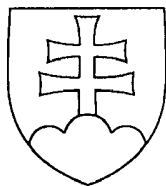


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(21) Číslo dokumentu:

1273-95

(22) Dátum podania: 14.04.94

(31) Číslo prioritnej prihlášky:

(32) Dátum priority: 16.04.93

(33) Krajina priority: FR

(43) Dátum zverejnenia: 05.06.1996

(86) Číslo PCT: PCT/FR94/00416, 14.04.94

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁶:

C 07D 205/08,

C 07D 409/04,

C 07D 417/04

(71) Prihlasovateľ: Rhone-Poulenc Rorer S.A., Antony, FR;

(72) Pôvodca vynálezu: Bourzat Jean-Dominique, Vincennes, FR;
Commerçon Alain, Vitry-sur-Seine, FR;

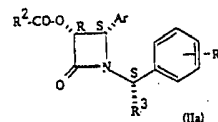
(54) Názov prihlášky vynálezu: **Spôsob prípravy β-laktámov**

(57) Anotácia:

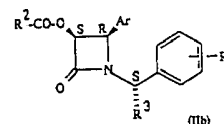
Beta-laktámy všeobecného vzorca Ia, v ktorom Ar má význam uvedený v opise, boli pripravené substitúciou chirálnej induktorovej skupiny v zlúčenine všeobecného vzorca IIa alebo v zmesi zlúčenín všeobecných vzorcov IIa a IIb, v ktorých Ar, R¹, R² a R³ majú význam uvedený v opise, pričom táto substitúcia sa uskutočňuje hydrolyzou v prítomnosti dusičnanu cérito-amónneho, 2,3-dichlór-5,6-dikyano-p-benzochinónu, octanu ortuťnatého alebo bis(triflóracetoxi)jódbenzenu vo vode alebo vo vodno-organickom prostredí pri teplote medzi 0 a 50°C alebo elektrochemickou oxidáciou.



(Ia)



(IIa)

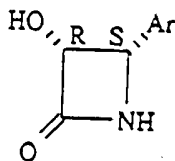


(IIb)

Spôsob prípravy beta-laktámov

Oblasť techniky

Vynález sa týka nového spôsobu prípravy beta-laktámov všeobecného vzorca Ia



(Ia)

ktoré sú obzvlášť užitočné na prípravu taxoidov, akými sú Taxoter alebo taxol.

Vo vyššie uvedenom vzorci Ia Ar znamená arylovú skupinu.

V rámci jednoznačného vymedzenia Ar znamená fenylovú alebo alfa- alebo beta-naftylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná jedným alebo niekoľkými substituentami, ktoré sú zvolené z množiny, ktorá zahŕňa atómy halogénov (atóm fluóru, atóm chlóru, atóm brómu, atóm jódu), alkylovú skupinu, alkenylovú skupinu, arylovú skupinu, arylalkylovú skupinu, alkoxykupinu, alkytioskupinu, aryloxyskupinu, aryltioskupinu, hydroxyskupinu, hydroxyalkylovú skupinu, merkaptoskupinu, formylovú skupinu, acylovú skupinu, acylaminoskupinu, arylaminoskupinu, alkoxykarbonylaminoskupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu, dialkylaminoskupinu, karboxylovú skupinu, alkoxykarbonylovú skupinu, karbamoylovú skupinu, dialkylkarbamoylovú skupinu, kyanoskupinu, nitroskupinu, a trifluórmetylovú skupinu, pričom platí, že alkylové skupiny a alkylové zvyšky iných skupín obsahujú 1 až 4 uhlíkové atómy, že alkenylové skupiny a alkylové skupiny obsahujú 2 až 8 uhlíkových atómov a že arylovými skupinami sú fenylové alebo alfa- alebo beta-naftylové skupiny, alebo Ar znamená 5-člennú aromatickú heterocyklickú skupinu obsahujúcu jeden alebo niekoľko rovnakých alebo odlišných atómov, ktoré sú zvolené z množiny, ktorá

zahŕňa atóm dusíka, atóm kyslíka a atóm síry, a prípadne substituovanú jedným alebo niekoľkými rovnakými alebo odlišnými substituentami, ktoré sú zvolené z množiny, ktorá zahŕňa atómy halogénov (atóm fluóru, atóm chlóru, atóm brómu, atóm jódu), alkylovú skupinu s obsahom 1 až 4 uhlíkových atómov, arylovú skupinu, ktorá obsahuje 6 až 10 uhlíkových atómov, alkoxykupinu, ktorá obsahuje 1 až 4 uhlíkové atómy, aryloxyskupinu, ktorá obsahuje 6 až 10 uhlíkových atómov, aminoskupinu, alkylaminoskupinu, ktorá obsahuje 1 až 4 uhlíkové atómy, dialkylaminoskupinu, ktorej alkylové zvyšky obsahujú 1 až 4 uhlíkové atómy, acylaminoskupinu, ktorej acylový zvyšok obsahuje 1 až 4 uhlíkové atómy, alkoxykarbonylaminoskupinu, ktorá obsahuje 1 až 4 uhlíkové atómy, acylovú skupinu, ktorá obsahuje 1 až 4 uhlíkové atómy, arylkarbonylovú skupinu, ktorej arylový zvyšok obsahuje 6 až 10 uhlíkových atómov, kyanoskupinu, karboxylovú skupinu, karbamoylovú skupinu, alkylkarbamoylovú skupinu, ktorej alkylový zvyšok obsahuje 1 až 4 uhlíkové atómy, dialkylkarbamoylovú skupinu, ktorej alkylové zvyšky obsahujú 1 až 4 uhlíkové atómy, alebo alkoxykarbonylovú skupinu, ktorej alkoxyzvyšok obsahuje 1 až 4 uhlíkové atómy.

Predovšetkým Ar znamená fenylovú skupinu, 2-tienylovú skupinu alebo 3-tienylovú skupinu alebo 2-furylovú skupinu alebo 3-furylovú skupinu, prípadne substituovanú jedným alebo niekoľkými rovnakými alebo odlišnými substituentmi, ktoré sú zvolené z množiny, ktorá zahŕňa atómy halogénov, alkylovú skupinu, alkoxykupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu, dialkylaminoskupinu, acylaminoskupinu, alkoxykarbonylaminoskupinu a trifluórmetylovú skupinu.

Ar obzvlášť znamená fenylovú skupinu prípadne substituovanú atómom chlóru, atómom fluóru, alkylovou skupinou (metylovou skupinou), alkoxykupinou (metoxykupinou), dialkylaminoskupinou (dimetylaminoskupinou), acylaminoskupinou (acetylaminoskupinou) alebo alkoxykarbonylaminoskupinou (terc.butoxykarbonylaminoskupinou) alebo Ar znamená 2-tienylovú skupinu, 3-tienylovú skupinu, 2-furylovú skupinu alebo 3-furylovú skupinu.

Doterajší stav techniky

V európskej patentovej prihláške EP 400 971 je opísaná príprava beta-laktámu všeobecného vzorca Ia, v ktorom je hydroxyskupina chránená, napríklad 1-etoxyetylovou skupinou, ktorá spočíva v kondenzácii acyloxyacetylchloridu s N-benzylidén-p-metoxyanilínom, následnom odstránení p-metoxifynylovej skupiny a v nahradení acyloxyskupiny ochrannou skupinou hydroxyskupiny, akou je napríklad 1-etoxyetylová skupina. Tento spôsob vedie k vytvoreniu racemického produktu, ktorý musí byť rozštiepený za účelom získania izoméru (3R,4S), ktorý je použiteľný na prípravu terapeuticky účinných taxoidov.

3-Hydroxy-4-aryl-2-azetidínony so zvýšenou enantiomérou čistotou sa môžu získať spôsobom, ktorý opísal Ojima a kol. v J. Org. Chem., 56, 1681-1683 (1991), pri ktorom sa používajú chirálne (silyloxy)acetáty, ktoré nie sú komerčne dostupné a na ich prípravu je potrebné použiť enzymatické štiepenie.

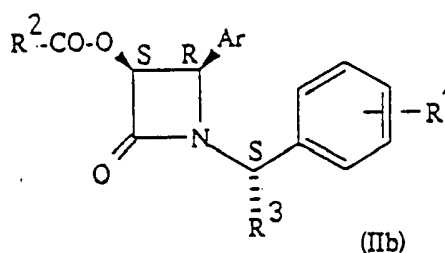
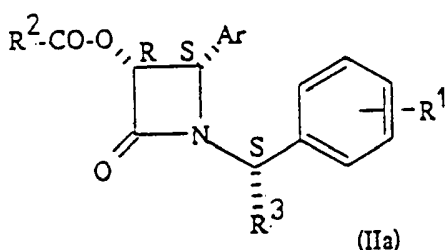
V európskej patentovej prihláške EP 525 589 je opísaná príprava beta-laktámu všeobecného vzorca Ia, ktorého hydroxyskupina je prípadne esterifikovaná, ktorá spočíva v tom, že sa uskutoční reakcia arylimínového derivátu L-treonínu s acetylhalogenidom, následne sa oddelí požadovaný diastereoizomér a eliminuje sa vedľajší chirálny derivát L-treonínu. Všeobecne sa imín získa in situ reakciou benzaldehydu s L-treonínom, ktorého hydroxyskupina je chránená. Zmes diastereoizomérov, obvykle v pomere 10 : 1 v prospech enantioméru (3R,4S), sa rozdelí obvyklými metódami, akými sú kryštalizácia alebo chromatografia. Toto rozdelenie môže byť uskutočnené buď po vytvorení azetidínového kruhu alebo po odstránení ochranných skupín. Tento spôsob vyžaduje použitie značného počtu reakčných stupňov.

Teraz sa zistilo a toto zistenie tvorí predmet vynálezu, že zlúčenina všeobecného vzorca Ia môže byť pripravená stereoselektívnym spôsobom, ktorý zahŕňa malý počet reakčných stupňov

a pri ktorom sa vychádza z ľahko a ekonomicky dosiahnuteľných látok.

Podstata vynálezu

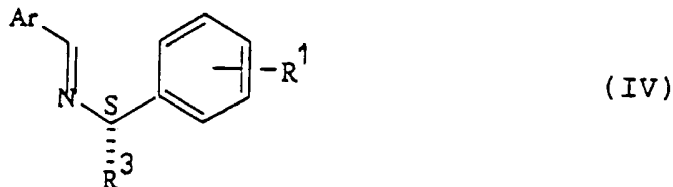
Laktámy všeobecného vzorca Ia môžu byť podľa vynálezu pripravené zo zmesi diastereoizomérov zlúčenín všeobecného vzorca IIa a IIb



ktorá sa získa cyklo-adíciou halogenidu kyseliny všeobecného vzorca III



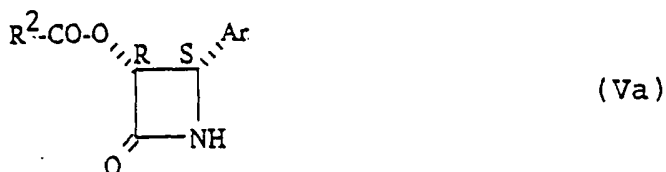
na chirálny imín všeobecného vzorca IV



Vo všeobecných vzorcoch IIa, IIb, III a IV Ar má vyššie uvedený význam a R¹ znamená jeden alebo niekoľko substituentov, z ktorých jeden musí byť v polohe orto alebo para, pričom tieto substituenty sú rovnaké alebo odlišné a sú zvolené z množiny, ktorá zahŕňa alkoxy skupinu s obsahom 1 až 4 uhlíkových

atómov, akou je napríklad metoxyskupina, alkyltioskupinu, ktorá obsahuje 1 až 4 uhlíkové atómy, akou je napríklad metyltioskupina, alebo dialkylaminoskupinu, ktorej alkylové zvyšky obsahujú 1 až 4 uhlíkové atómy, akou je napríklad dimetylaminoskupina, R^2 znamená alkylovú skupinu, ktorá obsahuje 1 až 4 uhlíkové atómy, ktorá môže byť prípadne substituovaná, R^3 znamená alkylovú skupinu, ktorá obsahuje 1 až 4 uhlíkové atómy a Hal znamená atóm halogénu, akým je atóm chlóru alebo atóm brómu.

Beta-laktám všeobecného vzorca Ia vo forme (3R,4S) sa podľa vynálezu získa zo zlúčeniny všeobecného vzorca IIa po nahradení chirálneho induktora atómom vodíku, pričom vznikne zlúčenina všeobecného vzorca Va



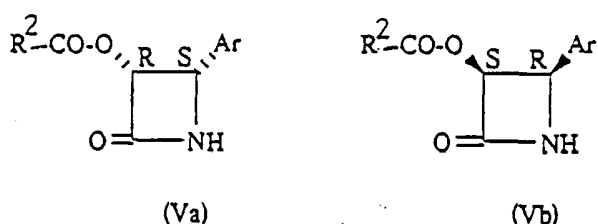
v ktorom Ar a R^2 majú vyššie uvedené významy, ktorá sa potom zmydelní, pričom vznikne zlúčenina všeobecného vzorca I.

Nahradením chirálneho induktora v zlúčenine všeobecného vzorca IIa atómom vodíka sa všeobecne uskutočňuje hydrolýzou v prítomnosti dusičnanu cérito-amónneho alebo 2,3-dichlór-5,6-dikyano-p-benzochinónu alebo octanu ortuťnatého alebo bis(trifluóracetoxy)jódbenzénu, pričom sa táto reakcia uskutočňuje vo vode alebo vo vodno-organickom prostredí pri teplote medzi 0 a 50°C, s výhodou pri teplote 20°C alebo sa uvedené nahradenie uskutočňuje elektrochemickou oxidáciou. Ako organické rozpúšťadlo sa s výhodou používa nitril, akým je napríklad acetonitril, alebo ester, akým je napríklad metylacetát alebo etylacetát.

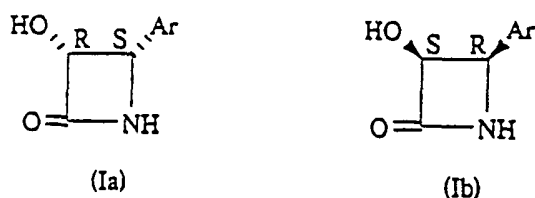
Zmydelnenie esteru všeobecného vzorca Va sa uskutočňuje v alkalickom prostredí. S výhodou sa používa amoniak v roztoku

alifatického alkoholu akým je napríklad metanol alebo etanol.

Podľa jedného variantu uskutočnenia spôsobu podľa vynálezu sa nahradenie induktorovej chirálnej skupiny uskutočňuje na úrovni zlúčenín všeobecného vzorca IIa a IIb za vyššie uvede-
ných podmienok, pričom vznikne zmes zlúčenín všeobecných vzor-
cov Va a Vb



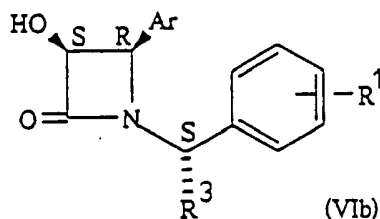
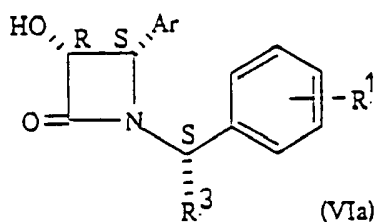
v ktorých Ar a R^2 majú vyššie uvedené významy. Táto zmes sa zmydelní za vyššie uvedených podmienok, pričom vznikne zmes zlúčenín všeobecných vzorcov Ia a Ib



z ktorej sa oddelí zlúčenina všeobecného vzorca Ia kryštalizáciou alebo chromatografiou na chirálnej fáze.

Rozdelenie zlúčenín všeobecných vzorcov Ia a Ib sa uskutočňuje selektívnou kryštalizáciou v príslušnom organickom rozpúšťadle. Ako organické rozpúšťadlo sa najmä používa nitril, akým je napríklad acetonitril alebo ester, akým je napríklad etylacetát.

Podľa ďalšieho uskutočnenia spôsobu podľa vynálezu sa najskôr zmydelní zmes zlúčenín všeobecných vzorcov IIa a IIb, pričom vznikne zmes zlúčenín všeobecných vzorcov VIa a VIb



z ktorej sa oddelí zlúčenina všeobecného vzorca VIa a táto zlúčenina sa esterifikuje, pričom vznikne zlúčenina všeobecného vzorca IIa, v ktorej sa nahradí za vyššie opísaných podmienok chirálny induktor, pričom vznikne zlúčenina všeobecného vzorca Va, ktorá sa zmydelní na zlúčeninu všeobecného vzorca Ia za vyššie uvedených podmienok.

Uvedené zmydelnenie zmesi zlúčenín všeobecných vzorcov IIa a IIb sa uskutočňuje v alkalickom prostredí. S výhodou sa použije amoniak v alifatickom alkohole, akým je napríklad metanol alebo etanol.

Rozdelenie zlúčenín všeobecných vzorcov VIa a VIb sa uskutočňuje obvyklými metódami, akými sú kryštalizácia a chromatografia. S výhodou sa uskutočňuje selektívna kryštalizácia v príslušnom organickom rozpúšťadle, akým je napríklad nitril ako acetonitril alebo ester, ako etylacetát.

Esterifikácia zlúčeniny všeobecného vzorca VIa na zlúčeninu všeobecného vzorca IIa sa uskutočňuje obvyklými metódami a to pôsobením kyseliny všeobecného vzorca VII



v ktorom R^2 má hore uvedený význam alebo pôsobením derivátu tejto kyseliny, akým je halogenid, anhydrid alebo zmesný anhydrid, na zlúčeninu všeobecného vzorca VIa. S výhodou sa používa halogenid kyseliny v prítomnosti bázičného činidla, akým je minerálna báza, ako hydrogénuhličitan sodný alebo organická báza, ako terciárny amín, napríklad trietylamín alebo pyridín.

Zmes zlúčenín všeobecných vzorcov IIa a IIb sa získa pôsobením zlúčeniny všeobecného vzorca III na zlúčeninu všeobecného vzorca IV všeobecne pri teplote medzi -20 a 50°C , s výhodou pri teplote, ktorá je blízka 0°C , v prítomnosti báze, ktorá je zvolená z množiny, ktorá zahŕňa terciárne amíny (trietylamín, N-metylmorfolín, diizopropyletylamín) a pyridín, v organickom rozpúšťadle, ktoré je zvolené z množiny, ktorá zahŕňa prípadne halogénované alifatické uhľovodíky, ako napríklad metylénchlorid alebo chlórform a aromatické uhľovodíky, ako napríklad benzén, toluén alebo xylény.

Zlúčenina všeobecného vzorca IV sa môže získať v reakčných podmienkach, ktoré sú opísané M. Furukawou a kol. v Chem. Pharm. Bull., 25, 181 - 184 (1977).

Zlúčeniny všeobecného vzorca Ia, ktoré sú získané spôsobom podľa vynálezu sú obzvlášť vhodné na prípravu taxoidov, akými sú Taxoter alebo taxol alebo ich analógy, pričom sa táto príprava uskutočňuje napríklad za podmienok, ktoré sú opísané v patentovom dokumente EP 400 971 alebo pootvorenie cyklu v kyslom prostredí, ktoré je uskutočnené podľa metódy, ktorá je opísaná I. Ojímom a kol. v J. Org. Chem., 56, 1681 - 1683 (1991), v podmienkach, ktoré sú opísané v patentových spisoch EP 0 336 840 a EP 0 336 841.

V nasledujúcej časti opisu sa vynález bližšie objasní pomocou konkrétnych uskutočnení, pričom tieto príklady majú iba ilustračný charakter a nijako neobmedzujú rozsah vynálezu, ktorý je jednoznačne vymedzený definíciou patentových nárokov.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Do roztoku 1,9 g zmesi obidvoch epimérov 3-acetoxy-4-fenyl-2-azetidínónu s konfiguráciou (3R, 4S) a (3S, 4R) v 20 cm³ metanolu sa vháňa za miešania prúd bezvodého plynného amoniaku pri teplote, ktorá je blízka 20°C, počas jednej hodiny. Reakčná zmes sa potom zahustí do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa) pri teplote 40°C. Získaný pevný zvyšok sa rekryštalizuje v 10 cm³ etylacetátu, pričom sa získa 1,2 g bielych kryštálov, ktorých optická otáčavosť je $[\alpha]^{20}_D = +117^\circ$ (c = 0,52, metanol). Tieto kryštály sa trikrát rekryštalizujú v acetonitrile až do dosiahnutia konštantnej optickej otáčavosti. Takto sa získa 0,40 g (3R,4S)-3-hydroxy-4-fenyl-2-azetidínónu vo forme bielych kryštálov s teplotou topenia 191°C, pričom fyzikálne charakteristiky tejto zlúčeniny sú rovnaké vo všetkých bodoch ako fyzikálne charakteristiky zlúčeniny, ktorá je opísaná Iwao Ojmom a kol. v Tetrahedron, 1992, 48, (34), 6985 - 7012.

$[\alpha]^{20}_D = +182^\circ$ (c = 0,65, metanol),
 nukleárne magnetickorezonančné spektrum:
 (200 MHz, DMSO d₆, delta v ppm)
 4,75(d, J = 5 Hz, 1H:-CHC₆H₅),
 4,99(t šir., J = 5 Hz, 1H:-CHOH),
 5,88(d, J = 5 Hz, -OH),
 7,25 až 7,45 (mt, 5H:-C₆H₅),
 8,52(s šir., 1H: =NH).

Zmes obidvoch epimérov 3-acetoxy-4-fenyl-2-azetidínónu s konfiguráciami (3R, 4S) a (3S, 4R) sa môže pripraviť nasledovným spôsobom.

K roztoku 5,1 g zmesi obidvoch diastereoizomérov 3-acetoxy-1-[1-(S)-(4-metoxyfenyl)]etyl-4-fenyl-2-azetidínónu s konfiguráciami (3R,4S), a (3S,4R) v molárnom pomere 75 : 25

v 165 cm³ acetonitrilu sa po kvapkách a počas 45 minút pridá pri teplote, ktorá je blízka 0°C, roztok 27,5 g dusičnanu cérito-amónneho v 250 cm³ destilovanej vody. Získaný roztok sa mieša počas 30 minút pri teplote 0°C a potom počas jednej hodiny pri teplote, ktorá je blízka 20°C, potom sa pridá až do nasýtenia hydrogénuhličitan sodný. Reakčná zmes sa trikrát extrahuje 150 cm³ etylacetátu. Organické fázy sa zlúčia, dvakrát premyjú 25 cm³ destilovanej vody, vysušia sa nad síranom horečnatým, prefiltrujú sa a zahustia sa do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa) pri teplote 40°C. Získa sa 5,1 g bielych kryštálov, ktoré sa chromatograficky prečistia na 190 g silikagélu (granulometria 0,063 až 0,2 mm), ktorý je obsiahnutý v kolóne s priemerom 4 cm, pričom sa elúcia uskutočňuje dichlórmetánom a odoberajú sa frakcie s objemom 20 cm³. Frakcie, ktoré obsahujú iba požadovaný produkt sa spoja a zahustia sa do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa) pri teplote 40°C. Takýmto spôsobom sa získajú 2,2 g zmesi obidvoch epimérov 3-acetoxy-4-fenyl-2-azetidínónu s konfiguráciami (3R,4S) a (3S,4R) vo forme bielych kryštálov s teplotou topenia 170°C, ktoré majú nasledovné charakteristiky:

$[\alpha]^{20}_D = -8,2^\circ$ ($c = 0,78$, metanol),

nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

1,68(s, 3H: -OCOCH₃),

5,04(d, J = 5 Hz, 1H: -CHOCOCH₃),

5,88(dd, J = 5 a 2,5 Hz, 1H: -CHC₆H₅),

6,63(mf, 1H: =NH),

7,25 až 7,45(mt, 5H: -C₆H₅).

Zmes obidvoch diastereoizomérov 3-acetoxy-1-[1-(S)-(4-metoxifyenyl)]etyl-4-fenyl-2-azetidínónu s konfiguráciami (3R,4S) a (3S,4R) v molárnom pomere 75 : 25 sa môže pripraviť nasledovným spôsobom.

K roztoku 13,2 g (S)-N-benzylidén-[1-(4-metoxifyenyl)-etylaminu] v 100 cm³ chlórformu sa za miešania pridá pri teplote, ktorá je blízka 20°C, 10,3 cm³ trietylaminu, potom sa

reakčná zmes ochladí až na teplotu, ktorá je blízka -20°C a k takto ochladenej zmesi sa po kvapkách pridá v priebehu 75 minút a pri udržiavaní uvedenej teploty roztok 4 cm^3 2-acetoxycetylchloridu v 50 cm^3 chlórformu. Získaný roztok sa mieša počas 16 hodín pri teplote, ktorá je blízka 20°C , potom sa k nemu pridá 40 cm^3 destilovanej vody a 200 cm^3 dichlórmetánu. Organická fáza sa oddelí dekantáciou, premyje 20 cm^3 destilovanej vody a potom postupne 50 cm^3 1N vodného roztoku kyseliny chlór vodíkovej, 20 cm^3 destilovanej vody, 30 cm^3 nasýteného vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného a dvakrát 10 cm^3 destilovanej vody, vysuší sa nad síranom hořečnatým, prefiltruje sa a zahustí do sucha pri zníženom tlaku ($2,7\text{ kPa}$) pri teplote 40°C . Takto sa získa 16 g hnedého oleja, ktorý sa prečistí chromatograficky na 100 g silikagélu (granulometria $0,063$ až $0,2\text{ mm}$), ktorý je obsiahnutý v kolóne s priemerom 3 cm , pričom sa elúcia uskutočňuje dichlórmetánom a odoberajú sa frakcie s objemom 20 cm^3 . Frakcie, ktoré obsahujú iba požadovaný produkt sa zlúčia a zahustia do sucha pri zníženom tlaku ($2,7\text{ kPa}$) pri teplote 40°C . Tak sa získa $11,8\text{ g}$ bielych kryštálov, ktoré sa rekryštalizujú z 15 cm^3 diizopropoxyidu, pričom sa získa $4,4\text{ g}$ zmesi obidvoch diastereoizomérov 3-acetoxyl-1-[1-(S)-(4-metoxifenyl)]etyl-4-fenyl-2-azetidínou s konfiguráciami (3R,4S) a (3S,4R) v molárnom pomere $75 : 25$ vo forme bielych kryštálov s teplotou topenia 70°C .

(S)-N-benzylidén-[1-(4-metoxifenyl)etylamin] sa môže pripraviť nasledovným spôsobom.

K roztoku $5,6\text{ g}$ benzaldehydu v 25 cm^3 dichlórmetánu sa za miešania a pri teplote, ktorá je blízka 20°C , pridá $8,5\text{ g}$ (S)-1-(4-metoxifenyl)etylaminu a 5 g molekulárneho sita 4Å . Reakčná zmes sa mieša počas 16 hodín pri teplote, ktorá je blízka 20°C , potom sa prefiltruje cez sklenenú fritu, ktorá je vyložená celitom. Sklenená frita sa premyje trikrát 20 cm^3 dichlórmetánu a filtráty sa zlúčia a potom do sucha zahustia pri zníženom tlaku ($2,7\text{ kPa}$) pri teplote 40°C . Takto sa získa

13,4 g (S)-N-benzylidén-[1-(4-metoxyfenyl)etylamínu] vo forme svetlohnedého oleja ktorý má $[\alpha]^{20}_D = +13,3^\circ$ ($c = 0,70$, metanol).

(S)-1-(4-metoxyfenyl)etylamín sa môže pripraviť spôsobom, ktorý opísal H.O. Bernhardt a kol. v Helv. Chim. Acta, 1973, 56(4), 1266 - 1303.

Príklad 2

Do roztoku 2,0 g (3R,4S)-3-acetoxy-4-(3-tienyl)-2-azetidínónu v 100 cm³ metanolu sa za miešania zavádza prúd bezvodého amoniaku pri teplote, ktorá je blízka 20°C počas jednej hodiny. Reakčná zmes sa zahustí do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa) pri teplote 40°C. Takto sa získajú 2,0 g bielych kryštálov, ktoré sa rekryštalizujú z 8 cm³ etylacetátu, pričom sa získa 1,3 g (3R,4S)-3-hydroxy-4-(3-tienyl)-2-azetidínónu vo forme bielych kryštálov s teplotou topenia 130°C a s nasledujúcimi fyzikálnymi charakteristikami:

$[\alpha]^{20}_D = +119^\circ$ ($c = 0,64$, metanol),

nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(300 MHz, DMSO d_6 , delta v ppm)

4,75[d, J = 4,5 Hz, 1H:-CH-(3-tienyl)],

4,92(dd, J = 7 a 4,5 Hz, 1H:-CHOH),

5,92(d, J = 7 Hz, 1H:-OH),

7,04(dd, J = 5 a 1,5 Hz, 1H:-H v polohe 4 3-tienylu),

7,35(dd, J = 3 a 1,5 Hz, 1H:-H v polohe 2 3-tienylu),

7,51(dd, J = 5 a 3 Hz, 1H:-H v polohe 3-tienylu),

8,50(s, 1H:=NH).

(3R,4S)-3-acetoxy-4-(3-tienyl)-2-azetidínón sa môže pripraviť nasledovným spôsobom.

K roztoku 5,1 g (3R,4S)-3-acetoxy-1-[1-(S)-(4-metoxyfenyl)etyl-4-(3-tienyl)-2-azetidínónu v 150 cm³ acetonitrilu sa po kvapkách pridá počas 45 minút za miešania pri teplote, ktorá je blízka 0°C, roztok 27 g dusičnanu cérito-amónneho v 225

cm³ destilovanej vody. Získaný roztok sa mieša počas 30 minút pri teplote 0°C a potom jednu hodinu pri teplote, ktorá je blízka 20°C, potom sa až do nasýtenia pridá hydrogénuhličitan sodný. Reakčná zmes sa trikrát extrahuje 200 cm³ etylacetátu. Organické fázy sa zlúčia, štyrikrát premyjú 15 cm³ destilovanej vody, vysušia sa nad síranom horečnatým, prefiltrujú sa a zahustia do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa) pri teplote 40°C. Takto sa získa 5 g bielych kryštálov, ktoré sa prečistia chromatograficky na 190 g silikagélu (granulometria 0,063 až 0,2 mm), ktorý je obsiahnutý v kolóne s priemerom 3,5 cm, elúcia sa uskutočňuje s použitím elučnej sústavy, ktorá je tvorená zmesou dichlórmetánu a metanolu v objemovom pomere 99,5 : 0,5 a odoberajú sa frakcie s objemom 20 cm³. Frakcie, ktoré obsahujú iba požadovaný produkt sa zlúčia a zahustia do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa) pri teplote 40°C. Tak sa získa 2,1 g (3R,4S)-3-acetoxy-4-(3-tienyl)-2-azetidínónu vo forme bielych kryštálov s teplotou topenia 168°C a s nasledujúcimi charakteristikami:

nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(200 MHz, CDCl₃, delta v ppm)

1,80(s, 3H:-OCOCH₃),

5,12(d, J = 5 Hz, 1H:-CHOCOCH₃),

5,85[dd, J = 5 a 2,5 Hz, 1H:-CH-(3-tienyl)],

6,41(mf, 1H:=NH),

7,04(dd, J = 5 a 1 Hz, 1H:-H v polohe 4 3-tienylu),

7,27(mt maskovaný pásom reziduálneho rozpúšťadla:-H v polohe 2 3-tienylu),

7,35(dd, J = 5 a 3 Hz, 1H:-H v polohe 4 3-tienylu).

(3R,4S)-3-acetoxy-1-[1-(4-metoxyfenyl)etyl]-4-(3-tienyl)-2-azetidínón sa môže pripraviť nasledovným spôsobom.

K roztoku 5,1 g (3R,4S)-3-hydroxy-1-[1-(S)-(4-metoxyfenyl)etyl]-4-(3-tienyl)-2-azetidínónu v 75 cm³ dichlórmetánu sa pridá 1,5 cm³ pyridínu, potom sa po kvapkách a v priebehu 15 minút za miešania a pri teplote, ktorá je blízka 20°C, pridá

roztok 1,36 cm³ acetylchloridu v 10 cm³ dichlórmetánu. Získaný roztok sa mieša počas 2,5 hodiny pri teplote, ktorá je blízka 20°C, potom sa k nemu pridá 0,75 cm³ pyridínu, 0,45 cm³ acetylchloridu a získaný roztok sa mieša pri teplote, ktorá je blízka 20°C, počas jednej hodiny. K reakčnej zmesi sa potom pridá 25 cm³ destilovanej vody a zmes sa mieša počas 5 minút. Vodná fáza sa oddelí dekantáciou a potom extrahuje 50 cm³ dichlórmetánu. Organické fázy sa potom zlúčia, dvakrát premyjú 20 cm³ destilovanej vody, vysušia sa nad síranom horečnatým, prefiltrujú sa a potom sa zahustia do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa) pri teplote 40°C. Takto sa získa 5,9 g bieleho pevného produktu, ktorý sa prečistí chromatograficky na 110 g silikagélu (granulometria 0,063 až 0,02 mm), ktorý je obsiahnutý v kolóne s priemerom 3 cm, pričom elúcia sa uskutočňuje s použitím elučnej sústavy, ktorá je tvorená zmesou dichlórmetánu a metanolu v objemovom pomere 99 : 1 a odoberajú sa frakcie s objemom 20 cm³. Frakcie, ktoré obsahujú iba požadovaný produkt sa zlúčia a zahustia do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa) pri teplote 40°C.

Týmto spôsobom sa získa 5,6 g (3R,4S)-3-acetoxy-1-[1-(4-metoxyfenyl)etyl-4-(3-tienyl)-2-azetidínónu vo forme bielych kryštálov s teplotou topenia 60°C, ktoré majú nasledujúce fyzikálne charakteristiky:

nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(200 MHz, CDCl₃, delta v ppm)
 1,32(d, J = 7 Hz, 3H:-CHCH₃),
 1,71(s, 3H:-OCOCH₃),
 3,75(S, 3H:-OCH₃),
 4,62 a 5,51[2d, J = 5 Hz, 1H každý:-CHOCOCH₃ a -H-(tienyl)],
 4,87(q, J = 7 Hz, 1H:-CHCH₃),
 6,73(d, J = 8,5 Hz, 2H:-C₆H₄OCH₃ (-H 3 a -H 5),
 6,89(dd, J = 5 a 1,5 Hz, 1H:-H v polohe 4 3-tienylu),
 7,02[mt, 3H:-C₆H₄OCH₃ (-H 2 a -H 6) a -H v polohe 2
 (3-tienylu)],
 7,16(dd, J = 5 a 3 Hz, 1H:-H v polohe 5 3-tienylu).

(3R,4S)-3-hydroxy-1-[1-(S)-(4-metoxyfenyl)]etyl-4-(3-tienyl)-2-azetidín sa môže pripraviť nasledovným spôsobom.

Do roztoku 10,5 g zmesi obidvoch diastereoizomérov 3-acetoxy-1-[1-(S)-(4-metoxyfenyl)]etyl-4-(3-tienyl)-2-azetidínu s konfiguráciami (3R,4S) a (3S,4R) v molárnom pomere 75 : 25 v 150 cm³ metanolu sa za miešania zavádza prúd bezvodého plynného amoniaku pri teplote, ktorá je blízka 20°C, počas 2,5 hodiny. Reakčná zmes sa potom zahustí do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa) pri teplote 40°C. Získaný pevný zvyšok sa rekryštalizuje najskôr z 25 cm³ etylacetátu a potom z 18 cm³ acetonitrilu. Takto sa získa 5,2 g (3R,4S)-3-hydroxy-1-[1-(S)-(4-metoxyfenyl)]etyl-4-(3-tienyl)-2-azetidínu vo forme bielych kryštálov s teplotou topenia 150°C s nasledujúcimi charakteristikami:

nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(200 MHz, CDCl₂, delta v ppm)
 1,38(d, J = 7,5 Hz, 3H:-CHCH₃),
 3,60(d, J = 7,5 Hz, 1H:-OH),
 3,81(d, J = 7,5 Hz, 1H:-OH),
 3,81(s, 3H:-OCH₃),
 4,63[d, J = 5 Hz, 1H:-CH-(3-tienyl)],
 4,89(dd, J = 7,5 až 5 Hz, 1H:-CHOH),
 4,97(q, J = 7,5 Hz, 1H:-CHCH₃),
 6,85[d, J = 8 Hz, 2H:-C₆H₄OCH₃(-H 3 a -H 5)],
 7,11(dd, J = 5 a 1,5 Hz, -H v polohe 4 3-tienylu),
 7,15[d, J = 8 Hz, 2H:-C₆H₄OCH₃(-H 2 a -H 6)],
 7,22(dd, J = 3 a 1,5 Hz, 1H:-H v polohe 2 3-tienylu),
 7,37(dd, J = 5 a 3 Hz, 1H:-H v polohe 5 3-tienylu).

Zmes obidvoch diastereoizomérov 3-acetoxy-1-[1-(S)-(4-metoxyfenyl)]etyl-4-(3-tienyl)-2-azetidínu s konfiguráciami (3R,4S) a (3S,4R) sa môže pripraviť nasledovným spôsobom.

K roztoku 9,2 g (S)-N-(3-tienyl)metylidén-[1-(4-metoxyfenyl)etylaminu] v 75 cm³ chlórformu sa pridá za miešania a pri

teplote, ktorá je blízka 20°C, 10,5 cm³ trietylamínu, potom sa zmes ochladí až na teplotu, ktorá je blízka 20°C a k takto ochladenej zmesi sa pridá po kvapkách a počas 75 minút a pri udržiavaní uvedenej teploty 4 cm³ roztoku 2-acetoxycetylchloridu v 40 cm³ chlórformu. Získaný roztok sa mieša počas 16 hodín pri teplote okolia (20°C), potom sa k nemu pridá 40 cm³ destilovanej vody a 200 cm³ dichlórmetánu.

Organická fáza sa oddelí dekantáciou, premyje sa 40 cm³ destilovanej vody a potom postupne 75 cm³ 1N vodného roztoku kyseliny chlór vodíkovej, 25 cm³ destilovanej vody, vysuší sa nad síranom horečnatým, prefiltruje sa a zahustí do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa) pri teplote 40°C. Takto sa získa 16,5 g hnedého oleja, ktorý sa prečistí chromatograficky na 170 g silikagélu (granulometria 0,063 až 0,2 mm), ktorý je obsiahnutý v kolóne s priemerom 3,5 cm, pričom sa elúcia uskutočňuje s použitím elučnej sústavy, ktorá pozostáva zo zmesi dichlórmetánu a metanolu v objemovom pomere 99,5 : 0,5 a odoberajú sa frakcie s objemom 20 cm³. Frakcie, ktoré obsahujú iba požadovaný produkt, sa zlúčia a zahustia do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa) pri teplote 40°C. Takto sa získa 10,6 g zmesi obidvoch diastereoizomérov 3-acetoxy-1-[1-(S)-(4-metoxifenyl)]etyl-4-(3-tienyl)-2-azetidínou s konfiguráciami (3R,4S) a (3S,4R) v molárnom pomere 75 : 25 vo forme hustého žltého oleja.

(S)-N-(3-tienyl)metylidén-[1-(4-metoxifenyl)etylamín] sa môže pripraviť nasledovným spôsobom.

K roztoku 3,5 g 3-tiofénkarbaldehydu v 20 cm³ dichlórmetánu sa za miešania a pri teplote, ktorá je blízka 20°C, pridá 5,8 g (S)-1-(4-metoxifenyl)etylamínu a 4 g molekulárneho sita 4Å. Reakčná zmes sa mieša počas 16 hodín pri teplote, ktorá je blízka 20°C, potom sa prefiltruje cez sklenenú fritu, ktorá je vyložená celitom. Sklenená frita sa trikrát premyje 15 cm³ dichlórmetánu a filtráty sa zlúčia a potom zahustia pri zníženom tlaku (2,7 kPa) pri teplote, ktorá je blízka 40°C. Takto

sa získa 9,25 g (S)-N-(3-tienyl)metylidén-[1-(4-metoxifenyl)-etylaminu] vo forme béžovo sfarbených kryštálov s teplotou topenia 60°C.

Príklad 3

Do roztoku 3,88 g (3R,4R)-3-acetoxy-4-(2-tienyl)-2-azetidínónu v 60 cm³ metanolu sa zavádza za miešania prúd bezvodého plynného amoniaku pri teplote, ktorá je blízka 5°C, počas jednej hodiny. Reakčná zmes sa zahustí do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa) pri teplote 40°C. Získaný pevný zvyšok sa prečistí chromatograficky na 180 g silikagélu (granulometria 0,063 až 0,2 mm), ktorý je obsiahnutý v kolóne s priemerom 4 cm, pričom sa elúcia uskutočňuje s použitím elučnej sústavy, ktorá je tvorená zmesou dichlórmetánu a metanolu v objemovom pomere 95 : 5 a odoberajú sa frakcie s objemom 10 cm³. Frakcie, ktoré obsahujú iba požadovaný produkt sa zlúčia a zahustia do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa) pri teplote 40°C. Takto sa získa 2,24 g (3R,4S)-3-hydroxy-4-(2-tienyl)-2-azetidínónu vo forme bielych kryštálov s teplotou topenia 174°C s nasledujúcimi charakteristikami:

$[\alpha]_D^{20} = +121^\circ$ (c = 0,53, metanol),

nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(200 MHz, DMSO d₆, delta v ppm):

4,96[ab limit., 2H:-CH-(2-tienyl) a -CHOH],

6,05(mf rozložený, 1H:-OH),

od 6,95 do 7,10(mt, 2H:-H v polohe 4 a -H v polohe 3 2-tienylu),

7,47(mt, 1H:-H v polohe 5 tienylu),

8,64(mf, 1H:-NH-).

(3R,4R)-3-acetoxy-4-(2-tienyl)-2-azetidínón sa môže pripraviť nasledovným spôsobom.

K roztoku 3,75 g (3R,4R)-3-acetoxy-1-[1-(S)-(3,4-dimetoxyfenyl)]etyl-4-(2-tienyl)-2-azetidínónu v 110 cm³ acetonitri-

lu sa po kvapkách pridá počas 75 minút za miešania a pri teplote, ktorá je blízka -5°C , roztok 21,84 g dusičnanu cérito-amónneho v 180 cm^3 nasýteného vodného roztoku chloridu sodného. Po ukončení tohto prídavku sa pridá 100 cm^3 nasýteného vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného. Reakčná zmes sa trikrát extrahuje 150 cm^3 etylacetátu. Organické fázy sa zlúčia, premyjú 150 cm^3 destilovanej vody a vysušia sa nad síranom horečnatým, potom sa prefiltrujú a zahustia do sucha pri zníženom tlaku ($2,7\text{ kPa}$) pri teplote 40°C . Takto sa získa 4,1 g krémovo sfarbeného krehkého produktu, ktorý sa prečistí chromatograficky na 400 g silikagélu (granulometria 0,063 až 0,2 mm), ktorý je obsiahnutý v kolóne s priemerom 3 cm, pričom sa elúcia uskutočňuje s použitím elučnej sústavy, ktorá je tvorená zmesou dichlórmetánu a metanolu v objemovom pomere 98 : 2 a odoberajú sa frakcie s objemom 15 cm^3 . Frakcie, ktoré obsahujú iba požadovaný produkt sa zlúčia a zahustia do sucha pri zníženom tlaku ($2,7\text{ kPa}$) pri teplote 40°C . Takto sa získa 1,40 g (3R,4R)-3-acetoxy-4-(2-tienyl)-2-azetidínónu vo forme bielych kryštálov s teplotou topenia 176°C s nasledujúcimi charakteristikami:

$[\alpha]_D^{20} = -63^{\circ}$ ($c = 0,49$, metanol),

nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(200 MHz, DMSO d_6 , delta v ppm):

1,82(s, 3H: $-\text{OCOCH}_3$),

5,28(d, $J = 4,5\text{ Hz}$, 1H: $-\text{CHOCOCH}_3$),

5,83[dd, $J = 4,5$ a $2,5\text{ Hz}$, 1H: $-\text{CH}-(2\text{-tienyl})$],

od 7,95 do 7,10(mt, 2H: $-\text{H}$ v polohe 4 a $-\text{H}$ v polohe 3 2-tienylu),

7,60(d šir., $J = 4,5\text{ Hz}$, 1H: $-\text{H}$ v polohe 2-tienylu),

9,00(mf, 1H: $-\text{NH}$).

(3R,4R)-3-acetoxy-1-[1-(S)-(3,4-dimetoxyfenyl)]etyl-4-(2-tienyl)-2-azetidínón sa môže pripraviť nasledovným spôsobom.

K roztoku 45,95 g (S)-N-(2-tienyl)metylidén[1-(3,4-dimetoxyfenyl)etylamínu] v 450 cm^3 chlórformu a 70 cm^3 trietyl-

amínu sa po kvapkách pridá počas troch hodín a pri teplote, ktorá je blízka -30°C , roztok 22,1 acetochloridu v 150 cm^3 chlórformu. Po ukončení tohto pridávania sa reakčná zmes opätovne zohreje až na teplotu, ktorá je blízka 20°C , potom sa pri tejto teplote udržiava za stáleho miešania počas 15 hodín. Potom sa pridá 200 cm^3 nasýteného vodného roztoku chloridu amónneho. Organická fáza sa oddelí dekantáciou, dvakrát premyje 200 cm^3 destilovanej vody a potom vysuší nad síranom horečnatým, prefiltruje sa a zahustí do sucha pri zníženom tlaku ($2,7\text{ kPa}$) pri teplote 40°C . Získa sa 76,7 g gaštanovo hnedo sfarbených kryštálov, ktoré sa rekryštalizujú z 250 cm^3 absolútneho etanolu, pričom sa získa 25,4 g (3R,4R)-3-acetoxy-1-[1-(S)-(3,4-dimetoxyfenyl)]etyl-4-(2-tienyl)-2-azetidínou vo forme bielych kryštálov s teplotou topenia 100°C s nasledujúcimi fyzikálnymi charakteristikami:

$[\alpha]_D^{20} = -8^{\circ}$ ($c = 0,50$, metanol),

nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(200 MHz, CDCl_3 , delta v ppm)

1,45(d, $J = 7,5\text{ Hz}$, 3H: $-\text{CHCH}_3$),

1,87(s, 3H: $-\text{COCH}_3$),

3,82 a 3,89(2s, 3H každý: $-\text{CH}_3$),

4,91 a 5,69[2d, $J = 4,5\text{ Hz}$, 1H každý: $-\text{CHOCOCH}_3$ a $-\text{CH}-(2\text{-tienyl})$],

4,99(q, $J = 7,5\text{ Hz}$, 1H: $-\text{CHCH}_3$),

od 6,70 do 7,05[mt, 5H: $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2$ ($-\text{H } 2, -\text{H } 5, -\text{H } 6$), $-\text{H}$ v polohe 4 a $-\text{H}$ v polohe 3 2-tienylu),

7,33(dd, $J = 4,5$ a 2 Hz , 1H: $-\text{H}$ v polohe 5 2-tienylu).

(S)-N-(2-tienyl)metylidén-[1-(3,4-dimetoxyfenyl)etylamín] sa môže pripraviť nasledovným spôsobom.

K roztoku 43,8 g (S)-1-(3,4-dimetoxyfenyl)etylamínu v 400 cm^3 dichlórmetánu sa za miešania pridá pri teplote, ktorá je blízka 20°C , $16,8\text{ cm}^3$ 2-tiofénkarbaldehydu a 35 g molekulárneho sita 4Å . Reakčná zmes sa mieša počas 16 hodín pri teplote, ktorá je blízka 20°C , potom sa prefiltruje cez skle-

nenú fritu, ktorá je vyložená celitom. Sklenená fritu sa trikrát premyje 50 cm³ dichlórmetánu a filtráty sa zlúčia a potom sa zahustia do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa) pri teplote 40°C. Takto sa získa 45,95 g (S)-N-(2-tienyl)metylidén-[1-(3,4-dimetoxyfenyl)etylamínu] vo forme bezfarebného oleja s nasledujúcimi charakteristikami:

$[\alpha]^{20}_D = -20^\circ$ (c = 0,52, metanol),

nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(200 MHz, CDCl₃, delta v ppm)

1,58(d, J = 7 Hz, 3H:-CHCH₃),

3,86 a 3,90(2s, 3H každý:-OCH₃),

4,48(q, J = 7 Hz, -CHCH₃),

6,84[d, J = 8 Hz, 1H:-C₆H₃(OCH₃)₂(-H 5)],

6,88[dd, J = 8 a 1,5 Hz, 1H:-C₆H₃(OCH₃)₂(-H 6)],

6,98[d, J = 1,5 Hz, 1H:-C₆H₃(OCH₃)₂(-H 2)],

7,06(dd, J = 4,5 a 3Hz, 1H:-H v polohe 4 2-tienylu),

7,29(s šir., J = 3 Hz, 1H:-H v polohe 3 2-tienylu),

7,39(d šir., J = 4,5 Hz, 1H:-H v polohe 5 2-tienylu),

8,41 (s, 1H:-CH=N-).

(S)-1-(3,4-dimetoxyfenyl)etylamín sa môže pripraviť spôsobom, ktorý je opísaný V. M. Potatovom a kol. vo Vest.Mosk.Univ., Ser.2:Khim. 1997, 18(4),446 (CA:88,62074c).

Príklad 4

Postupuje sa rovnako ako v príklade 2, ale vychádza sa z 0,8 g (3R,4S)-3-acetoxy-4-(4-tiazolyl)-2-azetodinónu, pričom sa získa 0,52 g (3R,4S)-3-hydroxy-4-(4-tiazolyl)-2-azetodinónu vo forme béžovo sfarbených kryštálov s teplotou topenia 190°C s nasledujúcimi fyzikálnymi charakteristikami:

$[\alpha]^{20}_D = +112^\circ$ (c = 0,51, metanol),

nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(200 MHz, DMSO d₆, delta v ppm)

4,91[d, J = 5 Hz, 1H:-CH-(4-tiazolyl)],

5,00(dd, $J = 8$ a 5 Hz, 1H:-CH₂OH),
 5,93(d, $J = 8$ Hz, 1H:-OH),
 7,50(d, $J = 2$ Hz, 1H:-H v polohe 5 4-tiazolyly),
 8,55(s šir., 1H:-NH-),
 9,10(d, $J = 2$ Hz, 1H:-H v 2 4-tiazolyly).

Ak sa postupuje rovnako ako v príklade 2 a ak sa vychádza z vhodných východiskových látok, potom sa pripraví nasledovné medzi produkty:

- (3R,4S)-3-acetoxy-4-(4-tiazolyl)-2-azetidín vo forme bielych kryštálov s teplotou topenia 155°C s nasledujúcimi charakteristikami:

nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(200 MHz, CDCl_3 , delta v ppm)

1,85(s. 3H:-OCOCH₃),
 5,35(d, $J = 5$ Hz, 1H:-CHOCOCH₃),
 6,03[dd, $J = 5$ a $2,5$ Hz, 1H:-CH-(4-tiazolyl)],
 6,45(d, $J = 2,5$ Hz, 1H:-NH-),
 7,40(d, $J = 2$ Hz, 1H:-H v polohe 5 4-tiazolyly),
 8,86(d, $J = 2$ Hz, 1H:-H v polohe 2 4-tiazolyly).

- (3R,4S)-3-acetoxy-1-[1-(S)-(4-metoxyfenyl)]etyl-4-(4-tiazolyl)-2-azetidín vo forme bielych kryštálov s teplotou topenia 110°C s nasledujúcimi fyzikálnymi charakteristikami:

nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(300 MHz, CDCl_3 , delta v ppm)

1,39(d, $J = 7$ Hz, 3H:-CHCH₃),
 1,80(s, 3H:-OCOCH₃),
 3,80(s, 3H:-OCH₃),
 4,97(q, $J = 7$ Hz, 1H:-CHCH₃),
 5,00 a 5,72[2d, $J = 5$ Hz, 1H každý:-CHOCOCH₃ a -CH-(4-tiazolyl)],
 6,84[d, $J = 7,5$ Hz, 2H:-C₆H₄OCH₃ (-H 3 a -H 5)],

7,13[d, J = 7,5 Hz, 2H:-C₆H₄OCH₃ (-H 2 a -H 6)],
 7,19(d, J = 2 Hz, 1H:-H v polohe 5 4-tiazolyly),
 8,79(d, J = 2 Hz, 1H:-H v polohe 2 4-tiazolyly),

- (3R,4S)-3-hydroxy-1-[1-(S)-(4-metoxyfenyl)]etyl-4-(4-tiazolylyl)-2-azetidínón vo forme bielych kryštálov s teplotou topenia 90°C s nasledujúcimi fyzikálnymi charakteristikami:
 nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(200 MHz, CDCl₃, delta v ppm)

1,25(d, J = 7 Hz, 3H:-CHCH₃),
 3,78(s, 3H:-OCH₃),
 4,53(d, J = 11 Hz, 1H:-OH),
 4,65[d, J = 5 Hz, 1H:-CH-(4-tiazolyly)],
 4,93(q, J = 7 Hz, 1H:-CHCH₃),
 5,02(dd, J = 11 a 5 Hz, 1H:-CHOH),
 6,85[d, J = 7,5 Hz, 2H:-C₆H₄OCH₃ (-H 3 a -H 5)],
 7,13[d, J = 7,5 Hz, 2H:-C₆H₄OCH₃ (-H 2 a -H 6)],
 7,19(d, J = 2 Hz, 1H:-H v polohe 5 4-tiazolyly),
 8,85(d, J = 2 Hz, 1H:-H v polohe 2 4-tiazolyly),

- zmes obidvoch diastereoizomérov 3-acetoxy-1-[1-(S)-(4-metoxyfenyl)]etyl-4-(4-tiazolylyl)-2-azetidínónu s konfiguráciami (3R,4S), a (3S,4R) v molárnom pomere 75 : 25 vo forme hustého žltého oleja,

- (S)-N-(4-tiazolylyl)metylidén-[1-(4-metoxyfenyl)etylamín] vo forme hustého žltého oleja a

- 4-tiazolkarbaldehyd, ktorý bol pripravený spôsobom, ktorý opísal A. Dondoni a kol. v Synthesis, 1987, 998 - 1001.

Príklad 5

Postupuje sa rovnako ako v príklade 2, ale vychádza sa z 1,15 g (3R,4S)-3-acetoxy-4-(5-tiazolylyl)-2-azetidínónu, pričom sa získa 0,85 g (3R,4R)-3-hydroxy-4-(5-tiazolylyl)-2-azeti-

dinónu vo forme béžovo sfarbených kryštálov s teplotou topenia 180°C a s nasledujúcimi charakteristikami:

$[\alpha]^{20}_D = +74^\circ$ ($c = 0,45$, metanol),
 nukleárne magnetickorezonančné spektrum:
 (300 MHz, DMSO d_6 , delta v ppm)
 5,00(dd, $J = 5$ a 8 Hz, 1H:-CH(OH)),
 5,06[dd, $J = 5$ Hz, 1H:-CH-(5-tiazolyly)],
 6,23(d, $J = 8$ Hz, 1H:-CH,-OH),
 7,80(s šir., 1H:-H v polohe 4 5-tiazolyly),
 8,69(mt, 1H:-NH-),
 9,02(s šir., 1H:-H v polohe 2 5-tiazolyly).

Ak sa postupuje rovnako ako v príklade 2 a ak sa použijú vhodné východzie látky, potom sa pripravia nasledovné medzi-produkty:

- (3R,4R)-3-acetoxy-4-(5-tiazolyly)-2-azetidín vo forme bielych kryštálov s teplotou topenia 140°C s nasledujúcimi charakteristikami:

nukleárne magnetickorezonančné spektrum:
 (300 MHz, $CDCl_3$, delta v ppm)
 1,89(s, 3H:-OCOCH₃),
 5,36(d, $J = 4,5$ Hz, 1H:-CHOCOCH₃),
 5,90[mt, 1H:-CH-(5-tiazolyly)],
 7,03(mt, 1H:-NH-),
 7,82(s, 1H:-H v polohe 4 5-tiazolyly),
 8,83(s, 1H:-H v polohe 2 5-tiazolyly),

-(3R,4R)-3-acetoxy-1-[1-(S)-(4-metoxyfenyl)]etyl-4-(5-tiazolyly)-2-azetidín vo forme bielych kryštálov s teplotou topenia 90°C s nasledujúcimi charakteristikami:

nukleárne magnetickorezonančné spektrum:
 (300 MHz, $CDCl_3$, delta v ppm)
 1,38(d, $J = 7$ Hz, 3H:-CHCH₃),

1,90(s, 3H:-OCOCH₃),
 3,81(s, 3H:-OCH₃),
 4,97(q, J = 7 Hz, 1H:-CHCH₃),
 4,97 a 5,75[2d, J = 5 Hz, 1H každý:-CHOCOCH₃ a -CH-(5-tiazolyly)],
 6,85[d, J = 7,5 Hz, 2H:-C₆H₄OCH₃(-H 3 a -H 5)],
 7,11[d, J = 7,5 Hz, 2H:-C₆H₄OCH₃(-H 2 a -H 6)],
 7,71(s, 1H:-H v polohe 4 5-tiazolyly),
 8,83(s, 1H:-H v polohe 2 5-tiazolyly),

- (3R,4R)-3-hydroxy-1-[1-(S)-(4-metoxifyfenyl)]etyl-4-(5-tiazolyly)-2-azetidín vo forme bielych kryštálov s teplotou topenia 160°C s nasledujúcimi charakteristikami:

nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(300 MHz. CDCl₃, delta v ppm)
 1,29(d, J = 7 Hz, 3H:-CHCH₃),
 3,82(s, 3H:-OCH₃),
 4,85 a 5,00[2d, J = Hz, 1H každý:-CH-(5-tiazolyly) a -CHOH],
 4,95(q, J = 7 Hz, 1H:-CHCH₃),
 5,18(s šir., 1H:-OH),
 6,86[d, J = 7,5 Hz, 2H:-C₆H₄OCH₃(-H 3 a -H 5)],
 7,15[d, J = 7,5 Hz, 2H:-C₆H₄OCH₃(-H 3 a -H 6)],
 7,68(s, 1H:-H v polohe 4 5-tiazolyly),
 8,82(s, 1H:-H v polohe 2 5-tiazolyly),

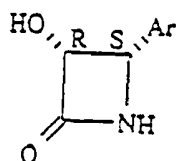
- zmes obidvoch diastereoizomérov 3-acetoxy-1-[1-(S)-(4-metoxifyfenyl)]etyl-4-(5-tiazolyly)-2-azetidínu s konfiguráciami (3R,4R) a (3S,4S) v molárnom pomere 75 : 25 vo forme hustého žltého oleja,

- (S)-N-(5-tiazolyly)metylidén-[1-(4-metoxifyfenyl)etylamin] vo forme hustého žltého oleja a

- 5-tiazolkarbaldehyd, ktorý bol pripravený spôsobom, ktorý opísal A. Dondoni a kol. V Synthesis, 1987, 998 - 1001.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

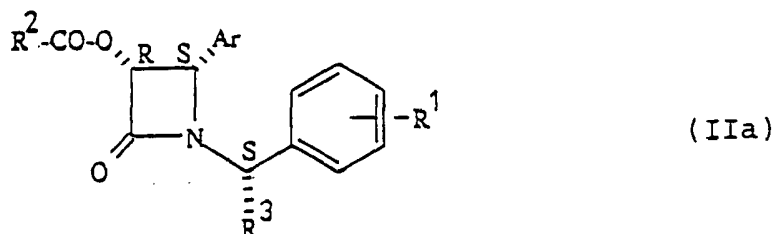
1. Spôsob prípravy beta-laktámu všeobecného vzorca Ia



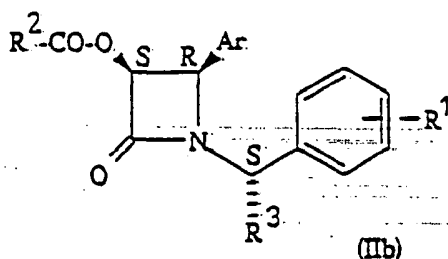
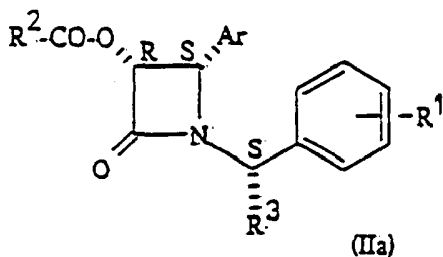
(Ia)

v ktorom Ar znamená fenylovú alebo alfa- alebo beta-naftylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná jedným alebo niekoľkými substituentmi, ktoré sú zvolené z množiny, ktorá zahŕňa atómy halogénov (atóm fluóru, chlóru, brómu, jódu), alkylovú skupinu, alkenylovú skupinu, arylovú skupinu, arylalkylovú skupinu, alkoxy skupinu, alkyltio skupinu, aryloxy skupinu, aryltio skupinu, hydroxy skupinu, hydroxyalkylovú skupinu, merkaptoskupinu, formylovú skupinu, acylovú skupinu, acylamino skupinu, aroylamino skupinu, alkoxykarbonylamino skupinu, amino skupinu, alkylamino skupinu, dialkylamino skupinu, karboxylovú skupinu, alkoxykarbonylovú skupinu, karbamoylovú skupinu, dialkylkarbamoylovú skupinu, kyanoskupinu, nitroskupinu a trifluórmetylovú skupinu, pričom platí, že alkylové skupiny a alkylové zvyšky iných skupín obsahujú 1 až 4 uhlíkové atómy, že alkenylové skupiny a alkinylové skupiny obsahujú 2 až 8 uhlíkových atómov a že arylovými skupinami sú fenylové alebo alfa- alebo beta-naftylové skupiny, alebo Ar znamená 5-člennú aromatickú heterocyklickú skupinu, ktorá obsahuje jeden alebo niekoľko rovnakých alebo odlišných atómov, ktoré sú zvolené z množiny, ktorá zahŕňa atóm dusíka, kyslíka a síry, a prípadne substituovanú jedným alebo niekoľkými rovnakými alebo rozdielnymi substituentmi, ktoré sú zvolené z množiny, ktorá

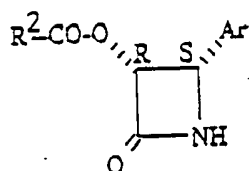
zahŕňa atómy halogénov (atóm fluóru, chlóru, brómu, jódu), alkylovú skupinu, ktorá obsahuje 1 až 4 uhlíkové atómy, arylovú skupinu, ktorá obsahuje 6 až 10 uhlíkových atómov, alkoxykupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, aryloxyskupinu so 6 až 10 atómami uhlíka, aminoskupinu, alkylaminoskupinu, ktorá obsahuje 1 až 4 uhlíkové atómy, dialkylaminoskupinu, ktorej alkylové zvyšky obsahujú 1 až 4 uhlíkové atómy, acylaminoskupinu, ktorej acylový zvyšok obsahuje 1 až 4 uhlíkové atómy, alkoxykarbonylaminoskupinu, ktorá obsahuje 1 až 4 uhlíkové atómy, acylovú skupinu s obsahom 1 až 4 uhlíkových atómov, arylkarbonylovú skupinu, ktorej arylový zvyšok obsahuje 6 až 10 uhlíkových atómov, kyanoskupinu, karboxylovú skupinu, karbamoylovú skupinu, alkylkarbamoylovú skupinu, ktorej alkylový zvyšok obsahuje 1 až 4 uhlíkové atómy, dialkylkarbamoylovú skupinu, ktorej alkylové zvyšky obsahujú po 1 až 4 uhlíkových atómoch, alebo alkoxykarbonylovú skupinu, ktorej alkoxy-zvyšok obsahuje 1 až 4 uhlíkové atómy, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa substituuje chirálna induktorová skupina zlúčeniny všeobecného vzorca IIa



alebo zmesi zlúčenín všeobecných vzorcov IIa a IIb

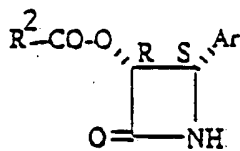


pričom v uvedených všeobecných vzorcoch IIa a IIb R^1 znamená jeden alebo niekoľko rovnakých alebo rôznych substituentov, z ktorých jeden musí byť v polohe orto alebo para a ktoré sú zvolené z množiny, ktorá zahŕňa alkoxy skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkyltioskupinu, ktorej alkylový zvyšok obsahuje 1 až 4 uhlíkové atómy, alebo dialkylaminoskupinu, ktorej alkylové zvyšky obsahujú 1 až 4 atómy uhlíka, R^2 znamená alkylovú skupinu, ktorá obsahuje 1 až 4 uhlíkové atómy a R^3 znamená alkylovú skupinu, ktorá obsahuje 1 až 4 uhlíkové atómy, pričom vznikne zlúčenina všeobecného vzorca Va

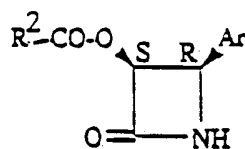


(Va)

alebo zmes zlúčenín všeobecného vzorca Va a Vb

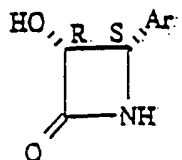


(Va)



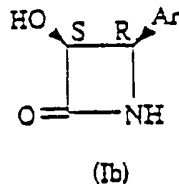
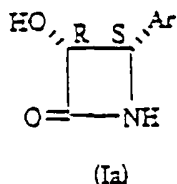
(Vb)

pričom v uvedených vzorcoch Va a Vb Ar a R^2 majú hore uvedené významy, ktorá sa zmydelní, pričom vznikne zlúčenina všeobecného vzorca Ia



(Ia)

alebo zmes zlúčenín všeobecných vzorcov Ia a Ib



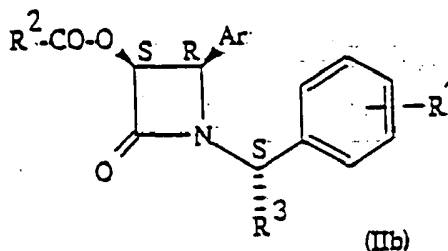
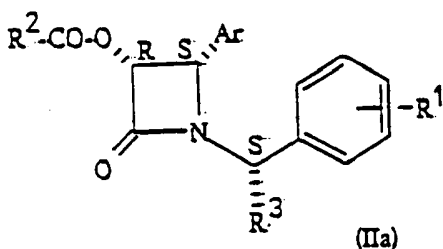
z ktorej sa oddelí zlúčenina všeobecného vzorca Ia selektívnou kryštalizáciou alebo chromatografiou na chirálnej fáze.

2. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že substitúcia chirálnej induktorovej skupiny sa uskutočňuje hydrolýzou v prítomnosti dusičnanu cérito-amónneho alebo 2,3-dichlór-5,6-dikyano-p-benzochinónu alebo octanu ortutnatého alebo bis(trifluóracetoxy)jódbenzénu vo vode alebo vo vodno-organickom prostredí pri teplote medzi 0 a 50°C alebo elektrochemickou oxidáciou.

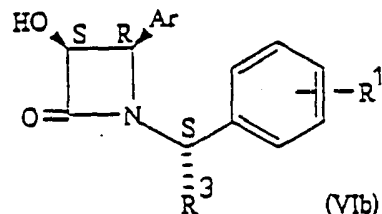
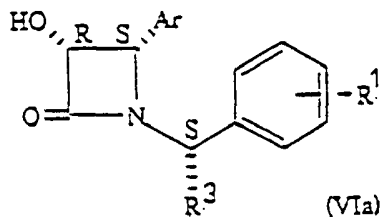
3. Spôsob podľa nároku 2, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že rozpúšťadlom je nitril alebo ester.

4. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zmydelnenie sa uskutočňuje s použitím amoniaku v roztoku alifatického alkoholu.

5. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa uskutočňuje zmydelnenie zmesi zlúčenín všeobecných vzorcov IIa a IIb



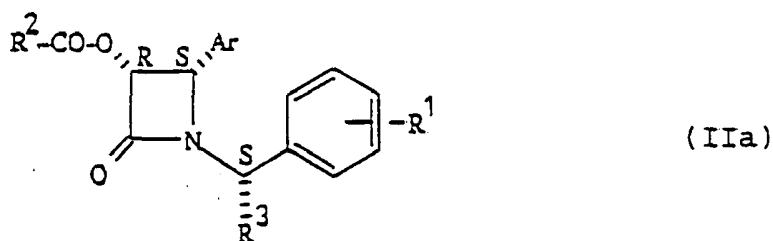
v ktorých Ar, R¹, R² a R³ majú vyššie uvedené významy, pričom vzniknú zmesi zlúčenín všeobecných vzorcov VIa a VIb



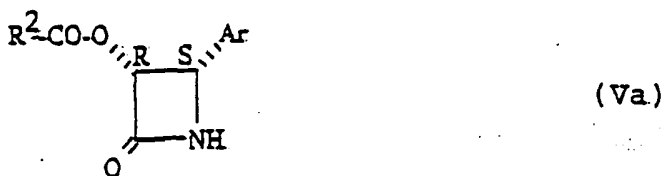
v ktorých Ar, R¹, R² a R³ majú vyššie uvedené významy, z ktorej sa oddelí zložka všeobecného vzorca VIa, ktorá sa esterifikuje s použitím kyseliny všeobecného vzorca VII



v ktorom R² má vyššie uvedený význam, pričom vznikne zlúčenina všeobecného vzorca IIa

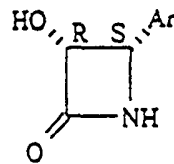


v ktorom Ar, R¹, R² a R³ majú vyššie uvedené významy, v ktorých sa substituuje chirálna induktorová skupina, pričom vznikne zlúčenina všeobecného vzorca Va



PATENTOVÉ NÁROKY

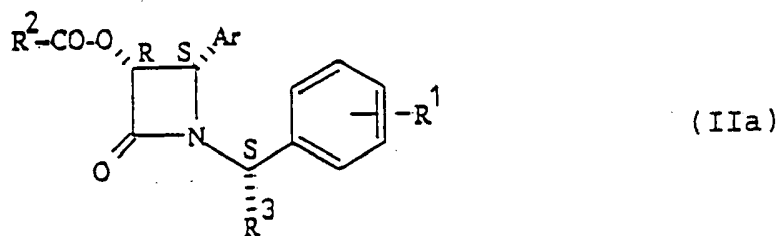
1. Spôsob prípravy beta-laktámu všeobecného vzorca Ia



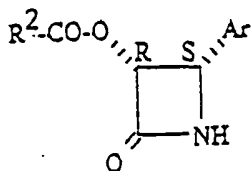
(Ia)

v ktorom Ar znamená fenylovú alebo alfa- alebo beta-naftylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná jedným alebo niekoľkými substituentmi, ktoré sú zvolené z množiny, ktorá zahŕňa atómy halogénov (atóm fluóru, chlóru, brómu, jódu), alkylovú skupinu, alkenylovú skupinu, arylovú skupinu, arylalkylovú skupinu, alkoxy skupinu, alkyltioskupinu, aryloxyskupinu, aryltioskupinu, hydroxyskupinu, hydroxyalkylovú skupinu, merkaptoskupinu, formylovú skupinu, acylovú skupinu, acylaminoskupinu, aroylaminoskupinu, alkoxykarbonylaminoskupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu, dialkylaminoskupinu, karboxylovú skupinu, alkoxykarbonylovú skupinu, karbamoylovú skupinu, dialkylkarbamoylovú skupinu, kyanoskupinu, nitroskupinu a trifluórmetylovú skupinu, pričom platí, že alkylové skupiny a alkylové zvyšky iných skupín obsahujú 1 až 4 uhlíkové atómy, že alkenylové skupiny a alkinylové skupiny obsahujú 2 až 8 uhlíkových atómov a že arylovými skupinami sú fenylové alebo alfa- alebo beta-naftylové skupiny, alebo Ar znamená 5-člennú aromatickú heterocyklickú skupinu, ktorá obsahuje jeden alebo niekoľko rovnakých alebo odlišných atómov, ktoré sú zvolené z množiny, ktorá zahŕňa atóm dusíka, kyslíka a síry, a prípadne substituovanú jedným alebo niekoľkými rovnakými alebo rozdielnymi substituentmi, ktoré sú zvolené z množiny, ktorá

zahŕňa atómy halogénov (atóm fluóru, chlóru, brómu, jódu), alkylovú skupinu, ktorá obsahuje 1 až 4 uhlíkové atómy, arylovú skupinu, ktorá obsahuje 6 až 10 uhlíkových atómov, alkoxykupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, aryloxyskupinu so 6 až 10 atómami uhlíka, aminoskupinu, alkylaminoskupinu, ktorá obsahuje 1 až 4 uhlíkové atómy, dialkylaminoskupinu, ktorej alkylové zvyšky obsahujú po 1 až 4 uhlíkových atómoch, acylaminoskupinu, ktorej acylový zvyšok obsahuje 1 až 4 uhlíkové atómy, alkoxykarbonylaminoskupinu, ktorá obsahuje 1 až 4 uhlíkové atómy, acylovú skupinu s obsahom 1 až 4 uhlíkových atómov, arylkarbonylovú skupinu, ktorej arylový zvyšok obsahuje 6 až 10 uhlíkových atómov, kyanoskupinu, karboxylovú skupinu, karbamoylovú skupinu, alkylkarbamoylovú skupinu, ktorej alkylový zvyšok obsahuje 1 až 4 uhlíkové atómy, dialkylkarbamoylovú skupinu, ktorej alkylové zvyšky obsahujú po 1 až 4 uhlíkových atómoch, alebo alkoxykarbonylovú skupinu, ktorej alkoxy-zvyšok obsahuje 1 až 4 uhlíkové atómy, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa substituue chirálna induktorová skupina zlúčeniny všeobecného vzorca IIa



v ktorom R^1 znamená jeden alebo niekoľko rovnakých alebo odlišných substituentov, z ktorých jeden musí byť v polohe orto alebo para, pričom tieto substituenty sú zvolené z množiny, ktorá zahŕňa alkoxy-skupinu s obsahom 1 až 4 uhlíkových atómov, alkyltioskupinu, ktorej alkylový zvyšok obsahuje 1 až 4 uhlíkové atómy, alebo dialkylaminoskupinu, ktorej alkylové zvyšky obsahujú 1 až 4 uhlíkové atómy, R^2 znamená alkylovú skupinu, ktorá obsahuje 1 až 4 uhlíkové atómy a R^3 znamená alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 uhlíkové atómy, pričom vznikne zlúčenina všeobecného vzorca Va



(Va)

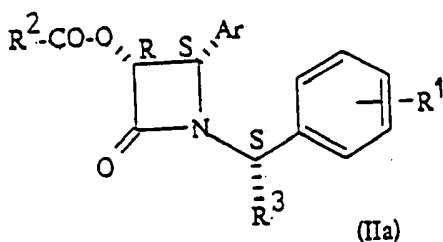
v ktorom Ar a R^2 majú vyššie uvedené významy, ktorá sa zmydelní, pričom vznikne zlúčenina všeobecného vzorca Ia.

2. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že substitúcia chirálnej induktorovej skupiny sa uskutočňuje hydrolýzou v prítomnosti dusičnanu cérito-amónneho alebo 2,3-dichlór-5,6-dikyano-p-benzochinónu alebo octanu ortutnatého alebo bis(trifluóracetoxy)jódbenzénu vo vode alebo vo vodno-organickom prostredí pri teplote medzi 0 a 50°C alebo elektrochemickou oxidáciou.

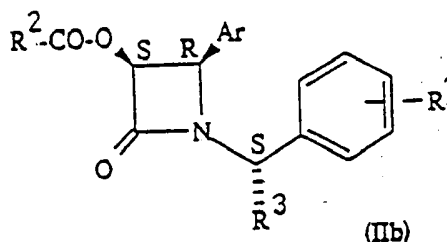
3. Spôsob podľa nároku 2, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že rozpúšťadlom je nitril alebo ester.

4. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zmydelnenie sa uskutočňuje s použitím amoniaku v roztoku alifatického alkoholu.

5. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že substitúcia chirálnej induktorovej skupiny sa uskutočňuje v zmesi zlúčenín všeobecných vzorcov IIa a IIb

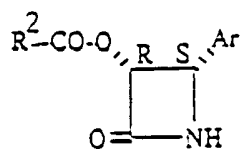


(IIa)

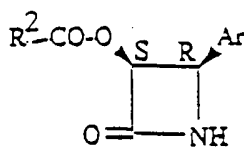


(IIb)

v ktorých Ar, R¹, R² a R³ majú vyššie uvedené významy, pričom vznikne zmes zlúčenín všeobecných vzorcov Va a Vb

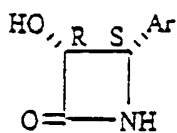


(Va)

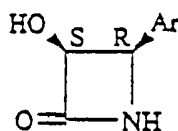


(Vb)

v ktorých Ar a R² majú vyššie uvedené významy, ktorá sa zmydelní, pričom vzniknú zlúčeniny všeobecných vzorcov Ia a Ib,



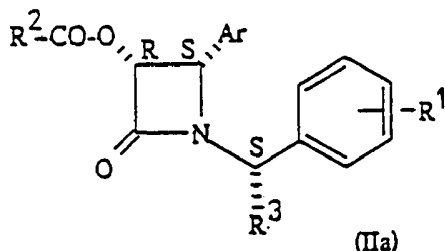
(Ia)



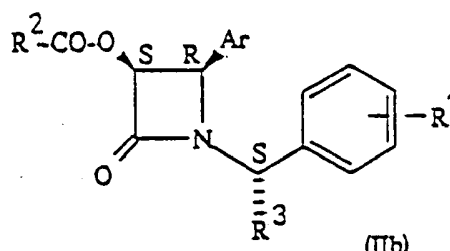
(Ib)

v ktorých Ar má vyššie uvedený význam, z ktorej sa oddelí zlúčenina všeobecného vzorca Ia selektívnou kryštalizáciou alebo chromatografiou na chirálnej fáze.

6. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa uskutočňuje zmydelnenie zmesi zlúčenín všeobecných vzorcov IIa a IIb

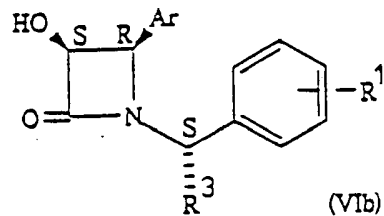
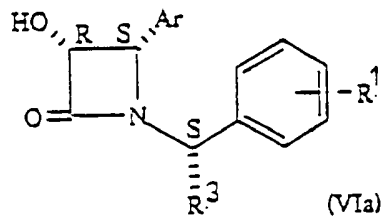


(IIa)



(IIb)

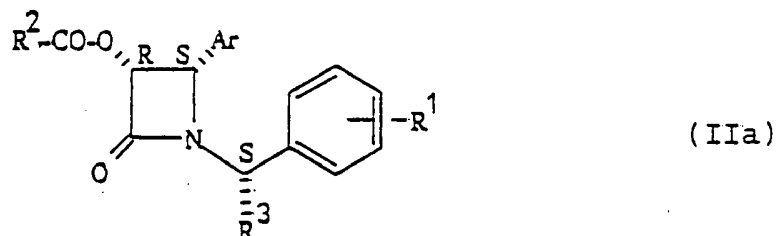
v ktorých Ar, R¹, R² a R³ majú vyššie uvedené významy, pričom vzniknú zmesi zlúčenín všeobecných vzorcov VIa a VIb



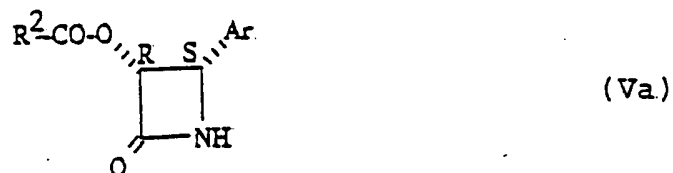
v ktorých Ar, R¹ a R³ majú vyššie uvedené významy, z ktorej sa oddelí zložka všeobecného vzorca VIa, ktorá sa esterifikuje s použitím kyseliny všeobecného vzorca VII



v ktorom R² má vyššie uvedený význam, pričom vznikne zlúčenina všeobecného vzorca IIa



v ktorom Ar, R¹, R² a R³ majú vyššie uvedené významy, v ktorej sa substituuje chirálna induktorová skupina, pričom vznikne zlúčenina všeobecného vzorca Va



ktorá sa zmydelní, pričom vznikne zlúčenina všeobecného vzorca Ia.

Správa o predbežnom medzinárodnom prieskume

Pri vypracovaní tejto správy sa vzali do úvahy nasledujúce dokumenty D1 až D5:

- D1 J. Org. Chem., zv.58, 1993, str.1068-75,
- D2 Chem. Abstracts, zv.118, 1993, č. 80677u,
- D3 EP-A-0 525 589,
- D4 EP-A-0 400 971,
- D5 Tetrahedron, zv.48, 1992, str.6985-7012.

- 1) Predmet predložených patentových nárokov je nový vzhľadom k doterajšiemu stavu techniky, ktorý je citovaný v rešeršnej správe, pretože žiaden z tu opísaných spôsobov prípravy (3R,4S)-3-hydroxy-4-fenyl-2-azetidínou nezahŕňa medziprodukt všeobecného vzorca IIa, ktorý je použitý v rámci predloženého spôsobu (článok 33(2) PCT).
- 2) Problém, ktorý je riešením podľa predloženej patentovej prihlášky vyriešený, spočíva v poskytnutí alternatívneho spôsobu prípravy (3R,4S)-3-hydroxy-4-fenyl-2-azetidínou.
 - a) Spôsob nárokovaný v predložených patentových nárokoch 1 až 5 vychádza zo zlúčeniny všeobecného vzorca IIa alebo zo zmesi zlúčenín všeobecných vzorcov IIa a I Ib a postupuje sa pri ňom cez medziprodukt všeobecného vzorca Va alebo zmes medziproduktov všeobecných vzorcov Va a Vb, pričom sa získa finálny produkt všeobecného vzorca Ia po enantiomérnom rozdelení zmesí produktov všeobecných vzorcov Ia a Ib.

Najbližším riešením doterajšieho stavu techniky uvedeného špecifického problému je postup podľa príkladu 1 dokumentu D4, ktorý zahŕňa zmes zlúčenín všeobecných vzorcov Va a Vb (str. 14, riadky 25 až 35) a transformáciu tejto zmesi na finálny produkt všeobecného vzorca Ia zmydelnením a následným rozštiepením enantiomérov rekryštalizáciou (viď str.14, riadky 37 až 46), pričom problémom, ktorý je

v tomto prípade riešený, je nájdenie alternatívneho spôsobu na získanie zmesi (racemickej) cis-acetoxy-4-fenylazetidín-2-ónu (Va + Vb).

Podľa dokumentu D4 sa táto zmes získa hydrolýzou racemickej zmesi cis-1-p-metoxyfenyl-3-acetoxy-4-fenylazetidín-2-ónu (viď D4, str.14, riady 25-35). Evidentnou alternatívou tohto spôsobu je hydrolýza iného derivátu laktámu, napríklad hydrolýza racemickej zmesi, ktorá obsahuje zlúčeniny všeobecných vzorcov IIa a IIb.

Predložené patentové nároky teda nespĺňajú podmienky článku 33(3) PCT.

- b) Pokiaľ ide o patentový nárok 6, je riešený problémom získania zmesi izomérov cis-acetoxy-4-fenylazetidín-2-ónu (Va + Vb), v ktorej je izomér Va výrazne majoritným izomérom.

Spôsob podľa dokumentu D4 spočívajúci v kondenzácii halogenidu kyseliny všeobecného vzorca III s imínovým derivátom benzaldehydu a p-metoxyanilínu umožňuje len získanie racemickej zmesi (Va + Vb).

Spôsob podľa predloženého nároku 6, v ktorom je imín popísaný v dokumente D4 nahradený chirálnym imínom všeobecného vzorca IV, vedie k zmesi produktov Va + Vb, v ktorom je optický izomér Va výrazne majoritným izomérom (75% v prípade, keď R_3 znamená metylovú skupinu, viď popis, strana 7, riadok 30 až strana 8 riadok 19).

Predloženému patentovému nároku teda môže byť priznaná vynálezcovská činnosť (článok 33(3) PCT).