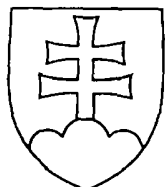


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky: **1. 3. 2001**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **00/02775**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **3. 3. 2000**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **FR**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **2. 5. 2003**
Vestník ÚPV SR č.: **5/2003**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky
v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **PCT/FR01/00600**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **WO01/64632**

(11), (21) Číslo dokumentu:

1245-2002

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :

**C07D205/04,
C07D205/06,
C07D403/10,
C07D403/04,
C07D409/14,
C07D403/14,
C07D409/06,
C07D401/12,
C07D409/12,
C07D401/06,
C07D403/06,
A61K 31/397,
A61P 25/00**

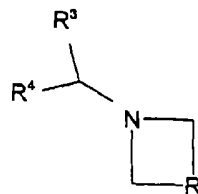
(71) Prihlasovateľ: **AVENTIS PHARMA S. A., Antony, FR;**

(72) Pôvodca: **Achard Daniel, Thiais, FR;
Bouchard Hervé, Thiais, FR;
Bouquerel Jean, Drancy, FR;
Filoche Bruno, Creteil, FR;
Grisoni Serge, Creteil, FR;
Hittinger Augustin, Igny, FR;
Myers Michael, Saint Nom La Breteche, FR;**

(74) Zástupca: **Čechvalová Dagmar, Bratislava, SK;**

(54) Názov **Azetidínové deriváty, ich príprava a farmaceutické prostriedky, ktoré ich obsahujú**

(57) Anotácia:
Opisujú sa zlúčeniny všeobecného vzorca (I), kde R znamená skupinu CR^1R^2 , $C=C(R^5)SO_2R^6$ alebo $C=C(R^7)SO_2alkyl$, ich príprava a farmaceutické prostriedky, ktoré ich obsahujú. Význam ostatných substituentov je uvedený v opise.



(I)

Azetidínové deriváty, ich príprava a farmaceutické prostriedky, ktoré ich obsahujú

Oblasť techniky

Predložený vynález sa týka azetidínových derivátov, spôsobu ich prípravy a farmaceutických prostriedkov, ktoré ich obsahujú.

Podstata vynálezu

Predložený vynález sa týka azetidínových derivátov všeobecného vzorca:



ich soli, spôsobu ich prípravy a liečiv, ktoré ich obsahujú.

Vo všeobecnom vzorci I

R znamená skupinu CR^1R^2 , $C=C(R^5)SO_2R^6$ alebo $C=C(R^7)SO_2alk$,

R^1 znamená atóm vodíka a R^2 znamená skupinu $-C(R^8)(R^9)(R^{10})$, $-C(R^8)(R^{11})(R^{12})$, $-CO-NR^{13}R^{14}$, $-CH_2-CO-NR^{13}R^{14}$, $-CH_2-CO-R^6$, $-CO-R^6$, $-CO-cykloalkyl$, $-SO-R^6$, $-SO_2R^6$, $-C(OH)(R^{12})(R^6)$, $-C(OH)(R^6)(alkyl)$, $-C(=NOalk)R^6$, $-C(=NO-CH_2-CH=CH_2)R^6$, $-CH_2-CH(R^6)NR^{31}R^{32}$, $-CH_2-C(=NO-alk)R^6$, $-CH(R^6)NR^{31}R^{32}$, $-CH(R^6)NHSO_2alk$, $-CH(R^6)NHCONHalk$ alebo $-CH(R^6)NHCOalk$, alebo R^1 znamená alkyl, $NH-R^{15}$, kyano, $-S-alk$, $-NR^{16}R^{17}$, $-CH_2-NR^{18}R^{19}$ alebo $-NR^{20}R^{21}$ a R^2 znamená skupinu $-C(R^3)(R^{11})(R^{12})$,

R^3 a R^4 , ktoré sú rovnaké alebo rôzne znamenajú buď alkylovú alebo cykloalkylovú skupinu alebo aromatickú skupinu vybranú z fe-

nylovej skupiny, naftylovej skupiny alebo indenylovej skupiny, pričom tieto aromatické skupiny sú nesubstituované alebo sú substituované jednou alebo viacerými skupinami vybranými zo súboru, ktorý tvoria atómy halogénu alebo alkyl, alkoxy, formyl, hydroxyl, trifluórmetyl, trifluórmetoxy, -CO-alk, kyano, -COOH, -COOalk, -CONR²²R²³, -CO-NH-NR²⁴R²⁵, alkylsulfanyl, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, alkylsulfanylalkyl, alkylsulfinylalkyl, alkylsulfonylalkyl, hydroxyalkyl alebo -alk-NR²⁴R²⁵ skupiny; alebo heteroaromatickú skupinu vybranú zo súboru, ktorý tvorí benzofuryl, benzotiazolyl, benzotienyl, benzoxazolyl, chromanyl, 2,3-dihydrobenzofuryl, 2,3-dihydrobenzotienyl, furyl, imidazolyl, izochromanyl, izochinolyl, pyrolyl, pyridyl, pyrimidinyl, chinolyl, 1,2,3,4-tetrahydroizochinolyl, tiazolyl a tienylové kruhy, pričom tieto heteroaromatické skupiny môžu byť nesubstituované alebo sú substituované jednou alebo viacerými skupinami, vybranými zo súboru, ktorý tvoria atómy halogénu alebo alkyl, alkoxy, hydroxyl, trifluórmetyl, trifluórmetoxy, kyano, -COOH, -COOalk, -CO-NH-NR²⁴R²⁵, -CONR²²R²³, -alk-NR²⁴R²⁵, alkylsulfanyl, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, alkylsulfanylalkyl, alkylsulfinylalkyl, alkylsulfonylalkyl alebo hydroxyalkyl,

R⁵ znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu,

R⁶ znamená skupinu Ar alebo Het,

R⁷ znamená cykloalkyl, heterocykloalkyl alebo heterocyklenylovú skupinu, prípadne substituovanú skupinou -CSO-fenyl,

R⁸ znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu,

R⁹ znamená skupinu -CO-NR²⁶R²⁷, -COOH, -COOalk, -CH₂OH, -NH-CO-NH-alk, -CH₂-NHR²⁸ alebo -NHCOOalk,

R¹⁰ znamená skupinu Ar alebo Het,

R¹¹ znamená skupinu -SO₂-alk, -SO₂-Ar alebo -SO₂-Het,

R^{12} znamená atóm vodíka alebo skupinu Ar alebo Het,

R^{13} znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu,

R^{14} znamená skupinu Ar, Het, -alk-Ar alebo -alk-Het,

R^{15} znamená alkyl, cykloalkyl alebo skupinu -alk-NR²⁹R³⁰,

R^{16} a R^{17} , ktoré sú rovnaké alebo rôzne, predstavujú atóm vodíka, alkylovú skupinu alebo alternatívne R^{16} a R^{17} tvoria spolu s atómom dusíka, ku ktorému sú viazané, 3- až 10-členný nenasýtený alebo nasýtený mono- alebo bicyklický heterocyklus, prípadne obsahujúci jeden alebo viac heteroatómov, vybraných z kyslíka, síry a dusíka a prípadne substituovaný jednou alebo viacerými alkylovými skupinami,

R^{18} znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu,

R^{19} znamená atóm vodíka alebo alkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, cykloalkylkarbonyl, -SO₂alk, -CO-NHalk alebo -COOalk skupinu,

alebo alternatívne R^{18} a R^{19} tvoria spolu s atómom dusíka, ku ktorému sú viazané, 3- až 10-členný nenasýtený alebo nasýtený mono- alebo bicyklický heterocyklus, prípadne obsahujúci jeden alebo viac heteroatómov, vybraných z kyslíka, síry a dusíka a prípadne substituovaný jednou alebo viacerými alkylovými skupinami,

-NR²⁰R²¹ znamená 3- až 8-členný nasýtený alebo nenasýtený monocyklický heterocyklus, prípadne obsahujúci ďalší heteroatóm vybraný z kyslíka, dusíka a síry,

R^{22} a R^{23} , ktoré sú rovnaké alebo rôzne, predstavujú atóm vodíka alebo alkylovú skupinu alebo alternatívne R^{22} a R^{23} tvoria spolu s atómom dusíka, ku ktorému sú viazané, 3- až 10-členný nasýtený mono- alebo bicyklický heterocyklus, prípadne obsahujúci ďal-

ší heteroatóm, vybraný z kyslíka, síry a dusíka a prípadne substituovaný jednou alebo viacerými alkylovými skupinami,

R^{24} a R^{25} , ktoré sú rovnaké alebo rôzne, predstavujú atóm vodíka alebo alkylovú skupinu, $-\text{COOalk}$, cykloalkyl, alkylcykloalkyl, $-\text{alk-O-alk}$ alebo hydroxyalkylovú skupinu alebo alternatívne R^{24} a R^{25} tvoria spolu s atómom dusíka, ku ktorému sú viazané, 3- až 10-členný nenasýtený alebo nasýtený mono- alebo bicyklický heterocyklus, prípadne obsahujúci ďalší heteroatóm, vybraný z kyslíka, síry a dusíka a prípadne substituovaný jednou alebo viacerými alkylovými skupinami, $-\text{COalk}$, $-\text{COOalk}$, $-\text{CO-NHalk}$, $-\text{CS-NHalk}$, oxo, hydroxyalkyl, $-\text{alk-O-alk}$ alebo $-\text{CO-NH}_2$ skupinami,

R^{26} a R^{27} , ktoré sú rovnaké alebo rôzne, predstavujú atóm vodíka alebo alkylovú skupinu, hydroxyalkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, $-\text{alk-COOalk}$, $-\text{alk-Ar}$, $-\text{alk-Het}$, Het alebo $-\text{alk-N(alk)}_2$ skupinu, R^{26} a R^{27} môžu tiež tvoriť spolu s atómom dusíka, ku ktorému sú viazané, 3- až 10-členný nenasýtený alebo nasýtený mono- alebo bicyklický heterocyklus, prípadne obsahujúci ďalší heteroatóm, vybraný z kyslíka, síry a dusíka a prípadne substituovaný jednou alebo viacerými alkylovými alebo alkoxyskupinami alebo atómami halogénu,

R^{28} znamená $-\text{CH}_2\text{-alk}$, benzyl, $-\text{SO}_2\text{alk}$, $-\text{CONHalk}$, $-\text{COalk}$, cykloalkylalkylkarbonyl, cykloalkylkarbonyl alebo $-\text{CO-(CH}_2)_n\text{OH}$ skupinu,

n je rovné 1, 2 alebo 3,

R^{29} a R^{30} , ktoré sú rovnaké alebo rôzne, predstavujú atóm vodíka alebo alkylovú skupinu, alebo alternatívne R^{29} a R^{30} tvoria spolu s atómom dusíka, ku ktorému sú viazané, 3- až 10-členný nasýtený mono- alebo bicyklický heterocyklus, prípadne obsahujúci ďalší heteroatóm, vybraný z kyslíka, síry a dusíka a prípadne substituovaný jednou alebo viacerými alkylovými skupinami,

R^{31} a R^{32} , ktoré sú rovnaké alebo rôzne, predstavujú atóm vodíka alebo alkylovú skupinu, Ar alebo -alk-Ar skupinu alebo alternatívne R^{31} a R^{32} tvoria spolu s atómom dusíka, ku ktorému sú viazané, heterocyklus vybraný zo skupiny, ktorú tvorí aziridiny, azetidiny, pyrrolidiny a piperidiny,

alk znamená alkyl alebo alkylénovú skupinu,

Ar znamená fenylovú alebo naftylovú skupinu, prípadne substitúvanú jedným alebo viacerými substituentami, vybranými zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, alkyl, alkoxy, -CO-alk, kyano, -COOH, -COOalk, -CONR²²R²³, -CO-NH-NR²⁴R²⁵, alkylsulfanyl, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, alkylsulfanylalkyl, alkylsulfinylalkyl, alkylsulfonylalkyl, hydroxyalkyl, -alk-NR²⁴R²⁵, -NR²⁴R²⁵, alkyltioalkyl, formyl, hydroxyl, CF₃, OCF₃, Het, -O-alk-NH-cykloalkyl alebo SO₂NH₂ skupina,

Het znamená 3- až 10-člennú nenasýtenú alebo nasýtenú mono- alebo bicyklickú heterocyklickú skupinu, obsahujúcu jeden alebo viac heteroatómov, vybraných z kyslíka, síry a dusíka a prípadne substituovanú jednou alebo viacerými skupinami, vybranými zo súboru, ktorý tvoria atómy halogénu alebo alkyl, alkoxy, alkoxykarbonyl, -CONR²²R²³, hydroxyl, hydroxylalkyl, oxo alebo SO₂NH₂ skupiny.

V predchádzajúcich definíciách a v definíciách ktoré nasledujú, ak nie je uvedené inak, alkylové a alkylénové skupiny a ich časti a alkoxylové skupiny a ich časti sú vo forme priameho alebo rozvetveného reťazca a obsahujú 1 až 6 atómov uhlíka, cykloalkylové skupiny obsahujú 3 až 10 atómov uhlíka a heterocykloalkylové a heterocyklylové skupiny obsahujú 3 až 10 atómov uhlíka.

Ako príklady alkylových skupín sa uvádzajú metyl, etyl, n-propyl, izopropyl, n-butyl, sek-butyl, izobutyl, terc-butyl, pentyl a hexylové skupiny. Ako alkoxy skupiny sa uvádzajú metoxy,

etoxy, *n*-propoxy, izopropoxy, *n*-butoxy, izobutoxy, sek-butoxy, terc-butoxy a pentyloxy skupiny.

Ako cykloalkylové skupiny sa uvádzajú cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl a cyklohexylové skupiny.

Heterocykloalkylové skupiny sú cykloalkylové skupiny, v ktorých je aspoň jeden atóm uhlíka nahradený heteroatómom vybraným z dusíka, síry a kyslíka. Ako príklady sa uvádzajú pyrolidiny, imidazolidiny, pyrazolidiny, piperidy, piperaziny a morfolíny a morfolínové kruhy.

Heterocyklylové skupiny sú cykloalkylové skupiny, v ktorých je aspoň jeden atóm uhlíka nahradený heteroatómom vybraným z kyslíka, síry a dusíka a ktoré obsahujú aspoň jednu dvojitú väzbu uhlík-uhlík alebo uhlík-dusík. Ako príklady heterocyklylových skupín sa uvádzajú 1,2,3,4-tetrahydrodihydropyridiny, 3,6-dihydropyridy, 1,2-dihydropyridy, 1,4-dihydropyridy, 1,2,3,6-tetrahydrodihydropyridiny, 1,4,5,6-tetrahydrodihydropyrimidiny, 2-pyroliny, 3-pyroliny, 2-imidazolidiny, 2-pyrazolidiny, 3,4-dihydro-2*H*-pyrán, dihydrofurany a fluórdihydrofurany a fluórdihydrofuranylové kruhy. Výhodné sú 3,6-dihydropyridylové kruhy.

Výraz halogén zahŕňa fluór, chlór, bróm a jód.

Ako heterocykly predstavované Het sa uvádzajú: benzofuryl, benzotiazolyl, benzotienyl, benzoxazolyl, chromanyl, 2,3-dihydrobenzofuryl, 2,3-dihydrobenzotienyl, furyl, indolyl, indolyl, izochromanyl, izochinolyl, piperidyl, pyranyl, pyridyl, pyrimidinyl, chinolyl, 1,2,3,4-tetrahydroizochinolyl, 1,2,3,4-tetrahydrochinolyl, tiazolyl a tienyl.

Keď R^3 a/alebo R^4 predstavuje nezávisle substituovaný fenyl, potom tento heterocyklus je výhodne mono-, di- alebo trisubstituovaný.

Keď R^{16} a R^{17} tvoria spolu s atómom dusíka, ku ktorému sú viazané, 3- až 10-členný nasýtený alebo nenasýtený monocyklický

alebo bicyklický heterocyklus, potom tento heterocyklus je azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, morfoliny, tiamorfoliny alebo piperazinylový kruh.

Keď R^{18} a R^{19} tvoria spolu s atómom dusíka, ku ktorému sú viazané, 3- až 10 členný nasýtený alebo nenasýtený monocyklický alebo bicyklický heterocyklus, potom tento heterocyklus je výhodne azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, morfoliny, tiamorfoliny alebo piperazinylový kruh.

Heterocyklus tvorený $NR^{20}R^{21}$ je výhodne azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, morfoliny, tiamorfoliny, piperaziny alebo imidazolový kruh.

Keď R^{22} a R^{23} tvoria spolu s atómom dusíka, ku ktorému sú viazané, 3- až 10-členný nasýtený alebo nenasýtený monocyklický alebo bicyklický heterocyklus, potom tento heterocyklus je výhodne azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, morfoliny, tiamorfoliny alebo piperazinylový kruh.

Keď R^{24} a R^{25} tvoria spolu s atómom dusíka, ku ktorému sú viazané, 3- až 10-členný nasýtený alebo nenasýtený monocyklický alebo bicyklický heterocyklus, potom tento heterocyklus je výhodne azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, morfoliny, tiamorfoliny alebo piperazinylový kruh.

Keď R^{26} a R^{27} tvoria spolu s atómom dusíka, ku ktorému sú viazané, 3- až 10-členný nasýtený alebo nenasýtený monocyklický alebo bicyklický heterocyklus, potom je tento heterocyklus výhodne azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, morfoliny, tiamorfoliny alebo piperazinylový kruh.

Keď R^{29} a R^{30} tvoria spolu s atómom dusíka, ku ktorému sú viazané, 3- až 10-členný nasýtený alebo nenasýtený monocyklický alebo bicyklický heterocyklus, potom je tento heterocyklus výhodne azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, morfoliny, tiamorfoliny alebo piperazinylový kruh.

Keď R^{31} a R^{32} tvoria spolu s atómom dusíka, ku ktorému sú viazané, 3- až 10-členný nasýtený alebo nenasýtený monocyklický alebo bicyklický heterocyklus, potom je tento heterocyklus výhodne azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, morfoliny, tiamorfoliny alebo piperazinylový kruh.

Výhodne R znamená skupinu CR^1 a R^2 ,

buď R^1 znamená atóm vodíka a R^2 znamená skupinu $-C(R^8)(R^{11})(R^{12})$ alebo $C(R^8)(R^9)(R^{10})$,

alebo R^1 znamená alkylovú skupinu a R^2 znamená skupinu $-C(R^8)(R^{11})(R^{12})$,

R^3 a R^4 , ktoré sú rovnaké alebo rôzne, predstavujú buď fenylovú skupinu, ktorá je nesubstituovaná alebo substituovaná jednou alebo viacerými skupinami vybranými z atómov halogénu, alkyl, alkoxy, trifluórmetyl, trifluórmetoxy, kyano, $-CONR^{22}R^{23}$, hydroxyalkyl alebo $-alk-NR^{24}R^{25}$ skupiny; alebo heteroaromatickú skupinu, vybranú z pyridylového, pyrimidinylového, tiazolylového a tienylového kruhu, pričom tieto heteroaromatické skupiny môžu byť nesubstituované alebo substituované jednou alebo viacerými skupinami, vybranými zo súboru, ktorý tvoria atómy halogénu, alkyl, alkoxy, hydroxyl, trifluórmetyl, trifluórmetoxy, kyano, $-CONR^{22}R^{23}$, $-alk-NR^{24}R^{25}$ alebo hydroxyalkylové skupiny,

R^5 znamená atóm vodíka,

R^6 znamená $-CO-NR^{26}R^{27}$, $-COOalk$, $-CH_2OH$, $-NH-CO-NH-alk$, $-CH_2-NHNR^{28}$ alebo $-NHCOOalk$ skupinu,

R^{10} znamená skupinu Ar alebo Het,

R^{11} znamená skupinu $-SO_2-alk$, $-SO_2-Ar$ alebo $-SO_2-Het$,

R^{12} znamená atóm vodíka alebo skupinu Ar alebo Het,

R^{22} a R^{23} , ktoré sú rovnaké alebo rôzne, predstavujú atóm vodíka alebo alkylovú skupinu, alebo alternatívne R^{22} a R^{23} tvoria spolu s atómom dusíka, ku ktorému sú viazané, 3- až 10-členný nasýtený mono- alebo bicyklický heterocyklus, prípadne obsahujúci ďalší heteroatóm, vybraný z kyslíka, síry a dusíka a prípadne substituovaný jednou alebo viacerými alkylovými skupinami,

R^{24} a R^{25} , ktoré sú rovnaké alebo rôzne, predstavujú atóm vodíka alebo alkylovú skupinu, cykloalkyl, alkylcykloalkyl, alebo hydroxyalkylovú skupinu alebo alternatívne R^{24} a R^{25} tvoria spolu s atómom dusíka, ku ktorému sú viazané, 3- až 10-členný nenasýtený alebo nasýtený mono- alebo bicyklický heterocyklus, prípadne obsahujúci ďalší heteroatóm, vybraný z kyslíka, síry a dusíka a prípadne substituovaný jednou alebo viacerými alkylovými skupinami, $-COalk$, $-COOalk$, $-CO-NHalk$, $-CS-NHalk$, oxo alebo $-CO-NH_2$ skupinami,

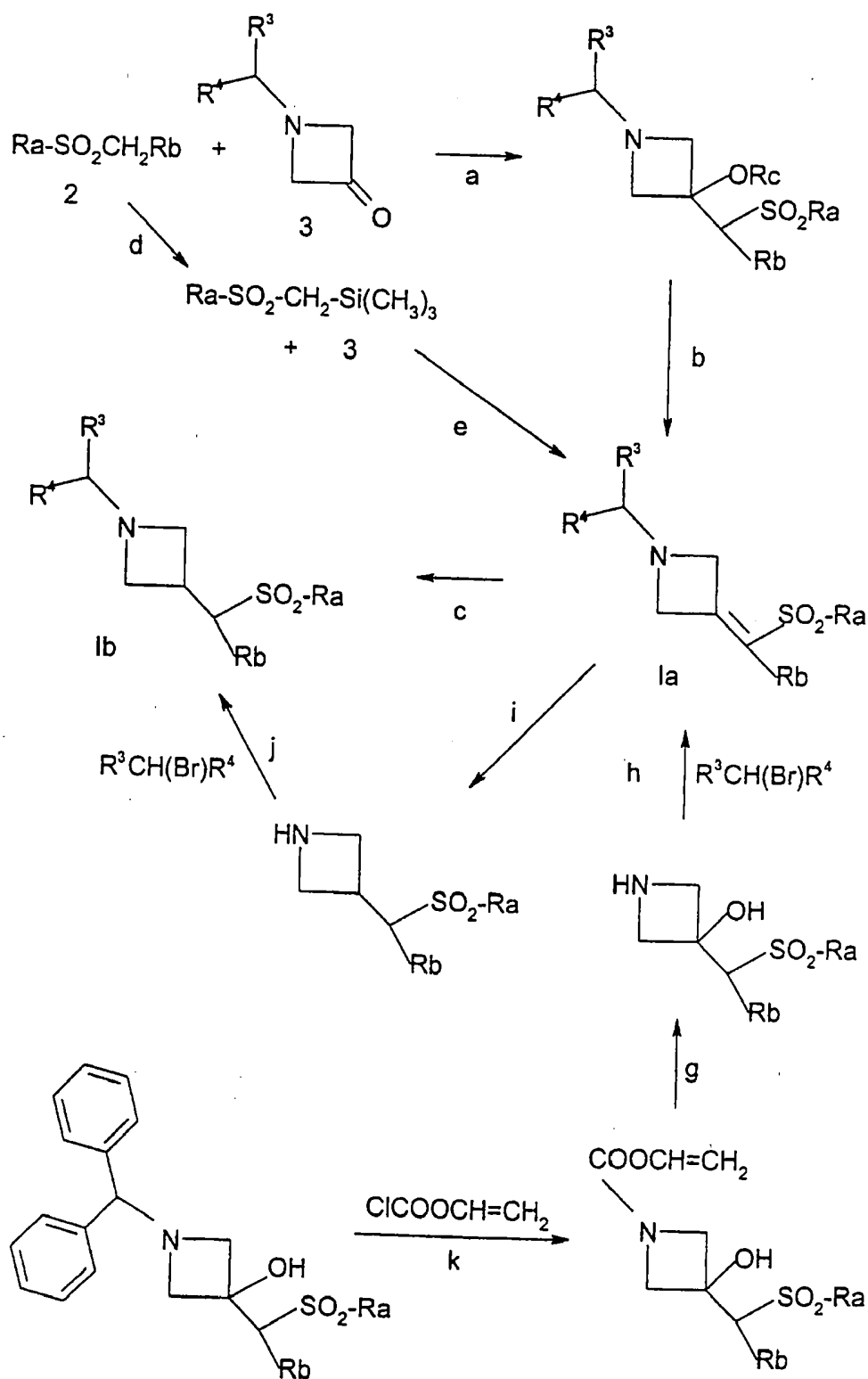
Ar znamená fenylovú alebo naftylovú skupinu, prípadne substituovanú 1 alebo 2 substituentami vybranými zo súboru, ktorý tvorí atóm halogénu alebo alkyl, alkoxy, $-CO-alk$, kyano, $-COOalk$, $-CONR^{22}R^{23}$, alkylsulfonyl, hydroxyalkyl, $-alk-NR^{24}R^{25}$, $-NR^{24}R^{25}$, hydroxyl, CF_3 , OCF_3 , $-O-alk-NH-cykloalkyl$ alebo SO_2NH_2 skupina,

Het znamená benzofuryl, benzotiazolyl, benzotienyl, benzoxazolyl, furyl, izochinolyl, pyrolyl, pyridyl, chinolyl, 1,2,3,4-tetrahydroizochinolyl, 1,2,3,4-tetrahydrochinolyl, tiazolyl alebo tienylový kruh.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I môžu byť vo forme enantiomérov a diastereoizomérov. Tieto optické izoméry a ich zmesi tvoria časť predloženého vynálezu.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, pre ktoré R predstavuje skupinu CR^1R^2 kde R^1 znamená atóm vodíka a R^2 znamená skupinu $C(R^8)(R^{11})(R^{12})$ kde R^8 znamená atóm vodíka, R^{11} znamená skupinu $-SO_2-Ar$, $-SO_2-Het$ alebo $-SO_2alk$ a R^{12} znamená atóm vodíka alebo

skupinu Ar alebo Het, a zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R znamená skupinu $C=C(R^5)SO_2R^6$ alebo $C=C(R^7)SO_2alk$ sa môžu pripraviť podľa nasledujúcej schémy:



V týchto vzorcoch buď R^a znamená alkylovú skupinu, Het alebo Ar skupinu a R^b znamená atóm vodíka alebo skupinu Ar alebo Het,

alebo R^a znamená skupinu Ar alebo Het a R^b znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu, alebo R^a znamená alkylovú skupinu a R^b znamená cykloalkylovú, heterocykloalkylovú alebo heterocykloalkylovú skupinu, prípadne substituovanú skupinou -CSO-fenyl, R^c znamená atóm vodíka alebo acetylovú skupinu, R^3 , R^4 , Ar a Het majú význam uvedený vo všeobecnom vzorci I.

Reakcia d a e sa môže použiť len v prípade, keď R^b je atóm vodíka.

Reakcia sa všeobecne uskutočňuje v inertnom rozpúšťadle, ako je éter (napríklad tetrahydrofurán), v prítomnosti silnej zásady, ako je terc-butyllítium, n-butyllítium, lítiumdiizopropylamid alebo terc-butoxid draselný, pri teplote medzi -70°C až -15°C .

Dehydratačná reakcia b sa uskutočňuje akýmkoľvek spôsobom, ktorý je odborníkovi známy a ktorý umožňuje dehydratovať alkohol alebo jeden z jeho derivátov s cieľom získať zodpovedajúci alken. Výhodne sa acetyloxy derivát pripraví pôsobením acetylchloridu v inertnom rozpúšťadle, ako je pyridín, tetrahydrofurán, dioxán, chlórované rozpúšťadlá (napríklad dichlórmetán alebo chloroform), pri teplote medzi 5°C a 20°C a potom sa na získaný roztok pôsobí zásadou, ako je hydroxid alkalického kovu (napríklad hydroxid sodný), uhličitán alkalického kovu (napríklad uhličitán draselný), amín, ako trialkylamín (napríklad trietylamin), 4-dimetylamínopyridín, diaza-1,8-bicyklo[5.4.0]undec-7-én, pri teplote medzi 0°C a teplotou varu reakčnej zmesi. Acetyloxylový medziprodukt sa môže izolovať. Acetyloxy derivát sa tiež môže pripraviť v reakčnom prostredí reakcie a.

Redukcia c sa obvykle uskutoční v inertnom rozpúšťadle, ako je alifatický alkohol s 1 až 4 atómami uhlíka (napríklad metanol), chlórované rozpúšťadlo (napríklad chloroform alebo dichlórmetán) alebo zmes týchto rozpúšťadiel, v prítomnosti NaBH_4 , pri teplote medzi 0°C a teplotou varu reakčného prostredia.

Reakcia d sa uskutočňuje pôsobením trimetylsilylchloridu, v inertnom rozpúšťadle, ako je éter (napríklad tetrahydrofurán), v prítomnosti *n*-butyllítia, pri teplote -70°C .

Reakcia e sa obvykle uskutočňuje v inertnom rozpúšťadle ako je éter (napríklad tetrahydrofurán), v prítomnosti silnej zásady, ako je *terc*-butyllítium, *n*-butyllítium, lítiumdiizopropylamid alebo *terc*-butoxid draselný, pri teplote medzi -70°C a -15°C .

Reakcia f sa obvykle uskutočňuje v chlórovanom rozpúšťadle (napríklad dichlórmétane alebo chloroforme), pri teplote medzi 0°C a teplotou varu reakčného prostredia.

Hydrolýza g sa uskutočňuje v inertnom rozpúšťadle, ako je éter (napríklad dioxán), pôsobením kyseliny chlorovodíkovej, pri teplote asi 20°C .

Reakcie h a j sa výhodne uskutočňujú v inertnom rozpúšťadle, ako je acetonitril, v prítomnosti zásady, ako je uhličitan alkalického kovu (napríklad uhličitan draselný) pri teplote varu reakčného prostredia.

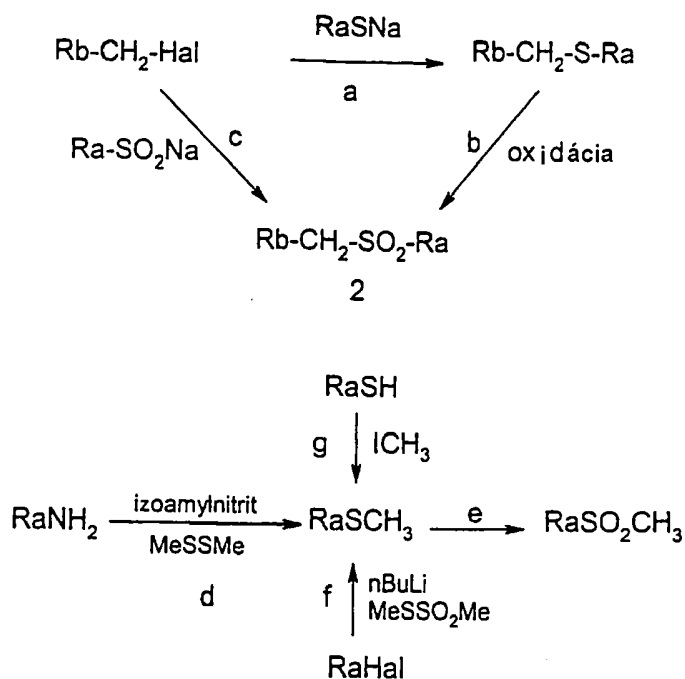
Reakcia i sa uskutočňuje pod atmosférou vodíka, v prítomnosti katalyzátora, ako je paládium alebo jeho deriváty, v inertnom rozpúšťadle, ako je metanol alebo etanol, pri teplote medzi 15°C a 60°C .

Reakcia k sa uskutočňuje v inertnom rozpúšťadle, ako je chlórované rozpúšťadlo (napríklad dichlórmétán alebo chloroform), pri teplote medzi 0°C a teplotou varu reakčnej zmesi.

Deriváty $\text{R}^3\text{CH}(\text{Br})\text{R}^4$ sú komerčne dostupné alebo sa môžu pripraviť s použitím metódy ktorú opísal Bachmann W.E., J. Am. Chem. Soc., 2135 (1933). Všeobecne sa zodpovedajúci alkohol R^3CHOHR^4 brómuje kyselinou bromovodíkovou v kyseline octovej, pri teplote medzi 0°C a teplotou varu reakčného prostredia.

Zodpovedajúce alkoholy $R^3\text{CHOHR}^4$ sú komerčne dostupné alebo sa môžu pripraviť s použitím metódy, ktorú opísal Plaszc A.C. a kol., J. Chem. Soc. Chem. Comm., 527 (1972).

Medziprodukty všeobecného vzorca 2 sa môžu získať aplikáciou alebo adaptáciou spôsobov opísaných v príkladoch. Konkrétne sa postup uskutočňuje podľa nasledujúcich reakčných schém:



V týchto vzorcoch Hal znamená atóm halogénu a výhodne chlór, bróm alebo jód, R^a a R^b majú rovnaké významy ako v skôr uvedenom všeobecnom vzorci pre derivát 2.

Reakcia a sa všeobecne uskutočňuje v inertnom rozpúšťadle, ako je dimetylformamid alebo alifatický alkohol s 1 až 4 atómami uhlíka, pri teplote medzi 20 a 30°C.

Reakcie b a e sa uskutočňujú akýmkoľvek známym spôsobom, ktorý umožní oxidáciu derivátu obsahujúceho síru bez pôsobenia na zvyšok molekuly, ako sú spôsoby, ktoré opísal M. Hudlicky, Oxidations in Organic Chemistry, ACS Monograph, 186, 252-263 (1990). Postup sa uskutoční napríklad pôsobením organickej peroxykyseliny alebo soli (ako je peroxykarboxylová alebo peroxy-sulfónová kyselina, najmä peroxybenzoová kyselina, 3-chlórpero-

xybenzoová kyselina, 4-nitroperoxybenzoová kyselina, peroxyoctová kyselina, trifluórperoxyoctová kyselina, peroxymravčia kyselina alebo monoperoxyftalová kyselina) alebo anorganickej peroxykyseliny alebo soli takej kyseliny (ako je napríklad kyselina jodistá alebo kyselina persírová) v inertnom rozpúšťadle, ako je chlórované rozpúšťadlo (napríklad chloroform alebo dichlórmetán), pri teplote medzi 0 a 25°C. Je tiež možné použiť peroxid vodíka, prípadne v prítomnosti kovového oxidu (napríklad volfrámanu sodného) alebo jodistanu (napríklad jodistanu sodného), v inertnom rozpúšťadle, ako je alifatický alkohol s 1 až 4 atómami uhlíka (napríklad metanol alebo etanol), voda alebo zmes týchto rozpúšťadiel, pri teplote medzi 0 a 60°C. Je tiež možné postup uskutočniť s použitím terc-butylhydroperoxidu v prítomnosti tetraizopropoxidu titánu v alifatickom alkohole s 1 až 4 atómami uhlíka (napríklad metanolu alebo etanolu) alebo v zmesi vody a alkoholu, pri teplote asi 25°C alebo použiť oxón^R (peroxymonosulfát draselný), v alifatickom alkohole s 1 až 4 atómami uhlíka (napríklad metanole alebo etanole), v prítomnosti vody, kyseliny octovej alebo kyseliny sírovej, pri teplote asi 20°C.

Reakcia c sa výhodne uskutoční v inertnom rozpúšťadle, ako je alifatický alkohol s 1 až 4 atómami uhlíka (napríklad metanol alebo etanol), pri teplote medzi 20°C a teplotou varu reakčného prostredia.

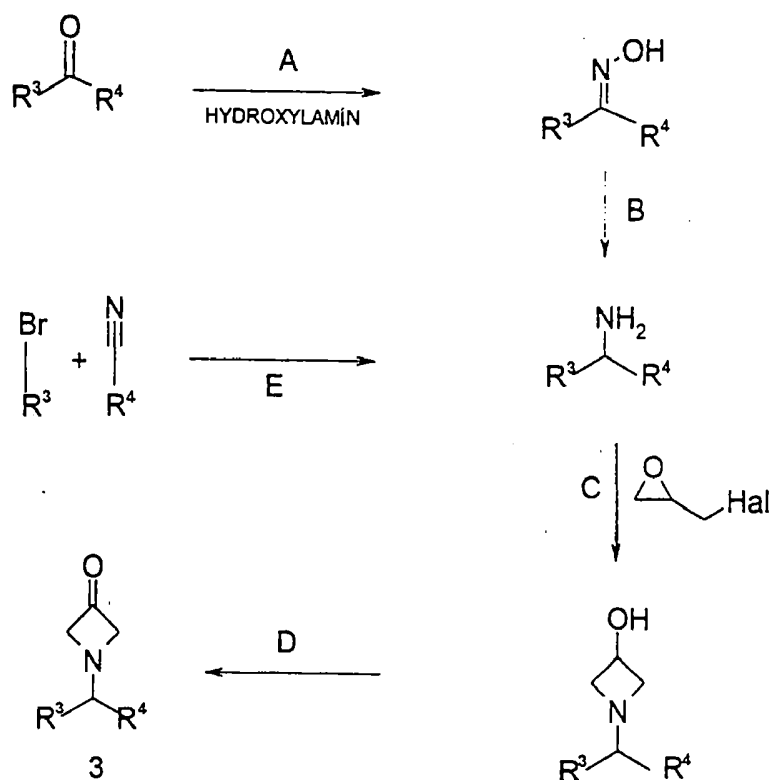
Reakcia d sa uskutoční v inertnom prostredí (argón), pri teplote medzi 50°C až teplotou varu reakčného prostredia.

Reakcia f sa všeobecne uskutoční v inertnom rozpúšťadle, ako je tetrahydrofurán alebo alifatický éter (napríklad etyléter), pri teplote asi -70°C.

Reakcia g sa obvykle uskutoční v inertnom rozpúšťadle, ako je dimetylformamid, alifatický éter (napríklad etyléter) alebo alkohol s 1 až 4 atómami uhlíka, v prítomnosti zásady (napríklad hydridu sodného), pri teplote medzi 0°C a 60°C.

Deriváty všeobecného vzorca R^b-CH_2Hal sú komerčne dostupné alebo sa môžu pripraviť s použitím metód opísaných v príkladoch. Najmä metylovaný derivát alebo zodpovedajúci alkohol sa halogenuje s použitím halogenačného činidla, ako je kyselina bromovodíková, v kyseline octovej, pri teplote asi $20^\circ C$ alebo N-bróm-alebo N-chlórsukcínimid v prítomnosti benzoylperoxidu, v inertnom rozpúšťadle, ako je tetrachlórmetán, pri teplote varu reakčného prostredia. Metylované deriváty alebo zodpovedajúce alkoholy sú komerčne dostupné alebo sa môžu získať podľa spôsobov, ktoré opísal Brine G.A. a kol., J. Heterocycl. Chem., 26, 677 (1989) a Nagarathnam D., Synthesis, 8, 743 (1992) a v príkladoch.

Azetidinóny všeobecného vzorca 3 sa môžu získať s použitím metód, ktoré opísal Katritzki A.R. a kol., J. Heterocycl. Chem., 271 (1994) alebo Dave P.R., J. Org. Chem., 61, 5453 (1996) a v príkladoch. Postup sa všeobecne uskutoční podľa nasledujúcej schémy:



V týchto všeobecných vzorcoch R^3 a R^4 majú rovnaké významy

ako vo všeobecnom vzorci I a Hal znamená atóm chlóru alebo brómu.

V stupni A sa postup výhodne uskutoční v inertnom rozpúšťadle, ako je alifatický alkohol s 1 až 4 atómami uhlíka (napríklad etanol alebo metanol), prípadne v prítomnosti hydroxidu alkalickeho kovu, pri teplote varu reakčného prostredia.

V stupni B sa redukcia obvykle uskutoční s použitím lítium-alumíniumhydridu v tetrahydrofuráne, pri teplote varu reakčného prostredia.

V stupni C sa postup výhodne uskutoční v inertnom rozpúšťadle, ako je alifatický alkohol s 1 až 4 atómami uhlíka (napríklad metanol alebo etanol) v prítomnosti hydrogenuhlíčitanu sodného pri teplote medzi 20°C a teplotou varu reakčného prostredia.

V stupni D sa oxidácia výhodne uskutoční v DMSO, s použitím komplexu oxid sírový-pyridín, pri teplote asi 20°C alebo s použitím dimetylsulfoxidu v prítomnosti oxalylochloridu a trietylaminu pri teplote medzi -70°C a -50°C.

V stupni E sa postup uskutoční podľa metódy, ktorú opísal Grisar M. a kol., v J. Med. Chem., 885 (1973). Pripraví sa horčíková zlúčenina brómovaného derivátu a potom reaguje s nitrilom v éteri ako je etyléter, pri teplote medzi 0°C a teplotou varu reakčnej zmesi. Po hydrolýze s alkoholom sa medziproduktová imínová zlúčenina redukuje *in situ* s borohydridom sodným pri teplote medzi 0°C a teplotou varu reakčného prostredia.

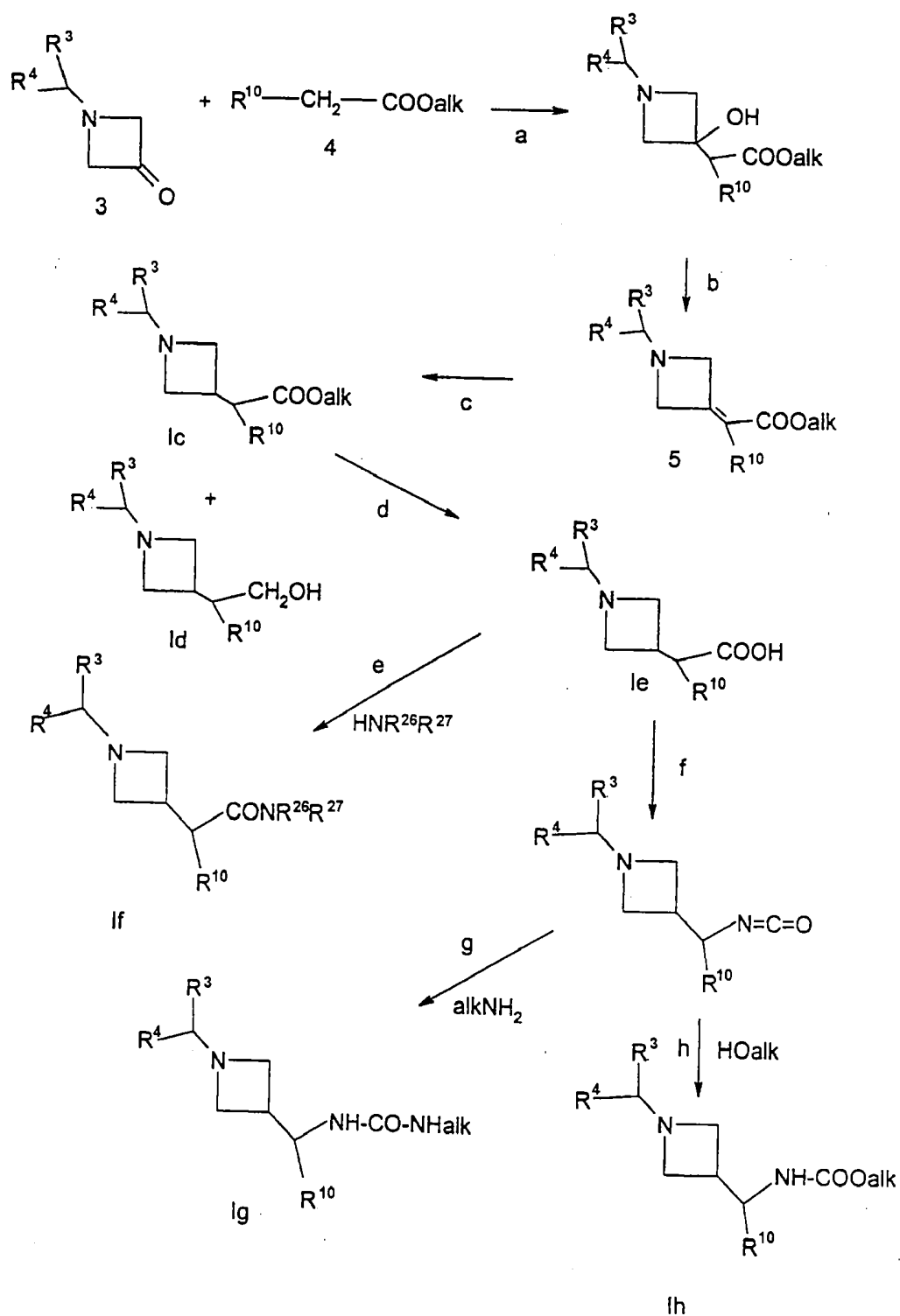
Deriváty $R^3\text{-CO-R}^4$ sú komerčne dostupné alebo sa môžu získať aplikáciou alebo adaptáciou metód, ktoré opísal Kunder N.G. a kol., J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 2815 (1997); Moreno-Marras M., Eur. J. Med. Chem., 23 (5) 477 (1988); Skinner a kol., J. Med. Chem., 14 (6) 546 (1971); Hurn N.K., Tet. Lett., 36 (52) 9453 (1995); Medici A. a kol., Tet. Lett., 24 (28) 2901 (1983); Riecke R.D. a kol., J. Org. Chem., 62 (20) 6921 (1997); Knabe J.

a kol., Arch. Pharm., 306 (9) 648 (1973); Consonni R. a kol., J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 1809 (1996); FR-96-2481 a JP-94-261393.

Deriváty R^3Br sú komerčne dostupné alebo sa môžu získať aplikáciou alebo adaptáciou metód, ktoré opísal Brandsma L. a kol., Synth. Comm., 20 (11) 1697 a 3153 (1990); Lemaire M. a kol., Synth. Comm., 24 (1) 95 (1994); Goda H. a kol., Synthesis, 9, 849 (1992); Baeuerle P. a kol., J. Chem. Soc. Perkin Trans 2, 489 (1993).

Deriváty R^4CN sú komerčne dostupné alebo sa môžu pripraviť aplikáciou alebo adaptáciou metód, ktoré opísal Bouyssou P. a kol., J. Het. Chem., 29 (4) 895 (1992); Suzuki N. a kol., J. Chem. Soc. Chem. Comm., 1523 (1984); Marburg S. a kol., J. Het. Chem., 17 1333 (1980); Percc V. a kol., J. Org. Chem. 60 (21) 6895 (1995).

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R znamená skupinu CR^1R^2 kde R^1 znamená atóm vodíka a R^2 znamená skupinu $C(R^8)(R^9)(R^{10})$ v ktorej R^8 znamená atóm vodíka, R^9 znamená skupinu $-CO-NR^{26}R^{27}$, $-COOH$, $-COOalk$, $-CH_2OH$, $-NHCOOalk$ alebo $-NH-CO-NH-alk$ a R^{10} znamená skupinu Ar alebo Het sa môžu pripraviť podľa nasledujúcej reakčnej schémy:



v týchto vzorcoch R^3 , R^4 , R^{10} , R^{26} a R^{27} majú rovnaký význam ako vo všeobecnom vzorci I a alk znamená alkylovú skupinu.

Deriváty všeobecného vzorca 4 sú komerčne dostupné, alebo sa môžu získať esterifikáciou zodpovedajúcich kyselín, prípadne v aktivovanej forme, ako je chlorid kyseliny. Kyseliny sú komer-

čne dostupné alebo sa môžu pripraviť zo zodpovedajúcich metylovaných derivátov podľa metódy, ktorú opísal J.P. Hansen a kol., J. Heterocycl., 10, 711 (1973).

Reakcia sa obvykle uskutočňuje v inertnom rozpúšťadle, ako je éter (napríklad tetrahydrofurán), v prítomnosti silnej zásady, ako je *terc*-butyllítium, *n*-butyllítium, lítiumdiizopropylamid alebo *terc*-butoxid draselný pri teplote medzi -70°C a -15°C .

Reakcia b sa obvykle uskutočňuje akoukoľvek dehydratačnou metódou, ktorá je odborníkovi známa, ktorá umožňuje dehydratovať alkohol s cieľom získať zodpovedajúci alkén a najmä metódami opísanými skôr.

Redukcia c sa obvykle uskutočňuje v inertnom rozpúšťadle, ako je alifatický alkohol obsahujúci 1 - 4 atómy uhlíka, ako je metanol, chlórované rozpúšťadlo, ako je chloroform, dichlórmetán alebo zmes týchto rozpúšťadiel v prítomnosti NaBH_4 , pri teplote medzi 0°C a teplotou varu reakčného prostredia.

Reakcia d sa uskutočňuje akoukoľvek metódou, ktorá je odborníkovi známa a ktorá umožňuje previesť ester na zodpovedajúcu kyselinu bez toho, aby došlo k pôsobeniu na zvyšok molekuly. Postup sa výhodne uskutoční v inertnom rozpúšťadle, ako je dioxán, v prítomnosti kyseliny chlorovodíkovej, pri teplote varu reakčného prostredia.

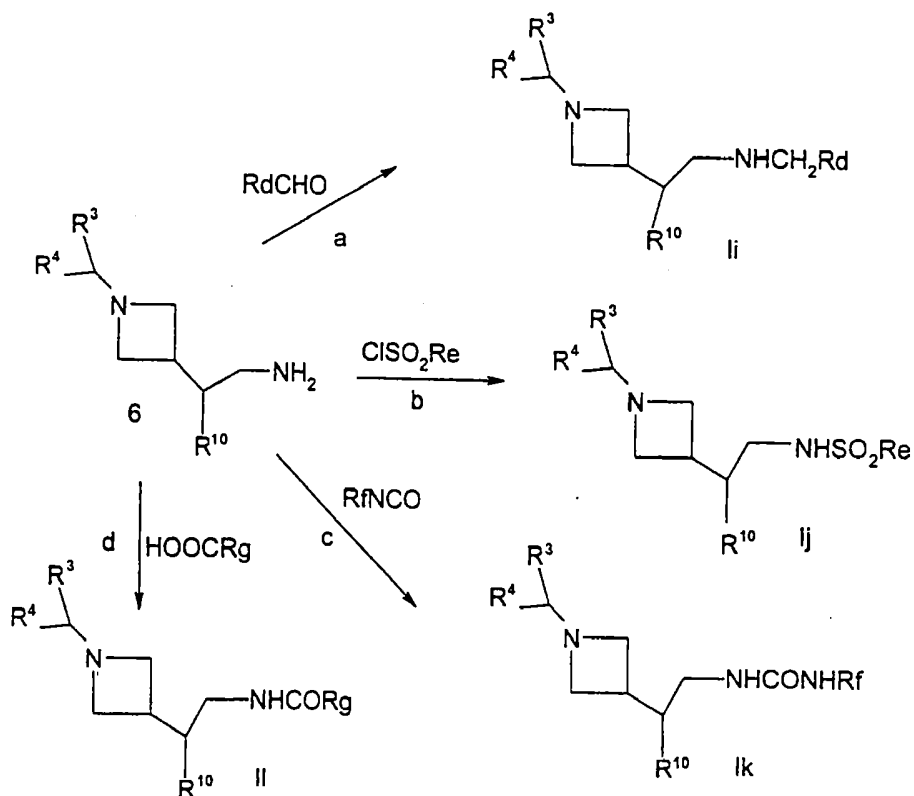
Reakcia e sa uskutočňuje akoukoľvek metódou, ktorá je odborníkovi známa a ktorá umožňuje previesť kyselinu alebo jej reaktívny derivát na karboxamid bez toho, aby došlo k pôsobeniu na zvyšok molekuly. Výhodne sa reakcia uskutoční v prítomnosti kondenzačného činidla, ktoré sa používa v chémii peptidov, ako je karbodiimid (napríklad *N,N'*-dicyklohexylkarbodiimid) alebo *N,N'*-karbonyldiimidazol, v inertnom rozpúšťadle, ako je éter (napríklad tetrahydrofurán alebo dioxán), amid (dimetylformamid) alebo chlórované rozpúšťadlá (napríklad metylénchlorid, 1,2-dichlór-

etán alebo chloroform) pri teplote medzi 0°C a teplotou spätného toku reakčnej zmesi. Keď sa použije reaktívny derivát kyseliny, je možné nechať reagovať anhydrid, zmesový anhydrid alebo ester (ktorý môže byť vybraný z aktivovaných alebo neaktivovaných esterov kyseliny); postup sa uskutoční potom v organickom prostredí, prípadne v prítomnosti receptora kyseliny, ako je organická zásada obsahujúca dusík (napríklad trialkylamín, pyridín, 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-én alebo 1,5-diazabicyklo[4.3.0]non-5-én), v rozpúšťadle, ako je citované skôr alebo zmes týchto rozpúšťadiel, pri teplote medzi 0°C a teplotou spätného toku reakčnej zmesi alebo dvojfázovej, vodno-organické prostredie, v prítomnosti alkalickéj zásady alebo zásady alkalickéj zeminy (hydroxid sodný alebo hydroxid draselný) alebo uhličitanu alebo hydrogenuhličitanu alkalického kovu alebo kovu alkalických zemín pri teplote medzi 0 a 40°C .

Reakcia f sa uskutočňuje Curtiusovým usporiadaním, v prítomnosti difenylfosforazidu azidu a trietylamínu, v toluéne, pri teplote asi 50°C .

Reakcie g a h sa uskutočnia podľa postupu ako v stupni g, pri teplote asi 20°C .

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R znamená skupinu CR^1R^2 , kde R^1 je atóm vodíka a R^2 znamená skupinu $-\text{C}(\text{R}^8)(\text{R}^9)(\text{R}^{10})$, kde R^8 je atóm vodíka, R^9 je skupina $-\text{CH}_2\text{NHR}^{28}$ a R^{10} znamená skupinu Ar alebo Het, sa môžu pripraviť podľa nasledujúcej reakčnej schémy:



V týchto vzorcoch majú R^3 , R^4 a R^{10} rovnaký význam ako vo všeobecnom vzorci I, R^d znamená alkylovú skupinu alebo fenylovú skupinu, R^e znamená alkylovú skupinu, R^f znamená alkylovú skupinu, R^g znamená alkylovú skupinu, cykloalkylalkylovú skupinu, cykloalkylovú skupinu, skupinu $-(CH_2)_nOH$, n je rovné 1, 2 alebo 3.

Stupeň a sa obvykle uskutočňuje v inertnom rozpúšťadle, ako je alifatický alkohol s 1 až 4 atómami uhlíka (napríklad metanol), v chlórovanom rozpúšťadle (napríklad dichlórmetán alebo dichlóretán), alebo tetrahydrofuráne v prítomnosti zásady, ako je $NaBH(OCOCH_3)_3$, pri teplote asi $20^\circ C$.

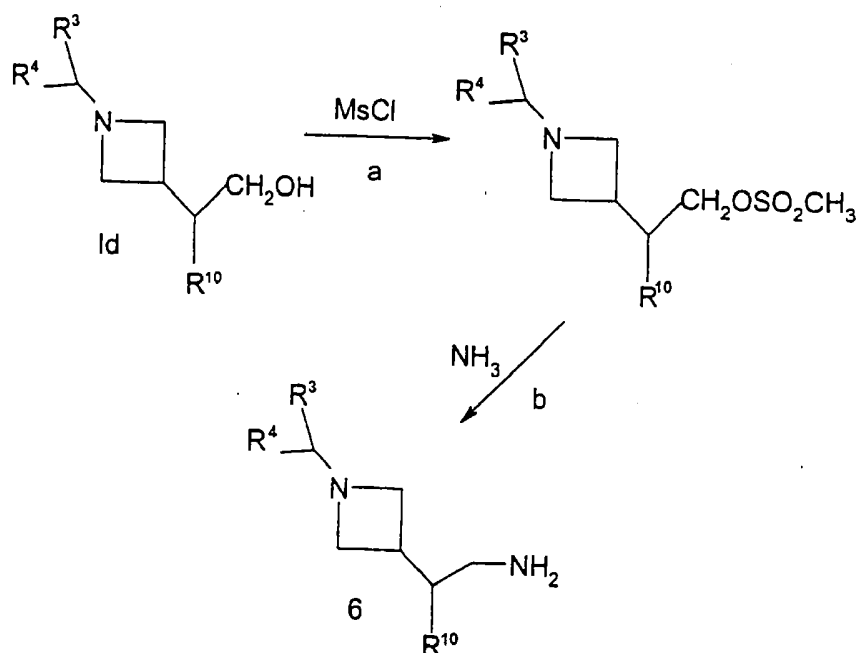
Stupeň b sa obvykle uskutočňuje v inertnom rozpúšťadle, ako je halogénované rozpúšťadlo (napríklad dichlórmetán), v prítomnosti organickej zásady, ako je trietylamin alebo dimetylaminopyridín pri teplote medzi $0^\circ C$ a teplotou varu reakčného prostredia.

Stupeň c sa obvykle uskutočňuje v inertnom rozpúšťadle, ako

je tetrahydrofurán, dimetylformamid, chlórované rozpúšťadlo (napríklad chloroform alebo 1,2-dichlóretán), aromatické rozpúšťadlo (napríklad benzén alebo toluén), pri teplote medzi 10°C a teplotou varu reakčného prostredia.

Stupeň d sa uskutočňuje akoukoľvek metódou, ktorá je odborníkovi známa a ktorá umožňuje previesť kyselinu alebo jej reaktívny derivát na karboxamid, bez toho aby došlo k pôsobeniu na zvyšok molekuly a najmä podľa výhodných metód opísaných skôr.

Deriváty 6 sa môžu pripraviť podľa nasledujúcej reakčnej schémy:



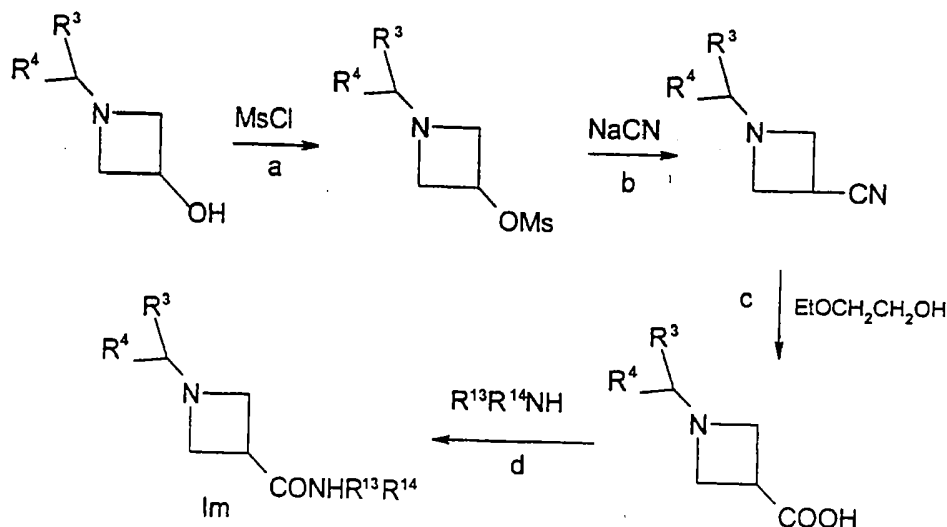
V týchto vzorcoch majú R³, R⁴ a R¹⁰ rovnaké významy ako vo všeobecnom vzorci I a Ms je metylsulfonyloxyskupina.

Stupeň a sa obvykle uskutočňuje v inertnom rozpúšťadle, ako je tetrahydrofurán, v prítomnosti trietylaminu, pri teplote medzi 10 a 20°C.

Stupeň b sa obvykle uskutočňuje s kvapalným vodným amoniakom v metanole, v autokláve, pri teplote asi 60°C.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R znamená skupinu CR¹R²,

kde R^1 je atóm vodíka a R^2 je skupina $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ sa môžu pripraviť podľa nasledujúcej reakčnej schémy:



V týchto vzorcoch majú R^3 , R^4 , R^{13} a R^{14} rovnaké významy ako vo všeobecnom vzorci I a Ms je metylsulfonyloxyskupina a Et znamená etylskupinu.

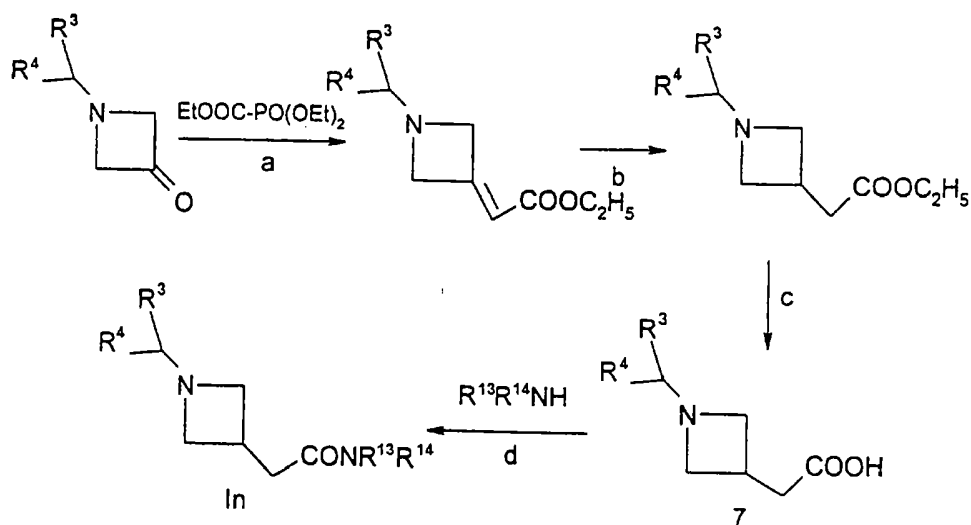
Stupeň a sa uskutočňuje v inertnom rozpúšťadle, ako je éter (napríklad tetrahydrofurán), v prítomnosti trietylamínu, pri teplote asi 0°C .

Stupeň b sa obvykle uskutočňuje v inertnom rozpúšťadle, ako je zmes vody a dimetylformamidu, pri teplote medzi 30 a 75°C .

Stupeň c sa uskutočňuje akoukoľvek metódou, ktorá je odborníkovi známa a ktorá umožňuje previesť kyanátovú zlúčeninu na zodpovedajúcu kyselinu bez toho, aby došlo k pôsobeniu na zvyšok molekuly. Postup sa výhodne uskutočňuje hydroxidom draselným v alifatickom alkohole, obsahujúcom 1 až 4 atómy uhlíka (ako je napríklad etanol) alebo vo vodnom prostredí pri teplote varu reakčného prostredia.

Stupeň d sa uskutočňuje akoukoľvek metódou, ktorá je odborníkovi známa a ktorá umožňuje previesť kyselinu alebo jej reaktívny derivát na karboxamid bez toho, aby došlo k pôsobeniu na zvyšok molekuly a najmä podľa výhodných metód opísaných skôr.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, pre ktoré R znamená skupinu CR^1R^2 , kde R^1 je atóm vodíka a R^2 je skupina $-CH_2-CONR^{13}R^{14}$ sa môžu pripraviť podľa nasledujúcej schémy:



V týchto vzorcoch majú R^3 , R^4 , R^{13} a R^{14} , rovnaké významy ako vo všeobecnom vzorci I a Et znamená etylskupinu.

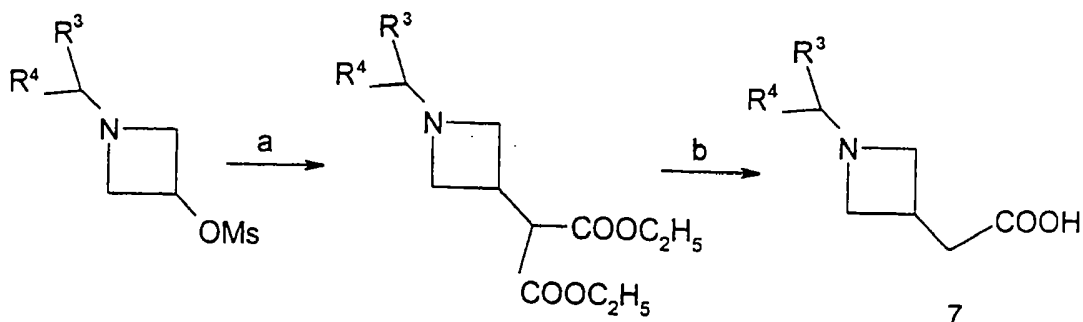
Reakcia a sa obvykle uskutočňuje v inertnom rozpúšťadle, ako je tetrahydrofurán, v prítomnosti zásady, ako je hydrid sodný alebo uhličitan alkalického kovu (napríklad uhličitan draselný), pri teplote medzi $20^\circ C$ a teplotou varu reakčného prostredia.

Reakcia b sa obvykle uskutočňuje $NaBH_4$ v etanole, pri teplote asi $0^\circ C$.

Reakcia c sa uskutočňuje akoukoľvek metódou, ktorá je odborníkovi známa a ktorá umožňuje previesť ester na zodpovedajúcu kyselinu, bez toho aby došlo k pôsobeniu na zvyšok molekuly. Postup sa výhodne uskutoční v inertnom rozpúšťadle, ako je dioxán, v prítomnosti kyseliny chlorovodíkovej, pri teplote varu reakčného prostredia.

Reakcia d sa uskutočňuje akoukoľvek metódou, ktorá je odborníkovi známa a ktorá umožňuje previesť kyselinu alebo jej reaktívny derivát na karboxamid, bez toho aby došlo k pôsobeniu na zvyšok molekuly a najmä podľa výhodných metód opísaných skôr.

Medziprodukt 7 sa tiež môže získať malónovou syntézou podľa nasledujúcej reakčnej schémy:

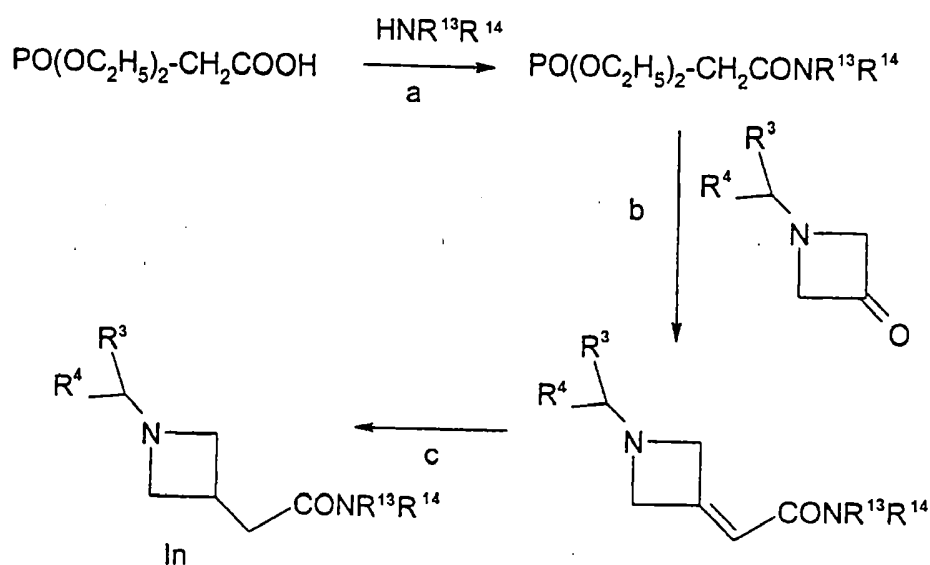


V týchto vzorcoch Ms znamená metylsulfonyloxyskupinu, R^3 a R^4 majú rovnaké významy ako vo všeobecnom vzorci I.

Reakcie sa všeobecne uskutočňujú pôsobením dietylmalonátu v inertnom rozpúšťadle, ako je tetrahydrofurán, v prítomnosti čerstvo pripraveného etoxidu sodného, pri teplote varu reakčného prostredia.

Reakcia b sa obvykle uskutočňuje vo vodnom roztoku kyseliny chlorovodíkovej pri teplote varu reakčného prostredia.

Zlúčeniny In sa môžu tiež získať podľa nasledujúcej reakčnej schémy:



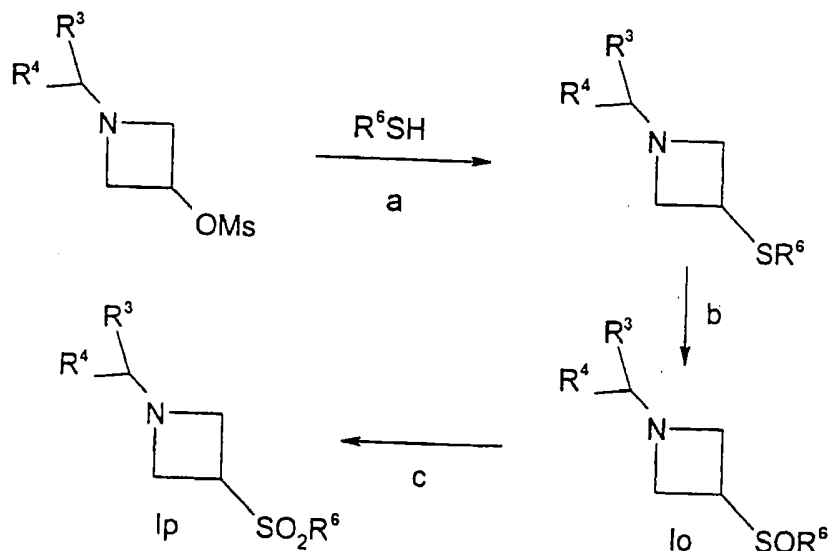
V týchto vzorcoch majú R^3 , R^4 , R^{13} a R^{14} rovnaké významy ako vo všeobecnom vzorci I.

Stupeň a sa uskutočňuje akoukoľvek metódou, ktorá je odborníkovi známa a ktorá umožňuje previesť kyselinu alebo jej reaktívny derivát na karboxamid bez toho, aby došlo k pôsobeniu na zvyšok molekuly a najmä výhodnými metódami opísanými skôr.

Stupeň b sa obvykle uskutočňuje v inertnom rozpúšťadle, ako je tetrahydrofurán, v prítomnosti zásady, ako je hydrid sodný alebo uhličitan draselný, pri teplote medzi 20°C a teplotou varu reakčného prostredia.

Redukcia v stupni c sa obvykle uskutočňuje NaBH_4 v etanole, pri teplote asi 20°C.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R znamená skupinu CR^1R^2 , kde R^1 je atóm vodíka a R^2 znamená skupinu $-\text{SOR}^6$ alebo $-\text{SO}_2\text{R}^6$ sa môžu pripraviť podľa nasledujúcej reakčnej schémy:



V týchto vzorcoch majú R^3 , R^4 a R^6 rovnaký význam ako vo všeobecnom vzorci I a Ms je metylsulfonyloxyskupina.

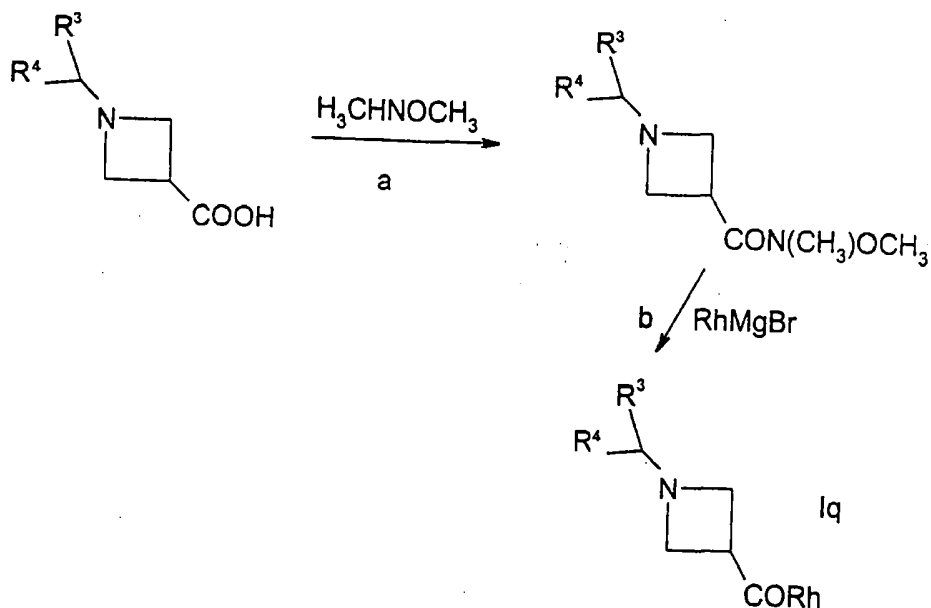
Stupeň a sa obvykle uskutočňuje v inertnom rozpúšťadle, ako je tetrahydrofurán, v prítomnosti anorganickej zásady, ako je hydrid sodný, pri teplote medzi 0°C a teplotou varu reakčného prostredia.

Stupeň b sa obvykle uskutočňuje akýmkoľvek známym spôsobom,

ktorý umožní oxidáciu derivátu obsahujúceho síru, ako sú spôsoby, ktoré opísal M. Hudlický, *Oxidations in Organic Chemistry*, ACS Monograph, 186, 252-263 (1990). Napríklad sa postup uskutočňuje pôsobením organickej peroxykyseliny alebo soli ako je peroxykyselina (peroxykarboxylovej alebo peroxyulfónovej kyseliny, najmä peroxybenzoová kyselina, 3-chlórperoxybenzoová kyselina, 4-nitroperoxybenzoová kyselina, peroxyoctová kyselina, trifluórperoxyoctová kyselina, peroxyvraňcia kyselina alebo monoperoxyftálová kyselina) alebo anorganickej peroxykyseliny alebo soli takej kyseliny (ako je napríklad kyselina jodistá alebo kyselina persírová) v inertnom rozpúšťadle, ako je chlорованé rozpúšťadlo (napríklad chloroform alebo dichlórmetán), pri teplote medzi 0 a 25°C alebo alternatívne oxónom v zmesi vody a alkoholu (metanol alebo etanol).

Stupeň c sa obvykle uskutočňuje akýmkoľvek známym spôsobom, ktorý umožní oxidáciu sulfinylového derivátu. Výhodne sa postup uskutoční pôsobením organickej peroxykyseliny alebo soli, ako je peroxykarboxylová alebo peroxyulfónová kyseliny, najmä peroxybenzoová kyselina, 3-chlórperoxybenzoová kyselina, 4-nitroperoxybenzoová kyselina, peroxyoctová kyselina, trifluórperoxyoctová kyselina, peroxyvraňcia kyselina alebo monoperoxyftálová kyselina) alebo alternatívne oxónom v zmesi vody a alkoholu (metanol alebo etanol).

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R znamená skupinu CR^1R^2 , kde R^1 je atóm vodíka a R^2 znamená skupinu $-COR^6$ alebo $-CO$ -cykloalkyl sa môžu pripraviť podľa nasledujúcej reakčnej schémy:

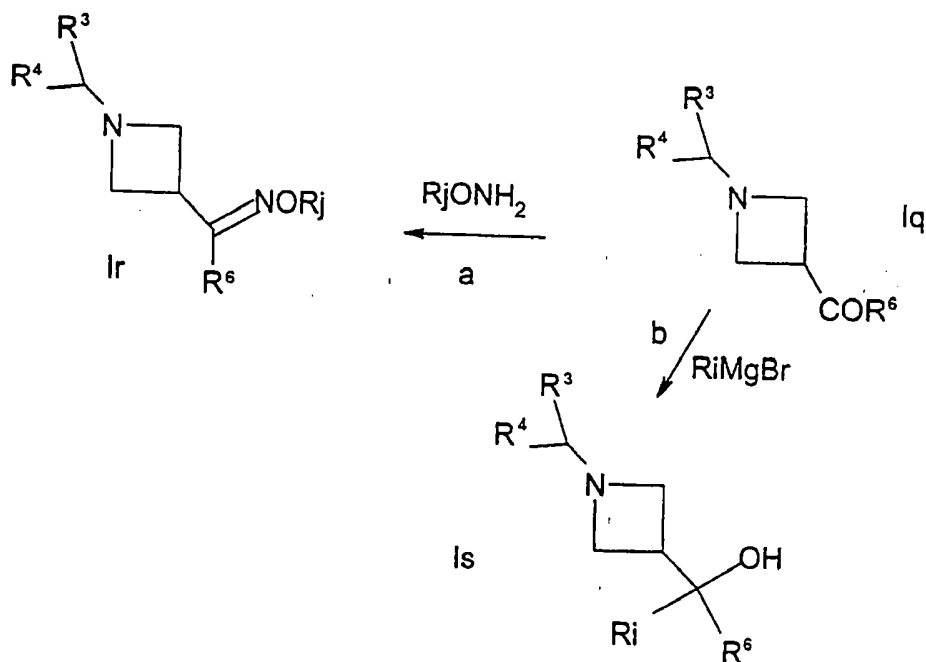


V týchto vzorcoch majú R^3 a R^4 rovnaké významy ako vo všeobecnom vzorci I a Rh má rovnaký význam ako R^6 alebo znamená cykloalkylovú skupinu, obsahujúcu 3 až 10 atómov uhlíka.

Stupeň a sa uskutočňuje akoukoľvek metódou, ktorá je odborníkovi známa a ktorá umožňuje previesť kyselinu alebo jej reaktívny derivát na karboxamid bez toho, aby došlo k pôsobeniu na zvyšok molekuly a najmä výhodnými spôsobmi opísanými skôr.

Stupeň b sa obvykle uskutočňuje v inertnom rozpúšťadle, ako je éter, ako je tetrahydrofurán, pri teplote asi $0^\circ C$. Organohorečnaté zlúčeniny sa pripravujú podľa metód, ktoré sú odborníkovi známe, ako sú tie, ktoré sú opísané v príkladoch.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R^1 je atóm vodíka a R^2 je skupina $-C(OH)(R^6)(R^{12})$, $-C(OH)(R^6)(\text{alkyl})$, $-C(=NO-CH_2-CH=CH_2)R^6$ alebo $-C(=NOalk)R^6$ sa môžu pripraviť podľa nasledujúcej reakčnej schémy:

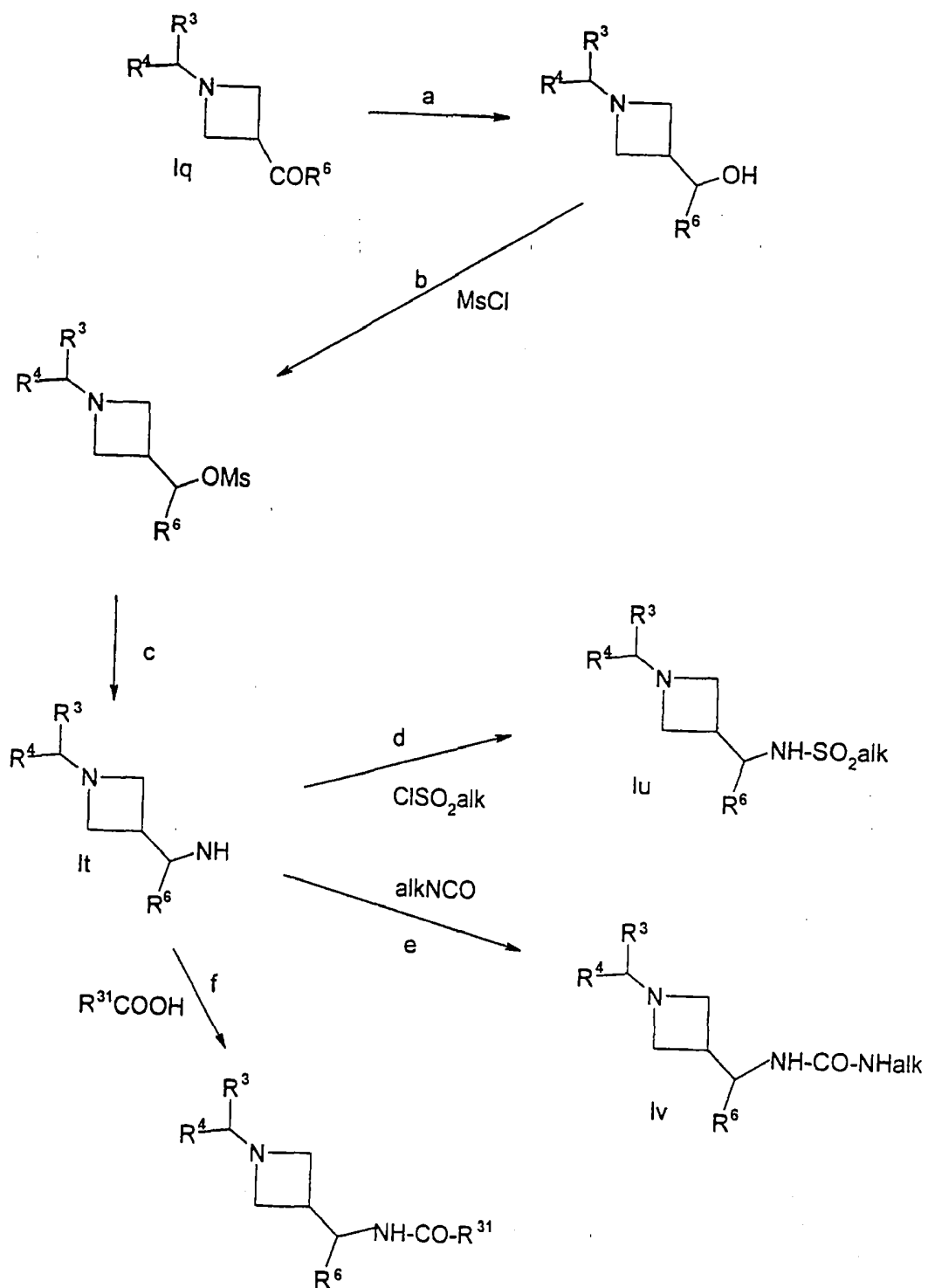


V týchto vzorcoch majú R^3 , R^4 a R^6 rovnaké významy ako vo všeobecnom vzorci I, R^i má rovnaký význam ako R^{12} alebo predstavuje alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka s priamym alebo rozvetveným reťazcom a R^j znamená alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka s priamym alebo rozvetveným reťazcom alebo skupinu $-CH_2-CH=CH_2$.

Stupeň a sa obvykle uskutočňuje v inertnom rozpúšťadle, ako je alifatický alkohol, napríklad etanol, v prítomnosti octanu sodného a pri teplote medzi $20^\circ C$ a teplotou varu reakčného prostredia.

Stupeň b sa obvykle uskutočňuje v inertnom rozpúšťadle, ako je éter, ako je tetrahydrofurán, pri teplote asi $0^\circ C$. Orgánorečnaté zlúčeniny sa pripravujú podľa metód, ktoré sú odborníkovi známe, ako sú tie, ktoré sú opísané v príkladoch.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R znamená skupinu CR^1R^2 , v ktorej R^1 znamená atóm vodíka a R^2 znamená skupinu $-CH(R^6)NR^{31}R^{32}$ kde R^{31} a R^{32} znamenajú atóm vodíka alebo skupiny $-CH(R^6)NHSO_2alk$, $-CH(R^6)NHCONHalk$ alebo $-CH(R^6)NHCOR^{31}$, sa môžu pripraviť podľa nasledujúcej reakčnej schémy:



V týchto vzorcoch majú R³, R⁴, R⁶ a R³¹ rovnaké významy ako vo všeobecnom vzorci I, Ms znamená metylsulfonyloxyskupinu a alk znamená alkylovú skupinu.

Reakcia a sa obvykle uskutočňuje s NaBH₄ v etanole, pri teplote asi 20°C.

Stupeň b sa uskutočňuje v prítomnosti trietylamínu, v inertnom rozpúšťadle, ako je éter (napríklad tetrahydrofurán), pri teplote asi 0°C.

Stupeň c sa uskutočňuje kvapalným vodným amoniakom v metanole, v autokláve pri teplote asi 60°C.

Stupeň d sa uskutočňuje v inertnom rozpúšťadle, ako je halogénované rozpúšťadlo (napríklad dichlórmétán) alebo tetrahydrofurán, v prítomnosti organickej zásady, ako je trietylamín, dimetylamínopyridín, pri teplote asi 20°C.

Stupeň e sa uskutočňuje akoukoľvek metódou, ktorá je odborníkovi známa a ktorá umožňuje previesť kyselinu alebo jej reaktívny derivát na karboxamid bez toho, aby došlo k pôsobeniu na zvyšok molekuly a najmä výhodnými metódami opísanými skôr.

Stupeň f sa uskutočňuje v inertnom rozpúšťadle, ako je tetrahydrofurán, dimetylformamid, chlоровané rozpúšťadlo (napríklad chloroform alebo dichlórmétán), aromatické rozpúšťadlo (napríklad benzén alebo toluén), pri teplote medzi 10°C a teplotou varu reakčného prostredia.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R znamená skupinu CR^1R^2 , v ktorej R^1 je vodík a R^2 znamená skupinu $-CH(R^6)NR^{31}R^{32}$, R^{31} je atóm vodíka a R^{32} je alkyl, Ar alebo -alk-Ar skupina sa môžu pripraviť pôsobením halogenidu $HalR^{31}$ na zlúčeninu všeobecného vzorca I, kde R znamená skupinu CR^1R^2 , v ktorej R^1 je atóm vodíka a R^2 znamená skupinu $-CH(R^6)NR^{31}R^{32}$, kde R^{31} a R^{32} sú atómy vodíka.

Táto reakcia sa uskutočňuje v inertnom polárnom rozpúšťadle, ako je acetonitril, tetrahydrofurán alebo dimetylformamid, v prítomnosti organickej alebo anorganickej zásady (uhličitan alkalického kovu (napríklad sodíka alebo draslíka), trialkylamín (napríklad trietylamín alebo dimetylamínopyridín)), pri teplote medzi 0°C a teplotou varu rozpúšťadla, prípadne v prítomnosti paládia alebo jeho komplexov.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R znamená skupinu CR^1R^2 , v ktorej R^1 je vodík a R^2 znamená skupinu $-CH(R^6)NR^{31}R^{32}$, R^{31} je atóm vodíka a R^{32} je alkyl, sa môžu pripraviť pôsobením zodpovedajúcej zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R znamená skupinu CR^1R^2 , kde R^1 je atóm vodíka a R^2 znamená skupinu $-CO-R^6$ na amín $HNR^{31}R^{32}$, kde R^{31} je atóm vodíka a R^{32} je alkylová skupina.

Táto reakcia sa obvykle uskutočňuje v inertnom rozpúšťadle, ako je chlórované rozpúšťadlo (napríklad dichlórmetán alebo dichlóretán), v prítomnosti redukčného činidla, ako je triacetoxymorohydrid sodný, pri teplote medzi $0^\circ C$ a $70^\circ C$.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R znamená skupinu CR^1R^2 , v ktorej R^1 je atóm vodíka a R^2 znamená skupinu $-CH(R^6)NR^{31}R^{32}$, R^{31} a R^{32} sú alkyl, Ar alebo $-alk-Ar$ skupina, sa môžu pripraviť pôsobením halogenidu $HalR^{32}$ na zlúčeninu všeobecného vzorca I, kde R znamená skupinu CR^1R^2 , v ktorej R^1 je atóm vodíka a R^2 znamená skupinu $-CH(R^6)NR^{31}R^{32}$, kde R^{31} je atóm vodíka a R^{32} je alkyl, Ar alebo skupina $-alk-Ar$.

Táto reakcia sa uskutočňuje v inertnom polárnom rozpúšťadle, ako je acetonitril, tetrahydrofurán alebo dimetylformamid, v prítomnosti organickej alebo anorganickej zásady (uhličitan alkalického kovu (napríklad sodíka alebo draslíka), trialkylamín (napríklad trietylamin alebo dimetylaminopyridín)), pri teplote medzi $0^\circ C$ a teplotou varu rozpúšťadla, prípadne v prítomnosti paládia alebo jeho komplexov.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R znamená skupinu CR^1R^2 , v ktorej R^1 je vodík a R^2 znamená skupinu $-CH(R^6)NR^{31}R^{32}$, R^{31} je atóm vodíka a R^{32} je alkyl s 2 až 6 atómami uhlíka alebo alkyloarylová skupina s 2 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, sa môžu pripraviť pôsobením aldehydu R^aCHO , kde R^a je alkyl alebo $-alk-Ar$ na zlúčeninu všeobecného vzorca I, pre ktorú R znamená skupinu CR^1R^2 , kde R^1 je atóm vodíka a R^2 znamená skupinu $-CH(R^6)NR^{31}R^{32}$, R^{31} a R^{32} sú atómy vodíka.

Táto reakcia sa obvykle uskutočňuje v inertnom rozpúšťadle, ako je napríklad dichlórmétán, dichlóretán, toluén alebo tetrahydrofurán pri teplote medzi 0°C a 50°C v prítomnosti redukčného činidla, ako je triacetoxyborohydrid sodný alebo kyánborohydrid sodný.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R znamená skupinu CR^1R^2 , v ktorej R^1 je vodík a R^2 znamená skupinu $-\text{CH}(\text{R}^6)\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$, R^{31} je alkyl, Ar alebo $-\text{alk}-\text{Ar}$ skupina a R^{32} je alkyl s 2 až 6 atómami uhlíka alebo alkylarylová skupina s 2 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, sa môžu pripraviť pôsobením aldehydu R^aCHO , kde R^a je alkyl alebo $-\text{alk}-\text{Ar}$ na zlúčeninu všeobecného vzorca I, pre ktorú R znamená skupinu CR^1R^2 , kde R^1 je atóm vodíka a R^2 znamená skupinu $-\text{CH}(\text{R}^6)\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$, R^{31} je atóm vodíka a R^{32} je alkyl, Ar alebo $-\text{alk}-\text{Ar}$ skupina.

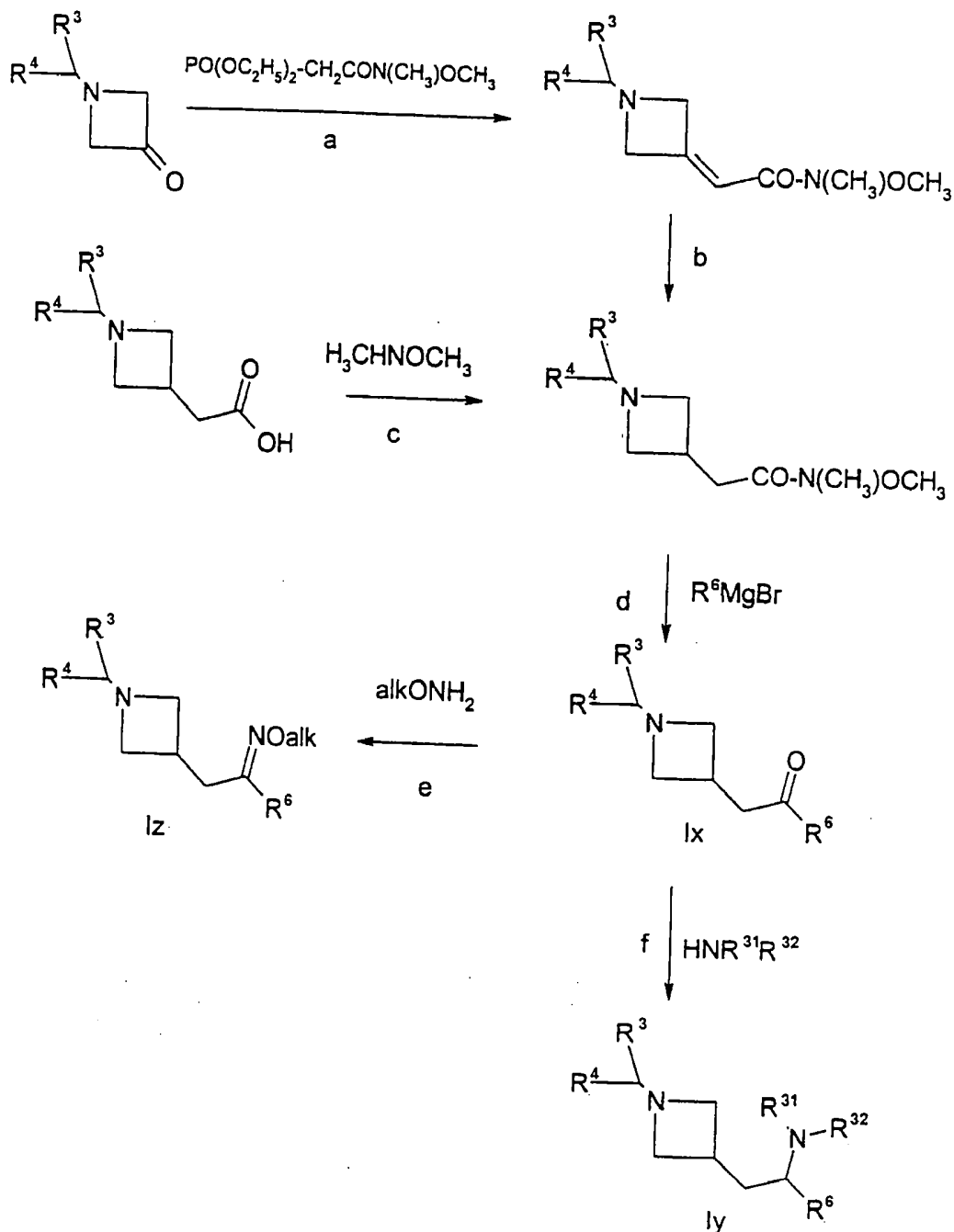
Táto reakcia sa obvykle uskutočňuje v inertnom rozpúšťadle, ako je napríklad dichlórmétán, dichlóretán, toluén alebo tetrahydrofurán pri teplote medzi 0°C a 50°C v prítomnosti redukčného činidla, ako je triacetoxyborohydrid sodný alebo kyánborohydrid sodný.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R znamená skupinu CR^1R^2 , v ktorej R^1 je vodík a R^2 znamená skupinu $-\text{CH}(\text{R}^6)\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$, R^{31} a R^{32} tvoria s atómom dusíka, ku ktorému sú viazané, heterocyklus, vybraný zo súboru, ktorý tvorí aziridiny, azetidiny, pyrrolidiny alebo piperidiny sa môžu pripraviť pôsobením dihalogenidu $\text{Hal}-(2-5\text{C})\text{alk}-\text{Hal}$ na zlúčeninu všeobecného vzorca I, kde R znamená skupinu CR^1R^2 , kde R^1 je atóm vodíka a R^2 znamená skupinu $-\text{CH}(\text{R}^6)\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$, kde R^{31} a R^{32} sú atómy vodíka.

Táto reakcia sa uskutočňuje v inertnom polárnom rozpúšťadle, ako je acetonitril, tetrahydrofurán alebo dimetylformamid, v prítomnosti organickej alebo anorganickej zásady (uhličitan alkalického kovu (napríklad sodíka alebo draslíka), trialkylamín (napríklad trietylamin alebo dimetylaminopyridín)), pri teplote medzi 0°C a teplotou varu rozpúšťadla, prípadne v prítomnosti

paládia alebo jeho komplexov.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R znamená skupinu CR^1R^2 , v ktorej R^1 je atóm vodíka a R^2 znamená skupinu $-CH_2-COR^6$, $-CH_2-CH(R^6)-NR^{31}R^{32}$ alebo $-CH_2-C(=NOalk)R^6$ sa môžu pripraviť podľa nasledujúcej reakčnej schémy:



V týchto vzorcoch majú R^3 , R^4 , R^6 , R^{31} a R^{32} rovnaké významy ako vo všeobecnom vzorci I a alk znamená akúkoľvek alkylovú skupinu.

Stupeň a sa obvykle uskutočňuje v rozpúšťadle, ako je tetrahydrofurán, pri teplote medzi 20°C a teplotou varu reakčného prostredia.

Stupeň b sa obvykle uskutočňuje v inertnom prostredí, ako je alifatický alkohol (napríklad metanol), chlórované rozpúšťadlo (chloroform alebo dichlórmétán) alebo zmes týchto rozpúšťadiel, v prítomnosti redukčného činidla, ako je NaBH₄, pri teplote medzi 0°C a teplotou varu reakčného prostredia.

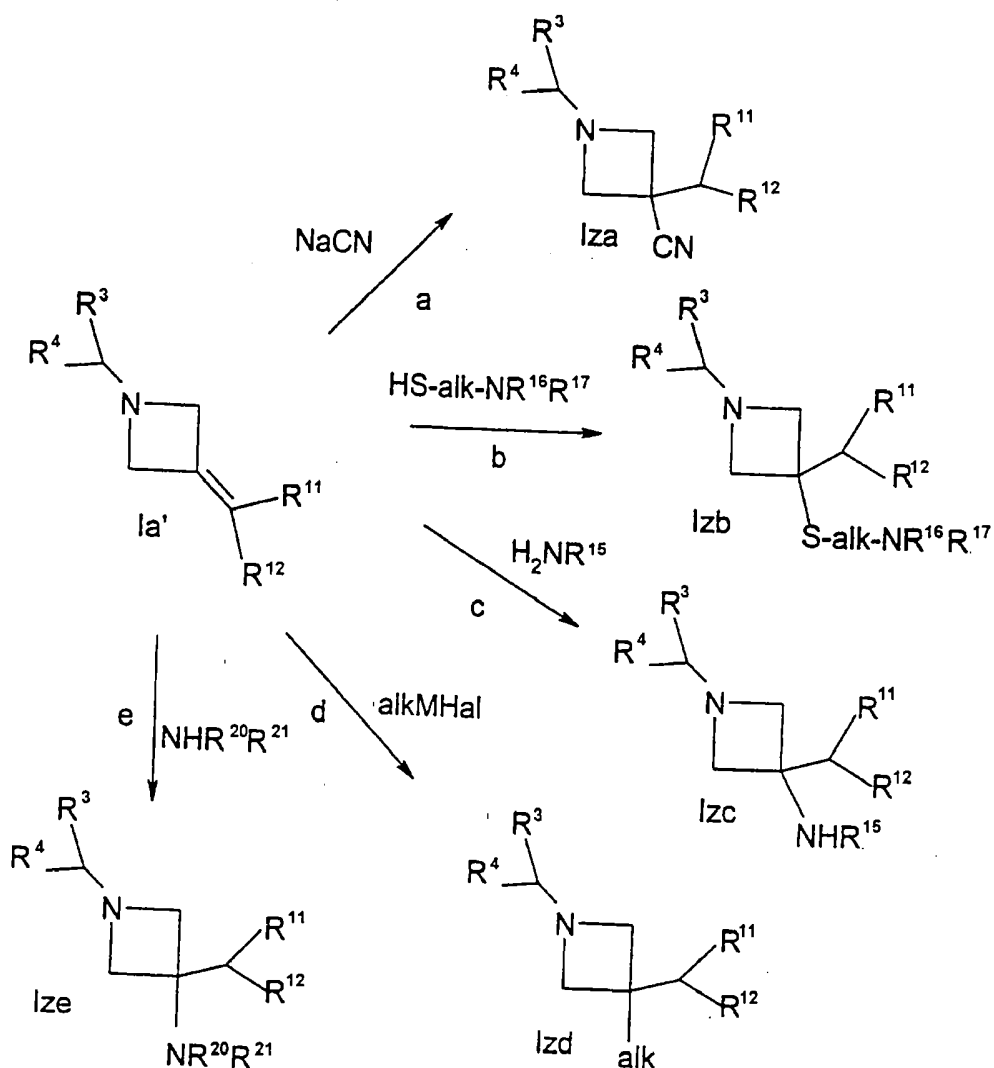
Stupeň c sa uskutočňuje akoukoľvek metódou, ktorá je odborníkovi známa a ktorá umožňuje previesť kyselinu alebo jej reaktívny derivát na karboxamid, bez toho aby došlo k pôsobeniu na zvyšok molekuly a najmä vhodnými metódami opísanými skôr.

Stupeň d sa obvykle uskutočňuje v inertnom rozpúšťadle, ako je éter, ako je tetrahydrofurán, pri teplote asi 0°C. Organo-horečnaté zlúčeniny sa pripravujú podľa metód, ktoré sú odborníkovi známe, ako sú tie, ktoré sú opísané v príkladoch.

Stupeň e sa obvykle uskutočňuje v inertnom rozpúšťadle, ako je alifatický alkohol s 1 až 4 atómami uhlíka, v prítomnosti octanu sodného, pri teplote medzi 20°C a teplotou varu reakčného prostredia.

Stupeň f sa uskutočňuje v inertnom rozpúšťadle ako je chlórované rozpúšťadlo (napríklad dichlórmétán alebo dichlóretán), v prítomnosti redukčného činidla, ako je triacetoxyborohydrid sodný, pri teplote medzi 0°C a 70°C.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R znamená skupinu CR¹R², v ktorej R¹ je kyanoskupina, -S-alk-NR¹⁶R¹⁷, -NHR¹⁵, alkyl alebo -NR²⁰R²¹ skupina a R² znamená skupinu -C(R⁸)(R¹¹)(R¹²), kde R⁸ je atóm vodíka, sa môžu pripraviť podľa nasledujúcej reakčnej schémy:



V týchto vzorcoch R^3 , R^4 , R^{11} , R^{12} , R^{15} , R^{16} a R^{17} majú rovnaké významy ako vo všeobecnom vzorci I, alk znamená alkylovú skupinu, Hal znamená atóm halogénu a M znamená kov, výhodne meď.

Stupeň a sa výhodne uskutočňuje v polárnom rozpúšťadle, ako je dimetylsulfoxid, pri teplote medzi 20 a 50°C.

Stupeň b sa výhodne uskutočňuje v inertnom rozpúšťadle, ako je dimetylsulfoxid, tetrahydrofurán alebo acetonitril, v prítomnosti zásady, ako je uhličitan alkalického kovu (napríklad uhličitan draselný) alebo hydroxid amónny, pri teplote medzi 20°C a teplotou varu reakčného prostredia.

Stupeň c sa výhodne uskutočňuje v inertnom rozpúšťadle, ako je dimetylsulfoxid, tetrahydrofurán alebo acetonitril, v prítom-

nosti zásady, ako je uhličitan alkalického kovu (napríklad uhličitan draselný) alebo hydroxid amónny, pri teplote medzi 20°C a teplotou varu reakčného prostredia.

Stupeň d sa výhodne uskutočňuje v inertnom rozpúšťadle, ako je éter (etyléter) alebo tetrahydrofurán, pri teplote medzi -78°C a 20°C.

Stupeň e sa výhodne uskutočňuje v inertnom rozpúšťadle, ako je dimetylsulfoxid, tetrahydrofurán, acetonitril, dichlórmétán alebo dichlóretán, v prítomnosti zásady, ako je uhličitan alkalického kovu (napríklad uhličitan draselný) alebo hydroxid amónny, pri teplote medzi 20°C a teplotou varu reakčného prostredia.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R znamená skupinu CR^1R^2 , v ktorej R^1 znamená skupinu $-alk-NR^{18}R^{19}$, R^{18} a R^{19} znamenajú atóm vodíka, sa môžu pripraviť redukciou zodpovedajúcej zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R znamená skupinu CR^1R^2 , v ktorej R^1 znamená kyánovú skupinu.

Táto reakcia sa obvykle uskutočňuje v inertnom rozpúšťadle, ako je tetrahydrofurán, etyléter alebo toluén, pri teplote medzi 0°C a teplotou varu reakčného prostredia, v prítomnosti redukčného činidla, ako je alumíniumhydrid.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R znamená skupinu CR^1R^2 , v ktorej R^1 znamená skupinu $-alk-NR^{18}R^{19}$, R^{18} znamená atóm vodíka a R^{19} znamená cykloalkylovú skupinu, cykloalkylalkylovú skupinu, cykloalkylkarbonylovú skupinu, $-SO_2alk$, $-CO-NHalk$ alebo $-COOalk$ skupinu, sa môžu pripraviť pôsobením halogenidu $HalR^{19}$, kde Hal znamená atóm halogénu, na zlúčeninu všeobecného vzorca I, kde R znamená skupinu CR^1R^2 , v ktorej R^1 znamená skupinu $-alk-NR^{18}R^{19}$, kde R^{18} a R^{19} znamenajú atóm vodíka.

Táto reakcia sa uskutočňuje v inertnom polárnom rozpúšťadle, ako je acetonitril, tetrahydrofurán alebo dimetylformamid, v prítomnosti organickej alebo anorganickej zásady (uhličitan

alkalického kovu (napríklad sodíka alebo draslíka), trialkylamín (napríklad trietylamin alebo dimetylaminopyridín)), pri teplote medzi 0°C a teplotou varu rozpúšťadla, prípadne v prítomnosti paládia alebo jeho komplexov.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R znamená skupinu CR^1R^2 , v ktorej R^1 znamená skupinu $-alk-NR^{18}R^{19}$, R^{18} znamená alkylovú skupinu a R^{19} znamená cykloalkylovú skupinu, cykloalkylalkylovú skupinu, cykloalkylkarbonylovú skupinu, $-SO_2alk$, $-CO-NHalk$ alebo $-COOalk$ skupinu, sa môžu pripraviť pôsobením alkylhalogenidu na zlúčeninu všeobecného vzorca I, kde R znamená skupinu CR^1R^2 , v ktorej R^1 znamená skupinu $-alk-NR^{18}R^{19}$, kde R^{18} znamená atóm vodíka a R^{19} znamená cykloalkylovú skupinu, cykloalkylalkylovú skupinu, cykloalkylkarbonylovú skupinu, $-SO_2alk$, $-CO-NHalk$ alebo $-COOalk$ skupinu.

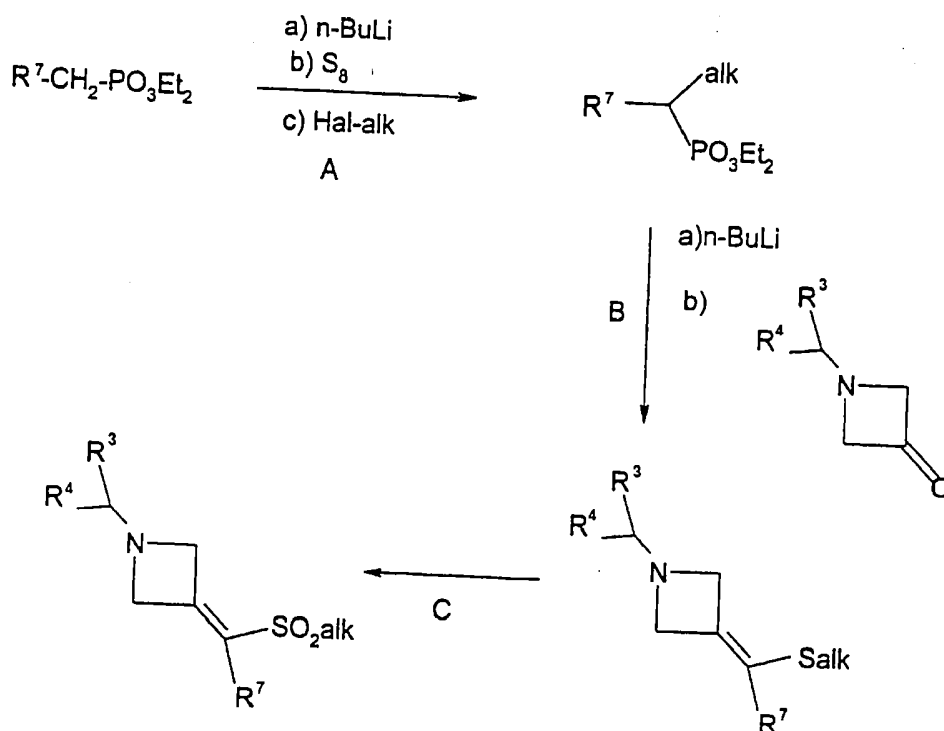
Táto reakcia sa uskutočňuje v inertnom polárnom rozpúšťadle, ako je acetonitril, tetrahydrofurán alebo dimetylformamid, v prítomnosti organickej alebo anorganickej zásady (uhličitan alkalického kovu (napríklad sodíka alebo draslíka), trialkylamín (napríklad trietylamin alebo dimetylaminopyridín)), pri teplote medzi 0°C a teplotou varu rozpúšťadla, prípadne v prítomnosti paládia alebo jeho komplexov.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R znamená skupinu CR^1R^2 , v ktorej R^1 znamená atóm vodíka a R^2 znamená skupinu $-C(R^8)(R^9)(R^{10})$ alebo $-C(R^8)(R^{11})(R^{12})$ alebo R^1 znamená alkylovú skupinu, $NH-R^{15}$, kyanoskupinu, $-S-alk-NR^{16}R^{17}$, $-alk-NR^{18}R^{19}$ alebo $-NR^{20}R^{21}$ skupinu a R^2 znamená skupinu $-C(R^8)(R^{11})(R^{12})$ a R^8 znamená alkylovú skupinu sa môžu pripraviť alkyláciou zodpovedajúcej zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R^8 je atóm vodíka.

Táto reakcia sa výhodne uskutočňuje zásadou, ako je hydrid alkalického kovu (napríklad hydrid sodný), amid alkalického kovu (napríklad amid sodný) alebo organokovový derivát, v inertnom rozpúšťadle, ako je alifatický éter (etyléter) alebo tetrahydrofurán, pri teplote medzi -78°C a 30°C, alkylačným činidlom, ako

je alkylhalogenid alebo alkylsulfonát.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R znamená skupinu $-C=C(R^7)SO_2alk$ sa môžu tiež pripraviť podľa nasledujúcej reakčnej schémy:



V týchto vzorcoch, R^3 , R^4 a R^7 majú rovnaké významy ako vo všeobecnom vzorci I, alk znamená alkylovú skupinu a Hal znamená atóm halogénu.

Reakcia A sa obvykle uskutočňuje v inertnom rozpúšťadle, ako je éter (napríklad etyléter), v prítomnosti silnej zásady, ako je *terc*-butyllítium alebo *n*-butyllítium, pri teplote medzi $-70^\circ C$ a $-50^\circ C$, a potom adíciou síry a potom alkylhalogenidu (napríklad jodidu alebo bromidu).

Reakcia B sa obvykle uskutočňuje v inertnom rozpúšťadle, ako je éter (napríklad tetrahydrofurán), v prítomnosti silnej zásady, ako je *terc*-butyllítium alebo *n*-butyllítium, pri teplote medzi $-70^\circ C$ a $-50^\circ C$, a potom adíciou azetidín-3-ónu a úpravou teploty na teplotu miestnosti a hydrolýzou.

Reakcia C sa uskutočňuje akoukoľvek známou metódou, pri ktorej sa oxiduje derivát obsahujúci síru bez toho, aby došlo k pôsobeniu na zvyšok molekuly, ako je opísané skôr.

Je potrebné uviesť, že pre odborníka môže byť nevyhnutné pri uskutočnení postupov podľa vynálezu zaviesť skupiny, chrániace amino, hydroxylové alebo karboxylové funkčné skupiny, aby nedochádzalo k vedľajším reakciám. Tieto skupiny sú také, ktoré sa môžu odstrániť bez toho, aby sa ovplyvnil zvyšok molekuly. Ako príklady takých skupín chrániacich aminoskupinu sa uvádzajú *tert*-butyl alebo metylkarbamáty, ktoré môžu byť regenerované s použitím jódtrimetylsilánu alebo alylu s použitím paládiových katalyzátorov. Ako príklady skupín chrániacich hydroxylovú skupinu sa uvádzajú trietylsilyl a *tert*-butyldimetylsilyl, ktoré môžu byť regenerované s použitím tetrabutylamóniumfluoridu alebo alternatívne asymetrické acetály (napríklad metoxymetyl alebo tetrahydropyranyl), ktoré sa regenerujú s použitím kyseliny chlorovodíkovej. Ako skupiny chrániace karboxylové skupiny sa uvádzajú estery (napríklad alyl alebo benzyl), oxazoly a 2-alkyl-1,3-oxazolíny. Ďalšie ochranné skupiny, ktoré sa môžu použiť sú opísané v Greene T.W. a kol., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2. vydanie, 1991, John Wiley & Sons.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I sa môžu čistiť všeobecne známymi spôsobmi, napríklad kryštalizáciou, chromatografiou alebo extrakciou.

Enantioméry zlúčenín všeobecného vzorca I sa môžu získať štiepením racemátov, napríklad chromatografiou na chirálnej kolóne podľa Pirckle W.H. a kol., *Asymmetric synthesis*, diel 1, Academic Press (1983) alebo tvorbou solí alebo syntézou chirálnych prekurzorov. Diastereoizoméry sa môžu pripraviť podľa známych konvenčných metód (kryštalizáciou, chromatografiou alebo z chirálnych prekurzorov).

Zlúčeniny všeobecného vzorca I sa môžu prípadne konvertovať

na adičné soli s anorganickou alebo organickou kyselinou pôsobením takej kyseliny v organickom rozpúšťadle, ako je alkohol, ketón, éter alebo chlórované rozpúšťadlo. Tieto soli tiež tvoria časť vynálezu.

Ako príklady farmaceuticky prijateľných solí sa uvádzajú nasledujúce soli: benzénsulfonát, bromid, chlorid, citrát, etánsulfonát, fumarát, glukonát, jodát, izetionát, maleát, metánsulfonát, metylén-bis- β -oxynaftoát, nitrát, oxalát, pamoát, fosfát, salicylát, sukcinát, sulfát, vínan, teofylínacetát a *p*-toluénsulfonát.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I vykazujú výhodné farmaceutické vlastnosti. Tieto zlúčeniny vykazujú vysokú afinitu ku kanabinoidným receptorom, najmä typu CB1. Sú antagonisty receptora CB1 a sú preto užitočné pri liečbe a prevencii ochorení pôsobiacich na centrálny nervový systém, imunitný systém, kardiovaskulárny a endokrinný systém, respiračný systém, gastrointestinálne orgány a reprodukčné ochorenia (Hollister, Pharm. Rev.; 38, 1986, 1-20, Reny a Sinha, Prog. Drug Res., 36, 71-114 (1991), Consroe a Sandyk, v Marijuana/Cannabinoids, Neurobiology a Neurophysiology, 459, Murphy L. a Barthe A. Ed. CRC Press, 1992).

Zlúčeniny podľa vynálezu sa môžu využiť na liečbu alebo prevenciu psychóz, vrátane schizofrénie, úzkosti, depresie, epilepsie, neurodegenerácie, cerebrálnych a spinocerebrálnych ochorení, kognitívnych ochorení, kraniálnej traumy, napadnutia panikou, periférnej neuropatie, glaukómu, migrény, Parkinsonovej choroby, Alzheimerovej choroby, Huntingtonovej chorey, Raynaudovho syndrómu, trasenia, obsesívne-kompulzívnej choroby, senilnej demencie, ochorenia týmusu, Tourettovho syndrómu, tardívnej diskinezy, bipolárnych ochorení, rakovín, pohybových ochorení indukovaných liečivami, dystónie, endotoxemického šoku, hemoragického šoku, hypotenzie, insomnie, imunologických ochorení, násobnej sklerózy, zvracania, ochorení spojených s chuťou

(bulímia, anorexia), obezity, porúch pamäti, pri závislosti od liečiv, alkoholu alebo drog (napríklad ópíátov, barbiturátov, konopí, kokainu, amfetamínu, fencyklidu, halucinogénu, benzodiazepínu), ako analgetiká alebo potencionátory analgetickej aktivity narkotických a nenarkotických liečiv. Môžu sa tiež použiť na liečbu alebo prevenciu ochorení intestinálneho traktu.

Afinita zlúčenín podľa vynálezu na *cannabis* receptory sa určila podľa metódy, ktorú opísal Kuster J.E., Stevenson J.I., Ward S.J., D'Ambra T.E., Haycock D.A. v J. Pharmacol. Exp. Ther., 264, 1352-1363 (1993).

V tomto teste je IC_{50} zlúčenín všeobecného vzorca I menšie alebo rovné 1000 nM.

Antagonistická aktivita sa ukázala modelom hypotermie indukovanej agonistom *cannabis* receptorov (CP-55940) u myši podľa metódy, ktorú opísal Pertwee R.G. v Marijuana, Harvey D.J. ed., 84 Oxford IRL Press, 263-277 (1985).

V tomto texte je DE_{50} zlúčenín všeobecného vzorca I menšie alebo rovné 50 mg/kg.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I vykazujú nízku toxicitu. Ich LD_{50} je väčšie ako 40 mg/kg subkutánnou cestou podania u myši.

Ako výhodné zlúčeniny sa uvádzajú nasledujúce zlúčeniny:

Výhodné zlúčeniny všeobecného vzorca I sú nasledujúce:

(RS)-1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)-(metylsulfonyl)metyl]azetidín,

(R)-1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)-(metylsulfonyl)metyl]azetidín,

(S)-1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)-(metylsulfonyl)metyl]azetidín,

(RS)-1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(pyrid-3-yl)-(metylsulfonyl)metyl]azetidín,

(R)-1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(pyrid-3-yl)-(metylsulfonyl)metyl]azetidín,

(S)-1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(pyrid-3-yl)-(metylsulfonyl)metyl]azetidín,

(RS)-1-[bis(3-fluórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)-metylsulfonylemetyl]azetidín,

(R)-1-[bis(3-fluórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)-metylsulfonylemetyl]azetidín,

(S)-1-[bis(3-fluórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)-metylsulfonylemetyl]azetidín,

1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-(RS)-{[3-azetidín-1-yl-fenyl]-metylsulfonylemetyl}azetidín,

1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-(R)-{[3-azetidín-1-ylfenyl]metylsulfonylemetyl}azetidín,

1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-(S)-{[3-azetidín-1-ylfenyl]metylsulfonylemetyl}azetidín,

(RS)-1-[3-({1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-yl}-metylsulfonylemetyl)fenyl]pyrolidín,

(R)-1-[3-({1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-yl}-metylsulfonylemetyl)fenyl]pyrolidín,

(S)-1-[3-({1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-yl}-metylsulfonylemetyl)fenyl]pyrolidín,

(RS)-N-[3-({1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-yl}metylsulfonylmetyl)fenyl]-N-metylamin,

(R)-N-[3-({1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-yl}metylsulfonylmetyl)fenyl]-N-metylamin,

(S)-N-[3-({1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-yl}metylsulfonylmetyl)fenyl]-N-metylamin,

(RS)-1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-bistrifluórmetyl)fenyl]-metylsulfonylmetyl]azetidín,

(R)-1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-bistrifluórmetyl)fenyl]-metylsulfonylmetyl]azetidín,

(S)-1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-bistrifluórmetyl)fenyl]-metylsulfonylmetyl]azetidín,

1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-(fenylsulfonylmetyl)azetidín,

(RS)-1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl]-3-metylazetidín,

(R)-1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl]-3-metylazetidín,

(S)-1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl]-3-metylazetidín,

(RS)-2-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-yl}-2-(3,5-difluórfenyl)-N-cyklohexylacetamid,

(R)-2-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-yl}-2-(3,5-difluórfenyl)-N-cyklohexylacetamid,

(S)-2-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-yl}-2-(3,5-difluórfenyl)-N-cyklohexylacetamid,

fenyl)-N-cyklohexylacetamid,

(RS)-2-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-yl}-2-(3,5-difluórfenyl)-N-izobutylacetamid,

(R)-2-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-yl}-2-(3,5-difluórfenyl)-N-izobutylacetamid,

(S)-2-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-yl}-2-(3,5-difluórfenyl)-N-izobutylacetamid,

(RS)-2-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-yl}-2-(3,5-difluórfenyl)-N-cyklopropylmetylacetamid,

(R)-2-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-yl}-2-(3,5-difluórfenyl)-N-cyklopropylmetylacetamid,

(S)-2-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-yl}-2-(3,5-difluórfenyl)-N-cyklopropylmetylacetamid,

(RS)-2-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-yl}-2-(3,5-difluórfenyl)-N-izopropylacetamid,

(R)-2-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-yl}-2-(3,5-difluórfenyl)-N-izopropylacetamid,

(S)-2-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-yl}-2-(3,5-difluórfenyl)-N-izopropylacetamid,

(RS)-1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[1-(3,5-difluórfenyl)-1-metylsulfonyl]azetidín,

(R)-1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[1-(3,5-difluórfenyl)-1-metylsulfonyl]azetidín,

(S)-1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[1-(3,5-difluórfenyl)-1-metyl-

sulfonylmethyl]azetidín,

(RS)-1-[bis(4-fluórfenyl)methyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)methylsulfonylmethyl]azetidín,

(R)-1-[bis(4-fluórfenyl)methyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)methylsulfonylmethyl]azetidín,

(S)-1-[bis(4-fluórfenyl)methyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)methylsulfonylmethyl]azetidín,

(RS)-{1-[(3-pyridyl)-(4-chlórfenyl)methyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)-methylsulfonylmethyl]azetidín,

(SS)-{1-[(3-pyridyl)-(4-chlórfenyl)methyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)-methylsulfonylmethyl]azetidín,

(RR)-{1-[(3-pyridyl)-(4-chlórfenyl)methyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)-methylsulfonylmethyl]azetidín,

(SR)-{1-[(3-pyridyl)-(4-chlórfenyl)methyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)-methylsulfonylmethyl]azetidín,

(RS)-{1-[(4-pyridyl)-(4-chlórfenyl)methyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)-methylsulfonylmethyl]azetidín,

(SS)-{1-[(4-pyridyl)-(4-chlórfenyl)methyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)-methylsulfonylmethyl]azetidín,

(RR)-{1-[(4-pyridyl)-(4-chlórfenyl)methyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)-methylsulfonylmethyl]azetidín,

(SR)-{1-[(4-pyridyl)-(4-chlórfenyl)methyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)-methylsulfonylmethyl]azetidín,

(RS)-5-((4-chlórfenyl)-(3-[(3,5-difluórfenyl)methylsulfonylmethyl]azetidín-1-yl)methyl)pyrimidín,

(SR)-5-((4-chlórfenyl)-{3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl]azetidin-1-yl)metyl)pyrimidín,

(RR)-5-((4-chlórfenyl)-{3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl]azetidin-1-yl)metyl)pyrimidín,

(SS)-5-((4-chlórfenyl)-{3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl]azetidin-1-yl)metyl)pyrimidín,

(SS)-{1-[(2-chlóropyrid-5-yl)-(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl]azetidín,

(RR)-{1-[(2-chlóropyrid-5-yl)-(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl]azetidín,

(RS)-{1-[(2-chlóropyrid-5-yl)-(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl]azetidín,

(SR)-{1-[(2-chlóropyrid-5-yl)-(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl]azetidín,

ich optické izoméry a ich farmaceuticky prijateľné soli.

Nasledujúce príklady ilustrujú predložený vynález:

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

(RS)-1-[Bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)(metylsulfonylmetyl)azetidín sa môže pripraviť z 1,0 g 1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)(metylsulfonyl)metylén]azetidínu v 40 cm³ metanolu, ku ktorému sa pridá 96 mg borohydridu sodného a zmes sa mieša 3 hodiny pri teplote 20°C. Potom sa pridá 100 cm³ dichlórmétanu, reakčná zmes sa premyje dvakrát 50 cm³ vody a suší sa nad síranom horečnatým, filtruje sa a koncentruje

sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Surový produkt sa chromatografuje na stĺpci silikagélu (veľkosť častíc 0,063-0,200 mm, výška 6 cm, priemer 3 cm, eluovaním pod tlakom argónu 0,08 MPa s dichlórmetánom a potom zmesou dichlórmetánu + 1% metanolu a odoberú sa 80 cm³ frakcie. Frakcie 13 až 15 sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získa sa 0,55 g bielej pevnej látky, ktorá sa preniesie do 50 cm³ diizopropyléteru, filtruje sa a suší, pričom sa získa 0,47 g (RS)-1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)(metylsulfonyl)metyl]azetidínu vo forme bielej pevnej látky. [¹H NMR spektrum (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆ za pridania niekoľkých kvapiek CD₃COOD d₄, pri teplote 353 K, δ v ppm) : 2,46 (t, J = 7,5 Hz : 1H); 2,77 (s : 3H); 3,15 (mt : 2H); 3,40 (mt : 1H); 3,49 (široký t, J = 7,5 Hz : 1H); 4,46 (s : 1H); 4,81 (d, J = 9 Hz : 1H); od 7,05 do 7,20 (mt : 3H); od 7,15 do 7,45 (mt : 8H)].

1-[Bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)(metylsulfonyl)metylén]azetidín se môže pripraviť podľa dvoch metód:

Metóda 1

0,65 cm³ metylsulfonylchloridu se pridá k roztoku 2,94 g 1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)(metylsulfonyl)-metyl-(RS)]azetidín-3-olu v 250 cm³ dichlórmetánu pri teplote 22°C a potom sa pridá v malých dávkach v priebehu 15 minút 2,42 g 4-dimetylaminopyridínu; oranžový roztok sa mieša 2 hodiny pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa premyje trikrát 150 cm³ destilovanej vody a raz 150 cm³ nasýteného roztoku chloridu sodného, potom sa suší síranom horečnatým, filtruje sa a koncentruje sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získaný zvyšok sa chromatografuje na silikagéllovej kolóne (veľkosť častíc 0,04 - 0,06 mm, priemer 5,5 cm, výška 15 cm) pod tlakom argónu 0,05 MPa, zmesou etylacetátu a cyklohexánu (1/9, objemovo) ako eluenta a zberajú sa 70 cm³ frakcie. Frakcie 16 až 36 sa spoja a potom sa koncentrujú do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získa sa 1,86 g bielej peny, ktorá kryštalizuje z izopropyléteru

a tak sa získa pevná látka, topiaca sa pri 190°C. Rekryštalizáciou zo 45 cm³ etanolu sa získa 1,08 g 1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)(metylsulfonyl)metylén]azetidínu topiaceho sa pri 206°C [NMR spektrum v DMSO-d₆, T=300K, δ v ppm (300 MHz) : 3,00 (3H, s, SCH₃), 3,87 (2H, s, NCH₂), 4,20 (2H, s, NCH₂), 4,75 (1H, s, NCH), 7,15 (2H, d, J=8Hz, 2CH arom.), 7,30 (5H, m, 5CH arom.), 7,45 (4H, d, J=7Hz, 4CH arom.)].

6,75 g hydrochloridu 3-[(3,5-difluórfenyl)(metylsulfonyl)metyl-(RS)]azetidín-3-olu sa pridá k roztoku 6,8 g bis(4-chlórfenyl)brómmetánu v 300 cm³ acetonitrilu a potom sa pridá 2,97 g uhličitanu draselného. Reakčná zmes sa zahrieva 1 hodinu pri spätnom toku, ochladí sa na teplotu miestnosti, filtruje sa a koncentruje sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získaný zvyšok sa chromatografuje na silikagélovej kolóne (veľkosť častíc 0,04 - 0,06 mm, priemer 8,5 cm, výška 22 cm) pod tlakom argónu 0,05 MPa, zmesou etylacetátu a cyklohexánu (25/75, objemovo) ako eluenta a zbierajú sa 250 cm³ frakcie. Frakcie 11 až 48 sa spoja a potom sa odparia do sucha za zníženého tlaku. Získa sa 5,3 g 1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonyl)-metyl-(RS)]azetidín-3-olu. [¹H NMR spektrum (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ v ppm) : 2,00 (s : 3H); 2,94 (s : 3H); 3,25 (mt : 2H); 3,48 (d, J = 9Hz : 1H); 3,80 (d, J = 9 Hz : 1H); 4,54 (s : 1H); 5,34 (s : 1H); 7,15 (d, J = 8,5 Hz : 2H); od 7,20 do 7,40 (mt : 8H); 7,50 (široký t, J = 9 Hz : 1H)].

Bis(4-chlórfenyl)brómmetán sa môže pripraviť podľa postupu, ktorý opísal Bachmann W.E., J. Am. Chem. Soc., 2135 (1933).

Hydrochlorid 3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonyl)metyl-(RS)]azetidín-3-olu sa môže získať nasledujúcim spôsobom: 160 cm³ 6,2 N roztoku kyseliny chlorovodíkovej v dioxáne sa pridá k roztoku 37 g 3-[(3,5-difluórfenyl)(metylsulfonyl)metyl-(RS)]-1-(vinyl oxykarbonyl)azetidín-3-olu v 160 cm³ dioxánu. Po 16 hodinách pri teplote miestnosti sa reakčná zmes koncentruje do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získaný zvyšok sa preniesie do 320 cm³

etanolu, zmes sa zahrieva 1 hodinu pri spätnom toku a ochladí sa v ľadovom kúpeli. Pevná látka sa odfiltruje, premyje sa etylacetátom a suší sa pri 40°C za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získa sa 29,85 g bielych kryštálov, ktorých teplota topenia je väčšia ako 260°C.

3-[(3,5-difluórfenyl)(metylsulfonyl)metyl-(RS)]-1-(vinyloxykarbonyl)azetidin-3-ol sa môže získať nasledujúcim spôsobom: roztok 14 cm³ vinylchlórformiátu v 35 cm³ dichlórmetánu sa pridá pri 5°C k roztoku 60,18 g 1-benzhydryl-3-[(3,5-difluórfenyl)(metylsulfonyl)metyl-(RS)]azetidin-3-olu v 100 cm³ dichlórmetánu. Po 20 hodinách pri teplote miestnosti sa reakčná zmes koncentruje do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získaný zvyšok sa chromatografuje na silikagélovej kolóne (veľkosť častíc 0,04 - 0,06 mm, priemer 11 cm, výška 32 cm), pod tlakom argónu 0,05 MPa, zmesou etylacetátu a cyklohexánu (objemovo, 3/7) ako eluenta a zbierajú sa 1000 cm³ frakcie. Frakcie 8 až 18 sa spoja a koncentrujú sa za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získa sa 37 g 3-[(3,5-difluórfenyl)(metylsulfonyl)metyl-(RS)]-1-(vinyloxykarbonyl)azetidin-3-olu vo forme bielych kryštálov, topiacich sa pri 195°C.

1-Benzhydryl-3-[(3,5-difluórfenyl)(metylsulfonyl)metyl-(RS)]azetidin-3-ol sa môže získať nasledujúcim spôsobom: 29 cm³ 1,6 N *n*-butyllítia v hexáne sa pridá k roztoku 6,73 cm³ diizopropylamínu v 110 cm³ tetrahydrofuránu pod atmosférou argónu a zmes sa ochladí na -70°C. Po 30 minútach sa pridá zmes 8,7 g 3,5-difluórbenzylmetylsulfónu v 200 cm³ tetrahydrofuránu a miešanie sa udržiava 45 minút pri teplote -70°C. Potom sa pridá 10 g 1-benzhydrylazetidin-3-ónu rozpusteného v 60 cm³ tetrahydrofuránu a zmes sa mieša 20 minút, pričom sa teplota vráti na teplotu miestnosti. Reakčná zmes sa hydrolyzuje 400 cm³ nasýteného roztoku chloridu amónneho, extrahuje sa dichlórmetánom, premyje sa 3 krát 500 cm³ vody a potom nasýteným roztokom chloridu sodného. Organická fáza sa suší nad síranom horečnatým, filtruje sa a koncentruje do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Zvyšok (19 g) sa preniesie do izopropyléteru a nechá sa kryštalizovať.

Po filtrácii a sušení sa získa 15,35 g 1-benzhydryl-3-[(3,5-difluórfenyl)(metylsulfonyl)metyl-(RS)]azetidin-3-olu vo forme bielych kryštálov.

1-Benzhydrylazetidin-3-ón se môže pripraviť podľa metódy, ktorú opísal Katritzky A.R. a kol. v J. Heterocycl. Chem., 271 (1994).

3,5-Difluórbenzylmetylsulfón sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: vychádza sa z 33,46 g 3,5-difluórbenzylmetylsulfidu v 318 cm³ vody, 318 cm³ kyseliny octovej a 318 cm³ etanolu a pri 5°C sa pridá 129,9 g oxónu^R. Po 16 hodinách pri teplote miestnosti sa reakčná zmes zriedi dichlórmetánom, premyje sa vodou a nasýteným roztokom chloridu sodného, suší sa a filtruje a koncentruje sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa) a získa sa 35,57 g 3,5-difluórbenzylmetylsulfónu, vo forme bielych kryštálov, teplota topenia 135°C.

3,5-Difluórbenzylmetylsulfid sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: vychádza sa zo 40 g 3,5-difluórbenzylbromidu a 16,25 g metyltiolátu sodného v DMF pri 60°C. Získa sa 33,46 g 3,5-difluórbenzylmetylsulfidu vo forme žltého oleja.

Metóda 2

0,80 g drveného hydroxidu sodného sa pridá k roztoku 2,2 g 3-acetoxy-1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)(metylsulfonyl)metyl-(RS)]azetidínu v 25 cm³ dioxánu pri teplote miestnosti. Po 16 hodinách pri teplote miestnosti sa pridá 50 cm³ vody a 100 cm³ etylacetátu. Zmes sa po usadení rozdelí, organická fáza sa premyje 100 cm³ vody, suší sa nad síranom horečnatým, filtruje sa, koncentruje sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získaná biela pena sa kryštalizuje z izopropyléteru a získa sa 0,85 g pevnej látky, topiacej sa pri 190°C. Kryštalizáciou z 20 cm³ etanolu sa získa 0,70 g 1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)(metylsulfonyl)metylén]azetidínu topiaceho sa pri 205 °C.

14 cm³ 1,6 N roztoku *n*-butylítia v hexáne sa pridá pri 70°C k roztoku 4,77 g (3,5-difluórbenzyl)metylsulfónu v 70 cm³ tetrahydrofuránu pod atmosférou argónu. Po 1 hodine pri -70°C sa pridá roztok 6,8 g 1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-ónu v 30 cm³ tetrahydrofuránu a po 1 hodine sa pridá roztok 2,34 cm³ acetylchloridu v 20 cm³ tetrahydrofuránu a teplota reakčnej zmesi sa zvýši na 20°C na 1 hodinu. Pridá sa 50 cm³ vody a 200 cm³ etylacetátu. Zmes sa oddelí po usadení a organická fáza sa premyje 100 cm³ vody, 100 cm³ nasýteného roztoku chloridu sodného, suší sa nad síranom horečnatým, filtruje sa a koncentruje do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získa sa 14,4 g 3-acetoxy-1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)(metylsulfonyl)metylsulfonylmethyl-(*RS*)]azetidínu vo forme žltého oleja [¹H NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ v ppm) : 2,79 (s : 3H); 3,04 (AB, J = 9 Hz : 2H); 3,27 (d, J = 9 Hz : 1H) 3,45 (s : 1H); 3,81 (d, J = 9 Hz : 1H); 4,32 (s : 1H); 4,49 (s : 1H); 6,88 (tt, J = 9 a 2,5 Hz); od 7,20 do 7,35 (mt : 10H)].

1-[Bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-ón sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: roztok 8,1 cm³ dimetylsulfoxidu v 17,6 cm³ dichlórmétanu sa pridá k roztoku 5,0 cm³ oxalylchloridu v 75 cm³ dichlórmétanu, ochladenému na -78°C. Po 0,5 hodine sa pri -78°C pridá roztok 16,0 g 1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-olu rozpustený v 50 cm³ dichlórmétanu. Po 5 hodinách pri -78°C sa pridá po kvapkách 26,6 cm³ trietylamínu a teplota reakčnej zmesi sa vráti na teplotu miestnosti. Po 16 hodinách sa reakčná zmes premyje 4 krát 200 cm³ vody a potom 200 cm³ nasýteného roztoku chloridu sodného, suší sa nad síranom horečnatým, filtruje sa a koncentruje sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získaný zvyšok sa chromatografuje na stĺpci silikagélu (veľkosť častíc 0,04 - 0,06 mm, priemer 9,2 cm, výška 21 cm), eluovaním pod tlakom argónu 0,05 MPa zmesou etylacetátu a cyklohexánu (objemovo 40/60) ako eluenta a zbierajú sa 200 cm³ frakcie. Frakcie 15 až 25 sa spoja a koncentrujú sa za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získa sa 8,9 g 1-bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-ónu vo forme žltých

kryštálov, topiacich sa pri teplote 111°C.

1-[Bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-ol sa môže pripraviť podľa postupu, ktorý opísal Katritzky A.R. a kol., J. Heterocycl. Chem., (1994), 271, vychádzajúc z 35,5 g hydrochloridu [bis(4-chlórfenyl)metyl]amínu a 11,0 cm³ epichlórhýdrínu. Izoluje sa 9,0 g 1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-olu.

Hydrochlorid [bis(4-chlórfenyl)metyl]amínu se môže pripraviť podľa metódy, ktorú opísal Grisar M. a kol., J. Med. Chem., 885 (1973).

Príklad 2

(-)-1-[Bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)(metylsulfonyl)metyl]azetidín a (+)-1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)(metylsulfonyl)metyl]azetidín sa môžu pripraviť CLHP separáciou na chirálnej kolóne Chiralpak AS (veľkosť častíc 20 µm, výška kolóny 23 cm, priemer 6 cm) 0,52 g racemátu pripravenom v príklade 1. Eluovaním zmesou heptán/etanol (90/10) pri prietokovej rýchlosti 80 cm³/min. a po koncentrácii odobra tých frakcií do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa) sa získa 110 mg (-)-1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)(metylsulfonyl)metyl]azetidínu [α_D] = 6,3° (C = 0,5 M v metanole) vo forme bielej pevnej látky, topiacej sa pri 178°C a 134 mg (+)-1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)(metylsulfonyl)metyl]azetidínu [α_D] = +5,8° (C = 0,5 M v methanole) vo forme bielej pevnej látky, topiacej sa pri 178°C.

Príklad 3

Zmes 2 A diastereoizomérnych foriem 1-[4-[(R*)-(4-chlórfenyl)-{3-[3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl-(R)}azetidín-1-yl)metyl]benzyl]pyrolidínu a 1-[4-[(R*)-(4-chlórfenyl)-{3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl-(S)}azetidín-1-yl)metyl]benzyl]pyrolidónu sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 20 mg

borohydridu sodného sa pridá k roztoku 60 mg 1-(R*)-[4-(4-chlórfenyl)-(3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetylén]azetidín-1-yl)metyl]benzyl]pyrolidónu, A izomérskej formy, v 2 cm³ etanolu a 2 cm³ dichlórmétanu. Zmes sa mieša 20 hodín pri teplote 20°C, pridá sa 0,25 cm³ vody a 20 cm³ dichlórmétanu a zmes sa mieša a suší nad síranom horečnatým a potom sa filtruje a koncentruje do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa chromatografuje na stĺpci silikagélu (veľkosť častíc 0,063 - 0,200 mm, priemer 1 cm, výška 7 cm), eluovaním pod tlakom argónu 0,01 MPa, dichlórmétanom a potom zmesou dichlórmétanu a metanolu (95/5, objemovo) a zbierajú sa 5 cm³ frakcie. Frakcie 13 až 18 sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získa sa 38 mg zmesi 2 A diastereomérnych foriem 1-[4-[(R*)-(4-chlórfenyl)-(3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl-(R)]azetidín-1-yl)metyl]benzyl]pyrolidínu a 1-[4-[(R*)-(4-chlórfenyl)-(3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl-(S)]azetidín-1-yl)metyl]benzyl]pyrolidínu vo forme bielej peny [¹H NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ v ppm) : 1,77 (mt : 4H); od 2,40 do 2,60 (mt : 5H); 2,67 (s : 3H); od 3,10 do 3,25 (mt : 2H); 3,38 (mt : 1H); od 3,50 do 3,70 (mt : 3H); 4,24 (s : 1H); 4,25 (d, J = 11 Hz : 1H); 6,83 (široký t, J = 9 Hz : 1H); 6,94 (mt : 2H) od 7,10 do 7,35 (mt : 8H)].

1-(R*)-[4-(4-Chlórfenyl)-(3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetylén]azetidín-1-yl)metyl]benzyl]pyrolidín, izomérna forma A, sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 50 mm³ pyrolidínu sa pridá k roztoku 0,32 g 1-[(R*)-[4-(chlórmetyl)fenyl]-(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetylén]-azetidínu, izomérskej formy A, a 5 mg jodidu sodného v 10 cm³ dichlórmétanu. Zmes sa mieša 20 hodín pri teplote 20°C, pridá sa 50 mm³ pyrolidínu a zmes sa mieša 8 hodín a pridá sa znova 50 mm³ pyrolidínu a zmes sa mieša pri teplote 20°C počas 20 hodín. Reakčná zmes sa premyje vodou a potom sa organická fáza suší nad síranom horečnatým a koncentruje sa do sucha vo vákuu (2,7 kPa). Zvyšok sa chromatografuje na stĺpci silikagélu (veľkosť častíc

0,06-0,200 mm, priemer 1,2 cm, výška 30 cm), eluovaním pod tlakom argónu 0,01 MPa dichlórmetánom a potom zmesou dichlórmetánu a metanolu (97,5/2,5, objemovo) a zbierajú sa 3 cm³ frakcie. Frakcie 12 až 40 sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získa sa 0,18 g 1-(R*)-[4-(4-chlórfenyl)-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetylén]azetidín-1-yl)metyl)benzyl]pyrolidínu, izomérna forma A, vo forme bielej peny [α]²⁰_{365nm} = -22,5° +/- 0,7 (c = 0,5%; dichlórmetán) [¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, δ v ppm) : 1,78 (mt : 4H); 2,51 (mt : 4H); 2,81 (s : 3H); 3,58 (s : 2H); 3,84 (mt : 2H); 4,33 (mt : 2H); 4,50 (2 : 1H); 6,84 (tt, J = 9 a 2,5 Hz : 1H); 6,98 (mt : 2H); od 7,20 do 7,40 (mt : 8H)].

1-((R*)-[4-Chlórmetyl)fenyl]-(4-chlórfenyl)metyl)-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetylén]azetidín, izomérna forma A, sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 12,4 cm³ metylsulfonylchloridu se pridá k roztoku 28,0 g zmesi dvoch diastereoizomérov (formy A) 1-((R*)-[4-chlórmetyl)fenyl]-(4-chlórfenyl)metyl)-3-[(R)-(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl)]azetidín-3-olu a 1-((R*)-[4-chlórmetyl)fenyl]-(4-chlórfenyl)metyl)-3-[(S)-(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl)]azetidín-3-olu a 32 g 4-dimetylaminopyridínu v 500 cm³ dichlórmetánu. Zmes sa mieša jednu hodinu pri 10°C a potom jednu hodinu pri 20°C, reakčná zmes sa premyje 500 cm³ vody, organická fáza sa suší nad síranom horečnatým a koncentruje sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa chromatografuje na stĺpci silikagélu (veľkosť častíc 0,06 - 0,200 mm, priemer 6 cm, výška 30 cm), eluovaním pod tlakom argónu 0,02 MPa dichlórmetánom a zbierajú sa 250 cm³ frakcie. Frakcie 9 až 25 sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získa sa 6,3 g 1-((R*)-[4-(chlórmetyl)fenyl]-(4-chlórfenyl)metyl)-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetylén]azetidínu, izomérna forma A, vo forme bielej peny.

Zmes 2 diastereoizomérov (formy A) 1-((R*)-[4-chlórmetyl)fenyl]-(4-chlórfenyl)metyl)-3-[(R)-(3,5-difluórfenyl)metylsulfo-

nylmetyl)]azetidin-3-olu a 1-((R*)-[4-chlórmetyl]fenyl)[4-(chlórphenyl)metyl]-3-[(S)-(3,5-difluórphenyl)metylsulfonylmetyl)]azetidin-3-olu sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 6 cm³ tionylchloridu sa pridá k roztoku 0,20 g zmesi 2 diastereoizomérov (formy A) 1-((R*)-(4-chlórphenyl)[4-(hydroxymetyl)fenyl]metyl)-3-[(R)-(3,5-difluórphenyl)metylsulfonylmetyl)]azetidin-3-olu a 1-((R*)-(4-chlórphenyl)[4-(hydroxymetyl)fenyl]metyl)-3-[(S)-(3,5-difluórphenyl)metylsulfonylmetyl)]azetidin-3-olu v 10 cm³ dichlórmetánu. Zmes sa mieša 20 hodín pri teplote 20°C, k reakčnej zmesi sa pridá 5 cm³ nasýteného vodného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného a zmes sa mieša 15 minút. Zmes sa oddelí po usadení, organická fáza sa premyje vodou, suší sa nad síranom horečnatým a koncentruje sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa chromatografuje na stĺpci silikagélu (veľkosť častíc 0,04 - 0,06 mm, priemer 1 cm, výška 20 cm), eluovaním pod tlakom argónu 0,02 MPa zmesou cyklohexánu a etylacetátu (75/25, objemovo) a zbierajú sa 20 cm³ frakcie. Frakcie 4 až 7 sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získa sa 0,17 g zmesi 2 diastereoizomérov (formy A) 1-((R*)-[4-(chlórmetyl)fenyl]-[4-chlórphenyl)metyl]-3-[(R)-(3,5-difluórphenyl)metylsulfonylmetyl)]azetidin-3-olu a 1-((R*)-[4-(chlórmetyl)fenyl]-[4-chlórphenyl)metyl]-3-[(S)-(3,5-difluórphenyl)metylsulfonylmetyl)]azetidin-3-olu, vo forme bielej peny.

Zmes 2 diastereoizomérov (formy A) 1-((R*)-(4-chlórphenyl)[4-(hydroxymetyl)fenyl]metyl)-3-[(R)-(3,5-difluórphenyl)metylsulfonylmetyl)]azetidin-3-olu a 1-((R*)-(4-chlórphenyl)[4-(hydroxymetyl)fenyl]metyl)-3-[(S)-(3,5-difluórphenyl)metylsulfonylmetyl)]azetidin-3-olu sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 1,6 cm³ 1,5 M roztoku diizobutylalumíniumhydridu v toluéne sa pridá k roztoku, udržiavanému pod argónom a chladenému na -30°C, 0,58 g zmesi 2 diastereoizomérov (formy A) 3-acetoxy-1-((R*)-(4-chlórphenyl)[4-(metoxykarbonyl)fenyl]metyl)-3-[(R)-(3,5-difluórphenyl)metylsulfonylmetyl)]azetidínu a 3-acetoxy-1-((R*)-(4-chlórphenyl)[4-(metoxykarbonyl)fenyl]metyl)-3-[(S)-(3,5-difluórphenyl)me-

tylsulfonylmetyl)]azetidínu, v 10 cm³ bezvodého toluénu. Po 15 minútovom miešaní pri teplote -30°C sa znova pridá 1,0 cm³ rovnakého hydridového roztoku a teplota zmesi sa vráti na teplotu 0°C. Zmes sa mieša 30 minút a potom sa pridá 3,0 cm³ vody a 6 cm³ 1 N hydroxidu sodného a zmes sa extrahuje s 25 cm³ dichlórmetánu. Organická fáza sa premyje 5 cm³ vody, 5 cm³ soľanky a suší sa nad síranom horečnatým a koncentruje sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa chromatografuje na stĺpci silikagélu (veľkosť častíc 0,06 - 0,200 mm, priemer 1,2 cm, výška 30 cm), eluovaním pod tlakom argónu 0,01 MPa zmesou cyklohexánu a etylacetátu (50/50, objemovo) a zbierajú sa 30 cm³ frakcie. Frakcie 4 až 12 sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získa sa 0,42 g zmesi 2 diastereoizomérov (formy A) 1-((R*)-(4-chlórfenyl)[4-(hydroxymetyl)fenyl]metyl)-3-[(R)-(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl)]azetidin-3-olu a 1-((R*)-(4-chlórfenyl)[4-(hydroxymetyl)fenyl]metyl)-3-[(S)-(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl)]azetidin-3-olu, vo forme bieleho laku.

Zmes 2 diastereoizomérov (formy A) 3-acetoxy-1-((R*)-(4-chlórfenyl)[4-(metoxykarbonyl)fenyl]metyl)-3-[(R)-(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl)]azetidínu a 3-acetoxy-1-((R*)-(4-chlórfenyl)[4-(metoxykarbonyl)fenyl]metyl)-3-[(S)-(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl)]azetidínu sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 3 cm³ 1,6 N roztoku *n*-butyllítia v hexáne sa pridá v priebehu 5 minút pod argónom k roztoku, ochladenému na -60°C, 1,0 g (3,5-difluórbenzyl)metylsulfónu v 30 cm³ tetrahydrofuránu. Zmes sa mieša 1 hodinu pri teplote -60°C a potom 30 minút pri -30°C, a k tejto zmesi sa pridá po kvapkách roztok, vopred ochladený na -60°C, 1,45 g 1-((R*)-(4-chlórfenyl)[4-(metoxykarbonyl)fenyl]metyl)azetidin-3-ónu, izoméru A, v 15 cm³ tetrahydrofuránu. Zmes sa mieša 30 minút pri -60°C a potom 30 minút pri -30°C a k reakčnej zmesi sa pridá 0,43 cm³ acetylchloridu a teplota zmesi sa vráti na 0°C. Potom sa pridá za miešania 40 cm³ vody a 40 cm³ dichlórmetánu a teplota zmesi sa vráti

na teplotu miestnosti a zmes sa oddelí po státí. Organická fáza sa premyje 20 cm³ vody a potom sa suší nad síranom horečnatým, filtruje sa a koncentruje do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa chromatografuje na stĺpci silikagélu (veľkosť častíc 0,040 -0,063 mm, priemer 3 cm, výška 30 cm), eluovaním pod tlakom argónu 0,05 MPa zmesou cyklohexánu a etylacetátu (75/25, objemovo) a zbierajú sa 30 cm³ frakcie. Frakcie 21 až 35 sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získa sa 1,25 g zmesi 2 diastereoizomérov (formy A) 3-acetoxy-1-((R*)-(4-chlórfenyl)[4-(metoxykarbonyl)fenyl]metyl)-3-[(R)-(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl]azetidínu a 3-acetoxy-1-((R*)-(4-chlórfenyl)[4-(metoxykarbonyl)fenyl]metyl)-3-[(S)-(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl]azetidínu vo forme krémovo sfarbenej peny.

1-((R*)-(4-chlórfenyl)[4-metoxykarbonyl)fenyl]metyl}-azetidín-3-ón, izomérna forma A, sa môže pripraviť podľa nasledujúceho postupu: 0,90 cm³ dimetylsulfoxidu sa pridá v priebehu 10 minút k roztoku 0,55 cm³ oxalylchloridu v 5 cm³ dichlórmetánu, ochladenému na -60°C. Zmes sa mieša 30 minút pri -60°C a k zmesi sa pridá v priebehu 15 minút roztok 1,75 g 1-((R*)-(4-chlórfenyl)[4-(metoxykarbonyl)fenyl]metyl}azetidín-3-olu, izomérna forma A, v 20 cm³ dichlórmetánu. Po 3 hodinovom miešaní pri -60°C sa pridá 2,73 cm³ trietylamínu a teplota reakčnej zmesi sa vráti na teplotu 0°C. Pridá sa 20 cm³ vody a zmes sa mieša a potom sa oddelí po usadení. Organická fáza sa suší nad síranom horečnatým, filtruje sa a koncentruje do sucha pri 50°C za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získaný oranžovo sfarbený olej sa chromatografuje na stĺpci silikagélu (veľkosť častíc 0,06 -0,200 mm, priemer 2 cm, výška 30 cm), eluovaním pod tlakom argónu 0,05 MPa zmesou cyklohexánu a etylacetátu (75/25, objemovo) a zbierajú sa 30 cm³ frakcie. Frakcie 2 až 15 sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získa sa 1,45 g 1-((R*)-(4-chlórfenyl)[4-(metoxykarbonyl)fenyl]metyl}azetidín-3-ónu, izomérna forma A, vo forme žltej peny.

1-((R*)-(4-chlórfenyl)[4-metoxykarbonyl)fenyl]metyl}-azeti-

din-3-ol, izomérna forma A, sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 0,605 g hydrogenuhličitanu sodného sa pridá k suspenzii 2,0 g metyl (+)-4-[(R*)-amino-(4-chlórphenyl)metyl]benzoátu v 30 cm³ etanolu a potom sa pridá 0,60 cm³ epibromhydrínu. Zmes sa mieša 20 hodín pri 60°C a reakčná zmes sa koncentruje do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa chromatografuje na stĺpci silikagélu (veľkosť častíc 0,060 - 0,200 mm, priemer 3 cm, výška 35 cm), eluovaním pod tlakom argónu 0,05 MPa zmesou cyklohexánu a etylacetátu (70/30, objemovo) pre frakcie 6 až 10 a potom 60/40 pre frakcie 18 až 27 a potom 50/50) a zbierajú sa 60 cm³ frakcie. Frakcie 15 až 40 sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa prenesie do 30 cm³ etanolu a potom sa pridá 0,20 g hydrogenuhličitanu sodného a 0,2 cm³ epibromhydrínu. Zmes sa mieša 48 hodín pri 20°C a potom 24 hodín pri 35°C, zmes sa filtruje a filtrát sa koncentruje do sucha pri 60°C za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získa sa 1,76 g 1-[(R*)-(4-chlórphenyl)[4-(metoxykarbonyl)fenyl]metyl]azetidín-3-olu, izomérnej formy A, vo forme pasty.

Metyl (+)-4-[(R*)-amino-(4-chlórphenyl)metyl]benzoát sa môže pripraviť podľa nasledujúceho postupu: 2,51 g D-(-)-vinnej kyseliny sa pridá k roztoku 9,2 g metyl 4-[(RS)-amino-(4-chlórphenyl)metyl]benzoátu v 10 cm³ metanolu. Roztok sa koncentruje do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Krémovo sfarbená pena sa rozpustí v 50 cm³ etanolu obsahujúceho 5% vody a vzniknutý roztok sa nechá kryštalizovať 20 hodín pri teplote 20°C. Kryštály sa filtrujú, premyjú sa etanolom obsahujúcim 5% vody, zbavia sa vody a sušia sa za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získa sa 3,4 g bielych kryštálov, ktoré sa označia ako "A kryštály" [a ktoré sa uchovávajú pre následnú prípravu druhého enantioméru metyl (-)-4-[(R*)-amino-(4-chlórphenyl)metyl]benzoátu)]. Materské lúhy sa koncentrujú do sucha a získaná biela pena (8,1 g) sa rozpustí v 100 cm³ etylacetátu. Získaný roztok sa doplní 50 cm³ 1 N hydroxidu sodného, mieša sa a po usadení sa oddelí. Organická fáza sa premyje 50 cm³ vody a potom sa suší nad síranom horečnatým

a koncentruje sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získaná žltá pevná látka sa rozpustí v 100 cm³ metanolu. K získanému roztoku sa pridá 1,85 g L-(+)-vínnej kyseliny a vzniknutý roztok sa koncentruje do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získaná krémovo sfarbená pena sa rozpustí v 27 cm³ etanolu obsahujúcom 4% vody a nechá sa kryštalizovať počas 20 hodín pri teplote 20°C. Kryštály sa odfiltrujú, premyjú sa etanolom obsahujúcim 4% vody, zbavia sa vody a potom sa sušia za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získa sa 3,4 g kryštálov metyl (+)-4-[(R*)-amino-(4-chlórfenyl)-metyl]benzoát L-(+)-tartrátu, ktoré sa rekryštalizujú zo 60 cm³ etanolu, obsahujúceho 5% vody. Po zbavení sa vody a sušení sa získa 2,78 g bielych kryštálov, ktoré sa rozpustia v 50 cm³ etylacetátu. K získanému roztoku sa pridá 100 cm³ 1 N hydroxidu sodného, roztok sa mieša a oddelí sa po usadení. Organická fáza sa premyje 50 cm³ vody a potom sa suší nad síranom horečnatým a koncentruje sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získa sa 2,1 g metyl (+)-4-[(R*)-amino-(4-chlórfenyl)metyl]benzoátu vo forme bielej pevnej látky.

Metyl 4-[(RS)-amino-(4-chlórfenyl)metyl]benzoát sa môže pripraviť podľa nasledujúceho postupu: 3,9 cm³ hydrazínhydrátu sa pridá k suspenzii 16,3 g metyl 4-[(RS)-ftalimido-(4-chlórfenyl)-metyl]benzoátu v 200 cm³ metanolu. Zmes sa mieša 5 hodín pri spätnom toku a potom 20 hodín pri teplote 20°C, reakčná zmes sa filtruje a filtrát sa koncentruje do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získaný zvyšok sa preniesie do zmesi 200 cm³ vody a 200 cm³ etylacetátu. Zmes sa mieša 15 minút, vzniknutá suspenzia sa filtruje, filtrát sa rozdelí po usadení v deliacej nálievke a organická fáza sa premyje 50 cm³ vody, suší sa nad síranom horečnatým a koncentruje sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získa sa 8,4 g metyl 4-[(RS)-amino-(4-chlórfenyl)metyl]benzoátu vo forme svetlo žltého oleja.

Metyl 4-[(RS)-ftalimido-(4-chlórfenyl)metyl]benzoát sa môže pripraviť nasledujúcim postupom: 12,6 g ftalimidu draselného sa pridá k roztoku 11,6 g metyl 4-[(RS)-bróm-(4-chlórfenyl)me-

tyl]benzoátu v 70 cm³ N,N-dimetylformamidu. Zmes sa mieša 3 hodiny pri teplote spätného toku, potom sa ochladí na 20°C a pridá sa 300 cm³ etylacetátu a 300 cm³ vody. Po miešaní sa zmes rozdelí po usadení, vodná fáza sa znova extrahuje 100 cm³ etylacetátu, spojené organické fázy sa premyjú 400 cm³ vody a potom sa sušia nad síranom horečnatým a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získa sa 16,3 g metyl 4-[(RS)-ftalimido-(4-chlórfenyl)metyl]benzoátu vo forme pasty žltej farby.

Metyl 4-[(RS)-bróm-(4-chlórfenyl)metyl]benzoát sa môže pripraviť nasledujúcim postupom: 10,18 g N,N'-karbonyldiimidazolu a 54,3 cm³ alylbromidu sa pridá k roztoku 17,4 g metyl 4-[(RS)-(4-chlórfenyl)(hydroxy)metyl]benzoátu v 200 cm³ acetonitrilu. Zmes sa mieša 30 minút pri 20°C, potom sa reakčná zmes zahrieva pri spätnom toku 2 hodiny, mieša sa 20 hodín pri teplote 20°C a koncentruje sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Zmes sa preniesie do dichlórmetánu a chromatografuje sa na stĺpci silikagélu (veľkosť častíc 0,06 - 0,200 mm, priemer 7 cm, výška 30 cm) za zníženého tlaku, eluovaním pod tlakom argónu 0,05 MPa s dichlórmetánom a zbierajú sa 500 cm³ frakcie. Frakcie 3 až 6 sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získa sa 11,6 g metyl 4-[(RS)-bróm-(4-chlórfenyl)metyl]benzoátu vo forme oleja, ktorý sa použije samotný v nasledujúcom stupni.

Metyl 4-[(RS)-(4-chlórfenyl)(hydroxy)metyl]benzoát sa môže pripraviť nasledujúcim postupom: 1,21 g borohydridu sodného sa pridá pomaly v malých dávkach (prostredie sa mierne zahrieva na 50°C) k suspenzii 2,75 g metyl 4-(4-chlórbenzoyl)benzoátu v 200 ml metanolu pri teplote 20°C. Zmes sa mieša 20 minút pri 20°C, reakčná zmes sa koncentruje na znížený objem a pridá sa 150 cm³ dichlórmetánu a za miešania 100 cm³ 0,5 N kyseliny chlórovodíkovej. Po dekantácii sa organická fáza suší nad síranom horečnatým a koncentruje sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získa sa 2,5 g 4-[(RS)-(4-chlórfenyl)(hydroxy)metyl]benzoátu vo forme bezfarebného oleja, ktorý pomaly kryštalizuje pri 20°C a ktorý sa použije samotný v nasledujúcom stupni.

Metyl 4-(4-chlórbenzoyl)benzoát sa môže pripraviť nasledujúcim postupom: 27,4 cm³ tri-*n*-butylfosfinu sa pridá pod argónom k 19,3 g roztoku monometylésteru chloridu kyseliny tereftálovej v 200 cm³ tetrahydrofuránu, ochladenému na -22°C. Zmes sa mieša 20 minút pri -22°C, pridá sa roztok 4-chlórphenylmagnéziumbromidu (pripravený z 19,15 g 4-brómchlórbenzénu, 2,43 g horčíka a jedného kryštálu jódu v 100 cm³ dietyléteru, pri spätnom toku), pričom sa udržiava táto teplota. Po 30 minútovom miešaní pri -22°C sa pomaly pridá 150 cm³ 1 N kyseliny chlorovodíkovej, teplota zmesi sa vráti na 20°C a prostredie sa zriedi 200 cm³ dietyléteru. Získaná biela suspenzia sa filtruje, pevné látky sa premyjú dvakrát 50 cm³ vody a potom dvakrát 50 cm³ dietyléteru. Po odstránení vody a sušení za zníženého tlaku (2,7 kPa) sa získa 16,2 g metyl 4-(4-chlórbenzoyl)benzoátu vo forme bielej pevnej látky, topiacej sa pri 170°C.

Príklad 4

Zmes 2 B diastereoizomérnych foriem 1-[4-[(R*)-(4-chlórphenyl)]-(3-[(3,5-difluórphenyl)metylsulfonylmetyl-(R)]azetidin-1-yl)metyl]benzyl]pyrolidínu a 1-[4-[(R*)-(4-chlórphenyl)]-(3-[(3,5-difluórphenyl)metylsulfonylmetyl-(S)]azetidin-1-yl)metyl]benzylpyrolidínu sa môže pripraviť ako je opísané v príklade 3, vychádzajúc z 50 mg (+)-1-[4-(R*)-(4-chlórphenyl)]-(3-[(3,5-difluórphenyl)metylsulfonylmetylén]azetidin-1-yl)metyl]benzyl]pyrolidínu, izomérskej formy B, 1,5 cm³ etanolu, 1,5 cm³ dichlórmetánu a 18 mg borohydridu sa mieša 8 hodín pri teplote 50°C a potom 48 hodín pri teplote 20°C. Získa sa 50 mg zmesi 2 diastereoizomérnych foriem B, 1-[4-[(R*)-(4-chlórphenyl)]-(3-[(3,5-difluórphenyl)metylsulfonylmetyl-(R)]azetidin-1-yl)metyl]benzyl]pyrolidínu a 1-[4-[(R*)-(4-chlórphenyl)]-(3-[(3,5-difluórphenyl)metylsulfonylmetyl-(S)]azetidin-1-yl)metyl]benzylpyrolidínu vo forme bielej peny [¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, δ v ppm). Zistila sa zmes diastereoizomérov 60/40, * 1,79 (mt: 4H); od 2,45 do 2,60 (mt: 5H); 2,67 (s : 3H); od 3,10 do 3,30 (mt : 2H); 3,40 (mt : 1H);

3,57 a 3,60 (2s : 2H celkom); 3,65 (široký t, $J = 7,5$ Hz : 1H); 4,26 a 4,30 (2s : 2H celkom); 6,84 (tt, $J = 9$ a 2 Hz : 1H); 6,96 (mt : 2H); od 7,25 do 7,40 (mt : 8H).

(+)-1-[4-(R*)-(4-chlórfenyl)-(3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonfylmetylén]azetidín-1-yl)metyl]benzyl]pyrolidín, izomérna forma B, sa môže pripraviť podľa postupu ako je opísané v príklade 3, vychádzajúc z 0,50 g 1-[(R*)-[4-(chlóretyl)fenyl]-(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)(metylsulfonfyl)metylén]azetidín, izomérnej formy B, 5 mg jodidu sodného, 15 cm³ dichlórmétanu a 0,190 g pyrolidínu. Surový produkt sa chromatografuje na stĺpci silikagélu (veľkosť častíc 0,06 - 0,200 mm, priemer 1,5 cm, výška 20 cm) pod argónom za zníženého tlaku 0,01 MPa, eluovaním dichlórmétanom a potom zmesou dichlórmétanu a metanolu (95/5, objemovo) a zbierajú sa 25 cm³ frakcie. Frakcie 20 až 40 sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získa sa 0,28 g (+)-1-[4-(R*)-(4-chlórfenyl)-(3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonfylmetylén]azetidín-1-yl)metyl]benzyl]pyrolidínu, izomérna forma B vo forme bielej peny. $[\alpha]^{20}_{365\text{ nm}} = +26,8 \pm 0,8$ ($c = 0,5\%$; dichlórmétan) [¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, δ v ppm) : 1,78 (mt : 4H); 2,50 (mt : 4H); 2,80 (s : 3H); 3,57 (s : 2H); 3,84 (mt : 2H); 4,34 (mt : 2H); 4,50 (s : 1H); 6,84 (tt, $J = 9$ a 2,5 Hz : 1H); 6,98 (mt : 2H); od 7,20 do 7,40 (mt : 8H)].

1-[(R*)-[4-(Chlórmetyl)fenyl]-(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)(metylsulfonfyl)metylén]azetidín, izomérna forma B, sa môže pripraviť podľa postupu opísaného v príklade 3, vychádzajúc zo 7,3 g zmesi 2 B diastereoizomérnych foriem, 1-[(R*)-[4-(chlórmetyl)fenyl]-(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(R)-(3,5-difluórfenyl)(metylsulfonfyl)metyl]azetidín-3-olu a 1-[(R*)-[4-(chlórmetyl)fenyl]-(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(S)-(3,5-difluórfenyl)(metylsulfonfyl)metyl]azetidín-3-olu, 8,2 g 4-dimetylaminopyridínu, 150 cm³ dichlórmétanu a 3,2 cm³ metylsulfonfylchloridu. Surový produkt sa chromatografuje na stĺpci silikagélu (veľkosť častíc 0,04 - 0,06 mm, priemer 3 cm, výška 30 cm) pod tlakom argónu 0,02 MPa, eluuje sa dichlórmétanom a zbierajú sa 100 cm³ frakcie.

Frakcie 15 až 30 sa spoja a potom sa koncentrujú do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získa sa 2,50 g 1-((R*)-[4-(chlórmetyl)fenyl]-[4-(chlórphenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórphenyl)metylsulfonyl)metylén]azetidínu, izoména forma B, vo forme bielej peny.

Zmes dvoch diastereoizomérnych foriem B, 1-((R*)-[4-(chlórmetyl)fenyl]-[4-(chlórphenyl)metyl]-3-[(R)-(3,5-difluórphenyl)(metylsulfonyl)metyl]azetidín-3-olu a 1-((R*)-[4-(chlórmetyl)fenyl]-[4-(chlórphenyl)metyl]-3-[(S)-(3,5-difluórphenyl)(metylsulfonyl)metyl]azetidín-3-olu sa môže pripraviť podľa postupu opísaného v príklade 3, vychádzajúc z 11,0 g zmesi 2 diastereoizomérnych foriem B, 1-((R*)-[4-(chlórphenyl)-[4-(hydroxymetyl)fenyl]metyl]-3-[(R)-(3,5-difluórphenyl)(metylsulfonyl)metyl]azetidín-3-olu a 1-((R*)-[4-(chlórphenyl)-[4-(hydroxymetyl)fenyl]metyl]-3-[(S)-(3,5-difluórphenyl)(metylsulfonyl)metyl]azetidín-3-olu, 250 cm³ dichlórmetánu a 3,1 cm³ tionylchloridu. Surový produkt sa chromatografuje na silikagélovej kolóne (veľkosť častíc 0,04 - 0,06 mm, priemer 3 cm, výška 30 cm) pod tlakom argónu 0,02 MPa, eluovaním zmesou cyklohexánu a etylacetátu (70/30, objemovo) a zbierajú sa 50 cm³ frakcie. Frakcie 9 až 25 sa spoja a potom sa koncentrujú do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získa sa 7,3 g zmesi 2 diastereoizomérnych foriem B, 1-((R*)-[4-(chlórmetyl)fenyl]-[4-(chlórphenyl)metyl]-3-[(R)-(3,5-difluórphenyl)(metylsulfonyl)metyl]azetidín-3-olu a 1-((R*)-[4-(chlórmetyl)fenyl]-[4-(chlórphenyl)metyl]-3-[(S)-(3,5-difluórphenyl)(metylsulfonyl)metyl]azetidín-3-olu vo forme bielej peny.

Zmes dvoch diastereoizomérnych foriem B, 1-((R*)-[4-(chlórphenyl)-[4-(hydroxymetyl)fenyl]metyl]-3-[(R)-(3,5-difluórphenyl)(metylsulfonyl)metyl]azetidín-3-olu a 1-((R*)-[4-(chlórphenyl)-[4-(hydroxymetyl)fenyl]metyl]-3-[(R)-(3,5-difluórphenyl)(metylsulfonyl)metyl]azetidín-3-olu sa môže pripraviť podľa postupu opísaného v príklade 3, vychádzajúc z 18,0 g zmesi 2 diastereoizomérnych foriem B, 3-acetoxy-1-((R*)-[4-(chlórphenyl)-[4-(metoxykarbonyl)fenyl]metyl]-3-[(R)-(3,5-difluórphenyl)(metylsulfonyl)metyl]azetidínu a 3-acetoxy-1-((R*)-[4-(chlórphenyl)-[4-(metyl-

oxykarbonyl)fenyl]metyl}-3-[(S)-(3,5-difluórfenyl)(metylsulfonyl)metyl]azetidínu, 150 cm³ bezvodého toluénu a 100 cm³ 20% roztoku diizobutylaluminiumhydridu v toluéne. Surový produkt sa chromatografuje na silikagélovej kolóne (veľkosť častíc 0,06 - 0,200 mm, priemer 3 cm, výška 30 cm) pod tlakom argónu 0,01 MPa, eluovaním zmesou cyklohexánu a etylacetátu (50/50, objemovo) a zbierajú sa 50 cm³ frakcie. Frakcie 15 až 30 sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získa sa 11,0 g zmesi 2 diastereoizomérnych foriem B, 1-[(R*)-(4-chlórfenyl)[4-(hydroxymetyl)fenyl]metyl}-3-[(R)-(3,5-difluórfenyl)(metylsulfonyl)metyl]azetidin-3-olu a 1-[(R*)-[(4-chlórfenyl)[4-(hydroxymetyl)fenyl]metyl}-3-[(S)-3,5-difluórfenyl)(metylsulfonyl)metyl]azetidin-3-olu vo forme bielej peny.

Zmes 2 diastereoizomérnych foriem B, 3-acetoxy-1-[(R*)-(4-chlórfenyl)[4-(metoxykarbonyl)fenyl]metyl}-3-[(R)-(3,5-difluórfenyl)(metylsulfonyl)metyl]azetidínu a 3-acetoxy-1-[(R*)-(4-chlórfenyl)[4-(metoxykarbonyl)fenyl]metyl}-3-[(S)-(3,5-difluórfenyl)(metylsulfonyl)metyl]azetidínu sa môže pripraviť podľa postupu opísaného v príklade 3, vychádzajúc z 11,2 g (3,5-difluórbenzyl)metylsulfónu, 350 cm³ tetrahydrofuránu, 34 cm³ 1,6 N roztoku *n*-butyllítia v hexáne, 11,2 g 1-[(R*)-(4-chlórfenyl)[4-(metoxykarbonyl)fenyl]metyl]azetidin-3-ónu, izomérnej formy B a 5,5 cm³ acetylchloridu. Surový produkt sa chromatografuje na silikagélovej kolóne (veľkosť častíc 0,06 - 0,200 mm, priemer 4 cm, výška 40 cm), eluovaním zmesou cyklohexánu a etylacetátu (70/30, objemovo) a zbierajú sa 100 cm³ frakcie. Frakcie 10 až 30 sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získa sa 21 g krémovo sfarbenej peny, ktorá ešte obsahuje nečistoty. Pena sa chromatografuje na silikagélovej kolóne (veľkosť častíc 0,06 - 0,200 mm, priemer 4 cm, výška 40 cm), eluovaním dichlórmétánom a získajú sa 100 cm³ frakcie. Frakcie 11 až 30 sa spoja a potom sa koncentrujú do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získa sa 20,0 g zmesi 2 diastereoizomérnych foriem B, 3-acetoxy-1-[(R*)-(4-chlórfenyl)[4-(metoxykarbonyl)fenyl]metyl}-

-3-[(R)-(3,5-difluórfenyl)(metylsulfonyl)metyl]azetidínu a 3-acetoxy-[(R*)-(4-chlórfenyl)[4-(metoxykarbonyl)fenyl)metyl]-3-[(S)-(3,5-difluórfenyl)(metylsulfonyl)metyl]azetidínu vo forme bielej peny.

1-[(R*)-(4-Chlórfenyl)[4-metoxykarbonyl)fenyl)metyl]azetidín-3-ón, izomérna forma B, sa môže pripraviť podľa postupu opísaného v príklade 3, vychádzajúc z 8,7 cm³ oxalylchloridu, 350 cm³ dichlóretánu, 14,2 cm³ dimetylsulfoxidu, 29,0 g 1-[(R*)-(4-chlórfenyl)[4-(metoxykarbonyl)fenyl)metyl]azetidín-3-olu, izomérnej formy B a 43 cm³ trietylamínu. Surový produkt sa chromatografuje na silikagélovej kolóne (veľkosť častíc 0,06 - 0,200 mm, priemer 4 cm, výška 40 cm) eluovaním dichlórmetánom a zbierajú sa 250 cm³ frakcie. Frakcie 7 až 25 sa spoja a koncentrujú sa za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získa sa 15,5 g 1-[(R*)-(4-chlórfenyl)[4-(metoxykarbonyl)fenyl)metyl]azetidín-3-ónu, izomérnej formy B, vo forme oranžovo sfarbeného oleja.

1-[(R*)-(4-Chlórfenyl)[4-(metoxykarbonyl)fenyl)metyl]azetidín-3-ol, izomérna forma B, sa môže pripraviť ako je opísané v príklade 3, vychádzajúc z 25,5 g metyl (-)-4-[1-(R*)-amino-1-(4-chlórfenyl)metyl]benzoátu, 250 cm³ etanolu, 7,9 g hydrogenuhličitanu sodného a 7,7 g epibromhydrínu. Získa sa 29 g 1-[(R*)-(4-chlórfenyl)[4-(metoxykarbonyl)fenyl)metyl]azetidín-3-olu, izomérna forma B, vo forme žltého oleja.

Metyl (-)-4-[1-(R*)-amino-(4-chlórfenyl)metyl]benzoát sa môže pripraviť uskutočnením dvoch následných rekryštalizácií bielych kryštálov (3,4 g) nazývaných ako "A kryštály", príkladu 3, zo 68 cm³ etanolu, obsahujúceho 5% vody pri spätnom toku. Získané kryštály sa odfiltrujú, zbavia sa vody a potom sa sušia za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získa sa 2,2 g D-(-)-vínanu metyl (-)-4-[1-(R*)-amino-(4-chlórfenyl)metyl]benzoátu vo forme bielych kryštálov, ktoré sa rozpustia v 50 cm³ etylacetátu. K získanému roztoku sa pridá 50 cm³ 1 N hydroxidu sodného, potom sa zmes mieša a rozdelí sa po usadení. Organická fáza sa premyje 50 cm³

vody a suší sa nad síranom horečnatým a koncentruje sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získa sa 1,9 g metyl (-)-4-[(R*)-amino-(4-chlórfenyl)metyl]benzoátu vo forme bielej pevnej látky. $[\alpha]_{20^{\circ}\text{C}, 365\text{ nm}} = -58,1^{\circ} \pm 1$ ($c = 0,5\%$).

Príklad 5

1-[Bis(tien-2-yl)metyl]-3-[(RS)-(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl]azetidín sa môže pripraviť podľa postupu opísaného v príklade 3, vychádzajúc z 0,10 g 1-[bis(tien-2-yl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetylén]azetidínu, 2 cm³ metanolu, 2 cm³ dichlórmétanu a 25 mg borohydridu sodného, za miešania počas 3 hodín a pri teplote 20°C. Surový produkt sa chromatografuje na silikagélovej kolóne (veľkosť častíc 0,063 - 0,200 mm, priemer 1 cm, výška 7 cm) eluovaním pod tlakom argónu 0,01 MPa dichlórmétanom a zbierajú sa 4 cm³ frakcie. Frakcie 2 až 5 sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získa sa 83 mg 1-[bis(tien-2-yl)metyl]-3-[(RS)-(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl]azetidínu vo forme bielej pevnej látky [¹H NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ v ppm) : od 2,60 do 2,70 (mt : 1H); 2,66 (s : 3H); 3,31 (mt : 2H); 3,40 (mt : 1H); 3,73 (široký t, $J = 7,5\text{ Hz}$: 1H); 4,27 (d, $J = 11\text{ Hz}$: 1H); 4,92 (s : 1H); 6,83 (tt, $J = 9$ a $2,5\text{ Hz}$); od 6,85 do 7,00 (mt : 6H); 7,21 (mt : 2H)].

1-[Bis(tien-2-yl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetylén]azetidín sa môže pripraviť podľa postupu opísaného v príklade 6, vychádzajúc z 2,2 g 1-[bis(tien-2-yl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl-(RS)]azetidín-3-olu, 0,64 cm³ metylsulfonylchloridu, 2,3 g 4-dimetylamínopyridínu a 75 cm³ dichlórmétanu; po čistení chromatografiou a kryštalizáciou z diizopropyléteru sa získa 1,3 g 1-[bis(tien-2-yl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetylén]azetidínu vo forme bielych kryštálov, topiacich sa pri teplote 165°C.

1-[Bis(tien-2-yl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonyl-

metyl-(RS)azetidin-3-ol sa môže pripraviť podľa nasledujúceho postupu: 4 cm³ 1,6 N *n*-butyllítia v hexáne sa pridá pod argónom v priebehu 10 minút k roztoku, ochladenému na -60°C, 1,3 g (3,5-difluórbenzyl)metylsulfónu v 20 cm³ tetrahydrofuránu. Zmes sa mieša 45 minút pri teplote -70°C a v priebehu 10 minút sa pridá roztok 1,5 g 1-[bis(tien-2-yl)metyl]azetidin-3-ónu v 20 cm³ tetrahydrofuránu. Zmes sa mieša 3 hodiny pri teplote -70°C, potom sa teplota vráti na teplotu miestnosti a pridá sa 10 cm³ nasýteného vodného roztoku chloridu amónneho. Zmes sa po usadení oddelí, organická fáza sa suší nad síranom horečnatým, filtruje sa a koncentruje sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa prenesie do 20 cm³ zmesi cyklohexánu a etylacetátu (60/40), získaná suspenzia sa filtruje, pevné látky sa zbavia vody a sušia sa na vzduchu. Získa sa 2,2 g 1-[bis(tien-2-yl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl-(RS)azetidin-3-olu vo forme bielych kryštálov, topiacich sa pri 145°C.

1-[Bis(tien-2-yl)metyl]azetidin-3-ón sa môže pripraviť podľa postupu, opísaného v príklade 1 (metóda 2), vychádzajúc zo 4 g 1-[bis(tien-2-yl)metyl]azetidin-3-olu, 2,6 cm³ dimetylsulfoxidu, 7,7 cm³ trietylamínu, 7,7 cm³ oxalylchloridu a 100 cm³ dichlórmetánu. Získaný zvyšok sa čistí stĺpcovou chromatografiou na stĺpci silikagélu (veľkosť častíc 0,04 - 0,06 mm, priemer 3 cm, výška 30 cm) eluovaním zmesou cyklohexánu a etylacetátu (1/1, objemovo). Získané frakcie sa odparia do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa) a získa sa 3,2 g 1-[bis(tien-2-yl)metyl]azetidin-3-ónu vo forme krémovo sfarbených kryštálov, topiacich sa pri 70°C.

1-[Bis(tien-2-yl)metyl]azetidin-3-ol sa môže pripraviť podľa postupu opísaného v príklade 3, vychádzajúc zo 6 g 1-[bis(tien-2-yl)metyl]amínu, 2,5 cm³ epibromhydrínu, 2,6 g hydrogenuhlčitanu sodného a 50 cm³ etanolu. Získajú sa tak 4 g 1-[bis(tien-2-yl)metyl]azetidin-3-olu vo forme béžových kryštálov, topiacich sa pri 115°C.

1-[Bis(tien-2-yl)metyl]amín sa môže pripraviť nasledujúcim

spôsobom: roztok 5 cm³ 2-tiofénkarbonitrilu v 50 cm³ dietyléteru sa pridá po kvapkách do roztoku, ochladenému na 10°C, tien-2-yl-magnéziumbromidu (pripraveného z 1,29 g horčíka a 3,22 cm³ 2-brómtiofénu v 75 cm³ dietyléteru). Zmes sa zahrieva 1,5 hodiny pri spätnom toku, potom sa reakčné prostredie ochladí na 5°C a pridá sa po kvapkách dvakrát 20 cm³ metanolu, suspenzia sa filtruje a pevná látka sa premyje metanolom. Získaný filtrát [lakuna] je hnedý roztok. V niekoľkých dávkach sa pridá k tomuto roztoku a pod argónom 2,45 g borohydridu sodného. Zmes sa mieša pri teplote miestnosti 16 hodín a potom sa zriedi etylacetátom a pomaly sa pridá voda. Organická fáza sa extrahuje, premyje vodou, suší sa nad síranom horečnatým a odparí sa do sucha za zníženého tlaku (2,5 kPa) pri 55°C. Získaný hnedý olej sa chromatografuje na stĺpci silikagélu (veľkosť častíc 0,2 - 0,063 mm, priemer 8 cm, výška 23 cm) eluovaním zmesou cyklohexánu a etylacetátu (90/10 a potom 85/15). Frakcie 21 až 30 sa spoja a odparia sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získa sa 11 g 1-[bis(tien-2-yl)metyl]amínu vo forme kryštalickej pevnej látky.

Príklad 6

1-[Bis(p-tolyl)metyl]-3-[(RS)metylsulfonylfenylmetyl]azetidín sa môže pripraviť podľa postupu opísaného v príklade 3, vychádzajúc z 0,10 g 1-[bis(p-tolyl)metyl]-3-(metylsulfonylfenylmetylén)azetidínu, 2 cm³ metanolu, 2 cm³ dichlórmetánu a 25 mg borohydridu sodného. Surový produkt sa chromatografuje na silikagélovej kolóne (veľkosť častíc 0,063 - 0,200 mm, priemer 1 cm, výška 7 cm) eluovaním pod tlakom argónu 0,01 MPa dichlórmetánom a zbierajú sa 4 cm³ frakcie. Frakcie 5 až 10 sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získa sa 35 mg 1-[bis(p-tolyl)metyl]-3-[(RS)metylsulfonylfenylmetyl]azetidínu vo forme bielej pevnej látky [¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, δ v ppm) : 2,24 (s : 3H); 2,27 (s : 3H); 2,53 (t, J = 7,5 Hz : 1H); 2,58 (s : 3H); 3,19 (mt : 2H); 3,49 (mt : 1H); 3,69 (široký t, J = 7,5 Hz : 1H); 4,22 (s : 1H); 4,28 (d, J = 11,5 Hz : 1H); od

6,95 do 7,45 (mts : 13H)].

1-[Bis(*p*-tolyl)metyl]-3-(metylsulfonylfenylmetylén)azetidín sa môže pripraviť nasledujúcim postupom: 0,125 cm³ metylsulfonylchloridu sa pridá k roztoku 0,48 g 1-[bis(*p*-tolyl)metyl]-3-[metylsulfonylfenylmetyl-(*RS*)]azetidín-3-olu v 25 cm³ bezvodého dichlórmetánu a potom sa pridá v malých množstvách 0,465 g 4-dimetylamínopyridínu. Zmes sa mieša 20 hodín pri teplote 20°C, premyje sa dvakrát 80 cm³ vody, 80 cm³ soľanky, suší sa nad sírom horečnatým a koncentruje sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získaný zvyšok sa chromatografuje na stĺpci silikagélu (veľkosť častíc 0,040 - 0,063 mm, výška 17 cm, priemer 3,2 cm), eluovaním pod tlakom argónu 0,05 MPa zmesou cyklohexánu a etylacetátu (80/20, objemovo) a zbierajú sa 40 cm³ frakcie. Frakcie 5 až 8 sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa mieša s diizopropyléterom, pevná látka sa odfiltruje, zbaví sa vody a potom sa suší za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získa sa 0,25 g 1-[bis(*p*-tolyl)metyl]-3-(metylsulfonylfenylmetylén)azetidínu vo forme bielej pevnej látky [NMR spektrum v DMSO-d₆, T=300K, δ v ppm (250 MHz) : 2,23 (6H, s, 2Ph-CH₃), 2,98 (3H, s, SCH₃), 3,76 (2H, s, NCH₂), 4,20 (2H, s, NCH₂), 5,55 (1H, s, NCH), 7,10 (4H, d, J=7Hz, 4 CH arom.), 7,32 (4H, d, J=7Hz, 4CH arom.), 7,43 (5H, s, fenyl)].

1-[Bis(*p*-tolyl)metyl]-3-[(metylsulfonyl)fenylmetyl(*RS*)]azetidín-3-ol sa môže pripraviť nasledujúcim postupom: 0,6 g hydrochloridu 3-[(metylsulfonyl)(fenyl)metyl-(*RS*)]azetidín-3-olu sa pridá k roztoku 0,59 g bróm(bis-*p*-tolyl)metánu v 20 cm³ acetonitrilu a potom sa pridá 0,3 g uhličitanu draselného. Po zahrievaní zmesi počas 1,5 hodiny pri teplote spätného toku sa reakčná zmes ochladí na 20°C a filtruje sa. Filtrát sa koncentruje do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa) a zvyšok sa chromatografuje na silikagéli (veľkosť častíc 0,04 - 0,06 mm, priemer 4 cm, výška 16 cm), eluovaním zmesou cyklohexánu a etylacetátu (70/30, objemovo) a zbierajú sa 50 cm³ frakcie. Frakcie 8 až 13 sa koncentrujú do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získa sa 0,48 g

1-[bis(*p*-tolyl)metyl]-3-[(metylsulfonyl)(fenyl)metyl-(*RS*)]azetidín-3-olu vo forme bielej pevnej látky.

Bróm(bis-*p*-tolyl)metán sa môže pripraviť podľa postupu, ktorý opísal Bachmann W.E., J.Am.Chem.Soc., 2135, (1933).

Hydrochlorid 3-[(metylsulfonyl)fenylmetyl-(*RS*)]azetidín-3-olu sa môže pripraviť nasledujúcim postupom: 12,6 cm³ 6,2 N roztoku kyseliny chlorovodíkovej v dioxáne sa pridá k roztoku 2,62 g 3-[(metylsulfonyl)(fenyl)metyl-(*RS*)]-1-(vinylloxykarbonyl)azetidín-3-olu v 12,6 cm³ dioxánu. Zmes sa mieša 20 hodín pri teplote 20°C a potom sa koncentruje do sucha pri teplote 50°C za zníženého tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa prenesie do 25 cm³ etanolu a zahrieva sa pri spätnom toku 1 hodinu a potom sa teplota zmesi vráti na 20°C a zmes sa filtruje. Pevná látka sa premyje dietyléterom a potom sa zbaví vody a suší sa za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získa sa tak 1,89 g hydrochloridu 3-[(metylsulfonyl)fenylmetyl-(*RS*)]azetidín-3-olu vo forme bielych kryštálov.

3-[(Metylsulfonyl)(fenyl)metyl-(*RS*)]-1-(vinylloxykarbonyl)-azetidín-3-ol sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: roztok 0,99 cm³ vinylchlórformiátu v 4 cm³ bezvodého dichlórmetánu sa pridá po kvapkách k zmesi, ochladenej na +5°C, 3,92 g 1-benzhydryl-3-[(metylsulfonyl)(fenyl)metyl(*RS*)]azetidín-3-olu v 500 cm³ bezvodého dichlórmetánu. Zmes sa mieša 48 hodín pri teplote 20°C a potom sa reakčná zmes koncentruje do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa chromatografuje na silikagéli (veľkosť častíc 0,04 - 0,06 mm, priemer 5,6 cm, výška 15,5 cm), eluovaním zmesou cyklohexánu a etylacetátu (70/30, objemovo) a zbierajú sa 50 cm³ frakcie. Frakcie 17 až 36 sa koncentrujú do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získa sa 0,9 g 3-[(metylsulfonyl)(fenyl)metyl(*RS*)]-1-(vinylloxykarbonyl)azetidín-3-olu vo forme bielej pevnej látky.

1-Benzhydryl-3-[(metylsulfonyl)(fenyl)metyl-(*RS*)]azetidín-3-ol sa môže pripraviť spôsobom, ktorý je opísaný v príklade 1 (metóda 1), vychádzajúc zo 47 cm³ diizopropylamínu, 205,6 cm³

1,6 M roztoku *n*-butyllítia v hexáne, 2,2 l tetrahydrofuránu, 50 g benzylmetylsulfónu a 69,6 g 1-benzhydrylazetidín-3-ónu. Získa sa 94,3 g 1-benzhydryl-3-[(metylsulfonyl)(fenyl)metyl-(*RS*)]azetidín-3-olu vo forme bielych kryštálov.

Príklad 7

1-[Bis(3-fluórfenyl)metyl]-3-(*RS*)-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl]azetidín sa môže pripraviť postupom opísaným v príklade 3, vychádzajúc z 0,10 g 1-[bis(3-fluórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetylén]azetidínu, 2 cm³ metanolu, 2 cm³ dichlórmetánu a 20 mg borohydridu, pričom sa zmes mieša 48 hodín pri teplote 20°C. Surový produkt sa chromatografuje na stĺpci silikagélu (veľkosť častíc 0,063 - 0,200 mm, výška 7 cm, priemer 1 cm), eluovaním pod tlakom argónu 0,01 MPa dichlórmetánom a zbierajú sa 4 cm³ frakcie. Frakcie 3 až 7 sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získa sa 95 mg 1-[bis(3-fluórfenyl)metyl]-3-(*RS*)-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl]azetidínu vo forme bielych kryštálov [¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, δ v ppm) : 2,57 (t, J = 7,5 Hz : 1H); 2,66 (s : 3H); od 3,15 do 3,30 (mt : 2H); od 3,30 do 3,50 (mt : 1H); 3,66 (široký t, J = 7,5 Hz : 1H); 4,27 (d, J = 11,5 Hz : 1H); 4,28 (s : 1H); od 6,75 do 7,35 (mt : 11H)].

1-[Bis(3-fluórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetylén]azetidín sa môže pripraviť postupom opísaným v príklade 6, vychádzajúc z 1,15 g 1-[bis(3-fluórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)(metylsulfonyl)metyl-(*RS*)]azetidín-3-olu, 30 cm³ dichlórmetánu, 0,264 cm³ metylsulfonylchloridu a 0,98 g 4-dimetylaminopyridínu. Zvyšok sa chromatografuje na silikagéli (veľkosť častíc 0,06 - 0,200 mm, priemer 2,8 cm, výška 25 cm), eluovaním pod tlakom argónu 0,1 MPa zmesou etylacetátu a cyklohexánu (15/85, objemovo) a zbierajú sa 60 cm³ frakcie. Získa sa 0,55 g 1-[bis(3-fluórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)(metylsulfonylmetylén]azetidínu vo forme bielej pevnej látky, topiacej sa pri 178°C.

1-[Bis(3-fluórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)(metylsulfonyl)metyl-(RS)]azetidin-3-ol sa môže pripraviť nasledujúcim postupom: 3,65 cm³ 1,6 M roztoku *n*-butyllítia v hexáne sa pridá v priebehu 10 minút k zmesi, ochladenej na -60°C diizopropylamínu a 10 cm³ tetrahydrofuránu, zmes sa mieša 10 minút pri teplote -30°C a potom sa ochladí na -70°C. Potom sa v priebehu 20 minút pridá roztok 1,2 g 3,5-difluórbenzylmetylsulfónu v 30 cm³ tetrahydrofuránu. Zmes sa mieša 30 minút pri teplote -70°C, potom sa pridá v priebehu 30 minút roztok 1,5 g 1-[bis(3-fluórfenyl)metyl]azetidin-3-ónu v 10 cm³ tetrahydrofuránu. Zmes sa mieša 2 hodiny pri teplote -70°C, potom sa teplota upraví na teplotu miestnosti a pridá sa 20 cm³ nasýteného vodného roztoku chloridu amónneho a 100 cm³ dichlórmetánu. Zmes sa rozdelí po usadení, organická fáza sa premyje vodou a potom sa suší nad síranom horečnatým, filtruje sa a koncentruje sa do sucha za zníženého tlaku. Zvyšok sa chromatografuje na silikagéli (veľkosť častíc 0,06 - 0,200 mm, priemer 3,2 cm, výška 30 cm), eluovaním pod tlakom argónu 0,1 MPa zmesou etylacetátu a cyklohexánu (20/80, objemovo) a zbierajú sa 60 cm³ frakcie. Frakcie 9 až 20 sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získa sa 1,95 g 1-[bis(3-fluórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)(metylsulfonyl)metyl-(RS)]azetidin-3-olu vo forme bielej pevnej látky, topiacej sa pri 170°C (rozklad).

1-[Bis(3-fluórfenyl)metyl]azetidin-3-ón sa môže pripraviť postupom opísaným v príklade 1 (metóda 2), vychádzajúc z 0,7 cm³ oxalylchloridu, 16 cm³ dichlórmetánu, 1,12 cm³ dimetylsulfoxidu, 2 g 1-[bis(3-fluórfenyl)metyl]azetidin-3-olu a 3,7 cm³ trietylaminu. Získa sa 1,55 g 1-[bis(3-fluórfenyl)metyl]azetidin-3-ónu vo forme oleja, ktorý kryštalizuje pri 20°C.

1-[Bis(3-fluórfenyl)metyl]azetidin-3-ol sa môže pripraviť podľa metódy, ktorú opísal Katritsky A.R. v J. Heterocycl. Chem., 31, 271 (1994) vychádzajúc zo 4,9 g [bis(3-fluórfenyl)metyl]amínu a 1,78 cm³ epichlorohydrínu.

[Bis(3-fluórfenyl)metyl]amín sa môže pripraviť nasledujúcim postupom: roztok 5,17 g 3,3'-difluórbenzofenónoxímu v 30 cm³ tetrahydrofuránu sa pridá pod atmosférou argónu v priebehu 30 minút k suspenzii 1,27 g lítiumaluminiumhydridu v 80 cm³ tetrahydrofuránu. Zmes sa mieša 5 hodín pri spätnom toku a postupne sa pridá 1,3 cm³ vody, 1,3 cm³ 4 N hydroxidu sodného, 2,6 cm³ vody a potom 50 cm³ etylacetátu. Po sušení nad síranom horečnatým a koncentrácii do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa) sa získa 4,9 g [bis(3-fluórfenyl)metyl]amínu vo forme žltého oleja.

3,3'-Difluórbenzofenónoxím sa môže pripraviť nasledujúcim postupom: roztok 1,6 g hydrochloridu hydroxylamínu v 8 cm³ vody sa pridá po kvapkách k roztoku 5,0 g 3,3'-difluórbenzofenónu v 10 cm³ etanolu a v malých dávkach sa pridá 1,2 g peliet hydroxidu sodného. Reakčná zmes sa zahrieva pri spätnom toku 10 minút, potom sa ochladí na 20°C a okyslí sa 7,5 cm³ 4 N kyseliny chlorovodíkovej. Získaná olejovitá zrazenina sa znova triture, stáva sa bielou pevnou látkou, ktorá sa filtruje, premyje sa vodou a suší sa pri teplote 35°C za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získa sa 5,17 g 3,3'-difluórbenzofenónoxímu vo forme bielej pevnej látky.

Príklad 8

1-[Bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-(RS)-{[3-azetidín-1-ylfenyl]metylsulfonylmetyl}azetidín sa môže pripraviť podľa postupu opísaného v príklade 3, vychádzajúc z 0,10 g 1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(azetidín-1-ylfenyl)metylsulfonylmetylén]azetidínu, 2 cm³ metanolu, 2 cm³ dichlórmétanu a 30 mg borohydridu sodného, pričom sa zmes mieša 24 hodín pri teplote 20°C. Surový produkt sa chromatografuje na silikagéli (veľkosť častíc 0,063 - 0,200 mm, priemer 1 cm, výška 7 cm), eluovaním pod tlakom argónu 0,01 MPa s dichlórmétanom a zbierajú sa 4 cm³ frakcie. Frakcie 5 až 10 sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získa sa 20 mg 1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-(RS)-{[3-azetidín-1-

-ylfenyl]metylsulfonylmetyl)azetidínu vo forme nie celkom bieleho laku [^1H NMR spektrum (300 MHz, CDCl_3 , δ v ppm)] : 2,39 (mt : 2H); od 2,50 do 2,65 (mt : 1H); 2,60 (s : 3H); 3,20 (mt : 2H); 3,47 (mt : 1H); 3,66 (široký t, $J = 7$ Hz : 1H); 3,89 (široký t, $J = 7,5$ Hz : 4H); 4,20 (d, $J = 11$ Hz : 1H); 4,26 (s : 1H); od 6,35 do 6,50 (mt : 2H); 6,67 (široký d, $J = 7,5$ Hz : 1H); od 7,10 do 7,40 (mt : 9H)].

1-[Bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(azetidin-1-ylfenyl)metylsulfonylmetylén]azetidín sa môže pripraviť postupom opísaným v príklade 6, vychádzajúc z 0,83 g 1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(azetidin-1-ylfenyl)metylsulfonylmetyl-(RS)]azetidin-3-olu, 20 cm^3 dichlórmétánu, 0,18 cm^3 metylsulfonylchloridu a 0,75 g 4-dimetylaminopyridínu. Získa sa 0,40 g 1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(azetidin-1-ylfenyl)metylsulfonylmetylén]azetidínu vo forme bielej peny.

1-[Bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(azetidin-1-ylfenyl)metylsulfonylmetyl-(RS)]azetidin-3-ol sa môže pripraviť postupom opísaným v príklade 5, vychádzajúc z 1,55 g 1-(3-metylsulfonylmetylfenyl)azetidínu, 5,2 cm^3 1,6 M roztoku *n*-butyllítia v hexáne, 30 cm^3 tetrahydrofuránu a 2,11 g 1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-ónu. Získa sa 0,83 g 1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(azetidin-1-ylfenyl)metylsulfonylmetyl-(RS)]azetidin-3-olu vo forme okrovo sfarbenej pevnej látky, topiacej sa pri teplote 172°C.

1-(3-Metylsulfonylmetylfenyl)azetidín sa môže pripraviť nasledujúcim postupom: roztok 1,9 g 1-(3-metylsulfanylmetylfenyl)-azetidínu v 10 cm^3 etanolu sa pridá k zmesi, ochladenej na 0°C, 10 cm^3 vody, 5 cm^3 kyseliny octovej, 1,5 cm^3 36 N kyseliny sírovej a 6,15 g oxónu. Zmes sa mieša 20 hodín pri teplote miestnosti, pridá sa 100 cm^3 vody, 100 cm^3 etylacetátu a potom sa neutralizuje za miešania hydrogenuhličitanom sodným. Získaná zmes sa po usadení oddelí, organická fáza sa suší nad síranom horečnatým a potom sa filtruje a koncentruje do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získa sa 1,55 g 1-(3-metylsulfonylmetylfe-

nyl)azetidínu vo forme svetlo hnedej gumy.

1-[3-(Metylsulfonylmetyl)fenyl]azetidín sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 2,57 g *tert*-butoxidu draselného, 0,64 g 1,1'-bis(difenylfosfino)ferocenylpaládiumchloridu, 1,49 g 1,1'-bis(difenylfosfino)ferocénu, 0,12 g jodidu meďného a 2,0 g azetidínu sa pridá pod argónom k roztoku 4,6 g 1-jód-3-(metylsulfanylmetyl)benzénu v 60 cm³ tetrahydrofuránu. Zmes sa zahrieva pri teplote spätného toku 3 hodiny, potom sa ochladí na teplotu miestnosti a filtruje sa cez celit a potom sa celit premyje 150 cm³ etylacetátu. Spojený filtrát a premývacie kvapaliny sa okyslia 120 cm³ 1 N kyseliny chlorovodíkovej a po usadení sa od- delia. K vodnej fáze sa pridá 60 cm³ etylacetátu a potom sa vodná fáza alkalizuje hydrogenuhličitanom sodným a zmes sa oddelí po usadení. Organická fáza sa suší nad síranom horečnatým, filtruje sa a koncentruje sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Zvy- šok sa chromatografuje na stĺpci silikagélu (veľkosť častíc 0,06 - 0,200 mm, priemer 3,5 cm, výška 50 cm), eluovaním pod tlakom argónu 0,05 MPa zmesou etylacetátu a cyklohexánu (20/80, objemo- vo) a zbierajú sa 100 cm³ frakcie. Frakcie 1 až 3 sa spoja a kon- centrujú sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získa sa 1,9 g 1-[3-(metylsulfonylmetyl)fenyl]azetidínu vo forme oleja.

1,1'-Bis(difenylfosfino)ferocenylpaládiumchlorid sa môže pripraviť postupom, ktorý opísal Hayashi T. a kol., v J. Am. Chem. Soc, 106, 158 (1984).

1-Jód-3-(metylsulfanylmetyl)benzén sa môže pripraviť nasle- dujúcim spôsobom: 6,4 g metyltiolátu sodného sa pridá k roztoku 25 g 3-jódbenzylbromidu v 80 cm³ N,N-dimetylformamidu. Zmes sa mieša 20 hodín pri teplote 20°C a potom sa pridá 250 cm³ vody, 200 cm³ etylacetátu a zmes sa mieša a potom sa oddelí po usadení. Organická fáza sa premyje štyrikrát 200 cm³ vody, suší sa nad sí- ranom horečnatým, filtruje sa a koncentruje sa do sucha pri 50°C za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získa sa 22 g 1-jód-3-(metylsulfa- nylmetyl)benzénu vo forme gumy.

Príklad 9

Zmes 2 diastereoizomérov forma A 1-(R*)-{4-[(4-chlórfenyl)-{3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl-(R)]-3-imidazolylazetidín-1-yl)metyl]benzyl}-1H-imidazolu a 1-(R*)-{4-(4-chlórfenyl)-{3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl-(S)]}-3-imidazolyl-azetidín-1-yl)metyl]benzyl}-1H-imidazolu sa môže pripraviť nasledujúcim postupom: 13,6 mg imidazolu sa pridá k roztoku 50 mg 1-[(R*)-{4-(chlórmetyl)fenyl}-(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetylén]azetidínu, izomérskej formy A, v 1 cm³ dichlórmétanu. Zmes sa mieša pri teplote 20°C počas 20 hodín a potom sa reakčná zmes priamo chromatografuje na stĺpci silikagél: (veľkosť častíc 0,063 - 0,200 mm, priemer 1 cm, výška 7 cm), eluovaním pod tlakom argónu 0,01 MPa zmesou dichlórmétanu a metanolu (98/2, objemovo) a zbierajú sa 4 cm³ frakcie. Frakcie 4 až 9 sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získa sa 20 mg zmesi 2 diastereoizomérov formy A, 1-(R*)-{4-[(4-chlórfenyl)-{3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl-(R)]-3-imidazolylazetidín-1-yl)metyl]benzyl}-1H-imidazol a 1-(R*)-{4-[(4-chlórfenyl)-{3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl-(S)]}-3-imidazolyl-azetidín-1-yl)metyl]benzyl}-1H-imidazolu vo forme bieleho laku [¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, δ v ppm): pozorovala sa zmes diastereoizomérov, * 2,64 (s : 3H); 3,42 (d, J = 8 Hz : 1H); 3,50 (d, J = 8 Hz : 1H); 3,75 (mt : 1H); 4,31 (široký d, J = 8 Hz : 1H); 4,40 (s : 1H); 4,54 a 4,55 (2s : 2H celkovo); 4,72 (s : 1H); 6,84 (mt : 2H); 6,87 (s : 1H); 6,95 (mt : 1H); 7,11 (s : 1H); od 7,20 do 7,40 (mt 12)].

Príklad 10

O-Metyloxím (1-benzhydrylazetidín-3-yl)fenylmetanónu a zmes 2 izomérov Z a E sa môže pripraviť nasledujúcim postupom: 0,286 g O-metylhydroxylamínu a 0,32 g octanu sodného sa pridá k suspenzii 0,80 g zmesi 1-benzhydryl-3-benzoylazetidínu v 30 cm³ etanolu. Zmes sa mieša 24 hodín pri teplote spätného toku a potom sa reakčná zmes ochladí na teplotu miestnosti a filtruje

sa. Filtrát sa koncentruje do sucha pri teplote 50°C a koncentruje sa za zníženého tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa prenesie do 100 cm³ dichlórmétánu a k roztoku sa pridá 20 cm³ vody a 1 N kyselina chlorovodíková za miešania do získania kyslého pH. Organická fáza sa oddelí po usadení, suší sa nad síranom horečnatým a potom sa filtruje a koncentruje sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa).

Zvyšok sa chromatografuje na stĺpci silikagélu (veľkosť častíc 0,063 - 0,200 mm, priemer 3,8 cm, výška 36 cm), eluovaním pod tlakom argónu 0,05 MPa zmesou cyklohexánu a etylacetátu (95/5, 92/8 a potom 80/20, objemovo) a zbierajú sa 30 cm³ frakcie. Frakcie 8 až 14 sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získa sa 0,20 g O-metyloxímu (1-benzhydrylazetidín-3-yl)fenylmetanónu, zmes 2 izomérov *Z* a *E*, vo forme bielej pevnej látky [¹H NMR spektrum (250 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ v ppm). Pozorovala sa zmes izomérov 65/35, * 2,68-3,02 a od 3,25 do 3,90 (mts : 5H celkovo); 3,76 a 3,80 (2s : 3H celkovo); 4,26 a 4,38 (2s : 1H celkovo); od 7,10 do 7,50 (mt : 15H)].

1-Benzhydryl-3-benzoylazetidín sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 112 cm³ 1 M roztoku fenylmagnéziumbromidu v tetrahydrofuráne sa pridá po kvapkách, pod argónom, k roztoku ochladenému na 0°C, 11,5 g N-metoxy-N-metylmidu (1-benzhydrylazetidín-3-yl)karboxylovej kyseliny v 350 cm³ tetrahydrofuránu a teplota zmesi sa vráti na teplotu miestnosti. Zmes sa mieša 20 hodín pri teplote 20°C, potom sa pridá k reakčnej zmesi 400 cm³ nasýteného roztoku chloridu amónneho a potom 250 cm³ etylacetátu. Zmes sa mieša a po usadení sa oddelí, vodná fáza sa znova extrahuje 250 cm³ etylacetátu a spojené organické fázy sa premyjú dvakrát 250 cm³ vody, sušia sa nad síranom horečnatým, filtrujú sa a koncentrujú sa do sucha pri teplote 50°C za zníženého tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa mieša s 50 cm³ diizopropyléteru, suspenzia sa filtruje, pevná látka sa zbaví vody a potom sa suší za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získa sa 1-benzhydryl-3-benzoylazetidín vo forme krémovo sfarbenej pevnej látky.

N-metoxý-N-metylamid (1-benzhydrylazetidín-3-yl)karboxylovej kyseliny sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 13,35 g (1-benzhydrylazetidín-3-yl)karboxylovej kyseliny a 1,0 g hydroxybenzotriazolhydrátu sa pridá za miešania k suspenzii 4,0 g N,O-dimetylhydroxylamínhydrochloridu v 250 cm³ dichlórmetánu. Potom sa pridá k zmesi pod argónom 6,92 g hydrochloridu 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidu a 8,8 cm³ N,N-diizopropyletylamínu a zmes sa umiestni pod argón a ochladí sa na +5°C. Zmes sa mieša 3 hodiny pri teplote +5°C a potom 20 hodín pri teplote 20°C, pridá sa 200 cm³ vody a potom sa oddelí po usadení. Organická fáza sa premyje 300 cm³ vody, suší sa nad síranom horečnatým, filtruje sa a koncentruje sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa mieša so 100 cm³ diizopropyléteru, suspenzia sa filtruje a pevná látka sa zbaví vody a suší sa za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získa sa 10,76 g N-metoxý-N-metylmidu (1-benzhydrylazetidín-3-yl)karboxylovej kyseliny vo forme krémovo sfarbenej pevnej látky.

(1-Benzhydrylazetidín-3-yl)karboxylová kyselina sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: roztok 11 g hydroxidu draselného v 9 cm³ vody sa pridá po kvapkách k suspenzii, ochladenej na +5°C, 14 g (1-benzhydrylazetidín-3-yl)karbonitrilu v 140 cm³ 2-etoxyetanolu a potom sa zmes zahrieva na 95°C. Zmes sa mieša 16 hodín pri tejto teplote a potom sa naleje pomaly a za miešania na ľad a nechá sa pri 0°C počas 68 hodín a koncentruje sa do sucha pri teplote 50°C za zníženého tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa preniesie do 400 cm³ vody, roztok sa okyslí na pH 4 použitím 6 N kyseliny chlorovodíkovej a potom sa pridá 400 cm³ etylacetátu. Vzniknutá zmes sa filtruje, pevná látka sa zbaví vody a suší sa pri 50°C za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získa sa 13,55 g (1-benzhydrylazetidín-3-yl)karboxylovej kyseliny vo forme krémovo sfarbenej pevnej látky.

(1-Benzhydrylazetidín-3-yl)karbonitril sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: roztok 18,54 g kyanidu sodného v 25 cm³ vody sa pridá po kvapkách k roztoku 40 g 1-benzhydrylazetidín-3-ylme-

tylsulfonátu v 350 cm³ N,N-dimetylformamidu. Zmes sa mieša 24 hodín pri teplote 65°C, potom sa teplota reakčnej zmesi vráti na teplotu miestnosti a naleje sa za miešania do zmesi 550 cm³ vody a 300 g ľadu. Získaná suspenzia sa filtruje, pevná látka sa premyje trikrát 110 cm³ vody a potom sa rozpustí v 350 cm³ dichlórmetánu. Roztok sa suší nad síranom horečnatým, filtruje sa a koncentruje sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa mieša s 200 cm³ diizopropyléteru, suspenzia sa filtruje, pevná látka sa odvodní a potom sa suší za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získa sa 28,4 g (1-benzhydrylazetidín-3-yl)karbonitrilu vo forme naružovelej, krémovo sfarbenej pevnej látky.

1-Benzhydrylazetidín-3-ylmetylsulfonát sa môže pripraviť tak, že sa vychádza zo 100 g 1-benzhydrylazetidín-3-olu, 800 cm³ dichlórmetánu, 31 cm³ metylsulfonylchloridu a 35 cm³ pyridínu. Surový produkt sa chromatografuje na stĺpci silikagélu (veľkosť častíc 0,063 - 0,200 mm, priemer 11 cm, výška 50 cm), eluovaním pod tlakom argónu 0,05 MPa zmesou cyklohexánu a etylacetátu (80/20, 75/25 a potom 70/30 a 60/40, objemovo) a zbierajú sa 1-litrové frakcie. Frakcie 12 až 31 sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získa sa 66 g 1-benzhydrylazetidín-3-yl metylsulfonátu vo forme nažltlej pevnej látky.

1-Benzhydrylazetidín-3-ol sa môže pripraviť postupom, ktorý opísal Alan R. Katritzky a kol., v J. Heterocyclic Chem.; 31, 271 (1994).

Príklad 11

(RS)-1-[3-((1-Bis(4-chlórphenyl)metyl)azetidín-3-yl)metylsulfonylmetyl)fenyl]pyrolidín sa môže pripraviť postupom opísaným v príklade 3, vychádzajúc z 0,10 g 1-[3-((1-[bis(4-chlórphenyl)-metyl)azetidín-3-yl)metylsulfonylmetylén)fenyl]pyrolidínu, 1,5 cm³ bezvodého metanolu, 1,5 cm³ bezvodého dichlórmetánu a 300 mg borohydridu sodného. Zmes sa mieša 3 hodiny pri teplote 20°C a potom 8 hodín pri teplote 50°C. Surový produkt sa chroma-

tografuje na stĺpci silikagélu (veľkosť častíc 0,040 - 0,063 mm, priemer 1 cm, výška 8 cm), eluovaním pod tlakom argónu 0,08 MPa zmesou cyklohexánu a etylacetátu (80/20, objemovo) a zbierajú sa 5 cm³ frakcie. Frakcie 22 až 28 sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa), zvyšok sa mieša s 5 cm³ pentánu, pevná látka sa odfiltruje, zbaví sa vody a suší. Získa sa 18 mg (RS)-1-[3-({1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-yl)metylsulfonylmetyl}fenyl]pyrolidínu vo forme bieleho prášku [¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, δ v ppm) : 2,01 (mt : 4H); 2,59 (mt : 1H); 2,61 (s : 3H); od 3,10 do 3,25 (mt : 2H); 3,27 (mt : 4H); od 3,40 do 3,55 (mt : 1H); 3,66 (mt : 1H); 4,20 (d, J = 12 Hz : 1H); 4,25 (s : 1H); od 6,45 do 6,65 (mt : 3H); od 7,10 do 7,35 (mt : 9H)].

1-[3-({1-[Bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-yl)metylsulfonylmetylén}fenyl]pyrolidín sa môže pripraviť podľa postupu opísaného v príklade 6, vychádzajúc z 0,6 g 1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(metylsulfonyl)(3-pyrolidinylfenyl)metyl-(RS)]azetidín-3-olu, 0,1 cm³ metylsulfonylchloridu a 0,5 g 4-dimetylamínopyridínu, získaný zvyšok sa čistí chromatografiou na stĺpci silikagélu (veľkosť častíc 0,04 - 0,06 mm, priemer 2 cm, výška 30 cm), eluovaním pod tlakom argónu 0,05 MPa zmesou dichlórmétánu a etanolu ako eluenta (98,5/1,5, objemovo) a zbierajú sa 10 cm³ frakcie. Frakcia 4 sa koncentruje do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Po rekryštalizácii z 5 cm³ dietyléteru sa získa 0,5 g 1-[3-({1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-yl)metylsulfonylmetylén}fenyl]pyrolidínu vo forme pevnej látky, topiacej sa pri 133°C.

1-[Bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(metylsulfonyl)(3-pyrolidinylfenyl)metyl-(RS)]azetidín-3-ol sa môže získať podľa postupu opísaného v príklade 5, vychádzajúc z 0,5 g 1-[3-(metylsulfonylmetyl)fenyl]pyrolidínu, 0,6 g 1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-ónu, 15 cm³ tetrahydrofuránu a 1,4 cm³ 1,6 N roztoku *n*-butyllítia v hexáne. Získa sa 0,6 g 1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(metylsulfonyl)(3-pyrolidinylfenyl)metyl(RS)]azetidín-3-olu vo

forme krémovo sfarbenej pevnej látky.

1-[3-(Metylsulfonylmetyl)fenyl]pyrolidín sa môže pripraviť postupom opísaným v príklade 8, vychádzajúc zo 6 cm³ vody, 6 cm³ 100% kyseliny octovej, 3,5 cm³ 36 N kyseliny sírovej, 3,11 g oxónu, 0,96 g 1-[3-(metylsulfanylmetyl)fenyl]pyrolidínu a 6 cm³ etanolu. Získa sa 0,478 g 1-[3-(metylsulfonylmetyl)fenyl]pyrolidínu vo forme svetlo hnedej gummy.

1-[3-(Metylsulfanylmetyl)fenyl]pyrolidín sa môže pripraviť postupom opísaným v príklade 8, vychádzajúc zo 4,0 g 1-jód-3-(metylsulfanylmetyl)benzénu, 120 cm³ tetrahydrofuránu, 2,2 g terc-butoxidu draselného, 0,556 g 1,1'-bis(difenylfosfino)ferocenylnypaládiumchloridu, 1,26 g 1,1'-bis(difenylfosfino)ferocénu a 2,6 g pyrolidínu. Získa sa 1,9 g 1-[3-(metylsulfanylmetyl)fenyl]pyrolidínu vo forme oleja.

Príklad 12

Terc-Butylester N-(RS)-[3-({1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-yl}metylsulfonylmetyl)fenyl]-N-metylkarbámovej kyseliny sa môže pripraviť postupom opísaným v príklade 3, vychádzajúc z 0,10 g terc-butylesteru N-[3-({1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-yl}metylsulfonylmetylén)fenyl]-N-metylkarbámovej kyseliny, 1,5 cm³ bezvodého metanolu, 1,5 cm³ bezvodého dichlórmétanu a 30 mg borohydridu sodného, pričom sa zmes mieša 3 hodiny pri teplote 20°C. Surový produkt sa mieša s 10 cm³ diizopropyléteru, pevná látka sa odfiltruje a potom sa suší za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získa sa 94 mg terc-butylesteru N-(RS)-[3-({1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-yl}metylsulfonylmetyl)fenyl]-N-metylkarbámovej kyseliny vo forme bieleho prášku [¹H NMR spektrum (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ v ppm) : 1,36 (s : 9H); 2,46 (t, J = 7,5 Hz : 1H); 2,75 (s : 3H); od 3,00 do 3,55 (mt : 4H); 3,17 (s : 3H); 4,45 (s : 1H); 4,78 (d, J = 11 Hz : 1H); od 7,20 do 7,50 (mt : 12H)].

Terc-butylester N-[3-({1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-yl}metylsulfonylmetylén)fenyl]-N-metylkarbámovej kyseliny sa môže pripraviť postupom opísaným v príklade 6, vychádzajúc z 5,6 g 1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-{[3-(N-terc-butyloxykarbonyl-N-metylamino)fenyl]metylsulfonylmetyl-(RS)}azetidín-3-olu, 100 cm³ dichlórmétánu, 1,59 g metylsulfonylchloridu a 4,5 g 4-dimetylamínopyridínu. Získaný surový produkt sa čistí chromatografiou na stĺpci silikagélu (veľkosť častíc 0,04 - 0,06 mm, priemer 4 cm a hmotnosť silikagélu 250 g), eluovaním pod tlakom dusíka 0,05 MPa zmesou etylacetátu a cyklohexánu (30/70 objemovo) a zbierajú sa 100 cm³ frakcie. Frakcie 12 až 18 sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získa sa 3,2 g terc-butylesteru N-[3-({1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-yl}metylsulfonylmetylén)fenyl]-N-metylkarbámovej kyseliny vo forme bielej peny.

1-[Bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-{[3-(N-terc-butyloxykarbonyl-N-metylamino)fenyl]metylsulfonylmetyl-(RS)}azetidín-3-ol sa môže pripraviť postupom opísaným v príklade 5, vychádzajúc z 3,8 g terc-butylesteru N-[3-(metylsulfonylmetyl)fenyl]-N-metylkarbámovej kyseliny, 50 cm³ tetrahydrofuránu, 9,5 cm³ 1,6 N roztoku n-butyllítia v hexáne a 3,82 g 1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-ónu. Surový produkt sa čistí chromatografiou na stĺpci silikagélu (veľkosť častíc 0,04 - 0,06 mm, priemer 4 cm a hmotnosť silikagélu 250 g), eluovaním pod tlakom dusíka 0,05 MPa dichlórmétanom a potom zmesou dichlórmétánu a etanolu (99/1 objemovo) a zbierajú sa 500 cm³ frakcie. Frakcie 10 až 16 sa spoja a koncentrujú sa za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získa sa 5,6 g 1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-{[3-(N-terc-butyloxykarbonyl-N-metylamino)fenyl]metylsulfonylmetyl-(RS)}azetidín-3-olu vo forme peny.

Terc-butylester N-[3-(metylsulfonylmetyl)fenyl]-N-metylkarbámovej kyseliny sa môže pripraviť nasledujúcim postupom: 3,7 g diterc-butyldikarbonátu sa pridá k roztoku 3 g N-[3-(metylsulfonylmetyl)fenyl]N-metylamínu v 80 cm³ dichlórmétánu. Zmes sa mieša

20 hodín pri teplote 20°C, k reakčnej zmesi sa pridá 100 cm³ vody a zmes sa po státi oddelí. Organická fáza sa suší nad síranom horečnatým, filtruje sa a koncentruje sa za zníženého tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa čistí chromatografiou na stĺpci silikagélu (veľkosť častíc 0,04 - 0,06 mm, priemer 4 cm a hmotnosť silikagélu 300 g), eluovaním pod tlakom dusíka 0,05 MPa zmesou etylacetátu a cyklohexánu (45/55 objemovo) a zbierajú sa 100 cm³ frakcie. Frakcie 11 až 16 sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získa sa 3,8 g *terc*-butylesteru N-[3-(metylsulfonylmetyl)fenyl]-N-metylkarbámovej kyseliny vo forme gummy, ktorá kryštalizuje.

N-[3-(Metylsulfonylmetyl)fenyl]N-metylamín sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: zmes 9,65 g kyseliny mravčej a 19,63 g anhydridu kyseliny octovej sa zahrieva na 50°C pod argónom a potom sa nechá teplota reakčného roztoku vrátiť na teplotu miestnosti. Pridá sa 40 cm³ tetrahydrofuránu a zmes sa ochladí na -20°C. Zmes sa mieša 2 hodiny pri teplote -20°C, pridá sa 14,8 g 3-(metylsulfonylmetyl)fenylamínu, pričom sa teplota udržiava na tejto hodnote. Zmes sa mieša 2 hodiny pri -20°C a potom 48 hodín pri teplote 20°C, potom sa zmes filtruje, pevná látka sa zbaví vody a premyje sa trikrát 50 cm³ diizopropyléteru a suší sa za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získa sa pevná látka A. Filtrát sa koncentruje na polovicu objemu, vzniknutá suspenzia sa filtruje, pevná látka sa zbaví vody, premyje sa dietyléterom a suší sa. Získa sa pevná látka B. Obidve látky A a B sa spoja a prenesú sa do 375 cm³ tetrahydrofuránu a zmes sa ochladí na 0°C a v priebehu 20 minút sa pridá 80 cm³ 2 M roztoku komplexu borán - dimetylsulfid v tetrahydrofuráne a zmes sa zahrieva pri spätnom toku 3 hodiny. Reakčná zmes sa ochladí na +5°C, v priebehu 20 minút sa pridá 60 cm³ metanolu, zmes sa mieša 1 hodinu pri teplote miestnosti a potom sa pridáva plynná kyselina chlorovodíková do pH 1. Zmes sa zahrieva pri spätnom toku počas 1 hodiny a potom sa pridá 300 cm³ vody, 3 N roztok hydroxidu sodného do dosiahnutia pH 8. Vzniknutá zmes sa extrahuje 500 cm³ etylacetátu, organická

fáza sa premyje postupne nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a soľankou, suší sa nad síranom horečnatým a koncentruje sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa prenesie do 100 cm³ 4 N kyseliny chlorovodíkovej a získaný roztok sa premyje 100 cm³ etylacetátu, alkalizuje sa na pH 8 použitím 3 N hydroxidu sodného a nasýteného vodného roztoku uhličitanu sodného a potom sa extrahuje dvakrát 75 cm³ etylacetátu. Spojené extrakty sa sušia nad síranom horečnatým a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získa sa 8,98 g N-[3-(metylsulfonylmetyl)fenyl]N-metylaminu vo forme rúžovej pevnej látky.

3-(Metylsulfonylmetyl)fenylamin sa môže pripraviť nasledujúcim postupom: suspenzia 23,7 g 1-(metylsulfonylmetyl)-3-nitrobenzénu v 150 cm³ metanolu a 65 cm³ 36% kyseliny chlorovodíkovej sa zahrieva pri spätnom toku a potom sa pridá opatrne po malých dávkach v priebehu 10 minút 18,5 g železa. Zmes sa zahrieva 4 hodiny pri spätnom toku a potom sa mieša 20 hodín pri teplote miestnosti, k reakčnej zmesi sa pridá 5 g železa a potom sa znova zahrieva pri spätnom toku 1 hodinu a potom 20 hodín pri teplote miestnosti. Zmes sa alkalizuje na pH 9 vodným amoniakom a hydrogenuhličitanom sodným a potom sa extrahuje trikrát 250 cm³ etylacetátu, suší sa nad síranom horečnatým a koncentruje sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získa sa 14,9 g 3-(metylsulfonylmetyl)fenylaminu vo forme béžového prášku.

1-(Metylsulfonylmetyl)-3-nitrobenzén sa môže pripraviť tak, že sa zahrieva pri spätnom toku 23,8 g 3-nitrobenzylchloridu, 20 g metylsulfinátu sodného a 250 cm³ absolútneho etanolu. Získa sa 23,74 g 1-(metylsulfonylmetyl)-3-nitrobenzénu vo forme bieleho prášku.

Príklad 13

(RS)-N-[3-({1-[Bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-yl}metylsulfonylmetyl)fenyl]-N-metylamin sa môže pripraviť postupom opi-

saným v príklade 3, vychádzajúc z 0,10 g N-[3-((1-[bis(4-chlór-fenyl)metyl]azetidin-3-yl)metylsulfonylmetylén)fenyl]-N-metyl-amínu, 1,5 cm³ bezvodého metanolu, 1,5 cm³ bezvodého dichlórmetánu a 45 mg borohydridu sodného, pričom sa zmes mieša a zahrieva 20 hodín na teplotu 20°C a potom 5 hodín na teplotu 50°C. Surový produkt sa čistí chromatografiou na stĺpci silikagélu (veľkosť častíc 0,040 - 0,063 mm, priemer 1 cm, výška 10 cm), eluovaním pod tlakom argónu 0,08 MPa zmesou cyklohexánu a etylacetátu (80/20 a potom 60/40 objemovo) a zbierajú sa 5 cm³ frakcie. Frakcie 20 až 26 sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa), zvyšok sa mieša s 5 cm³ pentánu, pevná látka sa odfiltruje, odstráni sa voda a suší sa. Získa sa 20 mg (RS)-N-[3-((1-[bis(4-chlór-fenyl)metyl]azetidin-3-yl)metylsulfonylmetylén)fenyl]-N-metylaminu vo forme bieleho prášku [¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, δ v ppm)] : od 2,50 do 2,65 (mt : 1H); 2,60 (s : 3H); 2,82 (d, J = 5 Hz : 3H); 3,18 (mt : 2H); od 3,35 do 3,50 (mt : 1H); 3,64 (široký t, J = 7,5 Hz : 1H); 3,80 (mt : 1H); 4,18 (d, J = 11,5 Hz : 1H); 4,24 (s : 1H); od 6,50 do 6,70 (mt : 3H); od 7,10 do 7,35 (mt : 9H).

N-[3-((1-[Bis(4-chlór-fenyl)metyl]azetidin-3-yl)metylsulfonylmetylén)fenyl]-N-metylamin sa môže pripraviť nasledujúcim postupom: 2,7 g 1-[bis(4-chlór-fenyl)metyl]-3-[[3-(N-terc-butyl-oxykarbonyl-N-metyl-amino)fenyl)metylsulfonylmetylén]azetidínu v 30 cm³ dioxánu a 30 cm³ 4,7 N roztoku chlorovodíkového dioxánu sa mieša 20 hodín. Reakčné prostredie sa odparí do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa), prenesie sa do 50 cm³ vody a 50 cm³ etylacetátu, mieša sa a opatrne sa neutralizuje nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáza sa oddelí a suší sa nad síranom horečnatým, spracuje sa živočíšnym uhlím a potom sa koncentruje za zníženého tlaku (2,7 kPa) na objem asi 25 cm³, filtruje sa a koncentruje do sucha za zníženého tlaku. Získa sa 1,3 g N-[3-((1-[bis(4-chlór-fenyl)metyl]azetidin-3-yl)metylsulfonylmetylén)fenyl]-N-metylaminu vo forme bielych kryštálov, topiacich sa pri 228°C.

Príklad 14

(RS)-1-[Bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-bis-trifluórmetylfenyl)metylsulfonylmetyl]azetidín sa môže pripraviť postupom opísaným v príklade 3, vychádzajúc z 0,1 g 1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-bis-trifluórmetylfenyl)metylsulfonylmetylén]azetidínu, 1,5 cm³ bezvodého metanolu, 1,5 cm³ bezvodého dichlórmétanu a 15 mg borohydridu sodného, pričom sa zmes mieša a zahrieva 3 hodiny na teplotu 20°C. Surový produkt sa mieša s 5 cm³ pentánu, pevná látka sa odfiltruje, zbaví sa vody a suší sa. Získa sa 82 mg (RS)-1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-bis-trifluórmetylfenyl)metylsulfonylmetyl]azetidínu vo forme bieleho prášku [¹H NMR spektrum (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ v ppm)] : 2,84 (s : 3H); 3,08 (mt : 2H); od 3,25 do 3,40 (mt : 1H); od 3,45 do 3,65 (mt : 2H); 4,45 (s : 1H); 5,13 (d, J = 10,5 Hz : 1H); od 7,25 do 7,50 (mt : 8H); 8,11 (široký s : 2H); 8,15 (široký s : 1H)].

1-[Bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-bis-trifluórmetylfenyl)metylsulfonylmetylén]azetidín sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 0,96 g drveného hydroxidu sodného sa pridá po častiach k roztoku 3,16 g 3-acetoxy-1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-bis(trifluórmetyl)fenyl)metylsulfonylmetyl-(RS)-azetidínu v 40 cm³ dioxánu. Zmes sa mieša 1 hodinu pri teplote miestnosti a k reakčnej zmesi sa pridá 200 cm³ etylacetátu, 200 cm³ vody a zmes sa potom po usadení oddelí. Organická fáza sa premyje dvakrát 80 cm³ vody, potom 80 cm³ solanky, suší sa nad síranom horečnatým, filtruje sa a koncentruje sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Surový produkt sa čistí chromatografiou na stĺpci silikagélu (veľkosť častíc 0,040 - 0,063 mm, priemer 4,8 cm, výška 14,5 cm), eluovaním pod tlakom argónu 0,05 MPa zmesou cyklohexánu a etylacetátu (85/15 objemovo) a zbierajú sa 40 cm³ frakcie. Frakcie 8 až 15 sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získa sa 1,49 g 1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-bis-trifluórmetylfenyl)metylsulfonylmetylén]azetidínu vo forme bielej peny.

3-Acetoxy-1-[bis(4-chlórphenyl)metyl]-3-([3,5-bis(trifluórmetyl)fenyl]metylsulfonylmetyl-(RS))-azetidín sa môže pripraviť nasledujúcim postupom: 4,1 cm³ 1,6 N roztoku *n*-butyllítia v hexáne sa pridá po kvapkách a pod argónom k roztoku, ochladenému na -78°C, 2,0 g [3,5-bis(trifluórmetyl)benzyl]metylsulfónu v 35 cm³ tetrahydrofuránu. Zmes sa mieša 1 hodinu pri teplote -70°C a po kvapkách sa pridajú 2 g 1-[bis(4-chlórphenyl)metyl]azetidín-3-ónu v 35 cm³ tetrahydrofuránu. Zmes sa mieša 2 hodiny pri teplote -78°C, pridá sa roztok 0,7 cm³ acetylchloridu v 5 cm³ bezvodého dietyléteru a teplota zmesi sa vráti na teplotu miestnosti. Zmes sa mieša 2 hodiny a 30 minút, k reakčnej zmesi sa pridá 100 cm³ vody a zmes sa po usadení oddelí. Organická fáza sa premyje 100 cm³ vody, potom 100 cm³ soľanky a suší sa nad síranom horečnatým a koncentruje sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa chromatografuje na stĺpci silikagélu (veľkosť častíc 0,04 - 0,06 mm, priemer 5,6 cm, výška 16 cm), eluovaním pod tlakom argónu 0,05 MPa zmesou etylacetátu a cyklohexánu (10/90 a potom 40/60 objemovo) a zbierajú sa 100 cm³ frakcie. Frakcie 37 až 52 sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získa sa 3,56 g 3-acetoxy-1-[bis(4-chlórphenyl)metyl]-3-([3,5-bis(trifluórmetyl)fenyl]metylsulfonylmetyl-(RS))-azetidínu vo forme bielej peny.

[3,5-Bis(trifluórmetyl)benzyl]metylsulfón sa môže pripraviť zahrievaním pod spätným tokom, 1,8 g 3,5-bis(trifluórmetyl)benzylchloridu, 50 cm³ absolútneho etanolu a 1,22 g metylsulfinátu sodného. Získa sa 1,86 g [3,5-bis(trifluórmetyl)benzyl]metylsulfónu vo forme bielej pevnej látky.

Príklad 15

N-[4-((4-chlórphenyl)-(3-([3,5-difluórphenyl]metylsulfonylmetyl-(RS)]azetidín-1-yl)metyl-(RS))benzyl]-N,N-dimetylamin, zmes dvoch diastereoizomérov sa môže pripraviť postupom opísaným v príklade 3, vychádzajúc z 0,10 g N-[4-((4-chlórphenyl)-(3-([3,5-difluórphenyl]metylsulfonylmetylén]azetidín-1-yl)metyl-(RS)-ben-

zyl]-N,N-dimetylamínu, 1,5 cm³ bezvodého metanolu, 1,5 cm³ bezvodého dichlórmetánu a 45 mg borohydridu sodného, pričom sa zmes mieša 16 hodín pri teplote 20°C a potom 16 hodín pri teplote 50°C. Surový produkt sa chromatografuje na silikagélovej kolóne (veľkosť častíc 0,040 - 0,063 mm, priemer 1 cm, výška 22 cm), eluovaním pod tlakom argónu 0,08 MPa zmesou etylacetátu a metanolu (97/3 objemovo) a zbierajú sa 20 cm³ frakcie. Frakcie 17 až 25 sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa), zvyšok sa mieša s 5 cm³ pentánu, pevná látka sa odfiltruje, zbaví sa vody a suší sa. Získa sa 6 mg N-[4-((4-chlórfe-nyl)-(3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl-(RS)]azetidín-1-yl)metyl(RS))benzyl]-N,N-dimetylamínu, zmes dvoch diastereoizomérov vo forme bieleho prášku [¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, δ v ppm)] : 2,20 (s : 6H); 2,53 (t, J = 7 Hz : 1H); 2,65 (s : 3H); od 3,10 do 3,25 (mt : 2H); od 3,30 do 3,45 (mt : 1H); 3,35 (široký s : 2H); 3,63 (široký t, J = 7 Hz : 1H); 4,24 (s : 1H); 4,25 (d, J = 11 Hz : 1H); 6,82 (tt, J = 9 a 2 Hz : 1H); 6,94 (mt : 2H); od 7,15 do 7,35 (mt : 8H)].

N-[4-((4-chlórfe-nyl)-(3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetylén]azetidín-1-yl)metyl-(RS))benzyl]-N,N-dimetylamín sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 1,0 .. (RS)-4-((4-chlórfe-nyl)-(3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetylén]azetidín-1-yl)metyl)benzaldehydu sa pridá, pod argónom, k roztoku 0,93 cm³ 2 M roztoku dimetylamínu v metanole v 30 cm³ bezvodého 1,2-dichlór-etánu. Zmes sa mieša 30 minút pri teplote miestnosti a v malých dávkach sa pridá 0,9 g triacetoxyborohydridu sodného. Po 48 hodinovom miešaní sa pridá k reakčnej zmesi 2,65 cm³ 1 N hydroxidu sodného, 100 cm³ vody a 100 cm³ dichlórmetánu a zmes sa po usadení oddelí. Organická fáza sa premyje dvakrát 80 cm³ vody a 80 cm³ soľanky a potom sa suší nad síranom horečnatým a koncentruje sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa chromatografuje na stĺpci silikagélu (veľkosť častíc 0,04 - 0,06 mm, priemer 4 cm, výška 17,5 cm), eluovaním pod tlakom argónu 0,05 MPa zmesou etylacetátu a cyklohexánu (30/70

objemovo) a zbierajú sa 40 cm³ frakcie. Frakcie 48 až 53 sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získa sa 0,46 g N-[4-((4-chlórfenyl)-(3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetylén]azetidín-1-yl)metyl-(RS))benzyl]-N,N-dimetylaminu vo forme bielej pevnej látky.

(RS)-4-((4-chlórfenyl)-(3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetylén]azetidín-1-yl)metyl)benzaldehyd sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 75,6 cm³ 5 N kyseliny chlorovodíkovej sa pridá k roztoku 18,9 g 1-[(4-chlórfenyl)-(4-[1,3]dioxolan-2-ylfenyl)metyl]-(RS)-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetylén]azetidínu v 80 cm³ tetrahydrofuránu. Po 3 hodinách pri teplote miestnosti sa zmes preniesie do dichlórmetánu a destilovanej vody a pH zmesi sa upraví za pridania 30% hydroxidu sodného na 14 a zmes sa po usadení oddelí. Organická fáza sa premyje dvakrát 100 cm³ vody a potom 100 cm³ nasýteného vodného roztoku chloridu sodného, suší sa nad síranom horečnatým, filtruje sa a koncentruje sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získa sa 16 g (RS)-4-((4-chlórfenyl)-(3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetylén]azetidín-1-yl)metyl)benzaldehydu vo forme bielej peny.

1-[(4-Chlórfenyl)-(4-[1,3]dioxolan-2-ylfenyl)metyl]-(RS)-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetylén]azetidín sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 13,0 cm³ 1,8-diazabicyklo[5-4-0]undec-7-énu sa pridá po kvapkách k roztoku 34,65 g zmesi dvoch diastereoizomérov, 1-[(4-chlórfenyl)-(4-[1,3]dioxolan-2-ylfenyl)metyl]-(RS)-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl-(RS)]-azetidín-3-ylacetátu v 400 cm³ tetrahydrofuránu pod argónom pri teplote 0°C a po obvyklom spracovaní sa produkt chromatografuje na stĺpci silikagélu (veľkosť častíc 0,04 - 0,06 mm, priemer 10,2 cm, výška 23 cm), eluovaním pod tlakom argónu 0,05 MPa zmesou etylacetátu a cyklohexánu (20/80 objemovo) a zbierajú sa 250 cm³ frakcie. Získa sa 16,6 g 1-[(4-chlórfenyl)-(4-[1,3]dioxolan-2-ylfenyl)metyl]-(RS)-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetylén]azetidínu vo forme bielej pevnej látky.

Zmes dvoch diastereoizomérov 1-[(4-chlórfenyl)-(4-[1,3]dioxolan-2-yl)fenyl)metyl-(RS)]-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl-(RS)]azetidin-3-ylacetátu sa môže získať nasledujúcim spôsobom: postupuje sa podľa príkladu 1 (metóda 2), vychádzajúc z 11,6 g (3,5-difluórbenzyl)metylsulfónu, 35,1 cm³ 1,6 N roztoku *n*-butyllítia v hexáne, 19,3 g 1-[(4-chlórfenyl)[4-([1,3]dioxolan-2-yl)fenyl)metyl-(RS)]azetidin-3-ónu a 8,8 cm³ acetylchloridu v 500 cm³ tetrahydrofuránu a získa sa zmes dvoch 1-[(4-chlórfenyl)-(4-[1,3]dioxolan-2-yl)fenyl)metyl-(RS)]-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl-(RS)]azetidin-3-ylacetátových diastereoizomérov vo forme bielej peny.

1-[(4-Chlórfenyl)[4-([1,3]dioxolan-2-yl)fenyl)metyl-(RS)]azetidin-3-ón sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 46 cm³ trietylamínu sa pridá pri teplote miestnosti k roztoku 28,32 g 1-[(4-chlórfenyl)[4-([1,3]dioxolan-2-yl)fenyl)metyl-(RS)]azetidin-3-olu v 200 cm³ dimetylsulfoxidu, potom sa pridá po kvapkách roztok 34 g komplexu oxid sírový - pyridín v 100 cm³ dimetylsulfoxidu. Po 0,25 hodine pri teplote miestnosti sa reakčná zmes naleje na ľad, extrahuje sa etylacetátom, premyje sa trikrát 400 cm³ vody a potom 400 cm³ nasýteného roztoku chloridu sodného, suší sa nad síranom horečnatým, filtruje sa a koncentruje sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získaný zvyšok sa chromatografuje na stĺpci silikagélu (veľkosť častíc 0,04 - 0,06 mm, priemer 9,2 cm, výška 21 cm), pod tlakom argónu 0,05 MPa zmesou etylacetátu a cyklohexánu (20/80 objemovo) ako eluenta a zbierajú sa 250 cm³ frakcie. Frakcie 9 až 18 sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získa sa 20,4 g 1-[(4-chlórfenyl)[4-([1,3]dioxolan-2-yl)fenyl)metyl-(RS)]azetidin-3-ónu vo forme žltého oleja.

1-[(4-Chlórfenyl)[4-([1,3]dioxolan-2-yl)fenyl)metyl-(RS)]azetidin-3-ol sa môže pripraviť ako je opísané v príklade 3, vychádzajúc z 35,0 g [(4-chlórfenyl)[4-(1,3-dioxolan-2-yl)fenyl)metyl]amínu, 8,3 g epibromhydrínu, 5,1 g hydrogenuhličitanu sodného a 400 cm³ etanolu. Získa sa 30,3 g 1-[(4-chlórfenyl)[4-

-([1,3]dioxolan-2-yl)fenyl]metyl-(RS)}azetidin-3-olu.

Hydrochlorid {(4-chlórfenyl)[4-([1,3]-dioxolan-2-yl)fenyl]-metyl-(RS)}amínu sa môže pripraviť podľa metódy, ktorú opísal Grisar M. a kol., J. Med Chem., 885 (1973) vychádzajúc zo 67,2 g 4-([1,3]-dioxolan-2-yl)benzonitrilu, 88,2 g 1-bróm-4-chlórbenzénu, 11 g horčíka a 600 cm³ etyléteru. Získa sa 42,3 g {(4-chlórfenyl)[4-([1,3]-dioxolan-2-yl)fenyl]metyl-(RS)}amínu vo forme žltého oleja.

Príklad 16

1-[(4-Chlórfenyl)(tien-2-yl)metyl-(RS)]-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl-(RS)}azetidín, zmes dvoch diastereoizomérov, sa môže pripraviť postupom opísaným v príklade 3, vychádzajúc z 0,10 g 1-[(4-chlórfenyl)(tien-2-yl)metyl-(RS)]-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetylén]azetidínu, 1,5 cm³ bezvodého metanolu, 1,5 cm³ bezvodého dichlórmétanu a 45 mg borohydridu sodného, pričom sa zmes mieša 16 hodín pri 20°C a 16 hodín pri teplote 50°C. Surový produkt sa chromatografuje na stĺpci silikagélu (veľkosť častíc 0,040 - 0,063 mm, priemer 1 cm, výška 25 cm), eluovaním pod tlakom argónu 0,1 MPa zmesou cyklohexánu a etylacetátu (90/10 objemovo) a zbierajú sa 20 cm³ frakcie. Frakcie 37 až 42 sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa), zvyšok sa mieša s 5 cm³ pentánu, pevná látka sa odfiltruje a suší. Získa sa 8 mg 1-[(4-chlórfenyl)(tien-2-yl)metyl-(RS)]-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl-(RS)}azetidínu, zmes dvoch diastereoizomérov vo forme bieleho prášku [¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, δ v ppm). Zistila sa zmes dvoch diastereoizomérov, od 2,50 do 2,70 (mt : 1H); 2,66 a 2,68 (2s : 3H celkovo); od 3,15 do 3,80 (mt : 4H); od 4,20 do 4,30 (mt : 1H); 4,31 a 4,57 (2s : 1H celkovo); od 6,80 do 7,00 a od 7,10 do 7,40 (mts : 10H celkovo)].

1-[(4-Chlórfenyl)(tien-2-yl)metyl-(RS)]-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetylén]azetidín sa môže pripraviť postupom

opísaným v príklade 6, vychádzajúc z 0,52 g zmesi dvoch 1-[(4-chlórfenyl)(tien-2-yl)metyl-(RS)]-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl-(RS)]azetidín-3-olových diastereoizomérov, 0,14 cm³ metylsulfonylchloridu a 0,49 g 4-dimetylamínopyridínu. Po chromatografii na stĺpci silikagélu (veľkosť častíc 0,06 - 0,200 mm, priemer 2,4 cm, výška 20 cm), eluovaním pod tlakom argónu 0,05 MPa zmesou etylacetátu a cyklohexánu (20/80 objemovo) a odobraním 30 cm³ frakcií sa získa 0,32 g (RS)-1-[(4-chlórfenyl)(tien-2-yl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetylén]-azetidínu vo forme bielej pevnej látky, topiacej sa pri teplote 176°C.

Zmes dvoch diastereoizomérov 1-[(4-chlórfenyl)(tien-2-yl)metyl-(RS)]-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl-(RS)]azetidín-3-olu sa môže pripraviť postupom opísaným v príklade 0, vychádzajúc z 1,60 cm³ 1,6 N *n*-butyllítia v roztoku hexánu, 0,83 g (3,5-difluórbenzyl)metylsulfónu a 1,6 g 1-[(4-chlórfenyl)(tien-2-yl)metyl-(RS)]azetidín-3-ónu. Po čistení na stĺpci silikagélu (veľkosť častíc 0,06 - 0,200 mm, priemer 2,8 cm, výška 30 cm), eluovaním pod tlakom argónu 0,05 MPa zmesou etylacetátu a cyklohexánu (25/75 objemovo) a odobraním 40 cm³ frakcií sa získa 0,55 g zmesi diastereoizomérov 1-[(4-chlórfenyl)(tien-2-yl)metyl-(RS)]-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl-(RS)]azetidín-3-olu vo forme nie celkom bielej pevnej látky.

1-[(4-Chlórfenyl)(tien-2-yl)metyl-(RS)]azetidín-3-ón sa môže pripraviť postupom opísaným v príklade 1 (metóda 2), vychádzajúc z 1,83 cm³ oxalylchloridu, 20 cm³ dichlórmétánu, 3,04 cm³ dimetylsulfoxidu, 5,2 g 1-[(4-chlórfenyl)(tien-2-yl)metyl-(RS)]azetidín-3-olu, 80 cm³ dichlórmétánu a 9,12 cm³ trietylamínu. Získa sa 3,3 g 1-[(4-chlórfenyl)(tien-2-yl)metyl-(RS)]azetidín-3-ónu vo forme žltého oleja, ktorý pri teplote miestnosti kryštalizuje.

1-[(4-Chlórfenyl)(tien-2-yl)metyl-(RS)]azetidín-3-ol sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 4,12 g hydrogenuhličitanu sod-

ného sa pridá k roztoku 11,0 g [(4-chlórfenyl)(tien-2-yl)metyl-(RS)]amínu v 80 cm³ etanolu. Zmes sa zahrieva na 65°C a pridá sa 4,03 cm³ epibrómhýdrínu. Zmes sa mieša 20 hodín pri teplote 65°C, surová zmes sa filtruje a filtrát sa koncentruje za zníženého tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa chromatografuje na stĺpci silikagélu (veľkosť častíc 0,06 - 0,200 mm, priemer 3,6 cm, výška 32 cm) eluovaním pod tlakom argónu 0,05 MPa zmesou etylacetátu a cyklohexánu (25/75 objemovo) a zbierajú sa 60 cm³ frakcie. Získa sa 6,3 g 1-[(4-chlórfenyl)(tien-2-yl)metyl-(RS)]azetidín-3-olu vo forme svetložltého oleja.

[(4-Chlórfenyl)(tien-2-yl)metyl-(RS)]amín sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: roztok 10,92 g 2-tiofénkarbonitrilu v 80 cm³ dietyléteru sa pridá pomaly k suspenzii, ochladenej na 10°C, 4-chlórfenylmagnéziumbromidu (pripravený z 19,15 g 4-bróm-chlórbenzénu a 2,43 g horčíka) v 120 cm³ bezvodého etyléteru. Zmes sa zahrieva pri spätnom toku 1 hodinu, ochladí sa na 10°C a pomaly sa pridá 40 cm³ metanolu a potom sa zmes filtruje cez supercel. Potom sa pridá po malých dávkach pod argónom v priebehu 15 minút 4,54 g borohydridu sodného a reakčná zmes sa mieša 20 hodín pri teplote 20°C. Získaná zmes sa zriedi etylacetátom a premyje sa vodou. Organická fáza sa suší nad síranom horečnatým a koncentruje sa do sucha pri teplote 50°C za zníženého tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa chromatografuje na stĺpci silikagélu (veľkosť častíc 0,06 - 0,200 mm, priemer 5 cm, výška 42 cm) eluovaním pod tlakom argónu 0,05 MPa zmesou etylacetátu a cyklohexánu (4/6 objemovo) a zbierajú sa 100 cm³ frakcie. Frakcie 6 až 12 sa koncentrujú do sucha, zodpovedajú 13 g imínu vo forme žltého oleja, ktorý sa prenesie do 100 cm³ metanolu. K získanému roztoku sa pridá 2,4 g borohydridu sodného a zmes sa mieša 1 hodinu pri teplote 5°C. Získaná zmes sa zriedi etylacetátom a potom sa premyje vodou. Organická fáza sa suší nad síranom horečnatým a koncentruje sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa chromatografuje na stĺpci silikagélu (veľkosť častíc 0,06 - 0,200 mm, priemer 3,2 cm, výška 40 cm) eluovaním pod tla-

kom argónu 0,05 MPa zmesou etylacetátu a cyklohexánu (4/6 objemovo) a zbierajú sa 60 cm³ frakcie. Získa sa 11,0 g [(4-chlórfe-nyl)(tien-2-yl)metyl-(RS)]amínu vo forme žltého oleja.

Príklad 17

(RS)-[3-({1-[Bis(4-chlórfe-nyl)metyl]azetidín-3-yl)metylsulfonylmetyl}fenyl]metanol sa môže pripraviť postupom opísaným v príklade 3, vychádzajúc z 0,050 g [3-({1-[bis(4-chlórfe-nyl)metyl]azetidín-3-yl)metylsulfonylmetylén}fenyl]metanolu, 1,0 cm³ bezvodého metanolu, 1,0 cm³ bezvodého dichlórmétánu a 20 mg boro-hydridu sodného, pričom sa zmes mieša 3 hodiny pri teplote 20°C. Surový produkt sa chromatografuje na stĺpci silikagélu (veľkosť častíc 0,040 - 0,063 mm, priemer 1 cm, výška 20 cm) eluovaním pod tlakom argónu 0,08 MPa zmesou cyklohexánu a etylacetátu (90/10 objemovo) a zbierajú sa 10 cm³ frakcie. Frakcie 30 až 38 sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa mieša s 5 cm³ pentánu, pevná látka sa odfiltruje a suší sa. Získa sa 13 mg (RS)-[3-({1-[bis(4-chlórfe-nyl)metyl]azetidín-3-yl)metylsulfonylmetyl}fenyl]metanolu vo forme bieleho prášku [¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, δ v ppm) : 1,75 (t, J = 6 Hz : 1H); 2,52 (t, J = 7,5 Hz : 1H); 2,59 (s : 3H); 3,17 (široký t, J = 7,5 Hz : 2H); 3,48 (mt : 1H); 3,65 (mt : 1H); 4,23 (s : 1H); 4,28 (d, J = 11,5 Hz : 1H); 4,70 (d, J = 6 Hz : 2H); od 7,15 do 7,40 (mt : 12H)].

[3-({1-[Bis(4-chlórfe-nyl)metyl]azetidín-3-yl)metylsulfonylmetylén}fenyl]metanol sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 17 cm³ 1 M roztoku tetrabutylamóniumfluoridu v tetrahydrofuráne sa pridá do roztoku, ochladenému na +5°C, 5,1 g 1-[bis(4-chlórfe-nyl)metyl]-3-{{3-(terc-butyldimetylsilyloxymetyl)fenyl}metylsulfonylmetylén}azetidínu v 51 cm³ tetrahydrofuránu. Zmes sa mieša 20 minút za studena a potom 3 hodiny pri teplote 20°C, reakčná zmes sa naleje do zmesi 200 cm³ vody a 100 cm³ etylacetátu a potom sa oddelí po usadení. Organická fáza sa premyje vodou, suší sa nad síranom horečnatým a koncentruje sa do sucha za zní-

ženého tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa chromatografuje na stĺpci silikagélu (veľkosť častíc 0,06 - 0,06 mm, priemer 2 cm, výška 30 cm) eluovaním pod tlakom dusíka 0,05 MPa zmesou dichlórmetíanu a etanolu (97/3 objemovo) a zbierajú sa 100 cm³ frakcie. Frakcie 10 až 14 sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získaná žltá pevná látka sa prenesie do 2 cm³ dichlórmetíanu a 10 cm³ etylacetátu a potom sa filtruje na frite a premyje sa 2 cm³ etylacetátu. Získa sa 1,6 g [3-({1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-yl)metylsulfonylmetylén}fenyl]metanolu vo forme bielej peny, topiacej sa pri 214°C.

1-[Bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-{{[3-(terc-butyldimetylsilyloxy-metyl)fenyl)metylsulfonylmetylén}azetidín sa môže pripraviť postupom opísaným v príklade 1, vychádzajúc z 10,8 g 1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-{{[3-(terc-butyldimetylsilyloxymetyl)fenyl]-metylsulfonylmetyl-(RS)}azetidín-3-olu, 2 cm³ metylsulfonylchloridu a 8,5 g 4-dimetylaminopyridínu. Získaný zvyšok sa čistí chromatografiou na stĺpci silikagélu (veľkosť častíc 0,06 - 0,06 mm, priemer 4 cm, výška 40 cm) eluovaním pod tlakom argónu 0,05 MPa dichlórmetánom a zbierajú sa 100 cm³ frakcie. Frakcie 12 až 29 sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získa sa 5,2 g 1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-{{[3-(terc-butyldimetylsilyloxymetyl)fenyl)metylsulfonylmetylén}azetidínu vo forme gummy.

1-[Bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-{{[3-(terc-butyldimetylsilyloxy-metyl)fenyl)metylsulfonylmetyl-(RS)}azetidín-3-ol sa môže pripraviť postupom opísaným v príklade 5, vychádzajúc z 5,8 g terc-butyl-(3-metylsulfonylmetylbenzyloxy)dimetylsilánu a 5,6 g 1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-ónu a získa sa 10,8 g 1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-{{[3-(terc-butyldimetylsilyloxymetyl)fenyl)metylsulfonylmetyl-(RS)}-azetidín-3-olu vo forme gummy.

Terc-butyl-(3-metylsulfonylmetylbenzyloxy)dimetylsilán sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 4,87 g imidazolu sa pridá k roztoku 5,73 g (3-metylsulfonylmetylfenyl)metanolu v 50 cm³

N,N-dimetylformamidu a potom sa pridá 10,3 cm³ terc-butylchlór-dimetylsilánu. Po 20 hodinách miešania pri teplote miestnosti sa reakčná zmes koncentruje do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa chromatografuje na stĺpci silikagélu (veľkosť častíc 0,06 - 0,200 mm, priemer 3,5 cm, hmotnosť silikagélu 100 g) eluovaním pod tlakom dusíka 0,05 MPa dichlórmétánom a zbierajú sa 100 cm³ frakcie. Frakcie 2 až 7 sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získa sa 5,8 g oleja, ktorý kryštalizuje pri teplote miestnosti (t.t. = 75°C).

(3-Metylsulfonylmetylfenyl)metanol sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: zmes 26 g 3-(metylsulfonylmetyl)benzoovej kyseliny a 4,6 g lítiumalumíniumhydridu v 600 cm³ tetrahydrofuránu sa mieša 18 hodín pri teplote asi 20°C. Roztok sa ochladí na 0°C a potom sa postupne pridá 15 cm³ etylacetátu, 30 cm³ vody, 5 cm³ 15% vodného roztoku hydroxidu sodného a nakoniec 30 cm³ vody. Zmes sa filtruje cez kremelinu a filtrát sa preniesie do 600 cm³ etylacetátu. Organická fáza sa preniesie do 500 cm³ vody a potom do 200 cm³ nasýteného vodného roztoku chloridu sodného, po usadení sa oddelí, suší sa nad bezvodým síranom horečnatým, filtruje sa a koncentruje sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získa sa 10,4 g (3-metylsulfonylmetylfenyl)metanolu vo forme gummy.

3-(Metylsulfonylmetyl)benzoová kyselina sa môže pripraviť nasledujúcim postupom: reakcia sa uskutoční podľa postupu príkladu 14, vychádzajúc z 23,3 g 3-chlórmetylbenzoovej kyseliny, 23,3 g metánsulfinátu sodného a získa sa 26 g 3-(metylsulfonylmetyl)benzoovej kyseliny vo forme nie celkom bielej pevnej látky, topiacej sa pri teplote 210°C.

Príklad 18

1-[Bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-(fenylsulfonylmetyl)azetidín sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 13 mg borohydridu sodného sa pridá pod argónom k roztoku 0,15 g 1-[bis(4-chlórfenyl)me-

tyl)]-3-(fenylsulfonylmetylén)azetidínu v 3 cm³ bezvodého etanolu a 3,5 cm³ bezvodého dichlórmetánu. Zmes sa mieša 1 hodinu a 45 minút, pridá sa znova 14 mg borohydridu sodného a zmes sa mieša 20 hodín pri teplote 20°C. Reakčná zmes sa potom zahreje na 50°C, pridá sa 9,5 mg borohydridu sodného a mieša sa 2 hodiny a 30 minút pri teplote 50°C a potom sa ochladí na teplotu miestnosti. Potom sa pridá k zmesi 0,5 cm³ vody, 10 cm³ dichlórmetánu a 50 mg síranu horečnatého, zmes sa filtruje a odparí sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa chromatografuje na stĺpci silikagélu (veľkosť častíc 0,06 - 0,200 mm, priemer 1 cm, výška 15 cm) eluovaním pod tlakom argónu 0,05 MPa zmesou cyklohexánu a etylacetátu (80/20 objemovo) a zbierajú sa 5 cm³ frakcie. Frakcie 12 až 19 sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získa sa 29 mg 1-[bis(4-chlórfenyl)metyl)]-3-(fenylsulfonylmetylén)azetidínu vo forme bielej pevnej látky [¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, δ v ppm) : od 2,75 do 8,90 (mt : 3H); 3,32 (mt : 2H); 3,37 (d, J = 7 Hz : 2H); 4,22 (s : 1H); od 7,20 do 7,30 (mt : 8H); 7,57 (široký t, J = 7,5 Hz : 2H); 7,67 (tt, J = 7,5 a 1,5 Hz : 1H); 7,88 (široký d, J = 7,5 Hz : 2H)].

Príklad 19

1-[Bis(4-chlórfenyl)metyl)]-3-(fenylsulfonylmetylén)azetidín sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 12 cm³ 1,6 M roztoku *n*-butyllítia v hexáne sa pridá v priebehu 5 minút pod argónom k roztoku, ochladenému na -70°C, 4,34 g (fenylsulfonylmetyl)trimetylsilánu v 40 cm³ dimetyléteru. Reakčná zmes sa mieša 30 minút pri teplote -60°C a v priebehu 10 minút sa pridá roztok 1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-ónu v 30 cm³ dimetyléteru [získaný vo forme zásady, pripravenej spracovaním 7,35 g hydrobromidu 1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-ónu rozpustenom v 30 cm³ vody s 25 cm³ 1 N hydroxidu sodného a extrakciou získanej zásady 30 cm³ dietyléteru a potom sušením a koncentráciou do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa)]. Zmes sa mieša 45 minút pri

teplote -70°C a potom 2 hodiny pri teplote 20°C . K reakčnej zmesi sa pridá 12 cm^3 nasýteného vodného roztoku chloridu amónneho, 20 cm^3 vody a potom sa extrahuje 40 cm^3 etylacetátu. Spojené organické fázy sú [lakuna] so 40 cm^3 vody, sušia sa nad síranom horečnatým a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku ($2,7\text{ kPa}$). Získaný olej sa chromatografuje na stĺpci silikagélu (veľkosť častíc $0,063 - 0,200\text{ mm}$, výška 40 cm , priemer 5 cm) eluovaním pod tlakom argónu $0,05\text{ MPa}$ zmesou cyklohexánu a etylacetátu ($90/10$ a potom $85/15$ objemovo) a zbierajú sa 100 cm^3 frakcie. Frakcie 10 až 16 sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku ($2,7\text{ kPa}$). Získaný olej sa tritureuje 10 cm^3 dietyléteru, suspenzia sa filtruje a pevná látka sa suší. Získa sa $1,17\text{ g}$ 1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-(fenylsulfonylmetylén)azetidínu vo forme bielej pevnej látky [^1H NMR spektrum (300 MHz , CDCl_3 , δ v ppm) : $3,88$ (mt : 2H); $4,29$ (mt : 2H); $4,50$ (s : 1H); $6,17$ (mt : 1H); od $7,20$ do $7,40$ (mt : 8H); $7,56$ (široký t, $J = 7,5\text{ Hz}$: 2H); $7,64$ (tt, $J = 7,5$ a $1,5\text{ Hz}$: 1H); $7,87$ (široký d, $J = 7,5\text{ Hz}$: 2H)].

(Fenylsulfonylmetyl)trimetylsilán sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 13 cm^3 $1,6\text{ M}$ roztoku *n*-butyllítia v hexáne sa pridá za miešania pod argónom v priebehu 20 minút k roztoku, ochladenému na -70°C , 3 g metylfenylsulfónu v 40 cm^3 bezvodého tetrahydrofuránu. Zmes sa mieša 30 minút pri teplote -70°C , k zmesi sa pridá $2,66\text{ cm}^3$ trimetylchlórsilánu a chladenie sa zastaví. Zmes sa potom mieša 4 hodiny pri teplote miestnosti, k reakčnej zmesi sa pridá 30 cm^3 vody a zmes sa extrahuje 30 cm^3 etylacetátu. Organická fáza sa premyje 30 cm^3 vody, suší sa nad síranom horečnatým a koncentruje sa do sucha za zníženého tlaku ($2,7\text{ kPa}$). Získa sa $4,34\text{ g}$ (fenylsulfonylmetyl)trimetylsilánu vo forme žltej kvapaliny.

Príklad 20

2-{1-[Bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-ylmetylsulfonyl}pyridín sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: $0,125\text{ g}$ borohyd-

ridu sodného sa pridá k roztoku 0,25 g 2-{1-[bis(4-chlórfenyl)-metyl]}azetidín-3-ylidénmetylsulfonyl}pyridínu v 20 cm³ 50/50 zmesi dichlórmétánu a etanolu. Zmes sa mieša 1 hodinu pri 50°C, potom sa reakčná zmes ochladí na teplotu 20°C a pridá sa 20 cm³ dichlórmétánu, 1 cm³ vody a 0,1 g síranu horečnatého. Zmes sa filtruje a filtrát sa koncentruje pri teplote 50°C za zníženého tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa chromatografuje na stĺpci silikagélu (veľkosť častíc 0,04 - 0,063 mm, výška 15 cm, priemer 1 cm) eluovaním pod tlakom argónu 0,05 MPa zmesou cyklohexánu a etylacetátu (40/60 objemovo) a zbierajú sa 10 cm³ frakcie. Frakcie 5 až 10 sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získa sa 0,18 g 2-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]}azetidín-3-ylmetylsulfonyl}pyridínu vo forme bieleho prášku. [¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, δ v ppm) : od 2,80 do 3,00 (mt : 3H); 3,34 (mt : 2H); 3,70 (d, J = 7 Hz : 2H); 4,25 (s : 1H); od 7,20 do 7,40 (mt : 8H); 7,57 (ddd, J = 8-5 a 1 Hz : 1H); 7,97 (split t, J = 8 a 1,5 Hz : 1H); 8,07 (široký d, J = 8 Hz : 1H); 8,75 (široký d, J = 5 Hz : 1H)].

2-{1-[Bis(4-chlórfenyl)metyl]}azetidín-3-ylidénmetylsulfonyl}pyridín sa môže pripraviť nasledujúcim postupom: 0,25 cm³ metylsulfonylchloridu sa pridá k roztoku 0,9 g 1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-(pyrid-2-ylsulfonylmetyl)azetidín-3-olu v 50 cm³ dichlórmétánu. Zmes sa mieša 15 minút a pridá sa 0,9 g 4-dimetylaminopyridínu. Potom sa zmes mieša 3 hodiny pri 20°C, pridá sa 30 cm³ vody a 30 cm³ dichlórmétánu a organická fáza sa po usadení oddelí, suší sa nad síranom horečnatým, filtruje sa a koncentruje sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa chromatografuje na stĺpci silikagélu (veľkosť častíc 0,04 - 0,063 mm, výška 25 cm, priemer 2 cm) eluovaním pod tlakom argónu 0,05 MPa zmesou cyklohexánu a etylacetátu (40/60 objemovo) a zbierajú sa 20 cm³ frakcie. Frakcie 4 až 8 sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získa sa 0,50 g 2-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]}azetidín-3-ylidénmetylsulfonyl}pyridínu vo forme žltého prášku.

1-[Bis(4-chlórphenyl)metyl)]-3-(pyrid-2-ylsulfonylmetyl)azetidín-3-ol sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 2,13 g terc-butoxidu draselného sa pridá pod argónom k roztoku, ochladenému na -78°C , 2,92 g 1-[bis(4-chlórphenyl)metyl)]azetidín-3-ónu a 3 g 2-metylsulfonylpyridínu v 50 cm^3 tetrahydrofuránu. Zmes sa mieša 3 hodiny pri teplote -78°C , potom sa teplota reakčnej zmesi vráti na 0°C a pridá sa 50 cm^3 dietyléteru, 10 cm^3 vody a 10 cm^3 nasýteného vodného roztoku chloridu amónneho. Organická fáza sa oddelí po usadení, suší sa nad síranom horečnatým, filtruje sa a koncentruje sa do sucha za zníženého tlaku ($2,7\text{ kPa}$). Zvyšok sa chromatografuje na stĺpci silikagélu (veľkosť častíc $0,063 - 0,200\text{ mm}$, výška 30 cm , priemer 3 cm) eluovaním pod tlakom argónu $0,05\text{ MPa}$ najskôr dichlórmetánom a potom zmesou dichlórmetánu a metanolu ($97/3$ objemovo) a zbierajú sa 20 cm^3 frakcie. Frakcie 8 až 15 sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku ($2,7\text{ kPa}$). Získaný hnedý olej obsahuje ešte nečistoty, chromatografuje sa na stĺpci silikagélu (veľkosť častíc $0,04 - 0,63\text{ mm}$, výška 20 cm , priemer 2 cm) eluovaním pod tlakom argónu $0,05\text{ MPa}$ najskôr dichlórmetánom a potom zmesou dichlórmetánu a metanolu ($97/3$, objemovo) a zbierajú sa 20 cm^3 frakcie. Frakcie 5 až 25 sa spoja a koncentrujú sa do sucha a získaný zvyšok sa znova chromatografuje na rovnakej kolóne za rovnakých podmienok, ale eluuje sa dichlórmetánom. Frakcie 12 až 20 sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku ($2,7\text{ kPa}$). Získa sa $0,3\text{ g}$ 1-[bis(4-chlórphenyl)metyl)]-3-(pyrid-2-ylsulfonylmetyl)azetidín-3-olu vo forme bielej peny.

2-Metylsulfonylpyridín sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: $0,25\text{ cm}^3$ 100% kyseliny octovej sa pridá za miešania a pod argónom k roztoku 20 g dihydrátu volfrámanu sodného v 10 cm^3 vody a potom sa pridá $7,0\text{ g}$ 2-metylsulfanylpyridínu. Táto zmes sa zahreje na 65°C , potom sa pomaly pridá v priebehu 15 minút 10 cm^3 30% peroxidu vodíka a zmes sa mieša pri teplote 85°C počas 30 minút a potom sa ochladí na $+10^{\circ}\text{C}$. K reakčnej zmesi sa pridá $1,0\text{ cm}^3$ 32% vodného amoniaku a $5,0\text{ cm}^3$ 37,5% vodného roztoku hyd-

rogensiričitanu sodného, 10 cm³ vody a 50 cm³ dichlórmetánu. Zmes sa po usadení oddelí, organická fáza sa suší nad síranom horečnatým, filtruje sa a koncentruje sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získaný bezfarebný olej sa dezintegruje s 50 cm³ petroléteru a nerozpustná guma sa filtruje a prenesie sa do 30 cm³ dichlórmetánu. Získaný roztok sa koncentruje do sucha pri teplote 50°C za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získa sa 3,5 g 2-metylsulfonylpyridínu vo forme bezfarebného oleja.

2-Metylsulfanylpyridín sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 6,2 cm³ metyljodidu sa pridá pomaly k roztoku 11,0 g 2-merkaptopyridínu v 105 cm³ 1 N hydroxidu sodného. Reakčná zmes, ktorej teplota sa zvýšila na 30°C sa ochladí na teplotu miestnosti. Zmes sa mieša 2 hodiny, potom sa extrahuje 100 cm³ dichlórmetánu, organická fáza sa suší nad síranom horečnatým a koncentruje sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získaný olej sa čistí destiláciou za zníženého tlaku. Získa sa 9,0 g 2-metylsulfanylpyridínu vo forme bezfarebnej kvapaliny, teploty varu 84°C/45 mmHg.

Príklad 21

3-{1-[Bis(4-chlórphenyl)metyl]azetidín-3-ylmetylsulfonyl}pyridín sa môže pripraviť podľa postupu opísaného v príklade 20, vychádzajúc z 0,15 g 3-{1-[bis(4-chlórphenyl)metyl]azetidín-3-ylidénmetylsulfonyl}pyridínu, 20 cm³ 50/50 zmesi dichlórmetánu a etanolu a 80 mg borohydridu sodného. Získa sa 0,11 g 3-{1-[bis(4-chlórphenyl)metyl]azetidín-3-ylmetylsulfonyl}pyridínu vo forme bieleho prášku [¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, δ v ppm) : od 2,75 do 2,95 (mt : 3H); 3,35 (mt : 2H); 3,43 (d, J = 6,5 Hz : 2H); 4,25 (s : 1H); od 7,20 do 7,40 (mt : 8H); 7,54 (ddd, J = 8-5 a 1 Hz : 1H); 8,18 (ddd, J = 8-2,5 a 1,5 Hz : 1H); 8,90 (dd, J = 5 a 1,5 Hz : 1H); 9,11 (dd, J = 2,5 a 1 Hz : 1H)].

3-{1-[Bis(4-chlórphenyl)metyl]azetidín-3-ylidénmetylsulfonyl}pyridín sa môže pripraviť postupom opísaným v príklade 20,

vychádzajúc z 0,8 g 1-[bis(4-chlórfenyl)metyl)]-3-(pyrid-3-yl-sulfonylmetyl)azetidin-3-olu, 50 cm³ dichlórmétanu, 0,22 cm³ metylsulfonylchloridu a 0,8 g 4-dimetylamino-pyridínu. Získa sa 0,50 g 3-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl)]azetidin-3-ylidénmetylsulfonyl}pyridínu vo forme krémovo sfarbeného prášku.

1-[Bis(4-chlórfenyl)metyl)]-3-(pyrid-3-ylsulfonylmetyl)azetidin-3-ol sa môže pripraviť podľa postupu opísaného v príklade 20, vychádzajúc z 3,3 g 1-[bis(4-chlórfenyl)metyl)]azetidin-3-ónu, 50 cm³ tetrahydrofuránu, 3,5 g 3-metylsulfonylpyridínu a 2,4 g terc-butoxidu draselného. Získa sa 1,4 g 1-[bis(4-chlórfenyl)metyl)]-3-(pyrid-3-ylsulfonylmetyl)azetidin-3-olu vo forme bieleho prášku.

3-Metylsulfonylpyridín sa môže pripraviť postupom opísaným v príklade 20, vychádzajúc z 33 g volfrámanu sodného, 10 cm³ vody, 0,25 cm³ 100% kyseliny octovej, 9,5 g 3-metylsulfanylpyridínu, 15 cm³ 30% peroxidu vodíka a 2 cm³ 32% vodného amoniaku a 2 cm³ vodného roztoku hydrogensiričitanu sodného. Získaný surový olej sa kryštalizuje s 20 cm³ diizopropyléteru, kryštály sa filtrujú, zbavia sa vody a sušia sa za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získa sa 4,5 g 3-metylsulfonylpyridínu vo forme bielych kryštálov (t.t. = 58°C).

3-Metylsulfanylpyridín sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 20 cm³ izoamylnitritu sa pridá k zmesi, zahrievanej na 80°C pod argónom, 9,4 g 3-aminopyridínu a 100 cm³ dimetylsulfidu. Zmes sa mieša 2 hodiny pri teplote 90°C, reakčná zmes sa ochladí na 20°C a potom sa čistí frakčnou destiláciou za zníženého tlaku. Získa sa 8,4 g 3-metylsulfanylpyridínu vo forme svetlo žltej kvapaliny, t.t. = 90°C/30 mm Hg.

Príklad 22

4-{1-[Bis(4-chlórfenyl)metyl)]azetidin-3-ylmetylsulfonyl}pyridín sa môže pripraviť podľa postupu opísaného v príklade 20, vychádzajúc z 0,15 g 4-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl)]azetidin-3-

-ylidénmetylsulfonyl}pyridínu, 20 cm³ 50/50 zmesi dichlórmetánu a etanolu a 80 mg borohydridu sodného. Získa sa 0,13 g 4-{1-[bis(4-chlórphenyl)metyl]azetidin-3-ylmetylsulfonyl}pyridínu vo forme bieleho prášku. [¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, δ v ppm) : od 2,75 do 2,90 (mt : 1H); 2,88 (t, J = 7 Hz : 2H); 3,36 (t, J = 7 Hz : 2H); 3,42 (d, J = 7 Hz : 2H); 4,25 (s : 1H); od 7,20 do 7,35 (mt : 8H); 7,75 (široký d, J = 6 Hz : 2H); 8,93 (široký d, J = 6 Hz : 2H)].

4-{1-[Bis(4-chlórphenyl)metyl]}azetidin-3-ylidénmetylsulfonyl}pyridín sa môže pripraviť podľa postupu opísaného v príklade 20, vychádzajúc z 0,8 g 1-[bis(4-chlórphenyl)metyl]-3-(pyrid-4-ylsulfonylmetyl)azetidin-3-olu, 50 cm³ dichlórmetánu, 0,22 cm³ metylsulfonylchloridu a 0,8 g 4-dimetylamínopyridínu. Surový produkt sa čistí chromatografiou na stĺpci silikagélu (veľkosť častíc 0,04 - 0,063 mm, výška 20 cm, priemer 2 cm) eluovaním pod tlakom argónu 0,05 MPa zmesou cyklohexánu a etylacetátu (40/60 objemovo) a zbierajú sa 20 cm³ frakcie. Frakcie 5 až 10 sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získa sa 0,42 g 4-{1-[bis(4-chlórphenyl)metyl]}azetidin-3-ylidénmetylsulfonyl}pyridínu vo forme bieleho kryštalického prášku.

1-[Bis(4-chlórphenyl)metyl]-3-(pyrid-4-ylsulfonylmetyl)azetidin-3-ol sa môže pripraviť podľa postupu opísaného v príklade 20, vychádzajúc z 2,5 g 1-[bis(4-chlórphenyl)metyl]azetidin-3-ónu, 50 cm³ tetrahydrofuránu, 2,6 g 4-metylsulfonylpyridínu a 1,8 g terc-butoxidu draselného. Získaný surový produkt sa čistí chromatografiou na stĺpci silikagélu (veľkosť častíc 0,04 - 0,063 mm, výška 30 cm, priemer 3 cm) eluovaním pod tlakom argónu 0,05 MPa dichlórmetánom a potom zmesou dichlórmetánu a metanolu (98/2 objemovo) a zbierajú sa 20 cm³ frakcie. Frakcie 8 až 27 sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získaný krémovo sfarbený prášok sa rekryštalizuje z 5 cm³ acetonitrilu. Kryštály sa filtrujú, zbavia sa vody a sušia sa za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získa sa 1,4 g 1-[bis(4-chlórphenyl)metyl]-3-(pyrid-4-ylsulfonylmetyl)azetidin-3-olu vo forme bielych

kryštálov, t.t. = 130°C.

4-Metylsulfonylpyridín sa môže pripraviť postupom opísaným v príklade 20, vychádzajúc zo 14 g volfrámanu sodného, 4 cm³ vody, 0,05 cm³ 100% kyseliny octovej, 3,3 g 4-metylsulfanylpyridínu, 6,5 cm³ peroxidu vodíka a potom 25 cm³ 32% vodného amoniaku a 1 cm³ 37,5% vodného roztoku hydrogensiričitanu sodného. Získaný surový produkt kryštalizuje s 10 cm³ diizopropyléteru, kryštály sa filtrujú, zbavia sa vody a sušia sa za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získa sa 2,6 g 4-metylsulfonylpyridínu vo forme bielech kryštálov.

4-Metylsulfanylpyridín sa môže pripraviť postupom opísaným v príklade 20, vychádzajúc z 11,0 g 4-merkaptopyridínu, 105 cm³ 1 N hydroxidu sodného a 6,2 cm³ metyljodidu. Získaný surový olej sa čistí destiláciou za zníženého tlaku. Získa sa 4,0 g 4-metylsulfanylpyridínu vo forme bielej pasty, teploty varu 120°C/45 mm Hg.

Príklad 23

1-[Bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)sulfonylmetyl]azetidín sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 78 mg borohydridu sodného sa pridá pod argónom k roztoku 0,50 g 1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)sulfonylmetylén]azetidínu rozpustenom v 25 cm³ bezvodého metanolu a 25 cm³ bezvodého dichlóretánu. Po 24 hodinovom miešaní sa pridá 80 cm³ vody a 50 cm³ dichlórmétánu, zmes sa po usadení oddelí, premyje sa 80 cm³ vody a potom 80 cm³ nasýteného vodného roztoku chloridu sodného. Organická fáza sa suší síranom horečnatým, filtruje sa a odparí sa za zníženého tlaku. Zvyšok sa chromatografuje na stĺpci silikagélu (veľkosť častíc 0,02 - 0,04 mm, výška 20 cm, priemer 14 cm) eluovaním pod tlakom argónu 0,07 MPa zmesou cyklohexánu a etylacetátu (90/100 objemovo) a zbierajú sa 5 cm³ frakcie. Frakcie 60 až 82 sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získa sa 0,29 g 1-[bis(4-chlórfenyl)-

metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)sulfonylmetyl]azetidínu vo forme bielej pevnej látky. [^1H NMR spektrum (300 MHz, CDCl_3 , δ v ppm) : od 2,75 do 2,95 (mt : 1H); 2,88 (t, $J = 7$ Hz : 2H); 3,36 (t, $J = \dots$ Hz : 2H); 3,41 (d, $J = 7$ Hz : 2H); 4,26 (s : 1H); 7,13 (tt, $J = 9$ a 2,5 Hz : 1H); od 7,20 do 7,35 (mt : 8H); 7,44 (mt : 2H)].

Príklad 24

1-[Bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)sulfonylmetylén]azetidín sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 4,3 cm^3 metylsulfonylchloridu sa pridajú pri teplote miestnosti k 18,8 g 1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)sulfonylmetyl]-azetidín-3-olu rozpustenom v 800 cm^3 dichlórmétánu. Potom sa pridá po malých dávkach 16 g dimetylaminopyridínu. Po 22 hodinách sa reakčná zmes premyje trikrát 700 cm^3 vody a potom 700 cm^3 nasýteného vodného roztoku chloridu sodného. Organická fáza sa suší síranom horečnatým, filtruje sa a odparí do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa chromatografuje na stĺpci silikagélu (veľkosť častíc 0,02 - 0,04 mm, výška 36 cm, priemer 8,5 cm) eluovaním pod tlakom argónu 0,07 MPa zmesou cyklohexánu a etylacetátu (90/10 objemovo) a zbierajú sa 250 cm^3 frakcie. Frakcie 2 až 148 sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získa sa 2,79 g 1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)sulfonylmetylén]azetidínu vo forme bielej pevnej látky [^1H NMR spektrum (300 MHz, CDCl_3 , δ v ppm) : 3,91 (mt : 2H); 4,28 (mt : 2H); 4,51 (s : 1H); 6,15 (mt : 1H); 7,08 (tt, $J = 9$ a 2,5 Hz : 1H); od 7,25 do 7,40 (mt : 8H); 7,40 (mt : 2H)].

1-[Bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)sulfonylmetylén]azetidín-3-ol sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 42,9 cm^3 1,6 M butyllítia v hexáne sa pridá po kvapkách k roztoku 13,2 g (3,5-difluórfenyl)metylsulfónu v 800 cm^3 tetrahydrofuránu. Po 0,5 hodine pri teplote -70°C a 0,5 hodine pri teplote -30°C sa pridá po kvapkách a pri teplote -70°C 14 g 1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-ónu rozpusteného v 150 cm^3 tetrahydrofuránu.

Po 3 hodinách pri teplote -70°C sa reakčná zmes naleje do nasýteného roztoku chloridu amónneho a extrahuje sa etylacetátom. Organická fáza sa premyje dvakrát 400 cm^3 vody a potom 400 cm^3 nasýteného vodného roztoku chloridu sodného, suší sa síranom horečnatým, filtruje sa a odparí do sucha za zníženého tlaku. Zvyšok (25,14 g) sa chromatografuje na stĺpci silikagélu (veľkosť častíc 0,06 - 0,04 mm, výška 31 cm, priemer 7,5 cm) eluovaním pod tlakom argónu 0,05 MPa zmesou cyklohexánu a etylacetátu (85/15, objemovo) a zbierajú sa 200 cm^3 frakcie. Frakcie 13 až 16 sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Po kryštalizácii z etyléteru, filtrácii a sušení sa získa 4,5 g 1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)sulfonylmetyl]-azetidin-3-olu vo forme bielej pevnej látky.

(3,5-Difluórfenyl)metylsulfón sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 225 cm^3 vody a 56,3 g oxónu® v malých dávkach sa pri teplote 5°C pridá k roztoku 13,3 g (3,5-difluórfenyl)metylsulfidu rozpustenom v 450 cm^3 metanolu. Po 20 hodinách pri teplote miestnosti sa reakčná zmes zriedi dichlórmétánom a vodou a po usadení sa oddelí. Organická fáza sa premyje dvakrát 700 cm^3 vody a potom 700 cm^3 nasýteného vodného roztoku chloridu sodného, suší sa nad síranom horečnatým, filtruje sa a odparí za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získa sa 13,2 g (3,5-difluórfenyl)metylsulfónu vo forme bielej pevnej látky.

(3,5-Difluórfenyl)metylsulfid sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 64 cm^3 1,6 M *n*-butyllítia v hexáne sa pridá po kvapkách pri teplote -70°C k $11,8\text{ cm}^3$ 1-bróm-3,5-difluórbenzénu zriedenom v 200 cm^3 etyléteru. Po 0,5 hodine sa pridá po kvapkách pri teplote -70°C 14,2 g *S*-metyl metyltiosulfonátu rozpusteného v 60 cm^3 tetrahydrofuránu. Po 3 hodinách pri teplote -70°C a 18 hodinách pri teplote miestnosti sa reakčná zmes naleje do nasýteného roztoku chloridu amónneho a extrahuje sa etylacetátom. Organická fáza sa premyje dvakrát 200 cm^3 vody a potom 300 cm^3 nasýteného vodného roztoku chloridu sodného, suší sa síranom horečnatým, filtruje sa a odparí do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Zís-

ka sa 13,7 g (3,5-difluórfenyl)metylsulfidu vo forme žltého oleja.

Príklad 25

0,25 g meta-chlórperbenzoovej kyseliny sa pridá pri teplote miestnosti k roztoku 0,40 g 1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-(fenylsulfanyl)azetidínu v 20 cm³ dichlórmétánu. Po miešaní počas 3 hodín pri teplote miestnosti sa reakčná zmes premyje 30 cm³ nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, suší sa nad síranom horečnatým, filtruje sa a odparí do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Po chromatografii na stĺpci silikagélu (veľkosť častíc 0,06 - 0,200 mm, výška 25 cm, priemer 2 cm) eluovaním pod tlakom argónu 0,08 MPa zmesou etylacetát/cyklohexán 20/80 (objemovo) a zobrazení 60 cm³ frakcií sa frakcie 9 až 16 spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa), prenesú sa do heptánu a izoluje sa 100 mg 1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(RS)-fenylsulfinyl]azetidínu vo forme bielej pevnej látky [¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, δ v ppm) : 3,01 (široký t, J = 7,5 Hz : 1H); 3,32 (široký t, J = 7,5 Hz : 1H); 3,45 (široký t, J = 7,5 Hz : 2H); 3,59 (mt : 1H); 4,45 (široký s, : 1H); od 7,15 do 7,65 (mts : 13H)].

Príklad 26

1,2 g oxónu^R sa pridá v niekoľkých dávkach k roztoku 0,80 g 1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-(fenylsulfanyl)azetidínu v 3,4 cm³ vody, 3,4 cm³ kyseliny octovej, 3,4 cm³ etanolu a 1,7 cm³ kyseliny sírovej. Reakčná zmes sa mieša 20 hodín pri teplote miestnosti, potom sa zriedi 100 cm³ dichlórmétánu, premyje sa trikrát 100 cm³ vody, suší sa nad síranom horečnatým, filtruje sa a koncentruje do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Po chromatografii na stĺpci silikagélu (veľkosť častíc 0,06 - 0,200 mm, výška 40 cm, priemer 2 cm) eluovaním pod tlakom argónu 0,08 MPa zmesou etylacetát/cyklohexán 20/80 (objemovo) a zobrazení 60 cm³ frakcií sa frakcie 9 až 15 spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého

tlaku (2,7 kPa), prenesú sa do heptánu, pevná látka sa odfiltruje a po sušení sa izoluje 0,23 g 1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-(fenylsulfonyl)azetidínu vo forme bielej pevnej látky [^1H NMR spektrum (300 MHz, CDCl_3 , δ v ppm) : od 3,35 do 3,50 (mt : 4H); 3,96 (mt : 1H); 4,44 (s : 1H); od 7,20 do 7,35 (mt : 8H); 7,57 (široký t, $J = 7,5$ Hz : 2H); 7,68 (tt, $J = 7,5$ a 1,5 Hz : 1H); 7,88 (široký d, $J = 7,5$ Hz : 2H)].

Príklad 27

43,5 mg borohydridu sodného sa pridá k roztoku 0,6 g metyl 5-((1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-ylidén)metylsulfonylmetyl)tien-2-ylkarboxylátu v 70 cm^3 metanolu ochladenému na teplotu asi 0°C . Reakčná zmes sa mieša 15 minút pri tejto teplote a potom 5 hodín pri teplote 20°C , znova sa ochladí na teplotu asi 0°C a pridá sa 8,7 mg borohydridu sodného. Po 18 hodinách pri teplote miestnosti sa reakčná zmes koncentruje do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). K zvyšku sa pridá 100 cm^3 dichlórmétanu a 20 cm^3 destilovanej vody. Zmes sa po usadení oddelí, organická fáza sa premyje dvakrát 20 cm^3 destilovanej vody, suší sa nad síranom horečnatým, filtruje sa a koncentruje do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získaný zvyšok sa čistí flash chromatografiou na silikagéli [eluent: cyklohexán/etylacetát (70/30 objemovo)]. Získa sa 0,18 g metyl (RS)-5-((1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-yl)metylsulfonylmetyl)tien-2-ylkarboxylátu vo forme bieleho prášku [^1H NMR spektrum (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, δ v ppm) : 2,60 (t, $J = 7,5$ Hz : 1H); 2,86 (s : 3H); 3,14 (mt : 2H); od 3,20 do 3,35 (mt : 1H); 3,45 (široký t, $J = 7,5$ Hz : 1H); 3,82 (s : 3H); 4,47 (s : 1H); 5,27 (d, $J = 11$ Hz : 1H); 7,28 (d, $J = 4$ Hz : 1H); od 7,30 do 7,50 (mt : 8H); 7,72 (d, $J = 4$ Hz : 1H)].

Metyl 5-((1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-ylidén)metylsulfonylmetyl)tien-2-ylkarboxylátu sa môže získať nasledujúcim spôsobom: 5,15 g metyl 5-(metylsulfonylmetyl)tien-2-ylkarboxylátu sa pridá pri teplote miestnosti pod atmosférou argónu k roz-

toku 6,12 g 1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-ónu v 200 cm³ tetrahydrofuránu a potom sa získaná suspenzia ochladí na -70°C. Potom sa postupne pridá 2,47 g terc-butoxidu draselného a po 1 hodine a 30 minútach sa pri tejto teplote pridá v priebehu 2 minút roztok 1,7 cm³ metylsulfonylchloridu v 8 cm³ etyléteru. Reakčná zmes sa udržiava počas 1 hodiny pri teplote -70°C a potom sa teplota zvýši na 20°C a zmes sa naleje do 80 cm³ destilovanej vody. Tetrahydrofurán sa odstráni za zníženého tlaku a získaný vodný zvyšok sa extrahuje 500 cm³ dichlórmétanu. Zmes sa po usadení oddelí, organická fáza sa premyje trikrát 80 cm³ destilovanej vody, suší sa nad síranom horečnatým a koncentruje sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získaný zvyšok sa čistí flash chromatografiou na silikagéli [eluent: cyklohexán/etylacetát (70/30 objemovo)]. Získa sa 1,6 g metyl 5-({1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-ylidén}metylsulfonylmetyl)tien-2-ylkarboxylátu vo forme krémovo sfarbenej peny.

Metyl 5-(metylsulfonylmetyl)tien-2-ylkarboxylát sa môže získať nasledujúcim spôsobom: 31,7 g metylsulfinátu sodného sa pridá k roztoku 73 g metyl 5-(brómmetyl)tien-2-ylkarboxylátu v 150 cm³ etanolu a získaná suspenzia sa zahrieva pri spätnom toku 7 hodín. Reakčná zmes sa potom koncentruje do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Zvyšok sa extrahuje štyrikrát 500 cm³ etylacetátu, spojené organické fázy sa premyjú postupne 250 cm³ destilovanej vody a 250 cm³ nasýteného roztoku chloridu sodného, sušia sa nad síranom horečnatým a koncentrujú sa neúplne za zníženého tlaku. Pevná látka sa izoluje filtráciou, premyje sa trikrát 25 cm³ ľadom chladeného etylacetátu a tak sa získa 21,4 g metyl 5-(metylsulfonylmetyl)tien-2-ylkarboxylátu vo forme krémovo sfarbeného prášku.

Metyl 5-(brómmetyl)tien-2-ylkarboxylát sa môže pripraviť postupom, ktorý opísal Wityak J. a kol., Bioorg. Med. Chem. Lett. (1995), 5(18), 2097-100.

(*RS*)-1-[Bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)metyl-sulfonylmetyl]azetidín-3-ylcyklopropylamín sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 2,52 cm³ cyklopropylamínu sa pridá k roztoku 3 g 1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)(metylsulfonyl)metylén]azetidínu v 30 cm³ dichlóretánu, pri teplote asi 24°C, pod inertnou atmosférou argónu. Po 39 hodinách pri teplote asi 24°C sa reakčná zmes koncentruje za zníženého tlaku (3 kPa) pri teplote asi 40°C. Získa sa 3,26 g svetlo žltej peny, ktorá sa preniesie do 30 cm³ dichlórmétánu a 2,52 cm³ cyklopropylamínu. Získaný roztok sa mieša pri teplote asi 21°C pod inertnou atmosférou argónu a potom sa koncentruje pri 3 kPa pri teplote asi 40°C. Získa sa 3,64 g (*RS*)-1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl]azetidín-3-ylcyklopropylamínu vo forme svetlo žltej peny. [¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, δ v ppm) : 0,29 (mt : 1H); od 0,40 do 0,75 (mt : 3H); 2,50 (mt : 1H); 2,73 (s : 3H); 2,90 (nerozštiepený komplex : 1H); od 3,45 do 3,70 (mt : 3H); 4,36 (široký s : 1H); od 4,60 do 4,80 (široký nerozštiepený komplex : 1H); 6,87 (tt, J = 9 a 2,5 Hz : 1H); od 7,20 do 7,40 (mt : 10H)].

Príklad 29

(*RS*)-{1-[Bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)metyl-sulfonylmetyl]azetidín-3-yl}-(2-pyrolidín-1-yletyl)amín sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 0,076 cm³ 1-(2-aminoetyl)pyrolidínu sa pridá k roztoku 50 mg 1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)(metylsulfonyl)metylén]azetidínu v 0,5 cm³ dichlóretánu, pri teplote asi 21°C, pod inertnou atmosférou argónu. Získaný roztok sa mieša pri teplote miestnosti asi 21°C pod atmosférou argónu počas 22 hodín, koncentruje sa pod prúdom vzduchu pri teplote 42°C a potom sa získaný zvyšok suší za zníženého tlaku (asi 3 kPa) pri teplote asi 40°C. Získa sa (*RS*)-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl]azetidín-3-yl}-(2-pyrolidín-1-yletyl)amín vo forme okrovo sfarbenej peny. [¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, δ v

ppm); od 1,75 do 1,95 (mt : 4H); od 2,55 do 2,85 (mt : 6H); 2,79 (s : 3H); 2,91 (t, $J = 6,5$ Hz : 2H); 3,06 (d, $J = 8,5$ Hz : 1H); 3,17 (d, $J = 8,5$ Hz : 1H); 3,32 (d, $J = 8,5$ Hz : 1H); 3,41 (d, $J = 8,5$ Hz : 1H); 4,31 (s : 1H); 4,56 (s : 1H); 6,88 (tt, $J = 8,5$ a $2,5$ Hz : 1H); 7,22 (s : 4H); 7,25 (s : 4H); 7,34 (mt : 2H)].

Príklad 30

(RS)-{1-[Bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)metán-sulfonylmetyl]azetidín-3-yl}metylamín sa môže pripraviť podľa príkladu 29, vychádzajúc z 50 mg 1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)(metylsulfonyl)metylén]azetidínu, $0,5\text{ cm}^3$ dichlórmétanu a $0,3\text{ cm}^3$ roztoku metylamínu v tetrahydrofuráne (2 M roztok). Získa sa (RS)-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl]azetidín-3-yl}metylamín vo forme žltej gummy. [^1H NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3 , δ v ppm) : od 2,00 do 2,20 (široký nerozštiepený komplex : 1H); 2,62 (s : 3H); 2,76 (s : 3H); 3,04 (d, $J = 9$ Hz : 1H); 3,18 (d, $J = 9$ Hz : 1H); 3,37 (AB, $J = 9$ Hz : 2H); 4,31 (s : 1H); 4,55 (s : 1H); 6,89 (tt, $J = 9$ a $2,5$ Hz : 1H); 7,22 (s : 4H); 7,24 (s : 4H); 7,32 (mt : 2H)].

Príklad 31

(RS)-{1-[Bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl]azetidín-3-yl}izobutylamín sa môže pripraviť podľa príkladu 29, vychádzajúc z 50 mg 1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)(metylsulfonyl)metylén]azetidínu, $0,5\text{ cm}^3$ dichlórmétanu a $0,0596\text{ cm}^3$ izobutylamínu. Získa sa (RS)-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl]azetidín-3-yl}izobutylamín vo forme bielej peny. [^1H NMR spektrum (300 MHz, CDCl_3 , δ v ppm): 1,01 (2d, $J = 7$ Hz : 6 H); od 1,70 do 2,15 (široký nerozštiepený komplex : 1H); 1,76 (mt : 1H); 2,51 (dd, $J = 10,5$ a 7 Hz : 1H); 2,76 (s : 3H); 2,80 (dd, $J = 10,5$ a 6 Hz : 1H); 3,01 (d, $J = 8,5$ Hz : 1H); 3,14 (d, $J = 8,5$ Hz : 1H); 3,32 (d, $J = 8,5$ Hz : 1H); 3,44 (d, $J = 8,5$ Hz : 1H); 4,31 (s : 1H); 4,58 (s : 1H); 6,88 (tt, $J = 8,5$ a $2,5$ Hz : 1H); od

7,15 do 7,30 (mt : 8H); 7,35 (mt : 2H)].

Príklad 32

(RS)-{1-[Bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylemetyl]azetidín-3-yl}etylamin sa môže pripraviť podľa príkladu 29, vychádzajúc z 50 mg 1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)(metylsulfonylemetyl)azetidínu, 0,5 cm³ dichlóretánu a 0,3 cm³ etylamínu v tetrahydrofuráne (2 M roztok). Získa sa (RS)-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylemetyl]azetidín-3-yl}etylamin vo forme žltej gumy. [¹H NMR spektrum(300 MHz, CDCl₃ δ v ppm) : 1,22 (t, J = 7 Hz : 3 H); od 2,70 do 2,85 (mt : 2H); 2,77 (s : 3H); od 2,95 do 3,10 (nerozštiepený komplex : 1H); 3,05 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 3,17 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 3,33 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 3,40 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 4,30 (s : 1H); 4,54 (s : 1H); 6,89 (tt, J = 9 a 2,5 Hz : 1H); od 7,15 do 7,30 (mt : 8H); 7,34 (mt : 2H)].

Príklad 33

(RS)-N-{1-[Bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylemetyl]azetidín-3-yl}-N',N'-dimetyletán-1,2-diamín sa môže pripraviť podľa príkladu 29, vychádzajúc z 50 mg 1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)(metylsulfonylemetyl)azetidínu, 0,5 cm³ dichlóretánu a 0,0659 cm³ N,N-dimetyletyléndiamínu. Získa sa (RS)-N-{1-bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylemetyl]azetidín-3-yl}-N',N'-dimetyletán-1,2-diamín vo forme bielej peny [¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃ δ v ppm) : 2,32 (s : 6H); 2,53 (t, J = 6 Hz : 2H); 2,79 (s : 3H); 2,94 (t, J = 6 Hz : 2H); 3,06 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 3,16 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 3,30 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 3,41 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 4,30 (s : 1H); 4,55 (s : 1H); 6,88 (tt, J = 9 a 2,5 Hz : 1H); 7,21 (s : 4H); 7,24 (s : 4H); 7,34 (mt : 2H)].

Príklad 34

(RS)-1-[Bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)metán-sulfonylmetyl]-3-metylazetidín sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: niekoľko kvapiek čistého metyljodidu sa pridá pod atmosférou argónu pri teplote asi 24°C k suspenzii 400 mg horčíkových hobliniek v 2,5 cm³ bezvodého dietyléteru a potom sa pridá 1 cm³ metyljodidu v roztoku 22,5 cm³ dietyléteru. Získaná suspenzia sa mieša 30 minút pri teplote asi 24°C a potom sa ochladí na teplotu asi 0°C v zmesi ľadu a vody. Pri teplote 0°C sa pridá 1,65 g komplexu CuBr.Me₂S a reakčná zmes sa mieša 15 minút pri teplote 0°C. Získaná žltá suspenzia sa pridá pri teplote asi 0°C k roztoku 0,5 g 1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonyl)metylén]azetidínu v zmesi 1 cm³ tetrahydrofuránu a 1 cm³ dietyléteru. Získaná suspenzia sa mieša 4 hodiny pri teplote asi 0°C a potom pri teplote asi 25°C počas 16 hodín. Získaná čierna suspenzia sa zriedi 100 cm³ etylacetátu a 15 cm³ nasýteného vodného roztoku chloridu amónneho. Reakčná zmes sa filtruje na frite pokrytej kremelinou, pevný zvyšok sa premyje etylacetátom a potom vodou. Po dekantácii filtrátu sa organická fáza oddelí, premyje sa 10 cm³ vody, 10 cm³ nasýteného vodného roztoku chloridu sodného, suší sa nad síranom horečnatým, filtruje sa na sklenenej frite a koncentruje sa do sucha za zníženého tlaku (20 kPa) pri teplote asi 43°C. Získa sa 550 mg oranžovo sfarbenej peny, ktorá sa čistí preparatívnou chromatografiou na tenkej vrstve na silikagéli [14 preparatívnych platní Merck Kieselgel 60F254; 20 x 20 cm; hrúbka 0,5 mm; povlak v roztoku v dichlórmetíane], eluovaním zmesou metanolu a dichlórmetíanu (0,5 - 99,5 objemovo). Po eluovaní zóny zodpovedajúcej požadovanému produktu zmesou metanolu a dichlórmetíanu (15/85 objemovo), filtrácii na frite a potom odparením rozpúšťadiel za zníženého tlaku pri teplote asi 40°C sa získa 290 mg bielej peny, ktorá sa rozpustí v 15 cm³ bezvodého dichlórmetíanu a nechá sa reagovať s 500 mg tiofenolovej živice (dodávateľ Argonaut, 1,45 mMol/g) a 1 g etyléndiamínovej živice (0,8 mMol/g) počas 38 hodín pri teplote asi 20°C. Suspenzia sa filtruje cez fritu, potom sa živica premyje dichlórmetíanom a filtrát sa koncentruje

za zníženého tlaku (5 kPa) pri teplote asi 43°C. Získa sa 272,8 mg bielej peny, ktorá sa rozpustí v 2 cm³ dichlórmetánu a nechá sa reagovať s 1 cm³ etyléndiamínu počas 72 hodín pri teplote asi 24°C. Získaný surový zvyšok sa prenesie do 50 cm³ etylacetátu a 10 cm³ vody. Po dekantácii sa organická fáza premyje 10 cm³ vodného roztoku 1 N kyseliny chlorovodíkovej, 10 cm³ nasýteného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, 10 cm³ vody, 10 cm³ vodného roztoku chloridu sodného, suší sa nad síranom horečnatým, filtruje sa na sklenenej frite a koncentruje sa do sucha za zníženého tlaku (8 kPa) pri teplote asi 42°C. Získa sa 263,4 mg svetlo žltej peny, ktorá sa čistí preparatívnou chromatografiou na tenkej vrstve na silikagéli [7 preparatívnych platní Merck Kieselgel 60F254; 20 x 20 cm; hrúbka 0,5 mm; povlak v roztoku v dichlórmetáne], eluovaním zmesou metanolu a dichlórmetánu (0,5/99,5 objemovo). Po eluovaní zóny zodpovedajúcej požadovanému produktu zmesou metanolu a dichlórmetánu (15/85 objemovo), filtrácii na frite a potom odparením rozpúšťadiel za zníženého tlaku pri teplote asi 40°C sa získa 191,4 mg (RS)-1-[bis(4-chlórphenyl)metyl]-3-[[[3,5-difluórphenyl)-metylsulfonylmetyl]-3-metylazetidínu vo forme bielej peny. [¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, δ v ppm): 1,75 (s : 3H); 2,67 (s : 3H); 2,74 (široký d, J = 7,5 Hz : 1H); 2,93 (d, J = 7,5 Hz : 1H); 3,21 (široký d, J = 7,5 Hz : 1H); 3,46 (d, J = 7,5 Hz : 1H); 4,33 (široký s : 2H); 6,87 (tt, J = 9 a 2,5 Hz : 1H); 7,12 (mt : 2H) od 7,15 do 7,35 (mt : 8H)].

Príklad 35

(RS)-1-(2-{1-[Bis(4-chlórphenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórphenyl)-metylsulfonylmetyl]azetidín-3-ylsulfanyl}etyl)-4-metylpiperazín sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 128 mg 1-(etántiol-2-yl)-4-metylpiperazínu sa pridá pri teplote asi 20°C k roztoku 99 mg 1-[bis(4-chlórphenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórphenyl)(metylsulfonyl)metylen]azetidínu v 2 cm³ dichlórmetánu. Zmes sa mieša cez noc pri teplote miestnosti pri teplote asi 20°C a pridá sa

706 mg Merrifieldovej živice (1,7 mMol/g). Po miešaní cez noc pri teplote asi 20°C sa suspenzia filtruje a živica sa premyje dvakrát 1 cm³ dichlórmetánu. Filtrát sa koncentruje za zníženého tlaku. Získa sa 125 mg bieleho oleja, ktorý sa čistí chromatografiou na silikagéli (13 cm³ 0,06 - 0,2 mm silikagél), eluovaním zmesou metanolu a dichlórmetánu (0/100 a potom 5/95 objemovo). Frakcie obsahujúce len požadovaný produkt sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku. Získa sa 62 mg (RS)-1-(2-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl]azetidín-3-ylsulfanyl}etyl)-4-metylpiperazínu vo forme bielech kryštálov. [¹H NMR spektrum (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ v ppm): 2,15 (s : 3H); 2,30 a 2,41 (2mfs : 8H); 2,55 (mt : 2H); 2,85 (s : 3H); 3,02 (mt : 2H); 3,09 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 3,38 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 3,42 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 3,79 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 4,68 (s : 1H); 5,37 (s : 1H); od 7,30 do 7,50 (mt : 11H)].

Príklad 36

(RS)-(2-{1-[Bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl]azetidín-3-ylsulfanyl}etyl)dimetylamín sa môže pripraviť podľa postupu opísaného v príklade 35, vychádzajúc z 99 mg 1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)(metylsulfonyl)metylén]azetidínu, 2 cm³ dichlórmetánu, 84 mg 2-(dimetylamino)etántiolu a 706 mg Merrifieldovej živice (1,7 mMol/g). Získa sa 36 mg (RS)-(2-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl]azetidín-3-ylsulfanyl}etyl)dime-tylamínu vo forme nie celkom bieleho prášku.

Príklad 37

(RS)-{1-[[4-(Chlórmetyl)fenyl]-(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl]azetidín-3-yl}etylamin sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: roztok 40 mg (RS)-{1-[[4-(chlórmetyl)fenyl]-(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)-metylsulfonylmetylén]azetidínu v 0,1125 cm³ etylamínu (2 M roztok v tetrahydrofuráne) obsahujúci zrnko jodidu sodného sa mieša pri

teplote asi 20°C a počas asi 2 hodín a potom sa zriedi 20 cm³ etylacetátu a 5 cm³ nasýteného vodného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného. Oddelená organická fáza sa premyje 5 cm³ vody, 5 cm³ nasýteného vodného roztoku chloridu sodného, suší sa nad síranom horečnatým, filtruje sa na sklenenej frite a koncentruje sa do sucha za zníženého tlaku (15 kPa) pri teplote asi 40°C. Získaný žltý olej sa čistí preparatívnou chromatografiou na tenkej vrstve na silikagéli [2 preparatívne platne Merck Kieselgel 60F254; 20 x 20 cm; hrúbka 0,5 mm; povlak v roztoku v dichlórmetáne], eluovaním zmesou metanolu a dichlórmetánu (3/97 objemovo). Po eluovaní zóny zodpovedajúcej požadovanému produktu zmesou metanolu a dichlórmetánu (15/85 objemovo), filtrácii na frite a potom odparením rozpúšťadiel za zníženého tlaku pri teplote asi 40°C sa získa 17 mg (RS)-{1-[[4-(chlórmetyl)fenyl]-(4-chlórfe-nyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl]azetidín-3-yl}etylaminu vo forme bielej pevnej látky. [¹H NMR spektrum (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ v ppm): 1,11 (t, J = 7 Hz : 3H); od 2,10 do 3,55 (mt : 8H); 2,95 (s : 3H); 4,44 (s : 1H); 5,09 (s : 1H); od 7,10 do 7,55 (mt : 11H)].

(RS)-{1-[[4-(Chlórmetyl)fenyl]-(4-chlórfe-nyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetylén]azetidín sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 0,525 cm³ N,N-diizopropyletylamínu sa pridá pri teplote asi 21°C k roztoku 590 mg (RS)-[4-((4-chlórfe-nyl)-{3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetylén]azetidín-1-yl)me-tyl)fenyl]metanolu v 5 cm³ bezvodého dichlórmetánu a potom 0,19 cm³ metánsulfonylchloridu. Po 1 hodine pri teplote asi 21°C sa pridajú 2 cm³ zmesi metanol/dichlórmetán (2,5/97,5 objemovo) a po 5 minútach sa reakčná zmes koncentruje za zníženého tlaku (20 kPa) pri teplote asi 40°C. Získaná žltá pena sa čistí chromatografiou na silikagéli (50 g 0,6 - 0,2 mm silikagél v kolóne s priemerom 3 cm), eluovaním zmesou metanol/dichlórmetán (0/100 a potom 1/99 objemovo) a zbierajú sa 10 cm³ frakcie. Frakcie obsahujúce len požadovaný produkt sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku. Získa sa 421,2 mg (RS)-{1-[[4-(chlór-

etyl)fenyl)-(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonfylmetylén]azetidínu vo forme žltej peny.

(RS)-[4-((4-Chlórfenyl)-(3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetylén]azetidín-1-yl)metyl)fenyl]metanol sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 49 mg tetraborohydridu sodného sa pridá po častiach k roztoku 420 mg (RS)-[4-((4-chlórfenyl)-(3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetylén]azetidín-1-yl)metyl)benzaldehydu v 7 cm³ metanolu ochladenom na teplotu asi 0°C (ľad + voda). Po 2 hodinách pri teplote asi 0°C sa reakčná zmes koncentruje za zníženého tlaku (15 kPa) pri teplote asi 35°C. Získaný zvyšok sa čistí chromatografiou na silikagéli (40 g 0,06 - 0,2 mm silikagél v kolóne s priemerom 3 cm), eluovaním zmesou metanol/dichlórmétán (1/99 a potom 2,5/97,5 objemovo) a zbierajú sa 10 cm³ frakcie. Frakcie obsahujúce len požadovaný produkt sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku. Získa sa 418 mg (RS)-[4-((4-chlórfenyl)-(3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetylén]azetidín-1-yl)metyl)fenyl]metanolu vo forme bielej peny.

Príklad 38

(RS)-{1-[Bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-bistrifluórmetylfenyl)metylsulfonylmetyl]azetidín-3-yl}izobutylamín sa môže pripraviť podľa príkladu 29, vychádzajúc z 50 mg 1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-bistrifluórmetylfenyl)(metylsulfonylmetylén]azetidínu, 0,5 cm³ dichlórmétánu a 0,05 cm³ izobutylamínu. Získa sa 57 mg (RS)-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-bistrifluórmetylfenyl)metylsulfonylmetyl]azetidín-3-yl}izobutylamínu vo forme svetlo žltej peny. [¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, δ v ppm): 1,01 (d, J = 7,5 Hz : 6H); 1,76 (mt : 1H); 2,47 (dd, J = 10,5 a 7,5 Hz : 1H); od 2,75 do 2,85 (mt : 1H); 2,79 (s : 3H); 2,82 (dd, J = 10,5 a 5,5 Hz : 1H); 3,00 (d, J = 9 Hz : 1H); 3,10 (d, J = 9 Hz : 1H); 3,31 (d, J = 9 Hz : 1H); 3,40 (d, J = 9 Hz : 1H); 4,30 (s : 1H); 4,74 (s : 1H); 7,13 (d, J = 8,5 Hz : 2H); od 7,15 do 7,25 (mt : 6H); 7,96 (široký s : 1H); 8,31 (široký s : 2H)].

Príklad 39

(RS)-1-[Bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-kyano-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl]azetidín sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 17 mg kyanidu draselného sa pridá k roztoku 99 mg 1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)(metylsulfonyl)metylén]azetidínu v 2,5 cm³ dimetylsulfoxidu pri teplote asi 20°C. Získaný žltý a potom hnedý roztok sa zahrieva 15 minút pri teplote asi 40°C a potom sa ochladí na teplotu asi 20°C. Reakčná zmes sa koncentruje za zníženého tlaku a potom sa preniesie do 10 cm³ dichlórmétánu a premyje sa trikrát 5 cm³ vody. Získaná organická fáza sa suší nad síranom horečnatým, filtruje sa a koncentruje sa za zníženého tlaku. Získa sa 100 mg žltej pasty, ktorá sa čistí chromatografiou na silikagéli (10 cm³ 0,06 - 0,02 mm silikagél v kolóne s priemerom 1 cm) eluovaním s dichlórmétánom. Frakcie obsahujúce len požadovaný produkt sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku. Získa sa 60 mg (RS)-1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-kyano-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl]azetidínu vo forme žltej pasty. [¹H NMR spektrum (300 MHz, (CD₃)₂SO, d₆, δ v ppm): 2,94 (s : 3H); 3,07 (d, J = 7,5 Hz : 1H); od 3,20 do 3,40 (mt : 1H); 3,61 (široký d, J = 7,5 Hz : 1H); 3,68 (široký d, J = 7,5 Hz : 1H); 4,64 (s : 1H); 5,51 (s : 1H); od 7,25 do 7,50 (mt : 11H)].

Príklad 40

(RS)-{1-[Bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl]azetidín-3-ylmetyl}-(1-cyklopropyletyl)amín sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 0,03 cm³ cyklopropylmetylketónu, 0,006 cm³ kyseliny octovej a potom 32 mg triacetoxyborohydridu sodného sa postupne pridá k roztoku 53 mg (RS)-C-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl]azetidín-3-yl}metylamínu v 2 cm³ 1,2-dichlóretánu pri teplote asi 20°C. Získaný roztok sa mieša pri teplote asi 20°C počas 18 hodín a potom sa pridajú 2 cm³ nasýteného vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného. Po dekantácii sa organická fáza koncentruje

za zníženého tlaku. Získa sa 60 mg viskózneho oleja, ktorý sa tritureuje s izopropyléterom a petroléterom. Po sušení pri 0,01 MPa sa získa 55 mg zvyšku, ktorý sa čistí chromatografiou na silikagéli (4 cm³ 0,06 - 0,2 mm silikagél v kolóne s priemerom 1,2 cm) eluovaním zmesou metanol/dichlórmetán (0/100 a potom 5/95, objemovo). Frakcie obsahujúce len požadovaný produkt sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku a znova sa čistia chromatografiou na silikagéli (4 cm³ 0,04 - 0,063 mm silikagél v kolóne s priemerom 1,2 cm) eluovaním zmesou metanol/dichlórmetán (0/100 a potom 5/95, objemovo). Frakcie obsahujúce len požadovaný produkt sa spoja a koncentrujú sa do sucha. Získa sa 20 mg (RS)-{1-[bis(4-chlórphenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórphenyl)metylsulfonylmetyl]azetidín-3-ylmetyl}-(1-cyklopropyl-etyl)amínu. [¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, δ v ppm): pozorovala sa zmes diastereoizomérov, od 0,00 do 0,30 a od 0,40 do 0,80 (mts : 5H); 1,09 a 1,17 (2d, J = 6,5 Hz : 3H celkom); 1,87 (mt : 1H); od 2,55 do 2,75 ,od 2,75 do 2,95 a od 3,25 do 3,55 (mts : 4H); 2,68 (s : 3H); 3,12 (d, J = 8,5 Hz : 1H); od 3,80 do 3,90 (mt : 1H); 4,42 a 4,43 (2s : 1H celkom); 4,79 a 4,84 (2s : 1H celkom); 6,89 (tt, J = 9 a 2,5 Hz : 1H); 7,16 (mt : 2H); od 7,15 do 7,35 (mt : 8H)].

(RS)-C-{1-[Bis(4-chlórphenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórphenyl)metylsulfonylmetyl]azetidín-3-yl)metylamin sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 1,27 cm³ 1,5 M roztoku diizobutylalumíniumhydridu v tetrahydrofuráne sa pridá po kvapkách k roztoku 250 mg (RS)-1-[bis(4-chlórphenyl)metyl]-3-kyano-3-[(3,5-difluórphenyl)metylsulfonylmetyl]azetidínu v 10 cm³ bezvodého tetrahydrofuránu, ochladenom na teplotu asi 0°C. Po 30 minútach pri teplote asi 0°C a potom 4 hodinách pri teplote asi 20°C sa získaný roztok znova ochladí na teplotu 0°C. Potom sa postupne pridá 6,35 cm³ vody a 1,06 cm³ vodnej kyseliny chlorovodíkovej (12 N). Po dekantácii sa vodná fáza extrahuje trikrát 10 cm³ etylacetátu. Organické fázy sa spoja, sušia sa nad síranom horečnatým, filtrujú sa a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku. Získa sa 0,42 g

tmavo žltého oleja, ktorý sa čistí chromatografiou na silikagéli (40 cm³ silikagélu 0,063 - 0,2 mm v kolóne s priemerom 2,7 cm), eluovaním zmesou metanol/dichlórmetán (0/100 a potom 5/95, objemovo). Frakcie obsahujúce len požadovaný produkt sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku. Získa sa 110 mg (RS)-C-{1-[bis(4-chlórphenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórphenyl)metylsulfonylmetyl]azetidin-3-yl)metylamínu.

Príklad 41

(RS)-N-{1-[Bis(4-chlórphenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórphenyl)metylsulfonylmetyl]azetidin-3-ylmetyl}izobutyramid sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 0,0187 cm³ kyseliny izobutánovej, 0,032 cm³ 1,3-diizopropylkarbodiimidu a 2,5 mg 4-dimetylamínopyridínu sa pridá postupne k roztoku 53 mg (RS)-C-{1-[bis(4-chlórphenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórphenyl)metylsulfonylmetyl]azetidin-3-yl)metylamínu v 2 cm³ bezvodého dichlórmetánu pri teplote asi 20°C. Zmes sa mieša 72 hodín pri teplote asi 20°C, pridajú sa 2 cm³ vody, potom sa zmes oddelí po usadení a organická fáza sa suší nad síranom horečnatým, filtruje sa a koncentruje sa do sucha za zníženého tlaku. Surový zvyšok sa čistí preparatívnou chromatografiou na silikagéli [1 preparatívna platňa Merck Kieselgel 60F254; 20 x 20 cm; hrúbka 1 mm], eluovaním zmesou etylacetát-dichlórmetán (5-95, objemovo). Po eluovaní zóny zodpovedajúcej požadovanému produktu, filtrácii cez fritu a potom odparení rozpúšťadla za zníženého tlaku pri teplote asi 40°C sa získa 16 mg (RS)-N-{1-[bis(4-chlórphenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórphenyl)metylsulfonylmetyl]azetidin-3-ylmetyl}izobutyramidu vo forme svetlo žltého prášku. [¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, δ v ppm): 1,22 (d, J = 7 Hz : 6H); 2,46 (mt : 1H); 2,69 (s : 3H); 2,99 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 3,23 (AB, J = 8,5 Hz : 2H); 3,40 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 3,57 (dd, J = 14 a 4,5 Hz : 1H); 4,09 (dd, J = 14 a 7,5 Hz : 1H); 4,34 (s : 1H); 4,35 (s : 1H); 6,71 (dd, J = 7,5 a 4,5 Hz : 1H); 6,95 (tt, J = 9 a 2,5 Hz : 1H); od 7,10 do 7,35 (mt : 10H)].

Príklad 42

(RS)-N-{1-[Bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl]azetidín-3-ylmetyl}cyklopropánkarboxamid sa môže pripraviť podobným spôsobom ako v príklade 39, vychádzajúc z 53 mg (RS)-C-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)-metánsulfonylmetyl]azetidín-3-yl}metylaminu, 2 cm³ bezvodého di-chlórmétanu, 0,0167 cm³ cyklopropánkarboxylovej kyseliny, 0,032 cm³ 1,3-diizopropylkarbodiimidu a 2,5 mg 4-dimetylaminopyridínu. Získa sa 28 mg (RS)-N-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl]azetidín-3-ylmetyl}cyklopropánkarboxamidu vo forme béžového prášku. [¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, δ v ppm): 0,81 (mt : 2H); 1,01 (mt : 2H); od 1,35 do 1,55 (mt : 1H); 2,70 (s : 3H); 3,02 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 3,21 (obmedzenie AB, J = 8 Hz : 2H); 3,45 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 3,62 (dd, J = 14 a 4,5 Hz : 1H); 4,10 (dd, J = 14 a 7,5 Hz); 4,31 (s : 1H); 4,36 (s : 1H); 6,75 (dd, J = 7,5 a 4,5 Hz : 1H); 6,95 (tt, J = 9 a 2 Hz : 1H); od 7,15 do 7,35 (mt : 10H)].

Príklad 43

(RS)-{1-[Bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl]azetidín-3-ylmetyl}dietylamin sa môže pripraviť podobným postupom ako v príklade 40, vychádzajúc z 53 mg (RS)-C-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl]azetidín-3-yl}metylaminu, 2 cm³ 1,2-dichlóretanu, 0,017 cm³ acetaldehydu, 0,006 cm³ kyseliny octovej a 32 mg tri-acetoxiborohydridu sodného. Získa sa 12 mg (RS)-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl]azetidín-3-ylmetyl}dietylaminu vo forme nie celkom bieleho prášku. [¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, δ v ppm): 1,00 (t, J = 7 Hz : 6H); 2,49 (q, J = 7 Hz : 4H); 2,54 (d, J = 13,5 Hz : 1H); 2,69 (s : 3H); 2,76 (široký d, J = 7,5 Hz : 1H); 3,07 (široký d, J = 7,5 Hz : 1H); 3,15 (d, J = 13,5 Hz : 1H); 3,24 (široký d, J = 7,5 Hz : 1H); 4,06 (široký d, J = 7,5 Hz : 1H); 4,35 (s : 1H); 5,02 (s :

1H); 6,91 (mt : 1H); od 7,15 do 7,40 (mt : 10H)].

Príklad 44

(RS)-N-{1-[Bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl]azetidin-3-ylmetyl}metánsulfónamid sa môže pripraviť nasledujúcim postupom: 150 mg bezvodej živice IRA-68 sa pridá k roztoku 53 mg (RS)-C-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl]azetidin-3-yl}metylamínu v 2 cm³ etylacetátu pri teplote asi 20°C a potom sa pridá 0,012 cm³ metylsulfonylchloridu. Zmes sa mieša cez noc pri teplote asi 20°C, pridá sa 0,001 cm³ vody a potom 150 mg bezvodej živice IRA-68. Zmes sa mieša 1 hodinu pri teplote asi 20°C, potom sa reakčná zmes filtruje a filtrát sa koncentruje za zníženého tlaku. Získa sa 81 mg žltej pasty, ktorá sa čistí preparatívnou chromatografiou na silikagéli [1 preparatívna platňa Merck Kieselgel 60F254; 20 x 20 cm; hrúbka 1 mm], eluovaním zmesou etylacetát-dichlórmétán (5-95, objemovo). Po eluovaní zóny zodpovedajúcej požadovanému produktu, filtrácii cez fritu a potom odparení rozpúšťadla za zníženého tlaku pri teplote asi 40°C sa získa 25 mg (RS)-N-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl]azetidin-3-ylmetyl}metánsulfónamidu vo forme svetlo žltého prášku. [¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, δ v ppm): 2,70 (s : 3H); od 2,95 do 3,10 (mt : 2H); 3,05 (s : 3H); 3,22 (široký d, J = 8 Hz : 1H); 3,52 (d, J = 8 Hz : 1H); 3,74 (dd, J = 13,5 a 8 Hz : 1H); 3,90 (dd, J = 13,5 a 5,5 Hz : 1H); 4,23 (s : 1H); 4,46 (s : 1H); 5,54 (mt : 1H); 7,00 (tt, J = 9 a 2 Hz : 1H); od 7,05 do 7,35 (mt : 10H)].

Príklad 45

(RS)-1-{1-[Bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl]azetidin-3-ylmetyl}-3-izopropylmočovina sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 0,0197 cm³ izopropylizokyanátu sa pridá pri teplote asi 20°C k roztoku 53 mg (RS)-C-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl]aze-

tidin-3-yl}metylamínu v 2 cm³ dichlórmetánu. Zmes sa mieša cez noc pri teplote asi 20°C, pridá sa 0,05 cm³ vody a potom sa mieša 15 minút pri teplote asi 20°C, reakčná zmes sa suší nad síranom horečnatým, filtruje sa a koncentruje za zníženého tlaku. Získaný zvyšok sa čistí preparatívnou chromatografiou na silikagéli [1 preparatívna platňa Merck Kieselgel 60F254; 20 x 20 cm; hrúbka 1 mm], eluovaním zmesou etylacetát-dichlórmetán (5-95, objemovo). Po eluovaní zóny zodpovedajúcej požadovanému produktu, filtrácii cez fritu a potom odparení rozpúšťadla za zníženého tlaku pri teplote asi 40°C sa získa 16 mg (RS)-1-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl]azetidín-3-ylmetyl}-3-izopropylmočoviny vo forme svetlo žltého prášku. [¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, δ v ppm): 1,17 (d, J = 7 Hz : 6H); 2,68 (s : 3H); 3,00 (široký d, J = 8,5 Hz : 1H); 3,11 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 3,17 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 3,46 (široký d, J = 8,5 Hz : 1H); 3,64 (dd, J = 14 a 5 Hz : 1H); 3,86 (mt : 1H); 3,96 (dd, J = 14 a 7,5 Hz : 1H); 4,15 (d, J = 8 Hz : 1H); 4,29 (s : 1H); 4,43 (s : 1H); 5,11 (mt : 1H); 6,94 (tt, J = 9 a 2 Hz : 1H); od 7,10 do 7,30 (mt : 10H)].

Príklad 46

Izobutylester (RS)-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl]azetidín-3-ylmetyl}karbámovej kyseliny sa môže pripraviť nasledujúcim postupom: 0,016 cm³ izobutylchlórformiátu sa pridá k roztoku 53 mg (RS)-C-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl]azetidín-3-yl}metylamínu v 2 cm³ pyridínu pri teplote asi 20°C. Zmes sa mieša cez noc pri teplote asi 20°C a potom sa koncentruje za zníženého tlaku. Získa sa 68 mg pasty, ktorá sa čistí preparatívnou chromatografiou na tenkej vrstve na silikagéli [1 preparatívna platňa Merck Kieselgel 60F254; 20 x 20 cm, hrúbka 1 mm] eluovaním zmesou etylacetát-dichlórmetán (5-95, objemovo). Po eluovaní zóny zodpovedajúcej požadovanému produktu, filtrácii cez fritu a potom odparení rozpúšťadla za zníženého tlaku pri

teplote asi 40°C sa získa 14 mg izobutylesteru (RS)-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl]azetidín-3-ylmetyl}karbámovej kyseliny vo forme nie celkom bieleho prášku. [¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, δ v ppm): 0,96 (d, J = 7 Hz : 6H); 1,95 (mt : 1H); 2,68 (s : 3H); 3,04 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 3,19 (s : 2H); 3,51 (d, J = 8 Hz : 1H); 3,75 (dd, J = 14 a 5 Hz : 1H); od 3,80 do 4,00 (mt : 3H); 4,30 (s : 1H); 4,34 (s : 1H); 5,63 (nerozštiepený komplex: 1H); 6,95 (tt, J = 9 a 2 Hz : 1H); od 7,10 do 7,30 (mt : 10H)].

Príklad 47

(RS)-{1-[Bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl]azetidín-3-ylmetyl}dimetylamín sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 138 mg uhličitanu draselného sa pridá pri teplote asi 20°C k roztoku 52 mg (RS)-C-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl]azetidín-3-yl}metylamínu v 2 cm³ acetonitrilu a potom sa pridá 0,0075 cm³ metyljodidu. Zmes sa mieša cez noc pri teplote asi 20°C, reakčná zmes sa filtruje cez fritu, pevná látka sa premyje dichlórmétanom a koncentruje sa do sucha za zníženého tlaku. Získaný surový zvyšok (90 mg) sa čistí chromatografiou na tenkej vrstve na silikagéli [1 preparatívna platňa Merck Kieselgel 60F254; 20 x 20 cm; hrúbka 1 mm], eluovaním zmesou etylacetát-dichlórmétán (5-95, objemovo). Po elúcii zóny zodpovedajúcej požadovanému produktu, filtrácii cez fritu a potom odparení rozpúšťadla za zníženého tlaku pri teplote asi 40°C sa získa 11 mg (RS)-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl]azetidín-3-ylmetyl}dimetylamínu. [¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, δ v ppm): 2,18 (s : 6H); 2,30 (d, J = 13 Hz : 1H); od 4,65 do 4,78 (mt : 1H); 2,70 (s : 3H); 2,98 (d, J = 13 Hz : 1H); 3,09 (d, J = 8 Hz : 1H); 3,32 (d, J = 7,5 Hz : 1H); 4,11 (d, J = 8 Hz : 1H); 4,35 (s : 1H); 4,94 (s : 1H); 6,92 (mt : 1H); od 7,10 do 7,40 (mt : 10H)].

Príklad 48

(RS)-1-[Bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(4-metoxifyenyl)metylsulfonfylmetyl]azetidín sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 25,5 mg tetraborohydridu sodného sa pridá k roztoku 400 mg 1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(4-metoxifyenyl)metylsulfonfylmetylén]azetidínu v 4,5 cm³ etanolu pod atmosférou argónu pri teplote asi 20°C. Zmes sa mieša 16 hodín pri teplote asi 26°C a pridá sa 26 mg tetraborohydridu sodného. Reakčná zmes sa mieša pri teplote asi 20°C počas 4 hodín a potom pri teplote asi 50°C počas 3 hodín. Po ochladení na teplotu asi 20°C sa reakčná zmes koncentruje za zníženého tlaku. Získaná biela usadenina sa preniesie do 2 cm³ vody a 2 cm³ dichlórmétánu. Po dekantácii sa organická fáza koncentruje za zníženého tlaku a získaná žltá pena sa čistí preparatívnou chromatografiou na tenkej vrstve na silikagéli [2 preparatívne platne Merck Kieselgel 60F254; 20 x 20 cm; hrúbka 1 mm], eluovaním zmesou metanol-dichlórmétán (1-99, objemovo). Po elúcii zóny zodpovedajúcej požadovanému produktu zmesou metanol-dichlórmétán (10-90, objemovo), filtrácii cez fritu a potom odparením rozpúšťadiel za zníženého tlaku pri teplote asi 40°C sa získa 14 mg (RS)-1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(4-metoxifyenyl)-metylsulfonfylmetyl]azetidínu vo forme bielej peny. [¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, δ v ppm): 2,56 (mt : 1H); 2,58 (s : 3H); 3,20 (mt : 2H); od 3,35 do 3,55 (mt : 1H); 3,66 (široký τ, J = 7,5 Hz : 1H); 3,81 (s : 3H); 4,21 (d, J = 4,5 Hz : 1H); 4,26 (široký s : 1H); 6,90 (d, J = 8,5 Hz : 2H); od 7,15 do 7,40 (mt : 10H)].

1-[Bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(4-metoxifyenyl)metylsulfonfylmetylén]azetidín sa môže pripraviť podľa postupu, opísaného v príklade 1, vychádzajúc z 1 g (RS)-1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[metylsulfonfyl-(4-metoxifyenyl)metyl]azetidín-3-olu, 20 cm³ dichlórmétánu, 0,229 cm³ metylsulfonfylchloridu a 722 mg 4-dimetylaminopyridínu. Po čistení chromatografiou na silikagéli pri atmosferickom tlaku (100 g silikagélu, veľkosť častíc 0,063 - 0,2 mm, priemer kolóny 3 cm, eluovaní dichlórmétanom) sa frakcie

obsahujúce len požadovaný produkt spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku. Získa sa 650 mg 1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(4-metoxyfenyl)metylsulfonylmetylén]azetidínu vo forme žltej gumy.

(*RS*)-1-[Bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[metylsulfonyl-(4-metoxyfenyl)metyl]azetidin-3-ol sa môže pripraviť postupom opísaným v príklade 1, vychádzajúc z 19,6 cm³ 1,6 N *n*-butyllítia v roztoku v hexáne, 5,7 g 4-metoxybenzylmetylsulfónu a 8,71 g 1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-ónu v 450 cm³ tetrahydrofuránu. Získa sa 8,3 g (*RS*)-1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[metylsulfonyl-(4-metoxyfenyl)metyl]azetidin-3-olu vo forme béžovej pevnej látky.

4-Metoxybenzylmetylsulfón sa môže pripraviť postupom opísaným v príklade 27, vychádzajúc z 13,6 cm³ 4-metoxybenzylchloridu, 30 mg jodidu sodného, 14,4 g metylsulfinátu sodného v 125 cm³ etanolu. Získa sa 5,75 g 4-metoxybenzylmetylsulfónu vo forme bieleho prášku.

Príklad 49

(*RS*)-2-{1-[Bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-yl}-2-(3,5-difluórfenyl)-*N*-acetylmorfolín sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 252 mg EDCI na nosiči (2,3 ekvivalenta, nosič pre EDCI je komerčne dostupný alebo sa môže pripraviť podľa nasledujúceho odkazu: M. Desai, L. Stramiello, Tetrahedron Letters, 34, 48, 7685-7688 (1993)), 2 cm³ bezvodého dichlóretánu, 0,006 cm³ morfolínu a potom 0,010 cm³ trietylaminu sa postupne pridá, pri teplote asi 20°C k 37 mg hydrochloridu (*RS*)-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-yl}-(3,5-difluórfenyl)octovej kyseliny. Zmes sa mieša 12 hodín pri teplote asi 20°C a potom sa zmes filtruje cez fritu. Filtrát sa premyje 2 cm³ vody, suší sa nad síranom horečnatým, filtruje sa a koncentruje do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa) pri teplote asi 20°C. Získa sa 15 mg (*RS*)-2-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-yl}-2-(3,5-difluórfenyl)-*N*-acetylmorfolínu vo forme béžovej peny. [¹H NMR spektrum (300 MHz,

CDCl_3 , δ v ppm): od 2,60 do 3,80 (mt : 13H); 3,93 (d, $J = 10$ Hz : 1H); 4,27 (s : 1H) od 6,65 do 6,85 (mt : 3H) od 7,20 do 7,40 (mt : 8H)].

Príklad 50

(RS)-2-{1-[Bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-yl}-2-(3,5-difluórfenyl)-N-cyklohexylacetamid sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 0,070 cm^3 cyklohexylamínu, 144 mg hydrochloridu 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidu, 0,141 cm^3 trietylaminu a potom 4 mg hydrátu hydroxybenzotriazolu sa postupne pridá pri teplote asi 20°C k roztoku 250 mg hydrochloridu (RS)-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-yl}-(3,5-difluórfenyl)octovej kyseliny v 10 cm^3 bezvodého dichlórmetánu. Získaný roztok sa mieša pri teplote asi 20°C počas 12 hodín. Reakčná zmes sa nechá usadiť vo Varianovej patrône (25 cm^3) naplnenej 12 g jemného silikagélu (0,040 - 0,063 mm), upravenom a potom eluovanom zmesou dichlórmetán-petroléter (80-20, objemovo) a potom sa s pomocou Duramatovho čerpadla zbierajú 1,5 cm^3 frakcie. Frakcie 11 až 17 sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získa sa 169 mg (RS)-2-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-yl}-2-(3,5-difluórfenyl)-N-cyklohexylacetamidu vo forme bielej peny. [^1H NMR spektrum (300 MHz, CDCl_3 , δ v ppm): od 0,90 do 1,45 (mt : 6H); od 1,50 do 1,90 (mt : 4H); 2,66 (mt : 1H); 2,90 (mt : 1H); od 3,00 do 3,15 (mt : 2H); 3,42 (široký t, $J = 7,5$ Hz : 1H); 3,52 (d, $J = 10,5$ Hz : 1H); od 3,60 do 3,80 (mt : 1H); 4,27 (s : 1H); 5,25 (široký d, $J = 8$ Hz : 1H); 6,90 (tt, $J = 9$ a 2,5 Hz : 1H); 6,82 (mt : 2H); od 7,20 do 7,35 (mt : 8H)].

Príklad 51

(RS)-2-{1-[Bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-yl}-2-(3,5-difluórfenyl)-N-acetylpiperidín sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 0,012 cm^3 piperidínu, 29 mg hydrochloridu 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidu, 0,028 cm^3 trietylaminu a 1,5 mg hydrátu hydroxybenzotriazolu sa pridá postupne pri teplote asi

20°C k roztoku 50 mg hydrochloridu (RS)-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-yl}-3,5-difluórfenyl)octovej kyseliny v 2 cm³ bezvodého dichlórmétánu. Získaný roztok sa mieša pri teplote asi 20°C počas asi 12 hodín. Reakčná zmes sa potom nechá usadiť vo Varianovej patrône (6 cm³) naplnenej 3 g jemného silikagélu (0,040 - 0,063 mm) a eluuje dichlórmétánom za pomoci Duramatovho čerpadla. Frakcie v rozsahu 8 a 15 cm³ sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa) pri teplote 40°C. Získa sa 14 mg (RS)-2-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-yl}-2-(3,5-difluórfenyl)-N-acetylpiiperidínu vo forme bieleho kryštalického prášku. [¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, δ v ppm): od 0,95 do 1,15 a od 1,30 do 1,50 (2mts : 6H celkom); 2,74 (mt : 2H); od 3,00 do 3,15 (mt : 2H) od 3,30 do 3,45 (mt : 4H); od 3,55 do 3,70 (mt : 1H); 3,95 (d, J = 10 Hz : 1H); 4,26 (s : 1H); 6,68 (tt, J = 9 a 2,5 Hz : 1H); 6,80 (mt : 2H); od 7,20 do 7,35 (mt : 8H)].

Príklad 52

(RS)-2-{1-[Bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-yl}-2-(3,5-difluórfenyl)-N-acetylpyrolidín sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 0,010 cm³ pyrolidínu a 0,023 cm³ diizopropylkarbodiimidu, 0,028 cm³ trietylaminu a 1,5 mg hydrátu hydroxybenzotriazolu sa postupne pridá k roztoku 50 mg hydrochloridu (RS)-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-yl}-(3,5-difluórfenyl)octovej kyseliny v 2 cm³ bezvodého dichlóretánu pri teplote asi 20°C. Získaný roztok sa mieša pri teplote asi 20°C počas asi 12 hodín. Reakčná zmes sa potom nechá usadiť vo Varianovej patrône (6 cm³) naplnenej 3 g jemného silikagélu (0,040 - 0,063 mm) a eluuje sa dichlórmétánom za pomoci Duramatovho čerpadla. Frakcie v rozsahu 11 a 19 cm³ sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa) pri teplote 40°C. Získa sa 29 mg (RS)-2-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-yl}-2-(3,5-difluórfenyl)-N-acetylpyrolidínu vo forme bielej peny. [¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, δ v ppm): od 1,75 do 2,00 (mt : 4H); 2,74 (mt : 2H); od

3,00 do 3,30 (mt : 3H); od 3,35 do 3,60 (mt : 4H); 3,80 (d, $J = 10,5$ Hz : 1H); 4,25 (s : 1H); 6,68 (tt, $J = 9$ a $2,5$ Hz : 1H); 6,84 (mt : 2H); od 7,20 do 7,40 (mt : 8H)].

Príklad 53

(RS)-2-{1-[Bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-yl}-2-(3,5-difluórfenyl)-N-cyklopropylacetamid sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: $0,009\text{ cm}^3$ cyklopropylamínu, 29 mg hydrochloridu 1-(3-dimetylamínopropyl)-3-etylkarbodiimidu, $0,028\text{ cm}^3$ trietylaminu a 1,5 mg hydrátu hydroxybenzotriazolu sa postupne pridá k roztoku 50 mg hydrochloridu (RS)-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-azetidin-3-yl}-(3,5-difluórfenyl)octovej kyseliny v 2 cm^3 bezvodého dichlórmétanu pri teplote asi 20°C . Získaný roztok sa mieša pri teplote asi 20°C počas 12 hodín. Reakčná zmes sa potom nechá usadiť vo Varianovej patrône (6 cm^3) naplnenej 3 g jemného silikagélu ($0,040 - 0,063\text{ mm}$), upravenom a potom eluovanom dichlórmétanom za pomoci Duramatovho čerpadla a zbierajú sa 2 cm^3 frakcie. Frakcie 2 až 6 sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku ($2,7\text{ kPa}$) pri teplote 40°C . Získa sa 29 mg (RS)-2-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-yl}-2-(3,5-difluórfenyl)-N-cyklopropylacetamidu vo forme bielej peny. [^1H] NMR spektrum (300 MHz , CDCl_3 , δ v ppm): 0,40 (mt : 2H); 0,74 (mt : 2H); 2,64 (mt : 2H); 2,89 (dd, $J = 7,5$ a 5 Hz : 1H); 3,08 (mt : 2H); 3,42 (široký t, $J = 7,5$ Hz : 1H); 3,51 (d, $J = 10,5$ Hz : 1H); 4,25 (s : 1H); 5,50 (nerozštiepený komplex : 1H); 6,70 (tt, $J = 9$ a $2,5$ Hz : 1H); 6,81 (mt : 2H) od 7,15 do 7,35 (mt : 8H)].

Príklad 54

(RS)-2-{1-[Bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-yl}-2-(3,5-difluórfenyl)-N-cyklohexyl-N-metylacetamid sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: $0,016\text{ cm}^3$ N-metylcyklohexylamínu, 29 mg hydrochloridu 1-(3-dimetylamínopropyl)-3-etylkarbodiimidu, $0,028\text{ cm}^3$ trietylaminu a 1,5 mg hydrátu hydroxybenzotriazolu sa postupne pridá pri teplote asi 20°C k roztoku 50 mg hydrochloridu

(RS)-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-yl}-(3,5-difluór-fenyl)octovej kyseliny v 2 cm³ bezvodého dichlórmétánu. Získaný roztok sa mieša pri teplote asi 20°C počas 12 hodín. Reakčná zmes sa potom nechá usadiť vo Varianovej kolóne (6 cm³) naplnenej 3 g jemného silikagélu (0,040 - 0,063 mm), upravenom a eluovanom dichlórmétánom za pomoci Duramatovho čerpadla a zbierajú sa 2 cm³ frakcie. Frakcie 4 až 6 sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa) pri teplote 40°C. Získa sa 17 mg (RS)-2-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-yl}-2-(3,5-difluór-fenyl)-N-cyklohexyl-N-metylacetamidu vo forme bielej peny. [¹H NMR spektrum (250 MHz, (CD₃)₂SO d₆, při teplotě 373K, δ v ppm): od 0,98 do 1,85 (mt : 10H); od 2,60 do 3,05 (mt : 8H); (široký t, J = 7,5 Hz : 1H); 4,25 (široký d, J = 9 Hz : 1H); 4,45 (s : 1H); 7,00 (mt : 3H); od 7,25 do 7,45 (mt : 8H)].

Príklad 55

(RS)-2-{1-[Bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-yl}-2-(3,5-difluórfenyl)-N-(tetrahydrofuran-2-ylmetyl)acetamid sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 0,013 cm³ tetrahydrofurylamínu, 29 mg hydrochloridu 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidu, 0,028 cm³ trietylaminu a 1,5 mg hydrátu hydroxybenzotriazolu sa postupne pridá pri teplote asi 20°C k 50 mg hydrochloridu (RS)-{1-bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-yl}-(3,5-difluórfenyl)octovej kyseliny v 2 cm³ bezvodého dichlórmétánu. Získaný roztok sa mieša pri teplote asi 20°C počas 12 hodín. Reakčná zmes sa potom nechá usadiť vo Varianovej patrónke (6 cm³) naplnenej 3 g jemného silikagélu (0,040 - 0,063 mm), upravenom a potom eluovanom dichlórmétánom za pomoci Duramatovho čerpadla a zbierajú sa 2 cm³ frakcie. Frakcie 3 až 8 sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa) pri teplote 40°C. Získa sa 27 mg 2(RS)-2-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-yl}-2-(3,5-difluórfenyl)-N-(tetrahydrofuran-2-ylmetyl)acetamidu vo forme bielej pevnej látky. [¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, δ v ppm): od 1,65 do 1,95 (mt : 4H); 2,64 (mt : 1H); 2,89 (dd, J =

7,5 a 5,5 Hz : 1H); od 3,00 do 3,20 (mt : 3H); od 3,30 do 3,60 (mt : 2H); 3,58 (d, $J = 10,5$ Hz : 1H); od 3,65 do 3,95 (mt : 3H); 4,25 (s : 1H); 5,81 (mt : 1H); 6,68 (tt, $J = 9$ a $2,5$ Hz : 1H); 6,82 (mt : 2H); od 7,15 do 7,35 (mt : 8H)].

Príklad 56

(RS)-2-{1-[Bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-yl}-2-(3,5-difluórfenyl)-N-(2-morfolin-4-yletyl)acetamid sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 0,016 cm³ aminoethylmorfolínu, 29 mg hydrochloridu 1-(3-dimetylamínopropyl)-3-etylkarbodiimidu, 0,028 cm³ trietylamínu a 1,5 mg hydrátu hydroxybenzotriazolu sa postupne pridá pri teplote asi 20°C k roztoku 50 mg hydrochloridu (RS)-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-yl}-(3,5-difluórfenyl)octovej kyseliny v 2 cm³ bezvodého dichlórmetánu. Získaný roztok sa mieša pri teplote asi 20°C počas 12 hodín. Reakčná zmes sa potom nechá usadiť vo Varianovej Patrónke (6 cm³) naplnenej 3 g jemného silikagélu (0,040 - 0,063 mm), upravenom dichlórmetánom za pomoci Duramatovho čerpadla a eluuje sa postupne zmesou dichlórmetán-etylacetát (70-30, objemovo), zbierajú sa 2 cm³ frakcie pre frakcie 1 až 12 a potom zmesou dichlórmetán-metanol (98-2, objemovo) a zbierajú sa 2 cm³ frakcie pre frakcie 12 až 27. Frakcie 13 až 27 sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získa sa 34 mg (RS)-2-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-yl}-2-(3,5-difluórfenyl)-N-(2-morfolin-4-yletyl)acetamidu vo forme bielej peny. [¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, δ v ppm): 2,33 (široký t, $J = 5$ Hz : 4H); 2,38 (t, $J = 7$ Hz : 2H); 2,65 (mt : 1H); od 2,85 do 3,20 (mt : 3H); 3,25 (široký q, $J = 7$ Hz : 2H); 3,43 (mt : 1H); 3,57 (t, $J = 5$ Hz : 4H); 3,61 (d, $J = 10,5$ Hz : 1H); 4,26 (s : 1H); 5,98 (nerozštiepený komplex: 1H); 6,70 (tt, $J = 9$ a $2,5$ Hz : 1H); 6,83 (mt : 2H); od 7,15 do 7,35 (mt : 8H)].

Príklad 57

(RS)-2-{1-[Bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-yl}-2-(3,5-di-

fluórfenyl)-N-(1-etylpyrolidin-2-ylmetyl)acetamid sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 0,018 cm³ aminometyletylpyrolidínu, 29 mg hydrochloridu 1-(3-dimetylamino)propyl-3-etylkarbodiimidu, 0,028 cm³ trietylamínu a 1,5 mg hydrátu hydroxybenzotriazolu sa postupne pridá pri teplote asi 20°C k roztoku 50 mg hydrochloridu (RS)-(1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-yl)-(3,5-difluórfenyl)octovej kyseliny v 2 cm³ bezvodého dichlórmetanu. Získaný roztok sa mieša pri teplote asi 20°C počas 12 hodín. Reakčná zmes sa nechá usadiť vo Varianovej patrône (12 mm v priemere) naplnenej 4 cm³ silikagélou (0,060 - 0,200 mm), upravenom dichlórmetanom za pomoci vákuovej aparatury, eluuje sa dichlórmetanom v rozsahu 0 a 6 cm³ a potom zmesou dichlórmetan-metanol (95-5, objemovo). Frakcie obsahujúce požadovaný produkt sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa) pri teplote 40°C počas 2 hodín. Žltá pasta takto získaná sa zoberie 2 cm³ etylacetátu a potom 2 cm³ destilovanej vody. Po miešaní sa zmes zmrazí a organická fáza sa koncentruje do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa) pri teplote 40°C. Získaný zvyšok sa preniesie do 2 cm³ diizopropyléteru a potom sa koncentruje do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa) pri teplote asi 40°C. Získa sa 38 mg (RS)-2-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-yl}-2-(3,5-difluórfenyl)-N-(1-etylpyrolidin-2-ylmetyl)acetamidu vo forme bielej peny. [¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃ s prídavkom niekoľkých kvapiek CD₃COOD d₄, δ v ppm): 0,96 a 1,17 (2t, J = 7,5 Hz : 3H celkom); od 1,60 do 2,00 (mt : 4H); od 2,50 do 2,95-od 3,10 do 3,85 (mts : 11H); od 3,95 do 4,10 (mt : 1H); 4,10 a 4,14 (2d, J = 10,5 Hz : 1H celkom); 5,18 a 5,25 (2 široký s : 1H celkom); 6,66 (mt : 1H); od 6,80 do 7,00 (mt : 2H); od 7,15 do 7,45 (mt : 8H)].

Príklad 58

(RS)-2-{1-[Bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-yl}-2-(3,5-difluórfenyl)-N-izobutylacetamid sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 0,012 cm³ izobutylamínu, 29 mg hydrochloridu 1-(3-dime-

tylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidu, 0,028 cm³ trietylamínu a 1,5 mg hydrátu hydroxybenzotriazolu sa postupne pridá pri teplote asi 20°C k roztoku 50 mg hydrochloridu (RS)-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-yl}-(3,5-difluórfenyl)octovej kyseliny v 2 cm³ bezvodého dichlórmetánu. Získaný roztok sa mieša pri teplote asi 20°C počas 12 hodín. Reakčná zmes sa nechá usadiť vo Varianovej patrône (12 mm v priemere) naplnenej 5 cm³ silikagélu (0,060 - 0,200 mm), upravenom dichlórmetánom za pomoci vákuovej aparatury, eluuje sa dichlórmetánom v rozsahu 0 a 6 cm³ a potom zmesou dichlórmetán-metanol (95-5, objemovo). Frakcie obsahujúce len požadovaný produkt sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa) pri teplote 40°C počas 2 hodín. Získa sa 40 mg (RS)-2-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-yl}-2-(3,5-difluórfenyl)-N-izobutylacetamidu vo forme bielej peny. [¹H NMR spektrum (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆ δ v ppm): 0,75 (d, J = 7,5 Hz : 6H); 1,62 (mt : 1H); 2,61 (mt : 1H); od 2,70 do 2,95 (mt : 3H); 3,03 (mt : 2H); 3,22 (široký t, J = 7 Hz : 1H); 3,83 (d, J = 10,5 Hz : 1H); 4,45 (s : 1H); 7,00 (mt : 2H); 7,08 (tt, J = 9 a 2,5 Hz : 1H); od 7,25 do 7,45 (mt : 8H); 8,11 (t, J = 6 Hz : 1H)].

Príklad 59

(RS)-2-{1-[Bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-yl}-2-(3,5-difluórfenyl)-N,N-dimetylacetamid sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 0,06 cm³ dimetylamínu v 2 M roztoku v tetrahydrofuráne, 29 mg hydrochloridu 1-(3-dimetylamino)propyl)-3-etylkarbodiimidu, 0,028 cm³ trietylamínu a 1,5 mg hydrátu hydroxybenzotriazolu sa postupne pridá pri teplote asi 20°C k roztoku 50 mg hydrochloridu (RS)-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-yl}-(3,5-difluórfenyl)octovej kyseliny v 2 cm³ bezvodého dichlórmetánu. Získaný roztok sa mieša pri teplote asi 20°C počas 12 hodín. Reakčná zmes sa nechá usadiť vo Varianovej patrône (12 mm v priemere) naplnenej 5 cm³ silikagélu (0,060 - 0,200 mm), upravenom dichlórmetánom za pomoci vákuovej aparatury, eluuje sa dichlórmetánom

v rozsahu 0 a 6 cm³ a potom zmesou dichlórmetán-metanol (95-5, objemovo). Frakcie obsahujúce len požadovaný produkt sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa) pri teplote 40°C. Získa sa 13 mg (RS)-2-{1-[bis(4-chlórphenyl)metyl]azetidín-3-yl}-2-(3,5-difluórphenyl)-N,N-dimetylacetamidu vo forme bieleho prášku. [¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, δ v ppm): od 2,70 do 2,80 (mt : 2H); 2,92 (s : 3H); 2,95 (s : 3H); od 3,00 do 3,15 (mt : 2H); 3,38 (široký t, J = 7,5 Hz : 1H); 3,96 (d, J = 10 Hz : 1H); 4,26 (s : 1H); 6,69 (tt, J = 9 a 2,5 Hz : 1H); 6,81 (mt : 2H); od 7,20 do 7,35 (mt : 8H)].

Príklad 60

(RS)-2-{1-[Bis(4-chlórphenyl)metyl]azetidín-3-yl}-2-(3,5-difluórphenyl)-N-benzylacetamid sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 0,013 cm³ benzylamínu, 29 mg hydrochloridu 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidu, 0,028 cm³ trietylamínu a 1,5 mg hydrátu hydroxybenzotriazolu sa postupne pridá pri teplote asi 20°C k 50 mg hydrochloridu (RS)-{1-[bis(4-chlórphenyl)metyl]azetidín-3-yl}-(3,5-difluórphenyl)octovej kyseliny v 2 cm³ bezvodého dichlórmetánu. Získaný roztok sa mieša pri teplote asi 20°C počas 12 hodín. Reakčná zmes sa nechá usadiť vo Varianovej patrône (12 mm v priemere), naplnenej 4,4 cm³ silikagélu (0,060 - 0,200 mm), upravenom dichlórmetánom za pomoci vákuovej aparatury, eluuje sa dichlórmetánom v rozsahu 0 a 6 cm³ a potom zmesou dichlórmetán-metanol (95-5, objemovo). Frakcie obsahujúce len požadovaný produkt sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa) pri teplote 40°C. Získa sa 37 mg (RS)-2-{1-[bis(4-chlórphenyl)metyl]azetidín-3-yl}-2-(3,5-difluórphenyl)-N-benzylacetamidu vo forme bielych kryštálov. [¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, δ v ppm): 2,67 (mt : 1H); 2,93 (mt : 1H) : 3,11 (mt : 2H); 3,43 (široký t, J = 7,5 Hz : 1H); 3,62 (d, J = 10,5 Hz : 1H); 4,26 (s : 1H); 4,38 (mt : 2H); 5,71 (mt : 1H); 6,71 (široký t, J = 9 Hz : 1H); 6,83 (mt : 2H); od 7,10 do 7,40 (mt : 13H)].

Príklad 61

(RS)-2-{1-[Bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-yl}-2-(3,5-difluórfenyl)-N-cyklohexylmetylacetamid sa môže pripraviť nasledujúcim postupom: 0,016 cm³ aminometylcyklohexánu, 29 mg hydrochloridu 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidu, 0,028 cm³ trietylaminu a 1,5 mg hydrátu hydroxybenzotriazolu sa postupne pridá pri teplote asi 20°C k roztoku hydrochloridu 50 mg {1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-yl}-(3,5-difluórfenyl)octovej kyseliny v 2 cm³ bezvodého dichlórmétánu. Získaný roztok sa mieša pri teplote asi 20°C počas 12 hodín. Reakčná zmes sa nechá usadiť vo Varianovej patrône (6 cm³) naplnenej 5 g jemného silikagélu (0,040 - 0,063 mm), upravenom a potom eluovanom dichlórmétanom za pomoci Duramatovho čerpadla a zbierajú sa 2 cm³ frakcie. Frakcie 2 až 3 sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa) pri teplote 40°C. Získa sa 49 mg (RS)-2-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-yl}-2-(3,5-difluórfenyl)-N-cyklohexylmetylacetamidu vo forme bielej peny. [¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, δ v ppm): od 0,75 do 1,75 (mt : 11H); 2,65 (mt : 1H); od 2,85 do 3,15 (mt : 5H); 3,42 (široký t, J = 7,5 Hz : 1H); 3,57 (d, J = 10,5 Hz : 1H); 4,27 (s : 1H); 5,40 (mt : 1H); 6,71 (široký t, J = 9 Hz : 1H); 6,83 (mt : 2H); od 7,15 do 7,40 (mt : 8H)].

Príklad 62

(RS)-2-{1-[Bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-yl}-2-(3,5-difluórfenyl)-N-[3-(2-oxopyrolidin-1-yl)propyl]acetamid sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 0,017 cm³ aminopropylpyrolidinónu, 29 mg hydrochloridu 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidu, 0,028 cm³ trietylaminu a 1,5 mg hydrátu hydroxybenzotriazolu sa postupne pridá pri teplote asi 20°C k roztoku 50 mg hydrochloridu (RS)-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-yl}-(3,5-difluórfenyl)octovej kyseliny v 2 cm³ bezvodého dichlórmétánu. Získaný roztok sa mieša pri teplote asi 20°C počas 12 hodín. Reakčná zmes sa nechá usadiť vo Varianovej patrône (6 cm³) naplne-

nej 3 g jemného silikagélu (0,040 - 0,063 mm), upravenom a potom eluovanom dichlórmetánom za pomoci Duramatovho čerpadla a zbierajú sa 2 cm³ frakcie. Frakcie 4 až 12 sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa) pri teplote 40°C. Získa sa 35 mg (RS)-2-{1-[bis(4-chlórphenyl)metyl]azetidin-3-yl}-2-(3,5-difluórphenyl)-N-[3-(2-oxopyrolidin-1-yl)propyl]acetamidu vo forme bielej peny. [¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, δ v ppm): od 1,50 do 1,65 (mt : 2H); 2,04 (mt : 2H); 2,43 (t, J = 8 Hz : 2H); 2,64 (mt : 1H); 2,88 (dd, J = 7,5 a 5,5 Hz : 1H); od 3,00 do 3,30 (mt : 6H); od 3,30 do 3,45 (mt : 3H); 3,64 (d, J = 10,5 Hz : 1H); 4,27 (s : 1H); 6,67 (tt, J = 9 a 2,5 Hz : 1H); 6,90 (mt : 2H); 7,15 (t, J = 6 Hz : 1H); od 7,20 do 7,35 (mt : 8H)].

Príklad 63

(RS)-2-{1-[Bis(4-chlórphenyl)metyl]azetidin-3-yl}-2-(3,5-difluórphenyl)-N-acetyl(4-metylpiperazín) sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 0,013 cm³ N-metylpiperazínu, 29 mg hydrochloridu 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidu, 0,028 cm³ triethylamínu a 1,5 mg hydrátu hydroxybenzotriazolu sa postupne pridá pri teplote asi 20°C k roztoku 50 mg hydrochloridu (RS)-{1-[bis(4-chlórphenyl)metyl]azetidin-3-yl}-(3,5-difluórphenyl)octovej kyseliny v 2 cm³ bezvodého dichlórmetánu. Získaný roztok sa mieša pri teplote asi 20°C počas 12 hodín. Reakčná zmes sa nechá usadiť vo Varianovej patrône (6 cm³) naplnenej 3 g jemného silikagélu (0,040 - 0,063 mm), upravenom dichlórmetánom za pomoci Duramatovho čerpadla, eluuje sa zmesou dichlórmetán-etanol (98-02, objemovo) a zbierajú sa 2 cm³ frakcie. Frakcie 10 až 24 sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa) pri teplote 40°C. Získa sa 39 mg (RS)-2-{1-[bis(4-chlórphenyl)metyl]azetidin-3-yl}-2-(3,5-difluórphenyl)-N-acetyl(4-metylpiperazínu) vo forme bielej peny. [¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, δ v ppm): 1,83 (mt : 1H); od 2,10 do 2,45 (mt : 3H); 2,21 (s : 3H); 2,74 (mt : 2H); od 2,95 do 3,15 (mt : 2H); od 3,30 do 3,55 (mt : 4H); 3,73 (mt : 1H); 3,93 (d, J = 10 Hz : 1H); 4,25 (s : 1H);

6,69 (tt, $J = 9$ a $2,5$ Hz : 1H); 6,78 (mt : 2H); od 7,15 do 7,35 (mt : 8H)].

Príklad 64

(RS)-2-{1-[Bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-yl}-2-(3,5-difluórfenyl)-N-(2,2-dimetylpropyl)acetamid sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: $0,014\text{ cm}^3$ neopentylamínu, 29 mg hydrochloridu 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidu, $0,028\text{ cm}^3$ trietylaminu a 1,5 mg hydrátu hydroxybenzotriazolu sa postupne pridá pri teplote asi 20°C k roztoku 50 mg hydrochloridu (RS)-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-yl}-(3,5-difluórfenyl)octovej kyseliny v 2 cm^3 bezvodého dichlórmétanu. Získaný roztok sa mieša pri teplote asi 20°C počas 12 hodín. Reakčná zmes sa nechá usadiť vo Varianovej patrône (6 cm^3) naplnenej 3 g jemného silikagelu ($0,040 - 0,063\text{ mm}$), upravenom dichlórmétanom za pomoci Duramatovho čerpadla, eluuje sa zmesou dichlórmétán-petroléter (80-20, objemovo) a zbierajú sa $1,5\text{ cm}^3$ frakcie. Frakcie 4 až 8 sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku ($2,7\text{ kPa}$) pri teplote 40°C . Získa sa 40 mg (RS)-2-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-yl}-2-(3,5-difluórfenyl)-N-(2,2-dimetylpropyl)-acetamidu vo forme bielej peny. [^1H NMR spektrum (300 MHz , CDCl_3 , δ v ppm): 0,81 (s : 9H); 2,66 (mt : 1H); od 2,90 do 3,20 (mt : 5H); 3,44 (široký t, $J = 7,5\text{ Hz}$: 1H); 3,61 (d, $J = 10,5\text{ Hz}$: 1H) : 4,28 (s : 1H); 5,40 (mt : 1H); 6,72 (tt, $J = 9$ a $2,5\text{ Hz}$: 1H); 6,85 (mt : 2H); od 7,20 do 7,35 (mt : 8H)].

Príklad 65

(RS)-2-{1-[Bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-yl}-2-(3,5-difluórfenyl)-N-(2-pyrolidín-1-yletyl)acetamid sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: $0,015\text{ cm}^3$ aminoetylpyrolidínu, 29 mg hydrochloridu 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidu, $0,028\text{ cm}^3$ trietylaminu a 1,5 mg hydrátu hydroxybenzotriazolu sa postupne pridá pri teplote asi 20°C k roztoku 50 mg hydrochloridu (RS)-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-yl}-(3,5-difluórfe-

nyl)octovej kyseliny v 2 cm³ bezvodého dichlórmetánu. Získaný roztok sa mieša pri teplote asi 20°C počas 12 hodín. Reakčná zmes sa nechá usadiť vo Varianovej patrône (6 cm³) naplnenej 3 g jemného silikagélu (0,040 - 0,063 mm), upravenom dichlórmetánom za pomoci Duramatovho čerpadla, eluuje sa zmesou dichlórmetán- etanol (98-04, objemovo) a zbierajú sa 1,5 cm³ frakcie. Frakcie 13 až 20 sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa) pri teplote 40°C. Získa sa 33 mg (RS)-2-{1-[bis(4-chlórphenyl)metyl]azetidín-3-yl}-2-(3,5-difluórphenyl)-N-(2-pyrrolidín-1-yletyl)acetamidu vo forme bielej peny. [¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, δ v ppm): 1,78 (mt : 4H); od 2,50 do 2,70 (mt : 3H); 2,54 (mt : 4H); 2,91 (dd, J = 7,5 a 5 Hz : 1H); 3,10 (mt : 2H); od 3,20 do 3,45 (mt : 3H); 3,64 (d, J = 10,5 Hz : 1H); 4,27 (s : 1H); 6,67 (tt, J = 9 a 2,5 Hz : 1H); 6,86 (mt : 2H); od 7,15 do 7,35 (mt : 8H)].

Príklad 66

(RS)-2-{1-[Bis(4-chlórphenyl)metyl]azetidín-3-yl}-2-(3,5-difluórphenyl)-N-cyklopropylmetylacetamid sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 0,011 cm³ cyklopropánmetylaminu, 29 mg hydrochloridu 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidu, 0,028 cm³ trietylaminu a 1,5 mg hydrátu hydroxybenzotriazolu sa postupne pridá pri teplote asi 20°C k roztoku 50 mg hydrochloridu (RS)-{1-[bis(4-chlórphenyl)metyl]azetidín-3-yl}-(3,5-difluórphenyl)octovej kyseliny v 2 cm³ bezvodého dichlóretánu. Získaný roztok sa mieša pri teplote asi 20°C počas 12 hodín. Reakčná zmes sa nechá usadiť vo Varianovej patrône (6 cm³) naplnenej 3 g jemného silikagélu (0,040 - 0,063 mm), upravenom a potom eluovanom zmesou dichlórmetán-petroléter (80-20, objemovo) za pomoci Duramatovho čerpadla a zbierajú sa 1,5 cm³ frakcie. Frakcie 3 až 8 sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa) pri teplote 40°C. Získa sa 37 mg (RS)-2-{1-[bis(4-chlórphenyl)metyl]azetidín-3-yl}-2-(3,5-difluórphenyl)-N-cyklopropylmetylacetamidu vo forme bielej peny. [¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, δ v ppm):

0,13 (mt : 2H) : 0,45 (mt : 2H); 0,86 (mt : 1H); 2,65 (mt : 1H); 2,91 (dd, $J = 7,5$ a 5 Hz : 1H); od 3,00 do 3,15 (mt : 4H); 3,41 (široký t, $J = 7,5$ Hz : 1H); 3,57 (d, $J = 10,5$ Hz : 1H); 4,25 (s : 1H); 5,50 (mt : 1H); 6,70 (tt, $J = 9$ a $2,5$ Hz : 1H); 6,84 (mt : 2H); od 7,15 do 7,35 (mt : 8H)].

Príklad 67

(RS)-2-(1-[Bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-yl)-2-(3,5-difluórfenyl)-N-propylacetamid sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 0,015 cm³ propylamínu, 29 mg hydrochloridu 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidu, 0,028 cm³ trietylamínu a 1,5 mg hydrátu hydroxybenzotriazolu sa pridá pri teplote asi 20°C postupne k roztoku 50 mg (RS)-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-yl}-(3,5-difluórfenyl)octovej kyseliny v 2 cm³ bezvodého dichlórmétanu. Získaný roztok sa mieša pri teplote asi 20°C počas 12 hodín. Reakčná zmes sa nechá usadiť vo Varianovej patrône (6 cm³) naplnenej 3 g jemného silikagélu (0,040 - 0,063 mm), upravenom a eluovanom dichlórmétanom za pomoci Duramatovho čerpadla. Frakcie obsahujúce len požadovaný produkt sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa) pri teplote 40°C. Získa sa 21 mg (RS)-2-(1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-yl)-2-(3,5-difluórfenyl)-N-propylacetamidu vo forme bielej peny. [¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, δ v ppm): 0,84 (t, $J = 7,5$ Hz : 3H); 1,45 (mt : 2H); 2,65 (mt : 1H); 2,92 (dd, $J = 7,5$ a $5,5$ Hz : 1H); od 3,00 do 3,20 (mt : 2H); 3,15 (q, $J = 7$ Hz : 2H); 4,43 (široký t, $J = 7,5$ Hz : 1H); 3,56 (d, $J = 10,5$ Hz : 1H); 4,26 (s : 1H); 5,39 (mt : 1H); 6,70 (tt, $J = 9$ a $2,5$ Hz : 1H); 6,83 (mt : 2H); od 7,15 do 7,35 (mt : 8H)].

Príklad 68

(RS)-2-(1-[Bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-yl)-2-(3,5-difluórfenyl)-N-propylacetamid sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 0,050 cm³ 2 M roztoku metylamínu v tetrahydrofuráne, 29 mg hydrochloridu 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidu,

0,028 cm³ trietylamínu a 1,5 mg hydrátu hydroxybenzotriazolu sa pridá pri teplote asi 20°C k roztoku 50 mg hydrochloridu (RS)-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-yl}-(3,5-difluórfenyl)octovej kyseliny v 2 cm³ bezvodého dichlórmétánu. Získaný roztok sa mieša pri teplote asi 20°C počas 12 hodín. Reakčná zmes sa nechá usadiť vo Varianovej patrône (6 cm³) naplnenej 3 g jemného silikagélu (0,040 - 0,063 mm), upravenom a eluovanom dichlórmétánom za pomoci Duramatovho čerpadla. Frakcie obsahujúce len požadovaný produkt sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa) pri teplote 40°C. Získa sa 19 mg (RS)-2-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-yl}-2-(3,5-difluórfenyl)-N-metylacetamidu vo forme bielej peny. [¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, δ v ppm): 2,66 (mt : 1H); 2,76 (d, J = 5 Hz : 3H); 2,93 (mt : 1H); 3,10 (mt : 2H); 3,44 (široký t, J = 7,5 Hz : 1H); 3,59 (d, J = 10,5 Hz : 1H); 4,28 (s : 1H); 5,41 (nerozštiepený komplex : 1H); 6,71 (tt, J = 9 a 2,5 Hz : 1H); 6,83 (mt : 2H); od 7,20 do 7,35 (mt : 8H)].

Príklad 69

(RS)-2-{1-[Bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-yl}-2-(3,5-difluórfenyl)-N-izopropylacetamid sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 0,011 cm³ izopropylamínu, 29 mg hydrochloridu 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidu, 0,028 cm³ trietylamínu a 1,5 mg hydrátu hydroxybenzotriazolu sa postupne pridá pri teplote asi 20°C k roztoku 50 mg hydrochloridu (RS)-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-yl}-(3,5-difluórfenyl)octovej kyseliny v 2 cm³ bezvodého dichlóretánu. Získaný roztok sa mieša pri teplote asi 20°C počas 12 hodín. Reakčná zmes sa nechá usadiť vo Varianovej patrône (6 cm³) naplnenej 3 g jemného silikagélu (0,040 - 0,063 mm), upravenom a potom eluovanom dichlórmétánom za pomoci Duramatovho čerpadla a zbierajú sa 1,5 cm³ frakcie. Frakcie 6 až 14 sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa) pri teplote 40°C. Získa sa 21 mg (RS)-2-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-yl}-2-(3,5-difluórfenyl)-N-izopro-

pylacetamidu vo forme bielej peny. [^1H NMR spektrum (300 MHz, CDCl_3 , δ v ppm): 1,05 (d, $J = 7$ Hz : 3H); 1,10 (d, $J = 7$ Hz : 3H); 2,65 (mt : 1H); 2,90 (dd, $J = 7,5$ a $5,5$ Hz : 1H); od 3,00 do 3,15 (mt : 2H); 3,42 (široký t, $J = 7,5$ Hz : 1H); 3,51 (d, $J = 10,5$ Hz : 1H); 4,00 (mt : 1H); 4,26 (s : 1H); 5,19 (široký d, $J = 7,5$ Hz : 1H); 6,70 (tt, $J = 9$ a $2,5$ Hz : 1H); 6,82 (mt : 2H); od 7,20 do 7,40 (mt : 8H)].

Príklad 70

(RS)-2-{1-[Bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-yl}-2-(3,5-difluórfenyl)-N-piperidin-1-ylacetamid sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: $0,013\text{ cm}^3$ aminopiperidínu, 29 mg hydrochloridu 1-(3-dimetylamino)propyl-3-etylkarbodiimidu, $0,028\text{ cm}^3$ trietylaminu a 1,5 mg hydrátu hydroxybenzotriazolu sa postupne pridá pri teplote asi 20°C k roztoku 50 mg hydrochloridu (RS)-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-yl}-(3,5-difluórfenyl)octovej kyseliny v 2 cm^3 bezvodého dichlórmétanu. Získaný roztok sa mieša pri teplote asi 20°C počas 12 hodín. Reakčná zmes sa nechá usadiť vo Varianovej patrône (6 cm^3) naplnenej 3 g jemného silikagélu ($0,040 - 0,063\text{ mm}$), upravenom dichlórmétanom za pomoci Duramatovho čerpadla, eluuje sa zmesou dichlórmétán-etanol (98-02, objemovo) a zbierajú sa 2 cm^3 frakcie. Frakcie 7 až 12 sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku ($2,7\text{ kPa}$) pri teplote 40°C . Získa sa 33 mg (RS)-2-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-yl}-2-(3,5-difluórfenyl)-N-piperidin-1-ylacetamidu vo forme bielej pevnej látky. [^1H NMR spektrum (300 MHz, CDCl_3 , δ v ppm): od 0,95 do 1,85-2,05 a 2,29 (mts : 10H); od 2,60 do 2,80 (mt : 2H); od 3,00 do 3,20 (mt : 2H); 3,39 (široký t, $J = 7,5$ Hz : 1H); 4,26 (s : 1H); 4,32 (d, $J = 10,5$ Hz : 1H); 6,00 (s : 1H); 6,65 (tt, $J = 9$ a $2,5$ Hz : 1H); 6,85 (mt : 2H); od 7,15 do 7,35 (mt : 8H)].

Príklad 71

(RS)-2-{1-[Bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-yl}-2-(3,5-di-

fluórfenyl)-N-cykloheptylacetamid sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 0,015 cm³ cykloheptylamínu, 29 mg hydrochloridu 1-(3-dimetylamínopropyl)-3-etylkarbodiimidu, 0,028 cm³ trietylaminu a 1,5 mg hydrátu hydroxybenzotriazolu sa postupne pridá pri teplote asi 20°C k roztoku 50 mg hydrochloridu (RS)-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-yl}-(3,5-difluórfenyl)octovej kyseliny v 2 cm³ bezvodého dichlórmétanu. Získaný roztok sa mieša pri teplote asi 20°C počas 12 hodín. Reakčná zmes sa nechá usadiť vo Varianovej patrône (6 cm³) naplnenej 3 g jemného silikagélu (0,040 - 0,063 mm), upravenom a eluovanom dichlórmétanom za pomoci Duramatovho čerpadla, zbierajú sa 2 cm³ frakcie. Frakcie 3 až 6 sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa) pri teplote 40°C. Získa sa 24 mg (RS)-2-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-yl}-2-(3,5-difluórfenyl)-N-cykloheptylacetamidu vo forme bielej peny. [¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, δ v ppm): od 1,20 do 1,95 (mt : 12H); 2,65 (mt : 1H); 2,90 (dd, J = 7,5 a 5,5 Hz : 1H); od 3,00 do 3,15 (mt : 2H); 3,42 (široký t, J = 7,5 Hz : 1H); 3,52 (d, J = 10,5 Hz : 1H); 3,86 (mt : 1H); 4,26 (s : 1H); 5,31 (široký d, J = 7,5 Hz : 1H); 6,70 (tt, J = 9 a 2,5 Hz : 1H); 6,82 (mt : 2H); od 7,20 do 7,35 (mt : 8H)].

Príklad 72

(RS)-2-{1-[Bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-yl}-2-(3,5-difluórfenyl)acetamid sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 60 mg hydrochloridu 1-(3-dimetylamínopropyl)-3-etylkarbodiimidu a 3 mg hydrátu hydroxybenzotriazolu sa postupne pridá pri teplote asi 20°C k roztoku 98 mg hydrochloridu (RS)-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-yl}-(3,5-difluórfenyl)octovej kyseliny v 4 cm³ bezvodého dichlóretánu. Potom sa prebubláva zmesou za miešania a pri teplote asi 20°C 2 hodiny amoniak. Reakčná zmes sa premyje vodou a potom sa nechá usadiť vo Varianovej patrône (6 cm³) naplnenej 3 g jemného silikagélu (0,040 - 0,063 mm), upravenom a eluovanom zmesou dichlórmétán-etylacetát (9-1, obje-

movo) za pomoci Duramatovho čerpadla. Frakcie v rozsahu 36 a 80 ml sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa) pri teplote 40°C. Získa sa 32 mg (RS)-2-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-yl}-2-(3,5-difluórfenyl)acetamidu vo forme amorfného prášku. [¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, δ v ppm): 2,66 (mt : 1H); 2,95 (dd, J = 7 a 5 Hz : 1H); od 2,95 do 3,15 (mt : 2H); 3,45 (široký t, J = 7 Hz : 1H); 3,67 (d, J = 10,5 Hz : 1H); 4,27 (s : 1H); od 5,20 do 5,40 (nerozštiepený komplex : 2H); 6,72 (tt, J = 9 a 2,5 Hz : 1H); 6,84 (mt : 2H); od 7,20 do 7,35 (mt : 8H)].

Príklad 73

Metyl (RS)-2-{1-[Bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-yl}-2-(3,5-difluórfenyl)-N-acetylaminoacetát sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 100 mg hydrochloridu metylesteru glycínu, 115 mg hydrochloridu 1-(3-dimetylamínopropyl)-3-etylkarbodiimidu a 6 mg hydrátu hydroxybenzotriazolu sa pridá pri teplote asi 20°C postupne k roztoku 200 mg hydrochloridu (RS)-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-yl}-(3,5-difluórfenyl)octovej kyseliny v 8 cm³ dichlóretánu. Získaný roztok sa mieša pri teplote asi 20°C počas 12 hodín. Reakčná zmes sa premyje vodou, suší sa, filtruje a koncentruje sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa) pri teplote 40°C. Takto získaný zvyšok sa prenesie do 1 cm³ dichlórmétánu a potom sa nechá usadiť v IST FlashPack patróns referenčným číslom SIL-020-005 upravenom a eluovanom zmesou dichlórmétán-etylacetát (95-05, objemovo) za pomoci Duramatovho čerpadla. Frakcie v rozsahu 18 a 42 ml sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa) pri teplote 40°C. Získa sa 68 mg metyl (RS)-2-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-yl}-2-(3,5-difluórfenyl)-N-acetylaminacetátu vo forme bielych kryštálov porastených páperím. [¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, δ v ppm): 2,67 (mt : 1H); 2,93 (široký dd, J = 7,5 a 5 Hz : 1H); od 3,00 do 3,15 (mt : 2H); 3,41 (široký t, J = 7,5 Hz : 1H); 3,68 (d, J = 10,5 Hz : 1H); 3,74 (s : 3H); 3,93 (dd, J = 18 a 5 Hz :

1H); 4,03 (dd, $J = 18$ a 5 Hz : 1H); 4,27 (s : 1H); 5,96 (mt : 1H); 6,71 (tt, $J = 9$ a 2 Hz : 1H); 6,85 (mt : 2H); od 7,20 do 7,35 (mt : 8H)].

Príklad 74

(*RS*)-2-{1-[Bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-yl}-2-(3,5-difluórfenyl)-*N*-(3-dimetylamínopropyl)acetamid sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: $0,015\text{ cm}^3$ *N,N*-dimetylpropán-1,3-diamínu, 29 mg hydrochloridu 1-(3-dimetylamínopropyl)-3-etylkarbodiimidu, $0,028\text{ cm}^3$ trietylamínu a 1,5 mg hydrátu hydroxybenzotriazolu sa postupne pridá pri teplote asi 20°C k roztoku 50 mg hydrochloridu (*RS*)-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-yl}-(3,5-difluórfenyl)octovej kyseliny v 2 cm^3 bezvodého dichlórmétánu. Získaný roztok sa mieša pri teplote asi 20°C počas 12 hodín. Reakčná zmes sa nechá usadiť vo Varianovej patrône (priemer 12 mm) naplnenej 4 cm^3 jemného silikagélu ($0,060 - 0,200\text{ mm}$), upravenom dichlórmétánom za pomoci vákuovej aparatury, eluuje sa dichlórmétánom v rozsahu 0 a 6 cm^3 a potom zmesou dichlórmétán-etanol (95-05, objemovo). Frakcie obsahujúce len požadovaný produkt sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku ($2,7\text{ kPa}$) pri teplote 40°C . Získa sa 33 mg [lakuna] (*RS*)-2-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-yl}-2-(3,5-difluórfenyl)-*N*-(3-dimetylamínopropyl)acetamidu vo forme bielych kryštálov. [^1H NMR spektrum (300 MHz , CDCl_3 , s pridaním niekoľkých kvapiek CD_3COOD d_4 , δ v ppm): 1,91 (mt : 2H); 2,71 (s : 6H); 2,95 (mt : 2H); od 3,15 do 3,40 (mt : 2H); od 3,40 do 3,60 (mt : 1H); od 3,60 do 3,80 (mt : 2H); 4,00 (mt : 2H); 4,28 (d, $J = 10,5\text{ Hz}$: 1H); 5,22 (s : 1H); 6,68 (tt, $J = 9$ a $2,5\text{ Hz}$: 1H); 6,90 (mt : 2H); 7,33 (mt : 4H); 7,46 (d, $J = 8\text{ Hz}$: 4H)].

Príklad 75

(*RS*)-2-{1-[Bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-yl}-2-(3,5-difluórfenyl)-*N*-(2-hydroxyetyl)acetamid sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: $0,024\text{ cm}^3$ etanolamínu, 29 mg hydrochloridu

1-(3-dimetylamínopropyl)-3-etylkarbodiimidu, 0,028 cm³ trietyl-
amínu a 1,5 mg hydrátu hydroxybenzotriazolu sa postupne pridá
pri teplote asi 20°C k roztoku 50 mg hydrochloridu (RS)-{1-[bis-
(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-yl}-(3,5-difluórfenyl)octovej ky-
seliny v 2 cm³ bezvodého dichlórmétanu. Získaný roztok sa mieša
pri teplote asi 20°C. Reakčná zmes sa premyje 2 cm³ nasýteného
roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného, suší sa nad síranom sodným
a potom sa nechá usadiť v IST FlashPack patrône s referenčným
čísлом SIL-020-005 upravenom dichlórmétanom a eluovanom zmesou
dichlórmétán-etylacetát (95-05, objemovo) za pomoci Duramatovho
čerpádlá. Frakcie v rozsahu 25 a 60 cm³ sa spoja a koncentrujú sa
do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa) pri teplote 40°C. Získaný
zvyšok sa znova chromatografuje na IST FlashPack patrône s re-
ferenčným číslom SIL-020-005 upravenom dichlórmétanom a eluova-
nom zmesou dichlórmétán-etylacetát (95-05, objemovo) za pomoci
Duramatovho čerpádlá. Frakcie v rozsahu 25 a 35 cm³ sa spoja
a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa) pri tep-
lote 40°C. Získa sa 14 mg (RS)-2-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]aze-
tidín-3-yl}-2-(3,5-difluórfenyl)-N-(2-hydroxyetyl)acetamidu vo
forme bielej pevnej látky. [¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, δ v
ppm): 2,65 (mt : 1H); 2,91 (mt : 1H); od 3,00 do 3,15 (mt : 2H);
od 3,30 do 3,50 (mt : 3H); 3,60 (d, J = 10,5 Hz : 1H); 3,66 (t,
J = 5,5 Hz : 2H); 4,26 (s : 1H); 5,88 (mt : 1H); 6,71 (tt, J = 9
a 2 Hz : 1H); 6,84 (mt : 2H); od 7,20 do 7,35 (mt : 8H)].

Príklad 76

(RS)-1-{{1-[Bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-yl}-(3,5-di-
fluórfenyl)metyl]-3-propylurea sa môže pripraviť nasledujúcim
spôsobom: 0,056 cm³ trietylamínu a 0,064 cm³ difenylfosfonoazidu
sa postupne pridá pod inertnou atmosférou argónu a pri teplote
20°C k roztoku 50 mg hydrochloridu (RS)-{1-[bis(4-chlórfenyl)me-
tyl]azetidín-3-yl}-(3,5-difluórfenyl)octovej kyseliny v 3 cm³
bezvodého toluénu. Získaný roztok sa mieša pri teplote asi 50°C
počas asi 1 hodiny. Pridá sa 0,016 cm³ propylamínu a zmes sa mie-

ša pri teplote asi 20°C počas 12 hodín. Reakčná zmes sa koncentruje do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa) pri teplote asi 40°C. Zvyšok sa preniesie do 1 cm³ dichlórmetánu a potom sa nechá usadiť vo Varianovej patrône (6 cm³) naplnenej 3 g jemného silikagélu (0,040 - 0,63 mm), upravenom a eluovanom zmesou dichlórmetán-etanol (95-05, objemovo) za pomoci Duramatovho čerpadla. Frakcie v rozsahu 12 a 16 cm³ sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa) pri teplote 40°C. Získa sa 13 mg (RS)-1-[[1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-yl]-2-(3,5-difluórfenyl)metyl]-3-propylmočoviny vo forme béžovej pevnej látky. [¹H NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ v ppm): 0,92 (t, J = 7,5 Hz : 3H); 1,53 (mt : 2H); od 2,55 do 2,75 (mt : 1H); od 2,80 do 3,25 (mt : 6H); 4,26 (t, J = 5,5 Hz : 1H); 4,29 (s : 1H); 4,92 (t, J = 7 Hz : 1H); 5,31 (d, J = 5,5 Hz : 1H); 6,66 (tt, J = 9 a 2,5 Hz : 1H); 6,79 (mt : 2H); od 7,15 do 7,40 (mt : 8H)].

Príklad 77

Hydrochlorid (RS)-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-yl}-(3,5-difluórfenyl)octové kyseliny sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 3 cm³ 6 N kyseliny chlorovodíkovej sa pridá k roztoku etylesteru 0,44 g (RS)-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-yl}-(3,5-difluórfenyl)octovej kyseliny v 7 cm³ dioxánu. Získaný roztok sa mieša pri spätnom toku počas asi 2 hodín a potom sa nechá pri teplote asi 20°C počas asi 12 hodín. Vzniknutá zrazenina sa filtruje na frite č. 3, premyje sa 10 cm³ diizopropyléteru a potom sa suší za zníženého tlaku (0,27 kPa) pri teplote asi 40°C. Získa sa 0,185 g hydrochloridu (RS)-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-yl}-(3,5-difluórfenyl)octovej kyseliny vo forme bieleho prášku. [¹H NMR spektrum (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, pri teplotě 363K, δ v ppm): 2,87 (dd, J = 14 a 4 Hz : 1H); 2,95 (mt : 1H); 3,18 (mt : 1H); 3,96 (d, J = 10,5 Hz : 1H); 4,18 (t, J = 9 Hz : 1H); 4,72 (t, J = 9 Hz : 1H); 5,26 (nerozštiepený komplex : 1H); 7,00 (mt : 2H); 7,06 (tt, J = 9,5 a 2,5 Hz : 1H); od 7,30 do 7,60 (mt : 8H)].

Príklad 78

Etylester (RS)-{1-[Bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-yl}-(3,5-difluórfenyl)octovej kyseliny sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 121 mg borohydridu sodného sa pridá pri teplote asi 0°C k suspenzii 0,78 g etylesteru (RS)-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-ylidén}-(3,5-difluórfenyl)octovej kyseliny v 20 cm³ etanolu. Získaná suspenzia sa mieša pri teplote asi 20°C počas 12 hodín. Reakčná zmes sa naleje do 200 cm³ destilovanej vody a extrahuje sa trikrát 40 cm³ etylacetátu. Organická fáza sa postupne premyje trikrát 40 cm³ destilovanej vody a potom 40 cm³ nasýteného roztoku chloridu sodného. Po dekantácii sa organická fáza suší nad síranom horečnatým, filtruje sa a koncentruje sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa) pri teplote asi 40°C. Získaný zvyšok sa chromatografuje na kolóne silikagélu vyplnenej 75 cm³ jemného silikagélu (0,040 - 0,063 mm) za zníženého tlaku 0,07 MPa a eluuje sa zmesou dichlórmétán-etylacetát (percentá etylacetátu sa líšia od 0 do 10%) a zbierajú sa 15 cm³ frakcie. Frakcie 4 až 11 sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa) pri teplote 40°C. Získa sa 0,46 g etylesteru (RS)-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-yl}-(3,5-difluórfenyl)octovej kyseliny vo forme žltého laku. [¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, δ v ppm): 1,19 (t, J = 7 Hz : 3H); 2,62 (široký t, J = 6 Hz : 1H); 2,87 (dd, J = 7,5 a 6 Hz : 1H); od 2,95 do 3,15 (mt : 2H); 3,39 (široký t, J = 7,5 Hz : 1H); 3,78 (d, J = 10,5 Hz : 1H); 4,10 (mt : 2H); 4,25 (s : 1H); 6,69 (tt, J = 9 a 2,5 Hz : 1H); 6,80 (mt : 2H); od 7,20 do 7,35 (mt : 8H)].

Frakcie 16 až 26 z predchádzajúcej chromatografie sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa) pri teplote 40°C. Získa sa 0,24 g (RS)-2-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-yl}-2-(3,5-difluórfenyl)etanolu vo forme žltej peny. [¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, δ v ppm): 1,98 (nerozštiepený komplex : 1H); 2,69 (mt : 1H); od 2,70 do 2,85 (mt : 1H); od 2,90 do 3,10 (mt : 2H); 3,18 (mt : 1H); 3,44 (mt : 1H); od 3,65

do 3,85 (mt : 2H); 4,28 (s : 1H); od 6,60 do 6,80 (mt : 3H); od 7,20 do 7,35 (mt : 8H)].

Etylester {1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-ylidén}-(3,5-difluórfenyl)octovej kyseliny sa môže pripraviť nasledujúcim postupom: 6,6 g 4-dimetylamínopyridínu a 2,1 cm³ metylsulfonylchloridu sa pridá k roztoku 9,1 g etylesteru {1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-hydroxyazetidin-3-yl}-(3,5-difluórfenyl)octovej kyseliny v 200 cm³ dichlórmétanu. Získaný roztok sa mieša pri teplote asi 20°C počas asi 12 hodín. Reakčná zmes sa premyje trikrát 250 cm³ destilovanej vody a potom sa suší síranom horečnatým, filtruje sa a koncentruje do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa) pri teplote asi 40°C. Získaný zvyšok sa zoberie za horúca s 50 cm³ izopropyléteru a potom sa nechá pri teplote asi 20°C počas asi 12 hodín. Získaná biela suspenzia sa filtruje cez fritu, premyje sa 20 cm³ petroléteru a potom sa suší vo vákuu za zníženého tlaku (0,27 kPa) pri teplote asi 40°C počas 2 hodín. Získa sa 7,9 g etylesteru {1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-ylidén}-(3,5-difluórfenyl)octovej kyseliny vo forme krémovo sfarbeného prášku. [¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, δ v ppm): 1,25 (t, J = 7 Hz : 3H); 3,85 (mt : 2H); 4,12 (AB, J = 7,5 Hz : 2H); 4,23 (mt : 2H); 4,51 (s : 1H); od 6,65 do 6,80 (mt : 3H); od 7,20 do 7,40 (mt : 8H)].

Etylester {1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-hydroxyazetidin-3-yl}-(3,5-difluórfenyl)octovej kyseliny sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 34,54 cm³ 1,6 M roztoku butyllítia v hexáne sa pridá po kvapkách v priebehu 15 minút k roztoku 7,73 cm³ diizopropylamínu v 125 cm³ bezvodého tetrahydrofuránu pod inertnou atmosférou dusíka a pri teplote asi 70°C. Zmes sa mieša pri tejto teplote počas 45 minút a v priebehu 15 minút sa pridá roztok 11,01 g etyl 3,5-difluórfenylacetátu v 85 cm³ bezvodého tetrahydrofuránu. Miešanie pokračuje počas 1 hodiny pri teplote -78°C, pridá sa 16,84 g 1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-ónu v 90 cm³ bezvodého tetrahydrofuránu, miešanie pokračuje 1 hodinu pri -70°C, v priebehu 30 minút sa pri teplote 0°C a za intenzív-

neho miešania pridá 300 cm³ nasýteného roztoku chloridu amónneho, reakčná zmes sa oddelí po 12 hodinách usadením, organická fáza sa premyje nasýteným roztokom hydrogenuhlčitanu sodného, suší sa nad síranom horečnatým, filtruje sa a potom sa koncentruje do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získaný zvyšok sa chromatografuje na kolóne priemeru 70 mm naplnenej 2000 cm³ jemného sili-kagélu (0,040 - 0,063 mm) za zníženého tlaku 0,07 MPa zmesou di-chlórmetán-etylacetát (99-01, objemovo). Frakcie obsahujúce iba produkt sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa) pri teplote 40°C počas 2 hodín. Získa sa 9,1 g etyles-teru {1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-hydroxyazetidín-3-yl}-(3,5-difluórfenyl)octovej kyseliny vo forme krémovo sfarbenej pevnej látky. [¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, δ v ppm): 1,25 (t, J = 7 Hz : 3H); 2,87 (d, J = 8 Hz : 1H); 3,07 (d, J = 8 Hz : 1H); (široký d, J = 8 Hz : 1H); 3,28 (široký d, J = 8 Hz : 1H); 4,12 (s : 2H); 4,21 (mt : 2H); 4,36 (s : 1H); 6,78 (tt, J = 9 a 2,5 Hz : 1H); 6,98 (mt : 2H); od 7,20 do 7,40 (mt : 8H)].

Etyl 3,5-difluórfenylacetát sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 20,4 cm³ trietylaminu a potom 27,6 g chloridu 3,5-di-fluórfenyloctovej kyseliny v roztoku v 60 cm³ dichlórmetánu sa postupne pridá k roztoku 12 cm³ etanolu v 300 cm³ bezvodého di-chlórmetánu pri teplote asi 20°C. Získaný roztok sa mieša pri teplote asi 20°C počas 12 hodín. Reakčná zmes sa postupne premy-je dvakrát 150 cm³ decinormálneho roztoku kyseliny chlorovodíko-vej a potom 150 cm³ nasýteného roztoku hydrogenuhlčitanu sodné-ho. Organická fáza sa suší síranom horečnatým, filtruje sa a koncentruje sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa) pri tep-lote asi 40°C. Získa sa 29 g etyl 3,5-difluórfenylacetátu vo forme žltého oleja.

Chlorid 3,5-difluórfenyloctovej kyseliny sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 19,3 cm³ oxalylchloridu a potom niekoľko kvapiek dimetylformamidu sa postupne pridá k roztoku 25 g 3,5-difluórfenyloctovej kyseliny v 350 cm³ 1,2-dichlóretánu pri teplote asi 20°C. Zmes sa mieša pri teplote asi 20°C 3 hodiny,

postupne sa pridá 30 cm³ oxalylchloridu a potom znova niekoľko kvapiek dimetylformamidu. Reakčná zmes sa koncentruje do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa) pri teplote asi 40°C. Získa sa 27,6 g chloridu 3,5-difluórfenyloctovej kyseliny vo forme žltého oleja.

Príklad 79

(RS)-1-[Bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[1-(3,5-difluórfenyl)-1-metylsulfonyletyl]azetidín sa získa nasledujúcim spôsobom: 0,5 cm³ 2 M roztoku lítiumdiizopropylamidu sa pridá k roztoku 0,5 g (RS)-1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)(metylsulfonyl)metyl]azetidínu v 10 cm³ tetrahydrofuránu ochladenému na -78°C a udržiava sa pod inertnou atmosférou. Teplota zmesi sa zvýši na -20°C a potom sa pridá 0,06 cm³ jódmetánu. Teplota sa zvýši na 0°C v priebehu 2 hodín a potom sa pridá roztok 20 cm³ nasýteného vodného chloridu amónneho. Reakčná zmes sa po usadení oddelí a vodná fáza sa extrahuje dvakrát 20 cm³ etylacetátu. Organické extrakty sa spoja, sušia sa nad síranom horečnatým a odparia sa do sucha pri teplote 40°C za zníženého tlaku (2,7 kPa) a získa sa 550 mg krémovo sfarbeného zvyšku. Zvyšok sa chromatografuje na stĺpci silikagélu (Dynamax, referenčný 83-121-C, veľkosť 21,4 mm x 250 mm, predkolóna 21,4 mm x 50 mm, referenčný R00083121G, 8 μ silikagél, pórovitosť 60 Angstroem; Rainin Instrument Co. Inc., Mac Road, Woburn, MA 01801, USA), eluovaním zmesou heptán:izopropanol (99:1, objemovo) pri 15 cm³ za minútu (detekcia 254 nM, 10 cm³ frakcie). Frakcie obsahujúce zlúčeninu s R_f = 32/77 (cyklohexán:etylacetátu 70:30, 254 nm, silikagélové referenčné platne 1,05719, Merck KGaA, 64271 Darmstadt, Nemecko) sa spoja a odparia sa pri 40°C za tlaku 2,7 kPa a získa sa 80 mg 1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[1-(3,5-difluórfenyl)-1-metylsulfonyletyl]azetidínu vo forme bieleho amorfného prášku. [¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, δ v ppm): 2,05 (s : 3H); 2,54 (s : 3H); 2,63 (t, J = 7,5 Hz : 1H); 3,17 (široký t, J = 8 Hz : 1H); 3,32 (mt : 1H); 3,44 (široký t, J = 8 Hz : 1H); 3,71 (mt : 1H); 4,27

(s : 1H); 6,83 (tt, $J = 9$ a 2,5 Hz : 1H); 7,15 (mt : 2H); od 7,20 do 7,40 (mt : 8H)].

Príklad 80

(*RS*)-1-[Bis(4-fluórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylemetyl]azetidín sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: niekoľko granúl jodidu draselného sa pridá k suspenzii 0,191 cm³ bis(4-fluórfenyl)chlóretánu, 300 mg (*RS*)-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylemetyl]azetidínu a 167 mg uhličitanu draselného v 5 cm³ acetonitrilu, pri teplote asi 20°C. Po 48 hodinách pri teplote asi 20°C sa reakčná zmes filtruje na frite, pevná látka sa premyje acetonitriľom a filtrát sa čistí preparatívnou chromatografiou na tenkej vrstve na silikagéli [3 preparatívne platne Merck Kieselgel 60F254; 20 x 20 cm; hrúbka 1 mm], eluovaním zmesou metanolu a dichlórmetánu (1/99 objemovo). Po eluovaní zóny zodpovedajúcej požadovanému produktu zmesou metanolu a dichlórmetánu (10/90 objemovo), filtrácii na frite a potom odparením rozpúšťadiel za zníženého tlaku pri teplote asi 40°C sa získa 39 mg (*RS*)-1-[bis(4-fluórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylemetyl]azetidínu vo forme žltej peny. [¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, δ v ppm): 2,54 (široký t, $J = 7$ Hz : 1H); 2,66 (s : 3H); 3,18 (mt : 2H); od 3,20 do 3,45 (mt : 1H); 3,63 (široký t, $J = 7$ Hz : 1H); 4,27 (s : 1H); 4,28 (d, $J = 11$ Hz : 1H); 6,83 (tt, $J = 9$ a 2 Hz : 1H); od 6,90 do 7,05 (mt : 6H); od 7,25 do 7,40 (mt : 4H)].

Hydrochlorid (*RS*)-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylemetyl]azetidínu sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: suspenzia 8,5 g 1-benzhydryl-3-[(3,5-difluórfenyl)(metylsulfonylemetylén)]azetidínu a 1,3 g hydroxidu paládia (20% hmotnostných paládia) v 600 cm³ metanolu, 20 cm³ 1 N kyseliny chlorovodíkovej a 4 cm³ kyseliny octovej sa mieša pri teplote asi 20°C pod atmosférou vodíka (0,15 MPa) pokiaľ nedôjde k úplnej absorpcii objemu 2,1 litrov vodíka. Reakčná zmes sa potom filtruje na frite pokrytej aktívnym uhlím. Filtrát sa koncentruje do sucha za zníže-

ného tlaku a potom sa získaný zvyšok prenesie do etanolu. Kryštalický produkt sa odfiltruje a suší sa. Získa sa 5,4 g hydrochloridu (RS)-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl]azetidínu vo forme bielych kryštálov.

1-Benzhydryl-3-[(3,5-difluórfenyl)(metylsulfonyl)metylén]-azetidín sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: zmes 18,8 g 3-acetoxy-1-benzhydryl-3-[(3,5-difluórfenyl)(metylsulfonyl)metyl]azetidínu a 3,9 g monohydrátu hydroxidu lítneho v 120 cm³ acetonitrilu sa zahrieva pri teplote asi 70°C počas 3 hodín. Po ochladení na teplotu asi 2°C sa postupne pridá 120 cm³ *tert*-butylmetyléteru a 80 cm³ destilovanej vody a potom sa pomaly pridá 5 cm³ kyseliny octovej. Po dekantácii sa organická fáza premyje 80 cm³ nasýteného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, 80 cm³ destilovanej vody, 80 cm³ nasýteného vodného roztoku chloridu sodného, suší sa nad síranom horečnatým, filtruje sa a koncentruje sa do sucha za zníženého tlaku. Získaný zvyšok sa prenesie do etanolu. Zmes sa nechá cez noc pri teplote asi 20°C, potom sa filtruje cez fritu, biele kryštály sa premyjú etanolom, diizopropyléterom a sušia sa za zníženého tlaku pri teplote asi 45°C. Získa sa 14,6 g 1-benzhydryl-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonyl)metylén]azetidínu vo forme bielych kryštálov.

3-Acetoxy-1-benzhydryl-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonyl)metyl]azetidín sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 47,1 cm³ 1,6 N *n*-butyllítia v roztoku v hexáne sa pridá po kvapkách v priebehu 25 minút k suspenzii 12,37 g 3,5-difluórbenzylmetylsulfónu v 200 cm³ tetrahydrofuránu pod inertnou atmosférou dusíka, pri teplote asi -30°C. Zakalený žltý roztok sa mieša pri teplote asi -30°C počas 2 hodín a potom sa pridá po kvapkách 11,87 g 1-benzhydrylazetidín-3-ónu v 75 cm³ dichlórmetánu. Reakčná zmes sa mieša 1,5 hodiny pri teplote asi -30°C a potom sa pridá 6,07 cm³ acetylchloridu a teplota reakčnej zmesi sa upraví na teplotu asi -10°C v priebehu 30 minút. Pridá sa 200 cm³ vody a 100 cm³ dichlórmetánu. Po intenzívnom miešaní a dekantácii sa organická fáza premyje trikrát 150 cm³ nasýteného vodného roztoku

hydrogenuhličitanu sodného, 150 cm³ nasýteného vodného roztoku chloridu sodného, suší sa nad síranom horečnatým, filtruje sa a koncentruje do sucha za zníženého tlaku. Získaný kryštalický zvyšok sa preniesie do 50 cm³ vriaceho etanolu. Získaná biela suspenzia sa nechá stáť cez noc pri teplote asi 20°C a potom sa získa pevná látka, zbaví sa vody cez fritu, premyje sa diizopropyléterom a suší sa za zníženého tlaku pri teplote asi 50°C. Získa sa 19,5 g 3-acetoxy-1-benzhydryl-3-[(3,5-difluórfenyl)(metylsulfonyl)metyl]azetidínu vo forme bielych kryštálov.

1-Benzhydrylazetidin-3-ón sa môže pripraviť podľa postupu, ktorý opísal Katritzky A.R. a kol. v J. Heterocycl. Chem., 271 (1994).

3,5-Difluórbenzylmetylsulfón sa môže pripraviť nasledujúcim postupom: 66,69 cm³ 3,5-difluórbenzylbromidu, 71,97 g sodnej soli kyseliny metánsulfónovej a 150 mg jodidu sodného v 625 cm³ etanolu sa zahrieva pri spätnom toku pod atmosférou argónu počas asi 16 hodín. Po ochladení na teplotu asi 20°C sa reakčná zmes zriedi 3 l etylacetátu, premyje sa 500 cm³ vody, 500 cm³ nasýteného vodného roztoku chloridu sodného, suší sa nad síranom horečnatým, filtruje sa a odparí za zníženého tlaku (50 kPa) pri teplote asi 40°C. Získaný zvyšok sa preniesie do 300 cm³ etyléteru, pevná látka sa odfiltruje na frite, premyje sa 200 cm³ etyléteru, suší sa za zníženého tlaku pri teplote asi 20°C. Získa sa 86 g 3,5-difluórbenzylmetylsulfónu vo forme bieleho prášku.

Príklad 81

(RS)-(1-[(3-pyridyl)-(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl]azetidín sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: zmes 47 mg 3-(pyridyl)-(4-chlórfenyl)brómmetánu, 50 mg hydrochloridu (RS)-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl]azetidínu a 58 mg uhličitanu draselného v 2 cm³ sa mieša asi 3 hodiny pri teplote asi 20°C počas 2 hodín pri teplote spätného toku rozpúšťadla, potom 16 hodín pri teplote asi 20°C a potom 1,5 ho-

diny pri teplote spätného toku rozpúšťadla. Potom sa pridá niekoľko granúl jodidu draselného a reakčná zmes sa udržiava počas asi 2 hodín pri teplote spätného toku rozpúšťadla. Po ochladení na teplotu asi 20°C sa reakčná zmes čistí preparatívnou chromatografiou na tenkej vrstve na silikagéli [2 preparatívne platne Merck Kieselgel 60F254; 20 x 20 cm; hrúbka 0,5 mm], eluovaním zmesou metanol-dichlórmetán (2,5 - 97,5, objemovo). Po eluovaní zóny zodpovedajúcej požadovanému produktu zmesou metanol-dichlórmetán (10-90, objemovo), filtrácii cez fritu a odparení rozpúšťadla za zníženého tlaku pri teplote asi 40°C sa získa 11 mg (RS)-{1-[(3-pyridyl)-(4-chlórphenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórphenyl)metylsulfonylmetyl]azetidínu vo forme bezfarebného laku. [¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, δ v ppm): 2,59 (mt : 1H); 2,66 (s : 3H); 3,21 (mt : 2H); od 3,30 do 3,50 (mt : 1H); 3,67 (mt : 1H); 4,28 (široký d, J = 11 Hz : 1H); 4,32 (široký s : 1H); 6,84 (tt, J = 9 a 2 Hz : 1H); 6,95 (mt : 2H); 7,19 (široký dd, J = 8 a 5 Hz : 1H); od 7,20 do 7,40 (mt : 4H); 7,64 (široký d, J = 8 Hz : 1H); 8,45 (mt : 1H); 8,59 (veľmi široký s : 1H)].

(3-Pyridyl)-(4-chlórphenyl)brómometán sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: zmes 150 mg (3-pyridyl)-(4-chlórphenyl)metanolu v 0,356 cm³ kyseliny bromovodíkovej (33% v kyseline octovej) a 0,101 cm³ acetylbromidu sa zahrieva pri spätnom toku počas 1 hodiny a potom sa nechá pri teplote asi 20°C počas 2 hodín a koncentruje sa za zníženého tlaku a znova sa odparí s niekoľkými cm³ toluénu. Získa sa 234 mg (3-pyridyl)(4-chlórphenyl)brómometánu vo forme gumovitej béžovej pevnej látky.

(3-Pyridyl)-(4-chlórphenyl)metanol sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 0,5 cm³ 3-pyridínkarboxaldehydu sa pomaly pridá v inertnej atmosfére argónu k roztoku 5,83 cm³ 4-chlórphenylmagnéziumbromidu (1 M roztok v etyléteri) v 5 cm³ tetrahydrofuránu. Po asi 3 hodinách sa pridá k reakčnej zmesi 3 cm³ nasýteného vodného roztoku chloridu amónneho a 10 cm³ vody. Zmes sa mieša 5 minút pri teplote asi 20°C, potom sa zmes okyslí na pH asi 2 pomocou roztoku 1 N kyseliny chlorovodíkovej. Vodná fáza sa extrahuje

trikrát 15 cm³ dichlórmetánu. Zostávajúca vodná fáza sa spracuje 10 cm³ 1 N vodného roztoku hydroxidu sodného a znova sa extrahuje trikrát 15 cm³ etylacetátu. Organické fázy obsahujúce etylacetát sa spoja, sušia sa nad síranom horečnatým, filtrujú sa a koncentrujú sa do sucha. Získa sa 466 mg (3-pyridyl)-4-(4-chlórphenyl)-metanolu vo forme lesklej, žltej pevnej látky.

Príklad 82

(RS)-{1-[(4-Pyridyl)-(4-chlórphenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl]azetidín sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: zmes 160 mg (4-(pyridyl)-(4-chlórphenyl)brómmetánu, 169 mg hydrochloridu (RS)-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl]azetidínu a 94 mg uhličitanu draselného v 5 cm³ acetonitrilu sa mieša počas asi 17 hodín pri teplote asi 20°C. Pridá sa niekoľko granúl jodidu sodného, zmes sa mieša 2 hodiny pri teplote asi 20°C a potom sa reakčná zmes udržiava pri teplote spätného toku rozpúšťadla počas 1,5 hodiny. Po ochladení na teplotu asi 20°C sa reakčná zmes čistí preparatívnou chromatografiou na tenkej vrstve na silikagéli [4 preparatívne platne Merck Kieselgel 60F254; 20 x 20 cm; hrúbka 0,5 mm], eluovaním zmesou metanol-dichlórmetán (2,5-97,5, objemovo). Po eluovaní zóny zodpovedajúcej požadovanému produktu zmesou metanol-dichlórmetán (10-90, objemovo), filtrácii cez fritu a odparení rozpúšťadla za zníženého tlaku pri teplote asi 40°C sa získa prvá zmes diastereoizomérov, teda 24 mg (RS)-{1-[(4-pyridyl)-(4-chlórphenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl]azetidínu vo forme žltého laku a druhá zmes diastereoizomérov, teda 31 mg (RS)-{1-[(4-pyridyl)-(4-chlórphenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl]azetidínu vo forme žltej peny. Prvá zmes diastereoizomérov má nasledujúce charakteristiky. [¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, δ v ppm): 2,62 (t, J = 7 Hz : 1H); 2,67 (s : 3H); 3,21 (široký t, J = 7 Hz : 2H); 3,42 (mt : 1H); 3,70 (široký t, J = 7 Hz : 1H); 4,28 (s : 1H); 4,28 (d, J = 11 Hz : 1H); 6,85 (tt, J = 9 a 2,5 Hz : 1H); 6,97 (mt : 2H); od 7,20 do 7,35 (mt : 6H); 8,52

(dd, $J = 4,5$ a $1,5$ Hz : 2H).

Druhá zmes diastereoizomérov má nasledujúce charakteristiky [^1H NMR spektrum (300 MHz, CDCl_3 , δ v ppm): 2,59 (t, $J = 7$ Hz : 1H); 2,67 (s : 3H); 3,26 (mt : 2H); od 3,35 do 3,50 (mt : 1H); 3,63 (široký t, $J = 7$ Hz : 1H); 4,28 (s : 1H); 4,28 (d, $J = 11$ Hz : 1H); 6,85 (tt, $J = 9$ a 2 Hz : 1H); 6,97 (mt : 2H); od 7,20 do 7,40 (mt : 6H); 8,50 (dd, $J = 4,5$ a $1,5$ Hz : 2H).

(4-Pyridyl)-(4-chlórfenyl)brómmetán sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: roztok 100 mg (4-pyridyl)-(4-chlórfenyl)metanolu v $0,24\text{ cm}^3$ kyseliny bromovodíkovej (33% v kyseline octovej) sa zahrieva pri spätnom toku 1 hodinu a potom sa teplota reakčnej zmesi vráti na teplotu asi 20°C . Pridá sa $0,675\text{ cm}^3$ acetyl-bromidu a reakčná zmes sa zahrieva pri spätnom toku 1,5 hodiny a potom sa teplota reakčnej zmesi vráti na teplotu asi 20°C a zmes sa koncentruje za zníženého tlaku. Získa sa 163 mg (4-pyridyl)-(4-chlórfenyl)brómmetánu vo forme béžovej penovitej gummy.

(4-Pyridyl)-(4-chlórfenyl)metanol sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 348 mg tetraborohydridu sodného sa pridá pri teplote asi 20°C k roztoku 2 g 4-(4-chlórbenzoyl)pyridínu v 160 cm^3 etanolu. Zmes sa mieša pri teplote asi 20°C počas 2 hodín a pridá sa 90 mg tetraborohydridu sodného. Po asi 1,5 hodine pri tej istej teplote sa reakčná zmes zriedi 200 cm^3 dichlórmetanu a 200 cm^3 vody. Potom sa upraví pH vodnej fázy na hodnotu asi 5 pridaním asi 13 cm^3 vodného roztoku 1 N kyseliny chlorovodíkovej. Po dekantácii sa vodná fáza extrahuje trikrát 100 cm^3 dichlórmetanu. Organická fáza sa spojí, suší sa nad síranom horečnatým, filtruje sa a koncentruje sa za zníženého tlaku. Tak sa získajú 2 g (4-pyridyl)-(4-chlórfenyl)metanolu vo forme bieleho prášku.

Príklad 83

(RS)-(1-[(2-Chlóropyrid-5-yl)-(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl]azetidín sa môže pripraviť na-

sledujúcim spôsobom: zmēs 300 mg (2-chlórpyrid-5-yl)-(4-chlórfe-nyl)brómmetánu, 225 mg hydrochloridu (RS)-3-[(3,5-difluórfe-nyl)metylsulfonylmetyl]azetidínu, 125 mg jodidu draselného a 521 mg uhličitanu draselného v 5 cm³ acetonitrilu sa zahrieva 2 hodiny pri teplote spätného toku rozpúšťadla. Po ochladení na teplotu asi 20°C sa reakčná zmes filtruje cez fritu. Pevný zvyšok sa premyje dichlórmetánom a filtrát sa odparí za zníženého tlaku. Získa sa 402 mg čokoládovej peny, ktorá sa čistí prepara-tívnou chromatografiou na tenkej vrstve na silikagéli [4 prepa-ratívne platne Merck Kieselgel 60F254; 20 x 20 cm; hrúbka 0,5 mm], eluovaním zmesou metanol-dichlórmetán (2,5-97,5, obje-movo). Po eluovaní zóny zodpovedajúcej požadovanému produktu zmesou metanol-dichlórmetán (10-90, objemovo), filtrácii cez fritu a odparení rozpúšťadla za zníženého tlaku pri teplote asi 40°C sa získa prvá zmes diastereoizomérov, teda 14 mg (RS)-{1-[(2-chlórpyrid-5-yl)-(4-chlórfe-nyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfe-nyl)metylsulfonylmetyl]azetidínu vo forme hnedej peny a druhá zmes diastereoizomérov, teda 10 mg (RS)-{1-[(2-chlórpyrid-5-yl)--(4-chlórfe-nyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfe-nyl)metylsulfonylmetyl]-azetidínu vo forme béžovej peny.

Prvá zmes diastereoizomérov má nasledujúce charakteristiky: [¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, δ v ppm): 2,57 (t, J = 7,5 Hz : 1H); 2,65 (s : 3H); od 3,15 do 3,30 (mt : 2H); 3,40 (mt : 1H); 3,63 (široký t, J = 7,5 Hz : 1H); 4,27 (d, J = 11 Hz : 1H); 4,31 (s : 1H); 6,84 (tt, J = 9 a 2 Hz : 1H); 6,95 (mt : 2H); od 7,20 do 7,35 (mt : 5H); 7,63 (dd, J = 8 a 2,5 Hz : 1H); 8,38 (d, J = 2,5 Hz : 1H).

Druhá zmes diastereoizomérov má nasledujúce charakteristiky: [¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, δ v ppm): 2,57 (t, J = 7,5 Hz : 1H); 2,64 (s : 3H); 3,18 (široký t, J = 7,5 Hz : 2H); 3,38 (mt : 1H); 3,63 (široký t, J = 7,5 Hz : 1H); 4,24 (d, J = 11,5 Hz : 1H); 4,29 (s : 1H); 6,83 (tt, J = 9 a 2 Hz : 1H); 6,94 (mt : 2H); 7,20 (d, J = 8 Hz : 1H); od 7,20 do 7,35 (mt : 4H); 7,59

(dd, $J = 8$ a $2,5$ Hz : 1H); 8,34 (d, $J = 2,5$ Hz : 1H).

2-(Chlórpyrid-5-yl)-(4-chlórphenyl)brómmetán sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: $0,153\text{ cm}^3$ tionylbromidu sa pridá pod inertnou atmosférou argónu a pri teplote asi 0°C k roztoku 100 mg 2-(chlórpyrid-5-yl)-(4-chlórphenyl)metanolu v 2 cm^3 chloridu uhličitého. Po $3,5$ hodine pri teplote asi 0°C sa reakčná zmes koncentruje za zníženého tlaku a odparí sa s niekoľkými cm^3 toluénu. Získa sa tak $1,3\text{ g}$ hnedej kvapaliny, ktorá sa preniesie do dichlórmetánu a pridá sa k nej voda a ditioničitan sodný. Po dekantácii sa organická fáza suší nad síranom horečnatým, filtruje sa a koncentruje sa do sucha za zníženého tlaku. Získa sa $0,33\text{ g}$ 2-(chlórpyrid-5-yl)-(4-chlórphenyl)brómmetánu vo forme hnedého oleja.

2-(Chlórpyrid-5-yl)-(4-chlórphenyl)brómmetán sa môže pripraviť postupom, ktorý je podobný príkladu 84, vychádzajúc z $22,5\text{ cm}^3$ 4-chlórphenylmagnéziumbromidu (1 M roztok v etyléteri) v 30 cm^3 tetrahydrofuránu, pod inertnou atmosférou argónu a $2,9\text{ g}$ 2-chlórpyridín-5-karboxaldehydu v 30 cm^3 tetrahydrofuránu. Získa sa $3,42\text{ g}$ 2-(chlórpyrid-5-yl)-(4-chlórphenyl)metanolu vo forme svetlo zeleného prášku.

2-Chlórpyridín-5-karboxaldehyd sa môže pripraviť ako je opísané v nasledujúcom odkaze: G. Pandey, T.D. Bagul, A.K. Sahoo, J. Org. Chem., 1998, 63, 760-768.

Príklad 84

(RS)-5-((4-chlórphenyl)-{3-[(3,5-difluórphenyl)metylsulfonylmetyl]azetidín-1-yl)metyl)pyrimidín sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: zmes 50 mg 5-[bróm-(4-chlórphenyl)metyl]pyrimidínu, $52,6\text{ mg}$ hydrochloridu (RS)-3-[(3,5-difluórphenyl)metylsulfonylmetyl]azetidínu, 44 mg jodidu draselného a 73 mg uhličitanu draselného v 2 cm^3 acetonitrilu sa zahrieva pri teplote spätného toku rozpúšťadla asi 5 hodín. Po ochladení na teplotu asi 20°C sa reakčná zmes čistí preparatívnou chromatografiou na tenkej

vrstve na silikagéli [2 preparatívne platne Merck Kieselgel 60F254; 20 x 20 cm; hrúbka 0,5 mm], eluovaním zmesou metanol-dichlórmetán (2,5-97,5, objemovo). Po eluovaní zóny zodpovedajúcej požadovanému produktu zmesou metanol-dichlórmetán (10-90, objemovo), filtrácií cez fritu a odparení rozpúšťadla za zníženého tlaku pri teplote asi 40°C sa získa prvá zmes diastereoizomérov, teda 8 mg (RS)-5-((4-chlórphenyl)-(3-((3,5-difluórphenyl)metylsulfonylmetyl]azetidín-1-yl)metyl)pyrimidínu vo forme žltej peny a druhá zmes diastereoizomérov, teda 6 mg (RS)-5-((4-chlórphenyl)-(3-((3,5-difluórphenyl)metylsulfonylmetyl]azetidín-1-yl)metyl)pyrimidínu vo forme žltej peny.

Prvá zmes diastereoizomérov má nasledujúce charakteristiky: [¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, δ v ppm): 2,60 (široký t, J = 7 Hz : 1H); 2,66 (s : 3H); 3,24 (široký t, J = 7 Hz : 2H); 3,41 (mt : 1H); 3,66 (široký t, J = 7 Hz : 1H); 4,28 (d, J = 11,5 Hz : 1H); 4,33 (široký s : 1H); 6,84 (široký t, J = 9 Hz : 1H); 6,95 (mt : 2H); od 7,25 do 7,35 (mt : 4H); 8,71 (široký s : 2H); 9,08 (široký s : 1H).

Druhá zmes diastereoizomérov má nasledujúce charakteristiky: [¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, δ v ppm): 2,61 (t, J = 7 Hz : 1H); 2,66 (s : 3H); 3,24 (široký t, J = 7 Hz : 2H); 3,43 (mt : 1H); 3,65 (široký t, J = 7 Hz : 1H); 4,28 (d, J = 11,5 Hz : 1H); 4,33 (s : 1H); 6,85 (tt, J = 9 a 2 Hz : 1H); 6,96 (mt : 2H); od 7,25 do 7,35 (mt : 4H); 8,69 (s : 2H); 9,06 (s : 1H).

5-[Bróm-(4-chlórphenyl)metyl]pyrimidín sa môže pripraviť nasledujúcim postupom: 0,36 cm³ tionylbromidu sa pridá k roztoku 205 mg (4-chlórphenyl)pyrimidín-5-ylmetanolu v 1 cm³ chloridu uhličitého a 1 cm³ dichlórmetánu pod inertnou atmosférou argónu pri teplote asi 0°C. Po 2,5 hodine pri teplote asi 0°C sa reakčná zmes prenesie na teplotu asi 20°C, koncentruje sa za zníženého tlaku a odparí sa s niekoľkými cm³ toluénu. Získaná hnedá kvapalina sa prenesie do 10 cm³ dichlórmetánu, premyje sa 5 cm³ vodného roztoku ditioničitanu sodného a potom vodou. Po dekantá-

cii sa organická fáza suší nad síranom horečnatým, filtruje sa a koncentruje sa do sucha za zníženého tlaku. Získa sa 227 mg béžovej viskózne kvapaliny, ktorá sa zoberie minimálnym množstvom dichlórmetánu a čistí sa preparatívnou chromatografiou na tenkej vrstve na silikagéli [2 preparatívne platne Merck Kieselgel 60F254; 20 x 20 cm; hrúbka 0,5 mm], eluovaním zmesou metanol-dichlórmetán (2,5-97,5, objemovo). Po eluovaní zóny zodpovedajúcej požadovanému produktu zmesou metanol-dichlórmetán (10-90, objemovo), filtrácii cez fritu a odparení rozpúšťadla za zníženého tlaku pri teplote asi 40°C sa získa 51 mg 5-[bróm-(4-chlórfenyl)metyl]pyrimidínu vo forme žltej peny.

4-(Chlórfenyl)pyrimidin-5-ylmetanol sa môže pripraviť postupom, ktorý je podobný príkladu 83, 2,5 cm³ *n*-butylítia (1,6 M roztok v hexáne) sa pridá po kvapkách k roztoku 636 mg 5-bróm-pyridínu v 10 cm³ tetrahydrofuránu pod atmosférou argónu pri teplote asi -78°C. Po 10 minútach pri teplote asi -78°C sa pridá po kvapkách roztok 562 mg 4-chlórbenzaldehydu v 1 cm³ tetrahydrofuránu. Zmes sa mieša 30 minút pri teplote asi -78°C, potom sa teplota reakčnej zmesi pomaly zvýši na teplotu asi 20°C a postupne sa pridá 15 cm³ nasýteného vodného roztoku chloridu amónneho, 60 cm³ etylacetátu a 10 cm³ vody. Vodná fáza sa extrahuje 15 cm³ etylacetátu, organické fázy sa spoja, sušia sa nad síranom horečnatým a filtrujú sa cez fritu a koncentrujú sa za zníženého tlaku (20 kPa) pri teplote asi 44°C. Získaný oranžovo sfarbený olej (1,09 g) sa čistí chromatografiou na stĺpci s priemerom 30 mm naplnenom 60 g silikagélom strednej veľkosti (0,063 - 0,200 mm) pri atmosferickom tlaku, eluovaním s gradientom zmesou metanol/dichlórmetán (0/100 až 7/93, objemovo). Frakcie obsahujúce len požadovaný produkt sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku. Získa sa 293 mg 4-(chlórfenyl)pyrimidin-5-yl)metanolu vo forme žltého oleja.

Príklad 85

Fenolový ester 4-({1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-

-ylidén}metylsulfonylmetyl)-3,6-dihydro-2*H*-pyridín-1-karbotiovej kyseliny sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 0,140 g 4-dimethylaminopyridínu a potom 0,042 cm³ metánsulfonylchloridu sa pridajú k roztoku 0,23 g fenolového esteru 4-({1-bis(4-chlórfe-nyl)metyl]-3-hydroxyazetidín-3-yl}metylsulfonylmetyl)-3,6-dihydro-2*H*-pyridín-1-karbotiovej kyseliny v 5 cm³ dichlórmetánu. Reakčná zmes sa mieša 20 hodín pri teplote 20°C a potom sa zriedi 10 cm³ vody. Po dekantácii sa organická fáza premyje postupne 100 cm³ vody a 100 cm³ nasýteného roztoku chloridu sodného, suší sa nad síranom horečnatým a koncentruje sa do sucha pri teplote 40°C a tlaku 2,7 kPa. Získaný olej sa tritureuje 45 minút v 50 cm³ diizopropyléteru. Získaná pevná látka sa filtruje a získa sa 120 mg fenolového esteru 4-({1-[bis(4-chlórfe-nyl)metyl]azetidín-3-ylidén}metylsulfonylmetyl)-3,6-dihydro-2*H*-pyridín-1-karbotiovej kyseliny vo forme béžovej pevnej látky, topiacej sa pri teplote 184°C. [¹H NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ v ppm): 2,53 (nerozštiepený komplex: 2H); 2,95 (s : 3H); 3,90 (nerozštiepený komplex: 2H); 4,04 (t, J = 5,5 Hz : 1H); 4,24 (mt : 3H); 4,49 (nerozštiepený komplex: 2H); 4,60 (mt : 1H); 5,90 (nerozštiepený komplex: 1H); od 7,05 do 7,50 (mt : 13H)].

Fenolový ester 4-({1-[bis(4-chlórfe-nyl)metyl]-3-hydroxyazetidín-3-yl}metylsulfonylmetyl)-3,6-dihydro-2*H*-pyridín-1-karbotiovej kyseliny sa pripraví nasledujúcim spôsobom: 0,52 g terc-butoxidu draselného sa pridá k zmesi 0,72 g fenolového esteru 4-metylsulfonylmetyl-3,6-dihydro-2*H*-pyridín-1-karbotiovej kyseliny a 0,708 g 1-[bis(4-chlórfe-nyl)metyl]azetidín-3-ónu v 15 cm³ suchého tetrahydrofuránu ochladenom v inertnej atmosfére na teplotu -78°C. Reakčná zmes sa mieša pri teplote -78°C počas 4 hodín a potom sa pridá 0,354 g 1-[bis(4-chlórfe-nyl)metyl]azetidín-3-ónu. Po 2 hodinách pri teplote -78°C sa teplota vráti na 20°C. Reakčná zmes sa zriedi 100 cm³ vody a tetrahydrofurán sa odparí pri tlaku 2,7 kPa a teplote 40°C. Vodná fáza sa extrahuje dvakrát 100 cm³ etylacetátu. Organické extrakty sa spoja a sušia sa nad síranom horečnatým a koncentrujú sa pri tlaku 2,7 kPa

a pri teplote 40°C. Získaný zvyšok sa chromatografuje na silikagéli (200 g silikagélu, Amicon, 20-45 µm, porozita 60 Angstroem, kolóna priemer 5 cm), eluovaním zmesou cyklohexán:etylacetátu (6:4, objemovo). Frakcie s $R_f = 11/64$ (cyklohexán:etylacetátu 6:4, silikagélová platňa Merck referenčný 1,05719, Merck KGaA, 64721 Darmstadt, Nemecko) sa spoja a koncentrujú sa pri tlaku 2,7 kPa a teplote 40°C a získa sa 240 mg fenolového esteru 4-((1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-hydroxyazetidín-3-yl)metylsulfonylmetyl)-3,6-dihydro-2H-pyridín-1-karbotiovej kyseliny.

Fenolový ester 4-metylsulfonylmetyl-3,6-dihydro-2H-pyridín-1-karbotiovej kyseliny sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 0,778 cm³ fenyltiochlórformiátu sa pridá k roztoku 1 g 1-benzyl-4-metylsulfonylmetyl-1,2,3,6-tetrahydropyridínu v 10 cm³ dichlórmétánu pod atmosférou argónu. Roztok sa bezprostredne sfarbí na veľmi tmavú jantárovú farbu. Reakčná zmes sa mieša 4 hodiny pri teplote 21°C a potom sa zriedi 100 cm³ dichlórmétánu. Organická fáza sa premyje dvakrát 50 cm³ vody, suší sa nad síranom horečnatým a odparí sa do sucha pri teplote 40°C a tlaku 2,7 kPa. Získaný zvyšok sa čistí chromatografiou na silikónovej patrónke (referenčný SIL-020-005, FlashPack, Jones Chromatography Limited, New Road, Hengoed, Mid Glamorgan, CF82 8AU, V. Británie), eluovaním zmesou cyklohexán:etylacetátu 6:4 (10 cm³/min., 5 cm³ frakcie). Frakcie s $R_f = 12/74$ (cyklohexán:etylacetátu 1:1, silikagélová platňa, Merck referenčný 1,05719, Merck KGaA, 64271 Darmstadt, Nemecko) sa spoja a koncentrujú sa pri tlaku 2,7 kPa a pri teplote 40°C a získa sa 700 mg fenolového esteru 4-metylsulfonylmetyl-3,6-dihydro-2H-pyridín-1-karbotiovej kyseliny.

1-Benzyl-4-metylsulfonylmetyl-1,2,3,6-tetrahydropyridín sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: roztok 5,14 g borohydridu sodného a 25 g uhličitanu sodného v 700 cm³ vody sa pridá po kvapkách v priebehu 1 hodiny, bez toho aby teplota reakčnej zmesi prekročila 5°C, k roztoku 17,6 g 1-benzyl-4-metylsulfonylmetylpyridíniumbromidu v 700 cm³ vody ochladenej na 5°C. Reakčná zmes sa mieša 4 hodiny pri teplote 0°C a potom sa teplota zmesi

vráti cez noc na teplotu miestnosti. Získaná žltá pevná látka sa izoluje filtráciou a suší sa pri tlaku 2,7 kPa a získa sa 9,6 g 1-benzyl-4-metylsulfonylmetyl-1,2,3,6-tetrahydropyridínu majúca R_f 44/81 (dichlórmetán:metanolu, 95:5 objemovo, silikagélková platňa, Merck referenčný 1,05719, Merck KGaA, 64271 Darmstadt, Nemecko).

1-Benzyl-4-metylsulfonylmetylpyridíniumbromid sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 14 cm³ benzylbromidu sa pridá k roztoku 10 g 4-metylsulfonylmetylpyridínu v 200 cm³ acetonitrilu a potom sa zmes zahrieva pri spätnom toku 3 hodiny a potom sa teplota zmesi vráti cez noc na teplotu miestnosti. Vzniknutá pevná látka sa filtruje, suší sa vo vákuu pri 2,7 kPa a získa sa 17,6 g 1-benzyl-4-metylsulfonylmetylpyridíniumbromidu.

4-Metylsulfonylmetylpyridín sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 14 g peliet hydroxidu sodného a potom 35,7 g metánsulfonátu sodného sa pridá pomaly k roztoku 57,4 g hydrochloridu 4-chlórmetylpyridínu v 700 cm³ etanolu. Po pridaní je teplota zmesi 28°C. Reakčná zmes sa zahrieva pri spätnom toku dve hodiny a potom sa teplota vráti cez noc na teplotu miestnosti. Reakčná zmes sa zahreje na 50°C a filtruje sa za horúca cez filtračný papier. Filtrát sa odparí do sucha pri 40°C a pri 2,7 kPa. Získaný zvyšok sa rekryštalizuje z 300 cm³ izopropanolu a získa sa 29,6 g 4-metylsulfonylmetylpyridínu.

Príklad 86

(RS)-1-[2-{1-[Bis(4-chlórphenyl)metyl]-azetidín-3-yl}-2-(3,5-difluórphenyl)etyl]-3-propylmochovina sa môže pripraviť nasledujúcim postupom: 0,552 g *n*-propylizokyanátu sa pridá k roztoku 90 mg (RS)-2-{1-[bis(4-chlórphenyl)metyl]azetidín-3-yl}-2-(3,5-difluórphenyl)etylaminu v 5 cm³ tetrahydrofuránu. Zmes sa mieša asi 72 hodín pri teplote asi 20°C, reakčná zmes sa filtruje a koncentruje sa do sucha za zníženého tlaku a zoberie sa diizopropyl éterom. Získaná zmes sa filtruje a koncentruje do sucha

za zníženého tlaku. Získa sa 80 mg svetlo žltej pevnej látky, ktorá sa rozpustí v 5 cm³ tetrahydrofuránu a k zmesi sa pridá 80 mg nosičovej živice. Po asi 18 hodinovom miešaní pri teplote asi 20°C sa reakčná zmes filtruje a potom sa koncentruje do sucha za zníženého tlaku. Získa sa 36 mg pastovitej pevnej látky, ktorá sa čistí chromatografiou za zníženého tlaku na silikagélovej patrône, eluovaním zmesou cyklohexánu a etylacetátu (50/50 objemovo). Frakcie 16 až 20 sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku. Získa sa 6 mg (RS)-1-[2-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-yl}-2-(3,5-difluórfenyl)etyl]-3-propylmočoviny vo forme oleja. [¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, δ v ppm): 0,88 (t, J = 7,5 Hz : 3H); od 1,35 do 1,60 (mt : 2H); od 2,25 do 2,55 a od 2,65 do 3,05 (2 série mts : 6H celkom); 3,04 (mt : 2H); 3,22 (mt : 1H); 3,38 (mt : 1H); 4,07 (mt : 1H); od 4,10 do 4,20 (mt : 1H); 4,17 (s : 1H); 6,62 (tt, J = 9 a 2,5 Hz : 1H); 6,82 (mt : 2H); od 7,20 do 7,45 (mt : 8H)].

(RS)-2-{1-[Bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-yl}-2-(3,5-difluórfenyl)etylamin sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 1,2 g etylesteru (RS)-2-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-yl}-2-(3,5-difluórfenyl)metánsulfónovej kyseliny v roztoku 10 cm³ metanolu a potom roztok 30 cm³ amoniaku v 30 cm³ metanolu sa vloží do autoklávu chladeného zmesou acetónu a suchého ľadu. Uzatvorený autokláv sa trepe a zahrieva na teplotu asi 60°C počas 24 hodín. Po ochladení na teplotu asi 20°C sa amoniak odparí na vzduchu pri teplote asi 20°C a zostávajúci roztok sa koncentruje do sucha za zníženého tlaku. Získaná guma sa triture s etyléterom pri teplote asi 20°C počas 16 hodín. Nerozpustný materiál sa odfiltruje a suší sa v exsikátore 3 hodiny. Získa sa 830 mg (RS)-2-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-yl}-2-(3,5-difluórfenyl)etylaminu vo forme bielej pevnej látky.

Etylester (RS)-2-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-yl}-2-(3,5-difluórfenyl)metánsulfónovej kyseliny sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 0,34 cm³ metánsulfonylchloridu sa pridá k roztoku 1,9 g (RS)-2-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-

-yl)-2-(3,5-difluórfenyl)etanolu v 20 cm³ dichlórmetánu, pri teplote asi 20°C. Po ochladení reakčnej zmesi na teplotu asi 10°C sa pridá 0,89 cm³ trietylamínu. Roztok sa mieša 20 hodín pri teplote asi 20°C, po kvapkách sa pridá 100 cm³ vody a potom 150 cm³ dichlórmetánu. Organická fáza sa po usadení oddelí, premyje sa dvakrát 50 cm³ vody, 50 cm³ nasýteného vodného roztoku chloridu sodného, 50 cm³ vody a suší sa nad síranom horečnatým, filtruje sa a odparí do sucha za zníženého tlaku. Získaná žltá pena (2 g) sa čistí na stĺpci silikagélu (veľkosť častíc 0,0209 - 0,045 mm) pri tlaku 0,04 MPa a eluuje sa zmesou cyklohexánu a etylacetátu (80/20, objemovo). Frakcie 49 až 111 sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku. Získa sa 1,2 g dietylesteru (RS)-2-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-yl}-2-(3,5-difluórfenyl)metánsulfónovej kyseliny vo forme bielej peny.

Príklad 87

(RS)-N-[2-{1-[Bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-yl}-2-(3,5-difluórfenyl)etyl]cyklopropánkarboxamid sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 0,018 cm³ diizopropylkarbodiimidu, 10 mg cyklopropánkarboxylovej kyseliny, 16 mg hydrátu hydroxybenzotriazolu a potom 0,4 g morfolínu nesenom na polystyréne sa pridá postupne k roztoku 90 mg (RS)-2-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-yl}-2-(3,5-difluórfenyl)etylaminu v 5 cm³ tetrahydrofuránu pri teplote asi 20°C. Získaná suspenzia sa mieša pri teplote asi 20°C počas 20 hodín. Reakčná zmes sa filtruje a koncentruje sa do sucha za zníženého tlaku. Získa sa 80 mg pastovitého produktu, ktorý sa čistí cez SPE patrónu (fáza SCX, 1 g fázy). Takto získaných 76 mg zvyšku sa čistí chromatografiou pod tlakom v patrónu silikagélu, eluovaním zmesou cyklohexánu a etylacetátu (70/30, objemovo). Frakcie 9 až 19 sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku. Získa sa 12 mg (RS)-N-[2-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-yl}-2-(3,5-difluórfenyl)etyl]cyklopropánkarboxamidu vo forme bezfarebného oleja. [¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, δ v ppm): 0,70 (mt : 1H); od 0,80 do 1,00 (mt :

2H); od 1,15 do 1,35 (mt : 1H); od 2,35 do 2,55 a od 2,70 do 3,10 (2 série mts : 7H celkom); 3,26 (mt : 1H); 3,47 (mt : 1H); 4,19 (s : 1H); 5,63 (mt : 1H); 6,62 (tt, J = 9 a 2,5 Hz : 1H); 6,81 (mt : 2H); od 7,20 do 7,45 (mt : 8H)].

Príklad 88

(RS)-N-[2-{1-[Bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-yl}-2-(3,5-difluórfenyl)etyl]-3-metylbutyramid sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 114 mg HATU, 30,6 mg izovalérovej kyseliny a potom 0,2 g morfolínu nesenom na polystyréne sa pridá k roztoku 45 mg (RS)-2-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-yl}-2-(3,5-difluórfenyl)etylaminu v 5 cm³ tetrahydrofuránu pri teplote asi 20°C. Získaná suspenzia sa mieša pri teplote asi 20°C počas 20 hodín. Reakčná zmes sa filtruje a koncentruje sa do sucha za zníženého tlaku. Získa sa 46 mg oranžovo sfarbeného oleja, ktorý sa čistí chromatografiou pod tlakom v patrónke silikagélu, eluovaním zmesou cyklohexánu a etylacetátu (70/30, objemovo). Frakcie obsahujúce len požadovaný produkt sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku. Získa sa 6 mg (RS)-N-[2-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-yl}-2-(3,5-difluórfenyl)etyl]-3-metylbutyramidu vo forme bezfarebného oleja. [¹H NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ v ppm): 0,88 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 0,91 (d, J = 6,5 Hz : 3H); od 1,85 do 2,10 (mt : 3H); od 2,30 do 2,55 a od 2,70 do 3,10 (2 série mts : 6H celkom); 3,37 (mt : 2H); 4,19 (s : 1H); 5,45 (mt : 1H); 6,65 (tt, J = 9 a 2,5 Hz : 1H); 6,82 (mt : 2H); od 7,20 do 7,45 (mt : 8H)].

Príklad 89

(RS)-N-[2-{1-[Bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-yl}-2-(3,5-difluórfenyl)etyl]izobutyramid sa môže pripraviť spôsobom, ktorý je podobný príkladu 3, vychádzajúc zo 45 mg (RS)-2-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-yl}-2-(3,5-difluórfenyl)etylaminu, 5 cm³ tetrahydrofuránu, 114 mg HATU, 26 mg izobutánovej kyseliny a 0,2 g morfolínu nesenom na polystyréne a získa sa 10 mg

(RS)-N-[2-(1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-yl)-2-(3,5-difluórfenyl)etyl]izobutyramidu vo forme nepriesvitného oleja. [^1H NMR spektrum (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d_6 , δ v ppm): 0,87 (d, $J = 7$ Hz : 3H); 0,93 (d, $J = 7$ Hz : 3H); od 2,15 do 2,85 (mt : 7H); od 3,00 do 3,25 (mt : 2H); 4,40 (s : 1H); od 7,00 do 7,20 (mt : 3H); 7,38 (mt : 4H); 7,52 (mt : 4H); 7,77 (mt : 1H)].

Príklad 90

{1-[Bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-yl}-(3,4-difluórfenyl)metanón sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 3 cm^3 0,5 N roztoku 3,4-difluórfenylmagnéziumbromidu v tetrahydrofuráne sa pridá k roztoku 128 mg N-metoxý-N-metylamidu 1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-karboxylovej kyseliny v 3 cm^3 tetrahydrofuránu, ochladenom v kúpeli acetónu a suchého ľadu. Zmes sa mieša 20 hodín pri teplote asi 0°C , pridá sa 10 cm^3 vody a reakčná zmes sa mieša 1 hodinu pri teplote asi 20°C . Vodná fáza oddelená usadením sa extrahuje 20 cm^3 etylacetátu. Spojené organické fázy sa premyjú dvakrát 15 cm^3 vody, sušia sa nad síranom horečnatým a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku. Získa sa 123 mg zvyšku, ktorý sa čistí chromatografiou za zníženého tlaku v patrónne 20 g silikagélu, eluovaním dichlórmétanom (stabilizovaný na amléne). Získa sa tak 47 mg {1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-yl}-(3,4-difluórfenyl)metanónu vo forme bieleho prášku. [^1H NMR spektrum (300 MHz, CDCl_3 , δ v ppm): 3,34 (t, $J = 7,5$ Hz : 2H); 3,56 (t, $J = 8$ Hz : 2H); 4,05 (mt : 1H); 4,35 (s : 1H); od 7,15 do 7,40 (mt : 9H); 7,58 (dmt, $J = 9$ Hz : 1H); 7,70 (ddd, $J = 9/7,5$ a $2,5$ Hz : 1H)].

N-metoxý-N-metylamid 1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-karboxylovej kyseliny sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 2,65 cm^3 1-metylpiiperidínu sa pridá k suspenzii 2,03 g hydrochloridu N,O-dimetylhydroxylamínu v 40 cm^3 dichlórmétanu, ochladenom na teplotu asi 0°C v studenom vodnom kúpeli. Získaný žltý roztok (roztok A) sa uchová pri teplote asi 0°C . Potom sa pridá postupne k suspenzii 7 g 1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-karboxy-

lovej kyseliny v 300 cm³ dichlórmetánu a 40 cm³ tetrahydrofuránu, ochladenom na teplotu asi -8°C v kúpeli ľadu a izopropanolu 2,65 cm³ 1-metylpipeřidínu a potom 1,6 cm³ metylchlórformiátu. Zmes sa mieša 5 minút pri teplote asi -8°C a po kvapkách sa pridá roztok A pripravený skôr. Zmes sa mieša 10 minút pri teplote asi -8°C, chladiaci kúpeľ sa odstaví a reakčná zmes sa mieša pri teplote asi 20°C počas 20 hodín a potom sa premyje trikrát 150 cm³ vody a koncentruje sa do sucha za zníženého tlaku. Získa sa 8,19 g zvyšku, ktorý sa čistí pod tlakom na 500 g silikagélu Amicon (priemer častíc 20 - 45 μm), eluovaním zmesou etylacetát/dichlórmetán (8 - 92, objemovo). Získa sa 6,6 g N-metoxý-N-metylamidu 1-[bis(4-chlórphenyl)metyl]azetidín-3-karboxylovej kyseliny vo forme svetlo žltého oleja.

1-[Bis(4-chlórphenyl)metyl]azetidín-3-karboxylová kyselina sa môže pripraviť postupom, ktorý opísali Anderson A.G. a Lok R.J., Org. Chem., 37, 3953-3955 (1972) z 1-benzhydřylazetidín-3-olu, za použitia ako suroviny, 1-[bis(4-chlórphenyl)metyl]azetidín-3-olu.

Príklad 91

{1-[Bis(4-chlórphenyl)metyl]azetidín-3-yl}-(3,5-difluórphenyl)metanón sa môže pripraviť ako v prípade {1-[bis(4-chlórphenyl)metyl]azetidín-3-yl}-(3,4-difluórphenyl)metanónu, vychádzajúc z 1,1 g N-metoxý-N-metylamidu 1-[bis(4-chlórphenyl)metyl]azetidín-3-karboxylovej kyseliny, 1,5 cm³ 1-bróm-3,5-difluórbenzénu a 316 mg horčíkových hobliniek. Získa sa 880 mg {1-[bis(4-chlórphenyl)metyl]azetidín-3-yl}-(3,5-difluórphenyl)metanónu vo forme svetlo žltého viskózneho oleja. [¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, δ v ppm: 3,34 (t, J = 7,5 Hz : 2H); 3,55 (t, J = 8 Hz : 2H); 4,03 (mt : 1H); 4,44 (s : 1H); 7,01 (tt, J = 9 a 2,5 Hz : 1H); od 7,20 do 7,40 (mt : 10H)].

Príklad 92

{1-[Bis(4-chlórphenyl)metyl]azetidin-3-yl}-cyklohexylmetanón sa môže pripraviť ako v prípade {1-[bis(4-chlórphenyl)metyl]azetidin-3-yl}-(3,4-difluórphenyl)metanónu, vychádzajúc z 284 mg N-metoxi-N-metylmidu 1-[bis(4-chlórphenyl)metyl]azetidin-3-karboxylovej kyseliny a 1,68 cm³ 2 N cyklohexylmagnéziumchloridu v THF. Získa sa tak 116 mg {1-[bis(4-chlórphenyl)metyl]azetidin-3-yl}-cyklohexylmetanónu vo forme viskózneho oleja. [¹H NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ v ppm) : od 1,10 do 1,35 a od 1,55 do 1,85 (2 série mt : 10H celkom); 2,30 (mt : 1H); 3,14 (t, J = 8 Hz : 2H); 3,36 (t, J = 8 Hz : 2H); 3,56 (mt : 1H); 4,31 (s : 1H); od 7,20 do 7,35 (mt : 8H)].

Príklad 93

{1-[Bis(4-chlórphenyl)metyl]azetidin-3-yl}fenylmetanón sa môže pripraviť ako v prípade {1-[bis(4-chlórphenyl)metyl]azetidin-3-yl}-(3,4-difluórphenyl)metanónu, vychádzajúc z 258 mg N-metoxi-N-metylmidu 1-[bis(4-chlórphenyl)metyl]azetidin-3-karboxylovej kyseliny a 1,02 cm³ 3 N fenylmagnéziumbromidu v THF. Získa sa tak 208 mg {1-[bis(4-chlórphenyl)metyl]azetidin-3-yl}fenylmetanónu vo forme žltého viskózneho oleja [¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, δ v ppm): 3,35 (t, J = 8 Hz : 2H); 3,57 (t, J = 8 Hz : 2H); 4,13 (mt : 1H); 4,35 (s : 1H); 7,25 (dmt, J = 8 Hz : 4H); 7,34 (dmt, J = 8 Hz : 4H); 7,45 (široký t, J = 8 Hz : 2H); 7,56 (tt, J = 8 a 1,5 Hz : 1H); 7,84 (dmt, J = 8 Hz : 2H)].

Príklad 94

(RS)-1-{1-[Bis(4-chlórphenyl)metyl]azetidin-3-yl}-1-(3,5-difluórphenyl)etanol sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 0,167 cm³ 3 N roztoku metylmagnéziumbromidu sa pridá k roztoku 100 mg {1-[bis(4-chlórphenyl)metyl]azetidin-3-yl}-(3,5-difluórphenyl)metanónu v 4 cm³ tetrahydrofuránu, ochladenom na teplotu pod -40°C. Zmes sa mieša 20 hodín pri teplote 0°C, pridá sa 5 cm³ vody a potom sa vodná fáza, oddelená usadením extrahuje 5 cm³ etylacetátu. Spojené organické fázy sa sušia nad síranom horečnatým

a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku. Získa sa tak 91 mg zvyšku, ktorý sa čistí chromatografiou za zníženého tlaku v patrónke 10 g silikagélu, eluovaním zmesou etylacetát/cyklohexán (1/9, objemovo). Získa sa tak 74 mg (RS)-1-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-yl}-1-(3,5-difluórfenyl)etanolu vo forme bezfarebného oleja. [¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, δ v ppm): 1,46 (s : 3H); 2,71 (mt : 1H); 2,82 (mt : 1H); 2,98 (t, J = 7,5 Hz : 1H); 3,24 (t, J = 7,5 Hz : 1H); 3,34 (mt : 1H); 4,31 (s : 1H); 4,33 (mf : 1H); 6,67 (tt, J = 9 a 2,5 Hz : 1H); 6,98 (mt : 2H); od 7,25 do 7,35 (mt : 8H)].

Príklad 95

O-alyloxím {1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-yl}-(3,5-difluórfenyl)metanónu sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: roztok 100 mg {1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-yl}-(3,5-difluórfenyl)metanónu a 101 mg hydrochloridu O-alylhydroxylamínu v 5 cm³ pyridínu sa mieša pri teplote asi 20°C počas 20 hodín. Potom sa pridá 5 cm³ vody a reakčná zmes sa extrahuje dvakrát 5 cm³ etylacetátu. Spojené organické fázy sa sušia nad síranom horečnatým a potom sa koncentrujú do sucha za zníženého tlaku. Získa sa 111 mg žltého oleja, ktorý sa čistí chromatografiou za zníženého tlaku na patrónke 20 g silikagélu (priemer častíc 0,04 až 0,063 mm), eluovaním zmesou etylacetát/cyklohexán (2/98, objemovo). Získa sa tak 68 mg O-alyloxímu {1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-yl}-(3,5-difluórfenyl)metanónu vo forme bezfarebného viskózneho oleja. [¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, δ v ppm). Zmes 2 Z a E izomérov sa nachádza v približnom pomere 65/35 alebo naopak; 2,84 a 3,11 (2 široký t, jednotlivo J = 8 Hz a J = 7,5 Hz : 2H celkom); 3,44 a 3,66 (2 široký t, jednotlivo J = 7,5 Hz a J = 8 Hz : 2H celkom); 3,58 a 3,81 (2 mts : 1H celkom); 4,16 a 4,30 (2 s : 1H celkom); 4,59 (mt : 2H); 5,22 (dmt, J = 11 Hz : 1H); 5,27 (dmt, J = 18 Hz : 1H); 5,96 (mt : 1H); 6,80 (tt, J = 9 a 2,5 Hz : 1H); 6,91 (mt : 2H); od 7,20 do 7,35 (mt : 8H)].

Príklad 96

O-etyloxím {1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-yl}-(3,5-difluórfenyl)metanónu sa môže pripraviť postupom, ako je opísaný pre prípravu O-alyloxímu {1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-yl}-(3,5-difluórfenyl)metanónu, vychádzajúc zo 100 mg {1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-yl}-(3,5-difluórfenyl)metanónu a 90 mg hydrochloridu O-etylhydroxylamínu a získa sa tak 83 mg O-etyloxímu {1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-yl}-(3,5-difluórfenyl)metanónu vo forme bezfarebného viskózneho oleja. [^1H NMR spektrum (300 MHz, CDCl_3 , δ v ppm). Zmes 2 *Z* a *E* izomérov sa nachádza v približnom pomere 65/35 alebo naopak; 1,25 a 1,27 (2 t, $J = 7$ Hz : 3H celkom); 2,82 a 3,12 (2 široký t, jednotlivo $J = 8$ Hz a $J = 7,5$ Hz : 2H celkom); 3,45 a 3,66 (2 široký t, jednotlivo $J = 7,5$ Hz a $J = 8$ Hz : 2H celkom); 3,58 a 3,78 (2 mts : 1H celkom); od 4,05 do 4,20 (mt : 2H); 4,16 a 4,30 (2 s : 1H celkom); 6,80 (tt, $J = 9$ a 2,5 Hz : 1H); 6,91 (mt : 2H); od 7,20 do 7,35 (mt : 8H)].

Príklad 97

(*RS*)-1-[{1-[Bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-yl}-(3,5-difluórfenyl)metyl]-3-metylmočovina sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 0,336 cm^3 trietylamínu a 0,384 cm^3 difenylfosfonoazidu sa pridá v inertnej atmosfére dusíka a pri teplote asi 20°C postupne k roztoku 300 mg hydrochloridu {1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-yl}-(3,5-difluórfenyl)octovej kyseliny v 15 cm^3 bezvodého toluénu. Získaný roztok sa mieša pri teplote asi 60°C počas asi 90 minút. Potom sa pridá 2,6 cm^3 2 M roztoku metalamínu v tetrahydrofuráne, miešanie sa udržiava pri teplote asi 20°C počas asi 12 hodín a reakčná zmes sa koncentruje do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa) pri teplote asi 40°C. Získaný zvyšok sa preniesie do 1 cm^3 metanolu a potom sa naniesie na patrónu Bond-Elut SCX Varian 5 g s referenčným 1225-6027 upraveným metanolom. Patróna sa premyje s metanolom a eluuje sa 2 N amoniakálnym metanolom. Amoniakálne frakcie sa spoja a koncentrujú sa do

sucha za zníženého tlaku pri teplote asi 40°C. Získa sa 250 mg svetlého oleja, ktorý sa zoberie 1 cm³ dichlórmetánu a potom sa naniesie na patrónu 16 mn v priemere, naplnenú 5 g silikagélu veľkosti častíc 0,015 - 0,035 mm, upravenom a eluovanom s dichlórmetánom v rozsahu 0 a 40 cm³ a potom sa eluuje zmesou dichlórmetán-etylacetát (80-20, objemovo) za pomoci čerpaceho systému. Frakcie v rozsahu 50 a 80 cm³ sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa) pri teplote 40°C. Získa sa 140 mg (RS)-1-[[1-[bis(4-chlórphenyl)metyl]azetidín-3-yl]-(3,5-difluórphenyl)metyl]-3-metylmočoviny vo forme peny. [¹H NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ v ppm): 2,66 (mt : 1H); 2,82 (d, J = 5 Hz : 3H); 2,95 (mt : 1H); 3,03 (mt : 1H); 3,18 (mt : 2H); 4,24 (mt : 1H); 4,30 (s : 1H); 4,92 (t, J = 7 Hz : 1H); 5,36 (široký d, J = 7 Hz : 1H); 6,67 (tt, J = 9 a 2,5 Hz : 1H); 6,80 (mt : 2H); od 7,20 do 7,30 (mt : 8H)].

Príprava hydrochloridu {1-[bis(4-chlórphenyl)metyl]azetidín-3-yl}-(3,5-difluórphenyl)octovej kyseliny je opísaná v patente "deriváty obsahujúce uhlík", príklad 77.

Príklad 98

(RS)-1-[[1-[Bis(4-chlórphenyl)metyl]azetidín-3-yl]-(3,5-difluórphenyl)metyl]-3-izopropylmočovina sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 3 cm³, to znamená 0,1 mM čerstvo pripraveného roztoku (RS)-1-[bis(4-chlórphenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórphenyl)-izokyanatometyl]azetidínu sa pridá pod inertnou atmosférou dusíka a pri teplote asi 20°C k roztoku 17 μl izopropylamínu v 1 cm³ bezvodého toluénu. Získaný roztok sa mieša pri teplote asi 20°C počas asi 12 hodín. Reakčná zmes sa koncentruje do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa) pri teplote asi 40°C. Pevný zvyšok sa zoberie 1 cm³ metanolu a potom sa naniesie na patrónu Bond-Elut SCX Varian 500 mg s referenčným 1225-6027 upraveným metanolom. Patróna sa premyje s metanolom a eluuje sa 2 N amoniakálnym metanolom. Amoniakálne frakcie sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku pri teplote asi 40°C. Získaný zvyšok sa zoberie

1 cm³ dichlórmetánu a potom sa naniesie na patrónu IST FlashPack s referenčným SIL 016-002, naplnenú 2 g silikagélu (0,065 - 0,090 mm), upravenom dichlórmetánom a eluovanom zmesou dichlórmetán-etylacetát (90-10, objemovo) za pomoci vývevy. Frakcie v rozsahu 20 a 38 cm³ sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa) pri teplote 40°C. Získa sa tak 14 mg (RS)-1-[(1-[bis(4-chlórphenyl)metyl]azetidín-3-yl)-(3,5-difluórphenyl)metyl]-3-izopropylmočoviny vo forme bielej peny. [¹H NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ v ppm): 1,14 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,15 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 2,66 (mt : 1H); 2,92 (široký dd, J = 8 a 5,5 Hz : 1H); 3,01 (široký dd, J = 8 a 5,5 Hz : 1H); 3,16 (t, J = 8 Hz : 1H); 3,20 (t, J = 8 Hz : 1H); 3,85 (mt : 1H); 4,06 (d, J = 8 Hz : 1H); 4,29 (s : 1H); 4,91 (t, J = 7 Hz : 1H); 5,17 (d, J = 6,5 Hz : 1H); 6,66 (tt, J = 9 a 2 Hz : 1H); 6,78 (mt : 2H); od 7,20 do 7,35 (mt : 8H)].

(RS)-1-[bis(4-chlórphenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórphenyl)izokyanatometyl]azetidín sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 0,126 cm³ trietylamínu a 0,195 cm³ difenylfosfonoazidu sa postupne pridá pod inertnou atmosférou dusíka a pri teplote asi 20°C k roztoku 150 mg hydrochloridu {1-[bis(4-chlórphenyl)metyl]azetidín-3-yl)-(3,5-difluórphenyl)octovej kyseliny v 9 cm³ bezvodého toluénu. Získaný roztok sa mieša pri teplote asi 50°C počas 1 hodiny. Zmes sa ochladí a získa sa (RS)-1-[bis(4-chlórphenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórphenyl)izokyanatometyl]azetidín v toluéne, ktorý sa použije následne v tejto forme.

Príklad 99

(RS)-1-[(1-[Bis(4-chlórphenyl)metyl]azetidín-3-yl)-(3,5-difluórphenyl)metyl]-3-izobutylurea sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 3 cm³, to znamená 0,1 mM čerstvo pripraveného roztoku (RS)-1-[bis(4-chlórphenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórphenyl)izokyanatometyl]azetidínu sa pridá pod inertnou atmosférou dusíka a pri teplote asi 20°C k roztoku 20 μl izopropylamínu v 1 cm³ bezvodého toluénu. Získaný roztok sa mieša pri teplote asi 20°C počas asi

12 hodín. Reakčná zmes sa koncentruje do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa) pri teplote asi 40°C. Pevný zvyšok sa zoberie 1 cm³ metanolu a potom sa naniesie na patrónu Bond-Elut SCX Varian 500 mg s referenčným 1225-6027 upraveným metanolom. Patróna sa premyje s metanolom a eluuje sa 2 N amoniakálnym metanolom. Amoniakálne frakcie sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku pri teplote asi 40°C. Získaný zvyšok sa zoberie 1 cm³ dichlórmetánu a potom sa naniesie na patrónu IST FlashPack, s referenčným SIL 016-002, naplnenú 2 g silikagélom (0,065 - 0,090 mm), upravenom dichlórmetánom a eluovanom zmesou dichlórmetán-etylacetát (90-10, objemovo) za pomoci vývevy. Frakcie v rozsahu 0 a 15 cm³ sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa) pri teplote 40°C. Získa sa tak 14 mg (RS)-1-[[1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-yl]-(3,5-difluórfenyl)metyl]-3-izobutylmočoviny vo forme bielej peny. [¹H NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ v ppm): 0,89 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 0,90 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,74 (mt : 1H); 2,66 (mt : 1H); od 2,90 do 3,25 (mt : 6H); 4,29 (s a mt : 2H celkom); 4,90 (t, J = 7 Hz : 1H); 5,34 (široký d, J = 6,5 Hz : 1H); 6,66 (tt, J = 9 a 2 Hz : 1H); 6,80 (mt : 2H); od 7,20 do 7,35 (mt : 8H)].

Príklad 100

N-Metyl-N-fenyl-1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-karboxamid sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 0,039 cm³ N-metylanilínu, 87 mg hydrochloridu 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidu, 0,063 cm³ trietylamínu a potom 4 mg hydrátu hydroxybenzotriazolu sa postupne pridá pri teplote asi 20°C k roztoku 100 mg 1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-karboxylovej kyseliny v 2 cm³ bezvodého dichlórmetánu. Získaný roztok sa mieša pri teplote asi 20°C počas asi 12 hodín. Reakčná zmes sa naniesie na patrónu IST FlashPack, s referenčným SIL 016-005, naplnenú 5 g silikagélom (0,065 - 0,090 mm), upravenom dichlórmetánom a eluovanom s gradientom zmesou dichlórmetán-etylacetát (percentá etylacetátu sa líšia od 0 do 5, objemovo) za pomoci vývevy

a zbierajú sa 1,5 cm³ frakcie. Frakcie 3 až 15 sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa) pri teplote 50°C. Získa sa tak 95 mg 1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-N-metyl-N-fenyl-3-karboxamidu vo forme krémovo sfarbenej peny [¹H NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ v ppm): 3,08 (mt : 2H); 3,21 (mt : 3H); 3,27 (s : 3H); 4,35 (s : 1H); 7,06 (d, J = 7,5 Hz : 2H); od 7,15 do 7,45 (mt : 11H)].

Príklad 101

1-[Bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-N-benzyl-N-metyl-3-karboxamid sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 0,0213 cm³ N-benzylmetylamínu sa pridá k suspenzii 150 mg 1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-karboxylovej kyseliny aktivovanej na živici TFP (165 μM) v 2 cm³ dichlórmétanu. Suspenzia sa mieša pri teplote asi 20°C počas 22 hodín a potom sa filtruje na frite. Získaný pevný zvyšok sa premyje dvakrát 1 cm³ dichlórmétanu. Filtráty sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa) pri teplote 40°C. Získa sa tak 38 mg 1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-N-benzyl-N-metyl-3-karboxamidu vo forme bezfarebnej gummy. [¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, δ v ppm): 2,78 (s : 3H); od 3,25 do 3,55 (mt : 5H); 4,38 (mt : 2H); 4,57 (s : 1H); od 7,15 do 7,40 (mt : 13H)].

1-[Bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-karboxylová kyselina aktivovaná na živici THP sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 2 g 1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-karboxylovej kyseliny, 73 mg 4-dimetylamínopyridínu, 0,927 cm³ 1,3-diizopropylkarbodiimidu sa pridá k suspenzii 2,7 g živice TFP (voľná fenolová funkčná skupina, 1,1 mmol/g, to znamená 2,975 mM) v 40 cm³ bezvodého dimetylformamidu. Po miešaní počas 19 hodín pri teplote asi 20°C sa suspenzia filtruje, živica sa premyje 40 cm³ dimetylformamidu, 40 cm³ tetrahydrofuránu, 40 cm³ dichlórmétanu a potom sa suší vo vákuu do konštantnej hmotnosti. Získa sa tak 3,6 g 1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-karboxylovej kyseliny akti-

vovanej na živici THP.

1-[Bis(4-chlórphenyl)metyl]azetidín-3-karboxylová kyselina sa môže pripraviť podobným spôsobom, ako opísali Anderson A.G. a Lok R., J. Org. Chem., 37, 3953-3955 (1972) z 1-benzhydryl-azetidín-3-olu, s použitím suroviny 1-[bis(4-chlórphenyl)metyl]-azetidín-3-olu.

Živica TFP (voľná fenolová funkčná skupina) sa môže pripraviť podľa postupu opísaného vo WO 9967228.

Príklad 102

(RS)-[1-[Bis(4-chlórphenyl)metyl]azetidín-3-yl]-(3,5-difluórphenyl)metyl]metylamin sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 0,099 cm³ metylamínu sa pridá k roztoku 108 mg {1-[bis(4-chlórphenyl)metyl]azetidín-3-yl}-(3,5-difluórphenyl)metanónu v 2 cm³ bezvodého 1,2-dichlóretánu a potom sa pridá postupne 84 mg triacetoxyborohydridu sodného a 0,014 cm³ kyseliny octovej. Zmes sa mieša 12 hodín pri teplote asi 20°C a postupne sa pridá 0,992 cm³ metylamínu, 85 mg triacetoxyborohydridu sodného a potom 0,143 g kyseliny octovej. Získaný roztok sa mieša pri teplote asi 20°C počas asi 24 hodín a potom sa premyje 4 cm³ nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáza sa oddelí usadením a potom sa suší nad síranom horečnatým, filtruje sa a koncentruje za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získaný zvyšok sa čistí na patrónu IST FlashPack, s referenčným SIL 016-002, naplnenej 2 g silikagélom (0,065 - 0,090 mm), upravenom dichlórmetánom a eluovanom s gradientom zmesou dichlórmetán-metanol (percentá metanolu sa líšia od 0 do 6, objemovo) za pomoci vývevy a zbierajú sa 1 cm³ frakcie. Frakcie 8 až 18 sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa) pri teplote 50°C. Získaa tak 66 mg [1-[bis(4-chlórphenyl)metyl]azetidín-3-yl]-(3,5-difluórphenyl)metyl]metylaminu vo forme bezfarebného medu [¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, δ v ppm): 2,25 (s : 3H); 2,60 (mt : 1H); 2,68 (t, J = 7 Hz : 1H); 2,94 (t, J = 7 Hz : 1H);

3,02 (široký t, $J = 7 \text{ Hz} : 1\text{H}$); 3,34 (široký t, $J = 7 \text{ Hz} : 1\text{H}$); 3,58 (d, $J = 9 \text{ Hz} : 1\text{H}$); 4,25 (s : 1H); 6,67 (tt, $J = 9 \text{ a } 2,5 \text{ Hz} : 1\text{H}$); 6,80 (mt : 2H); od 7,20 do 7,35 (mt : 8H)].

Príklad 103

(RS)-[1-[Bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-yl]-(3,5-difluórfenyl)metyl]izobutylamín sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: $0,028 \text{ cm}^3$ izobutylamínu sa pridá k roztoku 109 mg {1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-yl}-(3,5-difluórfenyl)metanónu v 2 cm^3 bezvodého 1,2-dichlóretánu a potom sa pridá postupne 85 mg triacetoxyborohydridu sodného a $0,015 \text{ cm}^3$ kyseliny octovej. Získaný roztok sa mieša pri teplote asi 20°C počas 12 hodín. Reakčná zmes sa naniesie na patrónu naplnenú 5 g sili-kagélu, upravenom dichlórmétanom a eluovanom s gradientom zmesou dichlórmétán-etylacetát (percentá etylacetátu sa líšia od 0 do 10, objemovo) za pomoci vývevy. Frakcie obsahujúce požadovaný produkt sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku ($2,7 \text{ kPa}$) pri teplote 40°C . Získa sa tak 8 mg (RS)-[1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-yl]-(3,5-difluórfenyl)metyl]izobutylamínu [^1H NMR spektrum (300 MHz , CDCl_3 , δ v ppm): 0,85 (d, $J = 7 \text{ Hz} : 3\text{H}$); 0,87 (d, $J = 7 \text{ Hz} : 3\text{H}$); 1,63 (mt : 1H); 2,15 (dd, $J = 11 \text{ a } 7,5 \text{ Hz} : 1\text{H}$); 2,25 (dd, $J = 11 \text{ a } 7 \text{ Hz} : 1\text{H}$); 2,57 (mt : 1H); 2,70 (t, $J = 7 \text{ Hz} : 1\text{H}$); 2,92 (t, $J = 7 \text{ Hz} : 1\text{H}$); 3,01 (široký t, $J = 7,5 \text{ Hz} : 1\text{H}$); 3,33 (široký t, $J = 7,5 \text{ Hz} : 1\text{H}$); 3,66 (d, $J = 9 \text{ Hz} : 1\text{H}$); 4,25 (s : 1H); 6,66 (tt, $J = 9 \text{ a } 2,5 \text{ Hz} : 1\text{H}$); 6,81 (mt : 2H); od 7,20 do 7,35 (mt : 8H)].

Príklad 104

(RS)-[1-[Bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-yl]-(3,5-difluórfenyl)metyl]butylamín sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: $0,0265 \text{ cm}^3$ n-butylamínu sa pridá k roztoku 108 mg {1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-yl}-(3,5-difluórfenyl)metanónu v 2 cm^3 bezfarebného 1,2-dichlóretánu a potom sa postupne pridá 95 mg triacetoxyborohydridu sodného a $0,0143 \text{ cm}^3$ kyseliny octo-

vej. Zmes sa mieša asi 16 hodín pri teplote asi 20°C, postupne sa pridá 0,0265 cm³ *n*-butylamínu, 85 mg triacetoxyborohydridu sodného a potom 0,143 cm³ kyseliny octovej. Získaný roztok sa mieša pri teplote asi 20°C počas 24 hodín a potom sa premyje 4 cm³ nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáza sa oddelí usadením a potom sa suší nad síranom horečnatým, filtruje sa a koncentruje sa za zníženého tlaku (2,7 kPa). Získaný zvyšok sa čistí na patrónu IST FlashPack, s referenčným SIL 016-002, naplnenej 2 g silikagélu (0,065 – 0,090 mm), upravenom dichlórmetánom a eluovanom s gradientom zmesou dichlórmetán-metanol (percentá metanolu sa líšia od 0 do 6, objemovo) za pomoci vývevy a zbierajú sa 1 cm³ frakcie. Frakcie 25 až 30 sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa) pri teplote 50°C. Získa sa tak 37 mg (RS)-[1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-yl]-(3,5-difluórfenyl)metyl]butylamínu vo forme bezfarebného medu. [¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, δ v ppm): 0,85 (t, J = 7,5 Hz : 3H); od 1,20 do 1,50 (mt : 4H); 2,37 (široký t, J = 7 Hz : 2H); 2,56 (mt : 1H); 2,67 (t, J = 7 Hz : 1H); 2,89 (t, J = 7 Hz : 1H); 2,99 (široký t, J = 7 Hz : 1H); 3,32 (široký t, J = 7 Hz : 1H); 3,67 (d, J = 9 Hz : 1H); 4,24 (s : 1H); 6,65 (tt, J = 9 a 2,5 Hz : 1H); 6,80 (mt : 2H); od 7,20 do 7,35 (mt : 8H)].

Príklad 105

(RS)-N-[1-[Bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-yl]-(3,5-difluórfenyl)metyl]-3-metylbutyramid sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: 0,025 cm³ N,N'-diizopropylkarbodiimidu, 10 mg hydrátu hydroxybenzotriazolu, 30 mg (RS)-C-[1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-yl]-C-(3,5-difluórfenyl)metylaminu sa pridá postupne k roztoku 0,017 cm³ izovalérovej kyseliny v 2 cm³ bezvodého dichlórmetánu, pri teplote asi 20°C. Získaný roztok sa mieša pri teplote asi 20°C počas 12 hodín. Reakčná zmes sa naniesie na 500 mg patrónu Bond-Elut SCX Varian s referenčným 1210-2040, upraveným metanolom. Patróna sa premyje metanolom a eluuje 2 N

amoniakálnym metanolom. Amoniakálne frakcie sa spoja a koncentrujú sa do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa) pri teplote asi 40°C. Získa sa tak 35 mg (RS)-N-[[1-(bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-yl)-(3,5-difluórfenyl)metyl]-3-metylbutyramidu vo forme žltého medu. [¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, δ v ppm): 0,98 (d, J = 5 Hz : 6H); od 2,05 do 2,25 (mt : 3H); 2,71 (mt : 1H); 2,90 (mt : 1H); 3,00 (mt : 1H); 3,20 (mt : 2H); 4,30 (s : 1H); 5,14 (t, J = 7,5 Hz : 1H); 6,48 (široký d, J = 7,5 Hz : 1H); 6,67 (tt, J = 9 a 2,5 Hz : 1H); 6,75 (mt : 2H); od 7,20 do 7,40 (mt : 8H)].

(RS)-C-{1-[Bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-yl}-C-(3,5-difluórfenyl)metylamín sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom: k roztoku 216 mg (RS)-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-yl}-(3,5-difluórfenyl)metanónu v 10 cm³ metanolu sa postupne pridá 385 mg octanu amónneho a 29 mg kyánborohydridu. Získaný roztok sa mieša pri teplote asi 20°C počas asi 12 hodín a potom sa mierne zahrieva na 45°C počas 6 hodín. K roztoku sa pridá 29 mg kyánborohydridu sodného. Miešanie pokračuje pri teplote asi 20°C počas 72 hodín. Reakčná zmes sa naleje do zmesi 30 cm³ ľadom chladienej vody s 5 cm³ 4 N vodného roztoku hydroxidu sodného a potom sa extrahuje dvakrát 30 cm³ etylacetátu, organická fáza sa extrahuje dvakrát 30 cm³ N kyseliny chlorovodíkovej, získaná vodná fáza sa alkalizuje normálnym vodným roztokom hydroxidu a potom sa extrahuje trikrát 20 cm³ etylacetátu. Spojené organické fázy sa sušia nad síranom horečnatým, filtrujú sa a potom koncentrujú do sucha za zníženého tlaku (2,7 kPa) pri teplote 40°C. Získa sa tak (RS)-C-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-yl}-C-(3,5-difluórfenyl)metylamínu vo forme žltého medu.

Liečivé prípravky podľa predloženého vynálezu obsahujú zlúčeninu všeobecného vzorca I alebo izomér alebo soľ takej zlúčeniny v čistom stave alebo vo forme prostriedku, v ktorom je kombinovaná s ktorýmkoľvek ďalším farmaceutickým produktom, ktorý je inertný alebo fyziologicky aktívny. Liečivé prípravky podľa vynálezu sa môžu použiť orálne, parenterálne, rektálne alebo

miestne.

Ako pevné kompozície na orálne podanie sa môžu použiť tablety, pilulky, prášky (želatínové kapsuly, sáčky) alebo granuly. V týchto prostriedkoch je aktívna zložka podľa vynálezu zmiešaná pod prúdom argónu s jedným alebo viacerými inertnými riedidlami, ako je škrob, celulóza, sacharóza, laktóza alebo silikagél. Tieto prostriedky môžu tiež obsahovať iné látky ako sú riedidlá, napríklad mazadlá, ako je stearát horečnatý alebo mastenec, farbivá, povlaky (tablety potiahnuté cukrom) alebo glazúru.

Ako kvapalné kompozície na orálne podanie sa môžu použiť farmaceuticky prijateľné roztoky, suspenzie, emulzie, sirupy a elixíry obsahujúce inertné riedidlá, ako je voda, etanol, glycerol, rastlinné oleje alebo parafínový olej. Prostriedky môžu obsahovať iné látky, ako sú riedidlá, napríklad zmáčadlá, sladidlá, zahusťovadlá, arómaty alebo stabilizátory.

Sterilné kompozície na parenterálne podanie môžu byť výhodne roztoky, ktoré sú vodné alebo nevodné, suspenzie alebo emulzie. Ako rozpúšťadlo alebo vehikulum sa môže použiť voda, propylénglykol, polyetylénglykol, rastlinné oleje, najmä olivový olej, injikovateľné organické estery, napríklad etyloléat alebo iné organické rozpúšťadlá. Tieto prostriedky môžu obsahovať pomocné látky, najmä zmáčadlá, izotonizačné látky, emulgátory, dispergátory a stabilizátory. Sterilizácia sa môže uskutočniť niekoľkými spôsobmi, napríklad sterilnou filtráciou, včlenením sterilizačných činidiel do prostriedku, ožiarením alebo zahriatím. Môžu sa tiež pripraviť vo forme sterilných pevných prostriedkov, ktoré sa môžu rozpustiť v čase použitia v sterilnej vode alebo inom injikovateľnom prostredí.

Kompozície na rektálne podanie sú čapíky alebo rektálne kapsuly, ktoré obsahujú okrem aktívnej zložky pomocné látky, ako je kakaové maslo, polosyntetické glyceridy alebo polyetylénglykoly.

Kompozície na miestne podanie môžu byť napríklad vo forme krémov, tekutých prípravkov na vonkajšie použitie, očných kvapiek, vyplachovadiel, nazálnych kvapiek alebo aerosólov.

Zlúčeniny podľa vynálezu sa môžu v humánnej terapii využiť na liečbu alebo prevenciu psychóz, vrátane schizofrénie, úzkosti, depresie, epilepsie, neurodegenerácie, cerebrálnych a spino-cerebrálnych ochorení, kognitívnych ochorení, kraniálnej traumy, napadnutia panikou, periférnej neuropatie, glaukómu, migrény, Parkinsonovej choroby, Alzheimerovej choroby, Huntingtonovej chorey, Raynaudovho syndrómu, trasenia, obsesívno-kompulzívnej choroby, senilnej demencie, ochorenia týmusu, Tourettovho syndrómu, tardívnej diskínezy, bipolárnych ochorení, rakovín, pohybových ochorení indukovaných liečivami, dystónie, endotoxemického šoku, hemoragického šoku, hypotenzie, insomnie, imunologických ochorení, násobnej sklerózy, zvracania, astmy, ochorení spojených s chuťou (bulímia, anorexia), obezity, porúch pamäti, pri závislosti od liečiv, alkoholu alebo drog (napríklad ópíátov, barbiturátov, konopí, kokainu, amfetamínu, fencyklidu, halucinogénov, benzodiazepínov), ako analgetiká alebo potencionátory analgetickej aktivity narkotických a nenarkotických liečiv.

Dávky sú závislé od požadovaného účinku, trvania liečby a ceste podania; všeobecne sú v rozsahu 5 mg a 1000 mg denne pri orálnom podaní u dospelých, s jednotkovou dávkou obsahujúcou 1 mg až 250 mg aktívnej látky.

Všeobecne, lekár môže určiť vhodnú dávku v závislosti od veku, hmotnosti a ostatných faktorov, špecifických k subjektu, ktorý sa má liečiť.

Nasledujúce príklady ilustrujú kompozície podľa predloženého vynálezu:

Príklad A

Želatínové kapsuly, obsahujúce dávku 50 mg aktívnej zložky a ktoré majú nasledujúce zloženie, sa pripravujú s použitím obvyklých techník:

- Zlúčenina všeobecného vzorca I	50 mg
- Celulóza	18 mg
- Laktóza	55 mg
- Koloidná silika	1 mg
- Karboxymetylovaný škrob sodný	10 mg
- Mastenec	10 mg
- Stearát horečnatý	1 mg

Príklad B

Tablety obsahujúce dávku 50 mg aktívnej zlúčeniny a ktoré majú nasledujúce zloženie sa pripravujú s použitím obvyklých techník.

- Zlúčenina všeobecného vzorca I	50 mg
- Laktóza	104 mg
- Celulóza	40 mg
- Polyvidón	10 mg
- Karboxymetylovaný škrob sodný	22 mg
- Mastenec	10 mg
- Stearát horečnatý	2 mg
- Koloidná silika	2 mg
- Zmes hydroxymetylcelulózy, glycerínu, oxidu titánu (72-3,5-24,5)qs 1 sa použila na potiahnutie tablety obsahujúcej 245 mg.	

Príklad C

Pripraví sa injikovateľný roztok obsahujúci 10 mg aktívnej zložky:

- Zlúčenina všeobecného vzorca I	10 mg
----------------------------------	-------

- Kyselina benzoová	80 mg
- Benzylalkohol	0,06 ml
- Benzoát sodný	80 mg
- Etanol, 95%	0,4 ml
- Hydroxid sodný	24 mg
- Propylénglykol	1,6 ml
- Voda	qs 4 ml

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Zlúčenina všeobecného vzorca



kde

R znamená skupinu CR^1R^2 , $\text{C}=\text{C}(\text{R}^5)\text{SO}_2\text{R}^6$ alebo $\text{C}=\text{C}(\text{R}^7)\text{SO}_2\text{alk}$,

R^1 znamená atóm vodíka a R^2 znamená skupinu $-\text{C}(\text{R}^8)(\text{R}^9)(\text{R}^{10})$, $-\text{C}(\text{R}^8)(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$, $-\text{CO}-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{R}^6$, $-\text{CO}-\text{R}^6$, $-\text{CO}-\text{cykloalkyl}$, $-\text{SO}-\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{OH})(\text{R}^{12})(\text{R}^6)$, $-\text{C}(\text{OH})(\text{R}^6)(\text{alkyl})$, $-\text{C}(=\text{NOalk})\text{R}^6$, $-\text{C}(=\text{NO}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2)\text{R}^6$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}^6)\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$, $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{NO}-\text{alk})\text{R}^6$, $-\text{CH}(\text{R}^6)\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$, $-\text{CH}(\text{R}^6)\text{NHSO}_2\text{alk}$, $-\text{CH}(\text{R}^6)\text{NHCONHalk}$ alebo $-\text{CH}(\text{R}^6)\text{NHCOalk}$,

alebo R^1 znamená alkyl, $\text{NH}-\text{R}^{15}$, kyanoskupinu, $-\text{S}-\text{alk}-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-\text{CH}_2-\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ alebo $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$ a R^2 znamená skupinu $-\text{C}(\text{R}^8)(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$,

R^3 a R^4 , ktoré sú rovnaké alebo rôzne znamenajú buď alkylovú alebo cykloalkylovú skupinu alebo aromatickú skupinu vybranú z fenylovej skupiny, naftylovej skupiny alebo indenylovej skupiny, pričom tieto aromatické skupiny sú nesubstituované alebo sú substituované jednou alebo viacerými skupinami vybranými zo súboru, ktorý tvoria atómy halogénu, alkyl, alkoxy, formyl, hydroxyl, trifluórmetyl, trifluórmetoxy, $-\text{CO}-\text{alk}$, kyano, $-\text{COOH}$, $-\text{COOalk}$, $-\text{CONR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$, alkylsulfanyl, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, alkylsulfanylalkyl, alkylsulfinylalkyl, alkylsulfonylalkyl, hydroxyalkyl alebo $-\text{alk}-\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$ skupiny; alebo heteroaromatickú skupinu vybranú zo súboru, ktorý tvorí benzofurylový,

benzotiazolylový, benzotienylový, benzoxazolylový, chromanylový, 2,3-dihydrobenzofurylový, 2,3-dihydrobenzotienylový, furylový, imidazolylový, izochromanylový, izochinolylový, pyrolylový, pyridylový, pyrimidinylový, chinolylový, 1,2,3,4-tetrahydroizochinolylový, tiazolylový a tienylový kruh, pričom tieto heteroaromatické skupiny môžu byť nesubstituované alebo sú substituované jednou alebo viacerými skupinami, vybranými zo súboru, ktorý tvoria atómy halogénu, alkyl, alkoxy, hydroxyl, trifluórmetyl, trifluórmetoxy, kyano, $-\text{COOH}$, $-\text{COOalk}$, $-\text{CO-NH-NR}^{24}\text{R}^{25}$, $-\text{CONR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{alk-NR}^{24}\text{R}^{25}$, alkylsulfanyl, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, alkylsulfanylalkyl, alkylsulfinylalkyl, alkylsulfonylalkyl alebo hydroxyalkyl,

R^5 znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu,

R^6 znamená skupinu Ar alebo Het,

R^7 znamená cykloalkyl, heterocykloalkyl alebo heterocyklenylovú skupinu prípadne substituovanú skupinou $-\text{CSO-fenyl}$,

R^8 znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu,

R^9 znamená skupinu $-\text{CO-NR}^{26}\text{R}^{27}$, $-\text{COOH}$, $-\text{COOalk}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NH-CO-NH-alk}$, $-\text{CH}_2-\text{NHR}^{28}$ alebo $-\text{NHCOOalk}$,

R^{10} znamená skupinu Ar alebo Het,

R^{11} znamená skupinu $-\text{SO}_2\text{-alk}$, $-\text{SO}_2\text{-Ar}$ alebo $-\text{SO}_2\text{-Het}$,

R^{12} znamená atóm vodíka alebo skupinu Ar alebo Het,

R^{13} znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu,

R^{14} znamená skupinu Ar, Het, $-\text{alk-Ar}$ alebo $-\text{alk-Het}$,

R^{15} znamená alkyl, cykloalkyl alebo skupinu $-\text{alk-NR}^{29}\text{R}^{30}$,

R^{16} a R^{17} , ktoré sú rovnaké alebo rôzne, predstavujú atóm vodíka alebo alkylovú skupinu alebo alternatívne R^{16} a R^{17} tvoria spolu s atómom dusíka, ku ktorému sú viazané, 3- až 10-členný nenasýtený alebo nasýtený mono- alebo bicyklický heterocyklus, prípadne obsahujúci jeden alebo viac heteroatómov, vybraných z kyslíka, síry a dusíka a prípadne substituovaný jednou alebo viacerými alkylovými skupinami,

R^{18} znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu,

R^{19} znamená atóm vodíka alebo alkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, cykloalkylkarbonyl, $-SO_2alk$, $-CO-NHalk$ alebo $-COOalk$ skupinu,

alebo alternatívne R^{18} a R^{19} tvoria spolu s atómom dusíka, ku ktorému sú viazané, 3- až 10-členný nenasýtený alebo nasýtený mono- alebo bicyklický heterocyklus, prípadne obsahujúci jeden alebo viac heteroatómov, vybraných z kyslíka, síry a dusíka a prípadne substituovaný jednou alebo viacerými alkylovými skupinami,

$-NR^{20}R^{21}$ znamená 3- až 8-členný nasýtený alebo nenasýtený monocyklický heterocyklus, prípadne obsahujúci ďalší heteroatóm vybraný z kyslíka, dusíka a síry,

R^{22} a R^{23} , ktoré sú rovnaké alebo rôzne, predstavujú atóm vodíka alebo alkylovú skupinu alebo alternatívne R^{22} a R^{23} tvoria spolu s atómom dusíka, ku ktorému sú viazané, 3- až 10-členný nasýtený mono- alebo bicyklický heterocyklus, prípadne obsahujúci ďalší heteroatóm, vybraný z kyslíka, síry a dusíka a prípadne substituovaný jednou alebo viacerými alkylovými skupinami,

R^{24} a R^{25} , ktoré sú rovnaké alebo rôzne, predstavujú atóm vodíka alebo alkylovú skupinu, $-COOalk$, cykloalkyl, alkylcykloalkyl, $-alk-O-alk$ alebo hydroxyalkylovú skupinu alebo alternatívne R^{24} a R^{25} tvoria spolu s atómom dusíka, ku ktorému sú viazané, 3- až 10-členný nenasýtený alebo nasýtený mono- alebo bicyklický hete-

rocyklus, prípadne obsahujúci ďalší heteroatóm, vybraný z kyslíka, síry a dusíka a prípadne substituovaný jednou alebo viacerými alkylovými skupinami, $-\text{COalk}$, $-\text{COOalk}$, $-\text{CO-NHalk}$, $-\text{CS-NHalk}$, oxo, hydroxyalkyl, $-\text{alk-O-alk}$ alebo $-\text{CO-NH}_2$ skupinami,

R^{26} a R^{27} , ktoré sú rovnaké alebo rôzne, predstavujú atóm vodíka alebo alkylovú skupinu, hydroxyalkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, $-\text{alk-COOalk}$, $-\text{alk-Ar}$, $-\text{alk-Het}$, Het alebo $-\text{alk-N(alk)}_2$ skupinu, R^{26} a R^{27} môžu tiež tvoriť spolu s atómom dusíka, ku ktorému sú viazané, 3- až 10-členný nenasýtený alebo nasýtený mono- alebo bicyklický heterocyklus, prípadne obsahujúci ďalší heteroatóm, vybraný z kyslíka, síry a dusíka a prípadne substituovaný jednou alebo viacerými alkylovými alebo alkoxyskupinami alebo atómami halogénu,

R^{28} znamená $-\text{CH}_2\text{-alk}$, benzyl, $-\text{SO}_2\text{alk}$, $-\text{CONHalk}$, $-\text{COalk}$, cykloalkylalkylkarbonyl, cykloalkylkarbonyl, $-\text{CO-(CH}_2)_n\text{OH}$ skupinu,

n je rovné 1, 2 alebo 3,

R^{29} a R^{30} , ktoré sú rovnaké alebo rôzne, predstavujú atóm vodíka alebo alkylovú skupinu, alebo alternatívne R^{29} a R^{30} tvoria spolu s atómom dusíka, ku ktorému sú viazané, 3- až 10-členný nasýtený mono- alebo bicyklický heterocyklus, prípadne obsahujúci ďalší heteroatóm, vybraný z kyslíka, síry a dusíka a prípadne substituovaný jednou alebo viacerými alkylovými skupinami,

R^{31} a R^{32} , ktoré sú rovnaké alebo rôzne, predstavujú atóm vodíka alebo alkylovú skupinu, Ar alebo $-\text{alk-Ar}$ skupinu alebo alternatívne R^{31} a R^{32} tvoria spolu s atómom dusíka, ku ktorému sú viazané, heterocyklus vybraný zo skupiny, ktorú tvorí aziridiny, azetidiny, pyrrolidiny a piperidiny,

alk znamená alkyl alebo alkylénovú skupinu,

Ar znamená fenylovú skupinu alebo naftylovú skupinu prípadne

substituovanú jedným alebo viacerými substituentami, vybranými zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, alkyl, alkoxy, $-\text{CO-alk}$, kyano, $-\text{COOH}$, $-\text{COOalk}$, $-\text{CONR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{CO-NH-NR}^{24}\text{R}^{25}$, alkylsulfanyl, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, alkylsulfanylalkyl, alkylsulfinylalkyl, alkylsulfonylalkyl, hydroxyalkyl, $-\text{alk-NR}^{24}\text{R}^{25}$, $-\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$, alkyltioalkyl, formyl, hydroxyl, CF_3 , OCF_3 , Het, $-\text{O-alk-NH-cyklo-alkyl}$ alebo SO_2NH_2 skupina,

Het znamená 3- až 10-člennú nenasýtenú alebo nasýtenú mono- alebo bicyklickú heterocyklickú skupinu, obsahujúcu jeden alebo viac heteroatómov, vybraných z kyslíka, síry a dusíka a prípadne substituovanú jednou alebo viacerými skupinami, vybranými zo súboru, ktorý tvoria atómy halogénu, alkyl, alkoxy, alkoxykarbonyl, $-\text{CONR}^{22}\text{R}^{23}$, hydroxyl, hydroxylalkyl, oxo alebo SO_2NH_2 skupiny,

alkylové a alkylénové skupiny a ich časti a alkoxylové skupiny a ich časti sú vo forme priameho alebo rozvetveného reťazca a obsahujú 1 až 6 atómov uhlíka, cykloalkylové skupiny obsahujú 3 až 10 atómov uhlíka a heterocykloalkylové a heterocyklenylové skupiny obsahujú 3 až 10 atómov uhlíka, ich optické izoméry a ich soli s anorganickou alebo organickou kyselinou.

2. Zlúčenina podľa nároku 1, pre ktorú Het je vybrané zo súboru, ktorý tvorí benzofuryl, benzotiazolyl, benzotienyl, benzoxazolyl, chromanyl, 2,3-dihydrobenzofuryl, 2,3-dihydrobenzotienyl, furyl, indolínyl, indolyl, izochromanyl, izochinolyl, piperidyl, pyrolyl, pyridyl, pyrimidínyl, chinolyl, 1,2,3,4-tetrahydroizochinolyl, 1,2,3,4-tetrahydrochinolyl, tiazolyl, tienyl.

3. Zlúčenina všeobecného vzorca I podľa nároku 1, v ktorej keď R^{16} a R^{17} tvoria spolu s atómom dusíka, ku ktorému sú viazané, 3- až 10-členný nasýtený alebo nenasýtený monocyklický alebo bicyklický heterocyklus, potom tento heterocyklus je azetidinylový, pyrrolidinylový, piperidinylový, morfolinylový, tiamorfo-

linylový alebo piperazinylový kruh.

4. Zlúčenina všeobecného vzorca I podľa nároku 1, v ktorej keď R^{18} a R^{19} tvoria spolu s atómom dusíka, ku ktorému sú viazané, 3-až 10-členný nasýtený alebo nenasýtený monocyklický alebo bicyklický heterocyklus, potom tento heterocyklus je azetidinylový, pyrolidinylový, piperidinylový, morfolinylový, tiamorfolinylový alebo piperazinylový kruh.

5. Zlúčenina všeobecného vzorca I podľa nároku 1, v ktorej heterocyklus tvorený $NR^{20}R^{21}$ je azetidinylový, pyrolidinylový, piperidinylový, morfolinylový, tiamorfolinylový, piperazinylový alebo imidazolový kruh.

6. Zlúčenina všeobecného vzorca I podľa nároku 1, v ktorej keď R^{22} a R^{23} tvoria spolu s atómom dusíka, ku ktorému sú viazané, 3-až 10-členný nasýtený alebo nenasýtený monocyklický alebo bicyklický heterocyklus, potom tento heterocyklus je azetidinylový, pyrolidinylový, piperidinylový, morfolinylový, tiamorfolinylový alebo piperazinylový kruh.

7. Zlúčenina všeobecného vzorca I podľa nároku 1, v ktorej keď R^{24} a R^{25} tvoria spolu s atómom dusíka, ku ktorému sú viazané, 3-až 10-členný nasýtený alebo nenasýtený monocyklický alebo bicyklický heterocyklus, potom tento heterocyklus je azetidinylový, pyrolidinylový, piperidinylový, morfolinylový, tiamorfolinylový alebo piperazinylový kruh.

8. Zlúčenina všeobecného vzorca I podľa nároku 1, v ktorej keď R^{26} a R^{27} tvoria spolu s atómom dusíka, ku ktorému sú viazané, 3-až 10-členný nasýtený alebo nenasýtený monocyklický alebo bicyklický heterocyklus, potom je tento heterocyklus azetidinylový, pyrolidinylový, piperidinylový, morfolinylový, tiamorfolinylový alebo piperazinylový kruh.

9. Zlúčenina všeobecného vzorca I podľa nároku 1, v ktorej keď R^{29} a R^{30} tvoria spolu s atómom dusíka, ku ktorému sú viazané, 3- až 10-členný nasýtený alebo nenasýtený monocyklický alebo bicyklický heterocyklus, potom je tento heterocyklus azetidinylový, pyrrolidinylový, piperidinylový, morfolinylový, tiamorfolinylový alebo piperazinylový kruh.

10. Zlúčenina všeobecného vzorca I podľa nároku 1, v ktorej:

R znamená skupinu CR^1R^2 ,

buď R^1 znamená atóm vodíka a R^2 znamená skupinu $-C(R^8)(R^{11})(R^{12})$ alebo $-C(R^8)(R^9)(R^{10})$,

alebo R^1 znamená alkylovú skupinu a R^2 znamená skupinu $-C(R^8)(R^{11})(R^{12})$,

R^3 a R^4 , ktoré sú rovnaké alebo rôzne, predstavujú buď fenylovú skupinu, ktorá je nesubstituovaná alebo substituovaná jednou alebo viacerými skupinami vybranými z atómov halogénu, alkyl, alkoxy, trifluórmetyl, trifluórmetoxy, kyano, $-CONR^{22}R^{23}$, hydroxyalkyl alebo $-alk-NR^{24}R^{25}$ skupiny; alebo heteroaromatickú skupinu, vybranú z pyridylového, pyrimidinylového, tiazolylového a tienylového kruhu, pričom tieto heteroaromatické skupiny môžu byť nesubstituované alebo substituované jednou alebo viacerými skupinami, vybranými zo súboru, ktorý tvoria atómy halogénu, alkyl, alkoxy, hydroxyl, trifluórmetyl, trifluórmetoxy, kyano, $-CONR^{22}R^{23}$, $-alk-NR^{24}R^{25}$ alebo hydroxyalkylové skupiny,

R^8 znamená atóm vodíka,

R^3 znamená $-CO-NR^{26}R^{27}$, $-COOalk$, $-CH_2OH$, $-NH-CO-NH-alk$, $-CH_2-NHNR^{28}$ alebo $-NHCOOalk$ skupinu,

R^{10} znamená skupinu Ar alebo Het,

R^{11} znamená skupinu $-SO_2-alk$, $-SO_2-Ar$ alebo $-SO_2-Het$,

R^{12} znamená atóm vodíka alebo skupinu Ar alebo Het ,

R^{22} a R^{23} , ktoré sú rovnaké alebo rôzne, predstavujú atóm vodíka alebo alkylovú skupinu, alebo alternatívne R^{22} a R^{23} tvoria spolu s atómom dusíka, ku ktorému sú viazané, 3- až 10-členný nasýtený mono- alebo bicyklický heterocyklus, prípadne obsahujúci ďalší heteroatóm, vybraný z kyslíka, síry a dusíka a prípadne substituovaný jednou alebo viacerými alkylovými skupinami,

R^{24} a R^{25} , ktoré sú rovnaké alebo rôzne, predstavujú atóm vodíka alebo alkylovú skupinu, cykloalkyl, alkylcykloalkyl, alebo hydroxyalkylovú skupinu alebo alternatívne R^{24} a R^{25} tvoria spolu s atómom dusíka, ku ktorému sú viazané, 3- až 10-členný nasýtený alebo nenasýtený mono- alebo bicyklický heterocyklus, prípadne obsahujúci ďalší heteroatóm, vybraný z kyslíka, síry a dusíka a prípadne substituovaný jednou alebo viacerými alkylovými skupinami, $-COalk$, $-COOalk$, $-CO-NHalk$, $-CS-NHalk$, oxo alebo $-CO-NH_2$ skupinami,

Ar znamená fenylovú alebo naftylovú skupinu, prípadne substituovanú 1 alebo 2 substituentami vybranými zo súboru, ktorý tvorí atóm halogénu, alkyl, alkoxy, $-CO-alk$, kyano, $-COOalk$, $-CONR^{22}R^{23}$, alkylsulfonyl, hydroxyalkyl, $-alk-NR^{24}R^{25}$, $-NR^{24}R^{25}$, hydroxyl, CF_3 , OCF_3 , $-O-alk-NH-cykloalkyl$ alebo SO_2NH_2 skupina,

Het znamená benzofurylový, benzotiazolylový, benzotienylový, benzoxazolylový, furylový, izochinolylový, pyrolylový, pyridylový, chinolylový, 1,2,3,4-tetrahydroizochinolylový, 1,2,3,4-tetrahydrochinolylový, tiazolylový alebo tienylový kruh,

jej optické izoméry a jej soli s anorganickou alebo organickou kyselinou.

11. Zlúčenina vybraná zo skupiny, ktorú tvoria nasledujúce zlúčeniny:

(RS)-1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)-(metylsulfonyl)metyl]azetidín,

(R)-1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)-(metylsulfonyl)metyl]azetidín,

(S)-1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)-(metylsulfonyl)metyl]azetidín,

(RS)-1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(pyrid-3-yl)-(metylsulfonyl)metyl]azetidín,

(R)-1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(pyrid-3-yl)-(metylsulfonyl)metyl]azetidín,

(S)-1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(pyrid-3-yl)-(metylsulfonyl)metyl]azetidín,

(RS)-1-[bis(3-fluórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)-metylsulfonylmetyl]azetidín,

(R)-1-[bis(3-fluórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)-metylsulfonylmetyl]azetidín,

(S)-1-[bis(3-fluórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)-metylsulfonylmetyl]azetidín,

1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-(RS)-{[3-azetidín-1-yl-fenyl]-metylsulfonylmetyl}azetidín,

1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-(R)-{[3-azetidín-1-ylfenyl]metylsulfonylmetyl}azetidín,

1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-(S)-([3-azetidin-1-ylfenyl)metyl-sulfonylmetyl]azetidín,

(RS)-1-[3-({1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-yl}-metylsulfonylmetyl)fenyl]pyrolidín,

(R)-1-[3-({1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-yl}-metylsulfonylmetyl)fenyl]pyrolidín,

(S)-1-[3-({1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-yl}-metylsulfonylmetyl)fenyl]pyrolidín,

(RS)-N-[3-({1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-yl}metylsulfonylmetyl)fenyl]-N-metylamín,

(R)-N-[3-({1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-yl}metylsulfonylmetyl)fenyl]-N-metylamín,

(S)-N-[3-({1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidin-3-yl}metylsulfonylmetyl)fenyl]-N-metylamín,

(RS)-1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-bistrifluórmetylfenyl)-metylsulfonylmetyl]azetidín,

(R)-1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-bistrifluórmetylfenyl)-metylsulfonylmetyl]azetidín,

(S)-1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-bistrifluórmetylfenyl)-metylsulfonylmetyl]azetidín,

1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-(fenylsulfonylmetyl)azetidín,

(RS)-1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl]-3-metylazetidín,

(R)-1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfo-

nylmetyl]-3-metylazetidín,

(S)-1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl]-3-metylazetidín,

(RS)-2-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-yl}-2-(3,5-difluórfenyl)-N-cyklohexylacetamid,

(R)-2-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-yl}-2-(3,5-difluórfenyl)-N-cyklohexylacetamid,

(S)-2-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-yl}-2-(3,5-difluórfenyl)-N-cyklohexylacetamid,

(RS)-2-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-yl}-2-(3,5-difluórfenyl)-N-izobutylacetamid,

(R)-2-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-yl}-2-(3,5-difluórfenyl)-N-izobutylacetamid,

(S)-2-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-yl}-2-(3,5-difluórfenyl)-N-izobutylacetamid,

(RS)-2-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-yl}-2-(3,5-difluórfenyl)-N-cyklopropylmetylacetamid,

(R)-2-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-yl}-2-(3,5-difluórfenyl)-N-cyklopropylmetylacetamid,

(S)-2-{1-bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-yl}-2-(3,5-difluórfenyl)-N-cyklopropylmetylacetamid,

(RS)-2-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-yl}-2-(3,5-difluórfenyl)-N-izopropylacetamid,

(R)-2-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-yl}-2-(3,5-difluórfenyl)-N-izopropylacetamid,

fenyl)-N-izopropylacetamid,

(S)-2-{1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]azetidín-3-yl}-2-(3,5-difluórfenyl)-N-izopropylacetamid,

(RS)-1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[1-(3,5-difluórfenyl)-1-metylsulfonylmetyl]azetidín,

(R)-1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[1-(3,5-difluórfenyl)-1-metylsulfonylmetyl]azetidín,

(S)-1-[bis(4-chlórfenyl)metyl]-3-[1-(3,5-difluórfenyl)-1-metylsulfonylmetyl]azetidín,

(RS)-1-[bis(4-fluórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl]azetidín,

(R)-1-[bis(4-fluórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl]azetidín,

(S)-1-[bis(4-fluórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl]azetidín,

(RS)-{1-[(3-pyridyl)-(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)-metylsulfonylmetyl]azetidín,

(SS)-{1-[(3-pyridyl)-(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)-metylsulfonylmetyl]azetidín,

(RR)-{1-[(3-pyridyl)-(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)-metylsulfonylmetyl]azetidín,

(SR)-{1-[(3-pyridyl)-(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)-metylsulfonylmetyl]azetidín,

(RS)-{1-[(4-pyridyl)-(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)-metylsulfonylmetyl]azetidín,

(SS)-{1-[(4-pyridyl)-(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)-metylsulfonylmetyl]azetidín,

(RR)-{1-[(4-pyridyl)-(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)-metylsulfonylmetyl]azetidín,

(SR)-{1-[(4-pyridyl)-(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)-metylsulfonylmetyl]azetidín,

(RS)-5-((4-chlórfenyl)-{3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl]azetidín-1-yl)metyl)pyrimidín,

(SR)-5-((4-chlórfenyl)-{3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl]azetidín-1-yl)metyl)pyrimidín,

(RR)-5-((4-chlórfenyl)-{3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl]azetidín-1-yl)metyl)pyrimidín,

(SS)-5-((4-chlórfenyl)-{3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl]azetidín-1-yl)metyl)pyrimidín,

(SS)-{1-[(2-chlóropyrid-5-yl)-(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl]azetidín,

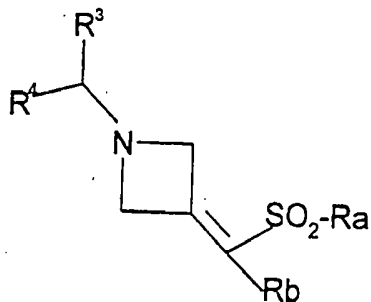
(RR)-{1-[(2-chlóropyrid-5-yl)-(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl]azetidín,

(RS)-{1-[(2-chlóropyrid-5-yl)-(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl]azetidín,

(SR)-{1-[(2-chlóropyrid-5-yl)-(4-chlórfenyl)metyl]-3-[(3,5-difluórfenyl)metylsulfonylmetyl]azetidín,

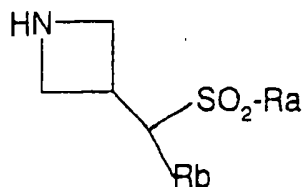
ich optické izoméry a ich farmaceuticky prijateľné soli s anorganickou alebo organickou kyselinou.

12. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I podľa nároku 1, pre ktoré R predstavuje skupinu CR^1R^2 , kde R^1 znamená atóm vodíka a R^2 znamená skupinu $C(R^8)(R^{11})(R^{12})$, kde R^8 znamená atóm vodíka, R^{11} znamená skupinu $-SO_2-Ar$, $-SO_2-Het$ alebo $-SO_2alk$ a R^{12} znamená atóm vodíka alebo skupinu Ar alebo Het, v y z n a č u - j ú c i s a t ý m, že derivát všeobecného vzorca:



v ktorom R^a znamená alkylovú skupinu, Het alebo Ar skupinu a R^b znamená atóm vodíka alebo skupinu Ar alebo Het, alkylovú skupinu, Ar a Het majú rovnaké významy ako v nároku 1, sa redukuje, produkt sa izoluje a prípadne sa prevedie na soľ s anorganickou alebo organickou kyselinou.

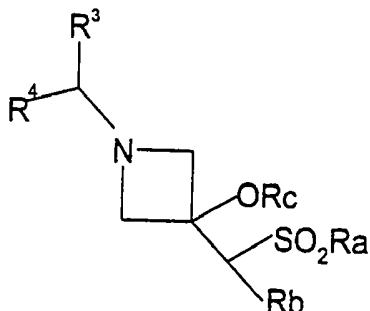
13. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I podľa nároku 1, pre ktoré R predstavuje skupinu CR^1R^2 kde R^1 znamená atóm vodíka a R^2 znamená skupinu $C(R^8)(R^{11})(R^{12})$ kde R^8 znamená atóm vodíka, R^{11} znamená skupinu $-SO_2-Ar$, $-SO_2-Het$ alebo $-SO_2alk$ a R^{12} znamená atóm vodíka alebo skupinu Ar alebo Het, v y z n a č u - j ú c i s a t ý m, že derivát $R^3CH(Br)R^4$ reaguje s derivátom všeobecného vzorca:



v ktorom R^a znamená alkylovú skupinu, Het alebo Ar skupinu a R^b znamená atóm vodíka alebo skupinu Ar alebo Het, alkylovú skupinu, Ar a Het majú rovnaké významy ako v nároku 1, produkt sa izoluje a prípadne sa prevedie na soľ s anorganickou alebo orga-

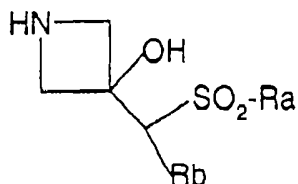
nickou kyselinou.

14. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde R znamená skupinu $C=C(R^5)SO_2R^6$ alebo $C=C(R^7)SO_2alk$, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že derivát všeobecného vzorca:



v ktorom buď R^a znamená skupinu Ar alebo Het a R^b znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu, alebo R^a znamená alkylovú skupinu a R^b znamená cykloalkylovú, heterocykloalkylovú alebo heterocyk-
lenylovú skupinu prípadne substituovanú skupinou -CSO-fenyl, R^c znamená atóm vodíka alebo acetylovú skupinu, R^3 , R^4 , Ar a Het ma-
jú význam uvedený v nároku 1, sa dehydratuje, produkt sa izoluje
a prípadne sa prevedie na soľ s anorganickou alebo organickou
kyselinou.

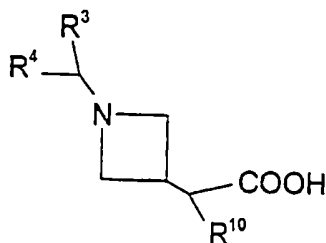
15. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde R znamená skupinu $C=C(R^5)SO_2R^6$ alebo $C=C(R^7)SO_2alk$, v y -
z n a č u j ú c i s a t ý m, že $R^3CH(Br)R^4$ reaguje
s derivátom všeobecného vzorca :



v ktorom buď R^a znamená skupinu Ar alebo Het a R^b znamená atóm
vodíka alebo alkylovú skupinu, alebo R^a znamená alkylovú skupinu
a R^b znamená cykloalkylovú, heterocykloalkylovú alebo heterocyk-
lenylovú skupinu prípadne substituovanú skupinou -CSO-fenyl, R^c

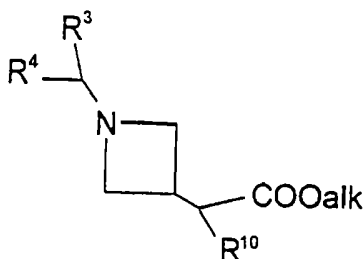
znamená atóm vodíka alebo acetylovú skupinu, R^3 , R^4 , Ar a Het majú význam uvedený v nároku 1, produkt sa izoluje a prípadne sa prevedie na soľ s anorganickou alebo organickou kyselinou.

16. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde R znamená skupinu CR^1R^2 , kde R^1 znamená atóm vodíka a R^2 znamená skupinu $C(R^8)(R^9)(R^{10})$, v ktorej R^8 znamená atóm vodíka, R^9 znamená skupinu $-CO-NR^{26}R^{27}$ a R^{10} znamená skupinu Ar alebo Het, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že amín $HNR^{26}R^{27}$, kde R^{26} a R^{27} majú význam uvedený v nároku 1, reaguje s kyselinou všeobecného vzorca:



kde R^3 , R^4 a R^{10} majú rovnaké významy ako v nároku 1, produkt sa izoluje a prípadne sa prevedie na soľ s anorganickou alebo organickou kyselinou.

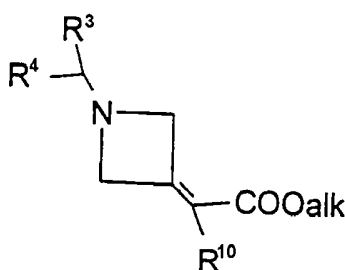
17. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde R znamená skupinu CR^1R^2 , kde R^1 znamená atóm vodíka a R^2 znamená skupinu $C(R^8)(R^9)(R^{10})$, v ktorej R^8 znamená atóm vodíka, R^9 znamená skupinu $-COOH$ a R^{10} znamená skupinu Ar alebo Het, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zodpovedajúci ester všeobecného vzorca:



kde R^3 , R^4 a R^{10} majú rovnaké významy ako v nároku 1 a alk znamená alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka, s priamym ale-

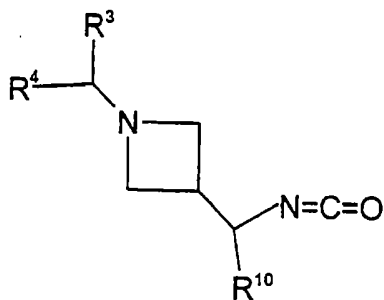
bo rozvetveným reťazcom, sa hydrolyzuje, produkt sa izoluje a prípadne sa prevedie na soľ s anorganickou alebo organickou kyselinou.

18. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde R znamená skupinu CR^1R^2 , kde R^1 znamená atóm vodíka a R^2 znamená skupinu $C(R^8)(R^9)(R^{10})$, v ktorej R^8 znamená atóm vodíka, R^9 znamená skupinu $-COOalk$ alebo $-CH_2OH$ a R^{10} znamená skupinu Ar alebo Het, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa zlúčenina všeobecného vzorca:



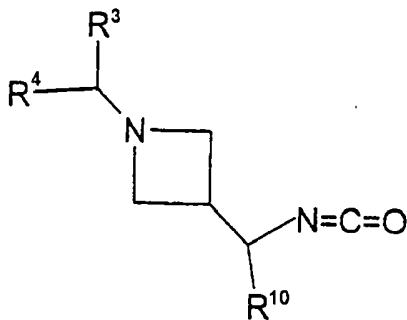
kde R^3 , R^4 a R^{10} majú rovnaké významy ako v nároku 1 a alk znamená alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka, s priamym alebo rozvetveným reťazcom, redukuje, produkt sa izoluje a prípadne sa prevedie na soľ s anorganickou alebo organickou kyselinou.

19. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde R znamená skupinu CR^1R^2 , kde R^1 znamená atóm vodíka a R^2 znamená skupinu $C(R^8)(R^9)(R^{10})$, v ktorej R^8 znamená atóm vodíka, R^9 znamená skupinu $-NHCOOalk$ a R^{10} znamená skupinu Ar alebo Het, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa alkohol $alkOH$, kde alk znamená alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka, s priamym alebo rozvetveným reťazcom, nechá reagovať s derivátom všeobecného vzorca:



kde R^3 , R^4 a R^{10} majú rovnaké významy ako v nároku 1, produkt sa izoluje a prípadne prevedie na soľ s anorganickou alebo organickou kyselinou.

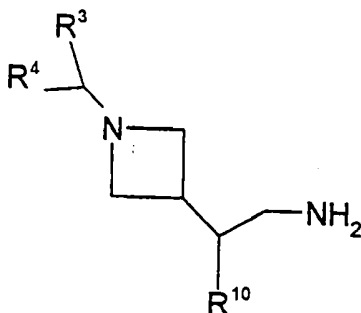
20. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde R znamená skupinu CR^1R^2 , kde R^1 znamená atóm vodíka a R^2 znamená skupinu $C(R^8)(R^9)(R^{10})$, v ktorej R^8 znamená atóm vodíka, R^9 znamená skupinu $-NHCONHalk$ a R^{10} znamená skupinu Ar alebo alebo Het, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa amín $alkNH_2$, kde alk znamená alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka, s priamym alebo rozvetveným reťazcom, nechá reagovať s derivátom všeobecného vzorca :



kde R^3 , R^4 a R^{10} majú rovnaké významy ako v nároku 1, produkt sa izoluje a prípadne sa prevedie na soľ s anorganickou alebo organickou kyselinou.

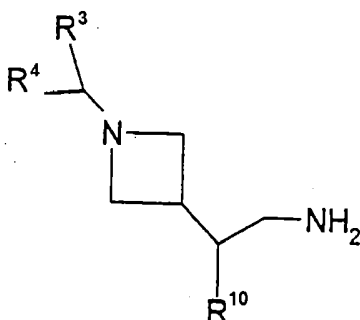
21. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde R znamená skupinu CR^1R^2 , kde R^1 znamená atóm vodíka a R^2 znamená skupinu $C(R^8)(R^9)(R^{10})$, v ktorej R^8 znamená atóm vodíka, R^9 znamená skupinu $-CH_2-NHR^{28}$, R^{28} znamená skupinu $-CH_2-alk$ alebo

benzylovú skupinu a R^{10} znamená skupinu Ar alebo Het, v y z n a -
č u j ú c i s a t ý m, že sa nechá reagovať derivát
všeobecného vzorca:



kde R^3 , R^4 a R^{10} majú rovnaké významy ako v nároku 1, s aldehydom
všeobecného vzorca $R^d\text{CHO}$, kde R^d znamená skupinu $-\text{CH}_2\text{-alk}$ alebo
benzylovú skupinu a alk znamená alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až
6 atómov uhlíka, s priamym alebo rozvetveným reťazcom, produkt
sa izoluje a prípadne sa prevedie na soľ s anorganickou alebo
organickou kyselinou.

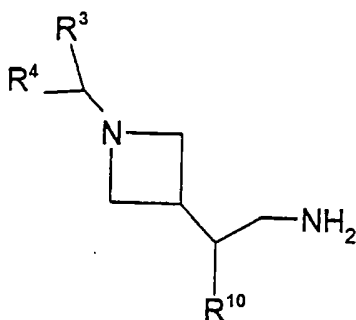
22. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I podľa nároku
1, kde R znamená skupinu CR^1R^2 , kde R^1 znamená atóm vodíka a R^2
znamená skupinu $\text{C}(\text{R}^8)(\text{R}^9)(\text{R}^{10})$, v ktorej R^8 znamená atóm vodíka,
 R^9 znamená skupinu $-\text{CH}_2\text{-NHR}^{28}$, R^{28} znamená skupinu $-\text{SO}_2\text{-alk}$ a R^{10}
znamená skupinu Ar alebo Het, v y z n a č u j ú c i s a t ý m,
že sa nechá reagovať amín všeobecného vzorca:



kde R^3 , R^4 a R^{10} majú rovnaké významy ako v nároku 1, s derivátom
všeobecného vzorca ClSO_2R^e , kde R^e znamená alkylovú skupinu obsa-
hujúcu 1 až 6 atómov uhlíka, s priamym alebo rozvetveným reťaz-
com, produkt sa izoluje a prípadne sa prevedie na soľ s anorga-

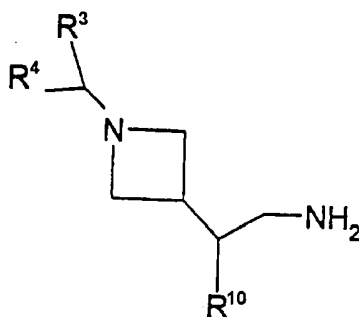
nickou alebo organickou kyselinou.

23. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde R znamená skupinu CR^1R^2 , kde R^1 znamená atóm vodíka a R^2 znamená skupinu $C(R^8)(R^9)(R^{10})$ v ktorej R^8 znamená atóm vodíka, R^9 znamená skupinu $-CH_2-NHR^{28}$, R^{28} znamená skupinu $-CO-NHalk$ a R^{10} znamená skupinu Ar alebo Het, v y z n a č ú j ú c i s a t ý m, že sa nechá reagovať derivát všeobecného vzorca:



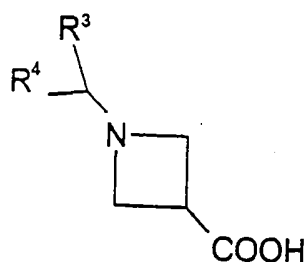
kde R^3 , R^4 a R^{10} majú rovnaké významy ako v nároku 1, s derivátom R^fNCO , kde R^f znamená alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka, s priamym alebo rozvetveným reťazcom, produkt sa izoluje a prípadne sa prevedie na soľ s anorganickou alebo organickou kyselinou.

24. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde R znamená skupinu CR^1R^2 , kde R^1 znamená atóm vodíka a R^2 znamená skupinu $C(R^8)(R^9)(R^{10})$ v ktorej R^8 znamená atóm vodíka, R^9 znamená skupinu $-CH_2-NHR^{28}$, R^{28} znamená skupinu $-CO-alk$, cykloalkylalkylkarbonylovú skupinu, cykloalkylkarbonylovú skupinu alebo skupinu $-CO-(CH_2)_nOH$ a R^{10} znamená skupinu Ar alebo Het, v y z n a č ú j ú c i s a t ý m, že sa nechá reagovať derivát všeobecného vzorca:



kde R^3 , R^4 a R^{10} majú rovnaké významy ako v nároku 1, s kyselinou HOOCR^9 , kde R^9 znamená alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka, s priamym alebo rozvetveným reťazcom, cykloalkylalkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 10 atómov uhlíka v cykloalkylovej časti a 1 až 6 atómov uhlíka v alkylovej časti, pričom alkylová časť je s priamym alebo rozvetveným reťazcom, cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 10 atómov uhlíka alebo skupinu $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ a n je rovné 1, 2 alebo 3, produkt sa izoluje a prípadne sa prevedie na soľ s anorganickou alebo organickou kyselinou.

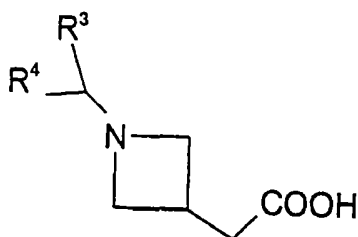
25. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde R znamená skupinu CR^1R^2 , kde R^1 znamená atóm vodíka a R^2 znamená skupinu $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa nechá reagovať amín všeobecného vzorca $\text{HNR}^{13}\text{R}^{14}$, kde R^{13} a R^{14} majú rovnaké významy ako v nároku 1, s derivátom všeobecného vzorca:



kde R^3 a R^4 majú rovnaké významy ako vo všeobecnom vzorci I, produkt sa izoluje a prípadne sa prevedie na soľ s anorganickou alebo organickou kyselinou.

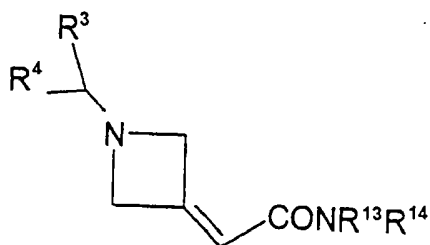
26. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I podľa nároku

1, kde R znamená skupinu CR^1R^2 , kde R^1 znamená atóm vodíka a R^2 znamená skupinu $-\text{CH}_2-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa amín všeobecného vzorca $\text{HNR}^{13}\text{R}^{14}$, kde R^{13} a R^{14} majú rovnaké významy ako v nároku 1, nechá reagovať s derivátom všeobecného vzorca:



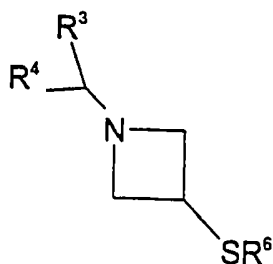
kde R^3 a R^4 majú rovnaké významy ako v nároku 1, produkt sa izoluje a prípadne sa prevedie na soľ s anorganickou alebo organickou kyselinou.

27. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde R znamená skupinu CR^1R^2 , kde R^1 znamená atóm vodíka a R^2 znamená skupinu $-\text{CH}_2-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa derivát všeobecného vzorca:



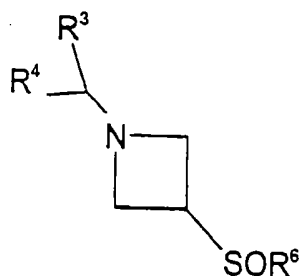
kde R^3 , R^4 , R^{13} a R^{14} majú rovnaké významy ako v nároku 1, redukuje, produkt sa izoluje a prípadne sa prevedie na soľ s anorganickou alebo organickou kyselinou.

28. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde R znamená skupinu CR^1R^2 , kde R^1 znamená atóm vodíka a R^2 znamená skupinu $-\text{SOR}^6$, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa derivát všeobecného vzorca:



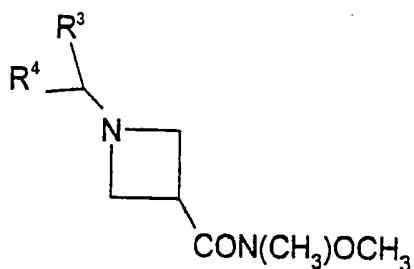
kde R^3 , R^4 a R^6 majú rovnaké významy ako v nároku 1, oxiduje, produkt sa izoluje a prípadne sa prevedie na soľ s anorganickou alebo organickou kyselinou.

29. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde R znamená skupinu CR^1R^2 , kde R^1 znamená atóm vodíka a R^2 znamená skupinu $-SO_2R^6$, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa derivát všeobecného vzorca:



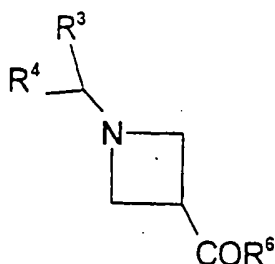
kde R^3 , R^4 a R^6 majú rovnaké významy ako v nároku 1, oxiduje, produkt sa izoluje a prípadne sa prevedie na soľ s anorganickou alebo organickou kyselinou.

30. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde R znamená skupinu CR^1R^2 , kde R^1 znamená atóm vodíka a R^2 znamená skupinu $-COR^6$ alebo $-CO$ -cykloalkyl, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa derivát všeobecného vzorca:



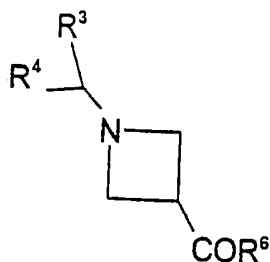
kde R^3 a R^4 majú rovnaké významy ako v nároku 1, nechá reagovať s derivátom všeobecného vzorca $R^h\text{MgBr}$, kde R^h má rovnaký význam ako R^6 v nároku 1 alebo ešte predstavuje cykloalkylovú skupinu s 3 až 10 atómami uhlíka, produkt sa izoluje a prípadne sa prevedie na soľ s anorganickou alebo organickou kyselinou.

31. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde R znamená skupinu CR^1R^2 , kde R^1 znamená atóm vodíka a R^2 znamená skupinu $-\text{C}(\text{OH})(\text{R}^6)(\text{R}^{12})$ alebo $-\text{C}(\text{OH})(\text{R}^6)(\text{alkyl})$, v y z - n a č u j ú c i s a t ý m, že sa derivát všeobecného vzorca:



kde R^3 , R^4 a R^6 majú rovnaké významy ako v nároku 1, nechá reagovať s derivátom všeobecného vzorca R^iMgBr , kde R^i má rovnaký význam ako R^{12} v nároku 1, alebo ešte predstavuje alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka s priamym alebo rozvetveným reťazcom, produkt sa izoluje a prípadne sa prevedie na soľ s anorganickou alebo organickou kyselinou.

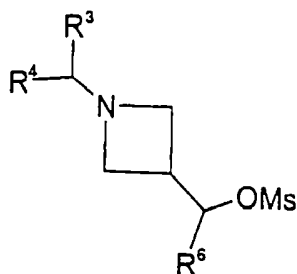
32. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde R znamená skupinu CR^1R^2 , kde R^1 znamená atóm vodíka a R^2 znamená skupinu $-\text{C}(=\text{NOalk})\text{R}^6$ alebo $-\text{C}(=\text{NO}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2)\text{R}^6$, v y - z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa derivát všeobecného vzorca:



kde R^3 , R^4 a R^6 majú rovnaké významy ako v nároku 1, nechá rea-

govat' s derivátom všeobecného vzorca R^jONH_2 , kde R^j predstavuje alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka s priamym alebo rozvetveným reťazcom, alebo skupinu $-CH_2-CH=CH_2$, produkt sa izoluje a prípadne sa prevedie na soľ s anorganickou alebo organickou kyselinou.

33. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde R znamená skupinu CR^1R^2 , kde R^1 znamená atóm vodíka a R^2 znamená skupinu $-CH(R^6)NR^{31}R^{32}$, R^{31} a R^{32} znamená atóm vodíka, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa nechá reagovať vodný amoniak s derivátom všeobecného vzorca:



kde R^3 , R^4 a R^6 majú rovnaké významy ako v nároku 1 a Ms znamená metylsulfonyloxylovú skupinu, produkt sa izoluje a prípadne sa prevedie na soľ s anorganickou alebo organickou kyselinou.

34. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde R znamená skupinu CR^1R^2 , kde R^1 znamená atóm vodíka a R^2 znamená skupinu $-CH(R^6)NR^{31}R^{32}$, R^{31} znamená atóm vodíka a R^{32} znamená alkylovú skupinu, skupinu Ar alebo $-alk-Ar$, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa nechá reagovať halogenid $HalR^{31}$ so zodpovedajúcou zlúčeninou všeobecného vzorca I, kde R znamená skupinu CR^1R^2 , kde R^1 znamená atóm vodíka a R^2 znamená skupinu $-CH(R^6)NR^{31}R^{32}$, R^{31} a R^{32} znamenajú atóm vodíka, produkt sa izoluje a prípadne sa prevedie na soľ s anorganickou alebo organickou kyselinou.

35. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde R znamená skupinu CR^1R^2 , kde R^1 znamená atóm vodíka a R^2

znamená skupinu $-\text{CH}(\text{R}^6)\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$, R^{31} a R^{32} znamenajú alkylovú skupinu, skupinu Ar alebo $-\text{alk}-\text{Ar}$, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa nechá reagovať halogenid HalR^{32} so zodpovedajúcou zlúčeninou všeobecného vzorca I, kde R znamená skupinu CR^1R^2 , kde R^1 znamená atóm vodíka a R^2 znamená skupinu $-\text{CH}(\text{R}^6)\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$, R^{31} znamená atóm vodíka a R^{32} znamená alkylovú skupinu, skupinu Ar alebo $-\text{alk}-\text{Ar}$, produkt sa izoluje a prípadne sa prevedie na soľ s anorganickou alebo organickou kyselinou.

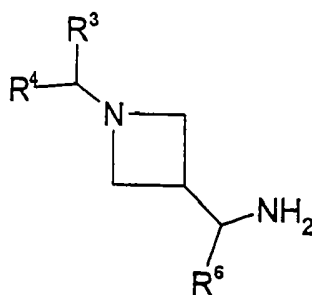
36. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde R znamená skupinu CR^1R^2 , kde R^1 znamená atóm vodíka a R^2 znamená skupinu $-\text{CH}(\text{R}^6)\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$, R^{31} znamená atóm vodíka a R^{32} znamená alkylovú skupinu obsahujúcu 2 až 6 atómov uhlíka alebo alkylarylovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa nechá reagovať aldehyd všeobecného vzorca R^aCHO , kde R^a znamená alkylovú skupinu alebo skupinu $-\text{alk}-\text{Ar}$, so zodpovedajúcou zlúčeninou všeobecného vzorca I, kde R znamená skupinu CR^1R^2 , kde R^1 znamená atóm vodíka a R^2 znamená skupinu $-\text{CH}(\text{R}^6)\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$, R^{31} a R^{32} znamenajú atómy vodíka, produkt sa izoluje a prípadne sa prevedie na soľ s anorganickou alebo organickou kyselinou.

37. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde R znamená skupinu CR^1R^2 , kde R^1 znamená atóm vodíka a R^2 znamená skupinu $-\text{CH}(\text{R}^6)\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$, R^{31} znamená alkylovú skupinu, skupinu Ar alebo skupinu $-\text{alk}-\text{Ar}$ a R^{32} znamená alkylovú skupinu obsahujúcu 2 až 6 atómov uhlíka alebo alkylarylovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa nechá reagovať aldehyd všeobecného vzorca R^aCHO , kde R^a znamená alkylovú skupinu alebo skupinu $-\text{alk}-\text{Ar}$, so zodpovedajúcou zlúčeninou všeobecného vzorca I, kde R znamená skupinu CR^1R^2 , kde R^1 znamená atóm vodíka a R^2 znamená skupinu $-\text{CH}(\text{R}^6)\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$, R^{31} znamená atóm vodíka a R^{32} znamená alkylovú skupinu, skupinu Ar alebo skupinu $-\text{alk}-\text{Ar}$, produkt sa izoluje a prípadne sa prevedie na soľ s anorganickou alebo organickou

kyselinou.

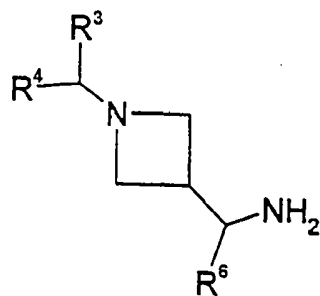
38. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde R znamená skupinu CR^1R^2 , kde R^1 znamená atóm vodíka a R^2 znamená skupinu $-CH(R^6)NR^{31}R^{32}$, R^{31} a R^{32} tvoria s atómom dusíka, ku ktorému sú viazané, heterocyklus, vybraný zo súboru, ktorý tvorí aziridiny, azetidiny, pyrrolidiny a piperidiny, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa nechá reagovať dihalogenid všeobecného vzorca $Hal-(2-5C)alk-Hal$ so zodpovedajúcou zlúčeninou všeobecného vzorca I, kde R znamená skupinu CR^1R^2 , kde R^1 znamená atóm vodíka a R^2 znamená skupinu $-CH(R^6)NR^{31}R^{32}$, R^{31} a R^{32} znamenajú atóm vodíka, produkt sa izoluje a prípadne sa prevedie na soľ s anorganickou alebo organickou kyselinou.

39. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde R znamená skupinu CR^1R^2 , kde R^1 znamená atóm vodíka a R^2 znamená skupinu $-CH(R^6)NHSO_2alk$, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa derivát všeobecného vzorca:



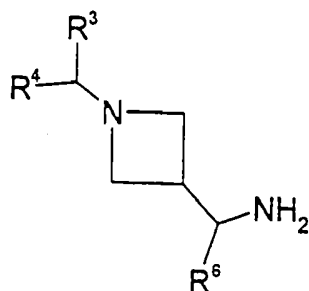
kde R^3 , R^4 a R^6 majú rovnaké významy ako v nároku 1, nechá reagovať s derivátom všeobecného vzorca $ClSO_2alk$, kde alk predstavuje alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka s priamym alebo rozvetveným reťazcom, produkt sa izoluje a prípadne sa prevedie na soľ s anorganickou alebo organickou kyselinou.

40. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde R znamená skupinu CR^1R^2 , kde R^1 znamená atóm vodíka a R^2 znamená skupinu $-CH(R^6)NHCONHalk$, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa derivát všeobecného vzorca:



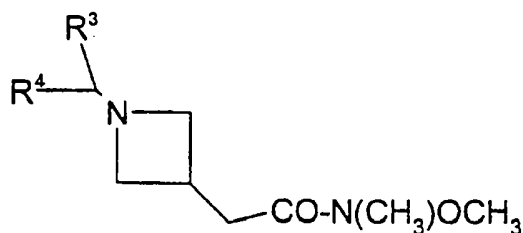
kde R^3 , R^4 a R^6 majú rovnaké významy ako v nároku 1, nechá reagovať s derivátom všeobecného vzorca alkNCO , kde alk predstavuje alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka s priamym alebo rozvetveným reťazcom, produkt sa izoluje a prípadne sa prevedie na soľ s anorganickou alebo organickou kyselinou.

41. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde R znamená skupinu CR^1R^2 , kde R^1 znamená atóm vodíka a R^2 znamená skupinu $-\text{CH}(\text{R}^6)\text{NHCOR}^{31}$, v y z n á ě u j ú c i s a t ý m, že sa derivát všeobecného vzorca:



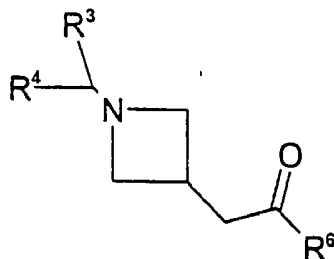
kde R^3 , R^4 a R^6 majú rovnaké významy ako v nároku 1, nechá reagovať s derivátom všeobecného vzorca R^{31}COOH , kde R^{31} má rovnaký význam ako v nároku 1, produkt sa izoluje a prípadne sa prevedie na soľ s anorganickou alebo organickou kyselinou.

42. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde R znamená skupinu CR^1R^2 , kde R^1 znamená atóm vodíka a R^2 znamená skupinu $-\text{CH}_2\text{COR}^6$, v y z n á ě u j ú c i s a t ý m, že sa derivát všeobecného vzorca:



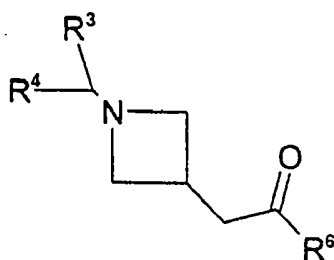
kde R^3 a R^4 majú rovnaké významy ako v nároku 1, nechá reagovať s derivátom všeobecného vzorca $R^6\text{MgBr}$, kde R^6 má rovnaký význam ako v nároku 1, produkt sa izoluje a prípadne sa prevedie na soľ s anorganickou alebo organickou kyselinou.

43. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde R znamená skupinu CR^1R^2 , kde R^1 znamená atóm vodíka a R^2 znamená skupinu $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{R}^6)-\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa derivát všeobecného vzorca:



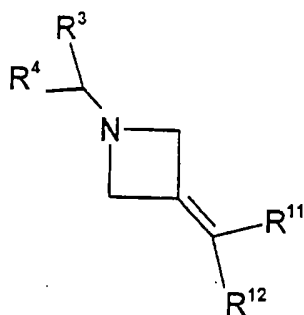
kde R^3 a R^4 majú rovnaké významy ako v nároku 1, nechá reagovať s derivátom všeobecného vzorca $\text{HNR}^{31}\text{R}^{32}$, kde R^{31} a R^{32} majú rovnaké významy ako v nároku 1, produkt sa izoluje a prípadne sa prevedie na soľ s anorganickou alebo organickou kyselinou.

44. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde R znamená skupinu CR^1R^2 , kde R^1 znamená atóm vodíka a R^2 znamená skupinu $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{NOalk})\text{R}^6$, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa derivát všeobecného vzorca:



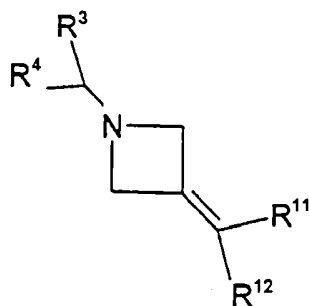
kde R^3 a R^4 majú rovnaké významy ako v nároku 1, nechá reagovať s derivátom všeobecného vzorca alkONH_2 , kde alk znamená alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka, s priamym alebo rozvetveným reťazcom, produkt sa izoluje a prípadne sa prevedie na soľ s anorganickou alebo organickou kyselinou.

45. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde R znamená skupinu CR^1R^2 , kde R^1 znamená kyanoskupinu a R^2 znamená skupinu $-\text{C}(\text{R}^8)(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$, kde R^8 znamená atóm vodíka, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa derivát všeobecného vzorca:



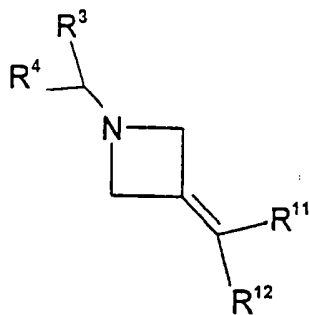
kde R^3 , R^4 , R^{11} a R^{12} majú rovnaké významy ako v nároku 1, nechá reagovať s kyanidom sodným, produkt sa izoluje a prípadne sa prevedie na soľ s anorganickou alebo organickou kyselinou.

46. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde R znamená skupinu CR^1R^2 , kde R^1 znamená skupinu $-\text{S-alk-NR}^{16}\text{R}^{17}$ a R^2 znamená skupinu $-\text{C}(\text{R}^8)(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$, kde R^8 znamená atóm vodíka, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa derivát všeobecného vzorca:



kde R^3 , R^4 , R^{11} a R^{12} majú rovnaké významy ako v nároku 1, nechá reagovať s derivátom všeobecného vzorca $HS-alk-NR^{16}R^{17}$, kde alk znamená alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka s priamym alebo rozvetveným reťazcom a R^{16} a R^{17} majú rovnaké významy ako v nároku 1, produkt sa izoluje a prípadne sa prevedie na soľ s anorganickou alebo organickou kyselinou.

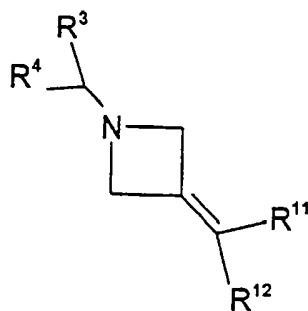
47. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde R znamená skupinu CR^1R^2 , kde R^1 znamená skupinu $-NHR^{15}$ a R^2 znamená skupinu $-C(R^8)(R^{11})(R^{12})$, kde R^8 znamená atóm vodíka, vyznačujúci sa tým, že sa derivát všeobecného vzorca:



kde R^3 , R^4 , R^{11} a R^{12} majú rovnaké významy ako v nároku 1, nechá reagovať s derivátom H_2NR^{15} , kde R^{15} má rovnaký význam ako v nároku 1, produkt sa izoluje a prípadne sa prevedie na soľ s anorganickou alebo organickou kyselinou.

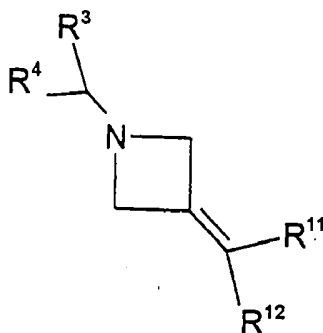
48. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde R znamená skupinu CR^1R^2 , kde R^1 znamená alkylovú skupinu a R^2 znamená skupinu $-C(R^8)(R^{11})(R^{12})$, kde R^8 znamená atóm vodíka,

v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa derivát všeobecného vzorca:



kde R^3 , R^4 , R^{11} a R^{12} majú rovnaké významy ako v nároku 1, nechá reagovať s derivátom všeobecného vzorca alkMHal , kde alk znamená alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka s priamym alebo rozvetveným reťazcom, M znamená kov, produkt sa izoluje a prípadne sa prevedie na soľ s anorganickou alebo organickou kyselinou.

49. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde R znamená skupinu CR^1R^2 , kde R^1 znamená skupinu $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$ a R^2 znamená skupinu $-\text{C}(\text{R}^8)(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$, kde R^8 znamená atóm vodíka, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa derivát všeobecného vzorca:



kde R^3 , R^4 , R^{11} a R^{12} majú rovnaké významy ako v nároku 1, nechá reagovať s derivátom $\text{HNR}^{20}\text{R}^{21}$, kde $\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$ má rovnaké významy ako v nároku 1, produkt sa izoluje a prípadne sa prevedie na soľ s anorganickou alebo organickou kyselinou.

50. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I podľa nároku

1, kde R znamená skupinu CR^1R^2 , kde R^1 znamená skupinu $-alkNR^{18}R^{19}$, R^{18} a R^{19} znamenajú atómy vodíka, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa zodpovedajúca zlúčenina všeobecného vzorca I, kde R^1 znamená kyanoskupinu, redukuje, produkt sa izoluje a prípadne sa prevedie na soľ s anorganickou alebo organickou kyselinou.

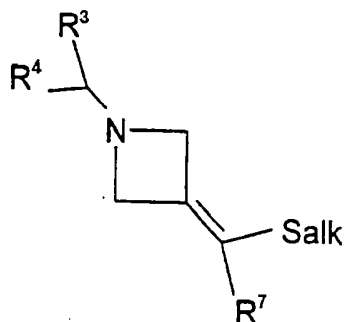
51. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde R znamená skupinu CR^1R^2 , kde R^1 znamená skupinu $-alkNR^{18}R^{19}$, R^{18} znamená atóm vodíka a R^{19} znamená alkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, cykloalkylkarbonyl, skupinu $-SO_2alk$, $-CO-NHalk$ alebo $-COOalk$, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa halogenid všeobecného vzorca $HalR^{19}$, kde Hal znamená halogén, nechá reagovať so zodpovedajúcou zlúčeninou všeobecného vzorca I, kde R znamená skupinu CR^1R^2 , kde R^1 znamená skupinu $-alkR^{18}R^{19}$, kde R^{18} a R^{19} znamenajú atóm vodíka, produkt sa izoluje a prípadne sa prevedie na soľ s anorganickou alebo organickou kyselinou.

52. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde R znamená skupinu CR^1R^2 , kde R^1 znamená skupinu $-alkNR^{18}R^{19}$, R^{18} znamená alkylovú skupinu a R^{19} znamená alkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, cykloalkylkarbonyl, skupinu $-SO_2alk$, $-CO-NHalk$ alebo $-COOalk$, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa alkylhalogenid nechá reagovať so zodpovedajúcou zlúčeninou všeobecného vzorca I, kde R znamená skupinu CR^1R^2 , kde R^1 znamená skupinu $-alkNR^{18}R^{19}$, kde R^{18} znamená atóm vodíka a R^{19} znamená alkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, cykloalkylkarbonyl, skupinu $-SO_2alk$, $-CO-NHalk$ alebo $-COOalk$, produkt sa izoluje a prípadne sa prevedie na soľ s anorganickou alebo organickou kyselinou.

53. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde R znamená skupinu CR^1R^2 , kde buď R^1 znamená atóm vodíka a R^2 znamená skupinu $-C(R^8)(R^9)(R^{10})$ alebo $-C(R^8)(R^{11})(R^{12})$, alebo R^1 znamená alkylovú skupinu, skupinu NHR^{15} , kyanoskupinu, skupinu $-S-alk-NR^{16}R^{17}$, $-alk-NR^{18}R^{19}$ alebo $-NR^{20}R^{21}$ a R^2 znamená skupinu

$-C(R^8)(R^{11})(R^{12})$ a R^8 znamená alkylovú skupinu, v y z n a č u - j ú c i s a t ý m, že sa zodpovedajúca zlúčenina všeobecného vzorca I, kde R^8 znamená atóm vodíka alkyluje, produkt sa izoluje a prípadne sa prevedie na soľ s anorganickou alebo organickou kyselinou.

54. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde R znamená skupinu $-C=C(R^7)SO_2alk$, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa derivát všeobecného vzorca:



kde R^3 , R^4 a R^7 majú rovnaké významy ako v nároku 1 a alk znamená alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka s priamym alebo rozvetveným reťazcom oxiduje a produkt sa izoluje a prípadne sa prevedie na soľ s anorganickou alebo organickou kyselinou.

55. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde R znamená skupinu CR^1R^2 , kde R^1 znamená atóm vodíka a R^2 znamená skupinu $-CH(R^6)NR^{31}R^{32}$, R^{31} znamená atóm vodíka a R^{32} znamená alkylovú skupinu, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa zodpovedajúca zlúčenina všeobecného vzorca I, kde R znamená skupinu CR^1R^2 , kde R^1 znamená atóm vodíka a R^2 znamená skupinu $-CO-R^6$, nechá reagovať s amínom všeobecného vzorca $HNR^{31}R^{32}$, kde R^{31} je atóm vodíka a R^{32} je alkylová skupina, produkt sa izoluje a prípadne sa prevedie na soľ s anorganickou alebo organickou kyselinou.

56. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje ako aktívnu zložku aspoň jednu zlúčeninu

všeobecného vzorca I podľa nárokov 1 až 11.