) 3-Acetylthio-1-(4-karbamoyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidin

Do roztoku 1-(4-karbamoyl-1,3-oxazol-2-yl)-3-methansulfonyloxyazetidinu (469 mg, 1,80 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 22(3)) v dimethylformamidu (23 ml) byl přidán thioacetát draselný (1,23 g, 10,80 mmol) při teplotě místnosti a směs byla míchána v olejové lázni (80°C) 8 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhlíčitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát : methanolu (10 : 1) jako eluentu za vzniku 3-acetylthio-1-(4-karbamoyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidinu (275 mg, výtěžek 63%) jako bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,79 (1H, s), 6,69 (1H, brs), 5,60 (1H, brs), 4,56 (2H, t, J=8,8 Hz), 4,44 až 4,37 (1H, m), 4,03 (2H, dd, J=5,1, 8,8 Hz), 2,36 (3H, s).

## Referenční příklad 23

## 3-Acetylthio-1-(4-kyano-1,3-oxazol-2-yl)azetidin

(1) 3-*terc*.Butyldifenylsilyloxy-1-(4-kyano-1,3-oxazol-2-yl)azetidin

Do roztoku 3-*terc*.butyldifenylsilyloxy-1-(4-ethoxykarbonyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidinu (357 g, 0,79 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 21(3)) v benzenu (8 ml) byl přidán roztok 0,67M methylaminu-trimethylhliníku v benzenu (2,8 ml) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou. Směs byla míchána ve vodní lázni (60°C) 7 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce 10% vodný roztok kyseliny octové (10 ml) byl přidán do reakční směsi v ledové lázni a výsledná směs byla míchána při teplotě místnosti 30 minut. Reakční směs byla rozdělena mezi ethylacetát a vodu. Získaná organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití hexan : ethylacetátu (5 : 1) jako eluentu za vzniku 3-*terc*.butyldifenylsilyloxy-1-(4-kyano-1,3-oxazol-2-yl)azetidinu (130 mg, výtěžek 41%) jako bezbarvého oleje.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,66 (1H, s), 7,60 (4H, d,  $J=8,1$  Hz), 7,48 až 7,38 (6H, m), 4,73 až 4,70 (1H, m), 4,14 (2H, dd,  $J=6,6, 8,8$  Hz), 4,08 (2H, dd,  $J=5,1, 9,5$  Hz), 1,06 (9H, s).

(2) 1-(4-Kyano-1,3-oxazol-2-yl)-3-hydroxyazetidin

Do roztoku 3-*terc*.butyldifenylsilyloxy-1-(4-kyano-1,3-oxazol-2-yl)azetidinu (0,61 g, 1,51 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 23(1)) v tetrahydrofuranu (30 ml) byl přidán roztok 1,0M tetra-*n*-butylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu (1,5 ml) v ledové lázni a směs byla míchána 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetátu jako eluentu za vzniku 1-(4-kyano-1,3-oxazol-2-yl)-3-hydroxyazetidinu (0,21 g, výtěžek 86%) jako bílé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,70 (1H, s), 4,83 až 4,81 (1H, m), 4,40 (2H, dd,  $J=6,6, 9,5$  Hz), 4,06 (2H, dd,  $J=4,4, 8,8$  Hz), 2,26 (1H, d,  $J=5,9$  Hz).

(3) 1-(4-Kyano-1,3-oxazol-2-yl)-3-methansulfonyloxyazetidin

Do roztoku 1-(4-kyano-1,3-oxazol-2-yl)-3-hydroxyazetidinu (214 mg, 1,30 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 23(2)) ve směsi methylenchloridu (10 ml) a pyridinu (5 ml) byl přidán methansulfonylchlorid (0,50 ml, 6,50 mmol) a triethylamin (0,90 ml, 6,50 mmol) v ledové lázni. Po míchání směsi v ledové lázni 10 minut byla výsledná směs míchána při teplotě místnosti 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce, methanol (1 ml) byl přidán v ledové lázni a výsledná směs byla míchána při teplotě místnosti 30 minut. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetátu jako eluentu za vzniku 1-(4-kyano-1,3-oxazol-2-yl)-3-methansulfonyloxyazetidinu (310 mg, výtěžek 98%) jako bezbarvého oleje.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,76 (1H, s), 5,42 až 5,36 (1H, m), 4,53 (2H, dd,  $J=6,6, 11,0$  Hz), 4,34 (2H, dd,  $J=4,4, 11,0$  Hz), 3,11 (3H, s).

(4) 3-Acetylthio-1-(4-kyano-1,3-oxazol-2-yl)azetidin

Do roztoku 1-(4-kyano-1,3-oxazol-2-yl)-3-methansulfonyloxyazetidinu (309 mg, 1,27 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 23(3)) v dimethylformamidu (15 ml) byl přidán thioacetát draselný (0,87 g, 7,62 mmol) při teplotě místnosti. Reakční směs byla míchána v olejové lázni (80°C) 5 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena

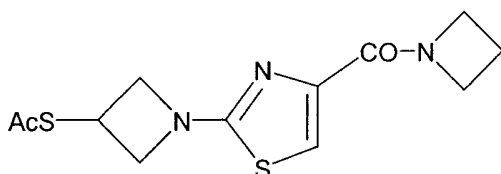


mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Získaná organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití hexan : ethylacetátu (2 : 1) jako eluentu za vzniku 3-acetylthio-1-(4-kyano-1,3-oxazol-2-yl)azetidinu (157 mg, výtěžek 55%) jako bezbarvého oleje.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,72 (1H, s), 4,60 (2H, t,  $J=8,8$  Hz), 4,45 až 4,38 (1H, m), 4,07 (2H, dd,  $J=5,9, 8,8$  Hz), 2,37 (3H, s).

#### Referenční příklad 24

##### 3-t-Acetylthio-1-(4-kyano-1,3-oxazol-2-yl)azetidin



##### (1) 3-*terc.*Butyldifenylsilyloxy-1-(4-azetidinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin

Do roztoku 3-*terc.*butyldifenylsilyloxy-1-(4-ethoxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (1,0 g, 2,14 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 2(1)) v benzenu (50 ml) byl přidán roztok 0,67M azetidin-trimethylhliníku v benzenu (4,6 ml) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou. Směs byla zahřívána pod refluxem 4 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce 10% vodný roztok kyseliny octové (50 ml) a ethylacetát (100 ml) byl přidán do reakční směsi v ledové lázni a výsledná směs byla míchána při teplotě místnosti 30 minut. Reakční směs byla extrahována ethylacetátem. Organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (1 : 1) jako eluentu za vzniku 3-*terc.*butyldifenylsilyloxy-1-(4-azetidinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (0,60 g, výtěžek 55%) jako světle hnědé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,62 (4H, dd,  $J=8,0, 1,4$  Hz), 7,51 až 7,36 (6H, m), 7,42 (1H, s), 4,80 až 4,68 (1H, m), 4,56 (2H, t,  $J=7,7$  Hz), 4,16 (2H, t,  $J=7,7$  Hz), 4,09 (2H, t,  $J=8,7$  Hz), 4,00 (2H, dd,  $J=8,7, 4,9$  Hz), 2,28 (2H, kvintet,  $J=7,7$  Hz), 1,06 (9H, s).

##### (2) 1-(4-Azetidinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-hydroxyazetidin

Do roztoku 3-*terc*.butyldifenylsilyloxy-1-(4-azetidinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (0,60 g, 1,18 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 24(1)) v bezvodém tetrahydrofuranu (25 ml) byl přidán roztok 1,0M tetra-*n*-butylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu (1,42 ml, 1,42 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána 30 minut. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití 5% methanolu v ethylacetátu jako eluentu za vzniku 1-(4-azetidinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-hydroxyazetidinu (242 mg, výtěžek 86%) jako bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,35 (1H, s), 4,86 až 4,78 (2H, t, J=7,7 Hz), 4,30 (2H, dd, J=9,5, 6,6 Hz), 4,16 (2H, t, J=7,7 Hz), 3,93 (2H, dd, J=9,5, 5,0 Hz), 2,29 (2H, kvintet, J=7,7 Hz), 1,95 až 1,5 (neostrý s obsahující 1H OH skupiny).

#### (3) 1-(4-Azetidinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methansulfonyloxyazetidin

Do roztoku 1-(4-azetidinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-hydroxyazetidinu (242 mg, 1,01 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 24(2)) v methylenchloridu (10 ml) byl přidán methansulfonylchlorid (0,43 ml, 3,04 mmol) a triethylamin (0,24 ml, 3,04 mmol) v ledové lázni. Po míchání směsi v ledové lázni 10 minut byla směs míchána při teplotě místnosti 30 minut. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Do zbytku byl přidán isopropylether a výsledná směs byla filtrována za vzniku 1-(4-azetidinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methansulfonyloxyazetidinu (302 mg, výtěžek 94%) jako světle žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,44 (1H, s), 5,46 až 5,38 (1H, m), 4,58 (2H, t, J=7,8 Hz), 4,43 (2H, ddd, J=9,6, 6,6, 1,0 Hz), 4,24 (1H, ddd, J=9,6, 4,6, 1,0 Hz), 4,17 (2H, t, J=7,8 Hz), 3,10 (3H, s), 2,30 (2H, kvintet, J=7,8 Hz).

#### (4) 3-Acetylthio-1-(4-azetidinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin

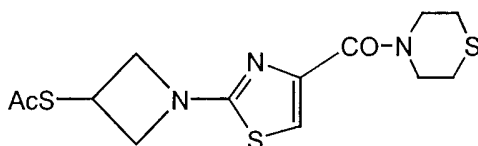
Do roztoku 1-(4-azetidinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methansulfonyloxyazetidinu (302 mg, 0,95 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 24(3)) v dimethylformamidu (10 ml) byl přidán thioacetát draselný (0,65 g, 5,70 mmol) při teplotě místnosti a reakční směs byla míchána v olejové lázni (80°C) 6 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs

rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Získaná organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (2 : 1) jako eluentu za vzniku 3-acetylthio-1-(4-azetidinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (247 mg, výtěžek 87%) jako světle hnědé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,40 (1H, s), 4,57 (2H, t,  $J=7,8$  Hz), 4,51 (2H, t,  $J=8,4$  Hz), 4,46 až 4,36 (1H, m), 4,16 (2H, t,  $J=7,8$  Hz), 3,96 (2H, dd,  $J=8,4$ , 5,3 Hz), 2,36 (3H, s), 2,29 (2H, kvintet,  $J=7,8$  Hz).

#### Referenční příklad 25

##### 3-Acetylthio-1-(4-thiomorfolinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin



##### (1) 3-*tert*.Butyldifenylsilyloxy-1-(4-thiomorfolinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin

Do roztoku 3-*tert*.butyldifenylsilyloxy-1-(4-ethoxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (1,0 g, 2,14 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 2(1)) v benzenu (50 ml) byl přidán roztok 0,67M thiomorpholine-trimethylhliníku v benzenu (4,6 ml) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou. Směs byla zahřívána pod refluxem 4 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce 10% vodný roztok kyseliny octové (50 ml) a ethylacetát (100 ml) byl přidán do reakční směsi v ledové lázni a výsledná směs byla míchána při teplotě místnosti 30 minut. Reakční směs byla extrahována ethylacetátem. Organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (1 : 1) jako eluentu za vzniku 3-*tert*.butyldifenylsilyloxy-1-(4-thiomorfolino-karbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (1,16 g, výtěžek 98%) jako světle hnědé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,32 (4H, dd,  $J=7,9$ , 1,4 Hz), 7,54 až 7,35 (6H, m), 7,07 (1H, s), 4,80 až 4,70 (1H, m), 4,10 (2H, dd,  $J=8,8$ , 6,5 Hz), 4,10 až 3,86 (6H, m obsahující 2H, dd na 4,00,  $J=8,8$ , 4,8 Hz), 2,80 až 2,55 (4H, m), 1,06 (9H, s).

## (2) 1-(4-Thiomorfolinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-hydroxyazetidin

Do roztoku 3-*terc*.butyldifenylsilyloxy-1-(4-thiomorfolinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin (1,16 g, 2,10 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 25(1)) v bezvodém tetrahydrofuranu (35 ml) byl přidán roztok 1,0M tetra-*n*-butylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu (2,52 ml, 2,52 mmol) a reakční směs byla míchána 30 minut. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs koncentrována za sníženého tlaku a zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetátu jako eluentu za vzniku 1-(4-thiomorfolinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-hydroxyazetidinu (599 mg, výtěžek 100%) jako bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,09 (1H, s), 4,89 až 4,77 (1H, m), 4,32 (2H, dd, J=9,1, 6,7 Hz), 4,10 až 3,90 (6H, m obsahující 2H, dd na 3,96, J=9,1, 4,3 Hz), 2,80 až 2,58 (4H, m), 2,50 (1H, br s).

## (3) 1-(4-Thiomorfolinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methansulfonyloxyazetidin

Do roztoku 1-(4-thiomorfolinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-hydroxyazetidinu (599 g, 2,50 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 25(2)) v methylenchloridu (30 ml) byl přidán methansulfonylchlorid (0,49 ml, 6,30 mmol) a triethylamin (0,88 ml, 6,30 mmol) v ledové lázni. Po míchání směsi v ledové lázni 10 minut byla směs míchána při teplotě místnosti 40 minut. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití 5% methanolu v ethylacetátu jako eluentu za vzniku 1-(4-thiomorfolinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methansulfonyloxyazetidinu (709 mg, výtěžek 93%) jako světle žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,17 (1H, s), 5,46 až 5,38 (1H, m), 4,45 (2H, ddd, J=9,8, 6,7, <1,1 Hz), 4,26 (2H, ddd, J=9,8, 4,4, 1,1 Hz), 4,08 až 3,93 (4H, m), 3,11 (3H, s), 2,80 až 2,60 (4H, m).

## (4) 3-Acetylthio-1-(4-thiomorfolinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin

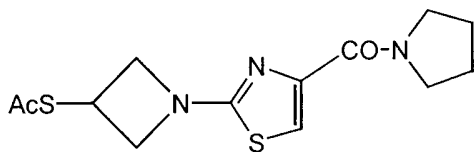
Do roztoku 1-(4-thiomorfolinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methansulfonyloxyazetidinu (709 g, 1,95 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 25(3)) v dimethylformamidu (20 ml) byl přidán thioacetát draselný (1,34 g, 11,7 mmol) při teplotě místnosti. Směs byla míchána v olejové lázni (80°C) 5 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena

mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát : n-hexanu : methylenchloridu (1 : 1 : 1) jako eluentu za vzniku 3-acetylthio-1-(4-thiomorfolinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (413 mg, výtěžek 64%) jako světle hnědé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,13 (1H, s), 4,53 (2H, t,  $J=8,4$  Hz), 4,48 až 4,40 (1H, m), 4,13 až 3,86 (6H, m obsahující 2H, dd na 3,98,  $J=8,4, 5,2$  Hz), 2,80 až 2,60 (4H, m), 2,36 (3H, s).

#### Referenční příklad 26

##### 3-Acetylthio-1-(4-pyrrolidinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin



##### (1) 3-*terc.*Butyldifenylsilyloxy-1-(4-pyrrolidinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin

Do roztoku 3-*terc.*butyldifenylsilyloxy-1-(4-ethoxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (1,00 g, 2,14 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 2(1)) v benzenu (50 ml) byl přidán roztok 0,67M pyrrolidin-trimethylhliníku v benzenu (7,6 ml) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou. Směs byla zahřívána pod refluxem 6 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce 10% vodný roztok kyseliny octové (50 ml) a ethylacetát (100 ml) byl přidán do reakční směsi v ledové lázni a výsledná směs byla míchána při teplotě místnosti 2 hodiny. Po přidání ethylacetátu byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a vodu. Organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití hexan : ethylacetátu (1 : 1) jako eluentu za vzniku 3-*terc.*butyldifenylsilyloxy-1-(4-pyrrolidinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (775 mg, výtěžek 78%) jako světle hnědé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,70 až 7,56 (4H, m), 7,35 až 7,50 (6H, m), 7,21 (1H, s), 4,80 až 4,70 (1H, m), 4,18 až 4,06 (2H, m), 4,00 (2H, dd,  $J= 8,6, 5,1$  Hz), 3,80 (2H, t,  $J= 6,5$  Hz), 3,60 (2H, t,  $J= 6,5$  Hz), 1,83 až 1,98 (4H, m), 1,06 (9H, s).

## (2) 3-Hydroxy-1-(4-pyrrolidinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin

Do roztoku 3-*tert*.butyldifenylsilyloxy-1-(4-pyrrolidinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (775 mg, 1,58 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 26(1)) v bezvodém tetrahydrofuranu (30 ml) byl přidán roztok 1,0M tetra-*n*-butylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu (2,01 ml, 2,01 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána při teplotě místnosti 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát → ethylacetát : methanolu (20 : 1) jako eluentu za vzniku 3-hydroxy-1-(4-pyrrolidinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)-azetidinu (290 mg, výtěžek 72%) jako bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,42 (1H, s), 4,88 až 4,78 (1H, m), 4,32 (2H, dd, J= 9,0, 6,8 Hz), 3,95 (2H, dd, J= 9,0, 4,3 Hz), 3,82 (2H, t, J= 6,5 Hz), 3,61 (2H, t, J= 6,5 Hz), 2,43 (1H, d, J= 6,8 Hz), 1,83 až 1,97 (4H, m).

## (3) 3-Methansulfonyloxy-1-(4-pyrrolidinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin

Do roztoku 3-hydroxy-1-(4-pyrrolidinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (290 mg, 1,14 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 26(2)) v methylenchloridu (9 ml) byl přidán methansulfonylchlorid (0,30 ml, 5,12 mmol) a triethylamin (0,70 ml, 5,12 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití methylenchloridu : ethylacetát (1 : 1) → ethylacetátu jako eluentu za vzniku 3-methansulfonyloxy-1-(4-pyrrolidinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (335 mg, výtěžek 89%) jako světle žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,33 (1H, s), 5,48 až 5,38 (1H, m), 4,45 (2H, ddd, J= 10,1, 6,6, 1,2 Hz), 4,26 (2H, ddd, J= 10,1, 4,4, 1,1 Hz), 3,82 (2H, t, J= 6,6 Hz), 3,62 (2H, t, J= 6,6 Hz), 3,10 (3H, s), 2,00 až 1,83 (4H, m).

## (4) 3-Acetylthio-1-(4-pyrrolidinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin

Do roztoku 3-methansulfonyloxy-1-(4-pyrrolidinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu

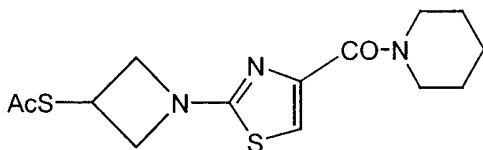
(335 mg, 1,01 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 26(3)) v dimethylformamidu (15 ml) byl přidán thioacetát draselný (1,10 g, 8,80 mmol) při teplotě místnosti a reakční směs byla míchána v olejové lázni (80°C) 5 hodin. Po zkontrolování

doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Získaný zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetátu jako eluentu za vzniku 3-acetylthio-1-(4-pyrrolidinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (235 mg, výtěžek 75%) jako světle hnědé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,28 (1H, s), 4,52 (2H, dd,  $J = 8,4, 8,4$  Hz), 4,39 až 4,48 (1H, m), 3,98 (2H, dd,  $J = 8,4, 5,2$  Hz), 3,82 (2H, t,  $J = 6,5$  Hz), 3,61 (2H, t,  $J = 6,5$  Hz), 2,36 (3H, s), 1,98 až 1,82 (4H, m).

#### Referenční příklad 27

##### 3-Acetylthio-1-(4-piperidinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin



##### (1) 3-*tert*.Butyldifenylsilyloxy-1-(4-piperidinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin

Do roztoku 3-*tert*.butyldifenylsilyloxy-1-(4-ethoxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (1,00 g, 2,14 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 2(1)) v benzenu (50 ml) byl přidán roztok 0,67M piperidin-trimethylhiniku v benzenu (7,3 ml) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou. Směs byla zahřívána pod refluxem 5 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce 10% vodný roztok kyseliny octové (50 ml) a ethylacetát (100 ml) byl přidán do reakční směsi v ledové lázni a výsledná směs byla míchána při teplotě místnosti 2 hodiny. Po přidání ethylacetátu byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a vodu. Organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití hexan : ethylacetátu (1 : 2) jako eluentu za vzniku 3-*tert*.butyldifenylsilyloxy-1-(4-piperidinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (607 mg, výtěžek 56%) jako světle hnědé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,61 (4H, dd,  $J = 6,2$  Hz), 7,35 až 7,50 (6H, m), 6,95 (1H, s), 4,78 až 4,70 (1H, m), 4,17 až 4,05 (2H, m), 4,01 (2H, dd,  $J = 8,6, 4,9$  Hz), 3,64 (4H, t,  $J = 5,4$  Hz), 1,75 až 1,48 (6H, m), 1,06 (9H, s).

## (2) 3-Hydroxy-1-(4-piperidinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin

Do roztoku 3-*terc*.butyldifenylsilyloxy-1-(4-piperidinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (607 mg, 1,20 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 27(1)) v bezvodém tetrahydrofuranu (25 ml) byl přidán roztok 1,0M tetra-*n*-butylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu (1,40 ml, 1,40 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána při teplotě místnosti 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát → ethylacetát : methanolu (9 : 1) jako eluentu za vzniku 3-hydroxy-1-(4-piperidinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)-azetidinu (310 mg, výtěžek 97%) jako bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 6,97 (1H, s), 4,87 až 4,77 (1H, m), 4,33 (2H, ddd, J= 9,8, 6,6, 1,1 Hz), 3,96 (2H, dd, J= 9,8, 4,4 Hz), 3,57 až 3,72 (4H, t, J= 5,4 Hz), 1,81 až 1,45 (6H, m).

## (3) 3-Methansulfonyloxy-1-(4-piperidinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin

Do roztoku 3-hydroxy-1-(4-piperidinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (310 mg, 1,16 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 27(2)) v methylenchloridu (10 ml) byl přidán methansulfonylchlorid (0,27 ml, 3,48 mmol) a triethylamin (0,49 ml, 3,48 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetátu jako eluentu za vzniku 3-methansulfonyloxy-1-(4-piperidinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (346 mg, výtěžek 86%) jako světle žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,06 (1H, s), 5,37 až 5,47 (1H, m), 4,46 (2H, dd, J= 9,8, 6,7 Hz), 4,27 (2H, dd, J= 9,8, 4,3 Hz), 3,65 (4H, t, J= 5,2 Hz), 3,10 (3H, t, J= 5,2 Hz), 1,78 až 1,47 (6H, m).

## (4) 3-Acetylthio-1-(4-piperidinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin

Do roztoku 3-methansulfonyloxy-1-(4-piperidinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (346 mg, 1,00 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 27(3)) v dimethylformamidu (15 ml) byl přidán thioacetát draselný (687 g, 6,01 mmol) při teplotě místnosti. Reakční směs byla míchána v olejové lázni (90°C) 4 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs

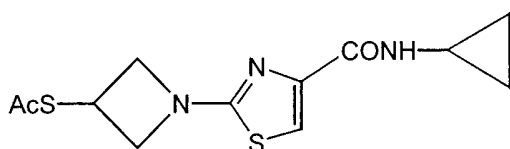


rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Získaná organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetátu jako eluentu za vzniku 3-acetylthio-1-(4-piperidinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)-azetidinu (276 mg, výtěžek 85%) jako světle hnědé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,02 (1H, s), 4,54 (2H, dd,  $J = 8,5$  Hz), 4,39 až 4,49 (1H, m), 3,99 (2H, dd,  $J = 8,5, 5,4$  Hz), 3,65 (4H, t,  $J = 5,4$  Hz), 2,36 (3H, s), 1,90 až 1,40 (6H, m).

#### Referenční příklad 28

##### 3-Acetylthio-1-(4-N-cyklopentylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin



##### (1) 3-*tert*.Butyldifenylsilyloxy-1-(4-N-cyklopropylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin

Do roztoku 3-*tert*.butyldifenylsilyloxy-1-(4-ethoxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (1,00 g, 2,14 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 2(1)) v benzenu (50 ml) byl přidán roztok 0,67M cyklopropylaminu-trimethylhliníku v benzenu (7,20 ml) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou. Směs byla zahřívána pod refluxem 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce 10% vodný roztok kyseliny octové (50 ml) a ethylacetát (100 ml) byl přidán do reakční směsi v ledové lázni a výsledná směs byla míchána při teplotě místnosti 2 hodiny. Po přidání ethylacetátu byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a vodu. Získaná organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití hexan : ethylacetátu (1 : 2) jako eluentu za vzniku 3-*tert*.butyldifenylsilyloxy-1-(4-N-cyklopropylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (979 mg, výtěžek 90%) jako světle hnědé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,62 až 7,62 (4H, m), 7,33 až 7,50 (6H, m), 7,36 (1H, s), 4,80 až 4,68 (1H, m), 4,18 až 4,06 (3H, m), 4,02 (2H, dd,  $J = 8,2, 5,8$  Hz), 3,80 až 3,70 (1H, m), 1,06 (9H, s), 0,83 (1H, t,  $J = 6,9$  Hz), 0,82 (1H, t,  $J = 6,9$  Hz), 0,70 až 0,58 (2H, m).

## (2) 1-(4-N-Cyklopropylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-hydroxyazetidin

Do roztoku 3-*terc.*butyldifenylsilyloxy-1-(4-N-cyklopropylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (907 mg, 1,94 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 28(1)) v bezvodém tetrahydrofuranu (40 ml) byl přidán roztok 1,0M tetra-*n*-butylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu (2,30 ml, 2,30 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhlčitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetátu jako eluentu za vzniku 1-(4-N-cyklopropylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-hydroxyazetidinu (367 mg, výtěžek 81%) jako bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,37 (1H, s), 7,23 (1H, s), 4,67 až 4,80 (1H, m), 4,32 (2H, dd, J= 9,0, 6,7 Hz), 3,96 (2H, dd, J= 9,0, 4,3 Hz), 2,82 až 2,70 (1H, m), 0,84 (1H, t, J= 7,1 Hz), 0,83 (1H, t, J= 7,1 Hz), 0,55 až 0,70 (2H, m).

## (3) 1-(4-N-Cyklopropylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methansulfonyloxyazetidin

Do roztoku 1-(4-N-cyklopropylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-hydroxyazetidinu (376 mg, 1,57 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 28(2)) v methylenchloridu (10 ml) byl přidán methansulfonylchlorid (0,36 ml, 4,71 mmol) a triethylamin (0,66 ml, 4,71 mmol) v ledové lázni a reakční směs byla míchána 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhlčitanu sodného. Získaná organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití hexan : ethylacetátu (1 : 1) jako eluentu za vzniku 1-(4-N-cyklopropylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methansulfonyloxyazetidinu (343 mg, výtěžek 88%) jako světle žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,45 (1H, s), 7,18 (1H, s), 5,48 až 5,36 (1H, m), 4,44 (2H, dd, J= 10,2, 6,6 Hz), 4,26 (2H, dd, J= 10,2, 4,4 Hz), 3,11 (3H, s), 2,91 až 2,79 (1H, m), 0,85 (1H, d, J= 6,9 Hz), 0,84 (1H, d, J= 6,9 Hz), 0,72 až 0,66 (2H, m).

## (4) 3-Acetylthio-1-(4-N-cyklopropylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin

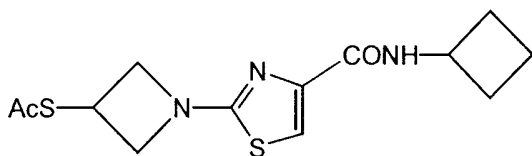
Do roztoku 1-(4-N-cyklopropylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methansulfonyloxyazetidinu (433 mg, 1,31 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 28(3)) v dimethylformamidu

(20 ml) byl přidán thioacetát draselný (895 mg, 7,84 mmol) při teplotě místnosti. Směs byla míchána v olejové lázni (90°C) 5 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití hexan : ethylacetátu (1 : 1) jako eluentu za vzniku 3-acetylthio-1-(4-N-cyklopropylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (343 mg, výtěžek 88%) jako světle hnědé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,14 (1H, s), 7,20 (1H, br s), 4,52 (2H, t, J= 8,6 Hz), 4,49 až 4,38 (1H, m), 3,98 (2H, dd, J= 8,6, 5,9 Hz), 3,98 (2H, dd, J= 8,6, 5,9 Hz), 2,90 až 2,82 (1H, m), 2,36 (3H, s), 0,84 (1H, t, J= 7,0 Hz), 0,83 (1H, t, J= 7,0 Hz), 0,70 až 0,56 (2H, m).

#### Referenční příklad 29

##### 3-Acetylthio-1-(4-N-cyklobutylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin



##### (1) 3-*tert*.Butyldifenylsilyloxy-1-(4-N-cyklobutylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin

Do roztoku 3-*tert*.butyldifenylsilyloxy-1-(4-N-ethoxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (1,00 g, 2,14 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 2(1)) v benzenu (50 ml) byl přidán roztok 0,67M cyklobutylaminu-trimethylhliníku v benzenu (7,30 ml) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou. Směs byla zahřívána pod refluxem 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce 10% vodný roztok kyseliny octové (50 ml) a ethylacetát (100 ml) byl přidán do reakční směsi v ledové lázni a výsledná směs byla míchána při teplotě místnosti 2 hodiny. Po přidání ethylacetátu byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a vodu. Získaná organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití hexan : ethylacetátu (1 : 1) jako eluentu za vzniku 3-*tert*.butyldifenylsilyloxy-1-(4-N-cyklobutylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (965 mg, výtěžek 87%) jako světle hnědé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,62 (4H, d,  $J = 8,0$  Hz), 7,28 až 7,39 (6H, m), 7,34 (1H, s), 4,70 až 4,80 (1H, m), 4,58 až 4,46 (1H, m), 4,11 (2H, dd,  $J = 8,8, 6,5$  Hz), 4,02 (2H, dd,  $J = 8,8, 4,0$  Hz), 2,35 až 2,20 (2H, m), 2,05 až 1,92 (2H, m), 1,69 až 1,80 (2H, m), 1,07 (9H, s).

(2) 1-(4-N-Cyklobutylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-hydroxyazetidin

Do roztoku 3-*terc*.butyldifenylsilyloxy-1-(4-N-cyklobutylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (966 mg, 1,86 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 29(1)) v bezvodém tetrahydrofuranu (40 ml) byl přidán roztok 1,0M tetra-*n*-butylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu (2,20 ml, 2,20 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Získaná organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití hexan : ethylacetátu (1 : 1) → ethylacetátu jako eluentu za vzniku 1-(4-N-cyklobutylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-hydroxyazetidinu (433 mg, výtěžek 95%) jako bílé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,35 (1H, s), 4,89 až 4,78 (1H, m), 4,60 až 4,45 (1H, m), 4,34 (2H, dd,  $J = 9,3, 6,7$  Hz), 3,96 (2H, dd,  $J = 9,3, 6,7$  Hz), 2,32 až 2,48 (2H, m), 2,48 až 2,32 (1H, m), 1,72 až 1,68 (2H, m).

(3) 1-(4-N-Cyklobutylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methansulfonyloxyazetidin

Do roztoku 1-(4-N-cyklobutylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-hydroxyazetidinu

(433 mg, 1,71 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 29(2)) v methylenchloridu (10 ml) byl přidán methansulfonylchlorid (0,30 ml, 5,12 mmol) a triethylamin (0,70 ml, 5,12 mmol) v ledové lázni a reakční směs byla míchána 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Získaná organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetátu jako eluentu za vzniku 1-(4-N-cyklobutylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methansulfonyloxyazetidinu (567 mg, výtěžek 100%) jako světle žluté pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,43 (1H, s), 5,48 až 5,38 (1H, m), 4,60 až 4,38 (3H, m obsahující 4,47 (2H, dd,  $J = 9,6, 6,6$  Hz)), 4,28 (2H, dd,  $J = 9,6, 4,6$  Hz), 3,11 (3H, s), 2,48 – 2,33 (2H, m), 2,07 až 1,92 (2H, m), 1,85 až 1,68 (2H, m).

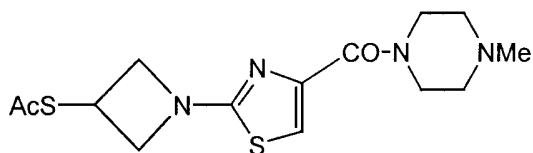
## (4) 3-Acetylthio-1-(4-N-cyklobutylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin

Do roztoku 1-(4-N-cyklobutylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methansulfonyloxyazetidinu (567 mg, 1,71 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 29(3)) v dimethylformamidu (10 ml) byl přidán thioacetát draselný (1,17 g, 10,3 mmol) při teplotě místnosti. Směs byla míchána v olejové lázni (90°C) přes noc. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití hexan : ethylacetátu (1 : 3) jako eluentu za vzniku 3-acetylthio-1-(4-N-cyklobutylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (318 mg, výtěžek 75%) jako světle hnědé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,33 (1H, s), 4,62 až 4,37 (4H, m obsahující 4,54 (2H, t, J= 8,6 Hz), 4,00 (2H, dd, J= 8,6, 2,5 Hz)), 2,31 až 2,48 (5H, m obsahující 2,37 (3H, s)), 2,07 až 1,93 (2H, m), 1,84 až 1,67 (2H, m).

## Referenční příklad 30

## 3-Acetylthio-1-[4-(4-methylpiperazin-1-karbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin

(1) 3-*tert*.Butyldifenylsilyloxy-1-[4-(4-methylpiperazin-1-karbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin

Do roztoku 3-*tert*.butyldifenylsilyloxy-1-(4-ethoxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (1,00 g, 2,14 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 2(1)) v toluenu (50 ml) byl přidán roztok 0,67M 1-methylpiperazin-trimethylhliníku v toluenu (7,40 ml) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou. Směs byla zahřívána pod refluxem 3 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce 10% vodný roztok kyseliny octové (50 ml) a ethylacetát (100 ml) byl přidán do reakční směsi v ledové lázni a výsledná směs byla míchána při teplotě místnosti 2 hodiny. Po přidání ethylacetátu byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a vodu. Získaná organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a

koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát : methanolu (10 : 1) jako eluentu za vzniku 3-*terc.*butyldifenylsilyloxy-1-[4-(4-methylpiperazin-1-karbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidinu (941 mg, výtěžek 85%) jako světle hnědé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,62 (4H, dd, J= 8,0, 1,4 Hz), 7,50 až 7,36 (6H, m), 7,08 (1H, s), 4,10 (2H, dd, J= 10,3, 6,9 Hz), 4,00 (2H, dd, J= 10,3, 5,0 Hz), 3,98 až 3,65 (4H, m), 2,63 až 2,42 (4H, m), 2,37 (3H, m), 1,06 (9H, s).

### (2) 3-Hydroxy-1-[4-(4-methylpiperazin-1-karbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin

Do roztoku 3-*terc.*butyldifenylsilyloxy-1-[4-(4-methylpiperazin-1-karbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidinu (941 mg, 1,81 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 30(1)) v bezvodém tetrahydrofuranu (47 ml) byl přidán roztok 1,0M tetra-*n*-butylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu (2,17 ml, 2,17 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát : methanolu (3 : 1) jako eluentu za vzniku 3-hydroxy-1-[4-(4-methylpiperazin-1-karbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidinu (422 mg, výtěžek 83%) jako bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,01 (1H, s), 4,88 až 4,80 (1H, m), 4,26 (2H, dd, J= 8,6, 7,1 Hz), 3,96 (2H, dd, J= 8,6, 4,8 Hz), 3,89 až 3,68 (4H, m), 2,80 až 2,58 (4H, m), 2,31 (3H, s).

### (3) 3-Methansulfonyloxy-1-[4-(4-methylpiperazin-1-karbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin

Do roztoku 3-hydroxy-1-[4-(4-methylpiperazin-1-karbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidinu (422 mg, 1,49 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 30(2)) v methylenchloridu (21 ml) byl přidán methansulfonylchlorid (0,14 ml, 1,79 mmol) a triethylamin (0,25 ml, 1,79 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití toluen : methanolu (3 : 1) jako eluentu za vzniku 3-methansulfonyloxy-1-[4-(4-methylpiperazin-1-karbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidinu (537 mg, výtěžek 100%) jako světle žluté pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,36 (1H, s), 5,47 až 5,40 (1H, m), 4,46 (2H, dd,  $J=10,0, 6,6$  Hz), 4,27 (2H, dd,  $J=10,0, 4,3$  Hz), 3,56 až 3,47 (4H, m), 3,11 (3H, s), 2,96 až 2,86 (4H, m), 2,81 (3H, s).

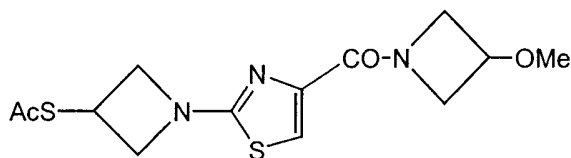
(4) 3-Acetylthio-1-[4-(4-methylpiperazin-1-karbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin

Do roztoku 3-methansulfonyloxy-1-[4-(4-methylpiperazin-1-karbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidinu (537 mg, 1,49 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 26(3)) v dimethylformamidu (16 ml) byl přidán thioacetát draselný (1,02 g, 8,94 mmol) při teplotě místnosti. Směs byla míchána v olejové lázni ( $90^\circ\text{C}$ ) 4 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát : methanolu (10 : 1) jako eluentu za vzniku 3-acetylthio-1-[4-(4-methylpiperazin-1-karbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidinu (261 mg, výtěžek 51%) jako světle hnědé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,15 (1H, s), 4,53 (2H, t,  $J=8,5$  Hz), 4,48 až 4,38 (1H, m), 3,98 (2H, dd,  $J=8,5, 5,4$  Hz), 3,96 až 3,74 (4H, m), 2,63 až 2,42 (4H, m), 3,49 (6H, s).

Referenční příklad 31

3-Acetylthio-1-[4-(3-methoxyazetidin-1-karbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin



(1) 1-*tert*.Butoxykarbonyl-3-methoxyazetidin

Roztok 1-benzhydryl-3-hydroxyazetidinu (10,0 g, 41,8 mmol) v methanolu (300 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 10% palladium (10,0 g) na aktivním uhlí při teplotě místnosti 3 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována aby se odstranil katalyzátor. K filtrátu přidán di-*tert*.butoxykarbonový anhydrid (18,2 g, 83,6 mmol) a reakční směs byla míchána při teplotě místnosti 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na

silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (1 : 1 → 1 : 2) jako eluentu za vzniku 1-*terc*.butoxykarbonyl-3-hydroxyazetidinu (7,05 g, výtěžek 97%).

Následně, do roztoku 1-*terc*.butoxykarbonyl-3-hydroxyazetidinu (2,5 g, 14,4 mmol) v dimethylformamidu (125 ml) byl přidán hydrid sodný (55% olejová disperze) v ledové lázni. Po míchání směsi 10 minut v ledové lázni byla výsledná směs míchána při teplotě místnosti 30 minut. Do reakční směsi byl přidán methyljodid (1,79 ml, 28. mmol) v ledové lázni. Po míchání směsi v ledové lázni 10 minut byla reakční směs míchána při teplotě místnosti 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce 10% vodný roztok kyseliny octové byl přidán v ledové lázni a reakční směs byla míchána v ledové lázni 30 minut. Reakční směs byla rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (2 : 1) jako eluentu za vzniku 1-*terc*.butoxykarbonyl-3-methoxyazetidinu (2,18 g, výtěžek 81%) jako bezbarvého oleje.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 4,16 až 4,10 (1H, m), 4,09 až 4,03 (2H, m), 3,82 (2H, dd, J=10,2, 4,4 Hz), 3,28 (3H, s), 1,44 (9H, s).

(2) 3-*terc*.Butyldifenylsilyloxy-1-[4-(3-methoxyazetidin-1-karbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin

Do roztoku 1-*terc*.butoxykarbonyl-3-methoxyazetidinu (2,60 g, 13,9 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 31(1)) v 1,4-dioxanu (26 ml) byl přidán roztok 4N chlorovodíku v 1,4-dioxanu (26 ml) v ledové lázni a směs byla míchána při teplotě místnosti přes noc. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována a do zbytku byl přidán ethylacetát a diisopropylether. Výsledná směs byla filtrována a zbytek byl promyt witha zbytek byl promyt diisopropyletherem a sušen za sníženého tlaku za vzniku 3-methoxyazetidinhydrochloridu (1,84 g, výtěžek 100%) jako bílých krystalů.

Následně, do roztoku 3-*terc*.butyldifenylsilyloxy-1-(4-ethoxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (500 mg, 1,07 mmol) v toluenu (25 ml) byl přidán roztok 0,67M 3-methoxyazetidin-trime-thylhliníku v benzenu (3,21 ml) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou. Směs byla míchána ve vodní lázni (80°C) 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce 10% vodný roztok kyseliny octové (20 ml) a ethylacetát (50 ml) byl přidán do reakční směsi v ledové lázni a výsledná směs byla míchána při teplotě místnosti 1 hodinu. Po přidání ethylacetátu byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a vodu. Získaná organická vrstva byla dostatečně promyta



nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetátu jako eluentu za vzniku 3-*terc.*butyldifenylsilyloxy-1-[4-(3-methoxyazetidin-1-karbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidinu (366 mg, výtěžek 67%) jako světle hnědé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,64 až 7,60 (4H, m), 7,49 až 7,38 (6H, m), 7,36 (1H, s), 4,78 až 4,70 (2H, m), 4,42 až 4,36 (1H, m), 4,32 až 4,25 (1H, m), 4,24 až 4,18 (1H, m), 4,09 (2H, t, J=7,3 Hz), 4,03 až 3,96 (3H, m), 3,33 (3H, s), 1,07 (9H, s).

### (3) 3-Hydroxy-1-[4-(3-methoxyazetidin-1-karbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin

Do roztoku 3-*terc.*butyldifenylsilyloxy-1-[4-(3-methoxyazetidin-1-karbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidinu (870 mg, 1,71 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 31(2)) v bezvodém tetrahydrofuranu (45 ml) byl přidán roztok 1,0M tetra-*n*-butylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu (2,06 ml, 2,06 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána 30 minut. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát : methanolu (9 : 1) jako eluentu za vzniku 3-hydroxy-1-[4-(3-methoxyazetidin-1-karbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidinu (481 mg, výtěžek 100%) jako bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,38 (1H, s), 4,85 až 4,79 (1H, m), 4,75 (1H, dd, J=10,3, 5,9 Hz), 4,41 (1H, dd, J=11,0, 2,9 Hz), 4,34 až 4,25 (3H, m), 4,22 (1H, tt, J=6,6, 4,4 Hz), 4,01 (1H, dd, J=10,3, 2,9 Hz), 3,93 (2H, dd, J=8,8, 4,4 Hz), 3,32 (3H, s).

### (4) 3-Methansulfonyloxy-1-[4-(3-methoxyazetidin-1-karbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin

Do roztoku 3-hydroxy-1-[4-(3-methoxyazetidin-1-karbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidinu (480 mg, 1,71 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 31(3)) v methylenchloridu (25 ml) byl přidán methansulfonylchlorid (397 μl, 5,13 mmol) a triethylamin (719 μl, 5,13 mmol) v ledové lázni. Po míchání směsi v ledové lázni 10 minut byla směs míchána při teplotě místnosti 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát : methanolu (95 : 5) jako eluentu za vzniku 3-methansulfonyloxy-1-[4-(3-methoxyazetidin-1-karbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidinu (568 mg, výtěžek 96%) jako světle žluté pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,46 (1H, s), 5,45 až 5,39 (1H, m), 4,74 (1H, dd,  $J=10,6$ , 6,2 Hz), 4,47 až 4,37 (3H, m), 4,33 až 4,19 (4H, m), 4,04 až 3,99 (1H, m), 3,33 (3H, s), 3,10 (3H, s).

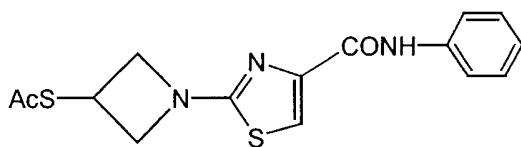
(5) 3-Acetylthio-1-[4-(3-methoxyazetidin-1-karbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin

Do roztoku 3-methansulfonyloxy-1-[4-(3-methoxyazetidin-1-karbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]-azetidinu (560 mg, 1,61 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 31(4)) v dimethylformamidu (28 ml) byl přidán thioacetát draselný (1,10 g, 9,67 mmol) při teplotě místnosti. Směs byla míchána v olejové lázni ( $80^\circ\text{C}$ ) 4,5 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát  $\rightarrow$  ethylacetát : methanolu (97 : 3) jako eluentu za vzniku 3-acetylthio-1-[4-(3-methoxyazetidin-1-karbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidinu (356 mg, výtěžek 68%) jako světle hnědé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,43 (1H, s), 4,73 (1H, dd,  $J=10,3$ , 5,1 Hz), 4,51 (2H, t,  $J=8,1$  Hz), 4,46 až 4,37 (2H, m), 4,32 až 4,26 (1H, m), 4,21 (1H, tt,  $J=6,6$ , 4,4 Hz), 4,00 až 3,93 (2H, m), 3,78 až 3,72 (1H, m), 3,32 (3H, s), 2,36 (3H, s).

Referenční příklad 32

3-Acetylthio-1-(4-fenylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin



(1) 3-*terc.* Butyldifenylsilyloxy-1-(4-fenylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin

Do roztoku 3-*terc.* butyldifenylsilyloxy-1-(4-ethoxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (2,00 g, 4,29 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 2(1)) v toluenu (100 ml) byl přidán roztok 0,67M anilin-trimethylhliníku v benzenu (14,6 ml) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou. Směs byla zahřívána pod refluxem 3 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce 10% vodný roztok kyseliny octové (100 ml) a ethylacetát (200 ml) byl přidán do reakční směsi v ledové lázni a výsledná směs byla míchána při teplotě místnosti 3 hodiny. Po přidání ethylacetátu

byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a vodu. Organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití hexan : ethylacetátu (2 : 1) jako eluentu za vzniku 3-*terc*.butyldifenylsilyloxy-1-(4-fenyl-karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (2,20 g, výtěžek 100%) jako světle hnědé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,73 až 7,61 (6H, m), 7,51 až 7,30 (9H, m), 7,14 až 7,08 (1H, m), 4,82 až 4,76 (1H, m), 4,14 (2H, dd, J= 15,2, 8,2 Hz), 4,06 (2H, dd, J= 8,9, 4,6 Hz), 1,08 (9H, s).

### (2) 3-Hydroxy-1-(4-fenylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin

Do roztoku 3-*terc*.butyldifenylsilyloxy-1-(4-fenylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (2,20 g, 4,29 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 32(1)) v bezvodém tetrahydrofuranu (110 ml) byl přidán roztok 1,0M tetra-*n*-butylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu (5,15 ml, 5,15 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetátu jako eluentu za vzniku 3-hydroxy-1-(4-fenylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (1,18 g, výtěžek 100%) jako bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 9,04 (1H, br s), 7,76 až 7,65 (2H, m), 7,51 až 7,37 (3H, m), 7,18 až 7,08 (1H, m), 4,90 až 4,80 (1H, m), 4,36 (2H, dd, J= 9,1, 6,6 Hz), 3,99 (2H, dd, J= 9,1, 4,3 Hz).

### (3) 3-Methansulfonyloxy-1-(4-fenylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin

Do roztoku 3-hydroxy-1-(4-fenylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (1,18 g, 4,29 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 32(2)) v methylenchloridu (60 ml) byl přidán methansulfonylchlorid (0,50 ml, 6,44 mmol) a triethylamin (0,90 ml, 6,44 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána v ledové lázni 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhlčitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití methylenchloridu : ethylacetát (9 : 1) jako eluentu za vzniku 3-methansulfonyloxy-1-(4-fenylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (1,36 g, výtěžek 89%) jako světle žluté pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8,98 (1H, br s), 7,68 (2H, d,  $J = 7,6$  Hz), 7,55 (1H, s), 7,36 (2H, d,  $J = 8,0$  Hz), 7,18 až 7,08 (1H, m), 5,50 až 5,40 (1H, m), 4,51 (2H, ddd,  $J = 9,6, 6,6, 1,0$  Hz), 4,32 (2H, ddd,  $J = 9,6, 4,3, 1,0$  Hz), 3,12 (3H, s).

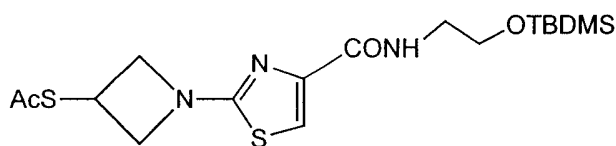
#### (4) 3-Acetylthio-1-(4-fenylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin

Do roztoku 3-methansulfonyloxy-1-(4-fenylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (1,28 g, 3,85 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 32(3)) v dimethylformamidu (40 ml) byl přidán thioacetát draselný (2,60 g, 23,1 mmol) při teplotě místnosti. Směs byla míchána v olejové lázni ( $90^\circ\text{C}$ ) 3 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití hexan : ethylacetátu (1 : 2) jako eluentu za vzniku 3-acetylthio-1-(4-fenylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-azetidinu (893 mg, výtěžek 70%) jako světle hnědé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 9,01 (1H, br s), 7,68 (2H, d,  $J = 8,6$  Hz), 7,35 (2H, t,  $J = 7,5$  Hz), 7,20 až 7,28 (1H, m), 4,58 (2H, t,  $J = 8,5$  Hz), 4,52 až 4,02 (1H, m), 4,04 (2H, dd,  $J = 8,5, 5,3$  Hz), 2,83 (3H, s).

#### Referenční příklad 33

3-Acetylthio-1-{4-[2-(*tert*.butyldimethylsilyloxy)ethylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin



#### (1) [2-(*tert*.Butyldifenylsilyloxy)ethyl]karbamic acid benzyl ester

Do roztoku aminoethanol (2,0 g, 32,7 mmol) v methylenchloridu (60 ml) byl přidán chloromic acid benzyl ester (5,6 ml, 41,3 mmol) a triethylamin (5,5 ml, 39,5 mmol) v ledové lázni. Směs byla míchána při teplotě místnosti 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití toluen : acetonitrilu (3 : 2) jako

eluentu za vzniku benzylesteru (2-hydroxyethyl)karbamové kyseliny (5,37 g, výtěžek 840%) jako bílé pevné látky.

Následně, do roztoku (N-benzyloxykarbonyl)-2-aminoethanolu (5,37 g, 27,5 mmol) v dimethylformamidu (160 ml) byl přidán *tert*.butyldifenylsilylchlorid (8,6 ml, 33,0 mmol) a imidazol (2,3 g, 33,8 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána při teplotě místnosti přes noc. Po zkontrolování doběhnutí reakce, ethanol byl přidán a reakční směs byla míchána 2 hodiny. Reakční směs byla rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhlčitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití hexan : ethylacetátu (5: 1) jako eluentu za vzniku benzylesteru [2-(*tert*.butyldifenylsilyloxy)ethyl]karbamové kyseliny (11,93 g, výtěžek 100%) jako bezbarvého průhledného sirupu.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,64 (4H, d, J=6,8 Hz), 7,46 až 7,28 (12H, m), 5,10 (2H, s), 3,73 (2H, t, J=4,9 Hz), 3,35 (2H, q, J=4,9 Hz), 1,05 (9H, s).

(2) 3-*tert*.Butyldifenylsilyloxy-1-{4-[2-(*tert*.butyldifenylsilyloxy)ethylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin

Roztok benzylesteru [2-(*tert*.butyldifenylsilyloxy)ethyl]karbamové kyseliny (3,01 g, 6,9 mmol) (získané podle popisu v referenčním příkladu 33(1)) v methanolu (150 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 20% hydroxidu paladia na aktivním uhlí (3,0 g) při teplotě místnosti. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována aby se odstranil katalyzátor a filtrát koncentrován za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití methylenchloridu : methanol (10 : 1) jako eluentu za vzniku 2-(*tert*.butyldifenylsilyloxy)ethylaminu (1,49 g, výtěžek 72%) jako světle hnědého sirupu.

Následně, do roztoku 3-*tert*.butyldifenylsilyloxy-1-(4-ethoxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (1,16 g, 2,49 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 2(1)) v benzenu (8,5 ml) byl přidán roztok 0,67M 2-(*tert*.butyldifenylsilyloxy)ethylaminu-trimethylhliníku v benzenu (6,42 ml) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou. Směs byla zahřívána pod refluxem 5 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce 10% vodný roztok kyseliny octové (50 ml) a ethylacetát (200 ml) byl přidán do reakční směsi a výsledná směs byla míchána při teplotě místnosti 1 hodinu. Po přidání ethylacetátu byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a vodu. Organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na

silikagelové koloně za použití hexan : ethylacetátu (3 : 1) jako eluentu za vzniku 3-*terc.*butyl-difenylsilyloxy-1-{4-[2-(*terc.*butyldifenylsilyloxy)ethylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (1,68 g, výtěžek 94%) jako světle hnědé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,74 (1H, br t, J=4,6 Hz), 7,67 (4H, d, J=7,5 Hz), 7,60 (4H, d, J=7,5 Hz), 7,42 až 7,32 (13H, m), 4,78 až 4,68 (1H, m), 4,08 (2H, t, J=7,8 Hz), 4,03 až 3,98 (2H, m), 3,79 (2H, t, J=4,6 Hz), 3,56 (2H, t, J=4,6 Hz), 1,08 (9H, s), 1,06 (9H, s).

### (3) 3-Hydroxy-1-(4-hydroxyethylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin

Do roztoku 3-*terc.*butyldifenylsilyloxy-1-{4-[2-(*terc.*butyldifenylsilyloxy)ethylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (1,68 g, 2,33 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 33(2)) v bezvodém tetrahydrofuranu (75 ml) byl přidán roztok 1,0M tetra-*n*-butylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu (5,6 ml, 5,6 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána v ledové lázni 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát : methanolu (10 : 1) jako eluentu za vzniku 3-hydroxy-1-(4-hydroxyethylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (481,2 mg, výtěžek 85%) jako bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CD<sub>3</sub>OD): δ (ppm) 7,39 (1H, s), 4,78 (1H, m), 4,31 (2H, dd, J=8,4, 7,0 Hz), 3,89 (2H, dd, J=8,4, 4,8 Hz), 3,67 (2H, t, J=5,9 Hz), 3,46 (2H, t, J=5,9 Hz).

### (4) 1-{4-[2-(*terc.*Butyldimethylsilyloxy)ethylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}-3-hydroxyazetidin

Do roztoku 3-hydroxy-1-(4-hydroxyethylkarbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (481,2 mg, 1,98 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 33(3)) v dimethylformamidu (24,0 ml) byl přidán *terc.*butyldimethylsilylchlorid (352 mg, 2,3 mmol) a imidazol (116,3 mg, 2,4 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána v ledové lázni 4 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl přidán methanol a reakční směs byla míchána 30 minut. Reakční směs byla rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití hexan : ethylacetátu (2: 3) jako eluentu za vzniku 1-{4-[2-(*terc.*butyldimethylsilyloxy)-ethylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}-3-hydroxyazetidinu (531,1 mg, výtěžek 75%) jako bezbarvého průhledného sirupu.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,60 (1H, t,  $J=5,9$  Hz), 7,35 (1H, s), 4,88 až 4,76 (1H, m), 4,30 (2H, dd,  $J=9,8$ , 7,8 Hz), 3,93 (2H, dd,  $J=9,8$ , 4,9 Hz), 3,75 (2H, t,  $J=5,9$  Hz), 3,52 (2H, q,  $J=5,9$  Hz), 2,85 (1H, d,  $J=6,8$  Hz), 0,92 (9H, s), 0,08 (6H, s).

(5) 1-{4-[2-(*tert*.Butyldimethylsilyloxy)ethylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}-3-methansulfonyloxyazetidin

Do roztoku 1-{4-[2-(*tert*.butyldimethylsilyloxy)ethylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}-3-hydroxyazetidinu (531,1 mg, 1,49 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 33(4)) v methylenchloridu (26,6 ml) byl přidán methansulfonylchlorid (0,3 ml, 3,9 mmol) a triethylamin (0,52 ml, 3,7 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána v ledové lázni hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl přidán methanol do reakční směsi a výsledná směs byla míchána 30 minut. Reakční směs byla rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití toluen : ethylacetátu (1 : 1) jako eluentu za vzniku 1-{4-[2-(*tert*.butyldimethylsilyloxy)ethylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}-3-methansulfonyloxyazetidinu (647,1 mg, výtěžek 100%) jako světle žluté pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,54 (1H, br t,  $J=5,9$  Hz), 7,44 (1H, s), 5,46 až 5,39 (1H, m), 4,43 (2H, dd,  $J=9,7$ , 6,8 Hz), 4,24 (2H, dd,  $J=9,7$ , 3,9 Hz), 3,76 (2H, t,  $J=5,9$  Hz), 3,53 (2H, t,  $J=5,9$  Hz), 3,11 (3H, s), 0,93 (9H, s), 0,08 (6H, s).

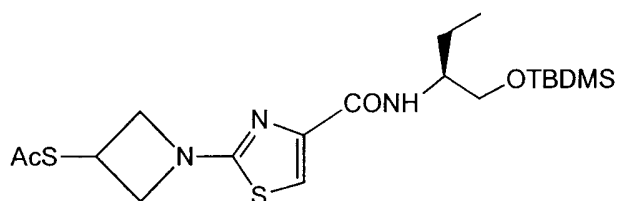
(6) 3-Acetylthio-1-{4-[2-(*tert*.butyldimethylsilyloxy)ethylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}-azetidin

Do roztoku 1-{4-[2-(*tert*.butyldimethylsilyloxy)ethylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}-3-methansulfonyloxyazetidinu (647,1 mg, 1,49 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 33(5)) v dimethylformamidu (32,0 ml) byl přidán thioacetát draselný (1,28 mg, 8,9 mmol) při teplotě místnosti. Směs byla míchána v olejové lázni (80°C) 4 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Získaná organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití hexan : ethylacetátu (3 : 2) jako eluentu za vzniku 3-acetylthio-1-{4-[2-(*tert*.butyldimethylsilyloxy)ethylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (398,2 mg, výtěžek 65%) jako světle hnědé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,55 (1H, br t,  $J=5,4$  Hz), 7,40 (1H, s), 4,51 (2H, dd,  $J=8,8, 7,8$  Hz), 4,48 až 4,40 (1H, m), 3,96 (2H, dd,  $J=8,8, 4,9$  Hz), 3,75 (2H, t,  $J=5,4$  Hz), 3,52 (2H, q,  $J=5,4$  Hz), 2,37 (3H, s), 0,92 (9H, s), 0,08 (6H, s).

#### Referenční příklad 34

3-Acetylthio-1-{4-[(1S)-1-(*tert*.butyldimethylsilyloxymethyl)propylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin



#### (1) Benzylester [(1S)-1-(*tert*.butyldifenylsilyloxymethyl)propyl]karbamové kyseliny

Do roztoku L-ethylglycinolu (2,00 g, 22,4 mmol) v methylenchloridu (60 ml) byl přidán benzylester kyseliny chromové (3,84 ml, 26,9 mmol) a triethylamin (3,77 ml, 26,9 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána při teplotě místnosti 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Získaná organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (2 : 1  $\rightarrow$  1 : 2) jako eluentu za vzniku benzylesteru [(1S)-1-(hydroxymethyl)propyl]karbamové kyseliny (4,27 g, 85%) jako bezbarvého oleje.

Následně, do roztoku benzylesteru [(1S)-1-(hydroxymethyl)propyl]karbamové kyseliny (4,27 g, 19,1 mmol) v dimethylformamidu (128 ml) byl přidán *tert*.butyldifenylsilylchlorid (5,97 ml, 22,9 mmol) a imidazol (1,56 g, 22,9 mmol) v ledové lázni. Směs byla míchána při teplotě místnosti přes noc. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (6 : 1  $\rightarrow$  4 : 1) jako eluentu za vzniku benzylesteru [(1S)-1-(*tert*.butyldifenylsilyloxymethyl)propyl]karbamové kyseliny (9,48 g, výtěžek 100%) jako bílé pevné látky.



$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,65 až 7,60 (4H, m), 7,44 až 7,29 (11H, m), 5,09 (2H, s), 4,92 až 4,86 (1H, br d,  $J=8,8$  Hz), 3,71 až 3,47 (3H, m), 1,68 až 1,60 (2H, m), 1,05 (9H, s), 0,88 (3H, t,  $J=7,3$  Hz).

(2) 3-*terc.*Butyldifenylsilyloxy-1-{4-[(1S)-1-(*terc.*butyldifenylsilyloxymethyl)propylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin

Roztok benzylesteru [(1S)-1-(*terc.*butyldifenylsilyloxymethyl)propyl]karbamové kyseliny (3,70 g, 8,00 mmol) (získané podle popisu v referenčním příkladu 34(1)) v methanolu (185 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 10% paladia na aktivním uhlí (3,70 g) při teplotě místnosti 4 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována aby se odstranil katalyzátor a filtrát koncentrován za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití methylenchloridu : methanol (9 : 1) jako eluentu za vzniku (1S)-1-(*terc.*butyldifenylsilyloxymethyl)propylaminu (2,32 g, výtěžek 88%) jako bezbarvého oleje.

Následně, do roztoku 3-*terc.*butyldifenylsilyloxy-1-(4-ethoxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (2,00 g, 4,29 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 2(1)) v benzenu (100 ml) byl přidán roztok 0,67M (1S)-1-(*terc.*butyldifenylsilyloxymethyl)propylaminu-trimethylhlinitu v benzenu (12,9 ml) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou. Směs byla zahřívána pod refluxem přes noc. Po zkontrolování doběhnutí reakce 10% vodný roztok kyseliny octové (100 ml) a ethylacetát (200 ml) byl přidán do reakční směsi v ledové lázni a výsledná směs byla míchána při teplotě místnosti 1 hodinu. Reakční směs byla extrahována ethylacetátem. Organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (6 : 1  $\rightarrow$  2 : 1) jako eluentu za vzniku 3-*terc.*butyldifenylsilyloxy-1-{4-[(1S)-1-(*terc.*butyldifenylsilyloxymethyl)-propylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (2,52 g, výtěžek 79%) jako světle hnědé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,57 až 7,69 (8H, m), 7,28 až 7,46 (12H, m), 7,36 (1H, s), 4,69 až 4,74 (1H, m), 3,76 až 4,11 (5H, m), 3,74 (1H, dd,  $J=10,3, 2,9$  Hz), 3,70 (1H, dd,  $J=10,3, 4,1$  Hz), 1,08 (9H, s), 1,05 (9H, s), 0,93 (3H, t,  $J=7,3$  Hz).

(3) 3-Hydroxy-1-{4-[(1S)-1-(hydroxymethyl)-propylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin

Do roztoku 3-*terc.*butyldifenylsilyloxy-1-{4-[(1S)-1-(*terc.*butyldifenylsilyloxymethyl)-propylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (2,52 g, 3,50 mmol) (získaného podle popisu v

referenčním příkladu 34(2)) v bezvodém tetrahydrofuranu (126 ml) byl přidán roztok 1,0M tetra-*n*-butylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu (8,40 ml, 8,40 mmol) v ledové lázni. Směs byla míchána přes noc. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát → ethylacetát : methanolu (9 : 1) jako eluentu za vzniku 3-hydroxy-1-{4-[(1*S*)-1-(hydroxymethyl)propylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (947 mg, výtěžek 100%) jako světle žlutého oleje.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,36 (1H, s), 4,86 až 4,75 (1H, m), 4,33 (2H, dd, *J*=8,1, 6,6 Hz), 4,02 až 3,91 (3H, m), 3,79 (1H, dd, *J*=11,0, 1,2 Hz), 3,67 (1H, dd, *J*=11,0, 6,6 Hz), 3,19 až 3,10 (1H, br s), 3,02 až 2,97 (1H, br s), 1,73 až 1,64 (2H, m), 1,00 (3H, t, *J*=7,3 Hz).

(4) 1-{4-[(1*S*)-1-(*tert*.Butyldimethylsilyloxymethyl)-propylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}-3-hydroxyazetidin

Do roztoku 3-hydroxy-1-{4-[(1*S*)-1-(hydroxymethyl)-propylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}-azetidinu (940 mg, 3,50 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 34(3)) v dimethylformamidu (47 ml) byl přidán *tert*.butyldimethylsilylchlorid (633 mg, 4,20 mmol) a imidazol (286 mg, 4,20 mmol) v ledové lázni a reakční směs byla míchána při teplotě místnosti 3 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Získaná organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití *n*-hexan : ethylacetátu (2 : 1 → 1 : 3) jako eluentu za vzniku 1-{4-[(1*S*)-1-(*tert*.butyldimethylsilyloxymethyl)propylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}-3-hydroxyazetidinu (1,00 g, výtěžek 74%) jako světle žlutého oleje.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,50 až 7,44 (1H, m), 7,36 (1H, s), 4,86 až 4,79 (1H, m), 4,33 až 4,27 (2H, m), 4,01 až 3,92 (3H, m), 3,72 (1H, dd, *J*=9,9, 2,6 Hz), 3,65 (1H, dd, *J*=9,9, 4,0 Hz), 1,70 až 1,60 (2H, m), 0,95 (3H, t, *J*=7,3 Hz), 0,92 (9H, s), 0,06 (6H, s).

(5) 1-{4-[(1*S*)-1-(*tert*.Butyldimethylsilyloxymethyl)propylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}-3-methansulfonyloxyazetidin

Do roztoku 1-{4-[(1*S*)-1-(*tert*.butyldimethylsilyloxymethyl)propylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}-3-hydroxyazetidinu (1,00 mg, 2,59 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 34(4)) v methylenchloridu (50 ml) byl přidán methansulfonylchlorid (602 μl, 7,78 mmol) a

triethylamin (1,09 ml, 7,78 mmol) v ledové lázni. Po míchání směsi v ledové lázni 10 minut byla směs míchána při teplotě místnosti 3 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (2 : 1 → 1 : 2) jako eluentu za vzniku 1-{4-[(1S)-1-(*tert*.butyldimethylsilyloxymethyl)propylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}-3-methansulfonyloxyazetidin (1,02 g, výtěžek 85%) jako světle žlutého oleje.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,44 (1H, s), 7,44 až 7,38 (1H, m), 5,45 až 5,39 (1H, m), 4,47 až 4,40 (2H, m), 4,29 až 4,21 (2H, m), 4,02 až 3,95 (1H, m), 3,73 (1H, dd, J=10,3, 2,9 Hz), 3,65 (1H, dd, J=10,3, 4,4 Hz), 3,11 (3H, s), 0,95 (3H, t, J=7,3 Hz), 0,92 (9H, s), 0,06 (6H, s).

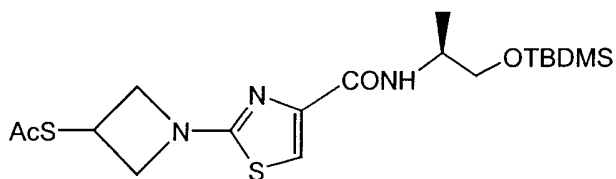
(6) 3-Acetylthio-1-{4-[(1S)-1-(*tert*.butyldimethylsilyloxymethyl)propylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin

Do roztoku 1-{4-[(1S)-1-(*tert*.butyldimethylsilyloxymethyl)propylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}-3-methansulfonyloxyazetidin (1,02 g, 2,20 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 34(5)) v dimethylformamidu (50 ml) byl přidán thioacetát draselný (1,51 mg, 13,2 mmol) při teplotě místnosti. Směs byla míchána v olejové lázni (80°C) přes noc. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (4 : 1 → 2 : 1) jako eluentu za vzniku 3-acetylthio-1-{4-[(1S)-1-(*tert*.butyldimethylsilyloxymethyl)propylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin (618 mg, výtěžek 63%) jako světle hnědého oleje.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,43 až 7,39 (1H, m), 7,40 (1H, s), 4,53 až 4,47 (2H, m), 4,46 až 4,41 (1H, m), 4,00 až 3,93 (3H, m), 3,74 až 3,70 (1H, m), 3,67 až 3,62 (1H, m), 2,37 (3H, s), 1,72 až 1,56 (2H, m), 0,95 (3H, t, J=7,3 Hz), 0,91 (9H, s), 0,06 (6H, s).

Referenční příklad 35

3-Acetylthio-1-{4-[(1S)-2-(*tert*.butyldimethylsilyloxy)-1-methylethylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin



(1) Benzylester [(1S)-2-(*tert*.butyldifenylsilyloxy)-1-methyl-ethyl]karbamové kyseliny

Do roztoku L-alaninolu (2,00 g, 26,6 mmol) v methylenchloridu (60 ml) byl přidán benzylester kyseliny chromové (4,57 ml, 32,0 mmol) a triethylamin (4,48 ml, 32,0 mmol) v ledové lázni. Směs byla míchána při teplotě místnosti přes noc. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Získaná organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (2 : 1 → 1 : 2) jako eluentu za vzniku benzylesteru [(1S)-2-hydroxy-1-methyl-ethyl]karbamové kyseliny (4,61 g, výtěžek 83%) jako bílých krystalů.

Následně, do roztoku benzylesteru [(1S)-1-(hydroxymethyl)ethyl]karbamové kyseliny (4,61 g, 22,0 mmol) v dimethylformamidu (140 ml) byl přidán *tert*.butyldifenylsilylchlorid (6,87 ml, 26,4 mmol) a imidazol (1,80 g, 26,4 mmol) v ledové lázni. Výsledná směs byla míchána při teplotě místnosti 6 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (8 : 1 → 6 : 1) jako eluentu za vzniku benzylesteru [(1S)-2-(*tert*.butyldifenylsilyloxy)-1-methylethyl]karbamamové kyseliny (10,7 g, výtěžek 100%) jako bezbarvého oleje.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,67 až 7,60 (4H, m), 7,42 až 7,29 (11H, m), 5,10 (2H, s), 4,96 až 4,85 (1H, br s), 3,91 až 3,80 (1H, m), 3,67 (1H, dd, J=10,3, 2,6 Hz), 3,56 (1H, dd, J=10,3, 3,7 Hz), 1,55 (3H, d, J=11,7 Hz), 1,09 (9H, s).

(2) 3-*tert*.Butyldifenylsilyloxy-1-{4-[(1S)-2-(*tert*.butyldifenylsilyloxy)-1-methylethylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin

Roztok benzylesteru [(1S)-2-(*tert*.butyldifenylsilyloxy)-1-methylethyl]karbamové kyseliny (6,71 g, 15,0 mmol) (získané podle popisu v referenčním příkladu 35(1)) v methanolu (340 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 10% paladia na aktivním uhlí (6,71 g) při teplotě místnosti 2,5 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována aby se

odstranil katalyzátor a filtrát koncentrován za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití methylenchloridu → methylenchloridu : methanol (85 : 15) jako eluentu za vzniku (1S)-2-(*tert*.butyldifenylsilyloxy)-1-methyl-ethyl-aminu (3,93 g, výtěžek 84%) jako světle žlutého oleje.

Následně, do roztoku 3-*tert*.butyldifenylsilyloxy-1-(4-ethoxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (2,0 g, 4,29 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 2(1)) v benzenu (100 ml) byl přidán roztok 0,67M (1S)-2-(*tert*.butyldifenylsilyloxy)-1-methylethylaminu-trimethylhliníku v benzenu (12,9 ml) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou. Směs byla zahřívána pod refluxem přes noc. Po zkontrolování doběhnutí reakce 10% vodný roztok kyseliny octové (100 ml) a ethylacetát (200 ml) byl přidán do reakční směsi v ledové lázni a výsledná směs byla míchána při teplotě místnosti 1 hodinu. Po přidání ethylacetátu byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a vodu. Organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (6 : 1 → 2 : 1) jako eluentu za vzniku 3-*tert*.butyldifenylsilyloxy-1-{4-[(1S)-2-(*tert*.butyldifenylsilyloxy)-1-methylethylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (2,77 g, výtěžek 88%) jako světle hnědé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 7,69 až 7,65 (4H, m), 7,61 až 7,57 (4H, m), 7,46 až 7,30 (12H, m), 7,35 (1H, s), 4,75 až 4,68 (1H, m), 4,28 až 4,18 (1H, m), 4,10 až 4,03 (H,m), 4,03 až 3,97 (2H, m), 3,72 (1H, dd, J=9,9, 4,1 Hz), 3,64 (1H, dd, J=9,9, 3,3 Hz), 1,31 (3H, d, J=6,6 Hz), 1,09 (9H, s), 1,05 (9H, s).

### (3) 3-Hydroxy-1-[4-((1S)-2-hydroxy-1-methylethylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin

Do roztoku 3-*tert*.butyldifenylsilyloxy-1-{4-[(1S)-2-(*tert*.butyldifenylsilyloxy)-1-methylethylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (2,77 g, 3,77 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 35(2)) v bezvodém tetrahydrofuranu (140 ml) byl přidán roztok 1,0M tetra-n-butylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu (9,06 ml, 9,06 mmol) v ledové lázni. Směs byla míchána v ledové lázni 3,5 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát → ethylacetát : methanolu (9 : 1) jako eluentu za vzniku 3-hydroxy-1-[4-((1S)-2-hydroxy-1-methylethylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidinu (911 mg, výtěžek 94%) jako bílé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,34 (1H, s), 7,26 až 7,10 (1H, br s), 4,86 až 4,77 (1H, m), 4,32 (2H, dd,  $J=8,8$ , 6,6 Hz), 4,24 až 4,12 (1H, m), 3,99 až 3,92 (2H, m), 3,79 až 3,71 (1H, m), 3,66 až 3,58 (1H, m), 3,28 až 3,21 (1H, br s), 2,99 až 2,92 (1H, br d,  $J=5,1$  Hz), 1,25 (3H, d,  $J=7,2$  Hz).

(4) 1-{4-[(1S)-2-(*tert*.Butyldimethylsilyloxy)-1-methylethylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}-3-hydroxyazetidin

Do roztoku 3-hydroxy-1-[4-((1S)-2-hydroxy-1-methylethylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidinu (910 mg, 3,54 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 35(3)) v dimethylformamidu (46 ml) byl přidán *tert*.butyldimethylsilylchlorid (586 mg, 3,89 mmol) a imidazol (265 mg, 3,89 mmol) v ledové lázni a reakční směs byla míchána při teplotě místnosti 6 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Získaná organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití *n*-hexan : ethylacetátu (1 : 1  $\rightarrow$  1 : 4) jako eluentu za vzniku 1-{4-[(1S)-2-(*tert*.butyldimethylsilyloxy)-1-methylethylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}-3-hydroxyazetidinu (935 mg, výtěžek 71%) jako světle žlutého oleje.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,48 až 7,42 (1H, br d,  $J=8,8$  Hz), 7,36 (1H, s), 4,86 až 4,79 (1H, m), 4,30 (2H, ddd,  $J=15,6$ , 5,9, 2,9 Hz), 4,34 až 4,27 (1H, m), 3,97 až 3,91 (2H, m), 3,68 (1H, dd,  $J=9,5$ , 4,4 Hz), 3,63 (1H, dd,  $J=9,5$ , 2,9 Hz), 1,25 (3H, d,  $J=7,3$  Hz), 0,93 (9H, s), 0,07 (6H, s).

(5) 1-{4-[(1S)-2-(*tert*.Butyldimethylsilyloxy)-1-methylethylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}-3-methansulfonylazetidin

Do roztoku 1-{4-[(1S)-2-(*tert*.butyldimethylsilyloxy)-1-methylethylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}-3-hydroxyazetidinu (930 mg, 2,50 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 35(4)) v methylenchloridu (47 ml) byl přidán methansulfonylchlorid (480  $\mu\text{l}$ , 6,20 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 35(4)) a triethylamin (869  $\mu\text{l}$ , 6,20 mmol) v ledové lázni. Po míchání směsi v ledové lázni 10 minut byla směs míchána při teplotě místnosti 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a

koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (2 : 1 → 1 : 2) jako eluentu za vzniku 1-{4-[(1S)-2-(*tert*.butyldimethylsilyloxy)-1-methylethylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}-3-methansulfonyloxyazetidinu (1,16 g, výtěžek 100%) jako světle žlutého oleje.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,43 (1H, s), 7,43 až 7,39 (1H, br s), 5,44 až 5,39 (1H, m), 4,43 (2H, ddd, J=6,6, 5,9, 1,5 Hz), 4,27 až 4,21 (2H, m), 4,21 až 4,13 (1H, m), 3,68 (1H, dd, J=9,5, 4,4 Hz), 3,63 (1H, dd, J=9,5, 2,9 Hz), 3,11 (3H, s), 1,25 (3H, d, J=6,6 Hz), 0,93 (9H, s), 0,07 (6H, s).

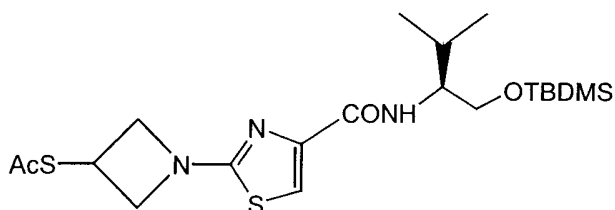
(6) 3-Acetylthio-1-{4-[(1S)-2-(*tert*.butyldimethylsilyloxy)-1-methylethylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin

Do roztoku 1-{4-[(1S)-2-(*tert*.butyldimethylsilyloxy)-1-methylethylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}-3-methansulfonyloxyazetidinu (1,16 g, 2,50 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 35(5)) v dimethylformamidu (60 ml) byl přidán thioacetát draselný (1,71 mg, 15,0 mmol) při teplotě místnosti. Směs byla míchána v olejové lázni (80°C) přes noc. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (4 : 1 → 2 : 1) jako eluentu za vzniku 3-acetylthio-1-{4-[(1S)-2-(*tert*.butyldimethylsilyloxy)-1-methylethylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (709 mg, výtěžek 60%) jako světle hnědého oleje.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,45 až 7,40 (1H, br s), 7,39 (1H, s), 4,54 až 4,47 (2H, m), 4,46 až 4,41 (1H, m), 4,20 až 4,15 (1H, m), 4,00 až 3,93 (2H, m), 3,67 (1H, dd, J=10,3, 4,4 Hz), 3,62 (1H, dd, J=10,3, 3,7 Hz), 2,37 (3H, s), 1,24 (3H, d, J=6,6 Hz), 0,92 (9H, s), 0,07 (6H, s).

#### Referenční příklad 36

3-Acetylthio-1-{4-[(1S)-1-(*tert*.butyldimethylsilyloxy)-2-methylpropylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin



(1) Benzylester [(1S)-1-(*tert*.Butyldifenylsilyloxy)-2-methylpropyl]karbamové kyseliny

Do roztoku L-valinolu (2,00 g, 19,4 mmol) v methylenchloridu (60 ml) byl přidán benzylester kyseliny chromové (3,32 ml, 23,3 mmol) a triethylamin (3,27 ml, 23,3 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána při teplotě místnosti 4,5 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Získaná organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (2 : 1 → 1 : 2) jako eluentu za vzniku benzylesteru [(1S)-1-(hydroxymethyl)-2-methylpropyl]karbamové kyseliny (4,56 g, výtěžek 99%) jako bílých krystalů.

Následně, do roztoku benzylesteru [(1S)-1-(hydroxymethyl)-2-methylpropyl]karbamové kyseliny (4,56 g, 19,2 mmol) v dimethylformamidu (140 ml) byl přidán *tert*.butyldifenylsilylchlorid (6,00 ml, 23,1 mmol) a imidazol (1,57 g, 23,1 mmol) v ledové lázni a výsledná směs byla míchána při teplotě místnosti 4 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (8 : 1 → 6 : 1) jako eluentu za vzniku benzylesteru [(1S)-1-(*tert*.butyldifenylsilyloxy)-2-methylpropyl]-karbamové kyseliny (10,1 g, výtěžek 100%) jako bílých krystalů.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,65 až 7,60 (4H, m), 7,45 až 7,29 (11H, m), 5,09 (2H, s), 4,92 až 4,84 (1H, br d, J=9,5 Hz), 3,71 (1H, dd, J=10,3, 4,4 Hz), 3,66 (1H, dd, J=10,3, 4,4 Hz), 3,55 až 3,46 (1H, m), 1,99 až 1,87 (1H, m), 1,05 (9H, s), 0,89 (6H, d, J=7,3 Hz).

(2) 3-*tert*.Butyldifenylsilyloxy-1-{4-[(1S)-1-(*tert*.butyldifenylsilyloxy)-2-methylpropyl]-karbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl}azetidin

Roztok benzylesteru [(1S)-1-(*tert*.butyldifenylsilyloxy)-2-methylpropyl]karbamové kyseliny (7,14 g, 15,0 mmol) (získané podle popisu v referenčním příkladu 36(1)) v methanolu (215 ml)



byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 10% paladia na aktivním uhlí (7,14 g) při teplotě místnosti 3 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována aby se odstranil katalyzátor a filtrát koncentrován za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití methylenchloridu : methanolu (98 : 2 → 9 : 1) jako eluentu za vzniku (1S)-1-(*tert*.butyldifenylsilyloxymethyl)-2-methylpropylaminu (3,73 g, výtěžek 73%) jako bezbarvého oleje.

Následně, do roztoku 3-*tert*.butyldifenylsilyloxy-1-(4-ethoxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (2,0 g, 4,29 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 2(1)) v benzenu (100 ml) byl přidán roztok 0,67M (1S)-1-(*tert*.butyldifenylsilyloxymethyl)-2-methylpropylaminu-trimethylhliníku v benzenu (12,9 ml) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou. Směs byla zahřívána pod refluxem přes noc. Po zkontrolování doběhnutí reakce 10% vodný roztok kyseliny octové (100 ml) a ethylacetát (200 ml) byl přidán do reakční směsi v ledové lázni a výsledná směs byla míchána při teplotě místnosti 1 hodinu. Po přidání ethylacetátu byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a vodu. Organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (6 : 1 → 4 : 1) jako eluentu za vzniku 3-*tert*.butyldifenylsilyloxy-1-{4-[(1S)-1-(*tert*.butyldifenylsilyloxy)-2-methylpropylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (1,98 g, výtěžek 61%) jako světle hnědé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,69 až 7,56 (8H, m), 7,44 až 7,31 (12H, m), 7,37 (1H, s), 4,74 až 4,67 (1H, m), 4,09 až 3,94 (4H, m), 3,87 až 3,78 (1H, m), 3,85 (1H, dd, J=10,3, 2,1 Hz), 3,67 (1H, dd, J=10,3, 3,9 Hz), 2,17 až 2,05 (1H, m), 1,09 (9H, s), 1,06 (9H, s), 0,99 (3H, d, J=6,9 Hz), 0,97 (3H, d, J=6,8 Hz).

(3) 3-Hydroxy-1-{4-[(1S)-1-(hydroxymethyl)-2-methylpropylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin

Do roztoku 3-*tert*.butyldifenylsilyloxy-1-{4-[(1S)-1-(*tert*.butyldifenylsilyloxy)-2-methylpropylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (1,98 g, 2,60 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 36(2)) v bezvodém tetrahydrofuranu (100 ml) byl přidán roztok 1,0M tetra-n-butylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu (6,23 ml, 6,23 mmol) v ledové lázni. Směs byla míchána v ledové lázni přes noc. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát → ethylacetát : methanolu (95 : 5) jako eluentu za vzniku 3-hydroxy-1-{4-

-[(1S)-1-(hydroxymethyl)-2-methylpropylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (755 mg, výtěžek 100%) jako bezbarvého oleje.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,34 (1H, s), 7,35 až 7,31 (1H, br s), 4,84 až 4,75 (1H, m), 4,32 2H, dd, J=8,8, 6,8 Hz), 3,97 (1H, dd, J=8,8, 4,4 Hz), 3,94 (1H, dd, J=8,8, 4,4 Hz), 3,87 až 3,77 (2H, m), 3,73 (1H, dd, J=10,7, 6,8 Hz), 3,33 až 3,21 (1H, br s), 3,24 až 2,94 (1H, br s), 1,98 (1H, septet, J=6,8 Hz), 1,01 (3H, d, J=6,8 Hz), 0,98 (3H, d, J=6,8 Hz).

(4) 1-{4-[(1S)-1-(*tert*.Butyldimethylsilyloxymethyl)-2-methylpropylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}-3-hydroxyazetidin

Do roztoku 3-hydroxy-1-{4-[(1S)-1-(hydroxymethyl)-2-methylpropylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (750 mg, 2,60 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 36(3)) v dimethylformamidu (38 ml) byl přidán *tert*.butyldimethylsilylchlorid (470 mg, 3,12 mmol) a imidazol (212 mg, 3,12 mmol) v ledové lázni a reakční směs byla míchána v ledové lázni 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Získaná organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (2 : 1 → 1 : 3) jako eluentu za vzniku 1-{4-[(1S)-1-(*tert*.butyldimethylsilyloxymethyl)-2-methylpropylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}-3-hydroxyazetidinu (700 mg, výtěžek 67%) jako světle žlutého oleje.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,54 až 7,50 (1H, br d, J=9,8 Hz), 7,37 (1H, s), 4,86 až 4,80 (1H, m), 4,35 až 4,27 (2H, m), 3,98 až 3,92 (2H, m), 3,84 (1H, dd, J=9,8, 2,9 Hz), 3,84 až 3,79 (1H, m), 3,62 (1H, dd, J=9,8, 3,9 Hz), 2,00 (1H, septet, J=6,8 Hz), 0,98 (3H, d, J=6,8 Hz), 0,96 (3H, d, J=6,8 Hz), 0,91 (9H, s), 0,06 (6H, s).

(5) 1-{4-[(1S)-1-(*tert*.Butyldimethylsilyloxymethyl)-2-methylpropylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}-3-methansulfonyloxyazetidin

Do roztoku 1-{4-[(1S)-1-(*tert*.butyldimethylsilyloxymethyl)-2-methylpropylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}-3-hydroxyazetidinu (700 mg, 1,75 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 36(4)) v methylenchloridu (35 ml) byl přidán methansulfonylchlorid (406 µl, 5,25 mmol) a triethylamin (736 µl, 5,25 mmol) v ledové lázni. Po míchání směsi v ledové lázni 10 minut byla směs míchána při teplotě místnosti 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhlíčitanu sodného.

Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (2 : 1 → 1 : 2) jako eluentu za vzniku 1-{4-[(1S)-1-(*tert*.butyldimethylsilyloxymethyl)-2-methylpropylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}-3-methansulfonyloxyazetidinu (895 mg, výtěžek 100%) jako světle žlutého oleje.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,50 až 7,45 (1H, br d, J=9,5 Hz), 7,44 (1H, s), 5,45 až 5,39 (1H, m), 4,43 (2H, ddd, J=11,0, 6,6, 1,5 Hz), 4,24 (2H, ddd, J=11,0, 4,4, 1,5 Hz), 3,83 (1H, dd, J=10,7, 2,6 Hz), 3,84 až 3,79 (1H, m), 3,62 (1H, dd, J=10,7, 4,8 Hz), 3,11 (3H, s), 2,04 až 1,94 (1H, m), 0,98 (3H, d, J=7,3 Hz), 0,96 (3H, d, J=6,6 Hz), 0,91 (9H, s), 0,06 (6H, s).

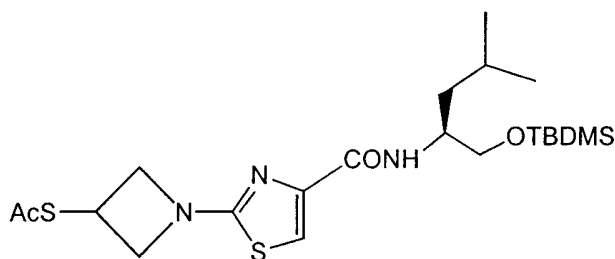
(6) 3-Acetylthio-1-{4-[(1S)-1-(*tert*.butyldimethylsilyloxymethyl)-2-methylpropylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin

Do roztoku 1-{4-[(1S)-1-(*tert*.butyldimethylsilyloxymethyl)-2-methylpropylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}-3-methansulfonyloxyazetidinu (890 mg, 1,75 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 36(5)) v dimethylformamidu (45 ml) byl přidán thioacetát draselný (1,20 g, 10,5 mmol) při teplotě místnosti. Směs byla míchána v olejové lázni (80°C) přes noc. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (3 : 1 → 1 : 1) jako eluentu za vzniku 3-acetylthio-1-{4-[(1S)-1-(*tert*.butyldimethylsilyloxymethyl)-2-methylpropylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (502 mg, výtěžek 63%) jako světle hnědého oleje.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,50 až 7,45 (1H, br d, J=9,5 Hz), 7,40 (1H, s), 4,54 až 4,43 (2H, m), 4,47 až 4,40 (1H, m), 4,00 až 3,93 (2H, m), 3,86 až 3,78 (2H, m), 3,64 až 3,59 (1H, m), 2,04 až 1,94 (1H, m), 0,98 (3H, d, J=6,6 Hz), 0,96 (3H, d, J=6,6 Hz), 0,91 (9H, s), 0,05 (6H, s).

#### Referenční příklad 37

3-Acetylthio-1-{4-[(1S)-1-(*tert*.butyldimethylsilyloxymethyl)-3-methylbutylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin



(1) Benzylester [(1S)-1-(*tert*.butyldifenylsilyloxymethyl)-3-methylbutyl]karbamové kyseliny

Do roztoku L-leucinolu (1,00 g, 8,53 mmol) v methylenchloridu (30 ml) byl přidán benzylester kyseliny chromové (1,46 ml, 10,2 mmol) a triethylamin (1,43 ml, 10,2 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána při teplotě místnosti 3 dny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhlčitanu sodného. Získaná organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (2 : 1 → 1 : 1) jako eluentu za vzniku benzylesteru [(1S)-1-(hydroxymethyl)-3-methylbutyl]karbamové kyseliny (2,31 g, výtěžek 100%) jako bezbarvého oleje.

Následně, do roztoku benzylesteru [(1S)-1-(hydroxymethyl)-3-methylbutyl]karbamové kyseliny (4,84 g, 19,3 mmol) v dimethylformamidu (145 ml) byl přidán *tert*.butyldifenylsilylchlorid (6,01 ml, 23,1 mmol) a imidazol (1,57 g, 23,1 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána při teplotě místnosti 8 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (19 : 1 → 7 : 1) jako eluentu za vzniku benzylesteru [(1S)-1-(*tert*.butyldifenylsilyloxymethyl)-3-methylbutyl]karbamové kyseliny (9,22 g, výtěžek 98%) jako bezbarvého oleje.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,65 až 7,61 (4H, m), 7,45 až 7,32 (11H, m), 5,09 (2H, d,  $J=2,9$  Hz), 4,85 až 4,80 (1H, br d,  $J=8,8$  Hz), 3,86 až 3,77 (1H, m), 3,70 (1H, dd,  $J=9,8$ , 2,9 Hz), 3,59 (1H, dd,  $J=9,8$ , 2,9 Hz), 1,63 až 1,54 (1H, m), 1,43 až 1,37 (2H, m), 1,06 (9H, s), 0,91 (3H, d,  $J=6,8$  Hz), 0,89 (3H, d,  $J=6,8$  Hz).

(2) 3-*tert*.Butyldifenylsilyloxy-1-{4-[(1*S*)-1-(*tert*.butyldifenylsilyloxymethyl)-3-methylbutylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin

Roztok benzylesteru [(1*S*)-1-(*tert*.butyldifenylsilyloxymethyl)-3-methylbutyl]karbamové kyseliny (7,35 g, 15,0 mmol) (získané podle popisu v referenčním příkladu 37(1)) v methanolu (220 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 10% paladia na aktivním uhlí (7,35 g) při teplotě místnosti 4 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována aby se odstranil katalyzátor a filtrát koncentrován za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití methylenchloridu : methanol (98 : 2 → 9 : 1) jako eluentu za vzniku (1*S*)-1-(*tert*.butyldifenylsilyloxymethyl)-3-methylbutylaminu (4,50 g, výtěžek 84%) jako bezbarvého oleje.

Následně, do roztoku 3-*tert*.butyldifenylsilyloxy-1-(4-ethoxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (2,00 g, 4,29 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 2(1)) v benzenu (100 ml) byl přidán roztok 0,67M (1*S*)-1-(*tert*.butyldifenylsilyloxymethyl)-3-methylbutylaminu-trimethylhliníku v benzenu (12,9 ml) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou. Směs byla zahřívána pod refluxem přes noc. Po zkontrolování doběhnutí reakce 10% vodný roztok kyseliny octové (100 ml) a ethylacetát (200 ml) byl přidán do reakční směsi v ledové lázni a výsledná směs byla míchána při teplotě místnosti 0 hodinu. Po přidání ethylacetátu byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a vodu. Organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (6 : 1 → 4 : 1) jako eluentu za vzniku 3-*tert*.butyldifenylsilyloxy-1-{4-[(1*S*)-1-(*tert*.butyldifenylsilyloxymethyl)-3-methylbutylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (2,14 g, výtěžek 64%) jako světle hnědé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,68 až 7,62 (4H, m), 7,62 až 7,56 (4H, m), 7,46 až 7,28 (12H, m), 7,37 (1H, s), 4,74 až 4,69 (1H, m), 4,24 až 4,16 (1H, m), 4,11 až 4,03 (2H, m), 1,00 (1H, dd, J=10,7, 4,9 Hz), 3,98 (1H, dd, J=11,7, 4,9 Hz), 3,72 (1H, dd, J=9,8, 3,9 Hz), 3,67 (1H, dd, J=9,8, 2,9 Hz), 1,65 až 1,46 (3H, m), 1,08 (9H, s), 1,05 (9H, s), 0,94 (3H, d, J=5,9 Hz), 0,92 (3H, d, J=5,9 Hz).

(3) 3-Hydroxy-1-{4-[(1*S*)-1-(hydroxymethyl)-3-methylbutylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin

Do roztoku 3-*tert*.butyldifenylsilyloxy-1-{4-[(1*S*)-1-(*tert*.butyldifenylsilyloxymethyl)-3-methylbutylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (2,14 g, 3,72 mmol) (získaného podle popisu v

referenčním příkladu 37(2)) v bezvodém tetrahydrofuranu (107 ml) byl přidán roztok 1,0M tetra-*n*-butylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu (8,94 ml, 8,94 mmol) v ledové lázni. Směs byla míchána v ledové lázni 4 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát → ethylacetát : methanolu (9 : 1) jako eluentu za vzniku 3-hydroxy-1-{4-[(1*S*)-1-(hydroxymethyl)-3-methyl-butylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (825 mg, výtěžek 74%) jako světle žlutého oleje.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,36 (1H, s), 7,24 až 7,17 (1H, br d, J=8,8 Hz), 4,85 až 4,77 (1H, m), 4,32 (2H, dd, J=8,8, 7,3 Hz), 4,20 až 4,12 (1H, m), 3,96 (2H, ddd, J=8,8, 8,8, 4,4 Hz), 3,77 (1H, dd, J=10,9, 1,3 Hz), 3,61 (1H, dd, J=10,9, 5,9 Hz), 3,17 až 3,08 (1H, br s), 3,08 až 2,95 (1H, br s), 1,75 až 1,65 (1H, m), 1,55 až 1,46 (1H, m), 1,46 až 1,37 (1H, m), 0,95 (3H, d, J=6,6 Hz), 0,94 (3H, d, J=6,6 Hz).

(4) 1-{4-[(1*S*)-1-(*tert*.Butyldimethylsilyloxymethyl)-3-methylbutylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}-3-hydroxyazetidin

Do roztoku 3-hydroxy-1-{4-[(1*S*)-1-(hydroxymethyl)-3-methylbutylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (820 mg, 2,74 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 37(3)) v dimethylformamidu (41 ml) byl přidán *tert*.butyldimethylsilylchlorid (495 mg, 3,29 mmol) a imidazol (224 mg, 3,29 mmol) v ledové lázni a reakční směs byla míchána v ledové lázni přes noc. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Získaná organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití *n*-hexan : ethylacetátu (2 : 1 → 1 : 2) jako eluentu za vzniku 1-{4-[(1*S*)-1-(*tert*.butyldimethylsilyloxymethyl)-3-methyl-butylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}-3-hydroxyazetidinu (731 mg, výtěžek 65%) jako světle žlutého oleje.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,40 až 7,37 (1H, br s), 7,36 (1H, s), 4,87 až 4,79 (1H, m), 4,31 (2H, dd, J=15,0, 8,4 Hz), 4,21 až 4,12 (1H, m), 3,98 až 3,92 (2H, m), 3,68 až 3,65 (2H, m), 1,68 až 1,60 (1H, m), 1,56 až 1,40 (2H, m), 0,95 (3H, d, J=6,6 Hz), 0,94 (3H, d, J=6,6 Hz), 0,92 (9H, s), 0,06 (6H, s).

(5) 1-{4-[(1*S*)-1-(*tert*.Butyldimethylsilyloxymethyl)-3-methylbutylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}-3-methansulfonyloxazetidin

Do roztoku 1-{4-[(1S)-1-(*tert*.butyldimethylsilyloxymethyl)-3-methylbutylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}-3-hydroxyazetidinu (730 mg, 1,76 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 37(4)) v methylenchloridu (37 ml) byl přidán methansulfonylchlorid (409  $\mu$ l, 5,29 mmol) a triethylamin (741  $\mu$ l, 5,29 mmol) v ledové lázni. Po míchání směsi v ledové lázni 10 minut byla směs míchána při teplotě místnosti 1,5 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (2 : 1  $\rightarrow$  1 : 2) jako eluentu za vzniku 1-{4-[(1S)-1-(*tert*.butyldimethylsilyloxymethyl)-3-methylbutylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}-3-methansulfonyloxyazetidinu (846 mg, výtěžek 98%) jako světle žlutého oleje.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,43 (1H, s), 7,36 až 7,30 (1H, br d,  $J=9,5$  Hz), 5,45 až 5,39 (1H, m), 4,47 až 4,39 (2H, m), 4,28 až 4,20 (2H, m), 4,20 až 4,14 (1H, m), 3,66 (2H, d,  $J=3,7$  Hz), 3,11 (3H, s), 1,70 až 1,58 (1H, m), 1,53 (1H, ddd,  $J=13,9, 8,8, 5,9$  Hz), 1,44 (1H, ddd,  $J=13,9, 8,8, 5,9$  Hz), 0,95 (6H, t,  $J=6,3$  Hz), 0,92 (9H, s), 0,09 (6H, s).

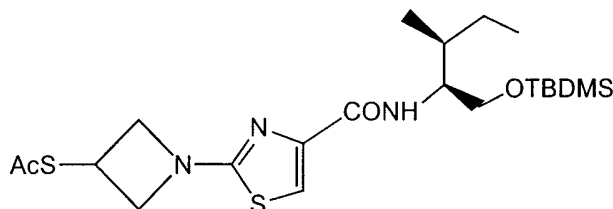
(6) 3-Acetylthio-1-{4-[(1S)-1-(*tert*.butyldimethylsilyloxymethyl)-3-methylbutylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin

Do roztoku 1-{4-[(1S)-1-(*tert*.butyldimethylsilyloxymethyl)-3-methylbutylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}-3-methansulfonyloxyazetidinu (840 mg, 1,71 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 37(5)) v dimethylformamidu (42 ml) byl přidán thioacetát draselný (1,17 mg, 10,2 mmol) při teplotě místnosti. Směs byla míchána v olejové lázni (80°C) přes noc. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (3 : 1  $\rightarrow$  1 : 1) jako eluentu za vzniku 3-acetylthio-1-{4-[(1S)-1-(*tert*.butyldimethylsilyloxymethyl)-3-methyl-butylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (452 mg, výtěžek 56%) jako světle hnědého oleje.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,39 (1H, s), 7,36 – 7,31 (1H, br d,  $J=9,5$  Hz), 4,54 až 4,39 (3H, m), 4,20 až 4,12 (1H, m), 3,97 (1H, dd,  $J=8,8$  Hz), 3,96 (1H, dd,  $J=8,8$  Hz), 3,66 (2H, d,  $J=3,7$  Hz), 1,70 až 1,60 (1H, m), 1,58 až 1,40 (2H, m), 0,95 (3H, d,  $J=6,6$  Hz), 0,94 (3H, d,  $J=6,6$  Hz), 0,91 (9H, s), 0,05 (6H, s).

## Referenční příklad 38

3-Acetylthio-1-{4-[(1S, 2S)-1-(*tert*.butyldimethylsilyloxymethyl)-2-methylbutylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin



(1) Benzylester [(1S, 2S)-1-(*tert*.Butyldifenylsilyloxymethyl)-2-methylbutyl]karbamové kyseliny

Do roztoku L-isoleucinolu (2,20 g, 18,8 mmol) v methylenchloridu (66 ml) byl přidán benzylester kyseliny chromové (3,22 ml, 22,5 mmol) a triethylamin (3,15 ml, 22,5 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána při teplotě místnosti 1,5 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhlíčitanu sodného. Získaná organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (2 : 1 → 1 : 1) jako eluentu za vzniku benzylesteru [(1S, 2S)-1-(hydroxymethyl)-2-methylbutyl]karbamové kyseliny (4,17 g, výtěžek 88%) jako bezbarvého oleje.

Následně, do roztoku [(2S)-(N-benzyloxykarbonyl)-2-amino-3-methylbutanolu (4,17 g, 16,6 mmol) v dimethylformamidu (125 ml) byl přidán *tert*.butyldifenylsilylchlorid (5,18 ml, 19,9 mmol) a imidazol (1,35 g, 19,9 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána při teplotě místnosti 4 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (19 : 1 → 5 : 1) jako eluentu za vzniku benzylesteru [(1S, 2S)-1-(*tert*.butyldifenylsilyloxymethyl)-2-methylbutyl]karbamové kyseliny (6,72 g, výtěžek 83%) jako bezbarvých krystalů.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,65 až 7,60 (4H, m), 7,45 až 7,30 (11H, m), 5,09 (2H, m), 4,93 až 4,84 (1H, br d, J=8,8 Hz), 3,74 až 3,60 (2H, m), 3,60 až 3,52 (1H, m), 1,74 až 1,64 (1H, m), 1,53 až 1,44 (1H, m), 1,14 až 1,06 (1H, m), 1,04 (9H, s), 0,92 až 0,8 (6H, m).



(2) 3-*tert*.Butyldifenylsilyloxy-1-{4-[(1*S*, 2*S*)-1-(*tert*.butyldifenylsilyloxymethyl)-2-methylbutylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin

Roztok benzylesteru [(1*S*, 2*S*)-1-(*tert*.butyldifenylsilyloxymethyl)-2-methylbutyl]karbamové kyseliny (6,72 g, 13,7 mmol) (získané podle popisu v referenčním příkladu 38(1)) v methanolu (200 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 10% paladia na aktivním uhlí (6,72 g) při teplotě místnosti 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována aby se odstranil katalyzátor a filtrát koncentrován za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití methylenchloridu : methanol (98 : 2 → 9 : 1) jako eluentu za vzniku (1*S*, 2*S*)-1-(*tert*.butyldifenylsilyloxymethyl)-2-methylbutylaminu (4,04 g, výtěžek 83%).

Následně, do roztoku 3-*tert*.butyldifenylsilyloxy-1-(4-ethoxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin (2,00 g, 4,29 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 2(1)) v benzenu (100 ml) byl přidán roztok 0,67M (1*S*, 2*S*)-1-(*tert*.butyldifenylsilyloxymethyl)-2-methylbutylaminu-trimethylhliníku v benzenu (12,9 ml) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou. Směs byla zahřívána pod refluxem přes noc. Po zkontrolování doběhnutí reakce 10% vodný roztok kyseliny octové (100 ml) a ethylacetát (200 ml) byl přidán do reakční směsi v ledové lázni a výsledná směs byla míchána při teplotě místnosti 30 minut. Po přidání ethylacetátu byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a vodu. Organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (6 : 1 → 1 : 3) jako eluentu za vzniku 3-*tert*.butyldifenylsilyloxy-1-{4-[(1*S*, 2*S*)-1-(*tert*.butyldifenylsilyloxymethyl)-2-methylbutylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin (1,89 g, výtěžek 57%) jako světle hnědé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,70 až 7,57 (8H, m), 7,46 až 7,26 (12H, m), 7,36 (1H, s), 4,73 až 4,67 (1H, m), 4,09 až 3,94 (4H, m), 3,93 až 3,86 (1H, m), 3,84 (1H, dd, J=10,7, 2,0 Hz), 3,67 (1H, dd, J=10,7, 3,4 Hz), 1,90 až 1,82 (1H, m), 1,22 až 1,11 (1H, m), 1,07 (9H, s), 1,04 (9H, s), 0,93 (3H, d, J=6,9 Hz), 0,90 (3H, t, J=7,3 Hz).

(3) 3-Hydroxy-1-{4-[(1*S*, 2*S*)-1-(hydroxymethyl)-2-methylbutylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin

Do roztoku 3-*tert*.butyldifenylsilyloxy-1-{4-[(1*S*, 2*S*)-1-(*tert*.butyldifenylsilyloxymethyl)-2-methylbutylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin (1,89 g, 2,45 mmol) (získaného podle popisu

v referenčním příkladu 38(2)) v bezvodém tetrahydrofuranu (95 ml) byl přidán roztok 1,0M tetra-n-butylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu (5,87 ml, 5,87 mmol) v ledové lázni. Směs byla míchána v ledové lázni přes noc. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát → ethylacetát : methanolu (9 : 1) jako eluentu za vzniku 3-hydroxy-1-{4-[(1S, 2S)-1-(hydroxymethyl)-2-methylbutylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (811 mg, výtěžek 100%) jako světle žlutého oleje.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,37 (1H, s), 7,35 až 7,31 (1H, br s), 4,87 až 4,78 (1H, m), 4,33 (2H, dd, J=10,3, 6,6 Hz), 4,00 až 3,93 (2H, m), 3,92 až 3,86 (1H, m), 3,86 až 3,78 (1H, m), 3,78 až 3,70 (1H, m), 3,05 až 2,98 (1H, br s), 2,75 až 2,71 (1H, br d, J=7,3 Hz), 1,80 až 1,70 (1H, m), 1,59 až 1,50 (1H, m), 1,27 až 1,13 (1H, m), 0,98 (3H, d, J=7,3 Hz), 0,93 (3H, t, J=7,3 Hz).

(4) 3-Hydroxy-1-{4-[(1S, 2S)-1-(*tert*.butyldimethylsilyloxymethyl)-2-methylbutylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin

Do roztoku 3-hydroxy-1-{4-[(1S, 2S)-1-(hydroxymethyl)-2-methylbutylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (1,34 g, 4,48 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 38(3)) v dimethylformamidu (67 ml) byl přidán *tert*.butyldimethylsilylchlorid (810 mg, 5,37 mmol) a imidazol (527 mg, 5,37 mmol) v ledové lázni a reakční směs byla míchána v ledové lázni 2,5 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Získaná organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití toluen : acetonitrilu (5 : 1 → 3 : 1) jako eluentu za vzniku 3-hydroxy-1-{4-[(1S, 2S)-1-(*tert*.butyldimethylsilyloxymethyl)-2-methylbutylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (1,35 g, výtěžek 97%) jako světle žlutého oleje.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,57 až 7,51 (1H, br d, J=8,8 Hz), 7,36 (1H, s), 4,86 až 4,79 (1H, m), 4,34 až 4,26 (2H, m), 3,98 až 3,91 (2H, m), 3,90 až 3,84 (1H, m), 3,84 (1H, dd, J=9,8, 2,4 Hz), 3,63 (1H, dd, J=9,8, 3,9 Hz), 2,63 až 2,59 (1H, br d, J=5,9 Hz), 1,80 až 1,71 (1H, m), 1,60 až 1,51 (1H, m), 1,20 až 1,12 (1H, m), 0,95 (3H, d, J=6,8 Hz), 0,91 (9H, s), 0,90 (2H, t, J=6,8 Hz), 0,05 (6H, s).

(5) 1-{4-[(1S, 2S)-1-(*tert*.Butyldimethylsilyloxymethyl)-2-methylbutylkarbamoyl]-1,3-thi-

azol-2-yl}-3-methansulfonyloxyazetidin

Do roztoku 3-hydroxy-1-{4-[(1S, 2S)-1-(*tert*.butyldimethylsilyloxymethyl)-2-methylbutylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (1,35 g, 3,26 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 38(4)) v methylenchloridu (68 ml) byl přidán methansulfonylchlorid (758 µl, 9,79 mmol) a triethylamin (1,37 ml, 9,79 mmol) v ledové lázni. Po míchání směsi v ledové lázni 10 minut byla směs míchána při teplotě místnosti 1,5 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (2 : 1 → 1 : 2) jako eluentu za vzniku 1-{4-[(1S, 2S)-1-(*tert*.butyldimethylsilyloxymethyl)-2-methylbutylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}-3-methansulfonyloxyazetidinu (1,55 g, výtěžek 97%) jako světle žlutého oleje.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,50 až 7,46 (1H, br d, J=9,8 Hz), 7,43 (1H, s), 5,45 až 5,39 (1H, m), 4,45 (1H, dd, J=8,8, 6,8 Hz), 4,42 (1H, dd, J=8,8, 6,8 Hz), 4,26 (1H, dd, J=9,8, 3,9 Hz), 4,23 (1H, dd, J=9,8, 3,9 Hz), 3,91 až 3,85 (1H, m), 3,84 (1H, dd, J=10,3, 2,4 Hz), 3,63 (1H, dd, J=10,3, 3,4 Hz), 3,11 (3H, s), 1,80 až 1,71 (1H, m), 1,59 až 1,51 (1H, m), 1,22 až 1,12 (1H, m), 0,95 (3H, d, J=3,8 Hz), 0,91 (9H, s), 0,91 (3H, t, J=6,8 Hz), 0,05 (6H, s).

(6) 3-Acetylthio-1-{4-[(1S, 2S)-1-(*tert*.butyldimethylsilyloxymethyl)-2-methylbutylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin

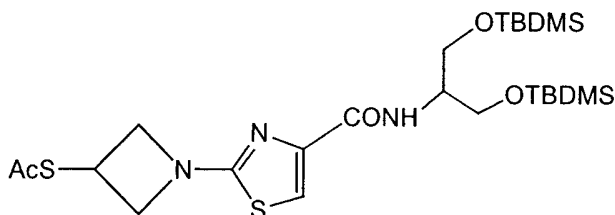
Do roztoku 1-{4-[(1S, 2S)-1-(*tert*.butyldimethylsilyloxymethyl)-2-methylbutylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}-3-methansulfonyloxyazetidinu (1,55 g, 3,15 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 38(5)) v dimethylformamidu (78 ml) byl přidán thioacetát draselný (2,16 g, 18,9 mmol) při teplotě místnosti. Směs byla míchána v olejové lázni (80°C) přes noc. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (3 : 1 → 2 : 1) jako eluentu za vzniku 3-acetylthio-1-{4-[(1S, 2S)-1-(*tert*.butyldimethylsilyloxymethyl)-2-methylbutylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (910 mg, výtěžek 61%) jako světle hnědého oleje.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,52 až 7,46 (1H, br d, J=9,5 Hz), 7,39 (1H, s), 4,54 až 4,40 (3H, m), 4,00 až 3,92 (2H, m), 3,91 až 3,84 (1H, m), 3,83 (1H, dd, J=10,3, 2,2 Hz), 3,63

(1H, dd, J=10,3, 3,7 Hz), 2,37 (3H, s), 1,81 až 1,70 (1H, m), 1,58 až 1,50 (1H, m), 1,20 až 1,09 (1H, m), 0,95 (3H, d, J=6,6 Hz), 0,91 (9H, s), 0,90 (3H, t, J=7,3 Hz), 0,05 (6H, s).

#### Referenční příklad 39

3-Acetylthio-1-{4-[2-(*tert*.butyldimethylsilyloxy)-1-(*tert*.butyldimethylsilyloxymethyl)ethylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin



#### (1) Methylester *tert*.butyldifenylsilyloxy-N-karbobenzyloxy-L-serinu

Do roztoku N-karbobenzyloxy-L-serinu (4,0 g, 16,7 mmol) v benzenu (200 ml) a methanol (50 ml) byl přidán roztok 2M trimethylsilyldiazomethanu v hexanu (10,9 ml, 21,7 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána při teplotě místnosti 3 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (1 : 1 → 1 : 3) jako eluentu za vzniku N-karbobenzyloxy-L-serinu, methylesteru (4,40 g, výtěžek 100%) jako bezbarvého oleje.

Následně, do roztoku N-karbobenzyloxy-L-serinu, methylesteru (4,40 g, 16,7 mmol) v dimethylformamidu (210 ml) byl přidán *tert*.butyldifenylsilylchlorid (5,20 ml, 20,0 mmol) a imidazol (1,36 g, 20,0 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána při teplotě místnosti 3 dny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (8 : 1 → 6 : 1) jako eluentu za vzniku *tert*.butyldifenylsilyloxy-N-karbobenzyloxy-L-serinu, methylesteru (18,8 g, 99%).

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,61 až 7,56 (4H, m), 7,45 až 7,31 (11H, m), 5,69 až 5,62 (1H, br d, J=8,8 Hz), 5,12 (2H, s), 4,45 (1H, dt, J=8,1, 2,9 Hz), 4,09 (1H, dd, J=10,3, 2,9 Hz), 3,90 (1H, dd, J=10,3, 2,9 Hz), 3,74 (3H, s).

(2) Benzylester [2-(*tert*.Butyldifenylsilyloxy)-1-(*tert*.butyldifenylsilyloxymethyl)ethyl]-karbamové kyseliny

Do roztoku *tert*.butyldifenylsilyloxy-N-karbobenzilyloxy-L-serinu, methylesteru (11,5 g, 24,8 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 39(1)) ve směsi tetrahydrofuranu (115 ml) a ethanol (230 ml) byl přidán borohydrid sodný (1,88 g, 49,6 mmol) a chlorid lithný (2,10 g, 49,6 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána při teplotě místnosti přes noc. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi methylenchlorid a 10% vodný roztok kyseliny octové. Organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Získaný zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (3 : 1 → 1 : 1) jako eluentu za vzniku benzylesteru [2-(*tert*.butyldifenylsilyloxy)-1-(hydroxymethyl)ethyl]karbamové kyseliny (9,26 g, výtěžek 81%) jako bezbarvého oleje.

Následně, do roztoku benzylesteru [2-(*tert*.butyldifenylsilyloxy)-1-(hydroxymethyl)ethyl]-karbamové kyseliny (9,26 g, 20,0 mmol) v dimethylformamidu (280 ml) byl přidán *tert*.butyldifenylsilylchlorid (7,79 ml, 30,0 mmol) a imidazol (2,04 g, 30,0 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána při teplotě místnosti 4 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (19 : 1 → 9 : 1) jako eluentu za vzniku benzylesteru [2-(*tert*.butyldifenylsilyloxy)-1-(*tert*.butyldifenylsilyloxymethyl)ethyl]karbamové kyseliny (13,6 g, 97%) jako bezbarvého oleje.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,65 až 7,60 (8H, m), 7,44 až 7,29 (17H, m), 5,05 (2H, s), 4,99 až 4,93 (1H, br d, J=8,8 Hz), 3,94 až 3,87 (1H, m), 3,85 (2H, dd, J=9,8, 3,9 Hz), 3,76 (2H, dd, J=9,8, 5,9 Hz), 1,02 (18H, s).

(3) 3-*tert*.Butyldifenyloxy-1-{4-[2-(*tert*.butyldifenylsilyloxy)-1-(*tert*.butyldifenylsilyloxy-methyl)ethyl]karbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin

Roztok benzylesteru [2-(*tert*.butyldifenylsilyloxy)-1-(*tert*.butyldifenylsilyloxymethyl)ethyl]-karbamové kyseliny (13,6 g, 19,5 mmol) (získané podle popisu v referenčním příkladu 39(2)) v methanolu (410 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 10% paladia na aktivním uhlí (13,6 g) při teplotě místnosti 3,5 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs

filtrována aby se odstranil katalyzátor a filtrát koncentrován za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití methylenchloridu : methanol (98 : 2 → 9 : 1) jako eluentu za vzniku 2-(*tert*.butyldifenylsilyloxy)-1-(*tert*.butyldifenylsilyloxy-methyl)ethylaminu (9,34 g, výtěžek 84%) jako bezbarvého oleje.

Následně, do roztoku 3-*tert*.butyldifenylsilyloxy-1-(4-ethoxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (2,00 g, 4,29 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 2(1)) v benzenu (100 ml) byl přidán roztok 0,67M 2-(*tert*.butyldifenylsilyloxy)-1-(*tert*.butyldifenylsilyloxymethyl)ethylaminu-trimethylhlíníku v benzenu (12,9 ml) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou. Směs byla zahřívána pod refluxem přes noc. Po zkontrolování doběhnutí reakce 10% vodný roztok kyseliny octové (200 ml) a ethylacetát (200 ml) byl přidán do reakční směsi a výsledná směs byla míchána při teplotě místnosti 3 hodiny. Po přidání ethylacetátu byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a vodu. Organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (6 : 1 → 4 : 1) jako eluentu za vzniku 3-*tert*.butyldifenyloxy-1-{4-[2-(*tert*.butyldifenylsilyloxy)-1-(*tert*.butyldifenylsilyloxymethyl)ethylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (3,19 g, výtěžek 75%) jako světle žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,70 až 7,65 (8H, m), 7,59 až 7,55 (4H, m), 7,44 až 7,28 (18H, m), 7,33 (1H, s), 4,71 až 4,64 (1H, m), 4,31 až 4,22 (1H, m), 4,04 až 3,97 (4H, m), 3,94 (2H, dd, J=9,2, 4,4 Hz), 3,82 (2H, dd, J=9,2, 6,2 Hz).

(4) 3-Hydroxy-1-{4-[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin

Do roztoku 3-*tert*.butyldifenyloxy-1-{4-[2-(*tert*.butyldifenylsilyloxy)-1-(*tert*.butyldifenylsilyloxymethyl)ethylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (3,19 g, 3,23 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 39(3)) v bezvodém tetrahydrofuranu (160 ml) byl přidán roztok 1,0M tetra-n-butylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu (11,6 ml, 11,6 mmol) v ledové lázni. Směs byla míchána v ledové lázni 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát : methanolu (9 : 1 → 8 : 2) jako eluentu za vzniku 3-hydroxy-1-{4-[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)-ethylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (1,21 g, výtěžek 100%) jako bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 7,47 až 7,41 (1H, br d, J=8,8 Hz), 7,42 (1H, s), 5,84 (1H, d, J=6,6 Hz), 4,80 (2H, t, J=5,5 Hz), 4,66 až 4,58 (1H, m), 4,28 až 4,21 (2H, m), 3,88 až 3,81 (1H, m), 3,80 (2H, dd, J=8,8, 4,4 Hz), 3,53 (2H, m), 3,45 (2H, m).

(5) 1-{4-[2-(*tert*.Butyldimethylsilyloxy)-1-(*tert*.butyldimethylsilyloxymethyl)ethylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}-3-hydroxyazetidin

Do roztoku 3-hydroxy-1-{4-[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (750 mg, 2,74 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 39(4)) v dimethylformamidu (38 ml) byl přidán *tert*.butyldimethylsilylchlorid (951 mg, 6,31 mmol) a imidazol (430 mg, 6,31 mmol) v ledové lázni a reakční směs byla míchána v ledové lázni přes noc. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Získaná organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (3 : 1 → 1 : 1) jako eluentu za vzniku 1-{4-[2-(*tert*.butyldimethylsilyloxy)-1-(*tert*.butyldimethylsilyloxymethyl)ethylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}-3-hydroxyazetidinu (070 mg, výtěžek 71%) jako světle žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 7,62 až 7,57 (1H, br d, J=8,1 Hz), 7,38 (1H, s), 4,87 až 4,78 (1H, m), 4,30 (2H, dd, J=10,3, 6,6 Hz), 4,12 až 4,04 (1H, m), 3,93 (2H, dd, J=9,5, 4,4 Hz), 3,84 (2H, dd, J=9,5, 3,7 Hz), 3,62 (2H, dd, J=9,5, 6,6 Hz), 2,26 až 2,22 (1H, br d, J=6,6 Hz), 0,92 (18H, s), 0,08 (12H, s).

(6) 1-{4-[2-(*tert*.Butyldimethylsilyloxy)-1-(*tert*.butyldimethylsilyloxymethyl)ethylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}-3-methansulfonyloxiazetidin

Do roztoku 1-{4-[2-(*tert*.butyldimethylsilyloxy)-1-(*tert*.butyldimethylsilyloxymethyl)ethylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}-3-hydroxyazetidinu (1,27 g, 2,53 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 39(5)) v methylenchloridu (64 ml) byl přidán methansulfonylchlorid (587 μl, 7,59 mmol) a triethylamin (1,06 ml, 7,59 mmol) v ledové lázni. Po míchání směsi v ledové lázni 10 minut byla směs míchána při teplotě místnosti 1,5 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhlíčitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan :

ethylacetátu (3 : 1 → 1 : 2) jako eluentu za vzniku 1-{4-[2-(*tert*.butyldimethylsilyloxy)-1-(*tert*.butyldimethylsilyloxymethyl)ethylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}-3-methansulfonyl-oxyazetidinu (1,56 g, výtěžek 100%) jako světle žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,58 až 7,53 (1H, br d, J=8,8 Hz), 7,44 (1H, s), 5,43 až 5,38 (1H, m), 4,41 (2H, dd, J=9,5, 6,6 Hz), 4,23 (2H, dd, J=9,5, 5,9 Hz), 4,12 až 4,03 (1H, m), 3,84 (1H, dd, J=9,5, 2,9 Hz), 3,64 (2H, dd, J=9,5, 5,9 Hz), 3,11 (3H, s), 0,91 (18H, s), 0,07 (12H, s).

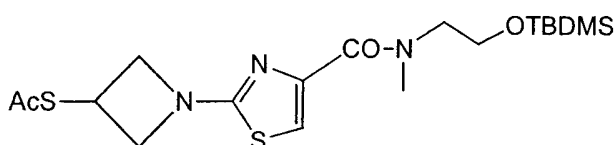
(7) 3-Acetylthio-1-{4-[2-(*tert*.butyldimethylsilyloxy)-1-(*tert*.butyldimethylsilyloxymethyl)-ethylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin

Do roztoku 1-{4-[2-(*tert*.butyldimethylsilyloxy)-1-(*tert*.butyldimethylsilyloxymethyl)ethylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}-3-methansulfonyloxyazetidinu (1,56 g, 2,53 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 39(6)) v dimethylformamidu (78 ml) byl přidán thioacetát draselný (1,73 g, 15,2 mmol) při teplotě místnosti. Směs byla míchána v olejové lázni (80°C) přes noc. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (4 : 1 → 2 : 1) jako eluentu za vzniku 3-acetylthio-1-{4-[2-(*tert*.butyldimethylsilyloxy)-1-(*tert*.butyldimethylsilyloxymethyl)-ethylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (773 mg, výtěžek 57%) jako světle hnědé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,59 až 7,53 (1H, br d, J=8,8 Hz), 7,40 (1H, s), 4,52 až 4,42 (3H, m), 4,11 až 4,06 (1H, m), 3,94 (2H, dd, J=8,4, 4,8 Hz), 3,83 (2H, dd, J=9,5, 3,3 Hz), 3,61 (2H, dd, J=9,5, 6,6 Hz), 2,37 (3H, s), 0,91 (18H, s), 0,07 (12H, s).

#### Referenční příklad 40

3-Acetylthio-1-4-{[2-(*tert*.butyldimethylsilyloxy)ethyl]-methylkarbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl}azetidin





(1) Benzylester [2-(*tert.* butyldifenylsilyloxy)ethyl]methylkarbamové kyseliny

Do roztoku N-methylaminoethanol (1,20 ml, 15,0 mmol) v methylenchloridu (36 ml) byl přidán benzylester kyseliny chromové (2,56 ml, 18,0 mmol) a triethylamin (2,52 ml, 18,0 mmol) v ledové lázni. Směs byla míchána při teplotě místnosti 3 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhlitanu sodného. Získaná organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetátu jako eluentu za vzniku benzylesteru (2-hydroxyethyl)methylkarbamové kyseliny (2,8 g, výtěžek 90%) jako světle žlutého oleje.

Následně, do roztoku benzylesteru (2-hydroxyethyl)methylkarbamové kyseliny (2,82 g, 13,5 mmol) v dimethylformamidu (85 ml) byl přidán *tert.* butyldifenylsilylchlorid (4,21 ml, 16,2 mmol) a imidazol (1,10 g, 16,2 mmol) v ledové lázni. Výsledná směs byla míchána při teplotě místnosti 3 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl přidán methanol a reakční směs byla míchána 30 minut. Reakční směs byla rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhlitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití hexan : ethylacetátu (9 : 1) jako eluentu za vzniku benzylesteru [2-(*tert.* butyldifenylsilyloxy)ethyl]methylkarbamové kyseliny (5,7 g, výtěžek 94%) jako světle žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,72 (1H, dd, J= 7,4, 1,6 Hz), 7,47 až 7,20 (11H, m), 7,64 (4H, t, J= 6,1 Hz), 5,12 (1H, s), 5,05 (1H, s), 3,80 (1H, t, J= 5,5 Hz), 3,73 (1H, t, J= 5,5 Hz), 3,45 (1H, t, J= 5,6 Hz), 3,41 (1H, t, J= 5,6 Hz), 2,99 (3H, s), 1,03 (9H, s).

(2) 3-*tert.* Butyldifenylsilyloxy-1-(4-{[2-(*tert.* butyldifenylsilyloxy)ethyl]methylkarbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)azetidin

Roztok benzylesteru [2-(*tert.* butyldifenylsilyloxy)-ethyl]methylkarbamové kyseliny (5,7 g, 12,7 mmol) (získané podle popisu v referenčním příkladu 40(1)) v methanolu (285 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 10% paladia na aktivním uhlí (5,7 g) při teplotě místnosti. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována aby se odstranil katalyzátor a filtrát koncentrován za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát : methanolu (19 : 2) → ethylacetát : methanolu (1 : 1) jako eluentu za vzniku [2-(*tert.* butyldifenylsilyloxy)ethyl]methylaminu (2,67 g, výtěžek 69%) jako průhledného oleje.

Následně, do roztoku 3-*terc.*butyldifenylsilyloxy-1-(4-ethoxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (1,91 g, 4,09 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 2(1)) v benzenu (100 ml) byl přidán roztok 0,67M [2-(*terc.*butyldifenylsilyloxy)-ethyl]methylaminu-trimethylhliníku v benzenu (13,6 ml) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou. Směs byla zahřívána pod refluxem přes noc. Po zkontrolování doběhnutí reakce 10% vodný roztok kyseliny octové (100 ml) a ethylacetát (100 ml) byl přidán do reakční směsi v ledové lázni a výsledná směs byla míchána při teplotě místnosti 2 hodiny. Po přidání ethylacetátu byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a vodu. Organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití hexan : ethylacetátu (1 : 1) jako eluentu za vzniku 3-*terc.*butyldifenylsilyloxy-1-(4-{[2-(*terc.*butyldifenylsilyloxy)ethyl]methylkarbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (2,54 g, výtěžek 85%) jako světle žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,74 až 7,55 (8H, m), 7,50 až 7,31 (12H, m), 7,00 (1H, s), 4,79 až 4,64 (1H, m), 4,08 až 3,59 (7H, m, obsahující 4,80 až 4,00 (2H, m), 3,85 až 3,73 (2H, m)), 3,27 (0,3 H, s), 3,07 (0,7 H, s), 1,06 (9H, s), 1,02 (9H, s).

### (3) 3-Hydroxy-1-{4-[(2-hydroxyethyl)-methyl-karbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin

Do roztoku 3-*terc.*butyldifenylsilyloxy-1-(4-{[2-(*terc.*butyldifenylsilyloxy)ethyl]methylkarbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (2,24 g, 3,05 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 40(2)) v bezvodém tetrahydrofuranu (70 ml) byl přidán roztok 1,0M tetra-*n*-butylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu (7,32 ml, 7,32 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána v ledové lázni 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát : methanolu (20 : 1) → ethylacetát : methanolu (15 : 1) jako eluentu za vzniku 3-hydroxy-1-{4-[(2-hydroxyethyl)-methyl-karbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (833 mg, výtěžek 94%) jako bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,18 (1H, s), 4,86 až 4,74 (1H, m), 4,29 (2H, t, J= 8,4 Hz), 3,94 (2H, dd, J= 8,4, 4,9 Hz), 3,86 (2H, t, J= 5,0 Hz), 3,65 (2H, t, J= 5,0 Hz), 3,07 (3H, s).

### (4) 1-(4-{[2-(*terc.*Butyldimethylsilyloxy)ethyl]-methyl-karbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)-3-hydroxyazetidin

Do roztoku 3-hydroxy-1-{4-[(2-hydroxyethyl)methylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (576 mg, 2,24 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 40(3)) v dimethylformamidu (29 ml) byl přidán *tert*.butyldimethylsilylchlorid (354 mg, 2,35 mmol) a imidazol (160 mg, 2,35 mmol) v ledové lázni a reakční směs byla míchána v ledové lázni 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Získaná organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití hexan : ethylacetátu (3 : 1) → ethylacetátu jako eluentu za vzniku 1-(4-{[2-(*tert*.butyldimethylsilyloxy)ethyl]methylkarbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)-3-hydroxyazetidinu (489 mg, výtěžek 60%) jako světle žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,11 (0,7H, s), 7,01 (0,3H, s), 4,87 až 4,76 (1H, m), 4,31 (2H, t, J= 8,3 Hz), 3,96 (2H, dd, J= 8,3, 4,5 Hz), 3,91 až 3,83 (1H, m), 3,79 (1H, d, J= 4,5 Hz), 3,74 (1H, d, J= 4,5 Hz), 3,66 až 3,52 (1H, m), 3,28 (0,9H, s), 3,11 (2,1H, s), 0,88 (9H, s), 0,05 (6H, d, J= 14,0 Hz).

(5) 1-(4-{[2-(*tert*.Butyldimethylsilyloxy)ethyl]-methyl-karbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)-3-methansulfonyloxyazetidin

Do roztoku 1-(4-{[2-(*tert*.butyldimethylsilyloxy)ethyl]methylkarbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)-3-hydroxyazetidinu (442 mg, 1,19 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 40(4)) v methylenchloridu (15 ml) byl přidán methansulfonylchlorid (0,12 ml, 1,49 mmol) a triethylamin (0,20 ml, 1,49 mmol) v ledové lázni. Směs byla míchána v ledové lázni 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití hexan : ethylacetátu (1 : 2) jako eluentu za vzniku 1-(4-{[2-(*tert*.butyldimethylsilyloxy)ethyl]methylkarbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)-3-methansulfonyloxyazetidinu (517 mg, výtěžek 97%) jako světle žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,18 (0,6H, s), 7,08 (0,4H, s), 5,45 až 5,35 (1H, m), 4,42 (2H, t, J= 8,7 Hz), 4,23 (2H, dd, J= 8,7, 3,7 Hz), 3,91 až 3,81 (1H, m), 3,81 až 3,74 (1H, m), 3,74 až 3,67 (1H, m), 3,62 až 3,53 (1H, m), 3,26 (1,2H, s), 3,09 (1,8H, s), 0,85 (9H, s), 0,01 (6H, s).

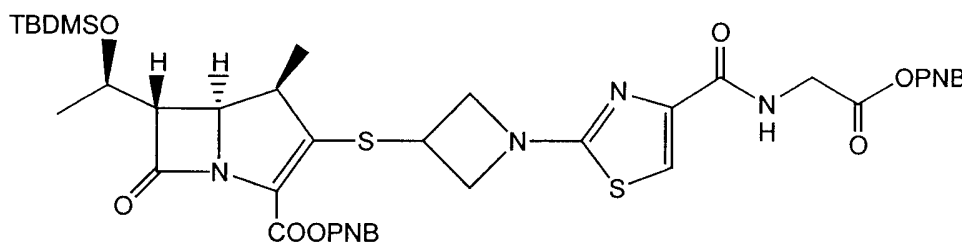
(6) 3-Acetylthio-1-(4-{[2-(*tert*.butyldimethylsilyloxy)ethyl]-methyl-karbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)azetidin

Do roztoku 1-(4-{[2-(*tert*.butyldimethylsilyloxy)ethyl]methylkarbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)-3-methansulfonylazetidinu (516 mg, 1,14 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 40(5)) v dimethylformamidu (15 ml) byl přidán thioacetát draselný (815 mg, 7,14 mmol) při teplotě místnosti. Směs byla míchána v olejové lázni (90°C) 3 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití hexan : ethylacetátu (1 : 2) jako eluentu za vzniku 3-acetylthio-1-(4-{[2-(*tert*.butyldimethylsilyloxy)ethyl]-methyl-karbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (279 mg, výtěžek 57%) jako světle hnědé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,08 (0,7H, s), 7,16 (0,4H, s), 4,52 (2H, t, J= 7,3 Hz), 4,48 až 4,39 (1H, m), 3,97 (2H, t, J= 7,3 Hz), 3,92 až 3,82 (1H, m), 3,78 (1H, d, J= 4,1 Hz), 3,75 (1H, d, J= 4,1 Hz), 3,66 až 3,50 (1H, m), 3,59 (0,9H, s), 3,92 (2,1H, s), 2,39 (3H, s), 0,88 (9H, d, J= 4,7 Hz), 0,04 (6H, d, J= 1,5 Hz).

#### Referenční příklad 41

p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(p-nitrobenzyloxykarbonylmethyl)karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-*tert*.butyldimethylsilyloxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát



(1) 1-(4-Allyloxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-*tert*.butyldifenylsilyloxyazetidin

Do roztoku 3-*tert*.butyldifenylsilyloxy-1-(4-karboxyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (6,73 g, 15,3 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 2(4)) v dimethylformamidu (330 ml) byl přidán allylbromid (1,59 ml, 18,4 mmol) a diisopropylethylaminu (3,21 ml, 18,4 mmol) při teplotě místnosti. Směs byla míchána v olejové lázni (80°C) 10 hodin. Po zkontrolování

doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (5 : 1) jako eluentu za vzniku 1-(4-allyloxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-*tert*.butyldifenylsilyloxyazetidinu (5,31 g, výtěžek 73%) jako hnědého oleje.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,63 až 7,59 (4H, m), 7,46 (1H, s), 7,47 až 7,36 (6H, m), 6,04 až 5,95 (1H, m), 5,40 až 5,35 (1H, m), 5,28 až 5,24 (1H, m), 4,80 až 4,78 (2H, m), 4,77 až 4,71 (1H, m), 4,16 (2H, dd,  $J=8,8, 6,6$  Hz), 4,06 (2H, dd,  $J=8,8, 4,4$  Hz), 1,06 (9H, s).

### (2) 1-(4-Allyloxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-hydroxyazetidin

Do roztoku 1-(4-allyloxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-*tert*.butyldifenylsilyloxyazetidinu (5,31 g, 11,1 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 41(1)) v bezvodém tetrahydrofuranu (266 ml) byl přidán roztok 1M tetrabutylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu (13,3 ml, 13,3 mmol) v ledové lázni. Směs byla míchána při teplotě místnosti přes noc. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetátu jako eluentu za vzniku 1-(4-allyloxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-hydroxyazetidinu (2,91 g, výtěžek 100%) jako světle hnědých krystalů.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,49 (1H, s), 6,06 až 5,96 (1H, m), 5,42 až 5,35 (1H, m), 5,29 až 5,24 (1H, m), 4,87 až 4,80 (1H, m), 4,79 (2H, d,  $J=5,9$  Hz), 4,38 (2H, t,  $J=8,8$  Hz), 4,02 (2H, dd,  $J=9,8, 3,9$  Hz), 2,52 až 2,37 (1H, br s).

### (3) 1-(4-Allyloxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methansulfonyloxyazetidin

Do roztoku 1-(4-allyloxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-hydroxyazetidinu (2,91 g, 11,1 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 41(2)) v methylenchloridu (146 ml) byl přidán methansulfonylchlorid (2,58 ml, 33,3 mmol) a triethylamin (4,67 ml, 33,3 mmol) v ledové lázni. Po míchání směsi v ledové lázni 10 minut byla směs míchána při teplotě místnosti 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhlčitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Do zbytku byl přidán ethylacetát a diisopropylether a směs byla filtrována a

výsledný zbytek byl promyt diisopropyletherem za vzniku 1-(4-allyloxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methansulfonyloxyazetidinu (2,71 g, výtěžek 77%) jako světle hnědých krystalů.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,55 (1H, s), 6,07 až 5,96 (1H, m), 5,45 až 5,35 (2H, m), 5,30 až 5,25 (1H, m), 4,81 (2H, dt, J=5,9, 1,5 Hz), 4,51 (2H, dd, J=11,0, 6,6, 1,5 Hz), 4,31 (2H, ddd, J=11,0, 4,4, 1,5 Hz), 3,10 (3H, s).

#### (4) 3-Acetylthio-1-(4-allyloxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin

Do roztoku 1-(4-allyloxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methansulfonyloxyazetidinu (2,70 g, 8,51 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 41(3)) v dimethylformamidu (135 ml) byl přidán thioacetát draselný (5,83 g, 51,1 mmol) při teplotě místnosti. Směs byla míchána v olejové lázni (80°C) 10 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (2 : 1) jako eluentu za vzniku 3-acetylthio-1-(4-allyloxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (1,61 g, výtěžek 63%) jako světle hnědé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,51 (1H, s), 6,06 až 5,96 (1H, m), 5,41 až 5,35 (1H, m), 5,29 až 5,26 (1H, m), 4,58 (2H, t, J=8,1 Hz), 4,47 až 4,40 (1H, m), 4,04 (2H, dd, J=9,5, 5,9 Hz), 2,36 (3H, s).

#### (5) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-6-[(R)-1-*terc.*butyldimethylsilyloxyethyl]-2-(difenylfosforyloxy)-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do roztoku p-nitrobenzyl(1R,5S,6S)-2-(difenylfosforyloxy)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (5,00 g, 8,41 mmol) v dimethylformamidu (250 ml) byl přidán *terc.*butyldimethylsilylchlorid (2,54 g, 16,8 mmol) a imidazol (1,14 g, 16,8 mmol) v ledové lázni a reakční směs byla míchána v ledové lázni 7 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl přidán methanol a výsledná směs byla míchána 30 minut. Reakční směs byla rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Získaná organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (3 : 1) jako eluentu za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-6-[(R)-1-*terc.*butyldimethylsilyloxyethyl]-2-(difenylfosforyloxy)-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (5,27 g, výtěžek 88%) jako světle žlutého oleje.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,14 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,56 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,39 až 7,29 (4H, m), 7,28 až 7,17 (6H, m), 5,34 (1H, d, J=13,9 Hz), 5,23 (1H, d, J=13,9 Hz), 4,24 (1H, dq, J=5,9, 5,9 Hz), 4,20 (1H, dd, J=10,3, 2,9 Hz), 3,43 (1H, dq, J=10,3, 7,3 Hz), 3,28 (1H, dd, J=5,9, 2,9 Hz), 1,23 (3H, d, J=5,9 Hz), 1,20 (3H, d, J=7,3 Hz), 0,86 (9H, s), 0,06 (6H, d, J=3,7 Hz).

(6) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-allyloxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-*terc*.butyldimethylsilyloxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do roztoku 3-acetylthio-1-(4-allyloxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (1,61 g, 5,40 mmol) (získaného v referenčním příkladu 41(4)) v dimethylformamidu (80 ml) byl přidán hydrazinacetát (596 mg, 6,47 mmol) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána 1,5 hodiny za stejných podmínek. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl roztok p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-6-[(R)-1-*terc*.butyldimethylsilyloxyethyl]-2-(difenylfosforyloxy)-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (3,83 g, 5,40 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 41(5)) v acetonitrilu (190 ml) přidán po kapkách do reakční směsi v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou.

Následně diisopropylethylamin (3,76 ml, 21,6 mmol) byl přidán do reakční směsi a směs byla míchána přes noc při postupném zvyšování teploty na teplotu místnosti. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Získaná organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného a promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (1 : 1) jako eluentu za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-allyloxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-*terc*.butyldimethylsilyloxyethyl]-1-methyl-karbapen-2-em-3-karboxylátu (3,73 g, výtěžek 97%) jako světle žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,21 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,65 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,53 (1H, s), 6,07 až 5,96 (1H, m), 5,45 (1H, d, J=13,9 Hz), 5,42 až 5,35 (1H, m), 5,30 až 5,25 (1H, m), 5,26 (1H, d, J=13,9 Hz), 4,80 (2H, d, J=5,1 Hz), 4,55 (2H, q, J=8,1 Hz), 4,32 až 4,22 (3H, m), 4,15 až 4,09 (3H, m), 3,26 (1H, dd, J=5,1, 2,9 Hz), 3,13 (1H, J=9,5, 7,3 Hz), 1,25 (3H, d, J=5,9 Hz), 1,24 (3H, d, J=7,3 Hz), 0,87 (9H, s), 0,08 (6H, d, J=5,1 Hz).

(7) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-karboxy-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-*terc*.butyldimethylsilyloxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do roztoku *p*-nitrobenzyl-(1*R*,5*S*,6*S*)-2-[1-(4-allyloxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(*R*)-1-*tert*.butyldimethylsilyloxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (3,73 g, 5,2 mmol) (získaného v referenčním příkladu 41(6)) v methylenchloridu (180 ml) byl přidán dimedone (1,46 g, 10,4 mmol), tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) (603 mg, 0,522 mmol) a trifenylfosfin (205 mg, 0,783 mmol) a směs byla míchána při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok chloridu sodného. Získaná organická vrstva byla sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát : methanolu (10 : 1) → methylenchloridu : methanolu (10 : 1) jako eluentu za vzniku *p*-nitrobenzyl-(1*R*,5*S*,6*S*)-2-[1-(4-karboxy-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(*R*)-1-*tert*.butyldimethylsilyloxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (1,91 g, výtěžek 54%) jako světle hnědé pevné látky.

Hmotnostní spektrum (FAB<sup>+</sup>): *m/z* : 675 [M+H]<sup>+</sup>

#### (8) *p*-Nitrobenzylester *N*-(*tert*.butoxykarbonyl)glycinu

Do roztoku *N*-(*tert*.butoxykarbonyl)glycinu (1,51 g, 8,62 mmol) v bezvodém methylenchloridu (75 ml) byl přidán *p*-nitrobenzylalkohol (2,63 ml, 17,2 mmol), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimidhydrochlorid (dále označován jako WSC) (3,3 g, 17,2 mmol) a 4-dimethylaminopyridin (106 mg, 0,87 mmol) v ledové lázni. Směs byla míchána při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou přes noc. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhlčitanu sodného. Získaná organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití hexan : ethylacetátu (2 : 1) jako eluentu za vzniku *p*-nitrobenzylesteru *N*-(*tert*.butoxykarbonyl)glycinu (2,67 g, výtěžek 100%) jako bílých krystalů.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,23 (2H, d, *J*=7,5 Hz), 7,53 (2H, d, *J*=7,5 Hz), 5,28 (2H, s), 5,02 (1H, br t, *J*=3,3 Hz), 4,00 (2H, d, *J*=3,3 Hz), 1,46 (9H, s).

#### (9) *p*-Nitrobenzyl-(1*R*,5*S*,6*S*)-2-{1-[4-(*p*-nitrobenzyloxykarbonylmethyl)karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(*R*)-1-*tert*.butyldimethylsilyloxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do roztoku *p*-nitrobenzylesteru *N*-(*tert*.butoxykarbonyl)glycinu (2,67 g, 8,62 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 41(8)) v 1,4-dioxanu (27 ml) byl přidán roztok



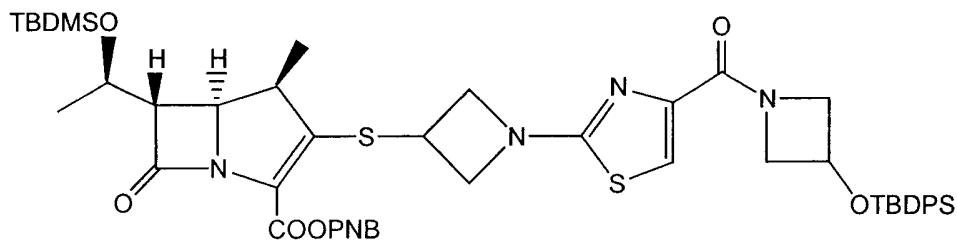
4N chlorovodíku v 1,4-dioxanu (27 ml) v ledové lázni. Reakční směs byla míchána při teplotě místnosti 4 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl přidán diethylether a reakční směs byla míchána 30 minut. Výsledná reakční směs byla filtrována a získaný zbytek byl promyt diethyletherem a sušen za vzniku hydrochloridu p-nitrobenzylesteru glycinu (1,59 g, výtěžek 75%) jako bílých krystalů.

Následně do suspenze p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-karboxy-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-*terc.*butyldimethylsilyloxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (207,4 mg, 0,31 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 41(7)) a hydrochloridu p-nitrobenzylesteru glycinu (116 mg, 0,47 mmol) (získaného jak je uvedeno výše) v dimethylformamidu (10,5 ml) byl přidán diethylfosforylkyanid (0,072 ml, 0,47 mmol) a triethylamin (0,14 ml, 1,00 mmol) v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou. Směs byla míchána při teplotě místnosti 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhlčitanu sodného. Získaná organická vrstva byla dostatečně promyta 0,5M vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití toluen : acetonitrilu (3 : 1) jako eluentu za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(p-nitrobenzyloxykarbonylmethyl)karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-*t*-butyldimethylsilyloxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (209,7 mg, výtěžek 77%) jako světle žlutého sirupu.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,23 (2H, d, J=8,8 Hz), 8,22 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,65 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,59 (1H, t, J=3,3 Hz), 7,54 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,47 (1H, s), 5,46 (1H, d, J=13,9 Hz), 5,30 (2H, s), 5,27 (1H, d, J=13,9 Hz), 4,51 (1H, t, J=8,3 Hz), 4,47 (1H, t, J=8,3 Hz), 4,37 až 4,23 (5H, m), 4,08 (1H, dd, J=8,3, 3,3 Hz), 4,06 (1H, dd, J=8,3, 3,3 Hz), 3,27 (1H, dd, J=6,2, 3,6 Hz), 3,16 (1H, dq, J=11,5, 8,8 Hz), 1,27 (3H, d, J=8,8 Hz), 1,25 (3H, d, J=8,8 Hz), 0,87 (9H, s), 0,09 (3H, s), 0,08 (3H, s).

#### Referenční příklad 42

p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(3-*terc.*butyldifenylsilyloxyazetidin-1-karbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-*terc.*butyldimethylsilyloxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát



(1) 1-Benzoyloxykarbonyl-3-*tert.*butyldifenylsilyloxyazetidin

Roztok 1-benzhydryl-3-hydroxyazetidinu (10 g, 41,8 mmol) v methanolu (300 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 10% palladium (10 g) na aktivním uhlí ve vodní lázni (50°C) 3 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována a zbytek promyt methanolem. Kombinovaný filtrát byl koncentrován za sníženého tlaku. Zbytek byl rozdělen mezi ethylacetát a destilovanou vodu. Organická vrstva byla koncentrována za sníženého tlaku a získaný zbytek sušen za sníženého tlaku. Výsledný surový produkt byl rozpuštěn ve směsi methylenchloridu (120 ml) a methanolu (120 ml), benzylesteru chloromové kyseliny (8,95 ml, 62,7 mmol) a pak byl přidán triethylamin (8,79 ml, 62,7 mmol) a směs byla míchána při teplotě místnosti přes noc. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Získaná organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití *n*-hexan : ethylacetátu (1 : 1) → ethylacetátu jako eluentu za vzniku 1-benzyloxykarbonyl-3-hydroxyazetidinu (1,91 g, výtěžek 22%).

Následně, do roztoku 1-benzyloxykarbonyl-3-hydroxyazetidinu (1,91 g, 9,22 mmol) v dimethylformamidu (96 ml) byl přidán *tert.*butyldifenylsilylchlorid (2,88 ml, 11,1 mmol) a imidazol (756 mg, 11,1 mmol) v ledové lázni. Výsledná směs byla míchána v ledové lázni 6 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití *n*-hexan : ethylacetátu (6 : 1) jako eluentu za vzniku 1-benzyloxykarbonyl-3-*tert.*butyldifenylsilyloxyazetidinu (4,04 g, výtěžek 98%) jako bezbarvého oleje.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,73 až 7,70 (1H, m), 7,60 až 7,56 (4H, m), 7,46 až 7,29 (10H, m), 5,07 (2H, s), 4,58 až 4,52 (1H, m), 4,01 (2H, m), 3,95 (2H, dd, J=9,8, 4,9 Hz), 1,05 (9H, s).

(2) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(3-*tert*.butyldifenylsilyloxyazetidin-1-karbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-*tert*.butyldimethylsilyloxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

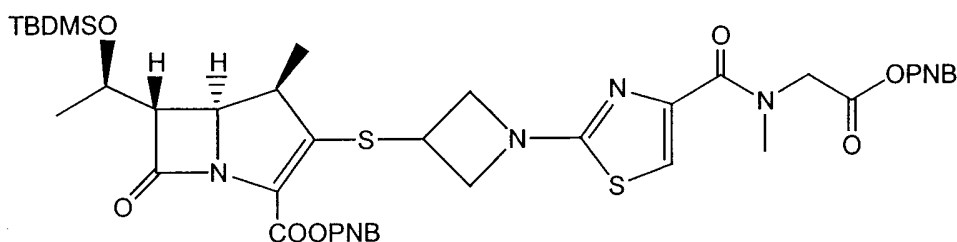
Roztok 1-benzoyloxykarbonyl-3-*tert*.butyldifenylsilyloxyazetidinu (4,04 g, 9,07 mmol) v methanolu (200 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 10% paladia na aktivním uhlí (4,04 g) při teplotě místnosti 1,5 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována a filtrát koncentrován za sníženého tlaku a získaný zbytek byl sušen za sníženého tlaku za vzniku 3-*tert*.butyldifenylsilyloxyazetidinu (2,70 g, výtěžek 96%) jako bezbarvého oleje.

Následně do roztoku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-karboxy-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-*tert*.butyldimethylsilyloxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (1,71 g, 2,53 mmol) a 3-*tert*.butyldifenylsilyloxyazetidinu (947 mg, 3,04 mmol) (získaného jak je uvedeno výše) v dimethylformamidu (86 ml) byl přidán diethylfosforylkyanid (461 µl, 3,04 mmol) a triethylamin (426 µl, 3,04 mmol) v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou. Směs byla míchána při teplotě místnosti 5,5 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Získaná organická vrstva byla dostatečně promyta 0,5M vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití toluen : acetonitrilu (4 : 1) jako eluentu za vzniku p-nitrobenzyl(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(3-*tert*.butyldifenylsilyloxyazetidin-1-karbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-*tert*.butyldimethylsilyloxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (789 mg, výtěžek 32%).

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,22 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,66 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,62 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,47 až 7,36 (6H, m), 7,39 (1H, s), 5,46 (1H, d, J=13,7 Hz), 5,27 (1H, d, J=13,7 Hz), 4,65 až 4,52 (2H, m), 4,50 až 4,42 (2H, m), 4,40 až 4,34 (1H, m), 4,32 až 4,26 (3H, m), 4,19 až 4,11 (1H, m), 4,06 až 4,00 (3H, m), 3,28 (1H, dd, J=4,9, 2,9 Hz), 3,18 (1H, dq, J=8,8, 7,8 Hz), 1,27 (3H, d, J=7,8 Hz), 1,26 (3H, d, J=5,9 Hz), 1,07 (9H, s), 0,87 (9H, s), 0,09 (6H, d, J=5,9 Hz).

#### Referenční příklad 43

p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(1-{4-[methyl-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)methyl-karbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-yl)thio-6-[(R)-1-*tert*.butyldimethylsilyloxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát



(1) (*tert*.Butoxykarbonylmethylamino)octová kyselina, p-nitrobenzylester

Do roztoku sarkosinu (3,56 g, 40 mmol) ve směsi methanolu (180 ml) a destilované vody (90 ml) byl přidán 1M vodný roztok hydroxidu sodného (80 ml) v ledové lázni a směs byla míchána při teplotě místnosti 1,5 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce, Dowex-50W byl přidán v ledové lázni pro upravení pH reakční směsi na 5 až 4. Reakční směs byla filtrována a filtrát koncentrován za sníženého tlaku za vzniku (*tert*.butoxykarbonyl-methyl-amino)octové kyseliny (7,57 g) jako surového produktu.

Následně do roztoku (*tert*.butoxykarbonyl-methyl-amino)octové kyseliny (2,52 g, 13,3 mmol) a p-nitrobenzylalkohol (4,07 g, 26,6 mmol) v methylenchloridu (125 ml) byl přidán WSC (5,10 g, 26,6 mmol) a 4-dimethylaminopyridin (252 mg, 1,33 mmol) v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána při teplotě místnosti přes noc. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití hexan : ethylacetátu (1 : 1) jako eluentu za vzniku (t-butoxykarbonyl-methyl-amino)octové kyseliny, p-nitrobenzylesteru (4,30 g, výtěžek 88%) jako světle žlutého oleje.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8,28 až 8,29 (2H, m), 7,58 až 7,47 (2H, m), 5,72 (2H, d,  $J = 2,2$  Hz), 4,07 (1,2H, s), 3,99 (0,8H, s), 2,95 (3H, d,  $J = 5,8$  Hz), 1,47 (5,4H, s), 1,39 (3,6H, s).

(2) Hydrochlorid p-nitrobenzylesteru sarkosinu

Do roztoku (*tert*.butoxykarbonyl-methyl-amino)octové kyseliny, p-nitrobenzylesteru (4,30 g, 13,3 mmol) (získané podle popisu v referenčním příkladu 43(1)) byl přidán roztok 4N chlorovodíku v 1,4-dioxanu (4,3 ml) v ledové lázni a směs byla míchána při teplotě místnosti 2,5 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl přidán diethylether a reakční směs byla míchána 30 minut. Výsledná reakční směs byla filtrována a získaný zbytek byl promyt diethyletherem a sušen za vzniku hydrochloridu p-nitrobenzylesteru sarkosinu (3,04 g, výtěžek 88%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8,32 až 8,23 (2H, m), 7,72 až 7,60 (2H, m), 5,42 (2H, s), 4,08 (2H, s), 2,77 (3H, s).

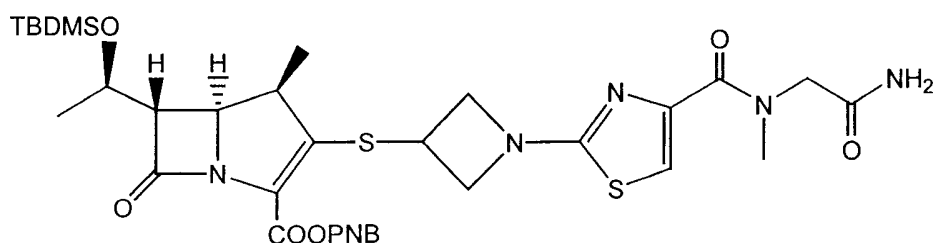
(3) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(1-{4-[methyl-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)methylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-yl)thio-6-[(R)-1-(*tert*.butyldimethylsilyloxy)ethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do suspenze p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-karboxy-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-*tert*.butyldimethylsilyloxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (1,00 g, 1,51 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 41(7)) a hydrochloridu p-nitrobenzylesteru sarkosinu (590 mg, 2,26 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 43(2)) v dimethylformamidu (30 ml) byl přidán diethylfosforylkyanid (0,37 ml, 2,26 mmol) a triethylamin (0,95 ml, 6,80 mmol) v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou. Směs byla míchána při teplotě místnosti 3 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Získaná organická vrstva byla dostatečně promyt 0,5M vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití hexan : ethylacetátu (1 : 1) → ethylacetátu jako eluentu za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(1-{4-[methyl-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)methylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-yl)thio-6-[(R)-1-(*tert*.butyldimethylsilyloxy)ethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (997 mg, výtěžek 76%).

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,29 až 8,15 (4H, m), 7,71 až 7,62 (2H, m), 7,58 až 7,42 (2H, m), 7,40 (0,6H, s), 7,25 (0,4H, s), 5,46 (1H, d, J= 13,8 Hz), 5,34 až 5,22 (3H, m obsahující 5,26 (1H, d, J= 13,9 Hz)), 4,63 (1H, s), 4,57 až 4,45 (1H, m), 4,27 (2H, t, J= 9,6 Hz), 4,26 (2H, t, J= 9,6 Hz), 3,89 (1H, dd, J= 7,7, 5,8 Hz), 3,36 (1,2H, s), 3,15 (1,8H, s), 3,26 (1H, dd, J= 5,0, 2,6 Hz), 1,25 (6H, d, J= 7,2 Hz), 0,86 (9H, s), 0,08 (6H, d, J= 5,0 Hz).

#### Referenční příklad 44

p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(1-{4-[methyl-(karbamoyl)methylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-yl)thio-6-[(R)-1-*tert*.butyldimethylsilyloxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát



(1) Karbamoylmethylmethylkarbamová kyselina, *terc.*butylester

Do roztoku (*terc.*butoxykarbonylmethylamino)octové kyseliny (5,03 g, 26,6 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 43(1)) v methylenchloridu (250 ml) byl přidán 1-hydroxybenzotriazol (7,19 g, 53,2 mmol), WSC (10,2 g, 53,2 mmol) a 4-dimethyl-aminopyridin (325 mg, 2,66 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou 2 dny. Po zkontrolování doběhnutí reakce, 28% vodný roztok amoniaku byl přidán a reakční směs byla míchána 30 minut. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití methylenchloridu : methanol (10 : 1) jako eluentu za vzniku karbamoylmethylmethylkarbamové kyseliny, *terc.*butylesteru (848 mg, výtěžek 17%) jako světle žlutého oleje.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 3,87 (2H, s), 2,96 (3H, s), 1,47 (9H, s).

(2)p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(1-{4-[methyl-(karbamoyl)methyl-karbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-yl)thio-6-[(R)-1-*terc.*butyldimethylsilyloxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do roztoku karbamoylmethylmethylkarbamové kyseliny, *terc.*butylesteru (848 mg, 4,50 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 44(1)) v 1,4-dioxanu (8,50 ml) byl přidán roztok 4N chlorovodíku v 1,4-dioxanu (8,50 ml) v ledové lázni a směs byla míchána při teplotě místnosti 2,5 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl pak přidán diethylether a reakční směs byla míchána 30 minut. Výsledná reakční směs byla filtrována a získaný zbytek byl promyt diethyletherem a sušen za vzniku 2-methylaminoacetamidhydrochloridu (421 mg, výtěžek 75%).

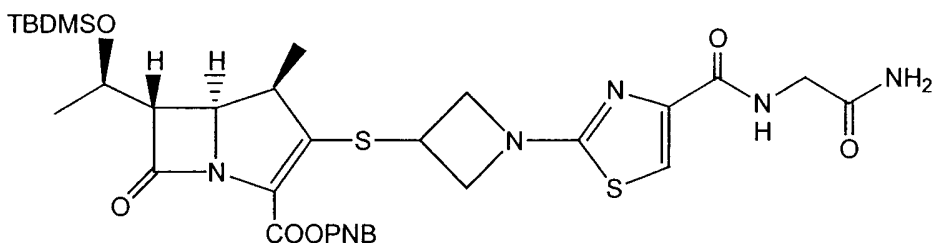
Následně do suspenze p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-karboxy-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-*terc.*butyldimethylsilyloxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (1,00 g, 1,51 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 41(7)) a 2-methylaminoacetamidhydrochloridu (282 mg, 2,26 mmol) (získaného jak je uvedeno výše) v dimethylformamidu (30 ml) byl přidán diethylfosforylkyanid (0,37 ml, 2,26 mmol) a triethylamin (0,95 ml, 6,80 mmol) v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou. Směs byla míchána při teplotě místnosti 3,5 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Získaná organická vrstva byla dostatečně promyt 0,5M vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena

přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát → ethylacetát : methanolu (10 : 1) jako eluentu za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-(1-{4-[methyl-(karbamoyl)methyl-karbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-yl)thio-6-[(R)-1-(*terc.*butyldimethylsilyloxy)ethyl]-1-methyl-karbapen-2-em-3-karboxylátu (932 mg, výtěžek 84%).

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,22 (2H, d, J= 7,9 Hz), 7,65 (2H, d, J= 7,9), 7,35 (0,7H, s), 7,23 (0,3H, s), 5,46 (1H, d, J= 13,9 Hz), 5,26 (1H, d, J= 13,9 Hz), 4,62 = 4,40 (2H, m), 4,40 až 4,22 (3H, m), 4,20 (1H, s), 4,12 (2H, dd, J= 14,2, 7,1 Hz), 4,07 až 3,97 (1H, m), 4,04 (0,6H, br s), 3,27 (1H, dd, J= 5,0, 2,8 Hz), 3,15 (1H, dq, J= 9,5, 7,3 Hz), 3,11 (2,4H, br s), 1,25 (6H, d, J= 5,8 Hz), 0,87 (9H, s), 0,08 (6H, d, J= 5,0 Hz).

#### Referenční příklad 45

p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(karbamoylmethyl)karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-*terc.*butyldimethylsilyloxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát



#### (1) (Karbamoylmethyl)karbamová kyselina, *terc.*butylester

Do roztoku N-(*terc.*butoxykarbonyl)glycinu (3,01 g, 17,2 mmol) v bezvodém methylenchloridu (150 ml) byl přidán 1-hydroxybenzotriazol (4,63 g, 34,3 mmol), WSC (6,60 g, 34,4 mmol) a 4-dimethylaminopyridin (210 mg, 1,72 mmol) v ledové lázni. Směs byla míchána při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou přes noc. Po zkontrolování doběhnutí reakce, 28% vodný roztok amoniaku byl přidán a výsledná směs byla míchána 15 minut. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi methylenchloridu a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva byla sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát : methanolu (10 : 1) jako eluentu za vzniku (karbamoylmethyl)karbamové kyseliny, *terc.*butylesteru (717,7 mg, výtěžek 24%) jako bezbarvého průhledného sirupu.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 6,202 (1H, br s), 5,763 (1H, br s), 5,267 (1H, br t, J až 5,1 Hz), 3,820 (2H, d, J=5,1 Hz), 1,456 (9H, s).

(2) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(karbamoylmethyl)karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-*terc.*butyldimethylsilyloxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do roztoku (karbamoylmethyl)karbamové kyseliny, *terc.*butylesteru (717,2 mg, 4,12 mmol) (získané podle popisu v referenčním příkladu 45(1)) v 1,4-dioxanu (7,2 ml) byl přidán roztok 4N chlorovodíku v 1,4-dioxanu (7,2 ml) v ledové lázni. Reakční směs byla míchána při teplotě místnosti přes noc. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl pak přidán diethylether a reakční směs byla míchána 30 minut. Výsledná reakční směs byla filtrována a získaný zbytek byl promyt diethyletherem a sušen za vzniku glycinamidhydrochloridu (389 mg, výtěžek 86%) jako bílých krystalů.

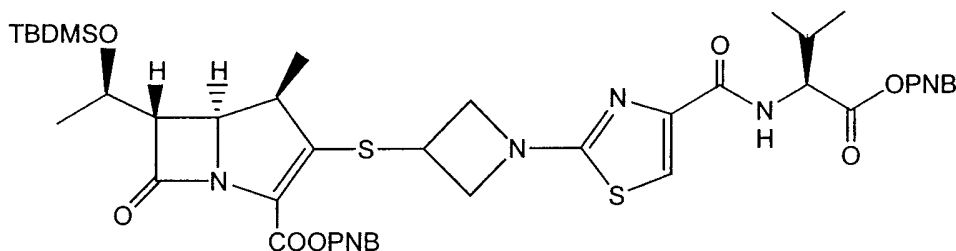
Následně do suspenze p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-karboxy-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-*terc.*butyldimethylsilyloxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (566,6 mg, 0,85 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 41(7)) a glycinamidhydrochloridu (154,3 mg, 1,40 mmol) (získaného jak je uvedeno výše) v dimethylformamidu (28,0 ml) byl přidán diethylfosforylkyanid (0,2 ml, 1,32 mmol) a triethylamin (0,36 ml, 2,6 mmol) v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou. Směs byla míchána při teplotě místnosti 5 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Získaná organická vrstva byla dostatečně promyt 0,5M vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití toluen : acetonitrilu (2 : 3) jako eluentu za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(karbamoylmethyl)karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-*terc.*butyldimethylsilyloxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (428,6 mg, výtěžek 70%) jako světle žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,21 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,70 (1H, t, J=5,3 Hz), 7,65 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,46 (1H, s), 6,15 (1H, br s), 5,46 (1H, d, J=13,4 Hz), 5,43 (1H, br s), 5,27 (1H, d, J=13,4 Hz), 4,52 (1H, t, J=8,3 Hz), 4,50 (1H, t, J=8,3 Hz), 4,345 až 4,24 (3H, m), 4,12 až 4,04 (4H, m), 3,265 (1H, dd, J=5,1, 2,7 Hz), 3,155 (1H, dq, J=9,4, 7,0 Hz), 1,264 (3H, d, J=7,0 Hz), 1,22 (3H, d, J=4,8 Hz), 0,86 (9H, s), 0,09 (3H, s), 0,08 (3H, s).

#### Referenční příklad 46

p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-[4-((1S)-2-methyl-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)-propylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-*terc.*butyldimethylsilyloxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát





(1) p-Nitrobenzylester N-(*tert*.butoxykarbonyl)-L-valinu

Do roztoku N-(*tert*.butoxykarbonyl)-L-valinu (2,50 g, 11,5 mmol) v methylenchloridu (125 ml) byl přidán p-nitrobenzylalkohol (3,52 g, 23,0 mmol), WSC (4,41 g, 23,0 mmol) a 4-dimethylaminopyridin (140 mg, 1,15 mmol) v ledové lázni. Směs byla míchána při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou 4,5 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (2 : 1) jako eluentu za vzniku N-(*tert*.butoxykarbonyl)-L-valinu, p-nitrobenzylesteru (3,07 g, výtěžek 76%) jako bílých krystalů.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8,23 (2H, d,  $J=8,8$  Hz), 7,53 (2H, d,  $J=8,8$  Hz), 5,26 (2H, d,  $J=5,1$  Hz), 5,00 až 4,94 (1H, m), 2,21 až 2,10 (1H, m), 1,45 (9H, s), 0,97 (3H, d,  $J=7,3$  Hz), 0,88 (3H, d,  $J=6,6$  Hz).

(2) L-Valin-p-nitrobenzylalkoholhydrochlorid

Do roztoku N-(*tert*.butoxykarbonyl)-L-valinu, p-nitrobenzylesteru (3,07 g, 8,71 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 46(1)) v 1,4-dioxanu (31 ml) byl přidán roztok 4N chlorovodíku v 1,4-dioxanu (31 ml) v ledové lázni a směs byla míchána při teplotě místnosti přes noc. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs koncentrována za sníženého tlaku, to obtained residue byl přidán ethylacetát a směs byla filtrována. Výsledný zbytek byl promyt ethylacetátem a sušen za vzniku hydrochloridu p-nitrobenzylesteru L-valinu (2,21 g, výtěžek 88%).

Elementární analýza:

Observed value : C, 48,77 % H, 5,63 % N, 9,49 % Cl, 12,38 %

Vypočítána value : C, 49,92 % H, 5,93 % N, 9,7 0% Cl, 12,28 %

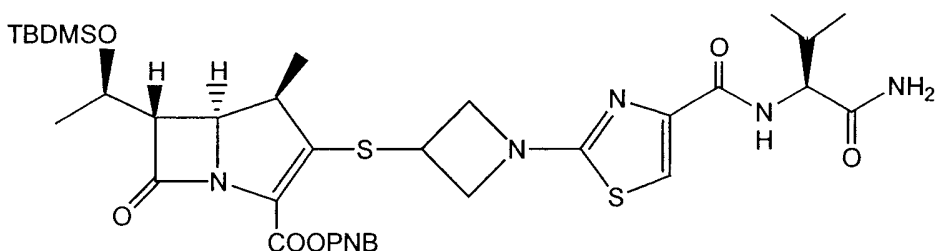
(3) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-[4-((1S)-2-methyl-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)-propylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-*terc*.butyldimethylsilyloxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do roztoku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-karboxy-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-*terc*.butyldimethylsilyloxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (1,00 g, 1,48 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 41(7)) a hydrochloridu p-nitrobenzylesteru L-valinu (514 mg, 1,78 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 46(2)) v dimethylformamidu (50 ml) byl přidán diethylfosforylkyanid (275  $\mu$ l, 1,78 mmol) a diisopropylethylaminu (620  $\mu$ l, 3,56 mmol) v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou. Směs byla míchána při teplotě místnosti 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Získaná organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (2 : 1  $\rightarrow$  1 : 1) jako eluentu za vzniku p-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-[4-((1S)-2-methyl-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)-propylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-*terc*.butyldimethylsilyloxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (1,15 g, výtěžek 86%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8,23 (2H, d,  $J=8,8$  Hz), 8,21 (2H, d,  $J=8,8$  Hz), 7,65 (2H, d,  $J=8,8$  Hz), 7,58 až 7,55 (1H, br s), 7,54 (2H, d,  $J=8,8$  Hz), 7,45 (1H, s), 5,46 (1H, d,  $J=13,9$  Hz), 5,28 (2H, s), 5,27 (1H, d,  $J=13,9$  Hz), 4,74 (1H, dd,  $J=9,5, 5,9$  Hz), 4,51 (2H, t,  $J=8,8$  Hz), 4,33 až 4,24 (3H, m), 4,08 (2H, dd,  $J=8,8, 5,9$  Hz), 3,27 (1H, dd,  $J=5,1, 2,9$  Hz), 3,17 (1H, dq,  $J=9,5, 7,3$  Hz), 2,33 až 2,24 (1H, m), 1,26 (3H, d,  $J=7,3$  Hz), 1,25 (3H, d,  $J=5,9$  Hz), 1,01 (3H, d,  $J=6,6$  Hz), 0,97 (3H, d,  $J=7,3$  Hz), 0,87 (9H, s), 0,09 (6H, d,  $J=5,1$  Hz).

#### Referenční příklad 47

p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-[4-((1S)-1-karbamoyl-2-methylpropylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-*terc*.butyldimethylsilyloxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát



(1) (1S)-1-Karbamoyl-2-methylkarbamová kyselina, *terc.*butylester

Do roztoku N-(*terc.*butoxykarbonyl)-L-valinu (3,00 g, 13,8 mmol) v bezvodém methylenchloridu (150 ml) byl přidán 1-hydroxybenzotriazol (3,73 g, 27,6 mmol), WSC (5,29 g, 27,6 mmol) a 4-dimethylaminopyridin (169 mg, 1,38 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou 3 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce, 28% vodný roztok amoniaku byl přidán a reakční směs byla míchána 30 minut. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití methylenchloridu : methanol (9 : 1) jako eluentu za vzniku (1S)-1-karbamoyl-2-methylkarbamové kyseliny, *terc.*butylesteru (2,81 g, výtěžek 94%) jako bílých krystalů.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 5,93 až 5,84 (1H, br s), 5,45 až 5,36 (1H, br s), 5,06 až 5,00 (1H, br s), 3,98 až 3,91 (1H, m), 2,21 až 2,12 (1H, m), 1,45 (9H, s), 0,99 (3H, d, J=6,6 Hz), 0,94 (3H, d, J=6,6 Hz).

(2) 2-Amino-3-methylbutyramidhydrochlorid

Do roztoku 1-karbamoyl-2-methylkarbamové kyseliny, *terc.*butylesteru (2,81 g, 13,0 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 47(1)) v 1,4-dioxanu (28 ml) byl přidán roztok 4N chlorovodíku v 1,4-dioxanu (28 ml) v ledové lázni a směs byla míchána při teplotě místnosti přes noc. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl přidán ethylacetát byla reakční směs filtrována a získaný zbytek promyt ethylacetátem a sušen za vzniku (2S)-2-amino-3-methylbutyramidhydrochloridu (1,94 g, výtěžek 98%).

Elementární analýza:

Observed value : C, 39,21 % H, 8,34 % N, 18,31 % Cl, 23,38 %

Vypočítána value : C, 39,35 % H, 8,59 % N, 18,35 % Cl, 23,23 %

(3) p-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-[4-((1S)-1-karbamoyl-2-methyl-propylkarbamoyl)-1,3-

-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-*terc*.butyldimethylsilyloxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Do roztoku *p*-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[1-(4-karboxy-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-*terc*.butyldimethylsilyloxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (1,00 g, 1,48 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 41(7)) a L-valinamidhydrochloridu (272 mg, 1,78 mmol) získaného podle popisu v referenčním příkladu 47(2) v dimethylformamidu (50 ml) byl přidán diethylfosforylkyanid (275  $\mu$ l, 1,78 mmol) a diisopropylethylaminu (620  $\mu$ l, 3,56 mmol) v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou. Směs byla míchána při teplotě místnosti 2,5 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Získaná organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití *n*-hexan : ethylacetátu (1 : 3)  $\rightarrow$  methylenchloridu : ethylacetát (3 : 1) jako eluentu za vzniku *p*-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-{1-[4-((1S)-1-karbamoyl-2-methylpropylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-*terc*.butyldimethylsilyloxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (934 mg, výtěžek 82%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8,22 (2H, d,  $J=8,8$  Hz), 7,65 (2H, d,  $J=8,8$  Hz), 7,61 až 7,56 (1H, br d,  $J=9,5$  Hz), 7,43 (1H, s), 6,06 až 6,00 (1H, br s), 5,46 (1H, d,  $J=13,9$  Hz), 5,42 až 5,37 (1H, br s), 5,27 (1H, d,  $J=13,9$  Hz), 4,50 (1H, dt,  $J=8,1,4,4$  Hz), 4,36 (1H, dd,  $J=8,8, 6,6$  Hz), 4,32 až 4,25 (3H, m), 4,08 (2H, dd,  $J=8,1, 5,1$  Hz), 3,27 (1H, dd,  $J=5,1, 2,2$  Hz), 3,16 (1H, dq,  $J=9,5, 7,3$  Hz), 2,34 až 2,24 (1H, m), 1,26 (3H, d,  $J=7,3$  Hz), 1,25 (3H, d,  $J=6,6$  Hz), 1,03 (3H, d,  $J=6,6$  Hz), 1,01 (3H, d,  $J=6,6$  Hz), 0,87 (9H, s), 0,08 (6H, d,  $J=4,4$  Hz).

#### Referenční příklad 48

3-Acetylthio-1-{4-[isopropyl-(*p*-nitrobenzyloxykarbonylmethyl)-karbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin

(1) (*terc*.Butoxykarbonyl-isopropyl-amino)octová kyselina, methyl ester

Do roztoku hydrochloridu methylesteru glycinu (3,03 g, 24,1 mmol) v methanolu (150 ml) byl přidán triethylaminu (3,4 ml, 24,4 mmol) a aceton (17,7 ml, 241,1 mmol) a směs byla míchána ve vodní lázni (50°C) 1,5 hodiny. Následně byl přidán kyanoborohydrid sodný (3,03 g, 48,2 mmol) v ledové lázni a roztok 10% chlorovodíku v methanol byl přidán do reakční směsi pro upravení pH reakční směsi na 3 až 4 a výsledná reakční směs byla míchána 30 minut. Po

zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs koncentrována za sníženého tlaku a zbytek byl sušen za sníženého tlaku. Do suspenze získaného surového produktu ve směsi methanolu (45 ml) a methylenchloridu (90 ml) byl přidán di-*terc.*butoxykarbonový anhydrid (10,5 g, 48,1 mmol) a triethylamin (13,5 ml, 96,9 mmol) v ledové lázni a reakční směs byla míchána při teplotě místnosti přes noc. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok chloridu sodného. Získaná organická vrstva byla sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití toluen : ethylacetátu (5 : 1) jako eluentu za vzniku (*terc.*butoxykarbonylisopropylamino)octové kyseliny, methylesteru (3,93 g, výtěžek 70%) jako bezbarvého průhledného sirupu.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 4,54 až 4,40 (0,6H, m), 4,24 až 4,10 (0,4H, m), 3,86 (0,8H, s), 3,74 (1,2H, s), 3,72 (3H, s), 1,48 (3,6H, s), 1,42 (5,4H, s), 1,11 (2,4H, d, J=7,7 Hz), 1,09 (3,6H, d, J=7,7 Hz).

#### (2) (*terc.*Butoxykarbonylisopropylamino)octová kyselina, p-nitrobenzylester

Do roztoku (*terc.*butoxykarbonylisopropylamino)octové kyseliny, methylesteru (5,59 g, 24,2 mmol) ve směsi methanolu (112 ml) a destilované vody (56 ml) byl přidán 1M vodný roztok hydroxidu sodného (37 ml) v ledové lázni a směs byla míchána při teplotě místnosti 7 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce, Dowex-50W byl přidán v ledové lázni pro upravení pH reakční směsi na 5 až 4. Reakční směs byla filtrována a filtrát koncentrován za sníženého tlaku za vzniku (*terc.*butoxykarbonyl-isopropyl-amino)octové kyseliny (5,25 g) jako surového produktu.

Následně, do roztoku (*terc.*butoxykarbonylisopropylamino)octové kyseliny (2,05 g, 9,44 mmol) a p-nitrobenzylalkoholu (2,89 g, 18,9 mmol) v methylenchloridu (100 ml) byl přidán WSC (3,62 g, 18,9 mmol) a 4-dimethylaminopyridin (120 mg, 0,98 mmol) v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána při teplotě místnosti přes noc. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití hexan : ethylacetátu (5 : 2) jako eluentu za vzniku (*terc.*butoxykarbonyl-isopropyl-amino)octové kyseliny, p-nitrobenzylesteru (1,93 g, výtěžek 58%) jako světle žlutého průhledného sirupu.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,24 (1H, d, J=8,0 Hz), 8,22 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,53 (2H, d, J=8,0 Hz), 5,26 (2H, s), 4,54 až 4,42 (0,5H, m), 4,28 až 4,16 (0,5H, m), 3,94 (1H, s), 3,84 (1H, s), 1,48 (4,5H, s), 1,36 (4,5H, s), 1,12 (3H, d, J=7,7 Hz), 1,10 (3H, d, J=7,7 Hz).

## (3) Hydrochlorid p-nitrobenzylesteru (isopropylamino)octové kyseliny

Do roztoku (*tert.*butoxykarbonylisopropylamino)octové kyseliny, p-nitrobenzylesteru (1,93 g, 5,48 mmol) v 1,4-dioxanu (20 ml) byl přidán roztok 4N chlorovodíku v 1,4-dioxanu (20 ml) v ledové lázni a směs byla míchána při teplotě místnosti přes noc. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl pak přidán diethylether reaction směs byla míchána 30 minut a filtrována a získaný zbytek byl promyt diethyletherem a sušen za vzniku hydrochloridu p-nitrobenzylesteru (isopropylamino)octové kyseliny (1,50 g, výtěžek 95%) jako bílých krystalů.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,26 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,67 (2H, d, J=8,8 Hz), 5,43 (2H, s), 4,11 (2H, s), 3,50 až 3,40 (1H, m), 1,34 (6H, d, J=5,9 Hz).

(4) 3-*tert.*Butyldifenylsilyloxy-1-{4-[isopropyl-(p-nitrobenzyloxykarbonylmethyl)karbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin

Do roztoku hydrochloridu p-nitrobenzylesteru (isopropylamino)octové kyseliny, (500 mg, 1,73 mmol) (získané podle popisu v referenčním příkladu 48(3)) a 3-*tert.*butyldifenylsilyloxy-1-(4-karboxyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (506 mg, 1,15 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 2(4)) v dimethylformamidu (15 ml) byl přidán diethylfosforylkyanid (0,28 ml, 1,73 mmol) a triethylamin (0,60 ml, 4,32 mmol) v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou. Směs byla míchána při teplotě místnosti 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Získaná organická vrstva byla dostatečně promyt 0,5M vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití hexan : ethylacetátu (1 : 1) jako eluentu za vzniku 3-*tert.*butyldifenylsilyloxy-1-{4-[isopropyl-(p-nitrobenzyloxykarbonylmethyl)karbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (578 mg, výtěžek 75%) jako světle žlutého sirupu.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,28 až 8,18 (2H, m), 7,70 až 7,30 (12H, m), 7,38 (0,4H, br s), 7,10 (0,6H, br s), 5,29 (0,8H, br s), 5,16 (1,2H, br s), 5,04 až 4,44 (3H, m), 4,20 až 3,85 (5H, m), 1,17 (6H, br s), 1,06 (9H, br s).

## (5) 3-Hydroxy-1-{4-[isopropyl-(p-nitrobenzyloxykarbonylmethyl)karbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin

Do roztoku 3-*tert*.butyldifenylsilyloxy-1-{4-[isopropyl-(*p*-nitrobenzyloxykarbonylmethyl)karbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (1,81 g, 2,69 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 48(4)) v bezvodém tetrahydrofuranu (90 ml) byla přidána kyselina octová (0,18 ml, 3,23 mmol) a roztok 1,0M tetra-*n*-butylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu (3,23 ml, 3,23 mmol) v ledové lázni. Směs byla míchána v ledové lázni 2 hodiny. Po zkontrolování dobehnutí reakce byla reakční směs koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití methylenchloridu : ethylacetát (1 : 1) jako eluentu za vzniku 3-hydroxy-1-{4-[isopropyl-(*p*-nitrobenzyloxykarbonylmethyl)karbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (968 mg, výtěžek 83%) jako bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,22 (2H, d, J= 8,0 Hz), 7,55 (1H, d, J= 8,0 Hz), 7,42 (1H, d, J= 8,0 Hz), 7,39 (0,4H, s), 7,12 (0,6H, s), 5,29 (1,2H, br s), 5,22 (0,8H, br s), 5,03 až 4,89 (0,5H, m), 4,89 až 4,76 (1H, m), 4,59 (1H, br s), 4,32 (1H, t, J= 7,3 Hz), 4,22 až 4,02 (2H, m), 4,02 až 3,85 (1H, m), 3,85 (1H, m), 1,10 až 1,03 (6H, m).

(6) 1-{4-[Isopropyl-(*p*-nitrobenzyloxykarbonylmethyl)karbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}-3-methansulfonyloxyazetidin

Do roztoku 3-hydroxy-1-{4-[isopropyl-(*p*-nitrobenzyloxykarbonylmethyl)karbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (968 mg, 2,23 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 48(5)) v methylenchloridu (50 ml) byl přidán methansulfonylchlorid (0,42 ml, 5,34 mmol) a triethylamin (0,37 ml, 2,67 mmol) v ledové lázni. Reakční směs byla míchána v ledové lázni 2 hodiny. Po zkontrolování dobehnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Získaná organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití methylenchloridu : ethylacetátu (1 : 1) jako eluentu za vzniku 1-{4-[isopropyl-(*p*-nitrobenzyloxykarbonylmethyl)karbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}-3-methansulfonyloxyazetidinu (835 mg, výtěžek 73%) jako světle žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,22 (2H, d, J= 7,9 Hz), 7,55 (1H, d, J= 7,9 Hz), 7,48 (0,4H, br s), 7,43 (1H, d, J= 7,9 Hz), 7,26 (0,6H, br s), 5,51 až 5,16 (3H, m obsahující 5,29 (1,2H, s), 5,22 (0,8H, s)), 5,04 až 4,89 (0,4H, m), 4,89 až 4,72 (1H, m), 4,59 až 4,48 (1H, m), 4,48 až 4,37 (1H, m), 4,37 až 4,18 (2H, m), 4,18 až 3,96 (2H, m), 3,11 (3H, s), 1,30 až 1,17 (6H, m).

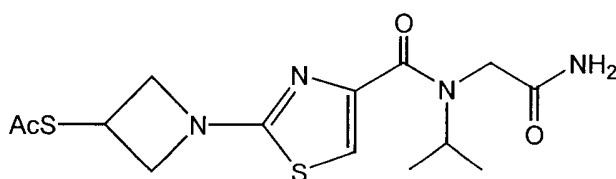
(7) 3-Acetylthio-1-{4-[isopropyl-(p-nitrobenzyloxykarbonylmethyl)karbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin

Do roztoku 1-{4-[isopropyl-(p-nitrobenzyloxykarbonylmethyl)karbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}-3-methansulfonyloxyazetidinu (835 mg, 1,63 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 48(6)) v dimethylformamidu (42 ml) byl přidán thioacetát draselný (1,12 g, 9,77 mmol) při teplotě místnosti. Směs byla míchána v olejové lázni (90°C) 7 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití hexan : ethylacetátu (1 : 1) jako eluentu za vzniku 3-acetylthio-1-{4-[isopropyl-(p-nitrobenzyloxykarbonylmethyl)karbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (312 mg, výtěžek 39%) jako světle hnědé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,21 (2H, d, J= 6,9 Hz), 7,55 (1H, d, J= 8,3 Hz), 7,44 (0,6H, br s), 7,43 (1H, d, J= 8,3 Hz), 7,17 (0,6H, br s), 5,19 (1,2H, s), 5,22 (0,8H, br s), 5,02 až 4,90 (0,6H, m), 4,90 až 4,78 (0,4H, m), 4,65 až 3,65 (7H, m), 2,36 (3H, br s), 1,40 - 1,18 (6H, m).

Referenční příklad 49

3-Acetylthio-1-[4-(karbamoylmethylisopropylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin



(1) Karbamoylmethyl-isopropyl-karbamová kyselina, *terc.* butylester

Do roztoku (t-buthoxykarbonylisopropylamino)octové kyseliny (3,20 mg, 14,7 mmol) (získané podle popisu v referenčním příkladu 48(2)) a 1-hydroxybenzotriazolu (4,0 g, 29,6 mmol) v methylenchloridu (150 ml) byl přidán WSC (5,6 g, 29,2 mmol) a 4-dimethyl-aminopyridin (200 mg, 1,64 mmol) v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou. Směs byla míchána při teplotě místnosti přes noc. Po zkontrolování doběhnutí reakce, 28% vodný roztok amoniaku (40 ml) byl přidán a výsledná směs byla míchána 30 minut. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi methylenchloridu a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva byla sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za



sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití methylenchloridu : methanol (10 : 1) jako eluentu za vzniku karbamoylmethylisopropylkarbamové kyseliny, *terc.*butylesteru (2,67 g, výtěžek 84%) jako bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 5,434 (1H, br s), 4,25 (1H, br s), 3,735 (2H, s), 1,478 (9H, s), 1,14 (6H, d, J=6,6 Hz).

### (2) 2-Isopropylaminoacetamidhydrochlorid

Do roztoku karbamoylmethylisopropylkarbamové kyseliny, *terc.*butylesteru (2,67 g, 12,3 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 49(1)) v 1,4-dioxanu (30 ml) byl přidán roztok 4N chlorovodíku v 1,4-dioxanu (30 ml) v ledové lázni a směs byla míchána při teplotě místnosti přes noc. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl přidán diethylether a reakční směs byla míchána 30 minut. Výsledná směs byla filtrována a zbytek byl promyt diethyletherem a sušen za sníženého tlaku za vzniku 2-isopropylaminoacetamidhydrochloridu (1,82 g, výtěžek 97%) jako bílých krystalů.

<sup>1</sup>H-NMR (500 M Hz, CD<sub>3</sub>OD): δ (ppm) 3,80 (2H, s), 3,46 až 3,38 (1H, m), 1,34 (6H, d, J=6,8 Hz)

### (3) 3-*terc.*Butyldifenylsilyloxy-1-[4-(karbamoylmethylisopropylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin

Do roztoku 2-isopropylamino-acetamidhydrochloridu (500 mg, 3,28 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 49(2)) a 3-*terc.*butyldifenylsilyloxy-1-(4-karboxyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (961 mg, 2,19 mmol) v dimethylformamidu (29 ml) byl přidán diethylfosforylkyanid (0,54 ml, 3,29 mmol) a triethylamin (1,15 ml, 8,19 mmol) v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou. Směs byla míchána při teplotě místnosti 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Získaná organická vrstva byla dostatečně promyt 0,5M vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetátu jako eluentu za vzniku 3-*terc.*butyldifenylsilyloxy-1-[4-(karbamoylmethylisopropylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidinu (1,18 g, výtěžek 100%) jako světle žlutého oleje.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,62 (4H, d,  $J = 6,6$  Hz), 7,52 až 7,36 (6H, m), 7,21 až 6,85 (1H, m), 4,80 až 4,72 (1H, m), 4,28 (1H, t,  $J = 7,3$  Hz), 4,24 (1H, t,  $J = 7,3$  Hz), 4,16 až 4,01 (2H, m), 4,01 až 3,88 (2H, m), 1,25 (6H, d,  $J = 6,7$  Hz), 1,07 (9H, br s).

(4) 1-[4-(Karbamoylmethylisopropylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]-3-hydroxyazetidin

Do roztoku 3-*tert*.butyldifenylsilyloxy-1-[4-(karbamoylmethylisopropylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidinu (6,52 g, 11,8 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 49(3)) v bezvodém tetrahydrofuranu (326 ml) byl přidán a 1,0M roztok tetra-*n*-butylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu (14,2 ml, 14,2 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána v ledové lázni 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát : methanolu (10 : 1) jako eluentu za vzniku 1-[4-(karbamoylmethylisopropylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]-3-hydroxyazetidinu (2,35 g, výtěžek 67%) jako bílé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,20 až 7,02 (0,6H, m), 7,02 až 6,80 (0,6H, m), 5,86 až 5,62 (0,4H, m), 5,62 až 5,32 (0,6H, m), 5,25 až 5,14 (0,3H, m), 4,90 až 4,75 (0,7H, m), 4,67 (0,7H, kvint.,  $J = 6,6$  Hz), 4,43 až 4,34 (0,4H, m), 4,34 až 4,22 (0,6H, m), 4,03 (2H, s), 4,00 až 3,91 (2H, m), 3,89 (0,3H, kvint.,  $J = 6,0$  Hz), 1,26 (6H, dd,  $J = 6,7, 2,4$  Hz).

(5) 1-[4-(Karbamoylmethylisopropylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]-3-methansulfonyloxyazetidin a 1-[4-(kyanomethylisopropylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]-3-methansulfonyloxyazetidin

Do roztoku 1-[4-(karbamoylmethylisopropylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]-3-hydroxyazetidinu (2,35 g, 7,88 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 49(4)) v methylenchloridu (120 ml) byl přidán methansulfonylchlorid (0,91 ml, 11,8 mmol) a triethylamin (1,66 ml, 11,8 mmol) v ledové lázni. Reakční směs byla míchána v ledové lázni 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Získaná organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát : methanolu (10 : 1) jako eluentu za vzniku 1-[4-(karbamoylmethylisopropylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]-3-methansulfonyloxyazetidinu (516 mg, výtěžek 17%) jako světle žluté pevné látky a 1-[4-(kyanomethylisopropylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]-3-methansulfonyloxyazetidinu (634 mg, výtěžek 22%) jako světle žluté pevné látky.

1-[4-(Karbamoylmethylisopropylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]-3-methansulfonyloxyazetidin

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,15 až 6,72 (1H, m), 5,65 až 5,15 (1H, m), 4,79 až 4,62 (1H, m), 4,44 (2H, t,  $J = 6,7$  Hz), 4,26 (2H, d,  $J = 6,7$  Hz), 4,05 (2H, m), 3,11 (3H, s), 1,26 (6H, m).

1-[4-(Kyanomethylisopropylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]-3-methansulfonyloxyazetidin

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,55 až 7,10 (1H, m), 5,50 až 5,38 (1H, m), 4,93 až 4,78 (1H, m), 4,60 až 4,00 (6H, m obsahující 4,51 (2H, t,  $J = 9,6$  Hz), 4,32 (2H, dd,  $J = 9,6, 3,7$  Hz)), 3,11 (3H, s), 1,31 (6H, d,  $J = 6,8$  Hz).

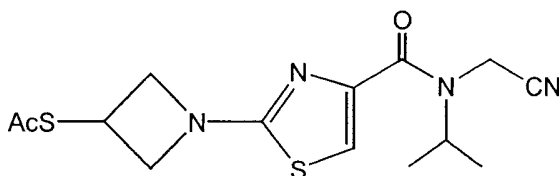
(6) 3-Acetylthio-1-[4-(karbamoylmethylisopropylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin

Do roztoku 1-[4-(karbamoylmethylisopropylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]-3-methansulfonyloxyazetidinu (516 mg, 1,37 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 49(5)) v dimethylformamidu (15 ml) byl přidán thioacetát draselný (939 mg, 8,22 mmol) při teplotě místnosti. Směs byla míchána v olejové lázni ( $90^\circ\text{C}$ ) 3 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát : methanolu (20 : 1) jako eluentu za vzniku 3-acetylthio-1-[4-(karbamoylmethylisopropylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidinu (347 mg, výtěžek 71%) jako světle hnědé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,45 až 6,72 (1H, m), 4,76 až 4,61 (1H, m), 4,51 (2H, t,  $J = 7,4$  Hz), 4,47 až 4,40 (1H, m), 4,40 (2H, s), 3,98 (2H, t,  $J = 7,4$  Hz), 2,37 (3H, s), 1,26 (6H, d,  $J = 6,8$  Hz).

Referenční příklad 50

3-Acetylthio-1-[4-(kyanomethylisopropylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin



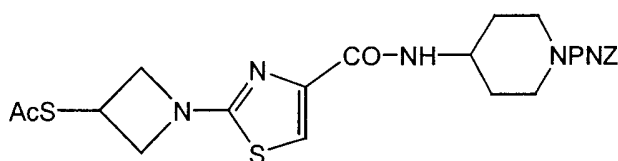
## (1) 3-Acetylthio-1-[4-(kyanomethylisopropyl-karbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin

Do roztoku 1-[4-(kyanomethylisopropylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]-3-methansulfonyl-oxyazetidinu (635 mg, 1,77 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 49(5)) v dimethylformamidu (19 ml) byl přidán thioacetát draselný (1,21 g, 10,6 mmol) při teplotě místnosti a reakční směs byla míchána v olejové lázni (90°C) 3 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Získaný zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití hexan : ethylacetátu (1 : 1) → ethylacetátu jako eluentu za vzniku 3-acetylthio-1-[4-(kyanomethylisopropyl-karbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]-azetidinu (344 mg, výtěžek 57%) jako světle hnědé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,58 až 7,18 (1H, m), 4,96 až 4,82 (1H, m), 4,82 až 4,10 (5H, m obsahující 4,54 (2H, t, J= 8,4 Hz), 4,50 až 4,40 (1H, m)), 4,01 (2H, t, J= 8,4 Hz), 2,36 (3H, s), 1,30 (6H, d, J= 6,8 Hz).

## Referenční příklad 51

3-Acetylthio-1-{4-[1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)-piperidin-4-ylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin



## (1) 4-Hydroxy-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)piperidin

Do roztoku 4-hydroxypiperidinhydrochloridu (3,0 g, 21,8 mmol) ve směsi methylenchloridu (90 ml) a pyridinu (15 ml) byl přidán p-nitrobenzylester chloromové kyseliny (15,4 g, 72,0 mmol) a triethylamin (13,1 ml, 93,8 mmol) v ledové lázni. Směs byla míchána při teplotě místnosti 3 dny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhlíčitanu sodného. Získaná organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za

použití n-hexan : ethylacetátu (1 : 1) → ethylacetátu jako eluentu za vzniku 4-hydroxy-1-(p-nitro-benzyloxykarbonyl)piperidinu (2,96 g, výtěžek 48%) jako světle žlutých krystalů.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,23 (2H, d, J=8,1 Hz), 8,51 (2H, d, J=8,1 Hz), 5,23 (2H, s), 3,98 až 3,87 (3H, m), 3,30 až 3,15 (2H, m), 1,96 až 1,85 (2H, m), 1,59 až 1,48 (2H, m).

#### (2) 4-Methansulfonyloxy-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)piperidin

Do roztoku 4-hydroxy-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)piperidinu (2,96 g, 14,8 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 51(1)) v methylenchloridu (90 ml) byl přidán methansulfonylchlorid (1,15 ml, 14,8 mmol) a triethylamin (2,07 ml, 14,8 mmol) v ledové lázni. Reakční směs byla ohřáta na teplotu místnosti za deset minut a míchána 6 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Získaný zbytek byl rekrystalizován z roztoku n-hexan : ethylacetátu (1 : 1) za vzniku 4-methansulfonyloxy-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)piperidinu (3,31 g, výtěžek 87%) jako světle žlutých krystalů.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,23 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,51 (2H, d, J=8,8 Hz), 5,23 (2H, s), 4,96 až 4,90 (1H, m), 3,79 až 3,72 (2H, m), 3,51 až 3,44 (2H, m), 3,05 (3H, s), 2,10 až 1,96 (2H, m), 1,92 až 1,84 (2H, m).

#### (3) 4-Azido-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)piperidin

Do roztoku 4-methansulfonyloxy-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)piperidinu (3,31 g, 9,24 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 51(2)) v dimethylformamidu (100 ml) byl přidán azid sodný (660 mg, 10,2 mmol) a směs byla míchána v olejové lázni (100°C) 3 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (3 : 1 → 1 : 1) jako eluentu za vzniku 4-azido-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)piperidinu (2,81 g, výtěžek 100%) jako světle žlutých krystalů.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,23 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,51 (2H, d, J=8,8 Hz), 5,22 (2H, s), 3,86 (2H, dt, J=13,9, 5,1 Hz), 3,68 až 3,62 (1H, m), 3,32 až 3,20 (2H, m), 1,98 až 1,85 (2H, m), 1,68 až 1,61 (2H, m).

(4) 4-Amino-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)piperidin

Do roztoku 4-azido-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)-piperidinu (2,81 g, 9,17 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 51(3)) v acetonitrilu (84 ml) byl přidán trifenyfosfin (2,53 g, 9,63 mmol) a směs byla míchána v olejové lázni (70°C) 3 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce dekahydrát síranu sodného (3,10 g, 9,63 mmol) byl přidán a reakční směs byla míchána 3 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována a rozdělena mezi methylenchlorid a 0,1M vodný roztok chlorovodíku. Do získané vodné vrstvy byl přidán methylenchlorid a hydrogenuhličitan sodný a vodná vrstva byla extrahována methylenchloridem. Získaná organická vrstva byla sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl sušen za sníženého tlaku za vzniku 4-amino-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)piperidinu (2,33 g, výtěžek 91%) jako světle žlutých krystalů.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,22 (2H, d, 8,8 Hz), 7,51 (2H, d, 8,8 Hz), 5,22 (2H, s), 4,18 až 4,06 (2H, m), 3,01 až 2,83 (2H, m), 1,88 až 1,80 (2H, m), 1,34 až 1,22 (2H, m).

(5) 3-*terc.*Butyldifenylloxy-1-{4-[1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)-piperidin-4-ylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin

Do roztoku 4-amino-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)piperidinu (382 mg, 1,37 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 51(4)) a 3-*terc.*butyldifenylsilyloxy-1-(4-karboxyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (500 mg, 1,14 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 2(4)) v dimethylformamidu (25 ml) byl přidán diethylfosforylkyanid (208 μl, 1,37 mmol) a triethylamin (192 μl, 1,37 mmol) v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou. Směs byla míchána při teplotě místnosti 1,5 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Získaná organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (1 : 1 → 1 : 3) jako eluentu za vzniku 3-*terc.*butyldifenylloxy-1-{4-[1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)-piperidin-4-ylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (574 mg, výtěžek 72%) jako světle žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,24 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,62 (4H, d, J=8,8 Hz), 7,54 až 7,38 (6H, m), 7,36 (1H, s), 7,09 až 7,04 (1H, br d, J=8,8 Hz), 5,23 (2H, s), 4,79 až 4,72 (1H, m), 4,22 až 4,04 (5H, m), 4,01 (2H, dd, J=8,8, 5,1 Hz), 3,08 až 2,97 (2H, m), 2,08 až 2,00 (2H, m), 1,55 až 1,42 (2H, m), 1,07 (9H, s).

(6) 3-Hydroxy-1-{4-[1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)-piperidin-4-ylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin

Do roztoku 3-*tert*.butyldifenyloxy-1-{4-[1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)-piperidin-4-ylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (570 mg, 0,820 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 51(5)) v bezvodém tetrahydrofuranu (17 ml) bylo přidáno dostatečně kyseliny octové (56  $\mu$ l, 0,984 mmol) a 1,0M roztok tetra-*n*-butylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu (984  $\mu$ l, 0,984 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána v ledové lázni 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhlčitanu sodného. Organická vrstva byla dostatečně promyta a nasycený vodný roztok hydrogenuhlčitanu sodného a a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití *n*-hexan : ethylacetátu (1 : 3)  $\rightarrow$  ethylacetát : methanolu (95 : 5) jako eluentu za vzniku 3-hydroxy-1-{4-[1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)-piperidin-4-ylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (360 mg, výtěžek 95%) jako bílé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8,23 (2H, d,  $J=8,8$  Hz), 7,51 (2H, d,  $J=8,8$  Hz), 7,39 (1H, s), 7,11 až 7,06 (1H, br d,  $J=8,1$  Hz), 5,23 (2H, s), 4,88 až 4,80 (1H, m), 4,32 (2H, dd,  $J=8,8, 6,6$  Hz), 4,24 až 4,04 (3H, m), 3,96 (2H, dd,  $J=9,5, 4,4$  Hz), 3,12 až 2,95 (2H, m), 2,37 až 2,32 (1H, d,  $J=5,9$  Hz), 2,04 až 1,99 (2H, m), 1,55 až 1,43 (2H, m).

(7) 3-Methansulfonyloxy-1-{4-[1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)-piperidin-4-ylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin

Do roztoku 3-hydroxy-1-{4-[1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)-piperidin-4-ylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (360 mg, 0,780 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 51(6)) v methylenchloridu (18 ml) byl přidán methansulfonylchlorid (181  $\mu$ l, 2,34 mmol) a triethylamin (328  $\mu$ l, 2,34 mmol) v ledové lázni. Po míchání směsi v ledové lázni 10 minut byla směs míchána při teplotě místnosti 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhlčitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát  $\rightarrow$  ethylacetát : methanolu (98 : 2) jako eluentu za vzniku 3-methansulfonyloxy-1-{4-[1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)-piperidin-4-ylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (390 mg, výtěžek 93%) jako světle žluté pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8,23 (2H, d,  $J=8,8$  Hz), 7,52 (2H, d,  $J=8,8$  Hz), 7,52 (1H, s), 7,06 až 7,02 (1H, br d,  $J=7,7$  Hz), 5,45 až 5,40 (1H, m), 5,23 (2H, s), 4,45 (2H, dd,  $J=10,3$ , 6,8 Hz), 4,27 (2H, dd,  $J=10,3$ , 4,3 Hz), 4,24 až 4,06 (3H, m), 3,11 (3H, s), 3,10 až 2,95 (2H, m), 2,07 až 2,00 (2H, m), 1,56 až 1,44 (2H, m).

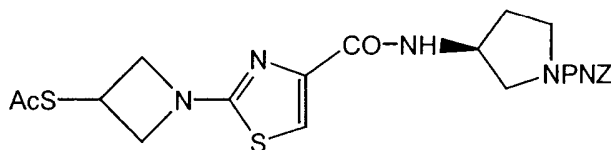
(8) 3-Acetylthio-1-{4-[1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)-piperidin-4-ylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin

Do roztoku 3-methansulfonyloxy-1-{4-[1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)-piperidin-4-ylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (390 mg, 0,723 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 51(7)) v dimethylformamidu (20 ml) byl přidán thioacetát draselný (496 mg, 4,34 mmol) při teplotě místnosti. Směs byla míchána v olejové lázni ( $80^\circ\text{C}$ ) přes noc. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (1 : 2)  $\rightarrow$  ethylacetátu jako eluentu za vzniku 3-acetylthio-1-{4-[1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)-piperidin-4-ylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (262 mg, výtěžek 70%) jako světle hnědé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8,23 (2H, d,  $J=8,1$  Hz), 7,51 (2H, d,  $J=8,1$  Hz), 7,41 (1H, s), 7,08 až 7,04 (1H, br d,  $J=7,8$  Hz), 5,23 (2H, s), 4,53 (2H, t,  $J=8,8$  Hz), 4,46 až 4,40 (1H, m), 4,22 až 4,04 (3H, m), 3,98 (2H, dd,  $J=8,8$ , 5,9 Hz), 3,12 až 2,96 (2H, m), 2,37 (3H, s), 2,06 až 2,00 (2H, m), 1,55 až 1,43 (2H, m).

#### Referenční příklad 52

3-Acetylthio-1-{4-[(3S)-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)-pyrrolidin-3-ylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin



(1) (3R)-3-Hydroxy-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin

Do suspenze (3R)-3-hydroxypyrrolidinhydrochlorid (7,00 g, 56,6 mmol) v methylenchloridu (210 ml) byl přidán p-nitrobenzylester chloromové kyseliny (13,4 g, 62,3 mmol) a triethylamin



(17,4 ml, 125 mmol) v ledové lázni. Směs byla míchána při teplotě místnosti 5 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Získaná organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (1 : 1) → ethylacetátu jako eluentu za vzniku (3R)-3-hydroxy-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidinu (13,6 g, výtěžek 90%) jako světle žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,22 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,53 (2H, d, J=8,1 Hz), 5,24 (2H, s), 4,55 až 4,50 (1H, m), 3,63 až 3,53 (3H, m), 3,51 až 3,44 (1H, m), 2,09 až 1,93 (2H, m)

### (2) (3R)-3-Methansulfonyloxy-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin

Do roztoku (3R)-3-hydroxy-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidinu (9,0 g, 33,8 mmol) v methylenchloridu (270 ml) byl přidán methansulfonylchlorid (2,88 ml, 37,2 mmol) a triethylamin (5,21 ml, 37,2 mmol) v ledové lázni. Po míchání směsi v ledové lázni 10 minut byla směs míchána při teplotě místnosti 1,5 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (1 : 2) → ethylacetátu jako eluentu za vzniku (3R)-3-methansulfonyloxy-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidinu (11,5 g, výtěžek 99%) jako světle žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,23 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,53 (2H, m), 5,33 až 5,23 (1H, m) 5,24 (2H, s), 3,82 (1H, dd, J=12,5, 5,1 Hz), 3,72 až 3,53 (3H, m), 3,06 (3H, s), 2,42 až 2,26 (1H, m), 2,26 až 2,11 (1H, m).

### (3) (3S)-3-Azido-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin

Do roztoku (3R)-3-methansulfonyloxy-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidinu (4,00 g, 11,6 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 52(2)) v dimethylformamidu (120 ml) byl přidán azid sodný (831 mg, 12,8 mmol) a směs byla míchána v olejové lázni (100°C) 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan :

ethylacetátu (3 : 1 → 1 : 2) jako eluentu za vzniku (3S)-3-azido-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidinu (3,43 g, výtěžek 100%) jako světle žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,23 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,54 (2H, d, J=8,7 Hz), 5,18 (2H, s), 4,24 až 4,38 (1H, m), 3,62 až 3,48 (4H, m), 2,19 až 2,11 (2H, m).

#### (4) (3S)-3-Amino-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin

Do roztoku (3S)-3-azido-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidinu (3,43 g, 11,6 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 52(3)) v acetonitrilu (103 ml) byl přidán trifenyfosfin (3,19 g, 12,2 mmol) a směs byla míchána v olejové lázni (70°C) 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce, dekahydrát síranu sodného (3,93 g, 12,2 mmol) byl přidán a reakční směs byla míchána 5 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována a rozdělena mezi methylenchlorid a 0,1M vodný roztok chlorovodíku. Do získané vodné vrstvy byl přidán methylenchlorid a hydrogenuhličitan sodný a vodná vrstva byla extrahována methylenchloridem. Získaná organická vrstva byla sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl sušen za sníženého tlaku za vzniku (3S)-3-amino-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidinu (2,83 g, výtěžek 92%) jako světle žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,22 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,52 (2H, d, J=8,7 Hz), 5,23 (2H, s), 3,68 až 3,57 (3H, m), 3,52 až 3,44 (1H, m), 3,19 až 3,11 (1H, m), 2,14 až 2,04 (1H, m), 1,77 až 1,64 (1H, m).

#### (5) 3-*terc.*Butyldifenylsilyloxy-1-{4-[(3S)-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)-pyrrolidin-3-yl]-karbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl}azetidin

Do suspenze (3S)-3-amino-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidinu (363 mg, 1,37 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 52(4)) a 3-*terc.*butyldifenylsilyloxy-1-(4-karboxyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (500 mg, 1,14 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 2(4)) v dimethylformamidu (25 ml) byl přidán diethylfosforylkyanid (208 µl, 1,37 mmol) a triethylamin (192 µl, 1,37 mmol) v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou. Směs byla míchána při teplotě místnosti 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Získaná organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za

použití n-hexan : ethylacetátu (1 : 1 → 1 : 3) jako eluentu za vzniku 3-*terc.*butyldifenylsilyloxy-1-{4-[(3*S*)-1-(*p*-nitrobenzyloxykarbonyl)-pyrrolidin-3-ylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (566 mg, výtěžek 72%) jako světle žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,22 (2H, m), 7,61 (4H, d, J=8,8 Hz), 7,53 (2H, m), 7,48 až 7,38 (6H, m), 7,37 (1H, s), 7,22 až 7,15 (1H, br t, J=8,3 Hz), 5,24 (2H, d, J=10,7 Hz), 4,80 až 4,74 (1H, m), 4,67 až 4,59 (1H, m), 4,11 (2H, t, J=7,3 Hz), 4,07 až 4,00 (2H, m), 3,81 (1H, dt, J=10,7, 5,9 Hz), 3,67 až 3,52 (2H, m), 3,40 (1H, dd, J=11,2, 5,4 Hz), 2,33 až 2,22 (1H, m), 2,08 až 1,92 (1H, m), 1,07 (9H, s).

(6) 3-Hydroxy-1-{4-[(3*S*)-1-(*p*-nitrobenzyloxykarbonyl)-pyrrolidin-3-ylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin

Do roztoku 3-*terc.*butyldifenylsilyloxy-1-{4-[(3*S*)-1-(*p*-nitrobenzyloxykarbonyl)-pyrrolidin-3-ylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (560 mg, 0,816 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 52(5)) v bezvodém tetrahydrofuranu (17 ml) bylo přidáno dostatečně kyseliny octové (56 µl, 0,980 mmol) a roztok 1,0M tetra-*n*-butylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu (980 µl, 0,980 mmol) v ledové lázni. Směs byla míchána v ledové lázni 1,5 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl přidán ethylacetát a vodu a vodná vrstva byla extrahována ethylacetátem. Získaná organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát → ethylacetát : methanolu (95 : 1) jako eluentu za vzniku 3-hydroxy-1-{4-[(3*S*)-1-(*p*-nitrobenzyloxykarbonyl)-pyrrolidin-3-ylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (359 mg, výtěžek 98%) jako bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,22 (2H, m), 7,53 (2H, m), 7,40 (1H, s), 7,24 až 7,17 (1H, br s), 5,30 až 5,18 (2H, m), 4,89 až 4,82 (1H, m), 4,66 až 4,58 (1H, m), 4,33 (2H, t, J=7,8 Hz), 3,96 (2H, dd, J=8,8, 3,9 Hz), 3,80 (1H, dt, J=11,2, 5,8 Hz), 3,66 až 3,52 (2H, m), 3,46 až 3,39 (1H, m), 2,44 až 2,37 (1H, br s), 2,33 až 2,22 (1H, m), 2,10 až 1,95 (1H, m).

(7) 3-Methansulfonyloxy-1-{4-[(3*S*)-1-(*p*-nitrobenzyloxykarbonyl)-pyrrolidin-3-ylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin

Do roztoku 3-hydroxy-1-{4-[(3*S*)-1-(*p*-nitrobenzyloxykarbonyl)-pyrrolidin-3-ylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (350 mg, 0,782 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 52(6)) v methylenchloridu (18 ml) byl přidán methansulfonylchlorid (182 µl, 2,35

mmol) a triethylamin (329  $\mu$ l, 2,35 mmol) v ledové lázni. Po míchání směsi v ledové lázni 10 minut byla směs míchána při teplotě místnosti 1,5 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát  $\rightarrow$  ethylacetát : methanolu (98 : 2) jako eluentu za vzniku 3-methansulfonyloxy-1-{4-[(3S)-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)-pyrrolidin-3-ylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (410 mg, výtěžek 99%) jako světle žluté pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8,21 (2H, m), 7,53 (2H, m), 7,46 (1H, s), 7,20 až 7,14 (1H, br s), 5,45 až 5,40 (1H, m), 5,24 (2H, d,  $J=8,8$  Hz), 4,66 až 4,59 (1H, m), 4,46 (2H, t,  $J=8,1$  Hz), 4,27 (2H, dd,  $J=9,9, 4,0$  Hz), 3,81 (1H, dt,  $J=11,0, 6,3$  Hz), 3,67 až 3,52 (2H, m), 3,42 (1H, dd,  $J=11,0, 5,1$  Hz), 3,12 (3H, s), 2,31 až 2,24 (1H, m), 2,07 až 1,95 (1H, m).

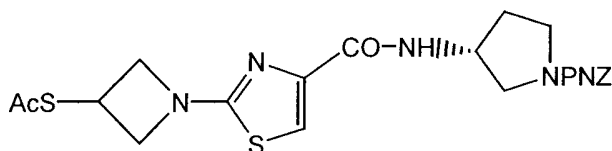
(8) 3-Acetylthio-1-{4-[(3S)-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)-pyrrolidin-3-ylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin

Do roztoku 3-methansulfonyloxy-1-{4-[(3S)-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)-pyrrolidin-3-ylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (410 mg, 0,780 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 52(7)) v dimethylformamidu (21 ml) byl přidán thioacetát draselný (534 mg, 4,68 mmol) při teplotě místnosti a reakční směs byla míchána v olejové lázni ( $80^\circ\text{C}$ ) 5 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Získaný zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (1 : 2)  $\rightarrow$  ethylacetátu jako eluentu za vzniku 3-acetylthio-1-{4-[(3S)-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)-pyrrolidin-3-ylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (287 mg, výtěžek 73%) jako světle hnědé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8,22 (2H, m), 7,52 (2H, m), 7,42 (1H, s), 7,20 až 7,15 (1H, br s), 5,24 (2H, d,  $J=10,7$  Hz), 4,66 až 4,59 (1H, m), 4,53 (2H, t,  $J=8,3$  Hz), 4,47 až 4,41 (1H, m), 3,99 (2H, t,  $J=6,4$  Hz), 3,84 až 3,76 (1H, m), 3,65 až 3,53 (2H, m), 3,41 (1H, dd,  $J=11,7, 4,9$  Hz), 2,37 (3H, s), 2,33 až 2,20 (1H, m), 2,07 až 1,93 (1H, m).

## Referenční příklad 53

3-Acetylthio-1-{4-[(3R)-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)-pyrrolidin-3-ylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin



## (1) (3S)-3-Acetoxy-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin

Do roztoku (3R)-3-methansulfonyloxy-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidinu (7,50 g, 21,8 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 52(2)) v dimethylformamidu (225 ml) byl přidán acetát draselný (6,41 g, 65,3 mmol) a směs byla míchána v olejové lázni (80°C) přes noc. Po zkontrolování dobehnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla dostatečně promyta 10% vodným roztokem chloridu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Získaný zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (2 : 1 → 1 : 2) jako eluentu za vzniku (3S)-3-acetoxy-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidinu (5,51 g, výtěžek 82%) jako bílých krystalů.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,23 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,53 (2H, d, J=8,1 Hz), 5,33 až 5,29 (1H, m), 5,24 (2H, s), 3,68 až 3,50 (4H, m), 2,19 až 2,02 (2H, m), 2,04 (3H, s).

## (2) (3S)-3-Hydroxy-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin

Do roztoku (3S)-3-acetoxy-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)-pyrrolidinu (5,51 g, 17,8 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 53(1)) v methanolu (200 ml) byl přidán a catalytic amount of sodium methoxide a směs byla míchána při teplotě místnosti 4,5 hodin. Po zkontrolování dobehnutí reakce byl roztok 4N chlorovodíku v 1,4-dioxanu (4,3 ml) byl pak přidán pro neutralizaci směsi. Výsledná reakční směs byla rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Získaný zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (1 : 2) → ethylacetátu jako eluentu za vzniku (3S)-3-hydroxy-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidinu (4,00 g, výtěžek 84%) jako bílých krystalů.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8,22 (2H, d,  $J=8,1$  Hz), 7,53 (2H, d,  $J=8,1$  Hz), 5,24 (2H, s), 4,55 až 4,50 (1H, m), 3,63 až 3,52 (3H, m), 3,52 až 3,44 (1H, m), 2,09 až 1,92 (2H, m).

(3) (3S)-3-Methansulfonyloxy-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin

Do roztoku (3S)-3-hydroxy-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidinu (4,00 g, 15,0 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 53(2)) v methylenchloridu (120 ml) byl přidán methansulfonylchlorid (1,28 ml, 16,5 mmol) a triethylamin (2,31 ml, 16,5 mmol) v ledové lázni. Po míchání směsi v ledové lázni 10 minut byla směs míchána při teplotě místnosti 2,5 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (1 : 2) → ethylacetátu jako eluentu za vzniku (3S)-3-methansulfonyloxy-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidinu (5,33 g, výtěžek 100%) jako bezbarvého průhledného sirupu.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8,23 (2H, d,  $J=8,8$  Hz), 7,53 (2H, dd,  $J=8,1$ , 3,7 Hz), 5,33 až 5,23 (1H, m), 5,24 (2H, s), 3,82 (1H, dd,  $J=12,5$ , 5,1 Hz), 3,72 až 3,53 (3H, m), 3,06 (3H, s), 2,42 až 2,26 (1H, m), 2,26 až 2,11 (1H, m).

(4) (3R)-3-Azido-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)-pyrrolidin

Do roztoku (3S)-3-methansulfonyloxy-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidinu (5,33 g, 15,0 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 53(3)) v dimethylformamidu (159 ml) byl přidán azid sodný (1,07 g, 16,5 mmol) a směs byla míchána v olejové lázni (100°C) 3,5 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla dostatečně promyta 10% vodným roztokem chloridu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (3 : 1 → 1 : 2) jako eluentu za vzniku (3R)-3-azido-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidinu (4,48 g, výtěžek 100%) jako bezbarvého oleje.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8,23 (2H, d,  $J=8,8$  Hz), 7,53 (2H, d,  $J=8,8$  Hz), 5,24 (2H, s), 4,24 až 4,18 (1H, m), 3,62 až 3,48 (4H, m), 2,19 až 2,02 (2H, m).

(5) (3R)-3-Amino-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin

Do roztoku (3R)-3-azido-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidinu (4,48 g, 15,4 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 53(4)) v acetonitrilu (134 ml) byl přidán trifenylofosfin (4,22 g, 16,1 mmol) a směs byla míchána v olejové lázni (70°C) 1,5 hodiny. Po kontrole vymizení surových reaktantů byl přidán dekahydrát síranu sodného (5,19 g, 16,1 mmol) a reakční směs byla míchána 5 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována a rozdělena mezi methylenchlorid a 0,1M vodný roztok chlorovodíku. Do získané vodné vrstvy byl přidán methylenchlorid a hydrogenuhličitan sodný a vodná vrstva byla extrahována methylenchloridem. Získaná organická vrstva byla sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl sušen za sníženého tlaku za vzniku (3R)-3-amino-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidinu (3,53 g, výtěžek 86%) jako světle žlutých krystalů.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,22 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,52 (2H, d, J=8,8 Hz), 5,23 (2H, s), 3,66 až 3,58 (3H, m), 3,52 až 3,45 (1H, m), 3,19 až 3,12 (1H, m), 2,13 až 2,04 (1H, m), 1,76 až 1,66 (1H, m).

(6) 3-*terc.*Butyldifenylsilyloxy-1-{4-[(3R)-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)-pyrrolidin-3-ylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin

Do suspenze (3R)-3-amino-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidinu (363 mg, 1,37 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 53(5)) a 3-*terc.*butyldifenylsilyloxy-1-(4-karboxyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (500 mg, 1,14 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 2(4)) v dimethylformamidu (25 ml) byl přidán diethylfosforylkyanid (208 μl, 1,37 mmol) a triethylamin (192 μl, 1,37 mmol) v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou. Směs byla míchána při teplotě místnosti 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Získaná organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (1 : 1 → 1 : 3) jako eluentu za vzniku 3-*terc.*butyldifenylsilyloxy-1-{4-[(3R)-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)-pyrrolidin-3-ylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (598 mg, výtěžek 51%) jako světle žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,22 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,62 (4H, d, J=8,1 Hz), 7,56 až 7,38 (8H, m), 7,37 (1H, s), 7,22 až 7,16 (1H, br s), 5,24 (2H, d, J=8,8 Hz), 4,76 (1H, ddd, J=6,6, 5,1 Hz), 4,67 až 4,58 (1H, m), 4,15 až 4,07 (2H, m), 4,06 až 3,98 (2H, m), 3,86 až 3,78

(1H, m), 3,67 až 3,52 (2H, m), 3,40 (1H, dd,  $J=11,0, 5,1$  Hz), 2,34 až 2,20 (1H, m), 2,02 až 1,90 (1H, m), 1,07 (9H, s).

(7) 3-Hydroxy-1-{4-[(3R)-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)-pyrrolidin-3-ylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin

Do suspenze 3-*terc*.butyldifenylsilyloxy-1-{4-[(3R)-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)-pyrrolidin-3-ylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (590 mg, 0,860 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 53(6)) v bezvodém tetrahydrofuranu (18 ml) bylo přidáno dostatečně kyseliny octové (59  $\mu$ l, 1,03 mmol) a roztok 1,0M tetra-*n*-butylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu (1,03 ml, 1,03 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána v ledové lázni 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a vodu. Získaná organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát  $\rightarrow$  ethylacetát : methanolu (95 : 5) jako eluentu za vzniku 3-hydroxy-1-{4-[(3R)-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)-pyrrolidin-3-ylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (378 mg, výtěžek 98%) jako bílé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8,21 (2H, m), 7,53 (2H, m), 7,40 (1H, s), 7,24 až 7,18 (1H, br s), 5,30 až 5,18 (2H, m), 4,88 až 4,81 (1H, m), 4,66 až 4,58 (1H, m), 4,32 (2H, t,  $J=7,8$  Hz), 3,96 (2H, dd,  $J=8,8, 4,9$  Hz), 3,80 (1H, dt,  $J=12,2, 6,8$  Hz), 3,66 až 3,52 (2H, m), 3,46 až 3,40 (1H, m), 2,49 až 2,41 (1H, br s), 2,33 až 2,22 (1H, m), 2,09 až 1,95 (1H, m).

(8) 3-Methansulfonyloxy-1-{4-[(3R)-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)-pyrrolidin-3-ylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin

Do roztoku 3-hydroxy-1-{4-[(3R)-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)-pyrrolidin-3-ylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (370 mg, 0,827 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 53(7)) v methylenchloridu (19 ml) byl přidán methansulfonylchlorid (192  $\mu$ l, 2,48 mmol) a triethylamin (348  $\mu$ l, 2,48 mmol) v ledové lázni. Reakční směs byla ohřáta na teplotu místnosti za deset minut a míchána při teplotě místnosti 1,5 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhlčitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Získaný zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetátu  $\rightarrow$  ethylacetát : methanolu (98 : 2) jako eluentu za vzniku 3-methansulfonyloxy-1-{4-[(3R)-1-(p-



-nitrobenzyloxykarbonyl)-pyrrolidin-3-ylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (422 mg, výtěžek 97%) jako světle žluté pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8,21 (2H, m), 7,53 (2H, m), 7,46 (1H, s), 7,19 až 7,13 (1H, br s), 5,45 až 5,40 (1H, m), 5,24 (2H, d,  $J=10,7$  Hz), 4,66 až 4,59 (1H, m), 4,46 (2H, t,  $J=7,8$  Hz), 4,27 (2H, dd,  $J=9,8, 2,9$  Hz), 3,81 (1H, dt,  $J=13,7,5,9$  Hz), 3,66 až 3,54 (2H, m), 3,43 (1H, dd,  $J=11,2, 4,4$  Hz), 3,12 (3H, s), 2,30 až 2,22 (1H, m), 2,09 až 1,95 (1H, m).

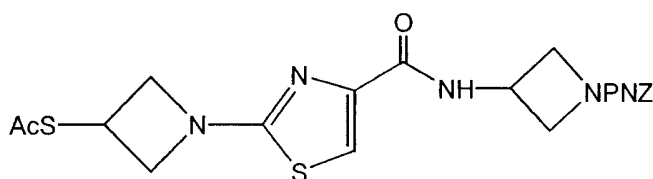
(9) 3-Acetylthio-1-{4-[(3R)-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)-pyrrolidin-3-ylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin

Do roztoku 3-methansulfonyloxy-1-{4-[(3R)-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)-pyrrolidin-3-ylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (420 mg, 0,799 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 53(8)) v dimethylformamidu (21 ml) byl přidán thioacetát draselný (548 mg, 4,79 mmol) při teplotě místnosti. Směs byla míchána v olejové lázni ( $80^\circ\text{C}$ ) přes noc. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (1 : 2)  $\rightarrow$  ethylacetát : methanolu (99 : 1) jako eluentu za vzniku 3-acetylthio-1-{4-[(3R)-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)-pyrrolidin-3-ylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (280 mg, výtěžek 69%) jako světle hnědé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8,22 (2H, m), 7,3 (2H, m), 7,42 (1H, s), 7,21 až 7,15 (1H, br s), 5,24 (2H, d,  $J=10,7$  Hz), 4,66 až 4,58 (1H, m), 4,53 (2H, dd,  $J=8,8, 7,8$  Hz), 4,47 až 4,41 (1H, m), 3,99 (2H, dd,  $J=6,8, 5,9$  Hz), 3,84 až 3,76 (1H, m), 3,66 až 3,53 (2H, m), 3,41 (1H, dd,  $J=11,7, 4,9$  Hz), 2,37 (3H, s), 2,33 až 2,23 (1H, m), 2,03 až 1,94 (1H, m).

#### Referenční příklad 54

3-Acetylthio-1-{4-[(1-p-nitrobenzyloxykarbonyl)-azetidin-3-ylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin



(1) 3-Hydroxy-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)azetidin

Roztok 1-benzhydryl-3-hydroxyazetidinu (9,00 g, 37,6 mmol) v methanolu (270 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 10% paladia na aktivním uhlí (9,00 g) ve vodní lázni (50°C) 5,5 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována aby se odstranil katalyzátor a filtrát koncentrován za sníženého tlaku. Zbytek byl rozdělen mezi ethylacetát a destilovanou vodu. Organická vrstva byla koncentrována za sníženého tlaku a sušena ve vakuu za vzniku surového produktu. Do roztoku surového produktu ve směsi methylenchloridu (82 ml) a methanolu (55 ml) byl přidán p-nitrobenzylester chloromové kyseliny (8,90 g, 41,3 mmol) a triethylamin (5,79 ml, 41,3 mmol) v ledové lázni. Směs byla míchána při teplotě místnosti 1,5 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhlčitanu sodného. Získaná organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (1 : 1) → ethylacetátu jako eluentu za vzniku 3-hydroxy-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)azetidinu (3,52 g, výtěžek 37%) jako světle žlutých krystalů.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,22 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,50 (2H, d, J=8,8 Hz), 5,19 (2H, s), 4,71 až 4,64 (1H, m), 4,27 (2H, dd, J=9,9, 7,0 Hz), 3,93 (2H, dd, J=9,9, 4,0 Hz), 2,20 až 2,16 (1H, br d, J=5,9 Hz).

(2) 3-Methansulfonyloxy-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)azetidin

Do roztoku 3-hydroxy-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)azetidinu (3,52 g, 14,0 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 54(1)) v methylenchloridu (106 ml) byl přidán methansulfonylchlorid (1,19 ml, 15,4 mmol) a triethylamin (2,16 ml, 15,4 mmol) v ledové lázni. Po míchání směsi v ledové lázni 10 minut byla směs míchána při teplotě místnosti přes noc. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhlčitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (1 : 1 → 1 : 3) jako eluentu za vzniku 3-methansulfonyloxy-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)-azetidinu (4,63 g, výtěžek 100%) jako světle žlutých krystalů.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,22 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,50 (2H, d, J=8,8 Hz), 5,29 až 5,22 (1H, m), 5,20 (2H, s), 4,40 (2H, dd, J=10,2, 6,2 Hz), 4,22 (2H, dd, J=10,2, 4,0 Hz), 3,08 (3H, s).

## (3) 3-Azido-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)azetidin

Do roztoku 3-methansulfonyloxy-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)azetidinu (4,63 g, 14,0 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 54(2)) v dimethylformamidu (140 ml) byl přidán azid sodný (1,37 g, 21,0 mmol) a směs byla míchána v olejové lázni (100°C) 4 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (2 : 1 → 1 : 1) jako eluentu za vzniku 3-azido-1-(p-nitrobenzyloxykarbo-nyl)azetidinu (2,15 g, výtěžek 55%) jako světle žlutých krystalů.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,22 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,50 (2H, d, J=8,8 Hz), 5,19 (2H, s), 4,33 až 4,28 (3H, m), 4,03 až 3,96 (2H, m).

## (4) 3-Amino-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)azetidin

Do roztoku 3-azido-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)azetidinu (2,15 g, 7,76 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 54(3)) v acetonitrilu (65 ml) byl přidán trifenyfosfin (2,14 g, 8,14 mmol) a směs byla míchána v olejové lázni (70°C) 2 hodiny. Po zkontrolování vymizení výchozí látek byl přidán dekahydrát síranu sodného (2,62 g, 8,14 mmol) a reakční směs byla míchána 3 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována a rozdělena mezi methylenchlorid a 0,1M vodný roztok chlorovodíku. Do získané vodné vrstvy byl přidán methylenchlorid a hydrogenuhličitán sodný a vodná vrstva byla extrahována methylenchloridem. Získaná organická vrstva byla sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl sušen za sníženého tlaku za vzniku 3-amino-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)-azetidinu (1,87 g, výtěžek 96%) jako světle žlutých krystalů.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,22 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,50 (2H, d, J=8,8 Hz), 5,18 (2H, s), 4,27 (2H, dd, J=8,6, 8,6 Hz), 3,87 (1H, tt, J=5,1, 7,3 Hz), 3,70 (2H, dd, J=8,8, 5,1 Hz).

(5) 3-*terc.*Butyldifenylsilyloxy-1-{4-[(1-p-nitrobenzyloxykarbonyl)-azetidin-3-ylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin

Do roztoku 3-amino-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)-azetidinu (549 mg, 2,18 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 54(4)) a 3-*terc.*butyldifenylsilyloxy-1-(4-kar-boxyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (800 mg, 1,82 mmol) v dimethylformamidu (40 ml) byl přidán

diethylfosforylkyanid (331  $\mu$ l, 2,18 mmol) a triethylamin (306  $\mu$ l, 2,18 mmol) v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou. Směs byla míchána při teplotě místnosti 5 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Získaná organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (1 : 1  $\rightarrow$  1 : 3) jako eluentu za vzniku 3-*terc.*butyldifenylsilyloxy-1-{4-[(1-p-nitrobenzyloxykarbonyl)-azetidin-3-ylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (1,06 g, výtěžek 49%) jako světle žluté pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8,23 (2H, d,  $J=8,1$  Hz), 7,62 (4H, d,  $J=8,1$  Hz), 7,54 až 7,39 (8H, m), 7,37 (1H, s), 5,21 (2H, s), 4,89 až 4,81 (1H, m), 4,81 až 4,73 (1H, m), 4,41 (2H, dd,  $J=8,8, 8,8$  Hz), 4,12 (2H, dd,  $J=8,8, 8,8$  Hz), 4,05 až 3,98 (4H, m), 1,07 (9H, s).

(6) 3-Hydroxy-1-{4-[(1-p-nitrobenzyloxykarbonyl)-azetidin-3-ylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin

Do roztoku 3-*terc.*butyldifenylsilyloxy-1-{4-[(1-p-nitrobenzyloxykarbonyl)-azetidin-3-ylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (1,06 g, 1,58 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 54(5)) v bezvodém tetrahydrofuranu (53 ml) bylo přidáno dostatečně kyseliny octové (109  $\mu$ l, 1,90 mmol) a 1,0M roztok tetra-n-butylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu (1,90 ml, 1,90 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána v ledové lázni 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a vodu. Získaná organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát  $\rightarrow$  ethylacetát : methanolu (95 : 5) jako eluentu za vzniku 3-hydroxy-1-{4-[(1-p-nitrobenzyloxykarbonyl)-azetidin-3-ylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (649 mg, výtěžek 95%) jako bílé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8,22 (2H, d,  $J=8,8$  Hz), 7,58 až 7,50 (1H, br s), 7,52 (2H, d,  $J=8,8$  Hz), 7,40 (1H, s), 5,20 (2H, s), 4,90 až 4,80 (1H, m), 4,42 (2H, dd,  $J=8,8, 8,8$  Hz), 4,34 (2H, dd,  $J=9,5, 6,6$  Hz), 4,02 (2H, dd,  $J=9,5, 5,2$  Hz), 4,00 až 3,96 (2H, m).

(7) 3-Methansulfonyloxy-1-{4-[(1-p-nitrobenzyloxykarbonyl)-azetidin-3-ylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin

Do roztoku 3-hydroxy-1-{4-[(1-p-nitrobenzyloxykarbonyl)-azetidin-3-ylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (640 mg, 1,48 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 54(6)) v methylenchloridu (20 ml) byl přidán methansulfonylchlorid (343  $\mu$ l, 4,43 mmol) a triethylamin (621  $\mu$ l, 4,43 mmol) v ledové lázni. Po míchání směsi v ledové lázni 10 minut byla směs míchána při teplotě místnosti přes noc. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát  $\rightarrow$  ethylacetát : methanolu (98 : 2) jako eluentu za vzniku 3-methansulfonyloxy-1-{4-[(1-p-nitrobenzyloxykarbonyl)-azetidin-3-ylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (611 mg, výtěžek 81%) jako světle žluté pevné látky.

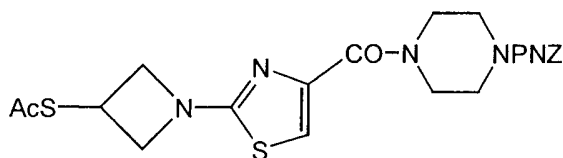
$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8,22 (2H, d,  $J=8,8$  Hz), 7,51 (2H, d,  $J=8,8$  Hz), 7,50 až 7,46 (1H, br s), 7,46 (1H, s), 5,46 až 5,41 (1H, m), 5,20 (2H, s), 4,89 až 4,80 (1H, m), 4,49 až 4,38 (4H, m), 4,28 (2H, dd,  $J=11,8, 4,4$  Hz), 4,01 (2H, dd,  $J=9,5, 5,3$  Hz), 3,12 (3H, s).

(8) 3-Acetylthio-1-{4-[(1-p-nitrobenzyloxykarbonyl)-azetidin-3-ylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin

Do roztoku 3-methansulfonyloxy-1-{4-[(1-p-nitrobenzyloxykarbonyl)-azetidin-3-ylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (610 mg, 1,19 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 54(7)) v dimethylformamidu (81 ml) byl přidán thioacetát draselný (817 mg, 7,15 mmol) při teplotě místnosti. Reakční směs byla míchána v olejové lázni (80°C) přes noc. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Získaná organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (1 : 2)  $\rightarrow$  ethylacetátu jako eluentu za vzniku 3-acetylthio-1-{4-[(1-p-nitrobenzyloxykarbonyl)-azetidin-3-ylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (405 mg, výtěžek 69%) jako světle hnědé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8,22 (2H, d,  $J=8,8$  Hz), 7,53 až 7,49 (1H, m), 7,51 (2H, d,  $J=8,8$  Hz), 7,43 (1H, s), 5,20 (2H, s), 4,89 až 4,79 (1H, m), 4,54 (2H, dd,  $J=8,1, 8,1$  Hz), 4,48 až 4,18 (3H, m), 4,04 až 3,97 (2H, m), 2,37 (3H, s).

3-Acetylthio-1-{4-[(4-p-nitrobenzyloxykarbonyl)-piperazin-1-karbonyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin



(1) 4-(p-Nitrobenzyloxykarbonyl)piperazinhydrochlorid

Do roztoku 4-(*tert.*butoxykarbonyl)piperazinu (1,50 g, 8,05 mmol) v methylenchloridu (68 ml) byl přidán p-nitrobenzylester chloromové kyseliny (1,90 g, 8,86 mmol) a triethylamin (1,24 ml, 8,86 mmol) v ledové lázni. Směs byla míchána v ledové lázni 1,5 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Získaná organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití hexan : ethylacetátu = (1 : 3) jako eluentu za vzniku 1-(*tert.*butoxykarbonyl)-4-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)piperazinu (2,60 g, výtěžek 89%) jako světle žlutého oleje.

Následně, do roztoku produktu (2,60 g, 7,12 mmol) v acetonitrilu (100 ml) byl přidán a 4N roztok chlorovodíku v ethylacetát (15,0 ml) v ledové lázni a reakční směs byla míchána v ledové lázni 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl přidán diethylether a reakční směs byla míchána 30 minut. Reakční směs byla filtrována a promyta diethyletherem za vzniku 4-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)piperazinhydrochloridu (2,4 g, výtěžek 86%) jako bílé pevné látky.

(2) 3-*tert.*Butyldifenylsilyloxy-1-{4-[(4-p-nitrobenzyloxykarbonyl)-piperazin-1-karbonyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin

Do roztoku 4-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)piperazinhydrochloridu (874 mg, 2,19 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 55(1)) a 3-*tert.*butyldifenylsilyloxy-1-(4-karboxyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (800 mg, 1,82 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 2(4)) v dimethylformamidu (40 ml) byl přidán diethylfosforylkyanid (0,33 ml, 2,19 mmol) a triethylamin (0,30 ml, 2,19 mmol) v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou. Směs byla míchána v ledové lázni 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Získaná organická vrstva byla dostatečně promyta 0,5M vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem

chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití hexan : ethylacetátu (1 : 1) jako eluentu za vzniku 3-*terc.*butyldifenylsilyloxy-1-{4-[(4-*p*-nitrobenzyloxykarbonyl)-piperazin-1-karbonyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (915 mg, výtěžek 73%) jako světle žlutého oleje.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,24 (2H, d, J= 8,7 Hz), 7,61 (4H, dd, J= 7,9, 1,4 Hz), 7,52 (2H, d, J= 8,7 Hz), 7,49 až 7,37 (6H, m), 7,14 (1H, s), 5,25 (2H, s), 4,80 až 4,71 (1H, m), 4,11 (2H, dd, J= 8,7, 6,6 Hz), 4,01 (2H, dd, J= 8,7, 4,9 Hz), 3,95 až 3,66 (4H, m), 3,65 až 3,52 (4H, m), 1,06 (9H, s).

(3) 3-Hydroxy-1-{4-[(4-*p*-nitrobenzyloxykarbonyl)-piperazin-1-karbonyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin

Do roztoku 3-*terc.*butyldifenylsilyloxy-1-{4-[(4-*p*-nitrobenzyloxykarbonyl)-piperazin-1-karbonyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (1,77 g, 1,71 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 55(2)) v bezvodém tetrahydrofuranu (35 ml) bylo přidáno dostatečně kyseliny octové (0,11 ml, 1,88 mmol) a roztok 1,0M tetra-*n*-butylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu (1,88 ml, 1,88 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána v ledové lázni 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Získaná organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát → ethylacetát : methanolu (9 : 1) jako eluentu za vzniku 3-hydroxy-1-{4-[(4-*p*-nitrobenzyloxykarbonyl)-piperazin-1-karbonyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (726 mg, výtěžek 95%) jako bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,24 (2H, d, J= 8,6 Hz), 7,52 (2H, d, J= 8,6 Hz), 7,17 (1H, s), 5,25 (2H, s), 4,89 až 4,79 (1H, m), 4,32 (2H, dd, J= 9,1, 6,7 Hz), 3,96 (2H, dd, J= 9,1, 4,5 Hz), 3,93 až 3,68 (4H, m), 3,66 až 3,52 (4H, m).

(4) 3-Methansulfonyloxy-1-{4-[(4-*p*-nitrobenzyloxykarbonyl)-piperazin-1-karbonyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin

Do roztoku 3-hydroxy-1-{4-[(4-*p*-nitrobenzyloxykarbonyl)-piperazin-1-karbonyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (804 mg, 1,80 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 55(3)) v methylenchloridu (40 ml) byl přidán methansulfonylchlorid (0,30 ml, 2,15 mmol) a triethylamin (0,17 ml, 2,15 mmol) v ledové lázni. Směs byla míchána v ledové lázni 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný

roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát → ethylacetát : methanolu (9 : 1) jako eluentu za vzniku 3-methansulfonyloxy-1-{4-[(4-p-nitrobenzyloxykarbonyl)-piperazin-1-karbonyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (550 mg, výtěžek 58%) jako světle žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,23 (2H, d, J= 8,5 Hz), 7,53 (2H, d, J= 8,5 Hz), 7,25 (1H, s), 5,50 až 5,39 (1H, m), 5,26 (2H, s), 4,49 (2H, t, J= 9,6 Hz), 4,26 (2H, dd, J= 9,6, 4,2 Hz), 4,00 až 3,66 (4H, m), 3,66 až 3,47 (4H, m), 3,11 (3H, s).

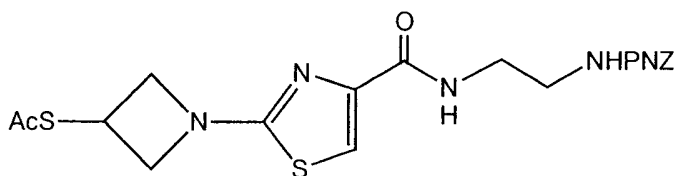
(5) 3-Acetylthio-1-{4-[(4-p-nitrobenzyloxykarbonyl)-piperazin-1-karbonyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin

Do roztoku 3-methansulfonyloxy-1-{4-[(4-p-nitrobenzyloxykarbonyl)-piperazin-1-karbonyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (550 mg, 1,05 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 55(4)) v dimethylformamidu (40 ml) byl přidán thioacetát draselný (717 mg, 6,28 mmol) při teplotě místnosti. Reakční směs byla míchána v olejové lázni (90°C) 3 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Získaná organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití hexan : ethylacetátu (1 : 1) jako eluentu za vzniku 3-acetylthio-1-{4-[(4-p-nitrobenzyloxykarbonyl)-piperazin-1-karbonyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (345 mg, výtěžek 64%) jako světle hnědé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,23 (2H, d, J= 8,7 Hz), 7,53 (2H, d, J= 8,7 Hz), 7,22 (1H, s), 5,25 (2H, s), 4,52 (2H, t, J= 8,4 Hz), 4,48 až 4,39 (1H, m), 3,98 (2H, dd, J= 8,4, 5,3 Hz), 3,95 až 3,68 (4H, m), 3,45 až 3,68 (4H, m), 2,33 (3H, s).

#### Referenční příklad 56

3-Acetylthio-1-{4-[2-(p-nitrobenzyloxykarbonylamino)ethylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin





(1) *tert*.Butylester (2-hydroxyethyl)karbamové kyseliny

Do roztoku aminoethanolu (2,51 g, 41,1 mmol) ve směsi methylenchloridu (50 ml) a methanolu (50 ml) byl přidán di-*tert*.butoxykarbonový anhydrid (13,5 g, 61,9 mmol) a triethylamin (8,6 ml, 61,7 mmol) v ledové lázni. Směs byla míchána při teplotě místnosti 3 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs koncentrována za sníženého tlaku. Získaný zbytek byl rozdělen mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok chloridu sodného. Získaná organická vrstva byla sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití hexan : ethylacetátu (1 : 1) jako eluentu za vzniku (2-hydroxyethyl)karbamové kyseliny, *tert*.butylesteru (6,18 g, výtěžek 93%) jako bezbarvého průhledného sirupu.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 5,01 (1H, br s), 3,70 (2H, br s), 3,29 (2H, q, J=5,1 Hz), 2,65 (1H, br s), 1,45 (9H, s).

(2) *tert*.Butylester (2-azidoethyl)karbamové kyseliny

Do roztoku (2-hydroxyethyl)karbamové kyseliny, *tert*.butylesteru (1,5 g, 6,2 mmol) v tetrahydrofuranu (75 ml) byl přidán azid difenylfosforylu (3,0 ml, 13,9 mmol), trifenylfosfin (3,7 g, 14,1 mmol) a 40% roztok diethylazodikarboxylátu v toluenu (5,1 g, 13,9 mmol) v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána 4 hodiny za stejných podmínek. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Získaný zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití hexan : ethylacetátu (3 : 1) jako eluentu za vzniku (2-azidoethyl)karbamové kyseliny, *tert*.butylesteru (1,24 g, výtěžek 72%) jako bezbarvého průhledného sirupu.

<sup>1</sup>H-NMR (500 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 4,85 (1H, br s), 3,42 (2H, t, J=4,8 Hz), 3,31 (2H, t, J=4,8 Hz), 1,45 (9H, s).

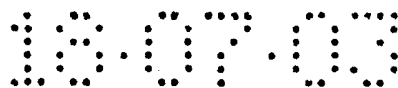
IR (kapalný film): 2103, 1697, 1521, 1368, 1272, 1253 cm<sup>-1</sup>

Hmotnostní spektrum (FAB<sup>+</sup>): 187 [M+H]<sup>+</sup>

Hmotnostní spektrum vysokého rozlišení (FAB<sup>+</sup>): Obdržená hodnota: 187,1186 [M+H]<sup>+</sup>,  
Vypočítána hodnota: 187,1195 (C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub>N<sub>4</sub>)

(3) p-Nitrobenzylester (2-*tert*.butoxykarbonylaminoethyl)karbamové kyseliny

Roztok (2-azidoethyl)karbamové kyseliny, *tert*.butylesteru (1,22 g, 6,55 mmol) v methanolu (60 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 20% hydroxidu paladia na aktivním uhlí (1,22 g) při teplotě místnosti. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována a



filtrát koncentrován za sníženého tlaku. Do roztoku získaného surového produktu v methylenchloridu (60 ml) byl přidán p-nitrobenzylester chloromové kyseliny (2,12 g, 9,8 mmol) a triethylamin (1,37 ml, 9,8 mmol) v ledové lázni a reakční směs byla míchána při teplotě místnosti přes noc. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití toluen : acetonitrilu (3 : 1) jako eluentu za vzniku p-nitrobenzylesteru (2-*terc.*butoxykarbonylaminoethyl)karbamové kyseliny (1,46 g, výtěžek 66%) jako bílé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (500 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8,22 (2H, d,  $J=9,0$  Hz), 7,51 (2H, d,  $J=9,0$  Hz), 5,37 (1H, br s), 5,20 (2H, s), 4,82 (1H, br s), 3,35 až 3,25 (4H, m), 1,45 (9H, s).

IR (KBr): 3355, 1708, 1692, 1534, 1350, 1263, 1170  $\text{cm}^{-1}$

Hmotnostní spektrum ( $\text{FAB}^+$ ): 340  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Hmotnostní spektrum vysokého rozlišení ( $\text{FAB}^+$ ): Obdržená hodnota: 340,1512  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , Vypočítána hodnota: 340,1508 ( $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{N}_3$ )

#### (4) 3-*terc.*Butyldifenylsilyloxy-1-{4-[2-(p-nitrobenzyloxykarbonylamino)ethylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin

Do roztoku p-nitrobenzylesteru (2-*terc.*butoxykarbonylaminoethyl)karbamové kyseliny (1,46 g, 4,3 mmol) v 1,4-dioxanu (15 ml) byl přidán a 4N roztok chlorovodíku v 1,4-dioxanu (15 ml) v ledové lázni a směs byla míchána při teplotě místnosti 5,5 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl přidán diethylether a reakční směs byla míchána 30 minut. Výsledná reakční směs byla filtrována a promyta diethyletherem za vzniku 1-(p-nitrobenzyloxykarbonylamino)ethylaminhydrochloridu (1,18 g, výtěžek 100%) jako bílé pevné látky.

Následně do suspenze 2-(p-nitrobenzyloxykarbonylamino)ethylaminhydrochloridu (490 mg, 1,77 mmol) popsané výše a 3-*terc.*butyldifenylsilyloxy-1-(4-karboxyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (530 mg, 1,21 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 2(4)) v dimethylformamidu (26,5 ml) byl přidán diethylfosforylkyanid (0,3 ml, 1,98 mmol) a triethylamin (0,5 ml, 3,59 mmol) v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou. Směs byla míchána při teplotě místnosti 1,5 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Získaná organická vrstva byla dostatečně promyt 0,5M vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn

chromatograficky na silikagelové koloně za použití toluen : acetonitrilu (2 : 1) jako eluentu za vzniku 3-*tert*.butyldifenylsilyloxy-1-{4-[2-(*p*-nitrobenzyloxykarbonylamino)ethylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (630 mg, výtěžek 79%) jako světle žluté pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (500 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8,16 (2H, d,  $J=8,8$  Hz), 7,62 (4H, d,  $J=6,8$  Hz), 7,50 až 7,38 (9H, m), 7,35 (1H, s), 5,62 (1H, br t,  $J=5,9$  Hz), 5,17 (2H, s), 4,79 až 4,72 (1H, m), 4,09 (2H, dd,  $J=8,8$ , 6,6 Hz), 4,00 (2H, dd,  $J=8,8$ , 4,9 Hz), 3,55 (2H, q,  $J=5,9$  Hz), 3,43 (2H, q,  $J=5,9$  Hz), 1,07 (9H, s).

IR (KBr): 1724, 1660, 1547, 1523, 1346, 1318, 1255, 1113  $\text{cm}^{-1}$

Hmotnostní spektrum ( $\text{FAB}^+$ ): 660  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Hmotnostní spektrum vysokého rozlišení ( $\text{FAB}^+$ ): Obdržená hodnota: 660,2324  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  
Vypočítána hodnota: 660,2312 ( $\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{O}_6\text{SSi}$ )

(5) 3-Hydroxy-1-{4-[2-(*p*-nitrobenzyloxykarbonylamino)ethylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin

Do roztoku 3-*tert*.butyldifenylsilyloxy-1-{4-[2-(*p*-nitrobenzyloxykarbonylamino)ethylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (1,21 g, 1,84 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 56(4)) v bezvodém tetrahydrofuranu (60,6 ml) bylo přidáno dostatečně kyseliny octové (0,13 ml, 2,27 mmol) a roztok 1,0M tetra-*n*-butylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu (2,2 ml, 2,2 mmol) v ledové lázni. Směs byla míchána 2,5 hodin za stejných podmínek. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhlíčitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Do zbytku byl přidán isopropylether a směs byla míchána, promyta a filtrována za vzniku 3-hydroxy-1-{4-[2-(*p*-nitrobenzyloxykarbonylamino)-ethylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (667 mg, výtěžek 86%) jako žluté pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (500 M Hz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  (ppm) 8,21 (2H, d,  $J=8,8$  Hz), 8,03 (1H, t,  $J=5,9$  Hz), 7,59 (2H, d,  $J=8,8$  Hz), 7,50 (1H, t,  $J=5,9$  Hz), 7,41 (1H, s), 5,83 (1H, d,  $J=5,9$  Hz), 5,17 (2H, s), 4,66 až 4,58 (1H, m), 4,23 (2H, dd,  $J=8,8$ , 7,0 Hz), 3,79 (2H, dd,  $J=8,8$ , 4,9 Hz), 3,31 (2H, q,  $J=5,9$  Hz), 3,16 (2H, q,  $J=5,9$  Hz).

IR (KBr): 1698, 1655, 1552, 1520, 1343, 1279  $\text{cm}^{-1}$

Hmotnostní spektrum ( $\text{FAB}^+$ ): 422  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Hmotnostní spektrum vysokého rozlišení ( $\text{FAB}^+$ ): Obdržená hodnota: 444,0952  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ,  
Vypočítána hodnota: 444,0953 ( $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_6\text{N}_5\text{SNa}$ )

(6) 3-Methansulfonyloxy-1-{4-[2-(p-nitrobenzyloxykarbonylamino)ethylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin

Do roztoku 3-hydroxy-1-{4-[2-(p-nitrobenzyloxykarbonylamino)ethylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (658,4 mg, 1,56 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 56(5)) ve směsi methylenchloridu (33 ml) a pyridinu (5 ml) byl přidán methansulfonylchlorid (0,31 ml, 4,00 mmol) a triethylamin (0,57 ml, 4,09 mmol) v ledové lázni. Po míchání směsi v ledové lázni 10 minut byla výsledná směs míchána při teplotě místnosti 4 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhlíčitanu sodného. Organická vrstva byla dostatečně promyt 0,5M vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití toluen : acetonitrilu (1 : 2) jako eluentu za vzniku 3-methansulfonyloxy-1-{4-[2-(p-nitrobenzyloxykarbonylamino)-ethylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (607,3 mg, výtěžek 78%) jako světle žluté pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) 8,21 (2H, d,  $J=8,8$  Hz), 8,10 (1H, t,  $J=5,9$  Hz), 7,59 (2H, d,  $J=8,8$  Hz), 7,51 (1H, t,  $J=5,9$  Hz), 7,50 (1H, s), 5,46 až 5,41 (1H, m), 5,17 (2H, s), 4,45 (2H, dd,  $J=9,9$ , 6,6 Hz), 4,17 (2H, dd,  $J=9,9$ , 4,0 Hz), 3,29 (3H, s).

IR (KBr): 1720, 1658, 1547, 1523, 1348, 1255, 1184, 1169  $\text{cm}^{-1}$

Hmotnostní spektrum ( $\text{FAB}^+$ ): 500  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Hmotnostní spektrum vysokého rozlišení ( $\text{FAB}^+$ ): Obdržená hodnota: 500,0910  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  
Vypočítána hodnota: 500,0910 ( $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_8\text{N}_5\text{S}_2$ )

(7) 3-Acetylthio-1-{4-[2-(p-nitrobenzyloxykarbonylamino)-ethylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin

Do roztoku 3-methansulfonyloxy-1-{4-[2-(p-nitrobenzyloxykarbonylamino)ethylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (607,3 mg, 1,22 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 56(6)) v dimethylformamidu (33 ml) byl přidán thioacetát draselný (1,06 g, 7,35 mmol) při teplotě místnosti. Reakční směs byla míchána v olejové lázni ( $80^\circ\text{C}$ ) 7 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhlíčitanu sodného. Organická vrstva byla dostatečně promyt 0,5M vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za

použití toluen : acetonitrilu (1 : 2) jako eluentu za vzniku 3-acetylthio-1-{4-[2-(p-nitrobenzyloxykarbonylamino)-ethylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (335,8 mg, výtěžek 58%) jako světle hnědé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (500 M Hz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 8,21 (2H, d, J=8,3 Hz), 8,05 (1H, t, J=5,9 Hz), 7,58 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,50 (1H, t, J=5,9 Hz), 7,47 (1H, s), 5,17 (2H, s), 4,50 (2H, t, J=8,8 Hz), 4,42 až 4,36 (1H, m), 3,92 (2H, dd, J=8,8, 4,6 Hz), 3,305 (2H, q, J=5,9 Hz), 3,16 (2H, q, J=5,9 Hz), 2,36 (3H, s).

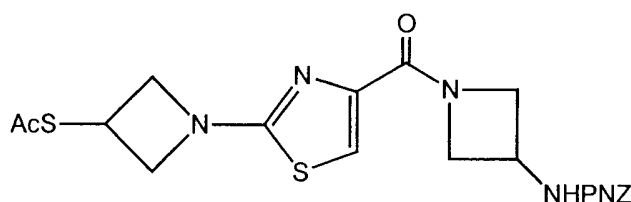
IR (KBr): 3368, 1690, 1677, 1543, 1520, 1494, 1349, 1255, 1239, 1108 cm<sup>-1</sup>

Hmotnostní spektrum (FAB<sup>+</sup>): 480 [M+H]<sup>+</sup>

Hmotnostní spektrum vysokého rozlišení (FAB<sup>+</sup>): Obdržená hodnota: 480,1002 [M+H]<sup>+</sup>,  
Vypočítána hodnota: 480,1011 (C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>N<sub>5</sub>S<sub>2</sub>)

#### Referenční příklad 57

3-Acetylthio-1-{4-[3-(p-nitrobenzyloxykarbonylamino)-azetidin-1-karbonyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin



#### (1) 1-*tert*.Butoxykarbonyl-3-(methansulfonyloxy)azetidin

Do roztoku 1-*tert*.butoxykarbonyl-3-hydroxyazetidinu (3,24 g, 18,7 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 31(1)) v methylenchloridu (160 ml) byl přidán methansulfonylchlorid (1,59 ml, 20,6 mmol) a triethylamin (2,89 ml, 20,6 mmol) v ledové lázni. Po míchání směsi v ledové lázni 10 minut byla směs míchána při teplotě místnosti 6 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (1 : 1 → 1 : 2) jako eluentu za vzniku 1-*tert*.butoxykarbonyl-3-(methansulfonyloxy)azetidinu (4,71 mg, výtěžek 100%) jako světle žlutého oleje.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 5,23 až 5,17 (1H, m), 4,28 (2H, dd, J=6,6,1,5 Hz), 4,10 (2H, m), 3,07 (3H, s), 1,46 (9H, s).

### (2) 3-Azido-1-(*tert*.butoxykarbonyl)azetidin

Do roztoku 1-*tert*.butoxykarbonyl-3-(methansulfonyloxy)azetidinu (4,71 g, 18,7 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 57(1)) v dimethylformamidu (140 ml) byl přidán azid sodný (3,65 g, 56,1 mmol) a směs byla míchána v olejové lázni (90°C) přes noc. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (4 : 1) jako eluentu za vzniku 3-azido-1-(*tert*.butoxykarbonyl)-azetidinu (3,44 g, výtěžek 93%) jako bezbarvého oleje.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 4,25 až 4,15 (3H, m), 3,92 až 3,87 (2H, m), 1,45 (9H, s).

### (3) 1-*tert*.Butoxykarbonyl-3-(p-nitrobenzyloxykarbonylamino)azetidin

Roztok 3-azido-1-(*tert*.butoxykarbonyl)azetidinu (3,44 g, 17,4 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 57(2)) v methanolu (170 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 10% paladia na aktivním uhlí (3,44 g) při teplotě místnosti 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována aby se odstranil katalyzátor. Filtrát byl koncentrována za sníženého tlaku za vzniku 3-amino-1-*tert*.butoxykarbonylazetidin jako surového produktu. This product was dissolved v methylenchloridu (170 ml) a p-nitrobenzylester chloromové kyseliny (5,63 g, 26,1 mmol) a triethylamin (3,66 ml, 26,1 mmol) byl přidán v ledové lázni. Směs byla míchána při teplotě místnosti přes noc. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhlíčitanu sodného. Získaná organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (1 : 1 → 1 : 2) jako eluentu za vzniku 1-*tert*.butoxykarbonyl-3-(p-nitrobenzyl-oxykarbonylamino)azetidinu (4,84 g, výtěžek 79%) jako bezbarvého oleje.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,23 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,50 (2H, d, J=8,1 Hz), 5,26 až 5,18 (1H, br s), 5,26 (2H, s), 5,84 (1H, d, J=5,1 Hz), 4,50 až 4,40 (1H, m), 4,24 (2H, t, J=9,5 Hz), 3,76 (2H, dd, J=9,5, 5,1 Hz), 1,43 (9H, s).

(4) 3-*terc.*Butyldifenylsilyloxy-1-{4-[3-(*p*-nitrobenzyloxykarbonylamino)-azetidin-1-karbonyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin

Do roztoku 1-*terc.*butoxykarbonyl-3-(*p*-nitrobenzyloxykarbonylamino)azetidin

(4,84 g, 13,8 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 57(3)) v 1,4-dioxanu (50 ml) byl přidán a 4N roztok chlorovodíku v 1,4-dioxanu (50 ml) v ledové lázni a směs byla míchána při teplotě místnosti 2,5 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs koncentrována za sníženého tlaku. Do zbytku byl přidán ethylacetát a výsledná směs byla filtrována a zbytek byl promyt ethylacetátem a sušen za sníženého tlaku za vzniku 3-(*p*-nitrobenzyloxykarbonylamino)azetidinhydrochloridu (2,31 g, výtěžek 58%) jako světle žlutých krystalů.

Následně do suspenze 3-(*p*-nitrobenzyloxykarbonylamino)-azetidinhydrochloridu (944 mg, 3,28 mmol) (získaného jak je uvedeno výše) a 3-*terc.*butyldifenylsilyloxy-1-(4-karboxyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (1,2 g, 2,74 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 2(4)) v dimethylformamidu (60 ml) byl přidán diethylfosforylkyanid (498  $\mu$ l, 3,28 mmol) a triethylamin (922  $\mu$ l, 6,58 mmol) v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou. Směs byla míchána při teplotě místnosti přes noc. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Získaná organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetátu jako eluentu za vzniku 3-*terc.*butyldifenylsilyloxy-1-{4-[3-(*p*-nitrobenzyloxykarbonylamino)-azetidin-1-karbonyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (853 mg, výtěžek 53%) jako světle žluté pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8,23 (2H, d,  $J=8,8$  Hz), 7,64 až 7,59 (4H, m), 7,52 (2H, d,  $J=8,8$  Hz), 7,48 až 7,37 (6H, m), 7,37 (1H, s), 5,58 až 5,51 (1H, br d,  $J=8,1$  Hz), 5,22 (2H, s), 4,93 až 4,84 (1H, m), 4,76 až 4,70 (1H, m), 4,60 až 4,50 (1H, m), 4,50 až 4,41 (1H, m), 4,39 až 4,30 (1H, m), 4,11 až 4,03 (2H, m), 3,97 (2H, dd,  $J=8,1, 5,1$  Hz), 4,00 až 3,92 (1H, m), 1,06 (9H, s).

(5) 3-Hydroxy-1-{4-[3-(*p*-nitrobenzyloxykarbonylamino)-azetidin-1-karbonyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin

Do roztoku 3-*terc.*butyldifenylsilyloxy-1-{4-[3-(*p*-nitrobenzyloxykarbonylamino)azetidin-1-karbonyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (850 mg, 1,27 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 57(4)) v bezvodém tetrahydrofuranu (43 ml) bylo přidáno dostatečně

kyseliny octové (87  $\mu$ l, 1,52 mmol) a roztok 1,0M tetra-n-butylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu (1,52 ml, 1,52 mmol) v ledové lázni. Směs byla míchána v ledové lázni 30 minut. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a vodu. Získaná organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Do zbytku byl přidán ethylacetát a diisopropylether a výsledná směs byla filtrována a promyta diisopropyletherem za vzniku 3-hydroxy-1-{4-[3-(p-nitrobenzyloxykarbonylamino)-azetidin-1-karbonyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (486 mg, výtěžek 88%) jako bílé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8,25 (2H, d,  $J=8,8$  Hz), 8,14 (1H, d,  $J=7,3$  Hz), 7,61 (2H, d,  $J=8,8$  Hz), 7,43 (1H, s), 5,83 (1H, d,  $J=5,9$  Hz), 5,19 (2H, s), 4,74 až 4,67 (1H, m), 4,66 až 4,58 (1H, m), 4,40 až 4,34 (1H, m), 4,32 až 4,26 (1H, m), 4,24 až 4,17 (3H, m), 3,86 až 3,80 (1H, m), 3,79 až 3,71 (2H, m).

(6) 3-Methansulfonyloxy-1-{4-[3-(p-nitrobenzyloxykarbonylamino)-azetidin-1-karbonyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin

Do roztoku 3-hydroxy-1-{4-[3-(p-nitrobenzyloxykarbonylamino)-azetidin-1-karbonyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (630 mg, 1,45 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 57(5)) ve směsi methylenchloridu (32 ml) a pyridinu (12 ml) byl přidán methansulfonylchlorid (377  $\mu$ l, 4,36 mmol) a triethylamin (611  $\mu$ l, 4,36 mmol) v ledové lázni. Po míchání směsi v ledové lázni 10 minut byla směs míchána při teplotě místnosti 4 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Do zbytku byl přidán ethylacetát a diisopropylether a směs byla filtrována a promyta diisopropyletherem za vzniku 3-methansulfonyloxy-1-{4-[3-(p-nitrobenzyloxykarbonylamino)-azetidin-1-karbonyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (766 mg, výtěžek 100%) jako bílé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8,25 (2H, d,  $J=8,8$  Hz), 8,15 (2H, d,  $J=7,3$  Hz), 7,61 (2H, d,  $J=8,8$  Hz), 7,52 (1H, s), 5,50 až 5,43 (1H, m), 5,19 (2H, s), 4,72 (1H, t,  $J=8,8$  Hz), 4,46 až 4,27 (4H, m), 4,25 až 4,11 (3H, m), 3,85 (1H, dd,  $J=9,9, 5,5$  Hz), 3,29 (3H, s).

(7) 3-Acetylthio-1-{4-[3-(p-nitrobenzyloxykarbonylamino)-azetidin-1-karbonyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin

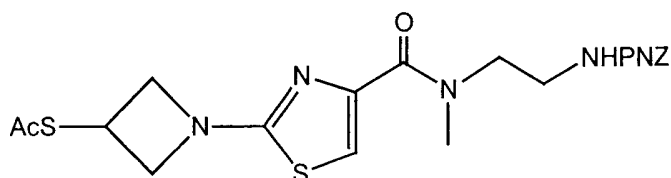


Do roztoku 3-methansulfonyloxy-1-{4-[3-(p-nitrobenzyloxykarbonylamino)-azetidin-1-karbonyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (760 mg, 1,45 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 57(6)) v dimethylformamidu (38 ml) byl přidán thioacetát draselný (993 mg, 8,70 mmol) při teplotě místnosti. Směs byla míchána v olejové lázni (80°C) 9 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetátu jako eluentu za vzniku 3-acetylthio-1-{4-[3-(p-nitrobenzyloxykarbonylamino)-azetidin-1-karbonyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (397 mg, výtěžek 56%) jako světle hnědé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,23 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,52 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,44 (1H, s), 5,36 až 5,30 (1H, m), 5,21 (2H, s), 4,74 až 4,83 (1H, m), 4,60 až 4,34 (6H, m), 3,95 (3H, m), 2,37 (3H, s).

#### Referenční příklad 58

3-Acetylthio-1-(4-{methyl-[2-(p-nitrobenzyloxykarbonylamino)-ethyl]karbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)azetidin



(1) 3-*tert*.Butyldifenylsilyloxy-1-{4-[methyl-(2-hydroxyethyl)karbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin

Do suspenze N-methylaminoethanolu (1,0 ml, 12,4 mmol) a 3-*tert*.butyldifenylsilyloxy-1-(4-karboxyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (3,64 g, 8,3 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 2(4)) v dimethylformamidu (180 ml) byl přidán diethylfosforylkyanid (1,9 ml, 12,5 mmol) a triethylamin (1,73 ml, 12,4 mmol) v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou. Směs byla míchána při teplotě místnosti 7 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhlíčitanu sodného. Získaná organická vrstva byla dostatečně promyt 0,5M vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a

koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití toluen : acetonitrilu (1 : 1) jako eluentu za vzniku 3-*terc*.butyldifenylsilyloxy-1-{4-[methyl-(2-hydroxyethyl)karbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (3,41 g, výtěžek 83%) jako světle žlutého průhledného sirupu.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,61 (4H, d, J=7,0 Hz), 7,48 až 7,36 (6H, m), 7,17 (1H, s), 4,79 až 4,71 (1H, m), 4,17 (2H, t, J=6,8 Hz), 4,05 (2H, dd, J=6,8, 2,7 Hz), 3,84 (2H, t, J=5,4 Hz), 3,64 (2H, t, J=5,4 Hz), 3,28 (1H, br s), 3,05 (3H, s), 1,06 (9H, s).

(2) 3-*terc*.Butyldifenylsilyloxy-1-{4-[(2-azidoethyl)-methyl-karbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin

Do roztoku 3-*terc*.butyldifenylsilyloxy-1-{4-[methyl-(2-hydroxyethyl)karbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (997,5 mg, 2,0 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 58(1)) v tetrahydrofuranu (50 ml) byl přidán azid difenylfosforu (0,65 ml, 3,02 mmol), trifenylfosfin (793 mg, 3,02 mmol) a 40% roztok diethylazodikarboxylátu v toluenu (1,12 g, 3,04 mmol) v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána přes noc za stejných podmínek. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhlíčitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Získaný zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití toluen : ethylacetátu (1 : 1) jako eluentu za vzniku 3-*terc*.butyldifenylsilyloxy-1-{4-[(2-azidoethyl)-methyl-karbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (1,05 g, výtěžek 100%) jako bezbarvého průhledného sirupu.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,80 až 7,00 (11H, m), 4,90 až 3,00 (11H, m), 1,06 (9H, s).

(3) 3-*terc*.Butyldifenylsilyloxy-1-(4-{methyl-[2-(p-nitrobenzyloxykarbonylamino)ethyl]-karbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)azetidin

Roztok 3-*terc*.butyldifenylsilyloxy-1-{4-[(2-azidoethyl)-methyl-karbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (1,05 g, 2,02 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 58(2)) v methanolu (60 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 20% hydroxidu paladia na aktivním uhlí (1,05 g) při teplotě místnosti. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována aby se odstranil katalyzátor a filtrát koncentrován za sníženého tlaku. Do roztoku získaného surového produktu v methylenchloridu (52,3 ml) byl přidán p-nitrobenzylester chloromové kyseliny (650,7 mg, 3,02 mmol) a triethylamin (0,42 ml, 3,01 mmol) v ledové lázni.

Směs byla míchána při teplotě místnosti 1,5 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok chloridu sodného. Získaná organická vrstva byla sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití toluen : acetonitrilu (2 : 1) jako eluentu za vzniku 3-*terc.*butyldifenylsilyloxy-1-(4-{methyl-[2-(p-nitrobenzyloxykarbonylamino)-ethyl]karbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (699,5 mg, výtěžek 52%) jako světle žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (500 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,12 (2H, d, J=7,8 Hz), 7,78 (1H, br s), 7,68 až 7,30 (13H, m), 5,18 (0,5H, s), 5,13 (1,5H, s), 4,80 až 4,64 (1H, m), 4,10 (2H, t, J=7,3 Hz), 4,01 (2H, dd, J=7,3, 5,4 Hz), 3,72 (2H, m), 3,50 (2H, m), 3,25 (0,75H, s), 3,02 (2,25H, s), 1,03 (9H, s).

Hmotnostní spektrum (FAB<sup>+</sup>): 674 [M+H]<sup>+</sup>

Hmotnostní spektrum vysokého rozlišení (FAB<sup>+</sup>): Obdržená hodnota: 674,2490 [M+H]<sup>+</sup>, Vypočítána hodnota: 674,2468 (C<sub>34</sub>H<sub>40</sub>O<sub>6</sub>N<sub>5</sub>SSi)

(4) 3-Hydroxy-1-(4-{methyl-[2-(p-nitrobenzyloxykarbonylamino)-ethyl]karbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)azetidin

Do roztoku 3-*terc.*butyldifenylsilyloxy-1-(4-{methyl-[2-(p-nitrobenzyloxykarbonylamino)-ethyl]karbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (806,9 mg, 1,20 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 58(3)) v bezvodém tetrahydrofuranu (40 ml) bylo přidáno dostatečně kyseliny octové (0,09 ml, 1,57 mmol) a roztok 1,0M tetra-*n*-butylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu (1,44 ml, 1,44 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána v ledové lázni 4 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Získaná organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát : methanolu (15 : 1) jako eluentu za vzniku 3-hydroxy-1-(4-{methyl-[2-(p-nitrobenzyloxykarbonylamino)-ethyl]karbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (428,2 mg, výtěžek 84%) jako bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,21 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,71 (1H, t, J=5,5 Hz), 7,49 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,17 (1H, s), 5,18 (2H, s), 4,88 až 4,70 (1H, m), 4,27 (2H, dd, J=9,1, 7,8 Hz), 3,93 (2H, dd, J=9,1, 4,8 Hz), 3,68 (2H, t, J=5,5 Hz), 3,47 (2H, q, J=5,5 Hz), 3,25 (0,8H, s), 3,03 (2,2H, s), 2,40 (1H, d, J=5,9 Hz).

(5) 3-Methansulfonyloxy-1-(4-{methyl-[2-(p-nitrobenzyloxykarbonylamino)ethyl]karbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)azetidin

Do roztoku 3-hydroxy-1-(4-{methyl-[2-(p-nitrobenzyloxykarbonylamino)-ethyl]karbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (428,2 mg, 1,01 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 56(5)) v methylenchloridu (21,4 ml) byl přidán methansulfonylchlorid (0,25 ml, 3,23 mmol) a triethylamin (0,45 ml, 3,23 mmol) v ledové lázni. Po míchání směsi v ledové lázni 10 minut byla směs míchána při teplotě místnosti 6 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát : methanolu (15 : 1) jako eluentu za vzniku 3-methansulfonyloxy-1-(4-{methyl-[2-(p-nitrobenzyloxykarbonylamino)-ethyl]karbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (480,1 mg, výtěžek 93%) jako světle žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,22 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,60 až 7,44 (3H, m obsahující d, na 7,50 ppm, J=8,1 Hz), 7,26 (0,3H, s), 7,24 (0,7H, s), 5,41 (0,3H, m), 5,34 (0,7H, m), 5,18 (2H, s), 4,42 (2H, dd, J=9,0, 7,4 Hz), 4,25 (2H, dd, J=9,0, 3,2 Hz), 3,66 (2H, t, J=5,2 Hz), 3,60 až 3,42 (2H, m), 3,26 (0,9H, br s), 3,10 (0,9H, br s), 3,08 (2,1H, s), 3,03 (2,1H, s).

(7) 3-Acetylthio-1-(4-{methyl-[2-(p-nitrobenzyloxykarbonylamino)ethyl]karbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)azetidin

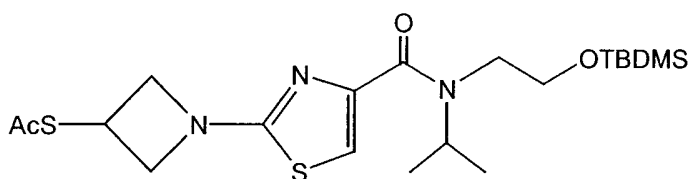
Do roztoku 3-methansulfonyloxy-1-(4-{methyl-[2-(p-nitrobenzyloxykarbonylamino)ethyl]karbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (480,1 mg, 0,93 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 56(6)) v dimethylformamidu (24 ml) byl přidán thioacetát draselný (820 mg, 5,69 mmol) při teplotě místnosti. Směs byla míchána v olejové lázni (80°C) hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla dostatečně promyta 0,5M vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát : methanolu (15 : 1) jako eluentu za vzniku 3-acetylthio-1-(4-{methyl-[2-(p-nitrobenzyloxykarbonylamino)ethyl]karbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (348,9 mg, výtěžek 76%) jako světle hnědé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (500 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,22 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,73 (1H, br s), 7,49 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,29 (0,4H, s), 7,20 (0,6H, s), 5,18 (2H, s), 4,47 (2H, t, J=8,8 Hz), 4,40 až 4,28 (1H,

m), 3,92 (2H, dd, J=8,8, 5,7 Hz), 3,66 (2H, t, J=5,4 Hz), 3,52 až 3,44 (2H, m), 3,26 (1,2H, s), 3,03 (1,8H, s), 2,36 (1,2H, s), 2,34 (1,8H, s).

#### Referenční příklad 59

3-Acetylthio-1-(4-{[2-(*terc.* butyldimethylsilyloxy)ethyl]-isopropyl-karbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)azetidin



(1) 3-*terc.* Butyldifenylsilyloxy-1-{4-[(2-hydroxyethyl)-isopropyl-karbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin

Do suspenze N-isopropylaminoethanol (0,61 ml, 1,38 mmol) a 3-*terc.* butyldifenylsilyloxy-1-(4-karboxyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (500 mg, 1,14 mmol) v dimethylformamidu (15 ml) byl přidán diethylfosforylkyanid (0,23 ml, 1,38 mmol) a triethylamin (0,19 ml, 0,23 mmol) v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou. Směs byla míchána 2 hodiny za stejných podmínek. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Získaná organická vrstva byla dostatečně promyt 0,5M vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetátu jako eluentu za vzniku 3-*terc.* butyldifenylsilyloxy-1-{4-[(2-hydroxyethyl)-isopropyl-karbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (318 mg, výtěžek 56%) jako světle žlutého oleje.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,57 (4H, d, J= 6,5 Hz), 7,50 až 7,30 (6H, m), 7,07 (0,6H, s), 6,92 (0,4H, s), 4,81 až 4,63 (1H, m), 4,49 (0,5 H, s), 4,33 (0,5H, s), 4,22 až 3,88 (4H, m, obsahující 4,06 (2H, dd, J= 14,3, 7,7 Hz)), 3,88 až 3,62 (2H, m), 1,39 až 1,08 (6H, m), 1,02 (9H, s).

(2) 3-Hydroxy-1-{4-[(2-hydroxyethyl)-isopropyl-karbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin

Do roztoku 3-*terc.* butyldifenylsilyloxy-1-{4-[(2-hydroxyethyl)-isopropyl-karbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (2,49 g, 4,75 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 59(1)) v bezvodém tetrahydrofuranu (100 ml) byl přidán roztok 1,0M tetra-n-butyl-

amoniumfluoridu v tetrahydrofuranu (5,70 ml, 5,70 mmol) v ledové lázni. Směs byla míchána v ledové lázni 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát : methanolu (10 : 1) jako eluentu za vzniku 3-hydroxy-1-{4-[(2-hydroxyethyl)-isopropyl-karbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (1,33 g, výtěžek 98%) jako bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,13 (0,7H, s), 7,03 (0,3H, s), 4,62 až 4,48 (1H, m), 4,48 až 4,36 (1H, m), 4,29 (2H, t, J= 8,0 Hz), 3,94 (2H, dd, J= 8,0, 4,1 Hz), 3,80 (2H, br s), 3,57 (2H, br s), 1,35 (3H, br s), 1,20 (3H, br s).

(3) 1-(4-{[2-(*tert*.Butyldimethylsilyloxy)ethyl]-isopropyl-karbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)-3-hydroxyazetidin

Do roztoku 3-hydroxy-1-{4-[(2-hydroxyethyl)-isopropyl-karbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (1,33 g, 4,66 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 59(2)) v dimethylformamidu (40 ml) byl přidán *tert*.butyldimethylsilylchlorid (738 mg, 4,89 mmol) a imidazol (333 mg, 4,89 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána v ledové lázni 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl přidán methanol a směs byla míchána 30 minut. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhlčitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití hexan : ethylacetátu (1 : 1) → ethylacetátu jako eluentu za vzniku 1-(4-{[2-(*tert*.butyldimethylsilyloxy)-ethyl]-isopropyl-karbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)-3-hydroxyazetidinu (1,26 g, výtěžek 69%) jako světle žlutého oleje.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 6,99 (0,2H, s), 6,91 (0,8H, s), 4,84 až 4,72 (1H, m), 4,72 až 4,35 (1H, m), 4,72 až 4,35 (1H, m), 4,27 (2H, dd, J= 9,4, 6,8 Hz), 3,91 (2H, dd, J= 9,4, 4,8 Hz), 3,71 až 3,35 (1H, m), 3,71 až 3,50 (2H, m), 3,50 až 3,28 (1H, m), 1,17 (6H, br s), 0,87 (9H, br s), 0,06 (6H, d, J= 2,8 Hz).

(4) 1-(4-{[2-(*tert*.Butyldimethylsilyloxy)ethyl]-isopropyl-karbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)-3-methansulfonylazetidin

Do roztoku 1-(4-{[2-(*tert*.butyldimethylsilyloxy)ethyl]-isopropyl-karbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)-3-hydroxyazetidinu (1,24 g, 3,23 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 59(3)) v methylenchloridu (62 ml) byl přidán methansulfonylchlorid (0,30 ml, 3,88 mmol) a triethylamin (0,54 ml, 3,88 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána v ledové lázni 1,5 hodiny.

Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití hexan : ethylacetátu (1 : 1) → ethylacetátu jako eluentu za vzniku 1-(4-{{2-(*tert*.butyldimethylsilyloxy)-ethyl}-isopropyl-karbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)-3-methansulfonyloxyazetidinu (649 mg, výtěžek 42%) jako světle žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,16 až 6,95 (1H, m), 5,46 až 5,36 (1H, m), 4,49 až 3,68 (3H, m obsahující 4,41 (2H, ddd, J= 9,6, 6,6, 1,0 Hz)), 4,23 (2H, dd, J= 9,6, 4,4 Hz), 3,91 až 3,72 (1H, m), 3,72 až 3,51 (2H, m), 3,51 až 3,30 (1H, m), 3,07 (3H, s), 1,24 (6H, br s), 0,83 (9H, s), 0,06 (6H, d, J= 3,4 Hz).

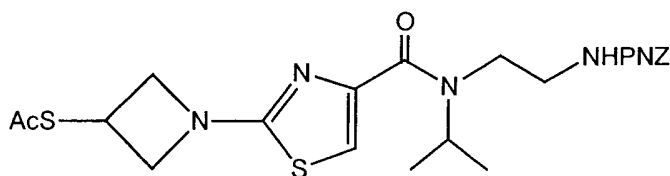
(5) 3-Acetylthio-1-(4-{{2-(*tert*.butyldimethylsilyloxy)ethyl}-isopropyl-karbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)azetidin

Do roztoku 1-(4-{{2-(*tert*.butyldimethylsilyloxy)ethyl}-isopropyl-karbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)-3-methansulfonyloxyazetidinu (649 mg, 1,35 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 59(4)) v dimethylformamidu (19 ml) byl přidán thioacetát draselný (930 mg, 8,14 mmol) při teplotě místnosti. Směs byla míchána v olejové lázni (90°C) 3 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití hexan : ethylacetátu (3 : 1) → ethylacetátu jako eluentu za vzniku 3-acetylthio-1-(4-{{2-(*tert*.butyldimethylsilyloxy)-ethyl}-isopropyl-karbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (618 mg, výtěžek 100%) jako světle hnědé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,20 až 6,89 (1H, m), 4,68 až 4,18 (4H, m obsahující 4,48 (2H, t, J= 8,5 Hz)), 3,94 (2H, dd, J= 8,5, 5,3 Hz), 3,88 až 3,23 (4H, m), 2,39 (3H, s), 1,16 (6H, br s), 0,86 (9H, s), 0,04 (6H, d, J= 1,4 Hz).

Referenční příklad 60

3-Acetylthio-1-(4-{isopropyl-[2-(*p*-nitrobenzyloxyamino)ethyl]-karbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)azetidin



(1) 1-{4-[(2-Azidoethyl)-isopropyl-karbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-*tert*.butyldifenylsilyloxyazetidin

Do roztoku 3-*tert*.butyldifenylsilyloxy-1-{4-[(2-hydroxyethyl)-isopropyl-karbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (1,46 g, 2,79 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 59(1)) v tetrahydrofuranu (73 ml) byl přidán azid difenylfosforylu (0,90 ml, 4,18 mmol), trifenylfosfin (1,10 g, 4,18 mmol) a 40% roztok diethylazodikarboxylát v toluenu (1,54 g, 4,18 mmol) v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána 3 hodiny za stejných podmínek. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Získaný zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití hexan : ethylacetátu (2 : 1) jako eluentu za vzniku 1-{4-[(2-azidoethyl)-isopropyl-karbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-*tert*.butyldifenylsilyloxyazetidinu (1,38 g, výtěžek 87%) jako světle žlutého oleje.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,62 (4H, dd, J= 8,0, 1,4 Hz), 7,36 až 7,26 (6H, m), 7,26 až 6,90 (1H, m), 4,80 až 4,76 (1H, m), 4,75 až 4,61 (1H, m), 4,13 (1H, t, J= 7,4 Hz), 4,10 (1H, t, J= 7,4 Hz), 4,01 (2H, dd, J= 8,7, 4,0 Hz), 3,80 až 3,33 (4H, m obsahující 3,56 (2H, br s)), 1,20 (6H, br s), 1,06 (9H, s).

(2) 3-*tert*.Butyldifenylsilyloxy-1-(4-{isopropyl-[2-(p-nitrobenzyloxyamino)-ethyl]karbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)azetidin

Roztok 1-{4-[(2-azido-ethyl)-isopropyl-karbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-*tert*.butyldifenylsilyloxyazetidinu (1,33 g, 2,42 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 60(1)) v methanolu (65 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 20% hydroxidu paladia na aktivním uhlí (1,33 g) při teplotě místnosti. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována aby se odstranil katalyzátor a filtrát koncentrován za sníženého tlaku. Do roztoku získaného surového produktu v methylenchloridu (63 ml) byl přidán p-nitrobenzylester chloromové kyseliny (627 mg, 2,90 mmol) a triethylamin (0,41 ml, 2,90 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána 1 hodinu za stejných podmínek. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok chloridu sodného. Získaná organická vrstva byla sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého



tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát → ethylacetát : methanolu (10 : 1) jako eluentu za vzniku 3-*terc.*butyldifenylsilyloxy-1-(4-{isopropyl-[2-(p-nitrobenzyloxyamino)ethyl]-karbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (945 mg, výtěžek 56%) jako světle žlutého oleje.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,60 (4H, d, J= 1,0 Hz), 7,55 až 7,32 (10H, m), 7,12 (0,4H, br s), 6,95 (0,6H, br s), 5,28 až 5,18 (2H, m), 4,81 až 4,67 (1H, m), 4,24 až 4,06 (2H, m), 4,00 (2H, dd, J= 8,7, 4,9 Hz), 3,70 až 3,18 (4H, m), 1,20 (6H, br s), 1,06 (9H, d, J= 1,6 Hz).

(3) 3-Hydroxy-1-(4-{isopropyl-[2-(p-nitrobenzyloxyamino)ethyl]-karbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)azetidin

Roztok 3-*terc.*butyldifenylsilyloxy-1-(4-{isopropyl-[2-(p-nitrobenzyloxyamino)-ethyl]karbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (945 mg, 1,38 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 60(2)) v bezvodém tetrahydrofuranu (50 ml) bylo přidáno dostatečně kyseliny octové (0,10 ml, 1,66 mmol) a 1,0M roztok tetra-n-butylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu (1,66 ml, 1,66 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána v ledové lázni 3 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Získaná organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát → ethylacetát : methanolu (10 : 1) jako eluentu za vzniku 3-hydroxy-1-(4-{isopropyl-[2-(p-nitrobenzyloxyamino)-ethyl]-karbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (433 mg, výtěžek 66%) jako bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,21 (2H, d, J= 8,5 Hz), 7,49 (2H, d, J= 8,5 Hz), 7,11 (0,4H, s), 6,95 (0,6H, s), 5,18 (2H, s), 4,88 až 4,62 (1H, m), 4,62 až 4,18 (3H, m), 3,93 (2H, dd, J= 8,8, 4,4 Hz), 3,72 až 3,36 (4H, m), 1,30 (3H, br s), 1,20 (3H, br s).

(4) 1-(4-{Isopropyl-[2-(p-nitrobenzyloxyamino)-ethyl]-karbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)-3-methansulfonyloxyazetidin

Roztok 3-hydroxy-1-(4-{isopropyl-[2-(p-nitrobenzyloxyamino)-ethyl]-karbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (1,43 g, 3,09 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 60(3)) v methylenchloridu (72 ml) byl přidán methansulfonylchlorid (0,29 ml, 3,70 mmol) a triethylamin (0,52 ml, 3,70 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána v ledové lázni 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným

roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát → ethylacetát : methanolu (20 : 1) jako eluentu za vzniku 1-(4-{isopropyl-[2-(p-nitrobenzyloxyamino)ethyl]-karbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)-3-methansulfonyloxyazetidinu (766 mg, výtěžek 46%) jako světle žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,20 (2H, d, J= 8,4 Hz), 7,50 (2H, d, J= 8,4 Hz), 7,20 (0,4H, br s), 7,07 (0,6H, br s), 5,41 (1H, br s), 5,19 (2H, s), 4,66 až 4,18 (5H, m obsahující 4,44 (2H, t, J= 8,8 Hz), 4,25 (2H, t, J= 8,8 Hz)), 3,68 až 3,36 (4H, m), 3,10 (3H, s), 1,31 (3H, br s), 1,22 (3H, br s).

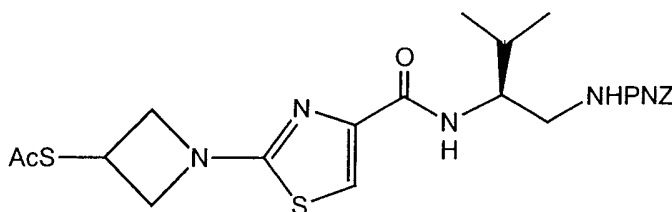
(5) 3-Acetylthio-1-(4-{isopropyl-[2-(p-nitrobenzyloxyamino)ethyl]-karbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)azetidin

Roztok 1-(4-{isopropyl-[2-(p-nitrobenzyloxyamino)ethyl]-karbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)-3-methansulfonyloxyazetidinu (776 mg, 1,43 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 60(4)) v dimethylformamidu (23 ml) byl přidán thioacetát draselný (982 mg, 8,60 mmol) při teplotě místnosti. Směs byla míchána v olejové lázni (90°C) 4 hodiny. Po zkontrolování dobehnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití hexan : ethylacetátu (1 : 2) jako eluentu za vzniku 3-acetylthio-1-(4-{isopropyl-[2-(p-nitrobenzyloxyamino)ethyl]-karbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (746 mg, výtěžek 46%) jako světle hnědé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,21 (2H, d, J= 8,4 Hz), 7,50 (2H, d, J= 8,4 Hz), 7,15 (0,4H, br s), 7,04 (0,6H, br s), 5,19 (2H, s), 4,66 až 4,20 (4H, m), 4,08 až 3,88 (2H, m), 3,66 až 3,26 (4H, m), 2,96 (3H, s), 2,36 (3H, br s), 1,63 (3H, br s).

#### Referenční příklad 61

3-Acetylthio-1-(4-{(1S)-2-methyl-[1-(2-(p-nitrobenzyloxykarbonylamino)methyl)propylkarbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin



(1) ((1S)-1-Hydroxymethyl-2-methylpropyl)karbamová kyselina, *tert*.butylester

Do roztoku L-valinolu (2,00 g, 19,4 mmol) ve směsi methylenchloridu (50 ml) a methanolu (50 ml) byl přidán di-*tert*.butoxykarbonový anhydrid (5,08 g, 23,3 mmol) v ledové lázni a reakční směs byla míchána při teplotě místnosti 3 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (1 : 1) jako eluentu za vzniku ((1S)-1-hydroxymethyl-2-methylpropyl)karbamové kyseliny, *tert*.butylesteru (4,19 mg, výtěžek 100%) jako bezbarvého oleje.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 4,70 až 4,59 (1H, br s), 3,74 až 3,66 (1H, m), 3,65 až 3,57 (1H, m), 3,48 až 3,39 (1H, m), 2,38 až 2,30 (1H, br s), 1,89 až 1,78 (1H, m), 1,45 (9H, s), 0,96 (3H, d,  $J=6,6$  Hz), 0,94 (3H, d,  $J=6,6$  Hz).

(2) ((1S)-1-Azidomethyl-2-methylpropyl)karbamová kyselina, *tert*.butylester

Do roztoku ((1S)-1-hydroxymethyl-2-methylpropyl)karbamové kyseliny, *tert*.butylesteru (3,00 g, 14,8 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 61(1)) v tetrahydrofuranu (150 ml) byl přidán azid difenylfosforylu (4,78 ml, 22,2 mmol), trifenylfosfin (5,82 g, 22,2 mmol) a 40% roztok diethylazodikarboxylát v toluenu (9,67 g, 22,2 mmol) v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána 2 hodiny za stejných podmínek. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Získaný zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (9 : 1) jako eluentu za vzniku ((1S)-1-azidomethyl-2-methylpropyl)karbamové kyseliny, *tert*.butylesteru (3,26 g, výtěžek 90%) jako bezbarvého oleje.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 4,59 až 4,45 (1H, m), 3,56 až 3,47 (1H, m), 3,42 (2H, d,  $J=4,4$  Hz), 1,86 až 1,74 (1H, m), 1,45 (9H, s), 0,95 (3H, d,  $J=6,6$  Hz), 0,93 (3H, d,  $J=7,3$  Hz).

(3) p-Nitrobenzylester ((2S)-2-*terc.*butoxykarbonylamino-3-methylbutyl)karbamové kyseliny

Roztok ((1S)-1-azidomethyl-2-methylpropyl)karbamové kyseliny, *terc.*butylesteru (3,26 g, 13,3 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 61(2)) v methanolu (160 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 10% paladia na aktivním uhlí (3,26 g) při teplotě místnosti 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována aby se odstranil katalyzátor a filtrát koncentrován za sníženého tlaku. Do roztoku získaného surového produktu v methylenchloridu (160 ml) byl přidán p-nitrobenzylester chloromové kyseliny (4,31 g, 20,0 mmol) a triethylamin (2,80 ml, 20,0 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána při teplotě místnosti přes noc. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Získaná organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (8 : 1 → 1 : 1) jako eluentu za vzniku p-nitrobenzylesteru ((2S)-2-*terc.*butoxykarbonylamino-3-methylbutyl)karbamové kyseliny (3,13 mg, výtěžek 62%) jako světle žlutých krystalů.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,21 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,50 (2H, d, J=8,8 Hz), 5,43 až 5,31 (1H, br s), 5,19 (2H, s), 4,57 až 4,49 (1H, br d, J=8,8 Hz), 3,60 až 3,49 (1H, m), 3,40 až 3,29 (1H, m), 3,26 až 3,13 (1H, m), 1,82 až 1,71 (1H, m), 1,43 (9H, s), 0,96 (3H, d, J=7,3 Hz), 0,93 (3H, d, J=6,6 Hz).

(4) 3-*terc.*Butyldifenylsilyloxy-1-(4-((1S)-2-methyl-[1-(p-nitrobenzyloxykarbonylamino)methyl]-propylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl)azetidín

Do roztoku p-nitrobenzylesteru ((2S)-2-*terc.*butoxykarbonylamino-3-methylbutyl)karbamové kyseliny (3,13 g, 8,21 mmol) (získané podle popisu v referenčním příkladu 61(3)) v 1,4-dioxanu (31 ml) byl přidán a 4N roztok chlorovodíku v 1,4-dioxanu (31 ml) v ledové lázni a směs byla míchána při teplotě místnosti 4 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs koncentrována za sníženého tlaku. Ethyl acetát byl přidán do zbytku a výsledná směs byla filtrována a promyta ethylacetátem za vzniku hydrochloridu p-nitrobenzylesteru ((2S)-2-amino-3-methylbutyl)karbamové kyseliny (1,82 g, výtěžek 70%) jako světle žlutých krystalů.

Následně do suspenze hydrochloridu p-nitrobenzylesteru ((2S)-2-amino-3-methylbutyl)karbamové kyseliny (1,29 g, 4,05 mmol) získaného jak je uvedeno výše a 3-*tert*.butyldifenylsilyloxy-1-(4-karboxyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (1,48 g, 3,37 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 2(4)) v dimethylformamidu (74 ml) byl přidán diethylfosforylkyanid (615  $\mu$ l, 4,05 mmol) a triethylamin (1,14 ml, 8,10 mmol) v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou. Směs byla míchána při teplotě místnosti 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Získaná organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (1 : 1) jako eluentu za vzniku 3-*tert*.butyldifenylsilyloxy-1-(4-((1S)-2-methyl-[1-(p-nitrobenzyloxykarbonylamino)methyl]-propylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (1,55 g, výtěžek 74%) jako světle žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) 8,11 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,64 až 7,60 (4H, m), 7,49 až 7,39 (8H, m), 7,35 (1H, s), 7,20 až 7,18 (1H, br d, J=9,8 Hz), 5,56 až 5,48 (1H, br s), 5,20 (1H, d, J=13,7 Hz), 5,08 (1H, d, J=13,7 Hz), 4,78 až 4,72 (1H, m), 4,14 až 4,06 (2H, m), 4,04 až 3,94 (3H, m), 3,46 (1H, dt, J=13,7, 3,9 Hz), 3,31 (1H, ddd, J=13,7, 10,7, 5,9 Hz), 1,95 až 1,86 (1H, m), 1,07 (9H, s), 1,01 (3H, d, J=6,8 Hz), 0,99 (3H, d, J=6,8 Hz).

(5) 3-Hydroxy-1-(4-((1S)-2-methyl-[1-(p-nitrobenzyloxykarbonylamino)methyl]propylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl)azetidin

Do roztoku 3-*tert*.butyldifenylsilyloxy-1-(4-((1S)-2-methyl-[1-(p-nitrobenzyloxykarbonylamino)methyl]propylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (1,54 g, 2,20 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 61(4)) v bezvodém tetrahydrofuranu (78 ml) bylo přidáno dostatečně kyseliny octové (151  $\mu$ l) a 1,0M roztok tetra-n-butylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu (2,64 ml, 2,64 mmol) v ledové lázni. Směs byla míchána v ledové lázni 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a vodu. Získaná organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetátu jako eluentu za vzniku 3-hydroxy-1-(4-((1S)-2-methyl-[1-(p-nitrobenzyloxykarbonylamino)methyl]-propylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (927 mg, výtěžek 91%) jako bílé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8,09 (2H, d,  $J=8,8$  Hz), 7,41 (2H, d,  $J=8,8$  Hz), 7,39 (1H, s), 7,19 až 7,14 (1H, br d,  $J=9,5$  Hz), 5,54 až 5,46 (1H, m), 5,22 (1H, d,  $J=13,6$  Hz), 5,06 (1H, d,  $J=13,6$  Hz), 4,87 až 4,78 (1H, m), 4,37 až 4,26 (2H, m), 4,04 až 3,90 (3H, m), 3,47 až 3,40 (1H, m), 3,38 až 3,30 (1H, m), 2,38 (1H, d,  $J=7,3$  Hz), 1,94 až 1,83 (1H, m), 1,00 (3H, d,  $J=7,3$  Hz), 0,99 (3H, d,  $J=7,3$  Hz).

(6) 3-Methansulfonyloxy-1-(4-((1S)-2-methyl-[1-(p-nitrobenzyloxykarbonylamino)methyl]-propylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl)azetidin

Do roztoku 3-hydroxy-1-(4-((1S)-2-methyl-[1-(nitrobenzyloxykarbonylamino)methyl]propylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (920 mg, 1,98 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 61(5)) v methylenchloridu (46 ml) byl přidán methansulfonylchlorid (461  $\mu\text{l}$ , 5,95 mmol) a triethylamin (834  $\mu\text{l}$ , 5,95 mmol) v ledové lázni. Po míchání směsi v ledové lázni 10 minut byla směs míchána při teplotě místnosti 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (1 : 4) jako eluentu za vzniku 3-methansulfonyloxy-1-(4-((1S)-2-methyl-[1-(p-nitrobenzyloxykarbonylamino)methyl]-propylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (1,06 g, výtěžek 99%) jako světle žluté pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8,10 (2H, d,  $J=8,8$  Hz), 7,45 (1H, s), 7,41 (2H, d,  $J=8,8$  Hz), 7,18 až 7,12 (1H, br d,  $J=8,8$  Hz), 5,50 až 5,45 (1H, br s), 5,42 (1H, tt,  $J=6,6$ , 4,4 Hz), 5,22 (1H, d,  $J=13,2$  Hz), 5,08 (1H, d,  $J=13,2$  Hz), 4,49 až 4,40 (2H, m), 4,29 až 4,20 (2H, m), 4,04 až 3,95 (1H, m), 3,44 (1H, dt,  $J=13,9$ , 4,4 Hz), 3,38 až 3,24 (1H, m), 3,12 (3H, s), 1,94 – 1,85 (1H, m), 1,01 (3H, d,  $J=6,6$  Hz), 0,99 (3H, d,  $J=6,6$  Hz).

(7) 3-Acetylthio-1-(4-((1S)-2-methyl-[1-(p-nitrobenzyloxykarbonylamino)methyl]-propylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl)azetidin

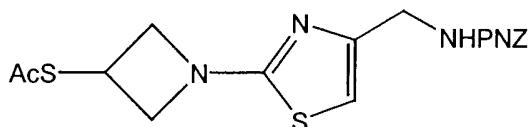
Do roztoku 3-methansulfonyloxy-1-(4-((1S)-2-methyl-[1-(p-nitrobenzyloxykarbonylamino)methyl]propylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (1,06 g, 1,96 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 61(6)) v dimethylformamidu (53 ml) byl přidán thioacetát draselný (1,34 mg, 11,7 mmol) při teplotě místnosti. Směs byla míchána v olejové lázni (80°C) 8,5 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla dostatečně promyta nasyceným

vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (2 : 3) jako eluentu za vzniku 3-acetylthio-1-(4-((1S)-2-methyl-[1-(p-nitrobenzyloxykarbonylamino)methyl]-propylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (785 mg, výtěžek 77%) jako světle hnědé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8,12 (2H, d,  $J=8,8$  Hz), 7,42 (2H, d,  $J=8,8$  Hz), 7,41 (1H, s), 7,20 až 7,16 (1H, br d,  $J=9,5$  Hz), 5,54 až 5,45 (1H, br s), 5,21 (1H, d,  $J=13,2$  Hz), 5,09 (1H, d,  $J=13,2$  Hz), 4,51 (2H, dt,  $J=11,0, 8,4$  Hz), 4,47 až 4,39 (1H, m), 4,03 až 3,93 (3H, m), 3,45 (1H, dt,  $J=13,2, 4,0$  Hz), 3,37 až 3,68 (1H, m), 2,37 (3H, s), 1,95 až 1,84 (1H, m), 1,00 (3H, d,  $J=7,3$  Hz), 0,99 (3H, d,  $J=7,3$  Hz).

#### Referenční příklad 62

#### 3-Acetylthio-1-{4-(p-nitrobenzyloxykarbonylamino)methyl-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu



#### (1) 1-(4-Azidomethyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-*terc*.butyldifenylsilyloxyazetidinu

Do roztoku 3-*terc*.butyldifenylsilyloxy-1-(4-hydroxymethyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (1,02 g, 2,39 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 2(2)) v tetrahydrofuranu (50 ml) byl přidán azid difenylfosforylu (0,8 ml, 3,71 mmol), trifenylfosfin (950 mg, 3,62 mmol) a 40 % diethylazodikarboxylát v roztoku toluenu (1,32 g, 3,59 mmol) v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou. Směs byla míchána v ledové lázni 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití hexan : ethylacetátu (8 : 1) jako eluentu za vzniku 1-(4-azidomethyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-*terc*.butyldifenylsilyloxyazetidinu (1,06 g, výtěžek 99%) jako bezbarvého sirupu.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,66 až 7,36 (10H, m), 6,45 (1H, s), 4,78 až 4,71 (1H, m), 4,24 (2H, s), 4,12 (2H, dd,  $J=8,6, 6,2$  Hz), 4,02 (2H, dd,  $J=8,6, 5,7$  Hz), 1,06 (9H, s).

IR (kapalný film): 2858, 2170, 2100, 1527, 1313, 1182, 1143, 1114  $\text{cm}^{-1}$

Hmotnostní spektrum ( $\text{FAB}^+$ ) 450  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Hmotnostní spektrum vysokého rozlišení (FAB<sup>+</sup>): počítána C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>ON<sub>5</sub>SSi: 450,1784;

Nalezena: 450,1793[M+H]<sup>+</sup>

(2) 3-*terc.*Butyldifenylsilyloxy-1-[4-(*p*-nitrobenzyloxykarbonylaminomethyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin

1-(4-Azidomethyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-*terc.*butyldifenylsilyloxyazetidin (1,06 g, 2,37 mmol) (získaný podle popisu v referenčním příkladu 62(1)) v methanolu (53 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 20% hydroxidu paladia na aktivním uhlí (1,05 g) při teplotě místnosti. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována aby se odstranil katalyzátor a filtrát koncentrován za sníženého tlaku. Zbytek byl rozpuštěn v methylenchloridu (53,2 ml). Do směsi byl přidán *p*-nitrobenzyl chloromate (0,76 g, 3,52 mmol) a triethylamin (0,5 ml, 3,59 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána při teplotě místnosti přes noc. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla směs destilována za sníženého tlaku. Zbytek byl rozdělen mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhlčitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití toluen : ethylacetátu (3 : 2) jako eluentu za vzniku 3-*terc.*butyldifenylsilyloxy-1-[4-(*p*-nitrobenzyloxykarbonylaminomethyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidinu (867,2 mg, výtěžek 61%) jako žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (500 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,21 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,62 (4H, d, J=8,3 Hz), 7,50 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,50 až 7,34 (6H, m), 6,37 (1H, s), 5,38 (1H, br t, J=5,4 Hz), 5,20 (2H, s), 4,78 až 4,71 (1H, m), 4,26 (2H, d, J=5,4 Hz), 4,10 (2H, dd, J=8,3, 6,8 Hz), 4,00 (2H, dd, J=8,3, 4,7 Hz), 1,06 (9H, s).

(3) 3-Hydroxy-1-[4-(*p*-nitrobenzyloxykarbonylaminomethyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin

Do roztoku 3-*terc.*butyldifenylsilyloxy-1-[4-(*p*-nitrobenzyloxykarbonylaminomethyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidinu (867,2 mg, 1,44 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 62(2)) v bezvodém tetrahydrofuranu (45 ml) byla přidána kyselina octová (0,1 ml, 1,75 mmol) a 1,0 M tetra-*n*-butylamoniumfluorid v tetrahydrofuranu (1,72 ml, 1,72 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána v ledové lázni 4,5 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhlčitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát : methanolu (15 : 1) jako eluentu za vzniku 3-hydroxy-



-1-[4-(p-nitrobenzyloxykarbonylaminomethyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidinu (457 mg, výtěžek 87%) jako žluté pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (500 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8,21 (2H, d,  $J=8,6$  Hz), 7,51 (2H, d,  $J=8,6$  Hz), 6,40 (1H, s), 5,38 (1H, br s), 5,21 (2H, s), 4,88 až 4,80 (1H, m), 4,32 (2H, dd,  $J=9,1, 6,8$  Hz), 4,27 (2H, d,  $J=5,7$  Hz), 3,95 (2H, dd,  $J=9,1, 4,5$  Hz), 2,23 (1H, d,  $J=7,9$  Hz).

(4) 3-Methansulfonyloxy-1-[4-(p-nitrobenzyloxykarbonylaminomethyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin

Do roztoku 3-hydroxy-1-[4-(p-nitrobenzyloxykarbonylaminomethyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidinu (457 mg, 1,25 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 62(3)) v methylenchloridu (25 ml) byl přidán methansulfonylchlorid (0,29 ml, 3,75 mmol) a triethylamin (0,53 ml, 3,80 mmol) v ledové lázni. Po míchání směsi 10 minut v ledové lázni byla výsledná směs míchána při teplotě místnosti 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití toluen : acetonitrilu (1 : 1) jako eluentu za vzniku 3-methansulfonyloxy-1-[4-(p-nitrobenzyloxykarbonylaminomethyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidinu (499,4 mg, výtěžek 90%) jako žluté pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8,21 (2H, d,  $J=7,8$  Hz), 7,51 (2H, d,  $J=7,8$  Hz), 6,46 (1H, s), 5,44 až 5,38 (2H, m), 5,26 (2H, s), 4,43 (2H, dd,  $J=9,8, 6,8$  Hz), 4,28 (2H, d,  $J=5,9$  Hz), 4,24 (2H, dd,  $J=9,8, 4,4$  Hz), 3,10 (3H, s).

(5) 3-Acetylthio-1-[4-(p-nitrobenzyloxykarbonylaminomethyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin

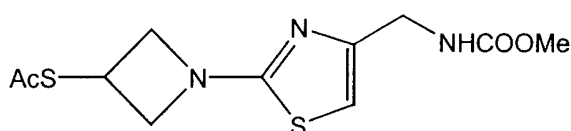
Do roztoku 3-methansulfonyloxy-1-[4-(p-nitrobenzyloxykarbonylaminomethyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidinu (499,4 mg, 1,13 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 62(4)) v dimethylformamidu (25 ml) byl přidán thioacetát draselný (1,0 g, 6,93 mmol) při teplotě místnosti a směs byla míchána v olejové lázni (80°C) 6,5 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla promyta 0,5 M kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití toluen : acetonitrilu (2 : 1) jako eluentu za

vzniku 3-acetylthio-1-[4-(p-nitrobenzyloxykarbonylaminomethyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidinu (265,2 mg, výtěžek 56%) jako světle hnědé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8,21 (2H, d,  $J=8,42$  Hz), 7,51 (2H, d,  $J=8,4$  Hz), 6,42 (1H, s), 5,39 (1H, br t,  $J=7,5$  Hz), 5,21 (2H, s), 4,51 (2H, t,  $J=8,1$  Hz), 4,50 až 4,38 (1H, m), 4,27 (2H, d,  $J=7,5$  Hz), 3,96 (2H, dd,  $J=8,1, 5,1$  Hz), 2,36 (3H, s).

#### Referenční příklad 63

#### 3-Acetylthio-1-[4-(methoxykarbonylamino)methyl-1,3-thiazol-2-yl]azetidin



(1) 3-*tert*.Butyldifenylsilyloxy-1-[4-(methoxykarbonylaminomethyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidinu

1-(4-Azidomethyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-*tert*.butyldifenylsilyloxyazetidin (2,12 g, 4,71 mmol) (získaný podle popisu v referenčním příkladu 62(1)) v methanolu (106 ml) byl katalyticky redukován v přítomnosti 20% hydroxidu paladia (2,12 g) při teplotě místnosti. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována aby se odstranil katalyzátor a filtrát koncentrován za sníženého tlaku. Zbytek byl rozpuštěn v methylenchloridu (100 ml). Do směsi byl přidán methylechloromát (0,43 ml, 5,65 mmol) a triethylamin (0,79 ml, 5,65 mmol) a směs byla míchána při teplotě místnosti 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla směs destilována za sníženého tlaku. Zbytek byl rozdělen mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetátu jako eluentu za vzniku 3-*tert*.butyldifenylsilyloxy-1-[4-(methoxykarbonylamino-methyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidinu (1,88 g, výtěžek 45%) jako světle žlutého oleje.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,60 (4H, d,  $J=1,5$  Hz), 7,48 až 7,31 (6H, m), 7,19 (1H, t,  $J=8,1$  Hz), 7,00 (1H, s), 4,78 až 4,68 (1H, m), 4,24 (2H, d,  $J=5,8$  Hz), 4,09 (2H, t,  $J=9,0, 6,6$  Hz), 3,99 (2H, t,  $J=9,0, 5,0$  Hz), 3,67 (3H, s), 1,06 (9H, s).

(2)3-Hydroxy-1-[4-(methoxykarbonylaminomethyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin

Do roztoku 3-*terc.*butyldifenylsilyloxy-1-[4-(methoxykarbonylaminomethyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidinu (1,88 g, 3,90 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 63(1)) v bezvodém tetrahydrofuranu (94 ml) byla přidána kyselina octová (0,27 ml, 4,68 mmol) a 1,0 M tetra-*n*-butylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu (4,68 ml, 4,68 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána v ledové lázni 30 minut. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhlčitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetátu jako eluentu za vzniku 3-hydroxy-1-[4-(methoxykarbonylaminomethyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidinu (426 mg, výtěžek 45%) jako bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 6,39 (1H, s), 4,79 až 4,39 (1H, m), 4,31 (2H, dd, J= 9,1, 6,7 Hz), 4,25 (2H, d, J= 5,8 Hz), 3,94 (2H, dd, J= 9,1, 4,3 Hz), 3,68 (3H, s).

#### (3) 3-Methansulfonyloxy-1-[4-(methoxykarbonylamino-methyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin

Do roztoku 3-hydroxy-1-[4-(methoxykarbonylamino-methyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidinu (426 mg, 1,75 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 63(2)) v methylenchloridu (20 ml) byl přidán methansulfonylchlorid (0,16 ml, 2,10 mmol) a triethylamin (0,29 ml, 2,10 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhlčitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetátu jako eluentu za vzniku 3-methansulfonyloxy-1-[4-(methoxykarbonylaminomethyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidinu (448 mg, výtěžek 80%) jako světle žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 6,45 (1H, s), 5,45 až 5,36 (1H, m), 4,43 (2H, dd, J= 9,6, 6,7 Hz), 4,25 (2H, s), 4,25 (1H, t, J= 5,8 Hz), 4,23 (1H, t, J= 5,8 Hz), 3,69 (3H, s), 3,10 (3H, s).

#### (4) 3-Acetylthio-1-[4-(methoxykarbonylaminomethyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin

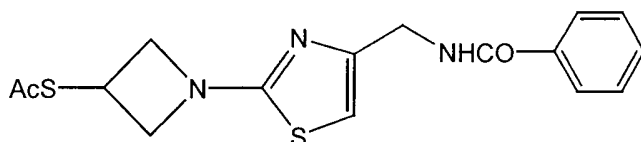
Do roztoku 3-methansulfonyloxy-1-[4-(methoxykarbonylamino-methyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidinu (448 mg, 1,39 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 63(3)) v dimethylformamidu (13 ml) byl přidán thioacetát draselný (952 mg, 8,34 mmol) při teplotě místnosti a směs byla míchána v olejové lázni (90°C) 6 hodin. Po zkontrolování doběhnutí

reakce byla směs rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití hexan : ethylacetátu (1 : 2) jako eluentu za vzniku 3-acetylthio-1-[4-(methoxykarbonylaminomethyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidinu (441 mg, výtěžek 100%) jako světle hnědé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 6,41 (1H, s), 4,50 (2H, t,  $J = 8,5$  Hz), 4,49 až 4,45 (1H, m), 4,25 (2H, d,  $J = 5,7$  Hz), 3,56 (2H, dd,  $J = 8,5, 5,3$  Hz), 3,68 (3H, s), 2,05 (3H, s).

#### Referenční příklad 64

##### 3-Acetylthio-1-[4-(benzoylaminomethyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin



##### (1) 1-[4-(Benzoylaminomethyl)-1,3-thiazol-2-yl]-3-*terc.*butyldifenylsilyloxyazetidin

1-(4-Azidomethyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-*terc.*butyldifenylsilyloxyazetidin (2,53 g, 5,60 mmol) (získaný podle popisu v referenčním příkladu 62(1) v methanolu (120 ml) byl katalyticky redukován v přítomnosti 20% hydroxidu paladia (2,53 g) při teplotě místnosti. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována aby se odstranil katalyzátor. K filtrátu přidán benzoic anhydride (1,90 ml, 8,40 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána 2,5 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla směs destilována za sníženého tlaku. Zbytek byl rozdělen mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhlíčitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití hexan : ethylacetátu (3 : 1) → ethylacetátu jako eluentu za vzniku 1-[4-(benzoylaminomethyl)-1,3-thiazol-2-yl]-3-*terc.*butyldifenylsilyloxyazetidinu (1,49 g, výtěžek 50%) jako světle žlutého oleje.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,79 (2H, d,  $J = 7,3$  Hz), 7,63 až 7,55 (4H, m), 7,55 až 7,31 (9H, m), 6,79 (1H, br s), 6,44 (1H, s), 4,79 až 4,68 (1H, m), 4,51 (2H, d,  $J = 5,4$  Hz), 4,11 (2H, dd,  $J = 8,4, 7,3$  Hz), 4,01 (2H, dd,  $J = 8,4, 5,0$  Hz), 1,06 (9H, s).

## (2) 1-[4-(Benzoylaminomethyl)-1,3-thiazol-2-yl]-3-hydroxyazetidin

Do roztoku 1-[4-(benzoylaminomethyl)-1,3-thiazol-2-yl]-3-*tert*.butyldifenylsilyloxyazetidinu (1,49 g, 2,82 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 64(1)) v bezvodém tetrahydrofuranu (75 ml) byl přidán a 1,0 M roztok tetra-*n*-butylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu (3,39 ml, 3,39 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána v ledové lázni 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití hexan : ethylacetátu (1 : 2) → ethylacetát : methanolu (9 : 1) jako eluentu za vzniku 1-[4-(benzoylaminomethyl)-1,3-thiazol-2-yl]-3-hydroxyazetidinu (582 mg, výtěžek 71%) jako bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,79 (2H, dd, J= 7,4 Hz), 7,60 až 7,36 (3H, m), 6,82 (1H, br s), 6,46 (1H, s), 4,85 až 4,77 (1H, m), 4,51 (2H, d, J= 5,6 Hz), 4,31 (2H, dd, J= 8,9, 6,6 Hz), 3,95 (2H, dd, J= 8,5, 4,4 Hz).

## (3) 1-[4-(Benzoylaminomethyl)-1,3-thiazol-2-yl]-3-methansulfonyloxyazetidin

Do roztoku 1-[4-(benzoylaminomethyl)-1,3-thiazol-2-yl]-3-hydroxyazetidinu (582 mg, 2,01 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 64(2)) v methylenchloridu (30 ml) byl přidán methansulfonylchlorid (0,19 ml, 2,41 mmol), triethylaminu (0,34 ml, 2,41 mmol) a pyridinu (5,8 ml) v ledové lázni a směs byla míchána 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetátu jako eluentu za vzniku 1-[4-(benzoylaminomethyl)-1,3-thiazol-2-yl]-3-methansulfonyloxyazetidinu (739 mg, výtěžek 100%) jako světle žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,80 (2H, d, J= 6,9 Hz), 7,57 až 7,41 (3H, m), 6,71 (1H, bs), 6,53 (1H, s), 5,46 až 5,38 (1H, m), 4,54 (2H, d, J= 5,2 Hz), 4,44 (2H, ddd, J= 9,6, 6,6, 0,9 Hz), 4,25 (2H, ddd, J= 9,6, 9,3, 0,9 Hz), 3,10 (3H, s).

## (4) 3-Acetylthio-1-[4-(benzoylamino-methyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin

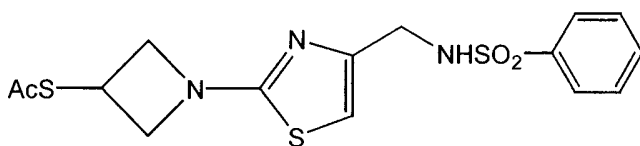
Do roztoku 1-[4-(benzoylaminomethyl)-1,3-thiazol-2-yl]-3-methansulfonyloxyazetidinu (739 mg, 2,01 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 64(3)) v

dimethylformamidu (20 ml) byl přidán thioacetát draselný (1,38 g, 12,1 mmol) při teplotě místnosti a směs byla míchána v olejové lázni (90°C) 3,5 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla směs rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití hexan : ethylacetátu = (1 : 1) → ethylacetátu jako eluentu za vzniku 3-acetylthio-1-[4-(benzoylaminomethyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidinu (698 mg, výtěžek 100%) jako světle hnědé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,08 (2H, d, J= 7,8 Hz), 7,55 až 7,46 (3H, m), 6,77 (1H, br s), 6,49 (1H, s), 4,47 až 4,38 (4H, m), 4,47 až 4,38 (1H, m), 3,97 (2H, dd, J= 8,6, 5,2 Hz), 2,37 (3H, s).

#### Referenční příklad 65

#### 3-Acetylthio-1-[4-(benzensulfonylamino)methyl-1,3-thiazol-2-yl]azetidin



(1) 3-*tert*.Butyldifenylsilyloxy-1-[4-(benzensulfonylamino)methyl-1,3-thiazol-2-yl]azetidin

1-(4-Azidomethyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-*tert*.butyldifenylsilyloxyazetidin (2,12 g, 4,71 mmol) (získaný podle popisu v referenčním příkladu 62(1)) v methanolu (106 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 20% hydroxidu paladia (2,12 g) při teplotě místnosti. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována aby se odstranil katalyzátor a filtrát koncentrován za sníženého tlaku. Zbytek byl rozpuštěn v methylenchloridu (100 ml). Do směsi byl přidán benzenesulfonyl chloride (0,90 g, 7,07 mmol) a triethylamin (0,98 ml, 7,07 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána při teplotě místnosti 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla směs destilována za sníženého tlaku. Zbytek byl rozdělen mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhlíčitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a

koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetátu jako eluentu za vzniku 3-*terc*.butyldifenylsilyloxy-1-[4-(benzensulfonylamino)methyl-1,3-thiazol-2-yl]azetidinu (755 mg, výtěžek 28%) jako světle žlutého oleje.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,80 (2H, d, J= 7,5 Hz), 7,61 (4H, d, J= 6,3 Hz), 7,54 až 7,30 (9H, m), 6,21 (1H, s), 5,07 (1H, t, J= 6,0 Hz), 4,74 až 4,66 (1H, m), 4,05 (2H, d, J= 6,3 Hz), 3,99 (2H, dd, J= 7,6 Hz), 3,89 (2H, dd, J= 8,8, 4,8 Hz), 1,07 (9H, s).

(2) 1-[4-(Benzensulfonylamino)methyl-1,3-thiazol-2-yl]-3-hydroxyazetidin

Do roztoku 3-*terc*.butyldifenylsilyloxy-1-[4-(benzensulfonylamino)methyl-1,3-thiazol-2-yl]azetidinu (2,79 g, 4,95 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 65(1)) v bezvodém tetrahydrofuranu (140 ml) byl přidán roztok 1,0 M tetra-*n*-butylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu (5,94 ml, 5,94 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána v ledové lázni 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetátu jako eluentu za vzniku 1-[4-(benzensulfonylamino)methyl-1,3-thiazol-2-yl]-3-hydroxyazetidinu (1,06 g, výtěžek 66%) jako bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,79 (2H, d, J= 7,5 Hz), 7,50 až 7,41 (3H, m), 6,25 (1H, s), 5,51 (1H, br s), 4,80 až 4,70 (1H, m), 4,19 (2H, t, J= 9,1 Hz), 4,03 (2H, t, J= 3,5 Hz), 3,83 (2H, dd, J= 9,1, 4. Hz).

(3) 1-[4-(Benzensulfonylamino)methyl-1,3-thiazol-2-yl]-3-methansulfonyloxyazetidin

Do roztoku 1-[4-(benzensulfonylamino)methyl-1,3-thiazol-2-yl]-3-hydroxyazetidinu (1,06 g, 3,26 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 65(2)) v methylenchloridu (50 ml) byl přidán methansulfonylchlorid (0,38 ml, 4,89 mmol) a triethylamin (0,68 ml, 4,89 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetátu jako eluentu za vzniku 1-[4-(benzensulfonylamino)methyl-1,3-thiazol-2-yl]-3-methansulfonyloxyazetidinu (1,16 mg, výtěžek 91%) jako světle žluté pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,82 (2H, d,  $J = 7,3$  Hz), 7,61 až 7,46 (3H, m), 6,33 (1H, s), 5,42 až 5,33 (1H, m), 5,15 (1H, t,  $J = 5,9$  Hz), 4,34 (2H, dd,  $J = 9,8, 6,7$  Hz), 4,14 (2H, dd,  $J = 9,8, 4,1$  Hz), 4,08 (2H, d,  $J = 6,3$  Hz), 3,10 (3H, s).

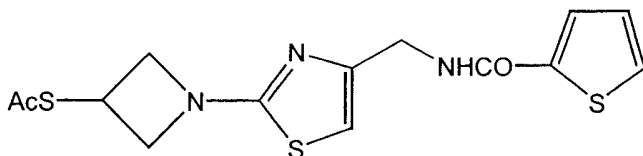
(4)3-Acetylthio-1-[4-(benzensulfonylamino)methyl-1,3-thiazol-2-yl]azetidin

Do roztoku 1-[4-(benzensulfonylamino)methyl-1,3-thiazol-2-yl]-3-methansulfonyloxyazetidinu (1,16 g, 2,98 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 65(3)) v dimethylformamidu (35 ml) byl přidán thioacetát draselný (2,04 g, 17,9 mmol) při teplotě místnosti a směs byla míchána v olejové lázni ( $90^\circ\text{C}$ ) 4 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla směs rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití methylenchloridu : ethylacetát (5 : 1) jako eluentu za vzniku 3-acetylthio-1-[4-(benzensulfonylamino)methyl-1,3-thiazol-2-yl]azetidinu (1,00 g, výtěžek 91%) jako světle hnědé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,82 (2H, d,  $J = 7,4$  Hz), 7,58 až 7,42 (3H, m), 6,23 (1H, s), 5,40 až 5,50 (1H, m), 4,48 až 4,30 (3H, m), 4,09 (2H, d,  $J = 5,8$  Hz), 3,90 (2H, dd,  $J = 8,3, 4,5$  Hz), 2,37 (3H, s).

Referenční příklad 66

3-Acetylthio-1-[4-(thiofen-2-karbonylamino)methyl-1,3-thiazol-2-yl]azetidin



(1) 3-*tert*.Butyldifenylsilyloxy-1-[4-(thiofen-2-karbonylamino)methyl-1,3-thiazol-2-yl]azetidin

1-(4-Azidomethyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-*tert*.butyldifenylsilyloxyazetidinu (2,47 g, 5,50 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 62(1)) v methanolu (120 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 20% hydroxidu paladia (2,47 g) při teplotě místnosti. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována aby se odstranil katalyzátor a filtrát koncentrován za sníženého tlaku. Zbytek byl rozpuštěn v methylenchloridu (115 ml). Do směsi



byl přidán thienylchlorid (0,71 ml, 6,60 mmol) a triethylamin (0,92 ml, 6,60 mmol) a směs byla míchána při teplotě místnosti 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla směs destilována za sníženého tlaku. Zbytek byl rozdělen mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití hexan : ethylacetátu (1 : 1) jako eluentu za vzniku 3-*tert*.butyldifenylsilyloxy-1-[4-(thiofen-2-karbonylamino)methyl-1,3-thiazol-2-yl]azetidinu (1,88 g, výtěžek 64%) jako světle žlutého oleje.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,75 až 7,32 (13H, m), 7,11 až 7,03 (1H, m), 6,65 (1H, br s), 4,80 až 4,70 (1H, m), 4,47 (2H, d, J= 5,0 Hz), 4,11 (2H, t, J= 8,5 Hz), 4,01 (2H, dd, J= 8,5, 5,0 Hz), 1,06 (9H, s).

### (2) 3-Hydroxy-1-[4-(thiofen-2-karbonylamino)methyl-1,3-thiazol-2-yl]azetidin

Do roztoku 3-*tert*.butyldifenylsilyloxy-1-[4-(thiofen-2-karbonylamino)methyl-1,3-thiazol-2-yl]azetidinu (2,18 g, 4,08 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 66(1)) v bezvodém tetrahydrofuranu (110 ml) byl přidán roztok 1,0 M tetra-*n*-butylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu (4,90 ml, 4,90 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána v ledové lázni 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát : methanolu (10 : 1) jako eluentu za vzniku 3-hydroxy-1-[4-(thiofen-2-karbonylamino)methyl-1,3-thiazol-2-yl]azetidinu (571 mg, výtěžek 47%) jako bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,53 (1H, d, J= 3,5 Hz), 7,46 (1H, d, J= 5,4 Hz), 7,60 (1H, dd, J= 4,9, 3,8 Hz), 6,87 (1H, br s), 6,46 (1H, s), 4,87 až 4,78 (1H, m), 4,48 (2H, d, J= 5,6 Hz), 4,33 (2H, dd, J= 8,7, 4,6 Hz), 3,98 (2H, dd, J= 8,7, 4,6 Hz).

### (3) 3-Methansulfonyloxy-1-[4-(thiofen-2-karbonylamino)methyl-1,3-thiazol-2-yl]azetidin

Do roztoku 3-hydroxy-1-[4-(thiofen-2-karbonylamino)methyl-1,3-thiazol-2-yl]azetidinu (571 mg, 1,93 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 66(2)) v methylenchloridu (28 ml) byl přidán methansulfonylchlorid (0,18 ml, 2,32 mmol) a triethylamin (0,33 ml, 2,32 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes

bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát : methanolu (1 : 1) jako eluentu za vzniku 3-methansulfonyloxy-1-[4-(thiofen-2-karbonyl-amino)methyl-1,3-thiazol-2-yl]azetidinu (490 mg, výtěžek 91%) jako světle žluté pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,56 (1H, d,  $J = 5,4$  Hz), 7,47 (1H, d,  $J = 5,4$  Hz), 7,07 (1H, dd,  $J = 5,1, 3,7$  Hz), 6,87 (1H, br s), 6,50 (1H, s), 4,57 (2H, t,  $J = 8,6$  Hz), 4,50 (2H, t,  $J = 5,4$  Hz), 4,50 (2H, d,  $J = 5,4$  Hz), 4,48 až 4,37 (1H, m), 4,36 (2H, dd,  $J = 8,6, 5,5$  Hz), 2,36 (3H, s).

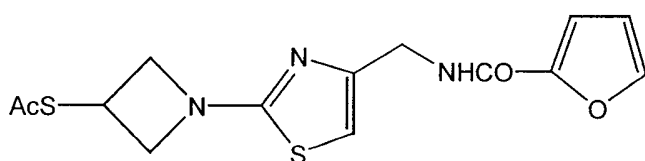
#### (4)3-Acetylthio-1-[4-(thiofen-2-karbonylamino)methyl-1,3-thiazol-2-yl]azetidin

Do roztoku 3-methansulfonyloxy-1-[4-(thiofen-2-karbonylamino)methyl-1,3-thiazol-2-yl]azetidinu (623 mg, 1,67 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 66(3)) v dimethylformamidu (18 ml) byl přidán thioacetát draselný (1,14 g, 10,0 mmol) při teplotě místnosti a směs byla míchána v olejové lázni ( $90^\circ\text{C}$ ) 4 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla směs rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití hexan : ethylacetátu (1 : 1)  $\rightarrow$  ethylacetátu jako eluentu za vzniku 3-acetylthio-1-[4-(thiofen-2-karbonyl-amino)methyl-1,3-thiazol-2-yl]azetidinu (490 mg, výtěžek 91%) jako světle hnědé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,56 (1H, d,  $J = 5,4$  Hz), 7,47 (1H, d,  $J = 5,4$  Hz), 7,07 (1H, dd,  $J = 5,1, 3,7$  Hz), 6,87 (1H, br s), 6,50 (1H, s), 4,57 (2H, t,  $J = 8,6$  Hz), 4,50 (2H, t,  $J = 5,4$  Hz), 4,50 (2H, d,  $J = 5,4$  Hz), 4,48 až 4,37 (1H, m), 4,36 (2H, dd,  $J = 8,6, 5,5$  Hz), 2,36 (3H, s).

#### Referenční příklad 67

#### 3-Acetylthio-1-[4-(furan-2-karbonylamino)methyl-1,3-thiazol-2-yl]azetidin



(1) 3-*terc*.Butyldifenylsilyloxy-1-[4-(furan-2-karbonylamino)methyl-1,3-thiazol-2-yl]azetidín

1-(4-Azidomethyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-*terc*.butyldifenylsilyloxyazetidin (2,47 g, 5,50 mmol) (získaný podle popisu v referenčním příkladu 62(1)) v methanolu (120 ml) byl katalyticky redukován v přítomnosti 20% hydroxidu paladia (2,47 g) při teplotě místnosti. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs filtrována aby se odstranil katalyzátor a filtrát koncentrován za sníženého tlaku. Zbytek byl rozpuštěn v methylenchloridu (115 ml). Do směsi byl přidán 2-furoylchlorid (0,65 ml, 6,60 mmol) a triethylamin (0,92 ml, 6,60 mmol) a směs byla míchána při teplotě místnosti 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla směs destilována za sníženého tlaku. Zbytek byl rozdělen mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití hexan : ethylacetátu (1 : 1) jako eluentu za vzniku 3-*terc*.butyldifenylsilyloxy-1-[4-(furan-2-karbonylamino)methyl-1,3-thiazol-2-yl]azetidinu (1,60 g, výtěžek 60%) jako světle žlutého oleje.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,75 až 7,58 (4H, m), 7,50 až 7,09 (9H, m), 6,68 (1H, br s), 4,82 až 4,70 (1H, m), 4,47 (2H, d, J= 5,5 Hz), 4,11 (2H, t, J= 8,3 Hz), 4,02 (2H, dd, J= 8,3, 5,0 Hz), 1,06 (9H, s).

(2) 1-[4-(Furan-2-karbonylamino)methyl-1,3-thiazol-2-yl]-3-hydroxyazetidin

Do roztoku 3-*terc*.butyldifenylsilyloxy-1-[4-(furan-2-karbonyl-amino)methyl-1,3-thiazol-2-yl]azetidinu (1,90 g, 3,68 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 67(1)) v bezvodém tetrahydrofuranu (95 ml) byl přidán roztok 1,0 M tetra-n-butylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu (4,41 ml, 4,41 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána v ledové lázni 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát : methanolu (10 : 1) jako eluentu za vzniku 1-[4-(furan-2-karbonylamino)methyl-1,3-thiazol-2-yl]-3-hydroxyazetidinu (426 mg, výtěžek 47%) jako bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,44 (1H, s), 7,12 (1H, d, J= 3,5 Hz), 7,04 (1H, br s), 6,49 (1H, dd, J= 3,4, 1,7 Hz), 6,45 (1H, s), 4,86 až 4,78 (1H, m), 4,48 (2H, d, J= 5,7 Hz), 4,33 (2H, t, J= 8,8 Hz), 3,98 (2H, dd, J= 8,8, 4,4 Hz).

## (3) 1-[4-(Furan-2-karbonylamino)methyl-1,3-thiazol-2-yl]-3-methansulfonyloxyazetidin

Do roztoku 1-[4-(furan-2-karbonylamino)methyl-1,3-thiazol-2-yl]-3-hydroxyazetidinu (426 mg, 1,72 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 67(2)) v methylenchloridu (20 ml) byl přidán methansulfonylchlorid (0,16 ml, 2,07 mmol) a triethylamin (0,29 ml, 2,07 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát : methanolu (20 : 1) jako eluentu za vzniku 1-[4-(furan-2-karbonylamino)methyl-1,3-thiazol-2-yl]-3-methansulfonyloxyazetidinu (481 mg, výtěžek 78%) jako světle žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,45 (1H, d, J= 0,9 Hz), 7,13 (1H, d, J= 3,5 Hz), 7,00 (1H, s), 6,53 (1H, s), 6,50 (1H, dd, J= 3,5, 1,8 Hz), 5,49 až 5,38 (1H, m), 4,51 (2H, d, J= 5,8 Hz), 4,48 (2H, dd, J= 3,1, 1,0 Hz), 4,29 (2H, dd, J= 5,8, 4,9 Hz), 3,10 (3H, s).

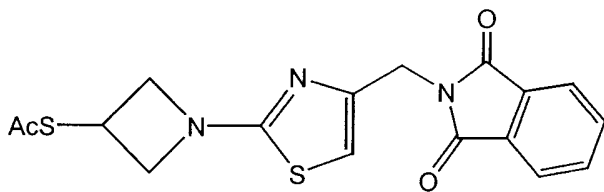
## (4) 3-Acetylthio-1-[4-(furan-2-karbonylamino)methyl-1,3-thiazol-2-yl]azetidin

Do roztoku 1-[4-(furan-2-karbonylamino)methyl-1,3-thiazol-2-yl]-3-methansulfonyloxyazetidinu (481 mg, 1,34 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 67(3)) v dimethylformamidu (14 ml) byl přidán thioacetát draselný (921 mg, 8,07 mmol) při teplotě místnosti a směs byla míchána v olejové lázni (90°C) 6 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla směs rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití hexan : ethylacetátu (1 : 1) jako eluentu za vzniku 3-acetylthio-1-[4-(furan-2-karbonylamino)methyl-1,3-thiazol-2-yl]azetidinu (341 mg, výtěžek 83%) jako světle hnědé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,45 (1H, s), 7,12 (1H, d, J= 3,5 Hz), 7,09 až 6,94 (2H, m), 6,49 (2H, t, J= 2,5 Hz), 4,56 (2H, t, J= 8,5 Hz), 4,50 (2H, d, J= 5,7 Hz), 4,48 až 4,38 (1H, m), 4,02 (2H, dd, J= 8,5, 6,1 Hz), 2,36 (3H, s).

## Referenční příklad 68

## 3-Acetylthio-1-(4-ftalimidomethyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin



(1) 3-*tert*.Butyldifenylsilyloxy-1-(4-ftalimidomethyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin

Do roztoku 3-*tert*.butyldifenylsilyloxy-1-(4-hydroxymethyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (1,50 g, 3,53 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 2(2)) v tetrahydrofuranu (75 ml) byl přidán ftalimide (519 mg, 5,30 mmol), trifenyfosfin (1,39 g, 5,30 mmol) a 40 % diethyl azodikarboxylát v roztoku toluenu (2,03 ml, 5,30 mmol) v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou. Směs byla míchána v ledové lázni 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití hexan : ethylacetátu (1 : 5) jako eluentu za vzniku 3-*tert*.butyldifenylsilyloxy-1-(4-ftalimidomethyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (1,52 mg, výtěžek 78%) jako světle žlutého oleje.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,88 (2H, dd,  $J = 5,5, 3,1$  Hz), 7,33 (2H, dd,  $J = 5,5, 3,1$  Hz), 7,60 (4H, dd,  $J = 7,9, 1,4$  Hz), 7,47 až 7,34 (6H, m), 6,26 (1H, s), 4,83 (2H, s), 4,76 až 4,68 (1H, m), 4,26 až 4,08 (2H, m), 4,08 až 3,92 (2H, m), 1,05 (9H, s).

(2) 1-(4-Ftalimidomethyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-hydroxyazetidin

Do roztoku 3-*tert*.butyldifenylsilyloxy-1-(4-ftalimidomethyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (1,52 g, 2,57 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 68(1)) v bezvodém tetrahydrofuranu (76 ml) byl přidán a 1,0 M roztok tetra-*n*-butylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu (3,29 ml, 3,29 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána v ledové lázni 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetátu jako eluentu za vzniku 1-(4-ftalimidomethyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-hydroxyazetidinu (864 mg, výtěžek 100%) jako bílé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,87 (2H, dd,  $J = 5,4, 3,1$  Hz), 7,73 (2H, dd,  $J = 5,4, 3,1$  Hz), 6,32 (1H, s), 4,79 (2H, s), 4,78 až 4,70 (1H, m), 4,27 (2H, dd,  $J = 9,2, 6,9$  Hz), 3,91 (2H, dd,  $J = 9,2, 4,6$  Hz).

## (3) 1-(4-ftalimidomethyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methansulfonyloxyazetidin

Do roztoku 1-(4-ftalimidomethyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-hydroxyazetidinu (864 mg, 2,74 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 68(2)) v methylenchloridu (35 ml) byl přidán methansulfonylchlorid (0,25 ml, 3,29 mmol) a triethylamin (0,46 ml, 3,29 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl přidán do směsi diethylether a směs byla míchána 30 minut. Směs byla filtrována pevná látka sebrána a promyta diethyletherem za vzniku 1-(4-ftalimidomethyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methansulfonyloxyazetidinu (726 mg, výtěžek 67%) jako bílé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,91 (2H, dd,  $J = 5,5, 2,8$  Hz), 7,86 (2H, dd,  $J = 5,5, 3,5$  Hz), 6,70 (1H, s), 5,46 až 5,39 (1H, m), 4,63 (2H, s), 4,36 (2H, dd,  $J = 10,0, 6,6$  Hz), 4,09 (2H, dd,  $J = 10,0, 3,4$  Hz), 3,27 (3H, s).

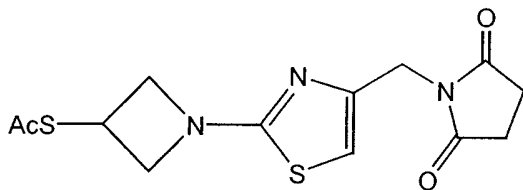
## (4) 3-Acetylthio-1-(4-ftalimidomethyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin

Do roztoku 1-(4-ftalimidomethyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methansulfonyloxyazetidinu (726 mg, 1,85 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 68(3)) v dimethylformamidu (22 ml) byl přidán thioacetát draselný (1,26 g, 11,1 mmol) při teplotě místnosti a směs byla míchána v olejové lázni ( $90^\circ\text{C}$ ) 6,5 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla směs rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití hexan : ethylacetátu (1 : 1) jako eluentu za vzniku 3-acetylthio-1-(4-ftalimidomethyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (599 mg, výtěžek 87%) jako světle hnědé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,88 (2H, dd,  $J = 5,4, 2,9$  Hz), 7,73 (2H, dd,  $J = 5,4, 3,1$  Hz), 6,35 (1H, s), 4,82 (2H, s), 4,52 (2H, t,  $J = 8,4$  Hz), 4,45 až 4,35 (1H, m), 3,98 (2H, dd,  $J = 8,4, 5,7$  Hz), 2,34 (3H, s).

## Referenční příklad 69

## 3-Acetylthio-1-(4-sukcinimidomethyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin



(1) 3-*tert*.Butyldifenylsilyloxy-1-(4-sukcinimidomethyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin

Do roztoku 3-*tert*.butyldifenylsilyloxy-1-(4-hydroxymethyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (1,50 g, 3,53 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 2(2)) v tetrahydrofuranu (75 ml) byl přidán sukcinimid (525 mg, 5,30 mmol), trifenylfosfin (1,39 g, 5,30 mmol) a 40 % diethylazodikarboxylát v roztoku toluenu (2,03 ml, 5,30 mmol) v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou. Směs byla míchána v ledové lázni 4 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití hexan : ethylacetátu (1 : 1) jako eluentu za vzniku 3-*tert*.butyldifenylsilyloxy-1-(4-sukcinimidomethyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (1,79 g, výtěžek 100%) jako světle žlutého oleje.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,65 až 7,57 (4H, m), 7,49 až 7,36 (6H, m), 6,30 (1H, s), 4,75 až 4,66 (1H, m), 4,60 (2H, s), 4,21 (4H, dd, J= 14,2, 7,1 Hz), 4,12 (4H, dd, J= 14,2, 7,1 Hz), 4,09 (2H, t, J= 8,5 Hz), 3,99 (2H, dd, J= 8,5, 4,9 Hz), 1,05 (9H, s).

(2) 3-Hydroxy-1-(4-sukcinimidomethyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin

Do roztoku 3-*tert*.butyldifenylsilyloxy-1-(4-sukcinimidomethyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (1,79 g, 3,53 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 69(1)) v bezvodém tetrahydrofuranu (141 ml) byl přidán roztok 1,0 M tetra-*n*-butylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu (4,24 ml, 4,24 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána v ledové lázni 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát → ethylacetát : methanolu (20 : 1) jako eluentu za vzniku 3-hydroxy-1-(4-sukcinimidomethyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (456 mg, výtěžek 49%) jako bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 6,34 (1H, s), 4,84 až 4,74 (1H, m), 4,62 (2H, s), 4,31 (2H, dd, J= 9,9, 6,6 Hz), 3,94 (2H, dd, J= 9,9, 4,4 Hz), 2,76 (4H, m).

## (3) 3-Methansulfonyloxy-1-(4-sukcinimidomethyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin

Do roztoku 3-hydroxy-1-(4-sukcinimidomethyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (459 mg, 1,72 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 69(2)) v methylenchloridu (50 ml) byl přidán methansulfonylchlorid (0,16 ml, 2,06 mmol) a triethylamin (0,29 ml, 2,06 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetátu jako eluentu za vzniku 3-methansulfonyloxy-1-(4-sukcinimidomethyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (515 mg, výtěžek 87%) jako světle žluté pevné látky.

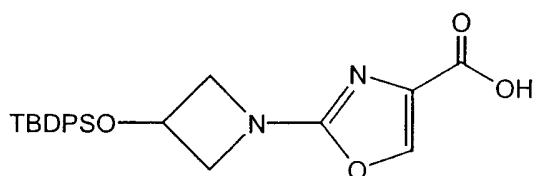
$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 6,43 (1H, s), 5,44 až 5,34 (1H, m), 4,62 (2H, s), 4,44 (2H, dd,  $J=10,3, 6,6$  Hz), 4,24 (2H, dd,  $J=10,3, 4,2$  Hz), 3,09 (3H, s), 2,76 (4H, s).

## (4)3-Acetylthio-1-(4-sukcinimidomethyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin

Do roztoku 3-methansulfonyloxy-1-(4-sukcinimidomethyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (515 mg, 1,49 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 69(3)) v dimethylformamidu (15 ml) byl přidán thioacetát draselný (1,02 g, 8,95 mmol) při teplotě místnosti a míchána v olejové lázni ( $90^\circ\text{C}$ ) 8 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla směs rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetátu jako eluentu za vzniku 3-acetylthio-1-(4-sukcinimidomethyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (238 mg, výtěžek 49%) jako světle hnědé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 6,37 (1H, s), 4,62 (2H, s), 4,51 (2H, t,  $J=8,5$  Hz), 4,45 až 4,35 (1H, m), 3,97 (2H, dd,  $J=8,4, 5,4$  Hz), 2,76 (4H, s), 2,35 (3H, m).

## Referenční příklad 70

3-*tert*.Butyldifenylsilyloxy-1-(4-karboxyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidin



(1) Methylester (2S)-3-(*tert*.butyldifenylsilyloxy)-2-isothiokyanatopropanové kyseliny

*tert*.Butyldifenylsilyloxy-N-benzyloxykarbonyl-L-serin, methylester (32,0 g, 65,1 mmol) (získaný podle popisu v referenčním příkladu 39(1)) v methanolu (960 ml) byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 10% paladia na aktivním uhlí při teplotě místnosti 2 hodiny. Pak byla reakční směs filtrována a filtrát byl koncentrován za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití methylenchloridu : methanol (95 : 5) jako eluentu za vzniku *tert*.butyldifenylsilyloxy-L-serinu, methylesteru (19,7 g, výtěžek 85%) jako bezbarvého oleje. Do roztoku produktu (*tert*.butyldifenylsilyloxy-L-serinu, methylesteru) (19,7 g, 55,0 mmol) v methylenchloridu (590 ml) byl přidán sírouhlík (6,62 ml, 110 mmol) a triethylamin (19,3 ml, 138 mmol) při teplotě místnosti a směs byla míchána přes noc. K výsledné směsi byl přidán ethylchlormát (13,2 ml, 138 mmol) a triethylamin (19,3 ml, 138 mmol) a směs byla míchána 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl do reakční směsi přidán methanol a výsledná směs byla míchána 30 minut. Reakční směs byla rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití toluene jako eluentu za vzniku methylesteru (2S)-3-(*tert*.butyldifenylsilyloxy)-2-isothiokyanatopropanové kyseliny (14,8 g, výtěžek 67%) jako žlutých krystalů.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,70 až 7,62 (4H, m), 7,48 až 7,38 (6H, m), 4,28 (1H, dd, J=3,7, 5,1 Hz), 4,05 (1H, dd, J=5,1, 10,3 Hz), 3,95 (1H, dd, J=3,7, 10,3 Hz), 3,80 (3H, s), 1,06 (9H, s).

(2) Methylester (2S)-3-(*tert*.Butyldifenylsilyloxy)-2-[(3-hydroxyazetidin-1-karbothiyl)-amino]propanové kyseliny

Do roztoku methylesteru 3-(*tert*.butyldifenylsilyloxy)-2-isothiokyanatopropanové kyseliny (13,4 g, 33,5 mmol) (získané podle popisu v referenčním příkladu 70(1)) v tetrahydrofuranu (245 ml) byl přidán roztok 3-hydroxyazetidinu (4,90 g, 67,1 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 31(1)) ve vodě (50 ml) při teplotě místnosti a směs byla míchána přes noc. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití toluene a toluen : acetonitrilu (3 : 1) jako eluentu za vzniku

(2S)-3-(*tert*.butyldifenylsilyloxy)-2-[(3-hydroxyazetidin-1-karbothioyl)amino]propanové kyseliny, methylesteru (9,60 g, výtěžek 61%) jako žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,61 až 7,55 (4H, m), 7,47 až 7,36 (6H, m), 5,94 (1H, br d, J=8,1 Hz), 5,19 (1H, dt, J=2,9, 8,1 Hz), 4,71 až 4,64 (1H, m), 4,40 až 4,33 (1H, m), 4,31 až 4,23 (1H, m), 4,18 (1H, dd, J=2,2, 10,3 Hz), 4,04 (1H, dd, J=2,9, 10,3 Hz), 4,02 až 3,96 (1H, m), 3,94 až 3,88 (1H, m), 3,76 (3H, s), 2,24 (1H, br d, J=5,9 Hz), 1,04 (9H, s).

(3) Methylester (2S)-2-[[3-(benzoyloxy)-azetidin-1-karbothioyl]amino]-3-(*tert*.butyldifenylsilyloxy)propanové kyseliny,

Do roztoku methylesteru (2S)-3-(*tert*.butyldifenylsilyloxy)-2-[(3-hydroxyazetidin-1-karbothioyl)-amino]propanové kyseliny (21,1 g, 44,6 mmol) (získané podle popisu v referenčním příkladu 70(2)) v pyridinu (630 ml) byl přidán roztok anhydridu kyseliny benzoové (30,0 g, 133 mmol) a 4-dimethylaminopyridin (545 mg, 4,46 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána při teplotě místnosti 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla promyta 0,5 M kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (4 : 1) jako eluentu za vzniku methylesteru (2S)-2-[[3-(benzoyloxy)-azetidin-1-karbothioyl]amino]-3-(*tert*.butyldifenylsilyloxy)propanové kyseliny, (23,3 g, výtěžek 91%) jako světle žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,10 až 8,05 (2H, m), 7,65 až 7,54 (4H, m), 7,52 až 7,45 (3H, m), 7,44 až 7,35 (6H, m), 5,96 (1H, br d, J=8,1 Hz), 5,47 až 5,40 (1H, m), 5,20 (1H, dt, J=8,1, 2,9 Hz), 4,57 až 4,51 (1H, m), 4,49 až 4,40 (1H, m), 4,27 až 4,20 (1H, m), 4,20 (1H, dd, J=2,2, 10,3 Hz), 4,06 (1H, dd, J=2,9, 10,3 Hz), 3,77 (3H, s), 1,04 (9H, s).

(4) Methylester (2S)-2-[[3-(benzoyloxy)-azetidin-1-karbothioyl]amino]-3-hydroxypropanové kyseliny,

Do roztoku methylesteru (2S)-2-[[3-(benzoyloxy)-azetidin-1-karbothioyl]amino]-3-(*tert*.butyldifenylsilyloxy)propanové kyseliny (23,3 g, 40,0 mmol) (získané podle popisu v referenčním příkladu 70(3)) v tetrahydrofuranu (700 ml) byl přidán a 1,0 M roztok tetra-n-butylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu (48,4 g, 48,4 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána přes noc. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla sušena přes bezvodý síran sodný,

filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití toluen : acetonitrilu (3 : 1) jako eluentu za vzniku methylesteru (2S)-2-[[3-(benzoyloxy)-azetidin-1-karbothioyl]amino]-3-hydroxy-propanové kyseliny, (12,6 g, výtěžek 92%) jako bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,08 až 8,04 (2H, m), 7,64 až 7,59 (1H, m), 7,51 až 7,45 (2H, m), 6,00 (1H, d, J=7,3 Hz), 5,49 až 5,43 (1H, m), 5,25 (1H, dt, J=7,3, 3,7 Hz), 4,63 až 4,56 (2H, m), 4,32 až 4,24 (2H, m), 4,12 až 4,02 (2H, m), 3,82 (3H, s).

#### (5) 3-Benzoyloxy-1-[(4S)-4-methoxykarbonyl-1,3-oxazolin-2-yl]azetidin

Do roztoku 2-chloro-3-ethylbenzoxazoltetrafluoroborátu (15,1 g, 55,9 mmol) v acetonitrilu (380 ml) byl přidán po kapkách roztok methylesteru (2S)-2-[[3-(benzoyloxy)-azetidin-1-karbothioyl]amino]-3-hydroxypropanové kyseliny (získané podle popisu v referenčním příkladu 70(4)) (12,6 g, 37,2 mmol) v acetonitrilu (500 ml) v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána 1 hodinu. K výsledné směsi byl přidán triethylaminu (10,4 ml, 74,4 mmol) a směs byla míchána 1,5 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného a organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetátu a ethylacetát : methanolu (95 : 5) jako eluentu za vzniku 3-benzoyloxy-1-[(4S)-(4-methoxykarbonyl-1,3-oxazolin-2-yl)azetidinu (9,12 g, výtěžek 81%) jako světle hnědé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,08 až 8,04 (2H, m), 7,63 až 7,58 (1H, m), 7,49 až 7,44 (2H, m), 5,50 až 5,44 (1H, m), 4,69 (1H, dd, J=6,6, 9,5 Hz), 4,55 (1H, dd, J=6,6, 8,1 Hz), 4,51 až 4,44 (3H, m), 4,20 až 4,14 (2H, m), 3,78 (3H, s).

#### (6) 3-Benzoyloxy-1-[4-methoxykarbonyl-1,3-oxazol-2-yl]azetidin

Do roztoku 3-benzoyloxy-1-(4-methoxykarbonyl-1,3-oxazolin-2-yl)azetidinu (9,12 g, 30,0 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 70(5)) ve směsi toluene (450 ml) a methylenchloridu (180 ml) byl přidán oxid manganičitý (63,8 g) a směs byla zahřívána pod refluxem 5 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla směs filtrována a filtrát koncentrován za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití toluen : acetonitrilu = 1 : 1 jako eluentu za vzniku 3-benzoyloxy-1-(4-methoxykarbonyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidinu (5,24 g, výtěžek 58%) jako světle žlutých krystalů.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8,08 až 8,04 (2H, m), 7,84 (1H, s), 7,63 až 7,58 (1H, m), 7,50 až 7,44 (2H, m), 5,60 až 5,53 (1H, m), 4,61 (1H, dd,  $J=5,9, 9,5$  Hz), 4,31 (1H, dd,  $J=3,4, 9,5$  Hz), 3,89 (3H, s).

(7) 3-Hydroxy-1-[4-methoxykarbonyl-1,3-oxazol-2-yl]azetidin

Do roztoku 3-benzoyloxy-1-(4-methoxykarbonyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidinu (5,24 g, 17,3 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 70(6)) ve směsi methanolu (260 ml) a methylenchloridu (80 ml) bylo přidáno katalytické množství methoxidu sodného při teplotě místnosti a směs byla míchána 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla směs neutralizována 4M chlorovodíkem v dioxanu a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití methylenchloridu : methanol (95 : 5) jako eluentu za vzniku 3-hydroxy-1-(4-methoxykarbonyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidinu (2,65 g, výtěžek 77%) jako světle hnědých krystalů.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,81 (1H, s), 4,83 až 4,76 (1H, br s), 4,41 (2H, dd,  $J=6,6, 9,5$  Hz), 4,06 (2H, dd,  $J=4,4, 9,5$  Hz), 3,88 (3H, s), 2,39 až 2,30 (1H, br s).

(8) 3-*terc.* Butyldifenylsilyloxy-1-(4-methoxykarbonyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidin

Do roztoku 3-hydroxy-1-(4-methoxykarbonyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidinu (2,64 g, 13,4 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 70(7)) v dimethylformamidu (80 ml) byl přidán *terc.* butyldifenylsilan (6,97 ml, 26,8 mmol) a imidazol (1,82 g, 26,8 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána v ledové lázni přes noc. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl přidán methanol do reakční směsi a směs byla míchána 30 minut. Výsledná směs byla rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití *n*-hexan : ethylacetátu (4 : 3 → 3 : 1) jako eluentu za vzniku 3-*terc.* butyldifenylsilyloxy-1-(4-methoxykarbonyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidinu (4,95 g, výtěžek 85%) jako světle žluté pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,78 (1H, s), 7,62 až 7,58 (4H, m), 7,48 až 7,36 (6H, m), 4,74 až 4,67 (1H, m), 4,15 (1H, dd,  $J=6,6, 9,5$  Hz), 4,08 (1H, dd,  $J=5,1, 9,5$  Hz), 3,87 (3H, s), 1,06 (9H, s).

(9) 3-*terc.* Butyldifenylsilyloxy-1-(4-hydroxymethyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidin

Do roztoku 3-*tert*.butyldifenylsilyloxy-1-(4-methoxykarbonyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidinu (4,95 g, 11,3 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 70(8)) v bezvodém tetrahydrofuranu (100 ml) byla přidána po kapkách suspenze hydridu hlinito-lithného (1,29 g, 33,9 mmol) v bezvodém tetrahydrofuranu (250 ml) v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána v ledové lázni 5 minut. Po zkontrolování doběhnutí reakce byl do reakční směsi v ledové lázni postupně přidán dekahydrát síranu hořečnatého. Po ukončení pění byla výsledná směs míchána při teplotě místnosti 1 hodinu. Do reakční směsi byl postupně přidán ethylacetát. Výsledná směs byla rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití toluen : acetonitrilu (3 : 1) jako eluentu za vzniku 3-*tert*.butyldifenylsilyloxy-1-(4-hydroxymethyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidinu (3,88 g, výtěžek 84%) jako bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,63 až 7,59 (4H, m), 7,47 až 7,36 (6H, m), 7,13 (1H, s), 4,73 až 4,66 (1H, m), 4,45 (2H, s), 4,11 (2H, dd, J=6,6, 8,8 Hz), 4,04 (2H, dd, J=5,1, 8,8 Hz), 2,21 až 2,15 (1H, br s), 1,06 (9H, s).

(10) 3-*tert*.Butyldifenylsilyloxy-1-(4-myl-1,3-oxazol-2-yl)azetidin

Do roztoku 3-*tert*.butyldifenylsilyloxy-1-(4-hydroxymethyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidinu (3,88 g, 9,50 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 70(9)) v methylenchloridu (190 ml) byl přidán aktivovaný oxid manganičitý (19,4 g) a směs byla míchána při teplotě místnosti 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla směs filtrována a filtrát byl koncentrován za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (3 : 1) jako eluentu za vzniku 3-*tert*.butyldifenylsilyloxy-1-(4-myl-1,3-oxazol-2-yl)azetidinu (3,09 g, výtěžek 80%) jako světle žlutých krystalů.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 9,75 (1H, s), 7,80 (1H, s), 7,63 až 7,58 (4H, m), 7,48 až 7,37 (6H, m), 4,75 až 4,68 (1H, s), 4,16 (2H, dd, J=6,6, 9,5 Hz), 4,10 (2H, dd, J=5,1, 9,5 Hz), 1,06 (9H, s).

(11) 3-*tert*.Butyldifenylsilyloxy-1-(4-karboxyl-2-yl)azetidin

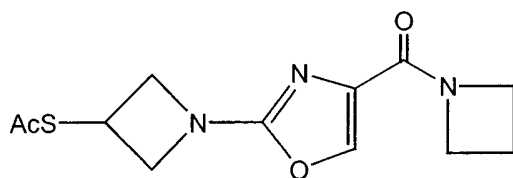
Do roztoku 3-*tert*.butyldifenylsilyloxy-1-(4-myl-1,3-oxazol-2-yl)azetidinu (3,09 g, 7,60 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 70(10)) v bezvodém methylenchloridu (18 ml) byl přidán *tert*.butanol (93 ml) a roztok 2M 2-methyl-2-butenu v tetrahydrofuranu (5,70 ml, 11,4 mmol), následován přidáním roztoku chlornanu sodného po kapkách (1,72 g, 15,2 mmol) a

dihydrogenfosforečnanu sodného (1,82 g, 15,2 mmol) ve vodě (18 ml) v ledové lázni a směs byla míchána 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla do reakční směsi přidána 1M kyselina chlorovodíková tak, aby pH bylo v rozmezí 2 až 3. Výsledná směs byla extrahována ethylacetátem. Organická vrstva byla oddělena, promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití methylenchloridu a methylenchloridu (9 : 1) jako eluentu za vzniku 3-*terc*.butyldifenylsilyloxy-1-(4-karboxyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidinu (1,90 g, výtěžek 59%) jako hnědé pevné látky.

Hmotnostní spektrum (FAB<sup>+</sup>): m/z: 423 [M+H]<sup>+</sup>

#### Referenční příklad 71

#### 3-Acetylthio-1-(4-azetidinokarbonyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidin



#### (1) 1-(4-Azetidinokarbonyl-1,3-oxazol-2-yl)-3-*terc*.butyldifenylsilyloxyazetidin

Do roztoku 3-*terc*.butyldifenylsilyloxy-1-(4-methoxykarbonyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidinu (2,00 g, 4,58 mmol) v toluenu (100 ml) byl přidán roztok 0,67 M azetidin-trimethylhliníku v benzenu (13,7 ml) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána v olejové lázni (100°C) 5,5 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla do reakční směsi přidána 10% vodná kyselina chlorovodíková (100 ml) a ethylacetát (200 ml) v ledové lázni a směs byla míchána při teplotě místnosti 1 hodinu. Reakční směs byla rozdělena mezi ethylacetát a vodu. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (1 : 1) a ethylacetátu jako eluentu za vzniku 1-(4-azetidinokarbonyl-1,3-oxazol-2-yl)-3-*terc*.butyldifenylsilyloxyazetidinu (875 mg, výtěžek 41%) jako světle hnědé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,67 (1H, s), 7,65 až 7,57 (4H, m), 7,48 až 7,37 (6H, m), 4,72 až 4,66 (1H, m), 4,54 až 4,47 (2H, m), 4,18 až 4,11 (2H, m), 4,10 (2H, dd, J=6,6, 8,8 Hz), 4,04 (2H, dd, J=5,1, 8,8 Hz), 2,30 (2H, kvintet, J=7,7 Hz), 1,06 (9H, s).

## (2) 1-(4-Azetidinokarbonyl-1,3-oxazol-2-yl)-3-hydroxyazetidin

Do roztoku 1-(4-azetidinokarbonyl-1,3-oxazol-2-yl)-3-*tert.*butyldifenylsilyloxyazetidinu (870 mg, 1,88 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 71(1)) v bezvodém tetrahydrofuranu (44 ml) byl přidán roztok 1,0 M tetra-*n*-butylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu (2,26 ml, 2,26 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána v ledové lázni 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla směs koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát : methanolu (9 : 1) jako eluentu za vzniku 1-(4-azetidinokarbonyl-1,3-oxazol-2-yl)-3-hydroxyazetidinu (396 mg, výtěžek 94%) jako bílých krystalů.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,70 (1H, s), 4,81 až 4,74 (1H, m), 4,53 (2H, dd, J=6,8, 7,8 Hz), 4,34 (2H, dd, J=6,8, 9,8 Hz), 4,16 (2H, dd, J=6,8, 7,8 Hz), 3,99 (2H, dd, J=4,9, 8,8 Hz), 2,34 (1H, d, J=7,8 Hz), 2,31 (2H, kvintet, J=7,8 Hz).

## (3) 1-(4-Azetidinokarbonyl-1,3-oxazol-2-yl)-3-methansulfonylazetidin

Do roztoku 1-(4-azetidinokarbonyl-1,3-oxazol-2-yl)-3-hydroxyazetidinu (390 mg, 1,75 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 71(2)) v methylenchloridu (20 ml) byl přidán methansulfonylchlorid (406 μl, 5,24 mmol) a triethylamin (734 μl, 5,24 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána 10 minut a při teplotě místnosti 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý chlorid sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Do zbytku byl přidán ethylacetát a diisopropylether za vzniku pevné látky, která byla sebrána, promyta diisopropyletherem a sušena ve vakuu za vzniku 1-(4-azetidinokarbonyl-1,3-oxazol-2-yl)-3-methansulfonylazetidinu (449 mg, výtěžek 85%) jako světle žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,74 (1H, m), 5,40 až 5,34 (1H, m), 4,55 až 4,49 (2H, br t, J=7,3 Hz), 4,47 (2H, ddd, J=11,0, 6,6, 0,7 Hz), 4,29 (2H, dd, J=11,0, 4,4 Hz), 4,19 až 4,12 (2H, br t, J=7,3 Hz), 3,09 (3H, s), 2,32 (2H, kvintet, J=7,3 Hz).

## (4) 3-Acetylthio-1-(4-azetidinokarbonyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidin

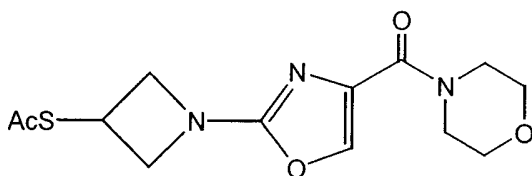
Do roztoku 1-(4-azetidinokarbonyl-1,3-oxazol-2-yl)-3-methansulfonylazetidinu (470 mg, 1,56 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 71(3)) v dimethylformamidu (25 ml) byl přidán thioacetát draselný (1,07 g, 9,36 mmol) při teplotě místnosti a směs byla míchána v olejové lázni (80°C) 8,5 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla směs rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným

vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetátu a ethylacetát : methanolu (95 : 5) jako eluentu za vzniku 3-acetylthio-1-(4-azetidinokarbonyl-1,3-oxazol-2-yl)-azetidine (330 mg, výtěžek 75%) jako světle hnědé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,71 (1H, s), 4,54 (2H, t,  $J=8,8$  Hz), 4,55 až 4,49 (2H, br t,  $J=8,1$  Hz), 4,43 až 4,35 (1H, m), 4,18 až 4,12 (2H, br t,  $J=8,1$  Hz), 4,00 (2H, dd,  $J=8,8, 5,9$  Hz), 2,35 (3H, s), 2,36 až 2,26 (2H, m).

#### Referenční příklad 72

##### 3-Acetylthio-1-(4-morfolinokarbonyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidin



##### (1) 3-*terc.*Butyldifenylsilyloxy-1-(4-morfolinokarbonyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidin

Do roztoku 3-*terc.*butyldifenylsilyloxy-1-(4-methoxykarbonyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidinu (1,00 g, 2,29 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 70(8)) v toluenu (50 ml) byl přidán roztok 0,67 M morfolinu-trimethylaluminia v toluenu (6,87 ml) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána v olejové lázni (80°C) 4 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla do reakční směsi přidána 10% vodná kyselina chlorovodíková (50 ml) a ethylacetát (100 ml) v ledové lázni a směs byla míchána při teplotě místnosti 1 hodinu.

Do reakční směsi byl přidán ethylacetát. Směs byla rozdělena mezi ethylacetát a vodu. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným hydrogenuhličitanem sodným a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (1 : 2) jako eluentu za vzniku 3-*terc.*butyldifenylsilyloxy-1-(4-morfolinokarbonyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidinu (400 mg, výtěžek 36%) jako světle hnědé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,68 (1H, s), 7,62 až 7,59 (4H, m), 7,48 až 7,37 (6H, m), 4,73 až 4,67 (1H, m), 4,15 až 4,09 (2H, m), 4,05 (2H, dd,  $J=8,8, 5,1$  Hz), 3,75 až 3,65 (8H, br s), 1,06 (9H, s).



## (2) 3-Hydroxy-1-(4-morfolinokarbonyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidin

Do roztoku 3-*tert*.butyldifenylsilyloxy-1-(4-morfolinokarbonyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidinu (730 mg, 1,48 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 72(1)) v bezvodém tetrahydrofuranu (37 ml) byl přidán roztok 1,0 M tetra-*n*-butylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu (1,78 ml, 1,78 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána v ledové lázni 1,5 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát : methanolu (95 : 5 → 9 : 1) jako eluentu za vzniku 3-hydroxy-1-(4-morfolinokarbonyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidinu (377 mg, výtěžek 100%) jako bílých krystalů.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,71 (1H, s), 4,82 až 4,74 (1H, m), 4,35 (2H, dd, J=9,5, 6,6 Hz), 4,00 (2H, dd, J=9,5, 4,4 Hz), 3,76 až 3,65 (8H, m), 2,42 až 2,30 (1H, br s).

## (3) 3-Methansulfonyloxy-1-(4-morfolinokarbonyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidin

Do roztoku 3-hydroxy-1-(4-morfolinokarbonyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidinu (370 mg, 1,48 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 72(2)) v methylenchloridu (19 ml) byl přidán methansulfonylchlorid (344 μl, 4,44 mmol) a triethylamin (622 μl, 4,44 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána 10 minut a při teplotě místnosti 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý chlorid sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát : methanolu (93 : 7) jako eluentu za vzniku 3-methansulfonyloxy-1-(4-morfolinokarbonyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidinu (404 mg, výtěžek 100%) jako světle žlutých krystalů.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,75 (1H, s), 5,41 až 5,34 (1H, m), 4,48 (2H, ddd, J=9,5, 6,6, 1,5 Hz), 4,30 (2H, ddd, J=9,5, 4,0, 1,5 Hz), 3,78 až 3,65 (8H, m), 3,10 (3H, s).

## (4) 3-Acetylthio-1-(4-morfolinokarbonyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidin

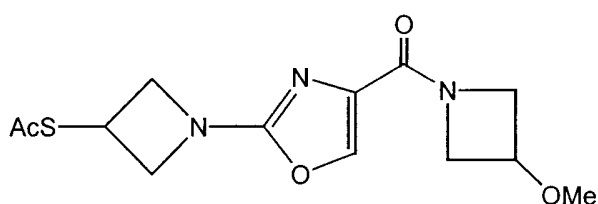
Do roztoku 3-methansulfonyloxy-1-(4-morfolinokarbonyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidinu (400 mg, 1,21 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 72(3)) v dimethylformamidu (20 ml) byl přidán thioacetát draselný (827 mg, 7,24 mmol) při teplotě místnosti a vše mícháno v olejové lázni (80°C) 6 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla směs rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku.

Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát → ethylacetát : methanolu (95 : 5) jako eluentu za vzniku 3-acetylthio-1-(4-morfolinokarbonyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidinu (266 mg, výtěžek 71%) jako světle hnědé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,72 (1H, s), 4,55 (2H, t,  $J=8,4$  Hz), 4,43 až 4,36 (1H, m), 4,02 (2H, dd,  $J=9,5, 5,9$  Hz), 3,76 až 3,66 (8H, br s), 2,36 (3H, s).

#### Referenční příklad 73

#### 3-Acetylthio-1-[4-(3-methoxyazetidin-1-karbonyl)-1,3-oxazol-2-yl]azetidin



#### (1) 3-*tert*.Butyldifenylsilyloxy-1-[4-(3-methoxyazetidin-1-karbonyl)-1,3-oxazol-2-yl]azetidin

Do roztoku 3-*tert*.butyldifenylsilyloxy-1-(4-methoxykarbonyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidinu (1,57 g, 3,60 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 70(8)) v toluenu (80 ml) byl přidán roztok 0,67 M 3-methoxyazetidinu (získaného podle popisu v referenčním příkladu 31(2))-trimethylaluminum v toluenu (10,8 ml) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána v olejové lázni (60°C) 30 minut. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla do reakční směsi přidána 10% vodná kyselina chlorovodíková (100 ml) a ethylacetát (200 ml) v ledové lázni a směs byla míchána při teplotě místnosti 1 hodinu. Do reakční směsi byl přidán ethylacetát. Směs byla rozdělena mezi ethylacetát a vodu.

Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetátu jako eluentu za vzniku 3-*tert*.butyldifenylsilyloxy-1-[4-(3-methoxyazetidin-1-karbonyl)-1,3-oxazol-2-yl]azetidinu (1,50 g, výtěžek 90%) jako světle hnědé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,69 (1H, s), 7,63 až 7,59 (4H, m), 7,48 až 7,37 (6H, m), 4,73 až 4,76 (2H, m), 4,37 až 4,19 (3H, m), 4,10 (2H, dd,  $J=8,8, 6,6$  Hz), 4,03 (2H, dd,  $J=8,8, 5,1$  Hz), 4,02 až 3,98 (1H, m), 3,32 (3H, s), 1,06 (9H, s).

#### (2) 3-Hydroxy-1-[4-(3-methoxyazetidin-1-karbonyl)-1,3-oxazol-2-yl]azetidin

Do roztoku 3-*tert*.butyldifenylsilyloxy-1-[4-(3-methoxyazetidin-1-karbonyl)-1,3-oxazol-2-yl]azetidinu (1,49 g, 3,23 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 72(1)) v bezvodém tetrahydrofuranu (75 ml) byl přidán roztok 1,0 M tetra-*n*-butylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu (3,88 ml, 3,88 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána v ledové lázni 1 hodinu. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla směs koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát : methanolu (95 : 5 → 9 : 1) jako eluentu za vzniku 3-hydroxy-1-[4-(3-methoxyazetidin-1-karbonyl)-1,3-oxazol-2-yl]-azetidinu (486 mg, výtěžek 60%) jako bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,71 (1H, s), 4,81 až 4,66 (2H, m), 4,34 (2H, dd, J=9,5, 6,6 Hz), 4,39 až 4,20 (3H, m), 4,04 až 3,98 (1H, m), 3,99 (2H, dd, J=9,6, 4,4 Hz), 3,32 (3H, s), 2,45 (1H, d, J=6,6 Hz).

#### (3) 3-Methansulfonyloxy-1-[4-(3-methoxyazetidin-1-karbonyl)-1,3-oxazol-2-yl]azetidin

Do roztoku 3-hydroxy-1-[4-(3-methoxyazetidin-1-karbonyl)-1,3-oxazol-2-yl]azetidinu (480 mg, 1,89 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 73(2)) v methylenchloridu (24 ml) byl přidán methansulfonylchlorid (439 μl, 5,67 mmol) a triethylamin (795 ml, 5,67 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána 10 minut a při teplotě místnosti 30 minut. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý chlorid sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Do zbytku byl přidán ethylacetát a diisopropylether za vzniku a solid pevná látka sebrána, promyta diisopropyletherem za vzniku 3-methansulfonyloxy-1-[4-(3-methoxyazetidin-1-karbonyl)-1,3-oxazol-2-yl]azetidinu (586 mg, výtěžek 94%) jako světle žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,76 (1H, s), 5,41 až 5,34 (1H, m), 4,72 až 4,63 (1H, m), 4,29 (2H, dd, J=11,0, 4,4 Hz), 4,38 až 4,20 (5H, m), 4,03 až 3,97 (1H, m), 3,32 (3H, s), 3,10 (3H, s).

#### (4) 3-Acetylthio-1-[4-(3-methoxy-azetidin-1-karbonyl)-1,3-oxazol-2-yl]azetidin

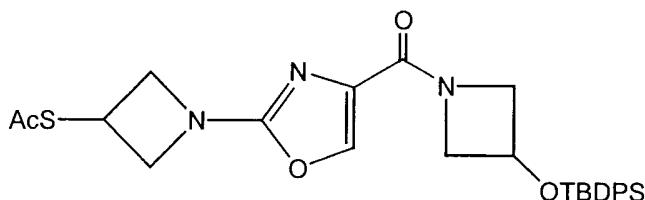
Do roztoku 3-methansulfonyloxy-1-[4-(3-methoxyazetidin-1-karbonyl)-1,3-oxazol-2-yl]-azetidinu (580 mg, 1,75 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 73(3)) v dimethylformamidu (30 ml) byl přidán thioacetát draselný (1,20 g, 10,5 mmol) při teplotě místnosti a směs byla míchána v olejové lázni (80°C) 6 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla směs rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným

vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát → ethylacetát : methanolu (97 : 3) jako eluentu za vzniku 3-acetylthio-1-[4-(3-methoxyazetidin-1-karbonyl)-1,3-oxazol-2-yl]azetidinu (336 mg, výtěžek 62%) jako světle hnědé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,73 (1H, s), 4,72 až 4,65 (1H, m), 4,54 (2H, t, J=8,8 Hz), 4,43 až 4,19 (4H, m), 4,03 až 3,97 (1H, m), 4,01 (2H, dd, J=8,8, 5,1 Hz), 3,31 (3H, s), 2,35 (3H, s).

#### Referenční příklad 74

3-Acetylthio-1-[4-(3-*tert*.butyldifenylsilyloxyazetidin-1-karbonyl)-1,3-oxazol-2-yl]azetidin



(1) 1-[4-(3-*tert*.butyldifenylsilyloxyazetidin-1-karbonyl)-1,3-oxazol-2-yl]-3-hydroxyazetidin

Do roztoku 3-hydroxy-1-(4-methoxykarbonyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidinu (500 mg, 2,52 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 70(7)) v toluenu (25 ml) byl přidán roztok 0,67 M 3-*tert*.butyldifenylsilyloxyazetidinu (získaného podle popisu v referenčním příkladu 42(2))-trimethylaluminum v toluenu (11,3 ml) při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána v olejové lázni (80°C) 15 minut. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla do reakční směsi přidána 10% vodná kyselina chlorovodíková (20 ml) a ethylacetát (50 ml) v ledové lázni a směs byla míchána při teplotě místnosti 0,5 hodiny. Do reakční směsi byl přidán ethylacetát. Směs byla rozdělena mezi ethylacetát a vodu. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití methylenchloridu : methanol (95 : 5 → 9 : 1) jako eluentu za vzniku 1-[4-(3-*tert*.butyldifenylsilyloxyazetidin-1-karbonyl)-1,3-oxazol-2-yl]-3-hydroxyazetidinu (1,24 g, výtěžek 100%) jako světle hnědé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,68 (1H, s), 7,61 (4H, dd, J=8,1, 1,5 Hz), 7,47 až 7,36 (6H, m), 4,81 až 4,74 (1H, m), 4,65 až 4,52 (2H, m), 4,40 až 4,36 (1H, m), 4,33 (2H, dd, J=9,5, 6,6 Hz), 4,18 až 4,11 (1H, m), 4,06 až 3,97 (1H, m), 3,98 (2H, dd, J=9,5, 5,1 Hz), 1,06 (9H, s).

(2) 1-[4-(3-*terc*.Butyldifenylsilyloxyazetidin-1-karbonyl)-1,3-oxazol-2-yl]-3-methansulfonyloxyazetidin

Do roztoku 1-[4-(3-*terc*.butyldifenylsilyloxyazetidin-1-karbonyl)-1,3-oxazol-2-yl]-3-hydroxyazetidinu (1,68 g, 3,53 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 74(1)) v methylenchloridu (84 ml) byl přidán methansulfonylchlorid (820 μl, 10,6 mmol) a triethylamin (1,49 ml, 10,6 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána 10 minut a při teplotě místnosti 0,5 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný hydrogenuhličitan sodný. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití methylenchloridu : ethylacetát (1 : 1) jako eluentu za vzniku 1-[4-(3-*terc*.butyldifenylsilyloxyazetidin-1-karbonyl)-1,3-oxazol-2-yl]-3-methansulfonyloxyazetidinu (1,56 g, výtěžek 80%) jako světle žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,72 (1H, s), 7,61 (4H, d, J=6,8 Hz), 7,45 (2H, t, J=6,8 Hz), 7,39 (4H, t, J=6,8 Hz), 5,40 až 5,34 (1H, m), 4,64 až 4,59 (1H, m), 4,59 až 4,52 (1H, m), 4,45 (2H, dd, J=10,7, 5,9 Hz), 4,39 až 4,32 (1H, m), 4,28 (2H, dd, J=10,7, 4,9 Hz), 4,18 až 4,12 (1H, m), 4,05 až 4,00 (1H, m), 3,10 (3H, s), 1,07 (9H, s).

(3) 3-Acetylthio-1-[4-(3-*terc*.butyldifenylsilyloxyazetidin-1-karbonyl)-1,3-oxazol-2-yl]azetidin

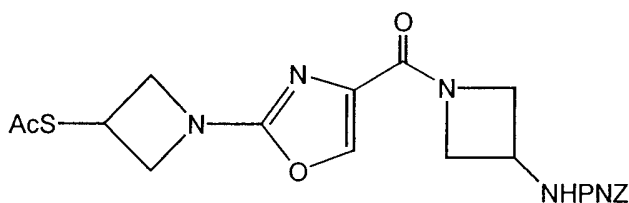
Do roztoku 1-[4-(3-*terc*.butyldifenylsilyloxyazetidin-1-karbonyl)-1,3-oxazol-2-yl]-3-methansulfonyloxyazetidinu (1,56 g, 2,81 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 74(2)) v dimethylformamidu (80 ml) byl přidán thioacetát draselný (1,92 g, 16,8 mmol) při teplotě místnosti a směs byla míchána v olejové lázni (80°C) 7,5 hodin. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla směs rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (2 : 1 → 1 : 1) jako eluentu za vzniku 3-acetylthio-1-[4-(3-*terc*.bu-

tyldifenylsilyloxyazetidin-1-karbonyl)-1,3-oxazol-2-yl]azetidinu (863 mg, výtěžek 57%) jako světle hnědé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,69 (1H, s), 7,63 až 7,60 (4H, m), 7,47 až 7,36 (6H, m), 4,64 až 4,54 (2H, m), 4,53 (2H, t,  $J=8,8$  Hz), 4,43 až 4,32 (2H, m), 4,18 až 4,13 (1H, m), 4,06 až 4,00 (1H, m), 4,00 (2H, dd,  $J=8,8, 5,9$  Hz), 2,36 (3H, s), 1,06 (9H, s).

#### Referenční příklad 75

3-Acetylthio-1-{4-[3-(p-nitrobenzyloxykarbonylamino)azetidin-1-karbonyl]-1,3-oxazol-2-yl}azetidin



(1) 3-*tert*.Butyldifenylsilyloxy-1-{4-[3-(p-nitrobenzyloxykarbonylamino)azetidin-1-karbonyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin

Do roztoku 3-(p-nitrobenzyloxykarbonylamino)azetidinhydrochloridu (1,39 g, 4,83 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 57(4)) a 3-*tert*.butyldifenylsilyloxy-1-(4-karboxyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidinu (1,70 g, 4,02 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 70(11)) v dimethylformamidu (85 ml) byl přidán diethylfosforylkyanid (801  $\mu\text{l}$ , 4,83 mmol) a triethylamin (1,70 ml, 12,1 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána při teplotě místnosti přes noc. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný hydrogenuhličitan sodný. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (1 : 2)  $\rightarrow$  ethylacetátu jako eluentu za vzniku 3-*tert*.butyldifenylsilyloxy-1-{4-[3-(p-nitrobenzyloxykarbonylamino)azetidin-1-karbonyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (596 mg, výtěžek 23%) jako světle žluté pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8,23 (2H, d,  $J=8,8$  Hz), 7,71 (1H, s), 7,61 (4H, d,  $J=8,8$  Hz), 7,53 až 7,49 (2H, m), 7,47 až 7,38 (6H, m), 5,30 až 5,26 (1H, m), 5,21 (2H, s), 4,89 až 4,80 (1H, m), 4,72 až 4,66 (1H, m), 4,59 až 4,51 (1H, m), 4,51 až 4,42 (1H, m), 4,37 až 4,30 (1H, m), 4,12 až 4,06 (2H, m), 4,02 (2H, dd,  $J=8,8, 4,9$  Hz), 3,97 až 3,90 (1H, m), 1,06 (9H, s).

(2) 3-Hydroxy-1-{4-[3-(p-nitrobenzyloxykarbonylamino)azetidin-1-karbonyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin

Do roztoku 3-*tert.*butyldifenylsilyloxy-1-{4-[3-(p-nitrobenzyloxykarbonylamino)-azetidin-1-karbonyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (640 mg, 0,976 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 75(1)) v bezvodém tetrahydrofuranu (32 ml) byl přidán roztok kyseliny octové (67  $\mu$ l, 1,17 mmol) a 1,0 M tetra-*n*-butylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu (1,17 ml, 1,17 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána v ledové lázni 1,5 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla směs rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití methylenchloridu : methanol (95 : 5  $\rightarrow$  9 : 1) jako eluentu za vzniku 3-hydroxy-1-{4-[3-(p-nitrobenzyloxykarbonylamino)azetidin-1-karbonyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (360 mg, výtěžek 88%) jako bílé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8,23 (2H, d,  $J=8,8$  Hz), 7,73 (1H, s), 7,51 (2H, d,  $J=8,8$  Hz), 5,46 až 5,40 (1H, m), 5,21 (2H, s), 4,89 až 4,74 (2H, m), 4,60 až 4,40 (2H, m), 4,39 až 4,31 (1H, m), 4,33 (2H, dd,  $J=9,5, 6,6$  Hz), 3,98 (2H, dd,  $J=9,5, 5,1$  Hz), 3,96 až 3,90 (1H, m).

(3) 3-Methansulfonyloxy-1-{4-[3-(p-nitrobenzyloxykarbonylamino)azetidin-1-karbonyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin

Do roztoku 3-hydroxy-1-{4-[3-(p-nitrobenzyloxykarbonylamino)azetidin-1-karbonyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (360 mg, 0,863 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 75(2)) v methylenchloridu (18 ml) byl přidán methansulfonylchlorid (200  $\mu$ l, 2,59 mmol) a triethylamin (363  $\mu$ l, 2,59 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána 10 minut a při teplotě místnosti 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný hydrogenuhličitan sodný. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití methylenchloridu  $\rightarrow$  methylenchloridu : methanol (95 : 5) jako eluentu za vzniku 3-methansulfonyloxy-1-{4-[3-(p-nitrobenzyloxykarbonylamino)-azetidin-1-karbonyl]-1,3-thiazol-2-yl}-azetidinu (390 mg, výtěžek 91%) jako světle žluté pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8,23 (2H, d,  $J=8,8$  Hz), 7,77 (1H, s), 7,51 (2H, d,  $J=8,8$  Hz), 5,40 až 5,34 (1H, m), 5,11 až 5,27 (1H, m), 5,21 (2H, s), 4,90 až 4,81 (1H, m), 4,60

až 4,53 (1H, m), 4,45 (2H, dd,  $J=10,3$ , 6,6 Hz), 4,39 až 4,30 (1H, m), 4,27 (2H, dd,  $J=10,3$ , 4,4 Hz), 3,99 až 3,92 (1H, m), 3,10 (3H, s).

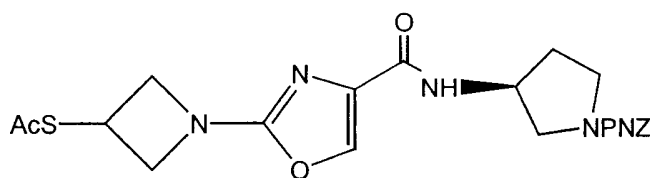
(4) 3-Acetylthio-1-{4-[3-(p-nitrobenzyloxykarbonylamino)azetidin-1-karbonyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin

Do roztoku 3-methansulfonyloxy-1-{4-[3-(p-nitrobenzyloxykarbonylamino)azetidin-1-karbonyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (390 mg, 0,787 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 75(3)) v dimethylformamidu (20 ml) byl přidán thioacetát draselný (539 mg, 4,72 mmol) při teplotě místnosti a směs byla míchána v olejové lázni (80°C) 10,5 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla směs rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (1 : 3) → ethylacetátu jako eluentu za vzniku 3-acetylthio-1-{4-[3-(p-nitrobenzyloxykarbonylamino)azetidin-1-karbonyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidinu (195 mg, výtěžek 52%) jako světle hnědé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8,24 (2H, d,  $J=8,8$  Hz), 7,75 (1H, s), 7,51 (2H, d,  $J=8,8$  Hz), 5,16 až 5,10 (1H, br d,  $J=5,9$  Hz), 5,21 (2H, s), 4,89 až 4,80 (1H, m), 4,60 až 4,10 (4H, m), 4,53 (2H, t,  $J=8,8$  Hz), 3,99 (2H, dd,  $J=9,5$ , 5,9 Hz), 3,98 až 3,91 (1H, m), 2,36 (3H, s).

#### Referenční příklad 76

3-Acetylthio-1-{4-[(3S)-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)-pyrrolidin-3-ylkarbamoyl]-1,3-oxazol-2-yl}azetidin



(1) 3-*terc.*Butyldifenylsilyloxy-1-{4-[(3S)-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)-pyrrolidin-3-ylkarbamoyl]-1,3-oxazol-2-yl}azetidin

Do roztoku (3S)-3-amino-1-p-nitrobenzyloxykarbonylpyrrolidinu (905 mg, 3,41 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 52(4)) a 3-*terc.*butyldifenylsilyloxy-1-(4-karboxyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidinu (1,20 g, 2,84 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 70(11)) v dimethylformamidu (36 ml) byl přidán diethylfosforylkyanid (556  $\mu\text{l}$ , 3,41



mmol) a triethylamin (478  $\mu$ l, 3,41 mmol) v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána při teplotě místnosti přes noc. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla směs rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (1 : 2  $\rightarrow$  1 : 3) jako eluentu za vzniku 3-*terc.*butyldifenylsilyloxy-1-{4-[(3*S*)-1-(*p*-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin-3-ylkarbamoyl]-1,3-oxazol-2-yl}azetidinu (936 mg, výtěžek 49%) jako světle žluté pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8,22 (2H, m), 7,72 (1H, s), 7,63 až 7,58 (4H, m), 7,53 (2H, m), 7,48 až 7,37 (6H, m), 6,85 až 6,80 (1H, br t,  $J=8,1$  Hz), 5,24 (2H, d,  $J=8,1$  Hz), 4,75 až 4,67 (1H, m), 4,65 až 4,58 (1H, m), 4,16 až 4,09 (2H, m), 4,06 (2H, dd,  $J=8,8, 5,1$  Hz), 3,83 až 3,75 (1H, m), 3,64 až 3,46 (2H, m), 3,38 (1H, dd,  $J=11,0, 4,4$  Hz), 2,30 až 2,20 (1H, m), 2,04 až 1,90 (1H, m), 1,06 (9H, s).

(2) 3-Hydroxy-1-{4-[(3*S*)-1-(*p*-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin-3-ylkarbamoyl]-1,3-oxazol-2-yl}azetidin

Do roztoku 3-*terc.*butyldifenylsilyloxy-1-{4-[(3*S*)-1-(*p*-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin-3-ylkarbamoyl]-1,3-oxazol-2-yl}azetidinu (1,10 g, 1,64 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 76(1)) v bezvodém tetrahydrofuranu (55 ml) byl přidán roztok kyseliny octové (113  $\mu$ l, 1,97 mmol) a 1,0 M tetra-*n*-butylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu (1,97 ml, 1,97 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána v ledové lázni přes noc. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát  $\rightarrow$  ethylacetát : methanolu (95 : 5) jako eluentu za vzniku 3-hydroxy-1-{4-[(3*S*)-1-(*p*-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin-3-ylkarbamoyl]-1,3-oxazol-2-yl}azetidinu (687 mg, výtěžek 97%) jako bílé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8,22 (2H, m), 7,75 (1H, s), 7,52 (2H, m), 6,89 až 6,82 (1H, m), 5,27 až 5,20 (2H, m), 4,84 až 4,77 (1H, m), 4,66 až 4,59 (1H, m), 4,36 (2H, dd,  $J=8,8, 7,3$  Hz), 4,01 (2H, dd,  $J=8,8, 5,2$  Hz), 3,82 až 3,74 (1H, m), 3,67 až 3,52 (3H, m), 3,45 až 3,39 (1H, m), 2,30 až 2,20 (1H, m), 2,03 až 1,93 (1H, m).

(3) 3-Methansulfonyloxy-1-{4-[(3*S*)-1-(*p*-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin-3-ylkarbamoyl]-1,3-oxazol-2-yl}azetidin

Do roztoku 3-hydroxy-1-{4-[(3S)-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin-3-ylkarbamoyl]-1,3-oxazol-2-yl}azetidinu (680 mg, 1,58 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 76(2)) v methylenchloridu (34 ml) byl přidán methansulfonylchlorid (366  $\mu$ l, 4,73 mmol) a triethylamin (663  $\mu$ l, 4,73 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána 10 minut a při teplotě místnosti 2 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný hydrogenuhličitan sodný. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát  $\rightarrow$  ethylacetát : methanolu (96 : 4) jako eluentu za vzniku 3-methansulfonyloxy-1-{4-[(3S)-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin-3-ylkarbamoyl]-1,3-oxazol-2-yl}azetidinu (760 mg, výtěžek 95%) jako světle žluté pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8,22 (2H, m), 7,78 (1H, s), 7,52 (2H, m), 6,85 až 6,80 (1H, m), 5,42 až 5,37 (1H, m), 5,24 (2H, d,  $J=8,1$  Hz), 4,66 až 4,58 (1H, m), 4,49 (2H, dd,  $J=10,3, 6,6$  Hz), 4,31 (2H, dd,  $J=10,3, 4,4$  Hz), 3,82 až 3,74 (1H, m), 3,64 až 3,75 (2H, m), 3,44 až 3,38 (1H, m), 3,11 (3H, s), 2,30 až 2,20 (1H, m), 2,04 až 1,96 (1H, m).

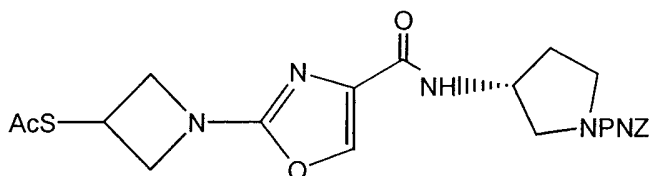
(4) 3-Acetylthio-1-{4-[(3S)-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin-3-ylkarbamoyl]-1,3-oxazol-2-yl}azetidin

Do roztoku 3-methansulfonyloxy-1-{4-[(3S)-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin-3-ylkarbamoyl]-1,3-oxazol-2-yl}azetidinu (760 mg, 1,49 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 76(3)) v dimethylformamidu (38 ml) byl přidán thioacetát draselný (1,02 g, 8,95 mmol) při teplotě místnosti a vše bylo mícháno v olejové lázni (80°C) 10,5 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla směs rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (1 : 6)  $\rightarrow$  ethylacetátu jako eluentu za vzniku 3-acetylthio-1-{4-[(3S)-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin-3-ylkarbamoyl]-1,3-oxazol-2-yl}azetidinu (533 mg, výtěžek 73%) jako světle hnědé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8,22 (2H, m), 7,76 (1H, s), 7,52 (2H, m), 6,87 až 6,80 (1H, br s), 5,24 (2H, d,  $J=7,3$  Hz), 4,66 až 4,58 (1H, m), 4,56 (2H, t,  $J=8,8$  Hz), 4,44 až 4,36 (1H, m), 4,03 (2H, dd,  $J=8,8, 5,9$  Hz), 3,79 (1H, dt,  $J=11,0, 6,6$  Hz), 3,65 až 3,51 (2H, m), 3,40 (1H, dd,  $J=11,0, 4,4$  Hz), 2,36 (3H, s), 2,32 až 2,20 (1H, m), 2,23 až 1,91 (1H, m).

## Referenční příklad 77

3-Acetylthio-1-{4-[(3R)-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin-3-ylkarbamoyl]-1,3-oxazol-2-yl}azetidin



(1) 3-*tert*.Butyldifenylsilyloxy-1-{4-[(3R)-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin-3-ylkarbamoyl]-1,3-oxazol-2-yl}azetidin

Do roztoku (3R)-3-amino-1-p-nitrobenzyloxykarbonylpyrrolidinu (798 mg, 3,01 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 53(5)) a 3-*tert*.butyldifenylsilyloxy-1-(4-karbonyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidinu (1,06 g, 2,51 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 70(11)) v dimethylformamidu (50 ml) byl přidán diethylfosforylkyanid (464  $\mu$ l, 3,01 mmol) a triethylamin (422  $\mu$ l, 3,01 mmol) v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou a směs byla míchána při teplotě místnosti přes noc. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla směs rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným hydrogenuhlíčanem sodným a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (1 : 2  $\rightarrow$  1 : 3) jako eluentu za vzniku 3-*tert*.butyldifenylsilyloxy-1-{4-[(3R)-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin-3-ylkarbamoyl]-1,3-oxazol-2-yl}azetidinu (813 mg, výtěžek 48%) jako světle hnědé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8,22 (2H, m), 7,72 (1H, s) 7,63 až 7,59 (4H, m), 7,53(2H, m), 7,48 až 7,38 (6H, m), 6,86 až 6,60 (1H, m), 5,24 (2H, d,  $J=8,1$  Hz), 4,77 až 4,68 (1H, m), 4,64 až 4,58 (1H, m), 4,15 až 4,09 (2H, m), 4,05 (2H, dd,  $J=8,8, 5,1$  Hz), 3,82 až 3,75 (1H, m), 3,64 až 3,49 (2H, m), 3,38 (1H, dd,  $J=11,0, 5,1$  Hz), 2,30 až 2,20 (1H, m), 2,06 až 1,90 (1H, m), 1,06 (9H, s).

(2) 3-Hydroxy-1-{4-[(3R)-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin-3-ylkarbamoyl]-1,3-oxazol-2-yl}azetidin

Do roztoku 3-*tert*.butyldifenylsilyloxy-1-{4-[(3R)-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)-pyrrolidin-3-ylkarbamoyl]-1,3-oxazol-2-yl}azetidinu (810 mg, 1,21 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 77(1)) v bezvodém tetrahydrofuranu (40 ml) byl přidán roztok kyseliny

octové (83  $\mu$ l, 1,45 mmol) a 1,0 M tetra-n-butylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu (1,45 ml, 1,45 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána v ledové lázni přes noc. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla reakční směs koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát  $\rightarrow$  ethylacetát : methanolu (95 : 5) jako eluentu za vzniku 3-hydroxy-1-{4-[(3R)-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin-3-ylkarbamoyl]-1,3-oxazol-2-yl}azetidinu (507 mg, výtěžek 97%) jako světle žlutého oleje.

$^1\text{H-NMR}$  (400 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8,22 (2H, m), 7,75 (1H, s), 7,52 (2H, m), 6,89 až 6,83 (1H, br s), 5,28 až 5,20 (2H, m), 4,84 až 4,76 (1H, m), 4,66 až 4,58 (1H, m), 4,36 (2H, dd,  $J=8,8, 6,6$  Hz), 4,01 (2H, dd,  $J=8,8, 4,4$  Hz), 3,82 až 3,74 (1H, m), 3,64 až 3,51 (2H, m), 3,44 až 3,37 (1H, m), 2,32 až 2,20 (1H, m), 2,08 až 1,92 (1H, m).

(3) 3-Methansulfonyloxy-1-{4-[(3R)-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin-3-ylkarbamoyl]-1,3-oxazol-2-yl}azetidin

Do roztoku 3-hydroxy-1-{4-[(3R)-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin-3-ylkarbamoyl]-1,3-oxazol-2-yl}azetidinu (500 mg, 1,16 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 77(2)) v methylenchloridu (25 ml) byl přidán methansulfonylchlorid (269  $\mu$ l, 3,48 mmol) a triethylamin (488  $\mu$ l, 3,48 mmol) v ledové lázni a směs byla míchána 10 minut a při teplotě místnosti 3 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla směs rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný hydrogenuhlíčan sodný. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití ethylacetát  $\rightarrow$  ethylacetát : methanolu (96 : 4) jako eluentu za vzniku 3-methansulfonyloxy-1-{4-[(3R)-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin-3-ylkarbamoyl]-1,3-oxazol-2-yl}azetidinu (546 mg, výtěžek 92%) jako světle žluté pevné látky.

Hmotnostní spektrum ( $\text{FAB}^+$ ):  $m/z$ : 510  $[\text{M}+\text{H}]^+$

(4) 3-Acetylthio-1-{4-[(3R)-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin-3-ylkarbamoyl]-1,3-oxazol-2-yl}azetidin

Do roztoku 3-methansulfonyloxy-1-{4-[(3R)-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin-3-ylkarbamoyl]-1,3-oxazol-2-yl}azetidinu (540 mg, 1,06 mmol) (získaného podle popisu v referenčním příkladu 77(3)) v dimethylformamidu (27 ml) byl přidán thioacetát draselný (726 mg, 6,36 mmol) při teplotě místnosti a směs byla míchána v olejové lázni ( $80^\circ\text{C}$ ) 9 hodiny. Po zkontrolování doběhnutí reakce byla směs rozdělena mezi ethylacetát a 10% vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem

hydrogenuhlíčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelové koloně za použití n-hexan : ethylacetátu (1 : 6) → ethylacetátu jako eluentu za vzniku 3-acetylthio-1-{4-[(3R)-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)-pyrrolidin-3-ylkarbamoyl]-1,3-oxazol-2-yl}azetidinu (281 mg, výtěžek 54%) jako světle hnědé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,22 (2H, m), 7,76 (1H, s), 7,52 (2H, m), 6,86 až 6,80 (1H, m), 5,23 (2H, d, J=7,3 Hz), 4,64 až 4,58 (1H, m), 4,56 (2H, t, J=8,8 Hz), 4,44 až 3,86 (1H, m), 4,03 (2H, dd, J=8,8, 5,9 Hz), 3,79 (1H, dd, J=11,0, 6,6 Hz), 3,65 až 3,52 (2H, m), 3,40 (1H, dd, J=11,0, 4,4 Hz), 2,12 (3H, s), 2,32 až 2,20 (1H, m), 2,23 až 1,92 (1H, m).

### Testovací příklad 1

#### Antibakteriální účinnost *in vitro*

Pro odhad antibakteriální účinnosti sloučenin byla stanovena minimální koncentrace (μg/ml) sloučenin inhibující růst různých patogenních bakterií pomocí ředící metody na agarovém plátu. Výsledky jsou uvedené v tabulce 6. V této tabulce byla použity následující bakterie A, B a C:

A: *Staphylococcus aureus*

B: *Streptococcus pneumoniae*

C: *Haemophilis influenzae* strain 9787 (a strain producing β-lactamase)

Tabulka 6

| Sloučeniny |    | Minimální koncentrace inhibující růst (μg/ml)<br>použitých bakterií |       |      |
|------------|----|---------------------------------------------------------------------|-------|------|
|            |    | A                                                                   | B     | C    |
| Příklad    | 3  | 0,05                                                                | 0,20  | 0,10 |
| Příklad    | 4  | 0,05                                                                | 0,20  | 0,20 |
| Příklad    | 5  | 0,05                                                                | 0,20  | 0,20 |
| Příklad    | 6  | 0,05                                                                | 0,20  | 0,20 |
| Příklad    | 19 | 0,05                                                                | 0,20  | 0,10 |
| Příklad    | 22 | 0,05                                                                | 0,20  | 0,10 |
| Příklad    | 24 | ≤0,012                                                              | 0,025 | 0,05 |
| Příklad    | 25 | 0,025                                                               | 0,10  | 0,39 |
| Příklad    | 56 | 0,05                                                                | 0,20  | 0,20 |
| Příklad    | 57 | 0,025                                                               | 0,20  | 0,20 |

|         |    |              |              |      |
|---------|----|--------------|--------------|------|
| Příklad | 58 | $\leq 0,012$ | 0,20         | 0,20 |
| Příklad | 59 | $\leq 0,012$ | 0,20         | 0,20 |
| Příklad | 60 | 0,025        | 0,39         | 0,39 |
| Příklad | 61 | 0,025        | 0,20         | 0,39 |
| Příklad | 67 | $\leq 0,012$ | 0,39         | 0,20 |
| Příklad | 69 | $\leq 0,012$ | $\leq 0,012$ | 0,78 |
| Příklad | 70 | $\leq 0,012$ | $\leq 0,012$ | 0,78 |
| Příklad | 71 | $\leq 0,012$ | $\leq 0,012$ | 0,39 |
| Příklad | 72 | $\leq 0,012$ | 0,025        | 0,20 |
| Příklad | 76 | 0,05         | 0,20         | 0,39 |
| Příklad | 80 | 0,025        | 0,20         | 0,39 |
| Příklad | 81 | $\leq 0,012$ | 0,20         | 0,39 |

Tyto výsledky ukazují, že sloučeniny předkládaného vynálezu vykazují dostatečnou antibakteriální účinnost.

#### Testovací příklad 2

##### Farmakokinetika

The compounds of present invention compound (20 mg/kg) was subcutaneously injected to mice (n=3, ddY, male, purchased from SLC Japan). The plasma concentration of compound was determined by a bioassay method at 5, 15 a 30 min a 1, 1,5 a 2 hr after administration. The pharmacokinetic parameters determined are summarized in Tabulka 7. In Tabulka,  $C_{\max}$ ,  $T_{1/2}$  a  $AUC_{\text{all}}$  indicate maximal plasma concentration, half-life in plasma concentration a area under concentration-time curve in plasma of compound, respectively.

[Tabulka 7]

| Sloučenina |    | $C_{\max}$<br>( $\mu\text{g/ml}$ ) | $T_{1/2}$<br>(hr) | $AUC_{\text{all}}$<br>( $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ) |
|------------|----|------------------------------------|-------------------|---------------------------------------------------------|
| Příklad    | 3  | 127,17                             | 0,25              | 83,90                                                   |
| Příklad    | 4  | 157,38                             | 1,02              | 165,19                                                  |
| Příklad    | 11 | 56,56                              | 0,33              | 40,38                                                   |
| Příklad    | 57 | 48,15                              | 0,38              | 45,31                                                   |
| Příklad    | 58 | 63,88                              | 0,41              | 47,38                                                   |
| Příklad    | 60 | 46,14                              | 0,30              | 27,88                                                   |

|         |    |       |      |       |
|---------|----|-------|------|-------|
| Příklad | 67 | 40,20 | 0,45 | 34,13 |
| Příklad | 76 | 52,80 | 0,19 | 27,88 |

### Testovací příklad 3

#### Antibakteriální účinnost *in vivo*

Samčí ddY myši staré 4 týdny (koupené od SLC Japan) byly intraperitonálně inokulovány *S. pneumoniae* 9605 (PRSP) o objemu 0,2 ml (obsahující 5% mucin, 1 až  $5 \times 10^3$  kolonií tvořících jednotek (cfu)/myš). Okamžitě po infikování byly myši subkutánně léčeny jednotlivou testovací sloučeninou o objemu 0,1 ml. Bylo použito sedm myší na skupinu. V experimentu byl použit roztok testovací sloučeniny ředěný ve dvou krocích. ED<sub>50</sub> hodnoty sloučenin byly počítány pomocí Probit metody z počtu jedinců, kteří přežili 7 dnů po infikování. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 8.

[Tabulka 8]

| Sloučeniny |    | ED <sub>50</sub><br>(mg/kg) |
|------------|----|-----------------------------|
| Příklad    | 57 | 0,855                       |
| Příklad    | 58 | 0,899                       |
| Příklad    | 59 | 1,08                        |
| Příklad    | 60 | 1,41                        |
| Příklad    | 61 | 1,79                        |
| Příklad    | 67 | 1,60                        |
| Příklad    | 76 | 0,534                       |

Příklad přípravy 1 (injekční činidlo)

500 mg sloučeniny z příkladu 3 rozpuštěné v 5 ml destilované vody bylo lyofylizováno po přefiltrování přes sterilizační filtr za vzniku lyofylizovaného injekčního přípravku.

Příklad přípravy 2 (kapsle)

|                        |             |
|------------------------|-------------|
| Sloučenina příkladu 24 | 50 mg       |
| Laktóza                | 128 mg      |
| Kukuřičný škrob        | 70 mg       |
| Stearát hořečnatý      | <u>2 mg</u> |
|                        | 250 mg      |

Prášek výše uvedeného přípravku byl smíchán a směs byla prosáta přes síto 60, 250 mg prášku bylo naplněno do želatinových kapslí č. 3 za vzniku požadovaných kapslí.

Příklad přípravy 3 (Tablety)

|                        |             |
|------------------------|-------------|
| Sloučenina příkladu 24 | 50 mg       |
| Laktóza                | 126 mg      |
| Kukuřičný škrob        | 23 mg       |
| Stearát hořečnatý      | <u>1 mg</u> |
|                        | 200 mg      |

Prášek výše uvedeného přípravku byl smíchán a směs byla granulována za mokra při použití kukuřičného škrobu a sušena, byly připravené 200 mg tablety. Tyto tablety mohou být potažené cukrem, je-li to nutné..

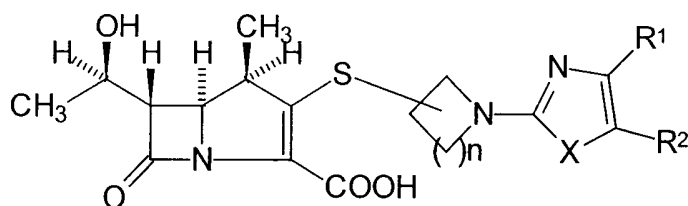
Účinnost vynálezu

1-methylkarbapenové sloučeniny obecného vzorce I předkládaného vynálezu a jejich farmaceuticky přijatelné soli mají vynikající antibakteriální účinky, jsou stabilní vůči dehydropeptidáze I a  $\beta$ -laktamáze a mají vysoký poměr nalezení v moči. Protože vykazují nízkou toxicitu pro ledviny, jsou sloučeniny vhodné jako farmaceutika, zvláště antibakteriální činidla.



## PATENTOVÉ NÁROKY

1. 1-Methylkabrapenemová sloučenina obecného vzorce I:



(I),

kde:

$R^1$  představuje

(1) skupinu představovanou vzorcem  $\text{COOR}^3$ , kde  $R^3$  je vodík,  $C_1$  až  $C_6$  alkylová skupina nebo  $C_3$  až  $C_6$  cykloalkylová skupina,

(2) skupinu představovanou vzorcem  $\text{CONR}^4\text{R}^5$ , kde  $R^4$  a  $R^5$  mohou být stejné nebo rozdílné a každý je vodík,  $C_1$  až  $C_6$  alkylová skupina, která může být substituovaná jednou nebo dvěma skupinami, které mohou být stejné nebo rozdílné a jsou vybrány ze skupiny substituentů A níže uvedených,  $C_3$  až  $C_6$  cykloalkylová skupina, 3 až 6-ti členná heterocyklická skupina nebo  $C_6$  až  $C_{10}$  aryllová skupina, která může být substituovaná jednou nebo dvěma skupinami, které mohou být stejné nebo rozdílné a jsou vybrány ze skupiny substituentů B níže uvedených, nebo kde  $R^4$  a  $R^5$  společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázané, představují 3 až 6-ti členný heterocykl obsahující dusík, který může být substituovaný jednou nebo dvěma skupinami, které mohou být stejné nebo rozdílné a jsou vybrány ze skupiny substituentů B níže uvedených,

(3) kyano skupinu,

(4) skupinu představovanou vzorcem  $\text{CH}_2\text{OR}^6$ , kde  $R^6$  je vodík,  $C_1$  až  $C_6$  alkylová skupina nebo  $C_3$  až  $C_6$  cykloalkylová skupina nebo

(5) skupinu představovanou vzorcem  $\text{CH}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ , kde  $R^7$  je vodík,  $C_1$  až  $C_6$  alkylová skupina nebo  $C_3$  až  $C_6$  cykloalkylová skupina,  $R^8$  je vodík,  $C_1$  až  $C_6$  alkylová skupina nebo  $C_3$  až  $C_6$  cykloalkylová skupina,  $C_1$  až  $C_6$  alkanoylová skupina, ( $C_6$  až  $C_{10}$  aryl)karbonylová skupina, která může být substituovaná jednou nebo dvěma skupinami, které mohou být stejné nebo rozdílné a jsou vybrány ze skupiny substituentů B níže uvedených, ( $C_1$  až  $C_6$  alkoxy)karbonylová skupina, 5 nebo 6-ti členná aromatická heterocyklokarbonylová skupina,  $C_1$  až  $C_6$

alkylsulfonylová skupina nebo  $C_6$  až  $C_{10}$  arylsulfonylová skupina, nebo  $R^7$  a  $R^8$ , společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány představují sukcinimidovou skupinu, která může být kondenzována s fenylovou skupinou,

$R^2$  představuje vodík nebo  $C_1$  až  $C_6$  alkylovou skupinu;

$n$  představuje 1, 2 nebo 3;

$X$  představuje síru nebo kyslík,

substituent skupiny A zahrnuje hydroxylovou skupinu, amino skupinu, která může být substituovaná jednou nebo dvěma  $C_1$  až  $C_6$  alkylovými skupinami, karbamoylovou skupinu, jejíž aminová skupina může být substituovaná jednou nebo dvěma  $C_1$  až  $C_6$  alkylovými skupinami, karboxylovou skupinu, kyano skupinu a  $C_1$  až  $C_6$  alkoxylovou skupinu, a

substituent skupiny B zahrnuje hydroxy- $C_1$  až  $C_4$ -alkylovou skupinu, amino- $C_1$  až  $C_4$ -alkylovou skupinu, kde aminová skupina může být substituovaná jednou nebo dvěma  $C_1$  až  $C_6$  alkylovými skupinami, karbamoylovou skupinu, kde aminová skupina může být substituovaná jednou nebo dvěma  $C_1$  až  $C_6$  alkylovými skupinami, karboxylovou skupinu, hydroxylovou skupinu, amino skupinu, která může být substituovaná jednou nebo dvěma  $C_1$  až  $C_6$  alkylovými skupinami,  $C_1$  až  $C_6$  alkoxylovou skupinu a  $C_1$  až  $C_6$  alkylovou skupinu,

nebo jejich farmakologicky přijatelné soli nebo esterové deriváty.

2. 1-Methylkabrapenemová sloučenina nebo její farmakologicky přijatelná sůl nebo esterový derivát podle nároku 1, kde  $R^1$  představuje skupinu představovanou obecným vzorcem  $CONR^4R^5$ , kyano skupinu nebo skupinu představovanou obecným vzorcem  $CH_2NR^7R^8$ .

3. 1-Methylkabrapenemová sloučenina nebo její farmakologicky přijatelná sůl nebo esterový derivát podle nároku 1, kde  $R^1$  představuje skupinu představovanou obecným vzorcem  $CONR^4R^5$ , nebo skupinu představovanou obecným vzorcem  $CH_2NR^7R^8$ .

4. 1-Methylkabrapenemová sloučenina nebo její farmakologicky přijatelná sůl nebo esterový derivát podle nároku 1, kde  $R^1$  představuje skupinu představovanou obecným vzorcem  $CONR^4R^5$ .

5. 1-Methylkabrapenemová sloučenina nebo její farmakologicky přijatelná sůl nebo esterový derivát podle nároků 1 až 4, kde  $R^2$  představuje atom vodíku nebo  $C_1$  až  $C_3$  alkylovou skupinu.

6. 1-Methylkabrapenemová sloučenina nebo její farmakologicky přijatelná sůl nebo esterový derivát podle nároků 1 až 4, kde  $R^2$  představuje atom vodíku.

7. 1-Methylkabrapenemová sloučenina nebo její farmakologicky přijatelná sůl nebo esterový derivát podle nároků 1 až 6, kde  $R^3$  představuje atom vodíku nebo  $C_1$  až  $C_3$  alkylovou skupinu.

8. 1-Methylkabrapenemová sloučenina nebo její farmakologicky přijatelná sůl nebo esterový derivát podle nároků 1 až 6, kde  $R^3$  představuje atom vodíku, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu.

9. 1-Methylkabrapenemová sloučenina nebo její farmakologicky přijatelná sůl nebo esterový derivát podle nároků 1 až 8, kde  $R^4$  představuje atom vodíku nebo  $C_1$  až  $C_3$  alkylovou skupinu.

10. 1-Methylkabrapenemová sloučenina nebo její farmakologicky přijatelná sůl nebo esterový derivát podle nároků 1 až 8, kde  $R^4$  představuje atom vodíku, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu.

11. 1-Methylkabrapenemová sloučenina nebo její farmakologicky přijatelná sůl nebo esterový derivát podle nároků 1 až 10, kde  $R^5$  představuje atom vodíku,  $C_1$  až  $C_6$  alkylovou skupinu, která může být substituovaná jednou nebo dvěmi skupinami, které mohou být stejné nebo rozdílné a jsou vybrány ze skupiny substituentů A nebo 4 až 6-ti členný heterocykl obsahující dusík.

12. 1-Methylkabrapenemová sloučenina nebo její farmakologicky přijatelná sůl nebo esterový derivát podle nároků 1 až 10, kde  $R^5$  představuje atom vodíku,  $C_1$  až  $C_6$  alkylovou skupinu, která může být substituovaná jednou nebo dvěmi skupinami, které mohou být stejné nebo rozdílné a jsou vybrány ze skupiny substituentů A nebo azetidiny, pyrrolidiny nebo piperidiny.

13. 1-Methylkabrapenemová sloučenina nebo její farmakologicky přijatelná sůl nebo esterový derivát podle nároků 1 až 8, kde  $R^4$  a  $R^5$  společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázané, představují 4 až 6-ti členný heterocykl obsahující dusík, který může být substituovaný

jednou nebo dvěmi skupinami, které mohou být stejné nebo rozdílné a jsou vybrány ze skupiny substituentů B.

14. 1-Methylkabrapenemová sloučenina nebo její farmakologicky přijatelná sůl nebo esterový derivát podle nároků 1 až 8, kde  $R^4$  a  $R^5$  společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázané, představují azetidinovou, piperizinovou, morfolinovou nebo thiomorfolinovou skupinu, která může být substituovaná jednou nebo dvěmi skupinami, které mohou být stejné nebo rozdílné a jsou vybrány ze skupiny substituentů B.

15. 1-Methylkabrapenemová sloučenina nebo její farmakologicky přijatelná sůl nebo esterový derivát podle nároků 1 až 14, kde  $R^6$  představuje atom vodíku nebo  $C_1$  až  $C_3$  alkylovou skupinu.

16. 1-Methylkabrapenemová sloučenina nebo její farmakologicky přijatelná sůl nebo esterový derivát podle nároků 1 až 14, kde  $R^6$  představuje atom vodíku.

17. 1-Methylkabrapenemová sloučenina nebo její farmakologicky přijatelná sůl nebo esterový derivát podle nároků 1 až 16, kde  $R^7$  představuje atom vodíku nebo  $C_1$  až  $C_3$  alkylovou skupinu.

18. 1-Methylkabrapenemová sloučenina nebo její farmakologicky přijatelná sůl nebo esterový derivát podle nároků 1 až 16, kde  $R^7$  představuje atom vodíku nebo methylovou skupinu.

19. 1-Methylkabrapenemová sloučenina nebo její farmakologicky přijatelná sůl nebo esterový derivát podle nároků 1 až 16, kde  $R^7$  představuje atom vodíku .

20. 1-Methylkabrapenemová sloučenina nebo její farmakologicky přijatelná sůl nebo esterový derivát podle nároků 1 až 19, kde  $R^8$  představuje atom vodíku,  $C_1$  až  $C_3$  alkylovou skupinu,  $C_1$  až  $C_3$  alkanoylovou skupinu, benzoylovou skupinu, která může být substituovaná jednou nebo dvěmi skupinami, které mohou být stejné nebo rozdílné a jsou vybrány ze skupiny substituentů B, ( $C_1$  až  $C_3$  alkoxy)karbonylovou skupinu, thienylkarbonylovou skupinu, furylkarbonylovou skupinu nebo pyridylkarbonylovou skupinu.

21. 1-Methylkabrapenemová sloučenina nebo její farmakologicky přijatelná sůl nebo esterový derivát podle nároků 1 až 19, kde  $R^8$  představuje atom vodíku, benzoylovou skupinu, která může být substituovaná jednou nebo dvěmi skupinami, které mohou být stejné nebo rozdílné a jsou vybrány ze skupiny substituentů B, (2-thienyl)karbonylovou skupinu, (2-furyl)karbonylovou skupinu nebo (3-pyridyl)karbonylovou skupinu.

22. 1-Methylkabrapenemová sloučenina nebo její farmakologicky přijatelná sůl nebo esterový derivát podle nároků 1 až 21, kde n představuje 1.

23. 1-Methylkabrapenemová sloučenina nebo její farmakologicky přijatelná sůl nebo esterový derivát podle nároků 1 až 22, kde X představuje atom kyslíku.

24. 1-Methylkabrapenemová sloučenina nebo její farmakologicky přijatelná sůl nebo esterový derivát podle nároku 1, kde:

$R^1$  představuje skupinu představovanou obecným vzorcem  $CONR^4R^5$ , kde  $R^4$  představuje atom vodíku nebo  $C_1$  až  $C_3$  alkylovou skupinu,  $R^5$  představuje atom vodíku,  $C_1$  až  $C_6$  alkylovou skupinu, která může být substituovaná jednou nebo dvěmi skupinami, které mohou být stejné nebo rozdílné a jsou vybrány ze skupiny substituentů A nebo 4 až 6-ti členný heterocykl obsahující dusík,

$R^2$  představuje atom vodíku,

n představuje 1, a

X představuje atom kyslíku nebo síry.

25. 1-Methylkabrapenemová sloučenina nebo její farmakologicky přijatelná sůl nebo esterový derivát podle nároku 1, kde:

$R^1$  představuje skupinu představovanou obecným vzorcem  $CONR^4R^5$ , kde  $R^4$  představuje atom vodíku, methylovou skupinu nebo isopropylovou skupinu, a  $R^5$  představuje atom vodíku,  $C_1$  až  $C_6$  alkylovou skupinu, která může být substituovaná jednou nebo dvěmi skupinami, které mohou být stejné nebo rozdílné a jsou vybrány ze skupiny substituentů A nebo azetidiny, pyrrolidiny nebo piperidiny,

n představuje 1, a

X představuje atom kyslíku nebo síry.

26. 1-Methylkabrapenemová sloučenina nebo její farmakologicky přijatelná sůl nebo esterový derivát podle nároku 1, kde:

$R^1$  představuje skupinu představovanou obecným vzorcem  $CONR^4R^5$ , kde  $R^4$  a  $R^5$  společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázané, představují 4 až 6-ti členný heterocykl obsahující dusík, který může být substituovaný jednou nebo dvěma skupinami, které mohou být stejné nebo rozdílné a jsou vybrány ze skupiny substituentů B,

$R^2$  představuje atom vodíku,

n představuje 1, a

X představuje atom kyslíku nebo síry.

27. 1-Methylkabrapenemová sloučenina nebo její farmakologicky přijatelná sůl nebo esterový derivát podle nároku 1, kde:

$R^1$  představuje skupinu představovanou obecným vzorcem  $CONR^4R^5$ , kde  $R^4$  a  $R^5$  společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázané, představují azetidínovou, piperizinovou, morfolínovou nebo thiomorfolínovou skupinu, která může být substituovaná jednou nebo dvěma skupinami, které mohou být stejné nebo rozdílné a jsou vybrány ze skupiny substituentů B,

$R^2$  představuje atom vodíku,

n představuje 1, a

X představuje atom kyslíku nebo síry.

28. 1-Methylkabrapenemová sloučenina nebo její farmakologicky přijatelná sůl nebo esterový derivát podle nároku 1, kde:

$R^1$  představuje kyano skupinu,

$R^2$  představuje atom vodíku,

n představuje 1, a

X představuje atom kyslíku nebo síry.

29. 1-Methylkabrapenemová sloučenina nebo její farmakologicky přijatelná sůl nebo esterový derivát podle nároku 1, kde:

$R^1$  představuje skupinu představovanou obecným vzorcem  $CH_2NR^7R^8$ , kde  $R^7$  představuje atom vodíku nebo  $C_1$  až  $C_3$  alkylovou skupinu,  $R^8$  představuje atom vodíku,  $C_1$  až  $C_3$  alkylovou skupinu,  $C_1$  až  $C_3$  alkanoylovou skupinu, benzoylovou skupinu, která může být substituovaná jednou nebo dvěma skupinami, které mohou být stejné nebo rozdílné a jsou vybrány ze skupiny

substituentů B, ( $C_1$  až  $C_3$  alkoxy)karbonylovou skupinu, thienylkarbonylovou skupinu, furylkarbonylovou skupinu nebo pyridylkarbonylovou skupinu,

$R^2$  představuje atom vodíku,

n představuje 1, a

X představuje atom kyslíku nebo síry.

30. 1-Methylkabrapenemová sloučenina nebo její farmakologicky přijatelná sůl nebo esterový derivát podle nároku 1, kde:

$R^1$  představuje skupinu představovanou obecným vzorcem  $CH_2NR^7R^8$ , kde  $R^7$  představuje atom vodíku nebo methylovou skupinu, a  $R^8$  představuje atom vodíku, benzoylovou skupinu, která může být substituovaná jednou nebo dvěma skupinami, které mohou být stejné nebo rozdílné a jsou vybrány ze skupiny substituentů B, (2-thienyl)karbonylovou skupinu, (2-furyl-karbonylovou skupinu nebo (3-pyridyl)karbonylovou skupinu,

$R^2$  představuje atom vodíku,

n představuje 1, a

X představuje atom kyslíku nebo síry.

31. 1-Methylkabrapenemová sloučenina vybraná z následující skupiny sloučenin:

(1R,5S,6S)-2-[1-(4-karbamoyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkabapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(1R,5S,6S)-2-[1-(4-karbamoyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkabapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(1R,5S,6S)-2-[1-(4-hydroxymethyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkabapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(1R,5S,6S)-2-[1-(4-hydroxymethyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkabapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(1R,5S,6S)-2-[1-(4-kyano-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkabapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(1R,5S,6S)-2-[1-(4-kyano-1,3-oxazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkabapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(1R,5S,6S)-2-[1-(4-morfolinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkabapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(1R,5S,6S)-2-[1-(4-morfolinokarbonyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkabapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(1R,5S,6S)-2-[1-(4-azetidinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(1R,5S,6S)-2-[1-(4-azetidinokarbonyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(3-aminoazetidino)karbonyl-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(3-aminoazetidino)karbonyl-1,3-oxazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(3-hydroxyazetidino)karbonyl-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(3-hydroxyazetidino)karbonyl-1,3-oxazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(1R,5S,6S)-2-[1-(4-thiomorfolinokarbonyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(1R,5S,6S)-2-[1-(4-thiomorfolinokarbonyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(piperidin-4-ylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(piperidin-4-ylkarbamoyl)-1,3-oxazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(azetidin-3-ylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(azetidin-3-ylkarbamoyl)-1,3-oxazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(1R,5S,6S)-2-{1-[4-((3S)-pyrrolidin-3-ylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(1R,5S,6S)-2-{1-[4-((3S)-pyrrolidin-3-ylkarbamoyl)-1,3-oxazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(1R,5S,6S)-2-{1-[4-((3R)-pyrrolidin-3-ylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(1R,5S,6S)-2-{1-[4-((3R)-pyrrolidin-3-ylkarbamoyl)-1,3-oxazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(1R,5S,6S)-2-{1-[4-(piperazin-1-karbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,



- (1R,5S,6S)-2-{1-[4-(piperazin-1-karbonyl)-1,3-oxazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,
- (1R,5S,6S)-2-{1-[4-(2-amino-ethylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,
- (1R,5S,6S)-2-{1-[4-(2-amino-ethylkarbamoyl)-1,3-oxazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,
- (1R,5S,6S)-2-{1-[4-((1S)-1-aminomethyl-2-methyl-propylkarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,
- (1R,5S,6S)-2-{1-[4-((1S)-1-aminomethyl-2-methyl-propylkarbamoyl)-1,3-oxazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,
- (1R,5S,6S)-2-(1-{4-[N-(2-amino-ethyl)-N-isopropyl-karbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-yl)thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,
- (1R,5S,6S)-2-(1-{4-[N-(2-amino-ethyl)-N-isopropyl-karbamoyl]-1,3-oxazol-2-yl}azetidin-3-yl)thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,
- (1R,5S,6S)-2-(1-{4-[N-(2-hydroxy-ethyl)-N-isopropyl-karbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-yl)thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,
- (1R,5S,6S)-2-(1-{4-[N-(2-hydroxy-ethyl)-N-isopropyl-karbamoyl]-1,3-oxazol-2-yl}azetidin-3-yl)thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,
- (1R,5S,6S)-2-[1-(4-aminomethyl-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,
- (1R,5S,6S)-2-[1-(4-aminomethyl-1,3-oxazol-2-yl)azetidin-3-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,
- (1R,5S,6S)-2-{1-[4-(benzoylaminomethyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxy-ethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,
- (1R,5S,6S)-2-{1-[4-(benzoylaminomethyl)-1,3-oxazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,
- (1R,5S,6S)-2-{1-[4-(benzenesulfonylaminomethyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,
- (1R,5S,6S)-2-{1-[4-(benzenesulfonylaminomethyl)-1,3-oxazol-2-yl]azetidin-3-yl}thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,
- (1R,5S,6S)-2-(1-{4-[(thiofen-2-karbonylamino)methyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-yl)thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,
- (1R,5S,6S)-2-(1-{4-[(thiofen-2-karbonylamino)methyl]-1,3-oxazol-2-yl}azetidin-3-yl)thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

18.07.03

(1R,5S,6S)-2-(1-{4-[(furan-2-karbonylamino)methyl]-1,3-thiazol-2-yl}azetidin-3-yl)thio-  
-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina a

(1R,5S,6S)-2-(1-{4-[(furan-2-karbonylamino)methyl]-1,3-oxazol-2-yl}azetidin-3-yl)thio-  
-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina.

32. Farmaceutický přípravek vyznačující se tím, že obsahuje sloučeninu nebo její farmakologicky přijatelnou sůl nebo esterový derivát definovaný v nárocích 1 až 32 jako účinnou složku.

33. Farmaceutický přípravek podle nárok 32 vyznačující se tím, že farmaceutický přípravek je přípravek pro prevenci nebo léčbu bakteriálních infekcí.

34. Sloučenina nebo její farmakologicky přijatelná sůl nebo esterový derivát podle nároků 1 až 31, který je používán jako léčivo.

35. Použití sloučeniny nebo její farmakologicky přijatelné soli nebo esterového derivátu podle nároků 1 až 31 při výrobě léčiv pro prevenci nebo léčbu bakteriálních infekcí.

**PATENTSERVIS**  
Praha a.s.  
- 8 -