

(19)



(10) **LT 3369 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patent numeris: **3369**

(51) Int.Cl.⁵: **C07D 205/08,
A61K 31/33,
A61K 31/395,
A61K 31/435**

(21) Paraiškos numeris: **IP261**

(22) Paraiškos padavimo data: **1992 12 29**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1994 10 25**

(45) Patent paskelbimo data: **1995 08 25**

(72) Išradėjas:

**Derek H.R. Barton, US
Cesar Colon, US
Junning Lee, US
Chou-Hong Tann, US
Timothy McAllister, US
Tiruvettipuram K. Thiruvengadam, US
Ronald Breslow, US
Wayne Vaccaro, US
Sundeep Dugar, US
John W. Clader, US
Duane A. Burnett, US**

(73) Patent savininkas:

**SCHERING CORPORATION, 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033,
US**

(74) Patentinis patikėtinis:

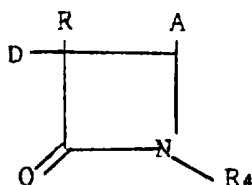
Reda Žabollėnė, 7, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Pakeisti beta-laktamo junginiai, naudojami kaip hipocholesteroleminiai agentai ir jų gavimo būdas

(57) Referatas:

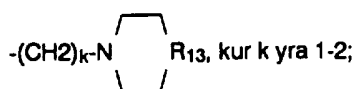
Nauji junginiai, kurių formulė



I

kurioje

A yra $-\text{CH}=\text{CH}-\text{B}$; $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{B}$; $-(\text{CH}_2)_p-\text{X}-\text{B}$, kur p yra 0-2 ir X yra jungtis, $-\text{NH}-$ ar $-\text{S}(\text{O})_{0-2}$; pasirinktinai pakeistas heteroarilas arba benzokondensuotas heteroarilas; $-\text{C}(\text{O})-\text{B}$; arba



D yra $\text{B}'-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})-$, kur m yra 1-5; $\text{B}'-(\text{CH}_2)_q-$, kur q yra 2-6; $\text{B}'-(\text{CH}_2)_e-\text{Z}-(\text{CH}_2)_z-$, kur Z yra $-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})-$ -fenilas, $-\text{NR}_e-$ arba $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$, e yra 0-5 o r yra 1-5 su ta sąlyga, kad e ir r suma yra 1-6; $\text{B}'-(\text{alkenilas})-$; $\text{B}'-(\text{alkadienilas})-$; $\text{B}'-(\text{CH}_2)_t-\text{Z}-(\text{alkenilas})$, kur t yra 0-3, su ta sąlyga, kad t ir anglies atomų alkenileno grandinėje suma yra 2-6; $\text{B}'-(\text{CH}_2)_f-\text{V}-(\text{CH}_2)_g-$, kur V yra cikloalkilenas, f yra 1-5, o g yra 0-5 su ta sąlyga, kad f ir g suma yra 1-6; $\text{B}'-(\text{CH}_2)_a-\text{Z}-(\text{CH}_2)_b-\text{V}-(\text{CH}_2)_d-$, kur a, b ir d yra 0-6 su ta sąlyga, kad a, b ir d suma yra 0-6; $\text{T}-(\text{CH}_2)_s-$, kur T yra cikloalkilas, o s yra 1-6; naftimetilas ar pasirinktinai pakeistas heteroarilimetilas;

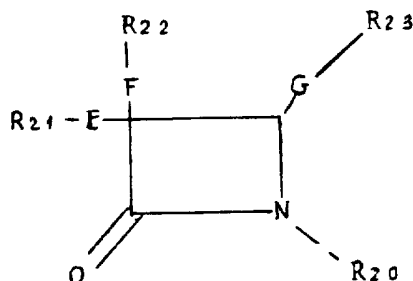
B yra pasirinktinai pakeistas fenilas;

B' yra naftilas, pasirinktinai pakeistas heteroarilas arba pasirinktinai pakeistas fenilas;

R yra vandenilis, fluoras, alkilas, alkenilas, alkinilas arba $\text{B}-(\text{CH}_2)_h-$, kur h yra 0-3;

R_4 yra pasirinktinai pakeistas fenilas, indanilas, benzofuranilas, tetrahidronaftilas, piridilas, pirizinilas, pirimidinilas ar chinolilas;

yra atskleisti, o taip pat jų panaudojimas hipocholesteroleminiais agentais; II formulės junginių panaudojimo būdas



II

kurioje

R_{20} yra pasirinktinai pakeistas fenilas, pasirinktinai pakeistas naftilas, pasirinktinai pakeistas heteroarilas ar pasirinktinai pakeistas benzokondensuotas heteroarilas,

R_{21} , R_{22} ir R_{23} yra nepriklausomai pasirinkti iš H ar R_{20} ;

E, F ir G nepriklausomai yra jungtis; cikloalkilenas, alkenilas; alkenilenas; alkinilenas; pakeista alkileno, alkenileno ar alkinileno grandinė, įterpta alkileno, alkenileno ar alkinileno grandinė; arba įterpta alkileno, alkenileno arba alkinileno grandinė, pakeista vienu ar daugiau pakaitalų; arba viena iš $\text{R}_{21}-\text{E}$ ir $\text{R}_{22}-\text{F}$ yra pasirinkta iš grupės, susidedančios iš halogeno, OH, alkoksi, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_5$, $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, $-\text{SH}$ ar $-\text{S}(\text{alkilas})$;

R_5 yra alkilas, fenilas, R_{14} -fenilas, benzilas ar R_{14} -benzilas;

R_{10} ir R_{11} yra nepriklausomai pasirinkti iš H ir žemesnio alkilo, arba farmaciškai tinkama druska iš jų, farmaciškai tinkamame nešiklyje, kaip hipocholesteroleminis agentas yra taip pat atskleistas.

Šis išradimas priklauso pakeistiems β -laktamams, naudojamiems kaip hipocholesteroleminiai agentai aterosklerozės gydymui ir prevencijai ir β -laktamų gavimo būdui.

5

Aterosklerotinė koronarinė širdies liga Vakarų pasaulyje yra pagrindinė mirties ir širdies-kraujagyslių susirgimų priežastis. Į aterosklerotinės koronarinės širdies ligos rizikos faktorių grupę įeina padidintas spaudimas, cukrinis diabetas, paveldimumas, vyriška lytis, rūkymas ir cholesterolinas serume. Viso cholesterolino lygis, viršijantis 225-250 mg/dl, susijęs su žymiu rizikos laipsnio padidėjimu.

10

Cholesterolio esteriai yra svarbiausias aterosklerotinių pažeidimų komponentas ir svarbiausia cholesterolino kaupimo forma yra arterijos sienelės ląstelėse. Cholesterolio esterių susidarymas yra taip pat svarbiausia maistinio cholesterolino absorbcijos žarnyne proceso dalis. Vidinė cholesterolino esterifikacija ląstelėse katalizuojama fermentu acil-CoA: cholesterolino acil transferaze (ACAT, EC2.3.1.26). Taigi, slopinant ACAT, galima slopinti aterosklerotinių pažeidimų formavimosi didėjimą, sumažinti cholesterolio esterių kaupimą ir arterijų sienelėse ir blokuoti maistinio cholesterolino absorbciją žarnyne.

20

25

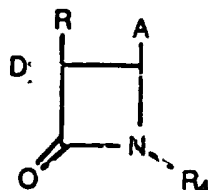
Yra aprašyta nedaug β -laktamo junginių, tinkamų cholesterolino sumažinimui ir/arba cholesterolininių pažeidimų formavimosi slopinimui žinduolių arterijos sienelėse. JAV patentas Nr. 4983597 atskleidžia N-sulfonil-2-azetodionus, kaip anticholesteroleminius agentus ir Ram ir kt. "Indian J. Chem. Sect. B 29B, "12 (1990), p. 1134-7, atskleidžia etil-4(2-oksoazetidin-4-il)fenoksi-alkanoatus kaip hipolipideminius agentus. EP Nr. 264231 publikacija atskleidžia 1-

30

35

pakeistus-4-fenil-3-(2-oksoalkilideno) -2-azetidinonus, kaip kraujo trombocitų agregacijos slopintojus.

5 Nauji hipocholesteroleminiai siūlomo išradimo junginiai yra pavaizduoti I-formule



I

kurioje A yra $-\text{CH}=\text{CH}-\text{B}$;

$-\text{C}\equiv\text{C}-\text{B}$;

10 $(\text{CH}_2)_p-\text{X}-\text{B}$, kur p yra 0,1 arba 2, o X yra jungtis, $-\text{NH}-$ arba $-\text{S}(\text{O})_{0-2}$;

heteroarilas, benzokondensuotas heteroarilas, W-pakeistas heteroarilas arba W-pakeistas benzokondensuotas heteroarilas, kur heteroarilas pasirinktas iš grupės, susidedančios iš pirolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazolino, imidazolio, tiazolilo, pirazolilo, tienilo, oksazolilo ir furanilo, o azotą turintiems heteroarilams, jų N-oksidai, ir kur

20 W yra 1-3 pakaitai prie žiedo anglies atomų, pasirinkti iš grupės, susidedančios iš žemesnio alkilo, hidroksi žemesnio alkilo, žemesnio alkoksilo, alkoksialkilo, alkoksikarbonilalkoksilo, (žemesnio alkoksiimino) žemesnio alkilo, žemesnio alkandioilo, žemesnio alkilo

25 žemesnio alkandioilo, aliloksilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, benzilo, R_{14} -benzilo, benziloksilo, R_{14} -benziloksilo, fenoksilo, R_{14} -fenoksilo, dioksolanilo, NO_2 , $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ (žemesnio alkilo)-, $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ (žemesnio alkoksilo)-, OH, halogeno, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}_5$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}_5$, $\text{R}_6\text{O}_2\text{SNH}-$, $(\text{R}_6\text{O}_2\text{S})_2\text{N}-$, -

30 $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{O}-2\text{R}_{10}$, tret-butildimetilsililoksimetilo, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{12}$ ir

$-\text{CH}_2-\text{N}$  R_{13} , ir kurioje pakaitai prie pakeistų

5 azoto atomų heteroarilo žiede, jiems esant, yra pasirinkti iš grupės, susidedančios iš žemesnio alkilo, žemesnio alkoksilo, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_5$, OH , $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ (žemesnio alkilo)-, $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ (žemesnio alkoksilo)-, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ ir $-\text{C}(\text{O})-\text{B}$; ar

10 $-(\text{CH}_2)_k-\text{N}$  R_{13} , kur k yra 1 ar 2;

D yra $\text{B}'-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})-$, kur m yra 1, 2, 3, 4 ar 5;

15 $\text{B}'-(\text{CH}_2)_q-$, kur q yra 2, 3, 4, 5 ar 6;

$\text{B}'-(\text{CH}_2)_e-\text{Z}-(\text{CH}_2)_r-$, kur Z yra $-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, fenilenas

20 $-\text{NR}_8-$ ar $-\text{S}(\text{O})_{o-2}-$, e yra 0, 1, 2, 3, 4 ar 5, ir r yra 1, 2, 3, 4 ar 5, su ta sąlyga, kad e ir r suma yra 1, 2, 3, 4, 5 ar 6;

$\text{B}'-(\text{C}_2-\text{C}_6 \text{ alkenilenas})-$; $\text{B}'-(\text{C}_4-\text{C}_6 \text{ alkadienilenas})-$;

25 $\text{B}'-(\text{CH}_2)_t-\text{Z}-(\text{C}_2-\text{C}_6 \text{ alkenilenas})-$, kur Z yra, kaip apibrėžta aukščiau, o t yra 0, 1, 2 ar 3, su ta sąlyga, kad t ir anglies atomų skaičiaus alkenileno grandinėje suma lygi 2, 3, 4, 5 ar 6;

30 $\text{B}'-(\text{CH}_2)_f-\text{V}-(\text{CH}_2)_g-$, kur C yra C_3-C_6 cikloalkilenas, f yra 1, 2, 3, 4 ar 5, o g yra 0, 1, 2, 3, 4 ar 5, su ta sąlyga, kad f ir g suma yra 1, 2, 3, 4, 5 ar 6;

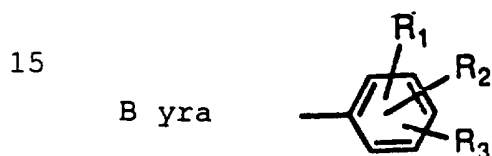
$\text{B}'-(\text{CH}_2)_t-\text{V}-(\text{C}_2-\text{C}_6 \text{ alkenilenas})$ -ar $\text{B}'-(\text{C}_2-\text{C}_6 \text{ alkenilenas})$

35

$V-(CH_2)_t-$, kur V ir t yra, kaip apibrėžta aukščiau, su ta sąlyga, kad t ir anglies atomų skaičiaus alkenileno grandinėje suma lygi 2, 3, 4, 5 ar 6;

- 5 $B'-(CH_2)_a-Z-(CH_2)_b-V-(CH_2)_d-$, kur Z ir V yra, kaip apibrėžta aukščiau, o a, b ir d yra nepriklausomai 0, 1, 2, 3, 4, 5 ar 6 su ta sąlyga, kad a, b ir d suma yra 0, 1, 2, 3, 4, 5 ar 6;

- 10 $T-(CH_2)_s-$, kur T yra 3-6 anglies atomų cikloalkilas ir S yra 1, 2, 3, 4, 5 ar 6; arba naftilmetilas, heteroarilmetilas, W-pakeistas heteroarilmetilas, kur heteroarilas ir W yra, kaip apibrėžta aukščiau;



- 20 B' yra naftilas, heteroarilas ar W-pakeistas heteroarilas, kur heteroarilas yra, kaip apibrėžta aukščiau, arba

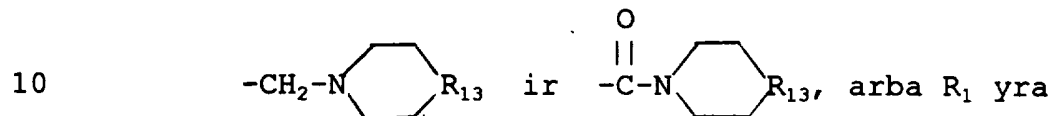


R yra vandenilis, fluoras C_1-C_{15} alkilas, C_1-C_{15} alkinilas ar $B-(CH_2)_h-$, kur h yra 0, 1, 2 ar 3;

- 30 R_1 , R_2 ir R_3 išsirinkti nepriklausomai iš grupės, susidedančios iš H, žemesnio alkilo, hidroksi žemesnio alkilo, žemesnio alkoksilo, alkoksi-alkilo, alkoksi-alkoksilo, alkoksikarbonilalkoksilo (žemesnio alkoksimino)-žemesnio alkilo, žemesnio alkandioilo, 35 žemesnio alkilo žemesnio alkandioilo, aliloksilo, $-CF_3$, $-OCF_3$ benzilo, R_{14} -benzilo, benziloksilo, R_{14} -benziloksilo, fenoksilo, R_{14} -fenoksilo, dioksolanilo,

NO_2 , $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ (žemesnio alkilo)-, $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ (žemesnio alkoksi)-,

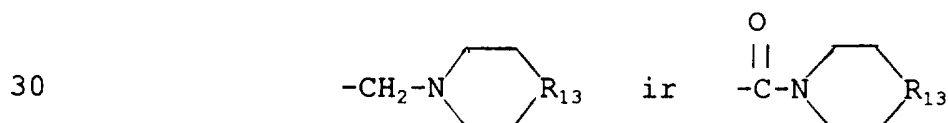
OH, o-halogeno, m-halogeno, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}_5$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}_5$,
5 $\text{R}_6\text{O}_2\text{SNH}-$, $(\text{R}_6\text{O}_2\text{S})_2\text{N}-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{O}-2\text{R}_{10}$, tert-butildimetilsililoksimetilo, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{12}$



vandenilis, o R_2 ir R_3 kartu su gretutiniais anglies atomais, prie kurių jie prijungti, sudaro dioksolanilo žiedą.

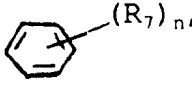
15

R_1' , R_2' ir R_3' nepriklausomai pasirinkti iš grupių, susidedančių iš H, žemesnio alkilo, hidroksi žemesnio alkilo, žemesnio alkoksilo, alkoksialkilo, alkoksi-
20 alkoksilo, alkoksi karbonilalkoksilo, (žemesnio alkoksiimino) - žemesnio alkilo, žemesnio alkandioilo, žemesnio alkilo alkanedioilo, aliloksilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, benzilo, R_{14} -benzilo, benziloksilo, R_{14} -benziloksi, fenoksi, R_{14} -fenoksi, dioksolanilo, NO_2 , $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ (žemesnio alkilo)-, $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ (žemesnio alkoksi)-, OH,
25 halogeno, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}_5$, $\text{R}_6\text{O}_2\text{SNH}-$, $(\text{R}_6\text{O}_2\text{S})_2\text{N}-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}_{10}$, tert-butildimetilsililoksimetilo, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{12}$,



arba R_1' yra vandenilis, o R_2' ir R_3' , kartu su gretutiniais anglies atomais, prie kurių jie prijungti, sudaro diosolanilo žiedą;

35

R_4 yra  kur n yra 0, 1, 2 ar 3, indanilas, benzofuranilas, benzodioksolilas, tetrahidronaftilas,
40 piridilas, pirazinilas, pirimidinilas ar chinolilas;

R_5 yra žemesnis alkilas, fenilas, R_{14} -fenilas, benzilas ar R_{14} -benzilas;

5 R_6 yra OH, žemesnis alkilas, fenilas, benzilas, R_{14} -fenilas ar R_{14} -benzilas;

10 R_7 yra žemesnis alkilas, žemesnis alkoksilas, OH, halogenas, $-NR_{10}R_{11}$, $-NHC(O)OR_5$, $-NHC(O)R_5$, NO_2 , $-CN$, $-N_3$, $-SH$, $-S(O)_{0-2}$ -(žemesnis alkilas), $-COOR_9$, $-CONR_{10}R_{11}$, $-COR_{12}$, fenoksilas, benziloksilas, $-OCF_3$, arba tert-butildimetilsililoksilas, ir kur n yra 2 ar 3, R_7 grupės gali būti tos pačios arba skirtingos;

15 R_8 yra vandenilis, žemesnis alkilas, fenilas žemesnis alkilas, ar $-C(O)R_9$;

R_9 yra H, žemesnis alkilas, fenilas ar fenilas žemesnis alkilas;

20 R_{10} ir R_{11} išrinkti nepriklausomai iš H ir žemesniojo alkilo;

R_{12} yra H, OH, alkoksilas, fenoksilas, benziloksilas,

25



$-NR_{10}R_{11}$, žemesnis alkilas, fenilas ar R_{14} -fenilas;

30

R_{13} yra $-O-$, $-CH_2-$, $-NH-$ ar $-N$ (žemesnis alkilas)-; ir

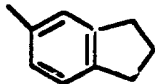
R_{14} yra 1-3 grupės, nepriklausomai išrinktos ir grupės, susidedančios iš žemesnio alkilo, žemesnio alkoksilo, $-COOH$, NO_2 , $-NR_{10}R_{11}$, OH ar halogeno;

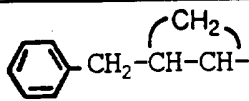
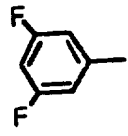
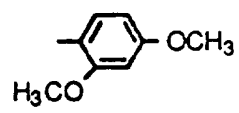
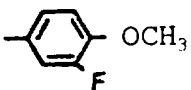
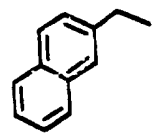
35

arba farmaciškai tinkama druska iš jų.

- Pirmenybė teikiama I formulės junginiams, kur R yra H. Kita gerų I formulės junginių grupė yra ta, kur D yra $B'-(CH_2)_q-$, $B'-(CH_2)_e-Z-(CH_2)_r-$, $B'-(C_2-C_6 \text{ alkenilenas})-$, arba $B'-(CH_2)_f-V-(CH_2)_g-$, kur B', Z, V, q, e, r, f ir g yra, kaip apibrėžta aukščiau. Trečia tinkamų I formulės junginių grupė yra ta, kur R_4 yra fenilas, R_7 - pakeistas fenilas arba indolilas. Dar kita tinkamų I formulės junginių grupė yra ta, kur A yra $-(CH_2)_p-X-B$, kur X, B ir p yra, kaip apibrėžta aukščiau. Ypatingai
- 10 pirmenybė teikiama I formulės junginiams, kur D yra: $B'-(CH_2)_q-$, kur B' yra fenilas, o q yra 3 ar 4; $B'-(CH_2)_e-Z-(CH_2)_r-$, kur B' yra p-fluorofenilas ar p-metoksifenilas, e yra nulis, Z yra -O-, o r yra 2; $B'-(C_2-C_6 \text{ alkenilenas})-$ yra 3-fenil-1-propenilas; arba
- 15 $B'-(CH_2)_f-V-(CH_2)_g-$, kur B' yra fenilas, f yra 1, V yra ciklopropilenas, o g yra nulis. Taip pat ypatingai geri yra I formulės junginiai, kur A yra $-(CH_2)_p-X-B$, kur p yra nulis, o X yra jungtis. R_1 , R_2 ir R_3 geriau yra pasirinkti iš H, OH, $-NO_2$, žemesnio alkoksilo, 20 alkoksialkoksilo, žemesnio alkilo žemesnio alkandioilo, m-halogeno, $NR_{10}R_{11}$ (žemesnio alkoksi)-, aliloksilo, fenoksilo, alkoksikarbonilalkoksilo ir $-C(O)R_{12}$. Junginiai, kuriuose R_1 ir R_3 kiekvienas yra H, o R_2 yra para-pozicijoje labiau tinkami.
- 25 R_7 geriau pasirinktas iš žemesnio alkilo, žemesnio alkoksilo, halogeno, $-OCF_3$, žemesnio alkiltio, $-NR_{10}R_{11}$, $-CN$, OH ir $-COR_{12}$. Geresni yra tie junginiai, kur n yra 1, o R_7 yra para-pozicijoje.
- 30 Ypatingai geri I formulės junginiai, kur R yra vandenilis, nurodyti sekančioje 1 lentelėje.

1 LENTELĖ

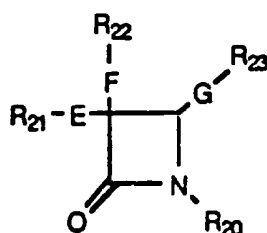
D	A	R ₄
$C_6H_5-(CH_2)_3-$	$p-CH_3O-C_6H_4-$	$p-CH_3O-C_6H_4-$
$C_6H_5-(CH_2)_4-$	$p-CH_3O-C_6H_4-$	$p-CH_3O-C_6H_4-$
$C_6H_5-(CH_2)_3-$	$p-CH_3O-C_6H_4-$	C_6H_5-
$C_6H_5-(CH_2)_3-$	$p-OH-C_6H_4-$	$p-CH_3O-C_6H_4-$
$C_6H_5-(CH_2)_3-$	$p-CH_3O-C_6H_4-$	$p-Cl-C_6H_4-$
$C_6H_5-(CH_2)_3-$	$p-CH_3CH_2O-C_6H_4-$	$p-CH_3O-C_6H_4-$
$C_6H_5-(CH_2)_3-$	$p-CH_3O-C_6H_4-$	$p-CH_3CH_2O-C_6H_4-$
$p-F-C_6H_4O-(CH_2)_2-$	$p-CH_3O-C_6H_4-$	$p-CH_3O-C_6H_4-$
$C_6H_5-(CH_2)_3-$	$p-CH_3O-C_6H_4-$	$p-F-C_6H_4-$
$C_6H_5-(CH_2)_3-$	$p-CH_3O-C_6H_4-$	$m-CH_3O-C_6H_4-$
$C_6H_5-(CH_2)_3-$	$p-CH_3O-C_6H_4-$	$p-CF_3O-C_6H_4-$
$C_6H_5-(CH_2)_3-$	$p-CH_3O-C_6H_4-$	$p-CH_3-C_6H_4-$
$C_6H_5-CH_2-CH=CH-$	$p-CH_3O-C_6H_4-$	$p-CH_3O-C_6H_4-$
$C_6H_5-(CH_2)_3-$	$p-(CH_3(CH_2)_3O)-C_6H_4-$	$p-CH_3O-C_6H_4-$
$C_6H_5-(CH_2)_3-$	$p-CH_3O-C_6H_4-$	$p-CH_3S-C_6H_4-$
$C_6H_5-(CH_2)_3-$	$p-(CH_2=CH-CH_2O)-C_6H_4-$	$p-CH_3O-C_6H_4-$
$C_6H_5-(CH_2)_3-$	$p-(C_6H_5O)-C_6H_4-$	$p-CH_3O-C_6H_4-$
$C_6H_5-(CH_2)_3-$	$p-(CH_3CH_2O_2C)-C_6H_4-$	$p-CH_3O-C_6H_4-$
$C_6H_5-(CH_2)_3-$	$p-CH_3O-C_6H_4-$	
$C_6H_5-(CH_2)_3-$	$p-(CH_3CH_2CH_2O)-C_6H_4-$	$p-CH_3O-C_6H_4-$
$C_6H_5-(CH_2)_5-$	$p-CH_3O-C_6H_4-$	$p-CH_3O-C_6H_4-$
$C_6H_5-(CH_2)_3-$	$p-CH_3O-C_6H_4-$	$p-((CH_3CH_2)_2N)-C_6H_4-$
$C_6H_5-(CH_2)_3-$	$p-(CH_3CH_2O)-C_6H_4-$	C_6H_5-

D	A	R ₄
	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -
C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	p-((CH ₃) ₂ CH-O)-C ₆ H ₄ -	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -
p-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₂ -	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ -
C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	N≡C- 
C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	p-(CH ₃ O ₂ C)-C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ -
C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	
C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -		p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -
C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	p-(H ₃ CC(O))-C ₆ H ₄ -
C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -		p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -
C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	p-(CH ₃ OCH ₂ O)-C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ -
p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₂ -	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ -
C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	p-(CH ₂ CH ₂ OC(O)CH ₂ O)-C ₆ H ₄ -	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -
C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	p-(CH ₃ OC(O)-(CH ₂) ₂ -C(O)-O)-C ₆ H ₄ -	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -
C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	p-((CH ₃) ₂ N-(CH ₂) ₃ -O)-C ₆ H ₄ -	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -
C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	p-HO-C ₆ H ₄ -	p-HO-C ₆ H ₄ -
	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ -

Pirmenybė teikiama aukščiau nurodytoje lentelėje pirmam junginiui su (3R, 4S) absoliučia stereochemija.

Kitu aspektu, išradimas priklauso farmacinėms kompozicijoms, kurias sudaro duoto išradimo I formulės nauji β -laktamo junginiai farmaciškai tinkamame nešiklyje.

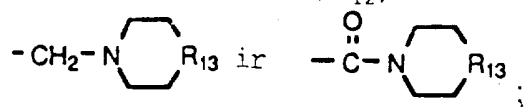
- 5 Dar vienu aspektu, duotas išradimas priklauso farmacinei kompozicijai, kurią sudaro efektyvus kiekis cholesteroliną mažinančio junginio, kurio struktūrinė formulė II



II

- 10 kur R_{20} yra fenilas, W-pakeistas fenilas, naftilas, W-pakeistas naftilas, benzodioksolilas, heteroarilas, W-pakeistas heteroarilas ir W-pakeistas heteroarilas, kur heteroarilas pasirinktas iš grupės, susidedančios iš pirolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, imidazolio, tiazolio, pirazolio, tienilo, oksozolilo ir furanilo, o dėl azotą turinčių heteroarilų, N - oksidai iš jų;

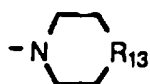
- 20 R_{21} , R_{22} ir R_{23} yra nepriklausomai pasirinkti iš H ar R_{20} ; W yra nuo 1 iki 3 pakaitalų, nepriklausomai pasirinktų iš grupės, susidedančios iš žemesnio alkilo, hidroksi žemesnio alkilo, žemesnio alkoksilo, alkoksialkilo, alkoksialkoksilo, alkoksikarbonilalkoksilo, (žemesnio alkoksimino) - žemesnio alkilo, žemesnio alkandioilo, žemesnio alkilo, žemesnio alkandioilo, aliloksilo, 25 - CF_3 , - OCF_3 , benzilo, R_{14} -benzilo, benziloksilo, R_{14} -benziloksilo, fenoksilo, R_{14} -fenoksilo, dioksolanilo, NO_2 , - $NR_{10}R_{11}$, $NR_{10}R_{11}$ (žemesnio alkilo)-, $NR_{10}R_{11}$ (žemesnio alkoksi)-, OH, halogeno, - $NHC(O)OR_5$, - $NHC(O)R_5$, R_6O_2SNH- , $(R_6O_2S)_2N-$, - $S(O)_2NH_2$, - $S(O)_{0-2}R_{10}$, tert-butildimetilsililoksietilo, - $C(O)R_{12}$, 30



- 5 E, F ir G nepriklausomos jungtys, C_3 - C_6 cikloalkilenas;
 C_1 - C_{10} alkilenas; C_1 - C_{10} alkilenilas; C_1 - C_{10} alkinilenas;
alkileno-alkinileno ar alkinileno grandinėje, kaip
apibrėžta, yra vienas ar daugiau pakaitalų, pasirinktų
iš grupės, susidedančios iš fenilo, W-pakeisto fenilo,
heteroarilo ir W-pakeisto heteroarilo, kur heteroarilas
10 yra, kaip apibrėžta ankščiau; alkileno, alkenileno ar
alkinileno grandinėje, kaip apibrėžta, įterpta viena ar
daugiau grupių, nepriklausomai pasirinktų iš grupės,
susidedančios iš -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR₈, -C(O)-,
 C_3 - C_6 cikloalkileno, fenileno, W-pakeisto fenileno,
15 heteroarileno ir W-pakeisto heteroarileno; arba įterpta
alkileno, alkileno ar alkinileno grandinė, kaip
apibrėžta, pakeista vienu ar daugiau pakaitalų,
nepriklausomai pasirinktų iš grupės, susidedančios iš
fenilo, W-pakeisto fenilo, heteroarilo ir W-pakeisto
20 heteroarilo; arba viena iš R₂₁-E ir R₂₂-F pasirinkta iš
grupės, susidedančios iš halogeno, OH, žemesnio
alkoksilo, -OC(O)R₅, -NR₁₀R₁₁, -SH arba -S(žemesnis
alkilas);
- 25 R₅ yra žemesnis alkilas, fenilas, R₁₄-fenilas, benzilas,
arba R₁₄-benzilas;
- R₆ yra OH, žemesnis alkilas, fenilas, benzilas, R₁₄-
fenilas arba R₁₄-benzilas;
- 30 R₈ yra H, žemesnis alkilas, fenilas žemesnis alkilas
arba -C(O)R₉;
- R₉ yra H, žemesnis alkilas, fenilas arba fenilas
35 žemesnis alkilas;

R_{10} ir R_{11} yra nepriklausomai pasirinkti iš H ir žemesnio alkilo;

5 R_{12} yra H, OH, alkoksilas, fenoksilas, benziloksilas,



- $NR_{10}R_{11}$, žemesnis alkilas, fenilas ar R_{14} -fenilas;

10

R_{13} yra -O-, -CH₂-, -NH- arba -N (žemesnis alkilas);

R_{14} yra 1-3 grupės, nepriklausomai pasirinktos iš grupių, susidedančių iš žemesnio alkilo, žemesnio
15 alkoksilo, -COOH, -NO₂, - $NR_{10}R_{11}$, OH arba halogeno;

su ta sąlyga, kad, kai G yra jungtis, R_{23} nėra H, ir su
ta sąlyga, kad, kai R_{23} yra W-pakeistas fenilas, W nėra
p-halogenas, arba jų farmaciškai tinkama druska;
20 farmaciškai tinkamam nešiklyje.

Pažymėtina, kad nauji I formulės junginiai yra II
formulės ribose.

25 Pirmenybė teikiama tiems II formulės junginiams, kur R_{21}
yra H,

o E yra jungtis arba žemesnysis alkilenas, ir tiems,
kur R_{21} yra fenilas, o E yra žemesnysis alkilenas. Taip
30 pat geresni yra tie II formulės junginiai, kur R_{22} yra
H, o F yra jungtis. Kita labiau tinkamų II formulės
junginių grupė yra ta, kur G yra jungtis, o R_{23} yra
fenilas, pakeistas OH, -NO₂, žemesniu alkoksilu,
alkoksialkoksilu, m-halogenu, žemesniu alkilu, žemesniu
35 alkandioilu, $NR_{10}R_{11}$ (žemesnis alkoksi)-, aliloksilu,
fenoksilu, alkoksikarbonilalkoksi, ir -C(O) R_{12} . Dar kita
tinkamų II formulės junginių grupė yra ta, kur R_{20} yra

fenilas arba fenilas, pakeistas žemesniu alkilu, žemesniu alkoksilu, halogenu, $-OC_3$, žemesniu alkiltio, $-NR_{10}R_{11}$, $-CN$, OH ar acetilu.

- 5 Kai kurie junginiai, nesantys I formulės ribose, bet esantys II formulės ribose, yra nauji. Tokių junginių pavyzdžiai parodyti sekančioje 2 lentelėje.

2 LENTELĖ

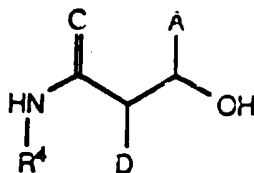
10

$R_{21}-E-$	$R_{22}-F-$	$R_{23}-G-$	R_{20}
$C_{10}H_{21}$	H	C_6H_5-	$4-CH_3O-C_6H_4-$
$C_{10}H_{21}$	H	C_6H_5-	$2,4,6-tri-CH_3O-C_6H_2-$
$C_{10}H_{21}-$	$CH_3CH_{2n}-$	C_6H_5-	$4-CH_3O-C_6H_4-$
$C_{10}H_{21}-$	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	C_6H_5-	$4-CH_3O-C_6H_4-$
$C_{10}H_{21}-$	CH_3CH_2-	C_6H_5-	$2,4,6-tri-CH_3O-C_6H_2-$
$C_{10}H_{21}-$	CH_3CH_2-	$C_6H_5-CH=CH-$	$4-CH_3O-C_6H_4-$
$C_{10}H_{21}-$	CH_3-	C_6H_5-	$4-CH_3O-C_6H_4-$

Duotas išradimas taip pat priklauso I arba II formulės junginių panaudojimui ACAT slopintojais.

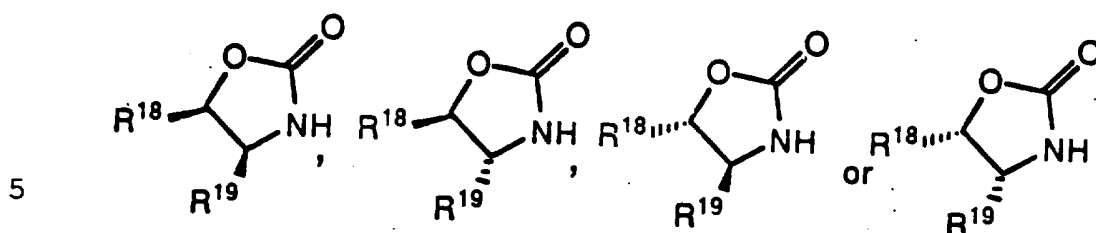
- 15 Duotas išradimas taip pat priklauso stereoselektyviam β -laktamų, kurių formulė I, gavimo būdai, kur R yra vandenilis, o D ir A yra trans reliatyvios stereochemijos, iš hidroksiamido, kurio formulė

20



25

kur D, A ir R_4 yra, kaip apibrėžta aukščiau, ciklinant hidroksiaminą, ir kur hidroksiaminas yra gautas iš karboksilinės rūgšties DCH_2COOH , aldehido $A-CHO$ ir amino R_4NH_2 , kur D, A ir R_4 yra, kaip apibrėžta aukščiau, reakcijoje panaudojant chiralinį pagalbininką oksazolidinoną, kurio formulė



kurioje R_{18} ir R_{19} , nepriklausomai pasirinkti iš grupės, susidedančios iš: vandenilio, C_1-C_6 alkilo, fenilo, naftilo, pakeisto fenilo, pakeisto naftilo ir benzilo, kur aukščiau nurodytu chiraliniu pagalbininku pirmoje eilėje yra R-(+)-4-benzil-oksazolidinonas.

Šis būdas I formulės junginių gavimui, pavadintas Metodu D, kur R yra vandenilis, o D ir A yra trans reliatyvios stereochemijos, susideda iš pakopų:

- (a) karboksilinės rūgšties, kurios formulė $D-CH_2COOH$, kur D yra, kaip apibrėžta aukščiau, reagavimas su chlorinančiu agentu;
- (b) chiralinio oksazolidano, kaip apibrėžta aukščiau, pirmoje eilėje R-(+)-4-benziloksazolidinono, deprotonavimas stipria baze arba tretinio amino baze ir, gautą anioną, paveikiant (a) pakopos produktu.
- (c) enolizuoiant (b) pakopos produktą arba

(I) dialkilboro triflatu ir tretinio amino baze:

arba

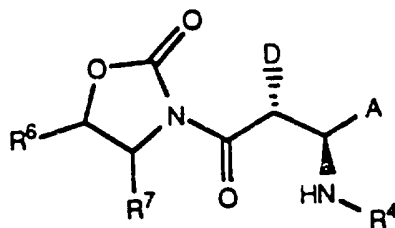
(ii) $TiCl_4$ ir tetrametilen diaminu (TMEDA) arba TMEDA ir trietilamino mišiniu.

po to, kondensuojant su aldehidu, kurio formulė $A-CHO$, kur A yra, kaip apibrėžta aukščiau;

- (d) hidrolizuoiant (c) pakopos produktą su baze ir vandenilio peroksidu;
- 5 (e) (d) pakopos produktą kondensuojant su aminu, kurio formulė R_4NH_2 , kur R_4 yra, kaip apibrėžta aukščiau, paveikiant dehidratuojančiu jungiančiu agentu, pasirinktinai pridedant aktyvuojantį agentą;
- 10 (f) ciklinant (e) pakopos produktą, reaguojant (e) pakopos produktui su:
- (i) dialkilazodikarboksilatu ir trialkilfosfinu arba
- 15 (ii) di- ar tri-chlorobenzolio chloridu, vandeniniu bazės tirpalu ir heterogeniniu katalizatoriumi, po to gautą di- ar tri-chlorobenzoatą apdirbant vandeniniu bazės tirpalu ir heterogeniniu katalizatoriumi; arba
- 20 (iii) dialkilchlorofosfatu, vandeniniu bazės tirpalu ir heterogeniniu katalizatoriumi; arba
- 25 (iv) di- ar tri-chlorobenzoilo chloridu ir metalo hidridu.

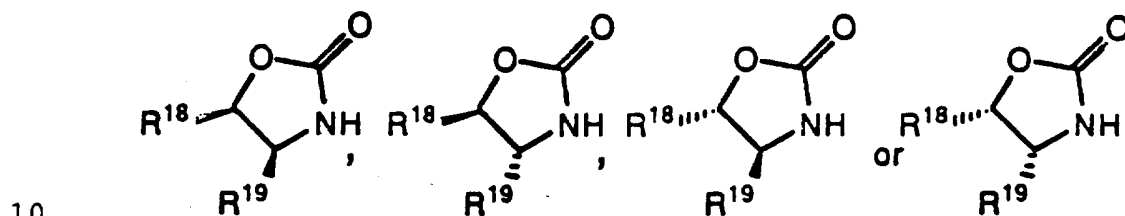
Kitu atveju šio išradimo gavimo būdas numato I formulės β -laktamo, kur R yra vandenilis, o D ir A yra trans reliatyvios stereochemijos, gavimo pakopos iš β -aminoamido darinio, kurio formulė

30



35

ciklinant β -aminoamidą, kur β -aminoamidas gautas iš karboksilinės rūgšties DCH_2COOH ir $ACH=N-R_4$ imino, kur D, A ir R_4 yra, kaip apibrėžta aukščiau, reakcijoje panaudojant chiraliniu pagalbininku aksazolidinoną,
5 kurio formulė



kur R_{18} ir R_{19} yra, kaip apibrėžta aukščiau, ir nurodytu chiraliniu pagalbininku pirmoje eilėje yra R-(+)-4-benziloksozolidinonas.

15 Šis būdas, I formulės junginių gavimui, pavadintas Metodu F, kur R yra vandenilis, o D ir A yra trans reliatyvios stereochemijos, susideda iš šių pakopų:

20 (a) Metodo D (b) pakopos produkto enolizavimo su $TiCl_4$ ir tetrametiletilenodiaminu (TMEDA), po to kondensavimo su $A-CH=N-R_4$ formulės iminu, kur A ir R_4 yra, kaip apibrėžta aukščiau;

25 (b) pakopos (a) produkto ciklinimo, paveikiant stipriai ne-nukleofiline baze, pirmoje eilėje bistrimetilsililamidu.

Smulkus aprašymas:

30 Čia naudotas terminas "žemesnis alkilas" reiškia tiesias ar šakotas nuo 1 iki 6 anglies atomų alkilo grandines, o "žemesnis alkoksi" panašiai priklauso alkoksi grupėms, turinčioms nuo 1 iki 6 anglies atomų.

35 "Alkenilas" reiškia tiesias ar šakotas anglies grandines, turinčias vieną ar daugiau konjuguotų ar nekonjuguotų dvigubų jungčių grandinėje, o

"alkodienilas" priklauso grandinėms, turinčioms dvi dvigubas jungtis grandinėje. Panašiai, "alkinilas" reiškia tiesias arba šakotas anglies grandines, turinčias vieną ar daugiau trigubų jungčių grandinėje.

5

Terminai "alkenilas", "alkenilenas" ir "alkinilenas" naudoti ten, kur alkilo, alkenilo ar alkinilo grandinė prisijungia kitus du kintamuosius ir dėl to tampa bivalentine.

10

"Cikloalkilas" reiškia nuo 3 iki 6 anglies atomų prisotintos grandinės žiedą, kai tuo tarpu "cikloalkilenas" priklauso, atitinkamai, bivalentiniam žiedui, kur prisijungimo prie kitų grupių taškai

15

įskaito visus pozicinius izomerus.

"Halogenas" reiškia fluoro, chloro, bromo ar jodo radikalus.

20

"Heteroarilas" įskaito duotai heteroarilo grupei visus pozicinius izomerus, kaip apibrėžta aukščiau, pavyzdžiui 2-piridilą, 3-piridilą ir 4-piridilą. Benzo-kondensuotas heteroarilas priklauso radikalams, susidariusiems, prijungiant benzolo radikalą prie gretutinių anglies atomų heteroarilo žiede; pavyzdžiais yra indolinas, chinolilas, chinazolinilas, chinoksalinilas, benzotriazolilas, indazolilas, benzoksazolilas, benzotienilas ir benzofuranilas.

25

30

"Fenilenas" reiškia bivalentinę fenilo grupę, įskaitnat orto, meta ir para-pakeitimą, o "heteroarilenas", panašiai, reiškia bivalentinę heteroarilo grupę, įskaitant visus pozicinius izomerus.

35

"(Žemesnis alkoksiimino) žemesnis alkilas" priklauso (C_1-C_6 žemesnis alkoksi)- $N=CH-(C_1-C_5$ žemesnis alkilas) grupei.

"Žemesnis alkandioilas" reiškia formulės

$-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-4}\text{C}(\text{O})\text{OH}$ radikalo, tuo tarpu "žemesnis

alkilas žemesnis alkandioilas" reiškia formulės

$-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-4}\text{C}(\text{O})\text{OH}$ radikala, tuo tarpu "žemesnis

5 alkilas, žemesnis alkandioilas" reiškia formulės

$-\text{OC}(\text{OH})(\text{CH}_2)_{1-4}\text{C}(\text{O})\text{O}$ (žemesnis alkilas) radikalus.

R_{14} -benzilas ir R_{14} -benziloksilas priklauso benzilo ir
benziloksilo radikalams, pakeistiems fenilo žiede.

10

"Tretinio amino bazė" reiškia trialkilaminą, toki, kaip
triethylaminas ar diizopropyletilaminas, arba hetero-
ciklas, turintis azotą, toks, kaip piridinas.

15 "Bazė" reiškia metalo hidroksido bazę, tokia, kaip
ličio, natrio ar kalio hidroksidas.

"Stipri bazė" reiškia bevandenę, tokia, kaip metalo
hidrido ar alkililčio, bazę.

20

"Metalo hidridas" reiškia komerciškai prieinamą metalo,
tokio, kaip litis, natrio ar kalio, hidridą.

25 "Alkillitis" reiškia alkililčio reagentą, toki, kaip n-
butillitis, s-butillitis, t-butillitis ar metillitis.

30 "Dehidratuojantis jungiamasis agentas" reiškia
karbodiimidą, toki, kaip 1-(3'-dimetilaminopropil)-3-
etilkarbodiimido hidrochloridas (DEC) arba diciklo-
heksilkarbodiimidas (DCC).

35 "Aktyvuojantis agentas" reiškia agentą, naudotą amido
jungčių, tokių, kaip 1-hidroksibenzotriazolas (HOBT)
arba N-hidroksisukcinimidas, sudarymo palengvinimui.

"Halogenido druska" reiškia metalo halogenido druską, tokią, kaip natrio, ličio ar kalio bromidas.

5 Anglies grandinės, kaip apibrėžta E, F ir G, pakeistos, pasirinktinai pakeistomis, fenilo ar heteroarilo grupėmis, gali turėti nepriklausomą pakeitimą prie skirtingų anglies atomų, dvigubą pakeitimą prie vieno ar dviejų anglies atomų. Patyręs savo amate asmuo gali pastebėti, kad esančių dvigubų ar trigubų jungčių
10 skaičius, anglies atomų pakeitimas grandinėje ir pakaitalų prie anglies atomų grandinėje buvimas priklauso nuo grandinės ilgio:

trumpesnės anglies grandinės negali akomoduoti tiek
15 daug dvigubų ar trigubų jungčių, anglies pakeitimų ar pakaitalų, kaip gali ilgesnės anglies grandinės. Iš esmės, neprisotintos anglies grandinės turi nuo 1 iki 4 dvigubų ar trigubų, konjuguotų ar nekonjuguotų jungčių. Ten, kur anglies atomai yra pakeisti, gali
20 dalyvauti nuo 1 iki 4 pakeitimo grupių. Panašiai, kai anglies atomai grandinėje yra pakeisti, gali būti nuo 1 iki 4 pakaitalų. Alkilo grandinių pavyzdžiais yra metilas, etilas, propilas, butilas ir decilas.

25 Neprisotintų E, F ir G grupių pavyzdžiais yra etilenas ir acetilenas. E, F ir G grupių, kur anglies atomai grandinėje yra pakeisti pavyzdžiais yra $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, OCH_2CH_2- , $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-$, ir $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$.

30 Išradimo junginiai turi mažiausiai vieną asimetrinį anglies atomą ir todėl visi izomerai, įskaitant diasteromerus ir rotacinius izomerus, yra numatomi esant šio išradimo dalimi. Išradimui priklauso d ir r
35 izomerai, gryni ir mišinyje, įskaitant raceminius mišinius. Izomerai gali būti gauti įprasta technika,

arba reaguojant enantiomerinėms pradinėms medžiagoms, arba atskiriant I ar II formulės junginio izomerus.

5 Izomerai gali turėti geometrinius izomerus, pavyzdžiui, kada E, F ar G turi dvigubą jungtį. Visi šie izomerai yra numanomi šiam išradimui.

10 Patyrę savo amate asmenys gerai supras, kad, kai kuriems I ir II formulės junginiams, vienas izomeras gali turėti didesnę farmakologinę aktyvumą, negu kitas izomeras. Išradimo junginiai su amino grupe gali sudaryti farmaciškai tinkamas druskas su organinėmis ir neorganinėmis rūgštimis. Tinkamų rūgščių, druskos sudarymui, pavyzdžiais yra druskos, sieros, fosforo, 15 acto, citrinos, okselo, maloninė, salicilo, obuolių, fumaro, gintaro, askorbininė, maleininė, metanosulfoninė ir kitos mineralinės ir karboksilinės rūgštys, gerai žinomos patyrusiems savo amate. Druska gaunama, kontaktuojant laisvos bazės formai su pakankamu kiekiu 20 norimos rūgšties, druskai gauti. Laisvos bazės forma gali būti regeneruota, apdirbant druską tinkamu praskiestu vandeniniu bazės tirpalu, tokiu, kaip praskiestas vandeninis natrio bikarbonatas. Laisva bazės forma skiriasi nuo jų atitinkančios druskos 25 formos tam tikru laipsniu, kai kuriomis fizinėmis savybėmis, tokiomis, kaip tirpumas poliariniuose tirpikliuose, bet, iš kitos pusės, išradimo tikslų požiūriu, druska yra ekvivalentiška ją atitinkančioms laisvos bazės formoms.

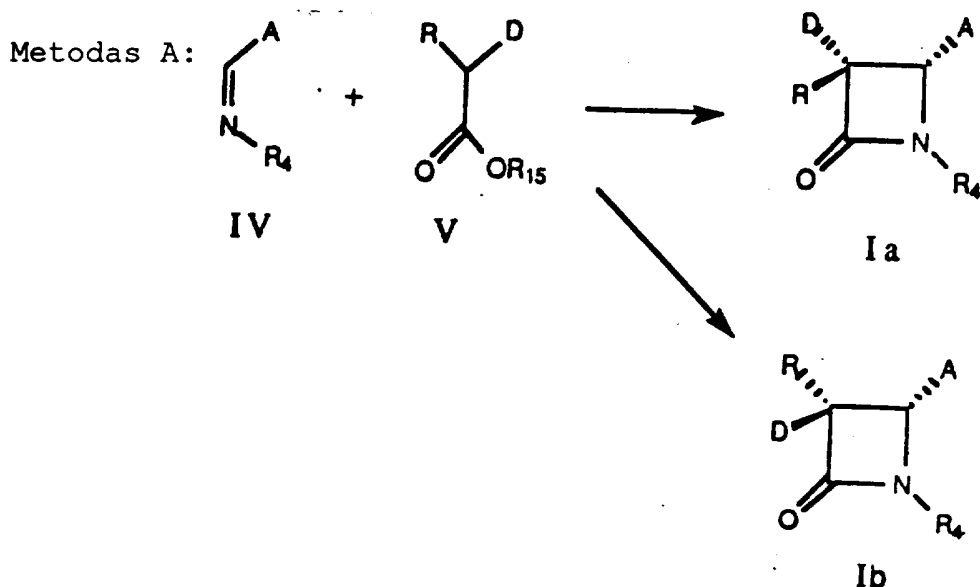
30 Kai kurie išradimo junginiai yra rūgštiniai (pvz., tie junginiai, kurie turi karboksilinę grupę). Tie junginiai sudaro farmaciškai tinkamas druskas su neorganinėmis ir organinėmis bazėmis.

35 Tokių druskų pavyzdžiais yra natrio, kalio, kalcio, aliuminio, aukso ir sidabro druskos. Druskos, sudarytos

su farmaciškai tinkamais aminais, tokiais, kaip amoniakas, alkilų aminai, hidroksialkilaminai, N-metilgliukaminas ir panašūs, taip pat įeina.

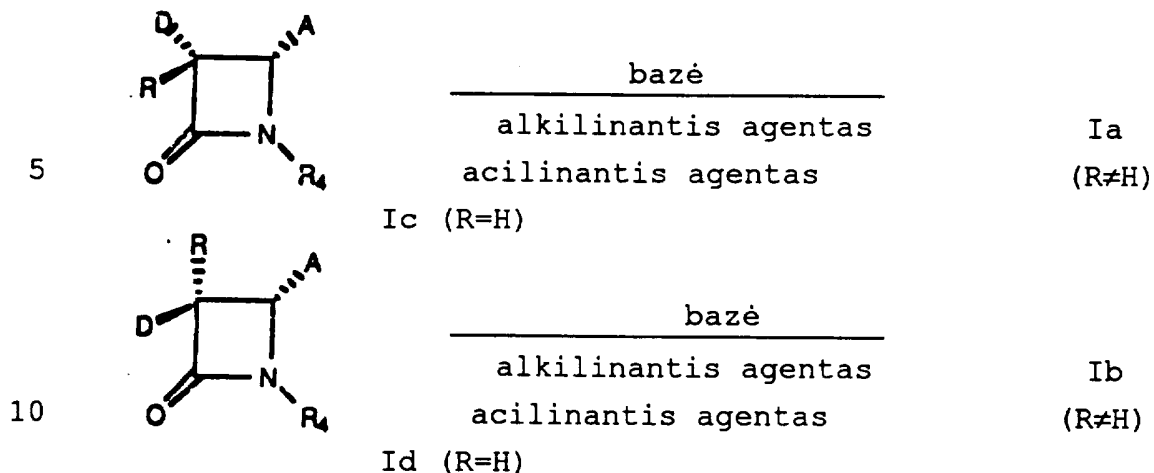
- 5 I ir II formulės junginiai gali būti gauti keletu žinomų metodų, o ypač junginiai su trans stereochemija gali būti gauti nauju D metodu, atskleistu JAV paraiškoje Nr. 07/734, 426, paduotoje 1991 liepos 23, arba nauju F metodu.

10



- Ia ir Ib formulės junginiai, kur A, D, R ir R₄ yra, kaip apibrėžta aukščiau, gali būti gauti, paveikiant V formulės esterį, kur R₁₅ yra žemesnis alkilas, toks, kaip etilas ar chiralinė dalis, toks, kaip mentilas ar 10- (diizopropilsulfonamido)-izobornilas, su stipria, tokia, kaip ličio diizopropilamino, baze tinkamame, kaip tetrahidrofuranas (THF) prie -78°C, tirpiklyje. Bendru tirpikliu pasirinktinai gali būti įvestas heksametilfosforo triamidas (HMPA). IV formulės iminas įvedamas į reakcijos mišinį pašildytas iki kambario temperatūros, ir produktas atskiriamas naudojant įprastus išvalymo būdus. Kai naudojamas V formulės chiralinis esteris, gautas Ia ar Ib formulės junginys nėra raceminis.

Metodas B:



Ic ir Id formulės junginiai gali virsti Ia ir Ib formulės junginiais, paveikiant juos stipria, tokia, kaip ličio diizopropilamido, baze tinkamame, kaip THF, tirpiklyje, esant arba nesant HMPA, prie -78°C , pridant alkilinantį agentą R-R_{17} , arba acilinantį agentą, kaip R-C(O)O-alkilas ar R-C(O)Cl , kur R yra, kaip apibrėžta aukščiau, išskyrus tai, kad R nėra vandenilis, o R_{17} yra atskylanti tokia, kaip bromo ar jodo, grupė.

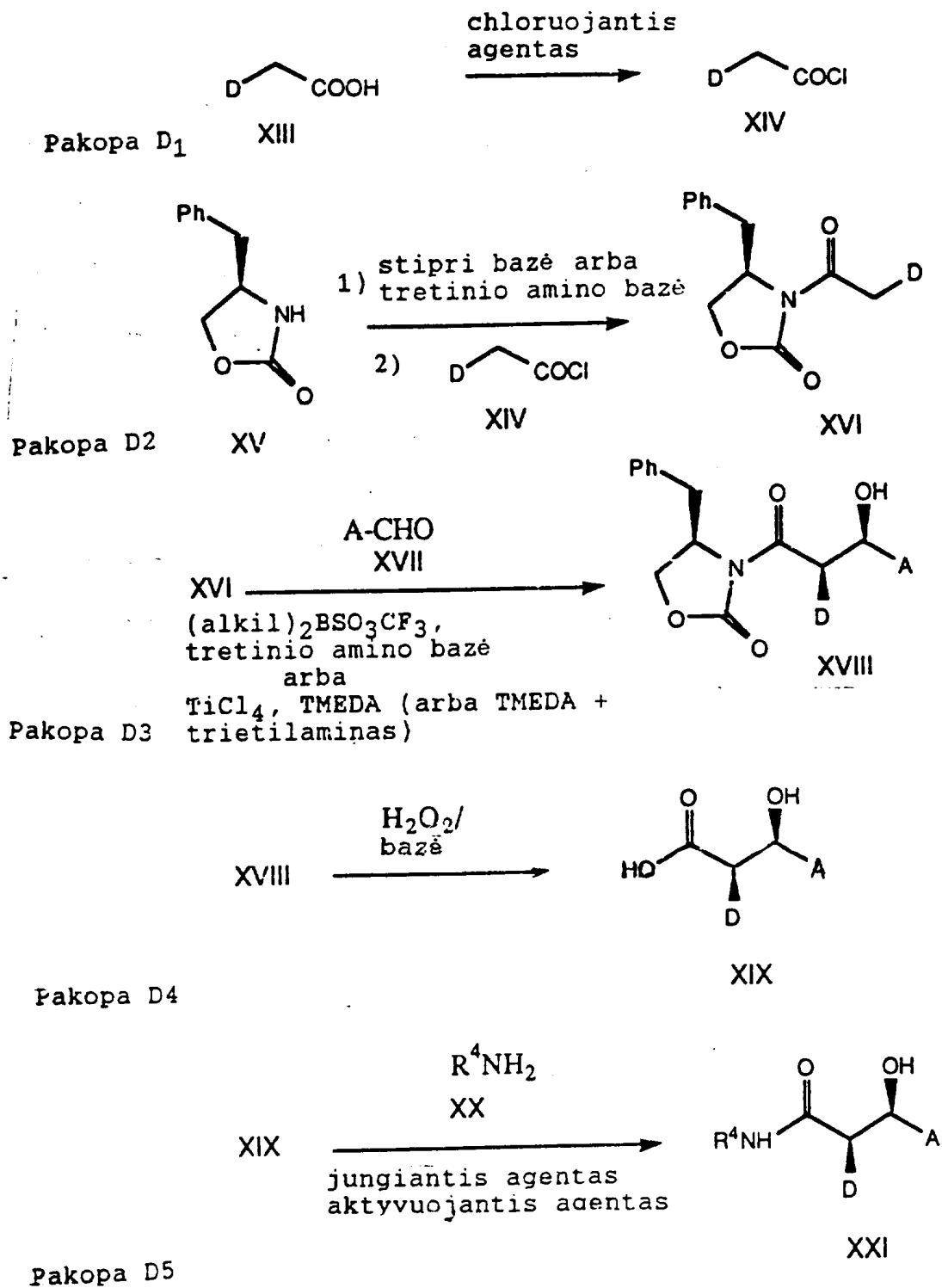
Metodas B':

Id formulės trans junginiai gali virsti atitinkamais Ic formulės cis junginiais, pritaikant aukščiau nurodytą Metodą B, tačiau, vietoj alkilinančio agento, naudojant tokių protono šaltinį, kaip acto rūgštis.

Metodas C:

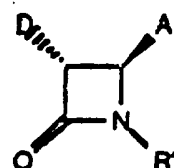
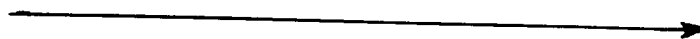
Id formulės trans junginiai, kur R yra vandenilis, o A, D ir R_1 yra, kaip apibrėžta aukščiau, gali būti gauti, paveikiant Ic formulės trans junginius stipria, kaip ličio diizopropilamido ar kalio t-butoksido, baze, tinkamame, kaip THF, tirpiklyje. Specialistai suvoks, kad, nors Metodo C reakcijos sąlygos gali būti panašios į Metodo A, kartais įvyksta cis konversija vietoje trans pagal Metodo A sąlygas.

Metodas D



- (i) $P(\text{alkil})_3 + \text{dialkilazodikarboksi-}$
 latas;
 arba

XXI



5

- (ii) di- ar tri-chlorbenzoilo
 chloridas, vandeninė bazė, fazę
 pernešantis reagentas; arba
 (iii) dialkilchlorofosfatas, vandeninė
 bazė, fazę pernešantis reagentas;
 arba

10

- iv) di- ar tri-chlorbenzoilo
 chloridas + alkali metalo
 hidridas

15

Pakopa D₆

Metodo D pakopoje D1 XIV junginiui gauti, karboksilinė rūgštis XIII paveikiama chloruojančiu agentu, pvz. tionilo chloridu arba oksalo chloridu sausoje atmosferoje, neatskleidžiant arba tinkamame inertiniame tirpiklyje, pvz. toluene prie 70°C.

20

Pakopoje D2 XV junginys virsta XVI junginiu dvipakope reakcija, pirmoje deprotonuojant stipria baze, tokia, kaip alkililitis, pvz. n-butillitis arba metalo hidridas, pvz. natrio hidridas arba tretinio amino bazė, kaip trietilaminas tinkamame bevandeniame organiniame tirpiklyje, pvz. sausame THF sausoje, inertiškoje atmosferoje, pvz. azote, apytiksliai, prie 0°C iki -85°C, geriau apie -78°C, apytiksliai, per 30 iki 90 min. laiko tarpą, geriau apie 60 minučių, antroje - gautam anionui, jo neišskyrus, reaguojant su XIV junginiu tinkamame bevandeniame organiniame tirpiklyje, pvz. sausame THF sausoje inertiškoje atmosferoje, pvz. azote, apytiksliai, prie -50°C iki -85°C, geriau apie -78°C, apytiksliai per 30 iki 60 minučių laiko tarpą, geriau apie 45 minutes, po to tęsiant reakciją,

30

35

apytiksliai prie -10°C iki 10°C , geriau apie 0°C , apytiksliai nuo 30 iki 90 minučių laiko tarpą, geriau apie 60 minučių, po to ekstrakcijos būdu išskiriant produktą, XVI junginį.

5

D3 pakopoje XVI junginys veikiamas dialkilboro triflatu, pvz. di-n- butilboro triflotu ($\text{BH}_2\text{BSO}_3\text{CF}_3$) tinkamame inertiškame organiniame tirpiklyje, pvz. CH_2Cl_2 sausoje, inertiškoje atmosferoje, pvz, azote, apytiksliai, prie -60°C iki 10°C , geriau, apytiksliai, prie -10°C iki 0°C apie 10 minučių. Tretinio amino bazė, pvz. diizopropiletilaminas pridedamas, apytiksliai, prie -10°C iki 0°C , geriau apytiksliai, prie -6°C iki -3°C , apytiksliai, per 20 iki 40 minučių, geriau apie 15 30 minučių. Mišinys maišomas, apytiksliai, prie -50°C iki -85°C , geriau apie -78°C , apytiksliai, 20-40 minučių, geriau apie 30 minučių, po to veikiamas XVII junginiu, apytiksliai, prie -50°C iki -85°C , geriau apie -78°C , apytiksliai, 20 - 40 minučių, geriau apie 20 30 minučių.

Mišinys maišomas, apytiksliai, prie -10°C iki 5°C , geriau apie 0°C , apytiksliai, nuo 30 iki 90 minučių, geriau apie 60 minučių, po to reakcija sustabdoma vandeniniu pH 7 buferiniu tirpalu, pvz. vandeniniu 25 KH_2PO_4 tirpalu ir NaOH , ir veikiamas metanoliu, ir vandenilio peroksidu, geriau 30% vandenilio peroksidu, apytiksliai, prie -5°C iki 5°C , geriau apie 0°C , apie valandą. Produktas išskiriamas ekstrahuojant ir 30 kristalizuojant iš tinkamo tirpiklio, pvz. heksano/ etilo acetato XVIII junginiui gauti.

Pakopą D3, alternatyviai, sudaro XVI junginio apdirbimas titano tetrachloridu (TiCl_4) tinkamame, 35 inertiškame organiniame tirpiklyje, pvz. CH_2Cl_2 , apytiksliai, prie -60°C iki 0°C , geriau, apytiksliai, prie -25°C iki -15°C , geriausiai apie -20°C , apytiksliai

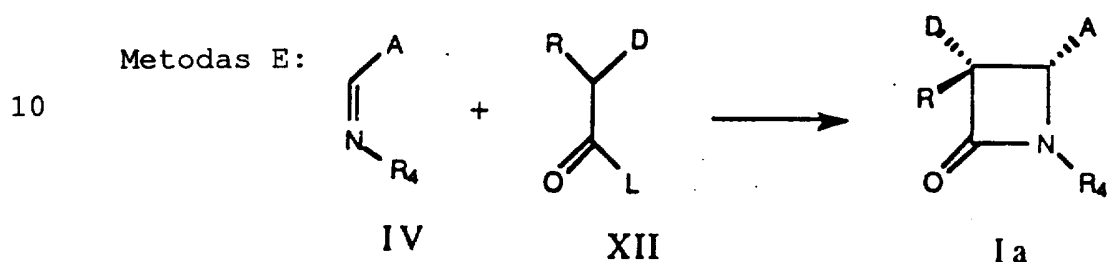
- 10 minučių laiko tarpą. Tetrametilendiaminas (TMEDA) arba TMEDA ir trietilamino kombinacija lėtai sudedama 10 min. bėgyje, išlaikant temperatūrą, apytiksliai, nuo -25°C iki -10°C . Mišinys maišomas, apytiksliai prie -25°C iki -10°C , geriau, apytiksliai, prie -15°C iki -10°C , nuo 30 iki 90 minučių laiko tarpą, geriau apie 60 minučių, po to apdirbamas XVII formulės junginiu. Mišinys maišomas, apytiksliai, -25°C iki -10°C temperatūroje, geriau, apytiksliai, prie -15°C iki -10°C , nuo 30 iki 90 minučių laiko tarpą, geriau apie 60 min., po to maišomas nuo 30 iki 60 minučių, geriau apie 40 minučių pašildant apytiksliai, nuo 0°C iki 10°C , geriau apie 10°C . Mišinio reakcija sustabdoma vyno rūgšties vandeniniu tirpalu, geriau tirpalu, kuriame yra apie 10% vyno rūgšties ir vandens. Po to, produktas išskiriamas ekstrakcijos būdu iš tinkamo tirpiklio, tokio, kaip etilo acetatas/heksanas XVIII junginiui gauti.
- 20 Pakopoje D4 junginys paveikiamas vandenilio peroksidu, geriau 30% vandenilio peroksidu inertiniame organiniame tirpiklyje, pvz. THF/vandenyje, apytiksliai, prie -5°C iki 5°C temperatūros, geriau apie 0°C , apytiksliai, 10 ÷ 20 minučių, geriau apie 15 minučių, po to, apytiksliai, prie -5°C iki 5°C , geriau apie 0°C veikiamas baze, pvz. ličio hidroksidu, apytiksliai, 2 - 4 valandas, geriau apie 3 valandas, tol, kol pagal plonasluoksnės chromatografijos duomenis (TLC), nebelieka pradinės medžiagos. Peroksido perteklius pašalinamas, pridedant į mišinį natrio sulfido tirpalą vandenyje, apytiksliai, per 30 - 90 minučių laiko tarpą, geriau apie 70 minučių. Tirpiklio tūris pašalinamas vakuumu, o nuosėdos praskiedžiamos vandeniu. IV junginys regeneruojamas iš mišinio, ekstrahuojant tinkamu inertiniu organiniu tirpikliu, pvz. toluenu. Likęs vandeninis tirpalas parūgštinamas, naudojant druskos rūgštį, apytiksliai, iki 2-3 pH, geriau apie 2, 4 pH.

Produktas išskiriamas ekstrakcijos būdu, naudojant tinkamą inertinį organinį tirpiklį, pvz. etilo acetatą, XIX junginiui gauti.

- 5 D5 pakopoje XIX junginys sureaguoja su XX junginiu, dehidratuojančiu jungiamuoju agentu, pvz. dicikloheksilkarbodiimidu (DCC) ir aktyvuojančiu agentu, pvz. 1-hidroksibenzotriazolu (HOBT) tinkamame inertiniame organiniame tirpiklyje, pvz. dimetilformamide arba
- 10 acetonitrile, apytiksliai, prie 25°C - 50°C , geriau apie 40°C . Reakcija tęsiama apie 4 valandas, tol, kol nustačius su TLC, pradinė medžiaga išsieikvojusi. Produktas išskiriamas ekstrakcijos būdu, XXI junginiui gauti. D₆ pakopoje, XXI junginys ciklizuojamas,
- 15 paveikiant trifenilfosfinu arba geriau trialkilfosfinu, pvz. tri-n-butilfosfinu ir dialkilazodikarboksilatu, pvz. dietilazodikarboksilatu (DEAD) tinkamame bevandeniame organiniame tirpiklyje, pvz. sausame THF sausoje, inertiškoje atmosferoje, pvz. azote, apytiksliai, prie
- 20 -50°C iki -85°C , geriau, apie -70°C , apytiksliai 1 - 3 valandos, geriau apie 2 valandas. Po to, kambario temperatūroje, reakcija tęsiama, apytiksliai, nuo 12 iki 24 valandų. I formulės junginiui, su trans reliatyvia stereochemija, gauti produktas gryninamas preparatyvine
- 25 aukšto slėgio skystinė skysta chromatografija (HPLC). Tributilfosfino panaudojimas šioje pakopoje duoda žymiai didesnę reakcijos išeią, negu išeišos, gautos, naudojant trifenilfosfiną. D₆ pakopa alternatyviai susideda iš XXI junginio ir tinkamo heterogeninio
- 30 katalizatoriaus, pvz. tetra-n-butilamonio hidrosulfato, tinkamame tirpiklyje, tokiaime, kaip metileno chloridas, sujungimo. Mišinys maišomas šaldant, apytiksliai, nuo 20°C iki 0°C , geriau, apytiksliai, nuo 20°C iki 10°C , po to paveikiamas vandenine baze, tokia, kaip šarminio
- 35 metalo hidroksidas, geriau 50% vandeniniu natrio hidroksidu. Di- ar tri-chlorobenzoilo chloridas, geriau 2, 6-dichlorobenzoilo chloridas, arba 2, 4, 6-

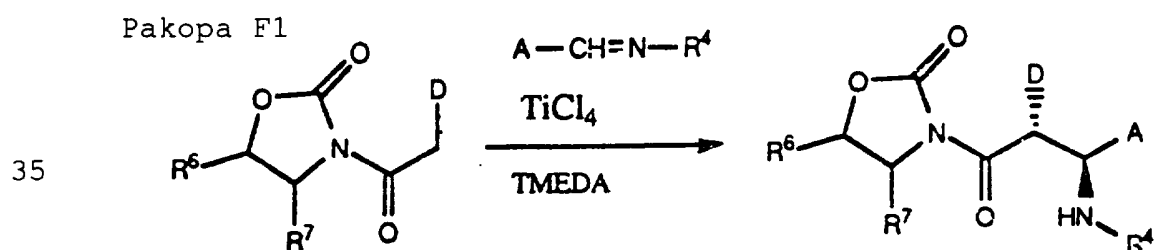
- trichlorobenzoilo chloridas lėtai pridedamas, per 20 - 60 minučių laiko tarpą, geriau apie 30 minučių. Mišinys maišomas, apytiksliai, prie 0°C - 25°C , geriau, apytiksliai, prie 15°C - 20°C , 2 - 4 valandų laiko tarpą, geriau apie 3 valandas, po to išpilamas į šaltą vandenį. Organinis sluoksnis atskiriamas ir plaunamas vandeniu iki neutralaus pH. Di- ar tri-chlorobenzoato produktas išskiriamas kristalizacijos būdu iš metileno chlorido/heptano. Di- ar tri-chlorobenzoato produktas sujungiamas su tinkamu heterogeniniu katalizatoriumi, pvz. benziltriethylamonio chloridu tinkamame tirpiklyje, tokiaime, kaip metileno chlorido ir metil t-bencil eterio mišinys. Mišinys maišomas, apytiksliai, 0°C - 20°C temperatūroje, geriau, apytiksliai, prie 15°C - 20°C ir veikiamas vandenine baze, pvz. šarminio metalo hidroksidu, geriau 50 % natrio hidroksidu. Po 2 - 6 valandų maišymo, geriau apie 4 valandas, mišinys išpilamas į ledinį vandenį. Organinis sluoksnis plaunamas vandeniu iki neutralaus pH. Produktas atskiriamas pašalinant tirpiklį, po to gryninamas chromatografijos ir rekristalizacijos iš tinkamo tirpiklio, būdu, I formulės junginiui su trans reliatyvia stereochemija, gauti.
- Trečią alternatyvą D6 pakopai sudaro XXI junginio tinkamame tirpiklyje, tokiaime, kaip CH_2Cl_2 veikimas su dialkilchlorofosfatu, geriau dietilchlorofosfatu ir vandenine baze, tokia, kaip šarminio metalo hidroksidu, geriau 50% vandeniniu natrio hidroksidu, esant heterogeniniam katalizatoriui, tokiam, kaip tetra-n-butylamonio hidrosulfatas, ar benziltriethylamonio chloridas.
- Kitą D6 pakopos alternatyvą sudaro XXI junginio apdirbimas di- ar tri-chlorobenzoilo chloridu, geriau 2, 6-dichlorobenzoilo chloridu ar 2, 4, 6-trichlorobenzoilo chloridu ir tinkama baze, tokia, kaip

natrio hidridas tinkamame tirpiklyje, tokiame, kaip CH_2Cl_2 , dimetilformamidas arba jų kombinacija. Produktas išskiriamas ir gryninamas chromatografiškai, po ko seka kristalizacija iš tinkamo tirpiklio, pvz. eterio/heksano. Visos pradinės XIII, XVII ir XX medžiagos yra arba komerciškai prieinamos, arba gerai žinomos ir gali būti gautos žinomais būdais.

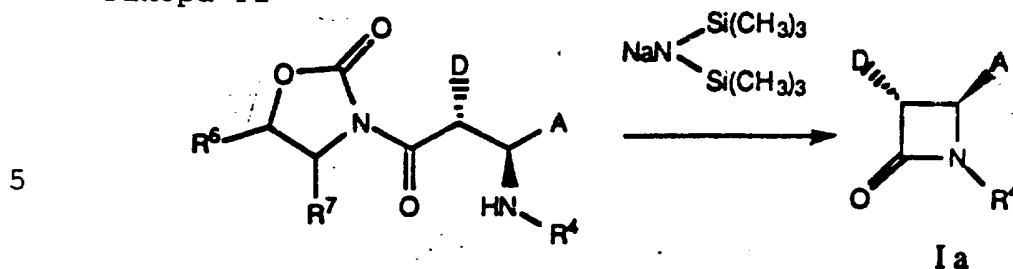


Ia formulės junginiai taip pat gali būti gauti, paveikiant IV formulės iminą aktyvuotu karboksilinės rūgšties dariniu, kurio formulė XII, esant bazei, tokiai, kaip trietilaminas, tributilaminas arba dietil-izopropilaminas inertiniame tirpiklyje, kaip CH_2Cl_2 , heptanas ar toluenas. Į aktyvuotos XII formulės karboksilinės rūgšties darinius įeina rūgšties chloridai ($\text{L} = \text{Cl}$), mišrūs anhidridai, sudaryti su fenilo fosforo dichloridatu ($\text{L} = \text{OP}(\text{O})\text{OPh}$) ir N-metilpiridino esteriai, susidarę rūgšties ir N-metil-2-chloropiridino jodido ($\text{L} = 2\text{-oksi-N-metilpiridino jodidas}$) reakcijoje. Pradinės IV ir V formulės medžiagos žinomos arba gali būti gautos gerai žinomais būdais.

Metodas F:



Pakopa F2



10 Pakopoje F1 XVI junginys (Iš Metodo D, 2 pakopa) ištirpinamas tinkamame tirpiklyje, pvz. metileno chloride, po to paveikiamas titano tetrachloridu, apytiksliai, prie -60°C iki 0°C , geriau, apytiksliai, prie -25°C iki -15°C sausoje inertiškoje atmosferoje, geriau azote, apytiksliai, per 5 minutes. TMEDA pridedama į mišinį ir jis maišomas, apytiksliai, prie -60°C iki -10°C , apytiksliai, prie -25°C iki -20°C vienos valandos bėgyje. Iminas ($\text{A}-\text{CH}=\text{N}-\text{R}_4$) lėtai pridedamas, apytiksliai, per 20 - 40 minučių laiko tarpą, geriau, apytiksliai, per 30 minučių ir mišinys maišomas, apytiksliai prie -60°C iki 0°C , geriau, apytiksliai, prie -25°C iki -15°C , nuo 20 iki 40 minučių, geriau apie 30 minučių. Po to mišinys pašildomas, apytiksliai, iki 0°C ir reakcija tikrinama aukšto slėgio skysta chromatografija (HPLC) tol, kol pasibaigia. Vėliau mišinys išpilamas į vyno rūgšties vandenyje tirpalą, geriau 10% vyno rūgštį. Produktas išskiriamas ekstrahuojant su tinkamu tirpikliu, pvz. etilo acetatu, po to gryninamas kristalizuojant.

30 Pakopoje F2 produktas F1 veikiamas stipria ne-nukleofiline baze, tokia, kaip natrio ar ličio bistrimetilsililamidas tinkamame inertiškame organiniame tirpiklyje, pvz. CH_2Cl_2 apytiksliai prie -20°C iki 10°C , geriau apytiksliai prie 0°C . Mišinys maišomas palaipsniui šildant apytiksliai iki 20°C ; 35 25°C , po to tikrinamas HPLC tol, kol pradinė medžiaga baigiasi, tipiškai po 1 - 2 valandų periodo. Reakcijos mišinys išpilamas į vandeninę vyno rūgštį, geriau 10%

vyno rūgštį, o produktas išskiriamas iš organinio sluoksnio.

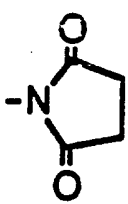
5 Formulės $A-CH=N-R_4$ iminai gali būti gauti iš aldehydų, kurių formulė $A-CHO$, o aminai, kurių formulė R_4-NH_2 , gerai žinomais metodais. $A-CHO$ aldehydai ir aminai, kurių formulė R_4-NH_2 , yra komerciškai prieinami arba gali būti gauti gerai žinomais būdais.

10 II formulės junginiai gali būti gauti panašiais metodais iš tuos, kurie apibūdinti I formulės junginiams.

15 Iš pavyzdžių, sekančių toliau, patyrusiems savo amate aišku, kad I ir II formulės junginiai gali virsti skirtingais I ir II formulės junginiais gerai žinomais būdais. Pavyzdžiui, I formulės junginys, kur A turi dvigubą ar trigubą jungtį, arba II formulės junginys, kur G turi dvigubą ar trigubą jungtį, gali virsti
20 atitinkamu prisotintu junginiu, veikiant vandenilio dujomis, esant paladžio ar platinos katalizatoriui ant anglies.

25 Reaktyvios grupės, neištrauktos iš aukščiau nurodytus būdus, gali būti apsaugotos reakcijos metu įprastomis apsaugančiomis grupėmis, kurios po reakcijos gali būti atskleistos standartiniais metodais. Toliau sekanti 3 lentelė rodo keletą tipiškų apsaugančių grupių:

Lentelė 3

Grupė, kurią reikia apsaugoti	Grupė, kurią reikia apsaugoti ir apsauganti grupė
-COOH	-COOalkyl, -COObenzyl, -COOphenyl
$\begin{array}{c} \backslash \\ \text{NH} \\ / \end{array}$	$\begin{array}{c} \backslash \\ \text{NCOalkyl, NCObenzyl, NCOphenyl,} \\ / \end{array}$ $\begin{array}{c} \backslash \\ \text{NCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si(CH}_3)_3, \text{ NC(O)OC(CH}_3)_3. \\ / \end{array}$ $\begin{array}{c} \backslash \\ \text{N-benzyl, NSi(CH}_3)_3, \text{ NSi-} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \backslash \backslash \\ \text{C(CH}_3)_3 \\ / / \\ \text{CH}_3 \end{array} \\ / \end{array}$
-NH ₂	
-OH	-OCH ₃ , -OSi(CH ₃) ₃ , -OSi- $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C(CH}_3)_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$

5 Pastebėta, kad šio išradimo junginiai mažina lipidų
 lygį serume, ypač cholesterino lygį serume. Nusta-
 tyta, kad šio išradimo junginiai slopina cholesterino
 absorbciją žarnyne ir žymiai sumažina cholesterino
 esterų susidarymą gyvūnų modelių kepenyse. Kai kurie
 junginiai taip pat slopina ACAT mėgintuvėlyje. Taigi,
 10 šio išradimo junginiai pagal savo sugebėjimo efektyvumą
 slopinti esterifikaciją ir/arba cholesterino absorbciją
 žarnyne yra hipocholesteroleminiai agentai, todėl jie
 tinka žinduolių ir ypač žmonių aterosklerozės
 prevencijai ir gydymui. Todėl, kartu su junginio
 15 aspektu, šis išradimas taip pat priklauso cholesterino
 lygio serume sumažinimo būdai, kuri sudaro šio išradimo
 I ar II formulės efektyvus hipocholesterolinio

junginio kiekio skyrimas žinduoliams, kuriems reikia tokio gydymo. Junginys geriau skiriamas per burną farmaciškai tinkamame nešėjuje.

- 5 I ar II formulės junginių aktyvumas mėgintuvėlyje ir organizme gali būti nustatytas sekančiais būdais.

ACAT bandymas *in vitro*

- 10 Šis bandymas nustato ACAT aktyvumą, matuojant prisotintos tričiu oleino rūgšties ACAT-tarpininko pernešimą nuo acil-CoA į cholesterolį, susidarant žymėtam cholesterolino oleatui. ACAT šaltiniu naudotos žiurkių kepenų mikrosomos. Bandymai atliekami
- 15 apvaliadugnėse mikrotitrolėkštelėse, naudojant bedrą inkubacinį tūrį 50 μ l. Į kiekvieną inkubacinį rezervuarą pridedama 10 μ l bandymo buferio (0.5 M KHPO_4 , 10 μ l ditiotretolo, pH 7,4), 7,5 μ l 40 mg/ml BSA (jaučio serumo albumino) ir 12,5 μ m mikrosominio
- 20 baltymo. Pridedamas tiriamasis junginys (pakankamas kiekis, kad galutinė koncentracija būtų nuo 0,1 iki 25 μ l), palyginamasis junginys arba nešėjo kontrolė, ir galutinis tūris padaromas 47 μ l. Po to mikrotitrolėkštelė laikoma 15 minučių ant 37°C vandens vonios
- 25 paviršiaus. Inkubacija prasideda, pridėjus 3 μ l 3H-acilCoA (1 μ Ci/rezervuarui, galutinė koncentracija 10 μ l acilCoA). Po to lėkštelė vėl 15 minučių pastatoma ant vandens vonios. Inkubacijos baigiamos, uždedant 15 μ l atskiras siauras juosteles iš kiekvienos
- 30 inkubacijos ant plonasluoksnės plokštelės (silikagelis GF 20X20 cm). Standartai pritaikyti keletui juostelių taip, kad būtų galima identifikuoti cholesterolino esterinę grupę. Išdžiovinus plokšteles eliuuojamos 90:10:1 petrolio eterio:dieterio:acto rūgšties
- 35 mišiniu. Standartai ryškinami jodo garais, o juostelės, atitinkančios cholesterolino esterius, nukrapštomos į 7 ml scintiliacijos indelius. Į kiekvieną indelį

pridedama 4 ml scintilianto ir nustatomas radioaktyvumo kiekis. Fono skaičius nustatomas pagal virintus kontrolinius pavyzdžius. Bendras aktyvumas nustatomas pagal aktyvumą esant nešėjui. Procentinė inhibicija apskaičiuojama, atimant foną iš kontrolinio ir tiriamojo pavyzdžių ir bandymo reikšmė apskaičiuojama procentais nuo kontrolės. IC_{50} nustatyti braižoma slopinimo priklausomybė nuo vaisto dozių logaritminėje skalėje ir nustatoma koncentracija, kuriai esant gaunamas 50 % slopinimas.

Hipolipideminių agentų bandymas in vivo, naudojant hiperlipideminius žiurkėnus

Žiurkėnai išskirstomi į grupes po šešis ir septynių dienų bėgyje duodama kontroliuojama cholesterino dieta (Purina Chow # 5001, turinti 0,5% cholesterino). Dietos sunaudojimas kontroliuojamas, norint nustatyti maistinio cholesterino kiekį, esant tiriamiesiems junginiams. Gyvuliukams skiriamos tiriamųjų junginių dozės vieną kartą dienoje, pradedant nuo tos pačios dienos, kaip ir dieta. Dozuojama, įvedant 0,2 ml gryno kukurūzų aliejaus (kontrolinė grupė) per vamzdelį į skrandį, arba tiriamojo junginio tirpalo (arba suspensijos) kukurūzų aliejuje. Visi mirštantys ar blogos fizinės būklės gyvūnai užmušami. Po septynių dienų gyvūnai anestezuojami SM ketamino injekcija ir nukertamos galvos. Kraujas surenkamas į vakuumavimo vamzdelius, kuriuose yra EDTA plazmos lipidų analizei, o kepenys tiriamos audinio lipidų analizei. Gauti duomenys užrašyti, kaip procentinis lipidų sumažėjimas, palyginus su kontrole.

Pastarasis išradimas taip pat priklauso farmacinei kompozicijai, kurią sudaro šio išradimo I ar II formulės junginys ir farmaciškai tinkamas nešėjas. I ar II formulės junginiai gali būti skiriami bet kuria

įprasta dozės forma per burną, tokiomis, kaip kapsulėmis, tabletėmis, milteliais ar pastomis, kuriose paslepiama neskani tabletė, suspensijomis ar tirpalais. Vaistinės formos ir farmacinės kompozicijos gali būti

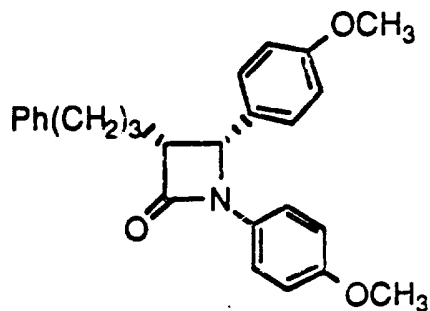
5 paruoštos, naudojant įprastas farmaciškai tinkamas terpes ir priedus, ir įprastą techniką. Į tokias, farmaciškai tinkamas terpes įeina netoksiški suderinti užpildai, rišančios medžiagos, dezintegruojantys agen-

10 tai, buferiai, konservantai, antioksidantai, tepalai, aromatizatoriai, tirpintojai, spalvinantys agentai, emulgatoriai ir panašiai. I ar II formulės junginio vienos dienos dozė yra, apytiksliai, nuo 7 iki 30 mg/kg kūno svorio per dieną. Todėl 70 kg vidutinio svorio kūnui, dozinis lygis yra apytiksliai nuo 500 iki

15 2000 mg vaistų per dieną, duodamų viena doze arba 2-4 padalintomis dozėmis. Tačiau, tikra dozė nustatoma praktikuojančio klinicisto ir piklausio nuo skiriamo junginio efektyvumo, paciento amžiaus, svorio, stovio ir reakcijos.

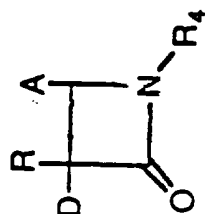
20 Toliau seka I ir II formulės junginių gavimo pavyzdžiai. Užrašyta stereochemija yra reliatyvi stereochemija, išskyrus kitaip pažymėtas. Terminai eis/trans priklauso reliatyvioms orientacijoms prie

25 beta-laktam-3- ir 4-pozicijų, kada kiekviena yra monopakeista (pvz. R=4).

PAVYZDYS 1

Naujai paruoškite ličio diizopropilo amidą (LDA), ištirpinant 23,96 ml (17.39g, 172 mmol) diizopropilamino 230 ml sauso THF prie -78°C azote. Pridėkite 103.9 ml (166 mmol@1.6M heksane) n-butillio ir vieną valandą maišykite prie -78°C . Į šią šaltą tirpalą per apytiksliai vieną valandą pridėkite 32,58g (158 mmol) 5-fenil valerijono rūgštiesetilo esterio 195 ml sauso THF, išlaikant reakcijos temperatūrą žemiau -65°C . Vieną valandą maišykite prie -78°C , po to pridėkite 38,13 g (158 mmol) 4-metoksibenzilidino anizidino 350 ml sauso CH_2Cl_2 . Leiskite reakcijai lėtai atgauti kambario temperatūrą ir susiformavusios nuosėdos pradės tirpti. Reakcijos mišinį maišykite 16 valandų kambario temperatūroje. Padalinkite mišinį tarp 1,2 litro 1N vandeninės druskos rūgšties (HCl) ir 1 litro eterio. Eterio sluoksnį plaukite 300 ml 1N HCl. Sujunkite rūgščių sluoksnius ir ekstrahuokite 1 litru eterio. Sujunkite eterio ekstraktus, išdžiovinkite virš MgSO_4 ir koncentruokite vakuume. Nuosėdas kristalinkite 200 ml etilo acetato-heksano (1:1) 32,05 aukščiau užrašytam raceminiam junginiui, labai baltiems kristalams gauti lt $90-93^{\circ}\text{C}$. Naudojant panašų būdą taip pat gali būti gauti junginiai, nurodyti 4 ir 4A lentelėje.

4 LENTELĖ



Pvz.	D	R	A	Atitin- kama stereoche- mija	R ₄	Duomenys
1A	C ₆ H ₅ ⁻ (CH ₂ C(O) -	C ₆ H ₅ ⁻	C ₆ H ₅ ⁻	3R, 4S	p-MeO-C ₆ H ₄ ⁻	lt 120.5-122.0°C
1B	C ₆ H ₅ ⁻ (CH ₂) ₃ ⁻	H	C ₆ H ₅ ⁻	3R, 4R	p-MeO-C ₆ H ₄ ⁻	lt 120.5-121.5°C
1C	C ₆ H ₅ ⁻ (CH ₂) ₃ ⁻	H	C ₆ H ₅ ⁻	3S, 4R	p-MeO-C ₆ H ₄ ⁻	lt 92.0-92.5°C
1D	C ₆ H ₅ ⁻ (CH ₂) ₂ ⁻	H	C ₆ H ₅ ⁻	3S, 4S	p-MeO-C ₆ H ₄ ⁻	lt 151-152°C
1E	C ₆ H ₅ ⁻ (CH ₂) ₂ ⁻	H	C ₆ H ₅ ⁻	3S, 4R	p-MeO-C ₆ H ₄ ⁻	lt 156-158°C
1F	C ₆ H ₅ ⁻ (CH ₂) ₃ ⁻	H	C ₆ H ₅ ⁻	4:1 cis to trans	2,4,6-tri-MeO-C ₆ H ₄ ⁻	Cl MS: (M+1) 432
1G	C ₆ H ₅ ⁻ (CH ₂) ₃ ⁻	H	p-NO ₂ -C ₆ H ₄ ⁻	3S, 4R	p-MeO-C ₆ H ₄ ⁻	lt 116-117°C

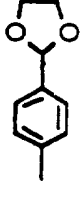
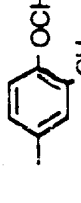
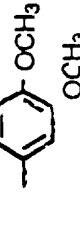
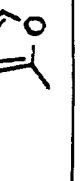
4 LENTELES TESINYS

1H	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	$p-NO_2-C_6H_4-$	3R, 4R	$p-MeO-C_6H_4-$	1t 120.5-122.0°C
1I	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	CH_3CH_2-	$-C_6H_5CH=CH-$	3S, 4S	2,4,6-tri-MeO- C_6H_4-	FAB MS: (M+1) 486.2
1J	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	CH_3CH_2-	$C_6H_5-CH=CH-$	3R, 4S	2,4,6-tri-MeO- C_6H_4-	FAB MS: (M+1) 486.2
1K	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	$C_6H_5-CH=CH-$	3S, 4S	$p-MeO-C_6H_4-$	1t 119.5-120.5°C
1L	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	$p-OH-C_6H_4-$	3S, 4S	$p-MeO-C_6H_4-$	1t 152.5-155.0°C
1M	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	$p-MeO-C_6H_4-CH=CH-$	3S, 4S	$p-MeO-C_6H_4-$	1t 86-88°C
1P	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	3-MeO- C_6H_4-	3S, 4S	$p-MeO-C_6H_4-$	1t 90.5-91.0°C
1AM	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	$p-MeO-C_6H_4-$	trans	3-pyridyl	1H NMR (CDCl ₃) 8.41 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.20 (m, 8H), 6.90 (d, 2H), 4.63 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.20 (t, 1H), 1.85 (m, 4H)
1AN	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	$p-MeO-C_6H_4-$	trans	$p-CF_3O-C_6H_4-$	elem. analizė C=68.56, H=5.31, N=3.08; rasta: C=68.32, H=5.12, N=2.97

4 LENTEILĖS TĖSINYS

1AO	$C_6H_5^-(CH_2)_3^-$	H	4-MeO-C ₆ H ₄ -	cis	p-Cl-C ₆ H ₄ -	elem. analizė C=73.97, H=5.96, N=3.45, rasta: Cl=8.73; C=73.63, H=5.92, N=3.52, Cl=9.12
1AP	$C_6H_5^-(CH_2)_3^-$	H	4-MeO-C ₆ H ₄ -cis		p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	elem. analizė C=81.01, H=7.06, N=3.63 rasta: C=80.97, H=7.06, N=3.74
1AQ	$C_6H_5^-(CH_2)_3^-$	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	cis	p-C ₆ H ₅ O-C ₆ H ₄ -	elem. analizė C=80.32, H=6.31, N=3.02 rasta: C=80.26, H=6.27, N=3.18
1AR	$C_6H_5^-(CH_2)_3^-$	H		trans	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	lt 101.5-102.5°C
1AS	$C_6H_5^-(CH_2)_3^-$	H	(CH ₃) ₃ Si(CH ₃) ₂ - OCH ₂ -C ₆ H ₄ -	trans	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	EIMS (M+1)=516
1AT	$C_6H_5^-(CH_2)_3^-$	H	(CH ₃) ₃ Si(CH ₃) ₂ - OCH ₂ -C ₆ H ₄ -	cis	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	lt 84-85°C

4 LENTEĻS TĒSINYS

1AU	$C_6H_5^-(CH_2)_3^-$	H	$4-CH_3S-C_6H_4^-$	cis	$p-CH_3O-C_6H_4^-$	lt 103-104°C
1AV	$C_6H_5^-(CH_2)_3^-$	H	 $CH_2O(CH_2)_2Si(CH_3)_3$	trans	$p-CH_3OC_6H_4^-$ -FABMS (M+1) = 492	
1AW	$C_6H_5^-(CH_2)_3^-$	H	 $CH_2O(CH_2)_2Si(CH_3)_3$	cis	$p-CH_3O-C_6H_4^-$	lt 108.5-110°C
1AX	$C_6H_5^-(CH_2)_3^-$	H			$p-CH_3O-C_6H_4^-$	EIMS (M) = 443
1AY	$C_6H_5^-(CH_2)_3^-$	H	$4-((CH_3)_2CH-O)-C_6H_4^-$	cis	$p-CH_3O-C_6H_4^-$	lt 96-97°C
1AZ	$C_6H_5^-(CH_2)_3^-$	H	$4-(CH_3(CH_2)-O)-C_6H_4^-$	cis	$p-CH_3O-C_6H_4^-$	lt 96-97°C
1BA	$C_6H_5^-(CH_2)_3^-$	H		cis	$p-CH_3O-C_6H_4^-$	lt 91.5-92.5°C
1BB	$C_6H_5^-(CH_2)_3^-$	H		cis	$p-CH_3O-C_6H_4^-$	lt 86.0-87.0°C
1BC	$C_6H_5^-(CH_2)_3^-$	H		cis	$p-CH_3O-C_6H_4^-$	lt 130.0-131.0°C

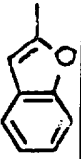
4 LENTEILĖS TĖSINYS

1BD	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H		trans	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	1t 111.0-112.5°C
1BE	$C_6H_5-(CH_2)_4-$	H		cis	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	1t 74.5-75°C
1BF	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H		trans	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	1t 79.5-80.5°C
1BG	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	4-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	trans	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	1t 94.5-96.0°C
1BH	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	4-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	cis	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	1t 114.0-115.5°C
1BI	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H		cis	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	1t 117-120°C
1BJ	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H		cis	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	1t 88.5-90.5°C
1BK	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	3-CF ₃ O-C ₆ H ₄ -	cis	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	1t 66.0-68.0°C
1BL	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	3-CF ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	Cl MS (M+1)=456.2
1BM	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	cis	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	1t 124-125°C
1BN	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	4-(C ₆ H ₅ -CH ₂ -O)-C ₆ H ₄ -	cis	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	1t 131-132°C
1BO	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	CH ₃ CH ₂ -O-C ₆ H ₄ -	cis	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	1t 84-85°C
1BP	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H		trans	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	1t 68-70°C

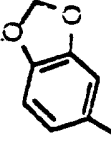
4 LENTELĖS TIESINYS

1BQ	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H		trans	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄	lt 50-52°C
1BR	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	CH ₃ (CH ₂) ₃ -O-C ₆ H ₄ -	cis	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	lt 71.0-72.5°C
1BS	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	4-(C ₆ H ₅ -O)-C ₆ H ₄ -	cis	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	lt 108-109°C
1BT	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	4-(C ₆ H ₅)-C ₆ H ₄ -	cis	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	lt 127.5-128.5°C
1BU	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	4-(CH ₂ =CH=CH ₂ -O)-C ₆ H ₄ -	cis	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	lt 77.0-77.5°C
1BV	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H		cis	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	lt 116-117°C
1BW	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H		cis	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	lt 129.5-130.5°C
1BX	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H		cis	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	lt 170.0-170.5°C
1BY	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	4-(CH ₃ CH ₂ -O)-C ₆ H ₄ -	cis	C ₆ H ₅ -	lt 89.5-90.0°C
1BZ	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H		cis	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	lt 100-104°C

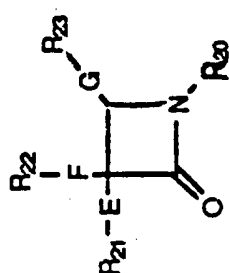
4 LENTELĖS TĘSINYS

1CA	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H		trans	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	lt 91-92°C
1CB	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	cis	(CH ₃) ₃ CSi(CH ₃) ₂ -O-C ₆ H ₄ -	lt 93-94°C
1CC	$C_6H_5-(CH_2)_2-$	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	cis	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	lt 128-129°C
1CD	$C_6H_5-O-(CH_2)_2-$	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	cis	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	lt 120-121°C
1CE	$C_6H_5-(CH_2)_6-$	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	cis	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	lt 80-81°C
1CF	 -(CH ₂) ₃ -	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	cis	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	lt 101-102°C
1CG	4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₂ -	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	cis	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	elem. analizė cals'd C=71.25, H=5.74, N=3.32; rasta: C=71.34, H=5.73, N=3.43
1CH	4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₂ -	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	cis	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ -elem. analizė calc'd C=73.64, H=5.67, N=3.; rasta: C=73.39, H=5.51, N=3.54

4 LENTELĖS TĖSINYS

1Cl	$C_6H_5-(CH_2)_4-$	H	$4-CH_3O-C_6H_4-$	cis	$4-CH_3O-C_6H_4-$	elem. analizė calc'd C=78.04, H=7.03, N=3.37; rasta: C=77.69, H=6.98, N=3.60 lt 104-105.5°C
1CM	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	$4-CH_3S-C_6H_4-$	trans	$4-CH_3O-C_6H_4-$	lt 144.0-144.5°C
1CN	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H		cis	$4-CH_3O-C_6H_4-$	lt 92-94°C
1CO	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	$4-(CH_3)_2N-(CH_2)_3-O-$ $-C_6H_4-$	cis	$4-CH_3O-C_6H_4-$	elem. analizė calc'd C=80.83, H=6.78, N=3.77; rasta: C=80.69, H=6.78, N=3.90
1CP	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	$4-CH_3O-C_6H_4-$	cis	C_6H_5-	

4A LENTELĖ

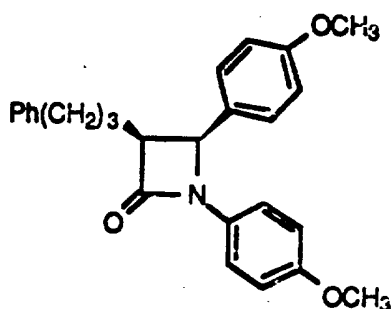


Pvz.	R ₂₁ -E-	R ₂₂ -F-	R ₂₃ -G-	R ₂₀	Atitinkama stereochemija	Duomenys
1S	C ₁₀ H ₂₁ -	H	C ₆ H ₅ -	p-MeO-C ₆ H ₄ -	3R, 4R	lt 176.0-177.0°C
1T	C ₁₀ H ₂₁ -	H	C ₆ H ₅	p-MeO-C ₆ H ₄ -	3S, 4R	lt 83.5-84.0°C
1U	C ₁₀ H ₂₁	H	C ₆ H ₅ -	2, 4, 6-tri-MeO-C ₆ H ₄ -	3R, 4R	
					3.6:1 cis/trans	
1V	H	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	p-MeO-C ₆ H ₄ -	3R, 4S	lt 158.5-159.0°C
1W	H	i-Pr	C ₆ H ₅ -	p-MeO-C ₆ H ₄ -	3R, 4R	lt 162-164°C
1X	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	p-MeO-C ₆ H ₄ -	3S, 4S	lt 185.0-186.0°C

4A LENTELĖS TESIŅYS

1Y	$C_6H_5-CH_2$	$C_6H_5^-$	$C_6H_5^-$	p-MeO- $C_6H_4^-$	3R, 4S	lt 123.0-124.0°C
1CJ	$(CH_3)_2-N-$	H	4-MeO- $C_6H_4^-$	$C_6H_5^-$	cis	lt 115-117°C
1CK	$C_6H_5^-$	$CH_3CH_2^-$	4-MeO- $C_6H_4^-$	4-MeO- $C_6H_4^-$	trans	lt 56-58°C
1CL	$C_{10}H_{21}$	H	4-MeO- $C_6H_4^-$	4-MeO- $C_6H_4^-$	cis	el.anal. calc'd C=76.56, H=8.80, rasta: C=76.60, H=8.77, N=3.48

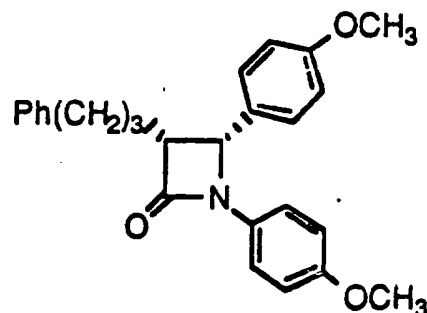
PAVYZDYS 2



Pakopa 1: Pridėkite 39,1 ml (117,2 mmol) etilo magnio bromido į 31,00 g (97,6 mmol) (-)-10-(diizopropil-sulfonamido)-izoborneolio tirpalą (žiūrėti Oppolzer, et al, Tet. Lett., 25 (1984), p. 5885) 370 ml sauso THF prie 0°C. Mišinį maišykite 0,5 valandos prie 0°C, po to 0,5 valandos kambario temperatūroje. Į šį mišinį pridėkite 37,74 ml (39,67 g, 117,2 mmol) 5-fenil-valerijono rūgšties anhidrido prie 0°C ir kambario temperatūroje maišykite visą naktį. Mišinį išpilkite į vieną litrą dalinai prisotinto NaHCO₃ r ekstrahuokite dviem 800 ml heksano porcijomis. Sujungtus heksano sluoksnius išdžiovinkite Na₂SO₄ ir koncentruokite vakuume. Nuosėdas (57,35 g) chromatografuokite trimis porcijomis per 800 g SiO₂, išplaunant su 2% etilo acetatu-CH₂Cl₂, norimam esterui gauti (42,07 g, 92%), FAB MS: (M+1) 479.

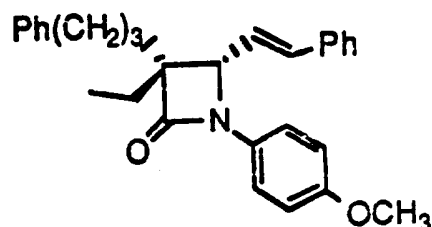
Pakopa 2: Naudojant panašų į 1 pavyzdį būdą, pirmos pakopos esterį apdirbkite plaunant eterio sluoksnį su 200 ml 1N vandeninės HCl, išdžiovinant virš MgSO₄ ir koncentruojant vakuume. Nuosėdas chromatografuokite per 1 kg SiO₂, išplaunant su 20% etilo acetatu-heksanu, 24,19 g (79%) regeneruota alkoholio ir 25,66(66%) norimam enantiomiškai prisotintam β-laktamui išskirti. Šis laktamas toliau gali būti prisotintas chromatografiškai per Chiralcel TM OD koloną (Daicel Chemical Industries, Ltd., Fort Lee, NJ), išplaunant su

- 10% izopropanoliu-heksanu. Kristalizuokite gautą enantiometriškai švarų (3S, 4S) junginį iš eterio-heksano, baltai kietai medžiagai gauti, lt, 84-85°C [α]_D²⁰=-98,0° (MeOH). Pritaikant panašų būdą, taip pat gali būti gautas sekantis enantiometriškai švarus (3R, 4R) junginys (Pavyzdys 2 A):



(lt 84-85°C; FAB MS: (M+1)402,2; [α]_D²⁰=+98.0° (MeOH)).

PAVYZDYS 3

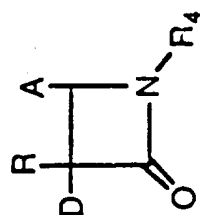


- 10 Naujai paruoškite ličio izopropilcikloheksilo amido (LICA) tirpalą, ištirpinant 0,68 ml (0,58 g, 4,11 mmol) izopropilcikloheksilo amino 20 ml THF prie -78°C azote atmosferoje. Pridėkite 2,58 ml (4,03 mmol) n-butil ličio (1,6M iš Aldrich, Milwaukee, WI) ir maišykite
- 15 prie -78°C vieną valandą. Į tirpalą pridėkite 1,04 g (2,61 mmol) 1K pavyzdžio junginio 5-iuose ml sauso THF. Po dviejų valandų, prie -78°C, pridėkite 2,8 ml (2,89 g, 16 mmol) heksametilfosforo triamido, po to

0,33 ml (641 mg, 4,11 mmol) etilo jodido prie -78°C . Mišinį maišykite kambario temperatūroje visą naktį. Reakciją sustabdykite 40 ml 1N vandenine HCl ir ekstrahuokite dviem 50 ml CH_2Cl_2 porcijomis. Sujunkite 5 CH_2Cl_2 sluoksnius ir plaukite nuosekliai 50 ml 1N vandenine HCl ir 50 ml Na_2SO_4 . Išdžiovinkite virš MgSO_4 ir centruokite vakuume. Nuosėdas chromatografuokite per 40 g SiO_2 , išplaunant su 20% etilo acetatu-heksanu 0,95 g(83%) bespalvio aliejaus pavidalo aukščiau 10 užrašytam junginiui išskirti, FAB MS:(M+1)426,4.

Pritaikant panašų būdą gali būti gauti sekantys junginiai nurodyti 5 ir 5A lentelėse.

5 LENTELĖ



50

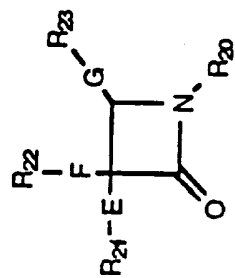
Pvz.	D	R	A	Atitinkama stereochemija	R ₄	Duomenys
3A	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	CH ₃ CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	3S, 4S	p-MeO-C ₆ H ₄ -	lt 103.0-103.5°C
3B	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	3R, 4S	p-MeO-C ₆ H ₄ -	FAB MS: (M+1) 448
3C	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	C ₁₀ H ₂₁ -	C ₆ H ₅ -	3S, 4R	p-MeO-C ₆ H ₄ -	Cl MS: (M+1) 512
3D	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	CH ₃ CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	3S, 4S	2, 4, 6-tri-MeO-C ₆ H ₄ -	lt 145.5-147.0°C
3E	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	CH ₃ CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	3R, 4S	p-MeO-C ₆ H ₄ -	lt 82.5-83.5°C
3F	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	CH ₃ CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	3R, 4S	2, 4, 6-tri-MeO-C ₆ H ₄ -	lt 132-134°C
3G	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	CH ₃ CH ₂ -	C ₆ H ₅ -CH=CH-	3S, 4S	p-MeO-C ₆ H ₄ -	lt 98-99°C
3H	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₂ -	CH ₃ CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	3R, 4S	p-MeO-C ₆ H ₄ -	lt 100.0-100.5°C

LT 3369 B

5 LENTELĖS TĖSINYS

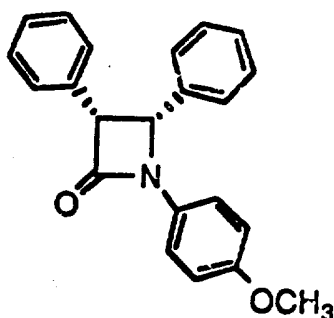
3I	$C_6H_5-(CH_2)_2^-$	CH_3^-	$C_6H_5^-$	3R, 4S	p-MeO- $C_6H_4^-$	lt 130-131°C
3J	$C_6H_5-(CH_2)_3^-$	CH_3^-	$C_6H_5^-$	3S, 4S	p-MeO- $C_6H_4^-$	lt 88-89°C
3K	$C_6H_5-(CH_2)_4^-$	CH_3^-	$C_6H_5^-$	3S, 4S	p-MeO- $C_6H_4^-$	lt 109-110°C
3L	$C_6H_5-(CH_2)_4^-$	$CH_3CH_2^-$	$C_6H_5^-$	3S, 4S	p-MeO- $C_6H_4^-$	lt 95-96°C
3M	$C_6H_5-(CH_2)_3^-$	$CH_3CH_2^-$	p-MeO- $C_6H_4^-$	3R, 4S	p-MeO- $C_6H_4^-$	FAB MS: (M+1) 430.4
3N	$C_6H_5-(CH_2)_3^-$	$C_6H_4-(CH_2)_3^-$	$C_6H_5-CH=CH^-$	racemic	p-MeO- $C_6H_4^-$	FAB MS: (M+1) 516.4
3O	$C_6H_5-(CH_2)_3^-$	$CH_3CH_2^-$	p-MeO- $C_6H_4^-$	3S, 4S	p-MeO- $C_6H_4^-$	FAB MS: (M+1) 430.4

5A LENTELE



Pvz.	R ₂₁ -E-	R ₂₂ -F-	R ₂₃ -G-	Atitinkama stereochemija	R ₂₀	Duomenys
3Q	C ₁₀ H ₂₁ -	CH ₃ CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	3S, 4S	p-MeO-C ₆ H ₄ -	lt 47.5-48.5°C
3R	C ₁₀ H ₂₁ -	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	3R, 4S	p-MeO-C ₆ H ₄ -	lt 103.0-103.5°C
3T	C ₁₀ H ₂₁ -	CH ₃ CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	3R, 4R	p-MeO-C ₆ H ₄ -	lt 48.0-49.5°C
3U	C ₁₀ H ₂₁ -	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	C ₆ H ₅ -	3R, 4R	p-MeO-C ₆ H ₄ -	Cl MS: (M+1) 512.6
3V	C ₁₀ H ₂₁ -	CH ₃ CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	3S, 4R	2, 4, 6-tri-MeO-C ₆ H ₄ -	Cl MS: (M+1) 482
3W	C ₁₀ H ₂₁ -	CH ₃ CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	3R, 4R	2, 4, 6-tri-MeO-C ₆ H ₄ -	lt 96-98°C
3X	C ₁₀ H ₂₁ -	CH ₃ CH ₂ -	C ₆ H ₅ -CH=CH-	3S, 4S	p-MeO-C ₆ H ₄ -	El MS: (M+) 425
3Y	C ₁₀ H ₂₁ -	CH ₃ -	C ₆ H ₅ -	3S, 4S	p-MeO-C ₆ H ₄ -	lt 96-98°C

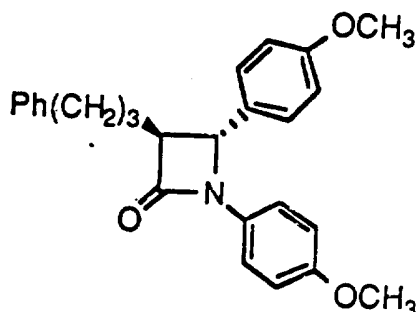
PAVYZDYS 4



Pridėkite 100 mg (0,30 mmol) 1V Pavyzdžio trans
 β-laktamo 2-uose ml sauso THF į 1,22 (0,32 mmol) LDA
 (1,5M iš Aldrich, Milwaukee, WI) tirpalą 0,5 ml sauso
 5 THF prie -78°C azote. Maišykite 5 minutes prie -78°C, po
 to sustabdykite 0,3 ml acto rūgšties žemoje
 temperatūroje. Padalinkite mišinį tarp 30 ml etilo
 acetato ir 20 ml vandens. Organinį sluoksnį plaukite
 20 ml 10% vandeninio NaHCO₃ tirpalu, išdžiovinkite virš
 10 MgSO₄ ir koncentruokite vakuume 98 mg aliejinei kietai
 baltai medžiagai išskirti. Nuosėdas chromatografuokite
 per SiO₂, išplaunant su 20% etilo acetatu-heksanu,
 26 mg aukščiau užrašytam cis β-laktamui, baltai kietai
 medžiagai gauti, lt 141,3-142,3°C.

15

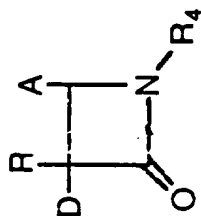
PAVYZDYS 5



Ištirpinkite 32,05 g (79,8 mmol) 1 Pavyzdžio raceminio
 cis β-laktamo 500-uose ml THF. Pridėkite 1,79 g

- (16,0 mmol) kalio t-butoksido ir maišykite prie 0°C 1,5h. Padalinkite reakcijos mišinį tarp 600 ml 1N vandeninio HCl ir 1,2 litro eterio. Vandeninį sluoksni ekstrahuokite su 400 ml eterio. Sujunkite eterio
- 5 sluoksnius, išdžiovinkite virš MgSO_4 ir koncentruokite vakuume 32,0 g cis ir trans β -laktamų (2,7:1) mišiniui išskirti. Išskirkite švarų trans β -laktamą HPLC chromatografijos per silikagelį būdu, išplaunant su 10% etilo acetatu-heksanu. Baltų kristalų lt 96,5°C-97,5°C,
- 10 gavimui, kristalizuokite iš etilo acetato-heksano. Naudojant panašų į 5 pavyzdį būdą, gali būti gauti tokie, nurodyti 6 ir 6A lentelėse junginiai:

6 LENTELE



Pvz.	D	R	A	Atitinkama stereochemija	R ₄	Duomenys
5B	C ₆ H ₅ - (CH ₂) ₃ -	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	3S, 4Ratskiras enantiomeras	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	FAB MS (M+1)=402.2
5C	C ₆ H ₅ - (CH ₂) ₃ -	H	3-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	3R, 4S	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	lt 109.5-110.0°C
5D	C ₆ H ₅ - (CH ₂) ₃ -	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans	4-F-C ₆ H ₄ -	CIMS (M+1)=390
5E	C ₆ H ₅ - (CH ₂) ₃ -	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans	3-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	elem. analizė C=77.78, H=6.78, N=3.49; rasta: C=77.75, H=6.70, N=3.60

6 LENTELĖS TĖSINYS

5G	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	4- $CH_3O-C_6H_4-$	trans	4-Cl- C_6H_4-	CIMS (M+1)=406
5H	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	4- $CH_3O-C_6H_4-$	trans	4-(CH_3CH_2O)- C_6H_4-	elem. analizė C=78.04, H=7.04, N=3.37; rasta: C=78.01, H=7.03, N=3.47
5I	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	4- $CH_3O-C_6H_4-$	trans	4- $CH_3S-C_6H_4-$	elem. analizė C=74.79, H=6.52, N=3.35; rasta: C=74.74, H=6.44, N=3.48
5J	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	4- $CH_3O-C_6H_4-$	trans	4- $CH_3-C_6H_4-$	elem. analizė C=81.01, H=7.06, N=3.63; rasta: C=81.25, H=7.09, N=3.75
5K	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	4- $CH_3O-C_6H_4-$	trans	4-(C_6H_5O)- C_6H_4-	elem. analizė C=80.32, H=6.31, N=3.02; rasta: C=80.36, H=6.29, N=3.16

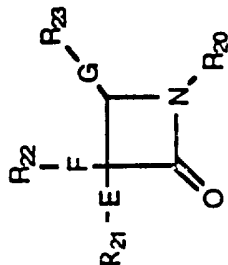
6 LENTELES TESINYS

5L		H		trans optiškai švarus	C ₆ H ₅ -	lt 74-75°C [α] _D ²⁰ = -7.6°
5M		H		trans optiškai švarus	C ₆ H ₅ -	lt 74-75°C [α] _D ²⁰ = -7.5°
5P	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H		trans	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	lt 70.5-71.5°C
5Q	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H		trans	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	lt 79.5-81.0°C
5R	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	trans	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	lt 74.5-77.0°C
5S	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-(CH ₃ CH ₂ -O)-C ₆ H ₄ -	trans	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	lt 85-87°C
5T	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-(C ₆ H ₅ -CH ₂ -O)- C ₆ H ₄ -	trans	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	lt 111-112°C
5U	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-(CH ₂ =CH-CH ₂ -O)- C ₆ H ₄ -	trans	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	lt 75.5-77.0°C
5V	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-(C ₆ H ₅ -O)-C ₆ H ₄ -	trans	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	lt 103.5-105.5°C
5W	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₂ -	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	lt 75-77°C

6 LENTELĖS TĖSINYS

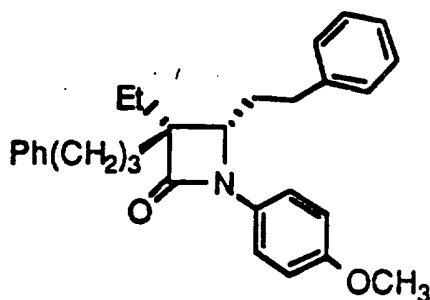
5X	$C_6H_5-O-(CH_2)_2-$	H	4- $CH_3O-C_6H_4-$	trans	4- $CH_3O-C_6H_4-$	lt 122-123°C
5Y	$C_6H_5-(CH_2)_6-$	H	4- $CH_3O-C_6H_4-$	trans	4- $CH_3O-C_6H_4-$	elem. analizė C=78.52, H=7.50, N=3.16; rasta: C=78.32, H=7.37, N=3.25
5Z	$C_6H_5-(CH_2)_2-O-$	H	4- $CH_3O-C_6H_4-$	trans	4- $CH_3O-C_6H_4-$	elem. analizė C=74.42, H=6.25, N=3.47; rasta: C=74.57, H=6.29, N=3.51
5AA	4-F- $C_6H_4-O-(CH_2)_2-$	H	4- $CH_3O-C_6H_4-$	trans	4-MeO- C_6H_4-	elem. analizė C=71.25, H=5.74, N=3.32; rasta: C=71.34, H=5.73, N=3.43
5AB	$C_6H_5-(CH_2)_4-$	H	4- $CH_3O-C_6H_4-$	trans	4-MeO- C_6H_4-	elem. analizė C=78.04, H=7.03, N=3.37; rasta: C=77.90, H=6.94, N=3.51

6A LENTELE



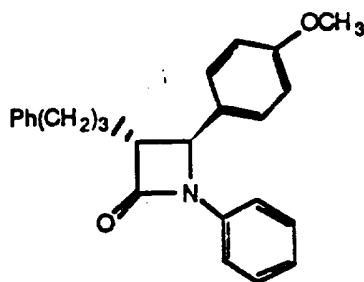
Pvz.	$R_{21}-E-$	$R_{22}-F-$	$R_{23}-G-$	Atitinkama stereochemija	R_{20}	Duomenys
5A	$(CH_3)_2CH-$	H	C_6H_5-	3S, 4R	4-MeO- C_6H_4-	mp=113-115°C
5N	$C_6H_5-(CH_2)_2-N(CH_3)-$	H	4- $CH_3O-C_6H_4-$	trans	C_6H_5-	mp=122-123°C

PAVYZDYS 6



5 Ištirpinkite 200 mg (0,47 mmol) 3G pavyzdžio β -laktamo, 4 ml EtOAc ir pridėkite 10 mg 10% Pd/C. Hidrinkite 4 valandas 1-oje atm. Mišinį filtruokite per celitą ir koncentruokite. Nuosėdas chromatografuokite per 40 g SiO_2 , išplaunant su 20% EtOAc- heksanu 188 mg (94%) aukščiau užrašytam β -laktamui, bespalviam aliejui, gauti, Cl MS: (M+1)428,1.

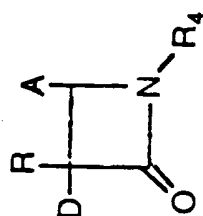
10 PAVYZDYS 7



15 Į kaitinamą su grįžtamu šaldytuvu 4,33 g (0,205 molių) N-(4-metoksibenzilideno)-anilino ir 7,6 g (0,0410 molių) tributilamino 40-yje ml heptano tirpalą porcijomis pridėkite 4,03 g (0,0205 molių) 5-fenilvalerijono chlorido 15-oje ml heptano tirpalą, apytiksliai, per dvi valandas, po to papildomai keturias valandas tirpalą kaitinkite su grįžtamu šaldytuvu. Tirpiklį išgarinkite, o nuosėdas ištirpinkite 150 ml EtOAc.

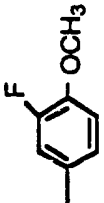
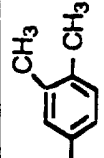
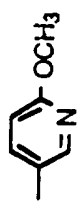
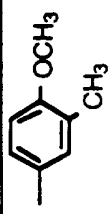
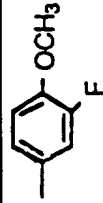
- Plaukite 1N HCl (2x30 ml), prisotintu NaHCO₃ (1x30 ml) ir sūrymu (1x30 ml), po to išdžiovinkite virš MgSO₄ ir išgarinkite 7,6 g pusiaukietai medžiagai išskirti. Rekrystalizacija iš 15% EtOAc heksano 3,08 g aukščiau
- 5 užrašytam junginiui gauti, lt 75-76⁰C. Iš nuovarvų tirpalo, atskirto nuo kristalų, chromatografijos (silikagelis, 5% etilo acetatas heksane) ir rekrystalizacijos būdu, papildomai gauta 2,31 g junginio.
- 10 Pritaikant panašų į 7 pavyzdį būdą, gali būti gauti tokie junginiai, nurodyti 7 ir 7A lentelėje.

7 LENTELE

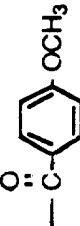
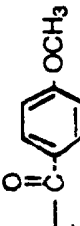
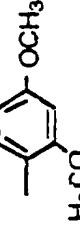
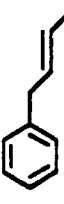


Pvz.	D	R	A	Atitinkama stereoche- mija	R ₄	Duomenys
7A	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans	4-(CH ₃ CH ₂ OC(O))- C ₆ H ₄ -	lt 75-77°C
7B	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans	3-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	elem. analizė C=72.10, H=5.81, N=6.73; rasta: C=72.46, H=5.91, N=6.54
7C	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans	4-((CH ₃ CH ₂) ₂ -N)- C ₆ H ₄ -	lt 91-93°C
7D	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans	4-NC-C ₆ H ₄ -	lt 79-81°C
7E	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans		elem. analizė C=73.69, H=5.69, N=3.44; rasta: C=73.36, H=5.77, N=3.48
7F	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans		lt 103-104°C

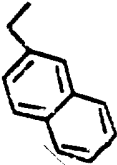
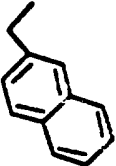
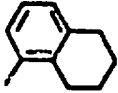
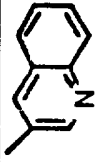
7 LENTEĻS TĒSINYS

7G	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	4- $CH_3O-C_6H_4-$	trans	4-($CH_3C(O)C_6H_4-$	elem. analizē C=78.42, H=6.58, N=3.39; rasta: C=78.08, H=6.51, N=3.40
7H	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	4- $CH_3O-C_6H_4-$	trans		lt 90-92°C
7I	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	4- $CH_3O-C_6H_4-$	trans		lt 129-130°C
7M	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	4-($(CH_3)_2CH-O$)- C_6H_4-	trans	4- $CH_3O-C_6H_4-$	lt 96.5-97.5°C
7O	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H		trans	C_6H_5-	lt 89-91°C
7P	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	4-($CH_3(CH_2)_2-O$)- C_6H_4-	trans	4- $CH_3O-C_6H_4-$	lt 92.5-93.5°C
7Q	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H		trans	4- $CH_3O-C_6H_4-$	EIMS (M)=415
7R	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	4-($CH_3OC(O)C_6H_4-$	trans	C_6H_5-	lt 84-85°C
7S	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H		trans	4- $CH_3O-C_6H_4-$	EIMS (M)=420

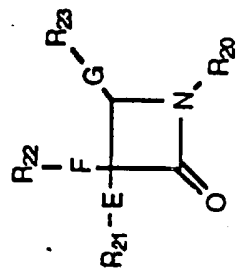
7 LENTEĻĒS TĒSINYS

7T	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	4-(CH ₃ OCH ₂ O)-C ₆ H ₄ -	trans	C ₆ H ₅ -	CIMS (M+1)=402
7U	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	4-((CH ₃) ₂ N)-C ₆ H ₄ -	trans	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	lt 96.5-97.5°C
7V	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H		trans	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	EIMS (M)=429
7W	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H		cis	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	EIMS (M)=429
7X	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H		trans	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	EIMS (M)=431
7Y	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	4-(CH ₃ CH ₂ O)-C ₆ H ₄ -	trans	C ₆ H ₅ -	lt 95.0-95.5°C
7Z	4-O ₂ N-C ₆ H ₄ -(CH ₂) ₃ -	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	lt 136.5-137.0°C
7AA	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans	4-I-C ₆ H ₄ -	lt 96.5-97.5°C
7AB	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	4-(CH ₃ (CH ₂) ₃ O)-C ₆ H ₄ -	trans	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	lt 79-82°C
7AE	$C_6H_5-(CH_2)_2-O-$	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	cis	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	lt 149-150°C
7AI		H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	elem. analizē C=78.17, H=6.31, N=3.51; rasta: C=78.22, H=6.36, N=3.59
7AJ		H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	FAB mass spec 400 (100)
7AK		H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	lt 105-106°C

7 LENTELĖS TĘSINYS

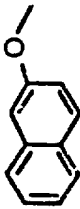
7AM	$C_6H_5-(CH_2)_5-$	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	elem. analizė C=78.29, H=7.27, N=3.26; rasta: C=78.37, H=7.26, N=3.41 lt 54-56°C
7AN	4-O ₂ N-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₂ -	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans	C ₆ H ₅ -	
7AO		H	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ -	trans	C ₆ H ₅ -	lt 55-57°C
7AP	4-(CH ₃ O)-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₂ -	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans	C ₆ H ₅ -	elem. analizė C=74.42, H=6.25, N=3.47; rasta: C=74.13, H=6.03, N=3.26
7AQ		H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	cis	C ₆ H ₅ -	¹ H NMR (CDCl ₃) 7.97-7.78 (m, 2H); 7.69 (d, J=8Hz, 1H); 7.45-7.69 (m, 10H); 6.90 (d, J=8Hz, 2H); 6.63 (d, J=8Hz, 1H); 5.17 (d, J=6Hz, 1H); 4.15-4.0 (m, 1H); 3.82 (s, 2H); 3.5 (dd, J=6.14Hz, 1H); 2.96 (dd, J=9.14Hz, 1H)
7AR	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans		lt 111-112°C
7AS	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans		MS Cl+ (M+1)=426
7AT	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ -	trans		lt 122-124°C
7AU	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-(C ₆ H ₅ -CH ₂ O)-C ₆ H ₄ -	trans	4-(C ₆ H ₅ -CH ₂ O)-C ₆ H ₄ -	lt 105-105°C

7A LENTELE

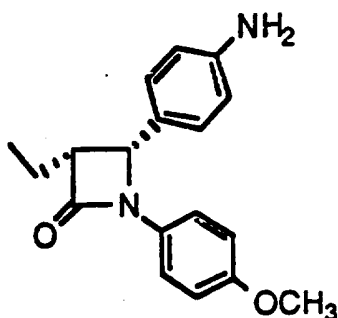


Pvz.	R ₂₁ -E-	R ₂₂ -F-	R ₂₃ -G-	Atitinkama stereochem.	R ₂₀	Duomenys
7J	CH ₃ O-C(0)-CH=C(CH ₃)-NH-	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	cis	C ₆ H ₅ -	lt 186-187°C
7K	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₂ -N(CH ₃)-	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	cis	C ₆ H ₅ -	lt 120-123°C
7L		H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	cis	C ₆ H ₅ -	lt 243-245.5°C
7N	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	-C(O)OCH ₂ CH ₃	cis	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	lt 97-98.5°C
7AC	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	-	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	lt 78-81°C
7AD	cyclo-C ₅ H ₉ -	C ₆ H ₅ -	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	lt 60-63°C
7AF	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	cis	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	lt 108-110°C

7A LENTELĖS TĘSINYS

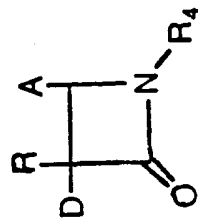
7AG	$C_{10}H_{21}-$	H	$4-CH_3O-C_6H_4-$	trans	$4-CH_3O-C_6H_4-$	elem. analizė C=76.56, H=8.80, N=3.31; rasta: C=76.37, H=8.90, N=3.46
7AH	$C_6H_5-CH_2-$	C_6H_5-	$4-CH_3O-C_6H_4-$	cis	$4-CH_3O-C_6H_4-$	lt 114-116°C
7AL		H	$4-CH_3O-C_6H_4-$	cis	$4-CH_3O-C_6H_4-$	elem. analizė C=76.22, H=5.45, N=3.29; rasta: C=76.00, H=5.46, N=3.39

PAVYZDYS 8



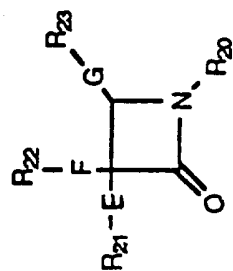
- Maišykite 981 mg (3,01 mmol) 1AK Pavyzdžio cis β -laktamo, nurodyto aukščiau, ir 20 mg 10% paladžio ant anglies 10-tyje ml acetato mišinį 24 valandas 1 atm.
- 5 vandenilio dujose kambario temperatūroje. Filtruokite mišinį per celitą ir koncentruokite vakuume. Nuosėdas chromatografuokite per 50 g SiO_2 , išplaunant su 40% etilo acetatu-heksanu, 818 mg (92%) gelsvam kietam, aukščiau užrašytam junginiui gauti, lt 142,0-142,5°C.
- 10 Naudojant panašų būdą, gali būti gauti tokie, nurodyti 8 ir 8A lentelėse junginiai, o naudojant įprastus būdus, 8A ir 8B junginių amino grupės gali būti apsaugotos t-butoksikarbonilo (BOC) grupe, atitinkamai 8G ir 8H junginiams gauti:

8 LENTELE



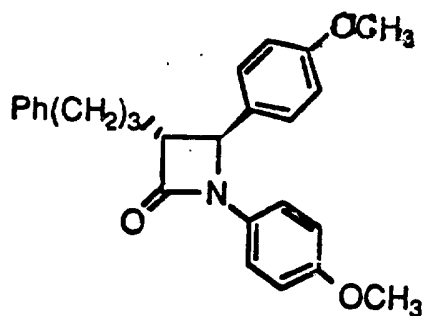
Pvz.	D	R	A	Atitinkama stereoche- mija	R ₄	Duomenys
8B	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-NH ₂ -C ₆ H ₄ -	cis	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	lt 138.5-139.5°C
8C	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-NH ₂ -C ₆ H ₄ -	trans	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	FAB MS (M+1) = 387.1
8D	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans	3-NH ₂ -C ₆ H ₄ -	lt 46-48°C
8E	4-NH ₂ -C ₆ H ₄ -(CH ₂) ₃ -	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	lt 129.0-131.0°C
8F	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-OH-C ₆ H ₄ -	trans	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	lt 171.0-171.5°C
8H	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4((CH ₃) ₃ C-O-C(O)-NH)-C ₆ H ₄ -	cis	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	Cl MS: (M+1) = 487

8A LENTELĖ



Pvz.	R ₂₁ -E-	R ₂₂ -F-	R ₂₃ -G-	Atitinkama stereochemija	R ₂₀	Duomenys
8A	CH ₃ CH ₂ -	H	4-NH ₂ -C ₆ H ₄ -	3S, 4R	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	lt 136-137°C
8G	CH ₃ CH ₂ -	H	4((CH ₃) ₃ C-O-C(O)-NH)-C ₆ H ₄ -	3S, 4R	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	Cl MS: (M+1) = 397

PAVYZDYS 9



Pakopa 1: Sujunkite 5-fenilvalerijono rūgštį (89,9 g, 0,504 mol) ir tionilo chloridą (89,3 ml, 1,225 mol), pakaitinkite iki 70°C, ir vieną valandą kaitinkite su
 5 grįžtamu šaldytuvu. Tionilo chlorido perteklių distiliuokite vakuume (50-100 mm Hg) ir prie išsiskiriančių nuosėdų pridėkite 200 ml sauso tolueno. Vėl distiliuokite vakuume, po to į nešvarų 5-fenilvalerijono chloridą pridėkite 188 ml sauso THF ir gautą tirpalą
 10 naudokite sekančioje pakopoje.

Pakopa 2. Sausoje azoto atmosferoje sujunkite 76 g (0,4289) R-(+)-4-benzil-oksazolidinono ir 1,3 l sauso THF. Gautą tirpalą atšaldykite iki -78°C ir per 30-
 15 40 minučių pridėkite 278 l 1,6 M n-butillio tirpalo heksane. Maišykite papildomai 30 minučių, po to 45 minučių bėgyje pridėkite 1 pakopos tirpalą. Leiskite mišiniui atšilti iki 0°C ir vieną valandą maišykite. Reakciją sustabdykite, pridedant 673,6 ml K₂CO₃ (1M vandeninio tirpalo ir vieną valandą maišykite. THF
 20 nudistiliuokite vakuume prie 30-35°C. Nuosėdas praskieskite 1 l vandens ir ekstrahuokite 3x800 ml CH₂Cl₂. Organinius ekstraktus sujunkite ir plaukite 800 ml vandens, po to 800 ml sūrymo. Organinius
 25 ekstraktus išdžiovinkite virš MgSO₄, filtruokite, po to koncentruokite vakuume į aliejų. Aliejų išstirpinkite 200 ml heksano, po to heksaną nudistiliuokite vakuume. Pakartokite apdirbimą heksanu dar du kartus, po to

ištirpinkite aliejų 1,7 ml CH_2Cl_2 . Gautas tirpalas naudojamas tiesiai kitoje pakopoje.

Pakopa 3: 2 pakopos tirpalą atšaldykite iki -5°C - 0°C sauso azoto atmosferoje. Reakcijos mišinio temperatūrą išlaikant nuo -6°C iki -30°C . pridėkite 129,8 ml di-n-butilboro triflat. Po pridėjimo mišinį maišykite 10 min., po to pridėkite 97,12 ml diizopropiletilamino, vėl išlaikant temperatūrą nuo -6°C iki -3°C . Po pridėjimo maišykite mišinį prie 0°C 30 min., po to mišinį atšaldykite iki -78°C ir 30 min. maišykite. Pridėkite 57,4 ml p-anyžių aldehido ir mišinį maišykite 30 min. prie -78°C , po to vieną valandą prie 0°C . Išlaikant temperatūrą nuo 0 iki 5°C sustabdykite reakciją, pridedant 688,2 ml pH 7 buferinio tirpalo (68 g KH_2PO_4 , 12 g NaOH ir 800 ml vandens), po to pripilkite 473 ml 30% H_2O_2 ir gautą mišinį maišykite vieną valandą prie 0°C . Ekstrahuokite mišinį 3x600 ml heksanu:etilo acetatu (1:1), organinius ekstraktus sujunkite ir plaukite 800 ml prisotinto NaHCO_3 (vandeninio), po to 800 ml sūrymo. Organinius ekstraktus išdžiovinkite virš Na_2SO_4 , filtruokite ir išgarinkite iki aliejaus. Aliejų kristalizuokite iš heksano/etilo acetato (1:1) baltam kietam produktui gauti.

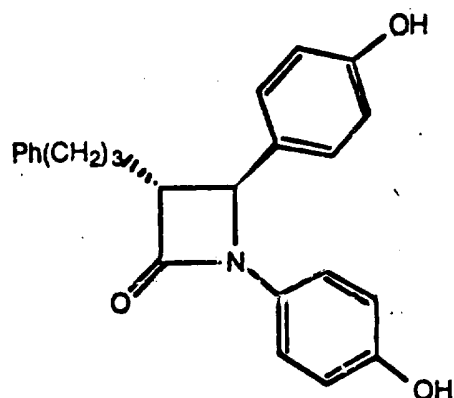
Pakopa 4: Sujunkite 3 pakopos produktą (170 g, 0,36 mol), 1595 ml THF ir 400 ml vandens, mišinį maišykite ir šaldykite, apytiksliai iki 3°C . Į mišinį per 15 min. sudėkite 226 ml (2,156 Mol) 30% H_2O_2 , po to supilkite LiOH tirpalą (36,2 g, 0,862 Mol) 400 ml vandens per 30 min. laiko tarpą. Reakcijos mišinį maišykite 3 valandas nuo 0°C iki 5°C temperatūroje. Išlaikant temperatūrą $<27^\circ\text{C}$, per 70 min pridėkite 272 g natrio sulfido tirpalą 850 ml vandens. Tirpiklį koncentruokite vakuume ir pripilkite 7 l vandens. Ekstrahuokite 4x1,7 l tolueno. Vandeninius sluoksnius

parūgštinkite 3N HCl iki PH 2,4. Ekstrahuokite viena 2,6 l porcija ir dviem 1,7 l etilo acetato porcijom. Sujunkite etilo acetato ekstraktus, plaukite sūrymu, išdžiovinkite virš Na_2SO_4 , filtruokite, po to išgarinkite, baltam, kietam 112 g produktui išskirti.

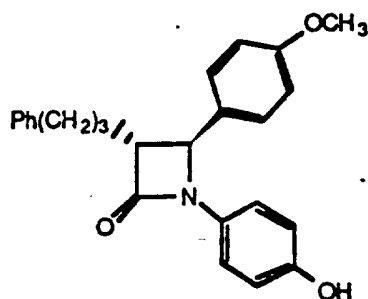
Pakopa 5: Sujunkite 4 pakopos produktą (19,47 g, 62 mmol), 400 ml acetonitrilo, 9,49 g (62 mmol) 1-hidroksibenzotriazolo (HOBt), 22,91 g (186 mmol) p-anizidino ir 14,05 g (68,2 mmol) dicikloheksilkarbodiimido (DCC). Reakcijos mišinį maišykite prie 40°C keturias valandas patvirtinkite pradinės medžiagos sueikvojimą su TLC (6:4 heksanas/etilo acetatas). Mišinį koncentruokite iki 1/3 jo tūrio ir padalinkite tarp 300 ml vandens ir 300 ml etilo acetato. Organinį sluoksnį filtruokite, po to plaukite 200 ml 1N HCl, po to dviem 100 ml prisotinto NaHCO_3 porcijomis ir dviem 100 ml sūrymo porcijomis. Organinį sluoksnį išdžiovinkite virš Na_2SO_4 ir koncentruokite 24 g rudai kietai medžiagai išskirti.

Pakopa 6: Sujunkite 5 pakopos produktą (115 g, 0,2745 Mol) ir 2,3 l THF sauso azoto atmosferoje ir šaldykite iki -70°C . Mišinį maišykite pridedant per dvi valandas 137 ml (0,551 Mol) tri-n-butilfosfino 113 ml THF ir 163 ml (1,03 Mol) dietilazodikarboksilato (DEAD) tirpalą. Leiskite mišiniui atšilti iki kambario temperatūros ir maišykite visą naktį. Tirpiklį atskirkite vakuumu. Nuosėdas filtruokite per silikagelio sluoksnį naudojant eliuentą CH_2Cl_2 /heksaną/etilo acetatą (70:24:6). Tirpiklį išgarinkite, nuosėdas išgryninkite preparatyvine HPLC (silikagelis, 15% etilo acetatas/heksanas) 88 g (3R,4S) enantiometriškai švariam aukščiau užrašytam junginiui gauti, $[\alpha]_D^{25} = -19,3^\circ$ (MeOH)

PAVYZDYS 10



- 7AU pavyzdžio junginys (0,686 g; 0,0012 mol) ištirpinamas 1:1 etanolyje:etilo acetate, hidrinamas virš 0,70 g 10% Pd ant anglies prie 50 psi 16 valandų.
- 5 Susidaręs produktas chromatografuojamas (silikagelis, 80:20 heksanas:etilo acetatas) 0,432 g aukščiau užrašytam junginiui gauti, lt 160-161⁰C. Pritaikant iš esmės tą patį būdą gali būti gautas sekantis junginys



Elementinė analizė

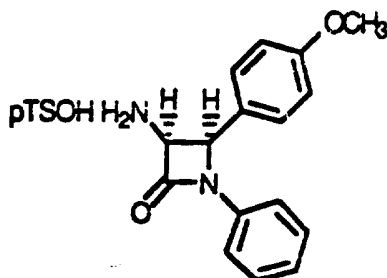
10

Apskaičiuota pagal C₂₅H₂₅NO₃

C, 77,49; H, 6,50; N, 3,61;

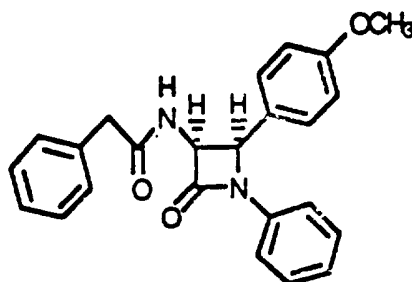
Rasta: C, 77,47, ;H, 6,46; N, 3,74

PAVYZDYS 11



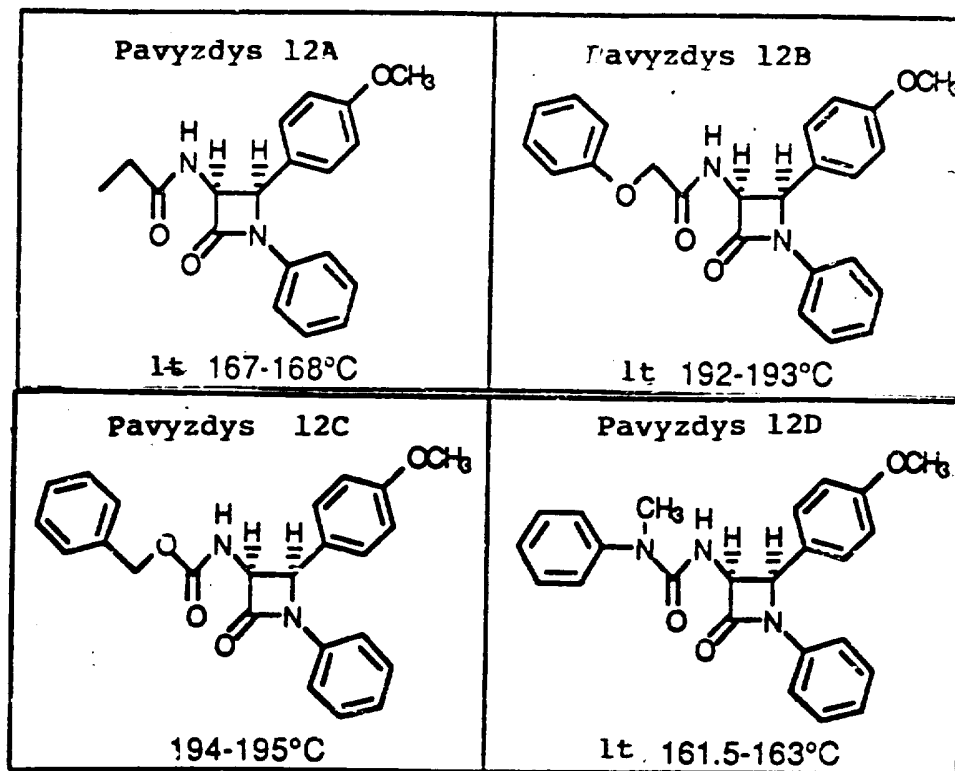
Kolba užkraunama 7J Pavyzdžio junginiu (27 g, 73,6 mmol) acetonu (0,6L), vandenių (1,3 ml, 73 mmol) ir p-toluelsulfoninės rūgšties monohidratu (15,4 g 81,1 mmol). Tirpalas maišomas 5,5 h prie 22°C ir produktas surenkamas filtruojant (341 g). Rekristalizacija iš metanolio duoda 26,0 g (79% išeiga) aukščiau užrašyto junginio, lt 200-202°C.

10 PAVYZDYS 12

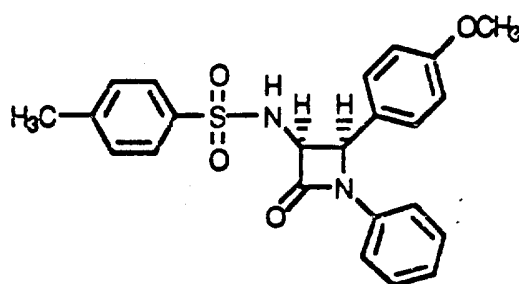


I 11 Pavyzdžio produkto (0,60 g, 1,36 mmol), trietilamino (0,14 g, 1,4 mmol) tirpalą 2 ml CH₂Cl₂ per 5h lašinant buvo pridėtas fenilacetilchloridas (0,310 g, 2,0 mmol). Po 5h reakcijos mišinys buvo koncentruotas iki sausumo ir nuosėdos grynintos chromatografiškai (silicis, 2:1 heksanas: etilo acetatas) 0,27 g (51% išeiga) aukščiau užrašytam junginiui išskirti, lt 217-

218°C. Pritaikant iš esmės tą patį būdą, gali būti gauti sekantys junginiai:



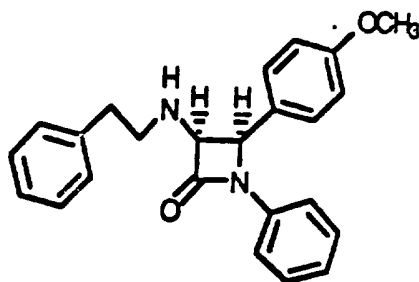
Pavyzdys 13



5 Į 11 Pavyzdžio produkto (0,80 g, 1,8 mmol), CH₂Cl₂ (15 ml) ir 30% vandeninio tetrabutilamonio hidroksido (2,36 ml, 3,64 mmol) bifazinį mišinį pridėta p-toluol-sulfonilchlorido (0,515 g, 2,7 mmol). Po 2h reakcijos, mišinys plautas su 1X1 N HCl, 2X H₂O ir organinis sluoksnis išdžiovintas virš MgSO₄. Po koncentracijos

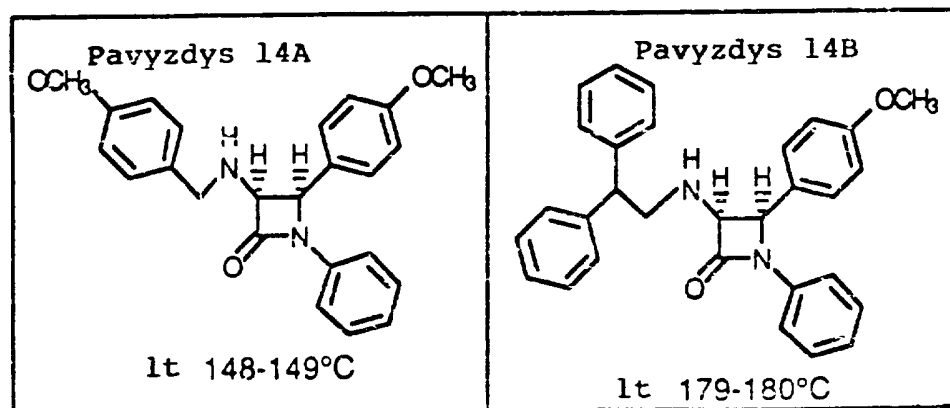
einanti rekristalizacija iš etilo acetato davė 0,38 (50% išeiga) aukščiau užrašyto junginio, lt 204-205°C.

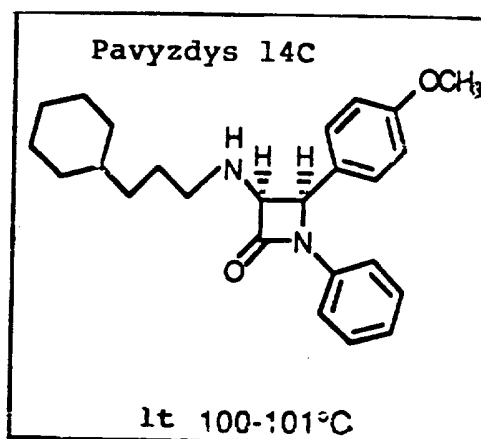
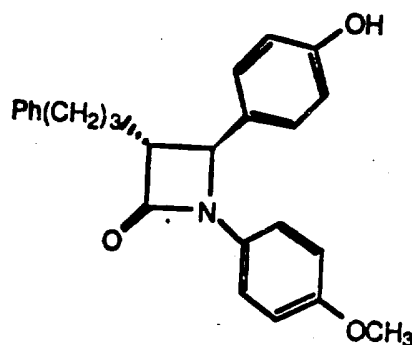
5 **Pavyzdys 14**



Į 11 Pavyzdžio (0,8 g, 1,8 mmol), metanolio (20 ml) ir trietilamino (0,19 g, 1,8 mmol) tirpalą buvo pridėtas fenilacetaldehidus (0,44 g, 3,6 mmol). Po 0,25h į reakciją pridėta NaBH₃ CN (0,172 g, 2,7 mmol) ir ZnCl₂ (0,174 g, 1,3 mmol). Po 3,5h reakcija užgesinta amonio chloridu, dalinai koncentruota vakuume ir ištipinta CH₂Cl₂. Organinis sluoksnius 2X plautas vandeniu, išdžiovintas ir koncentruotas nešvariam produktui gauti. Rekristalizacija iš CH₂Cl₂ davė 0,44 g (65% išeiga) aukščiau užrašyto junginio, lt 138-139,5°C.

Pritaikant iš esmės tokį patį būdą, gali būti gauti sekantys junginiai:

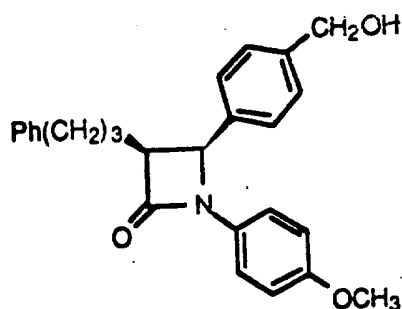


**Pavyzdys 15**

Į 1AS Pavyzdžio (5,1 g, 9,8 mmol) junginio 25-iuose ml THF pridėti 49 mL (49 mmol) 1M tetrabutillaminio fluorida 49 ml, 49 mmol, 1M THF'e kambario tempetarūroje. Leiskite mišiniui maišytis visą naktį. TLC (50% EtOAc/heksanas) rodo pradinės medžiagos sunaudojimą. Reakcijos mišinį perkelti į dalijamąjį piltuvėlį, padalinkite tarp prisotinto amonio chlorido ir eterio, ekstrahuokite eteriu. Sujunkite eterinius ekstraktus, plaukite vandeniu ir sūrymu, džiovinkite virš bevandenio Na_2SO_4 , filtruokite ir koncentruokite iki nuosėdų. Chromatografija (SiO_2 , 30-40% EtOAc/heksanas) duoda 3,31 g (84%) aukščiau užrašyto junginio, lt 91-92°C.

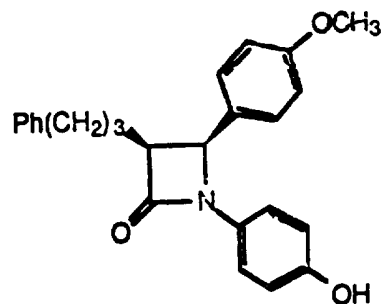
Sekantys junginiai gali būti gauti iš esmės tuo pačiu būdu:

Pavyzdys 15A



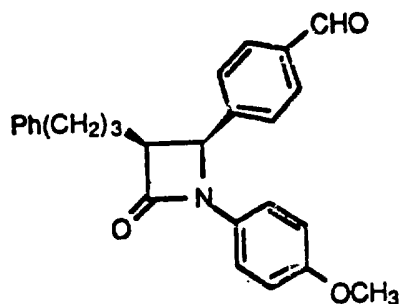
lt 112-113°C

Pavyzdys 15B



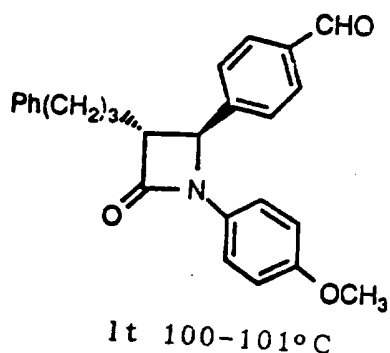
lt 170-171°C

Pavyzdys 16

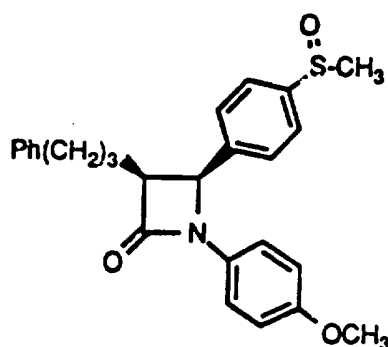


- Į 15A Pavyzdžio produkto tirpalą (0,20 g, 0,5 mmol) 50 ml CH_2Cl_2 kambario temperatūroje pridėkite MnO_2 (0,64 g, 7,4 mmol). Leiskite mišiniui maišytis visą naktį. TLC (20% EtOAc/heksanas) rodo pradinės medžiagos sunaudojimą. Mišinį filtruokite per celitą, gerai plaunant nufiltruotas nuosėdas su CH_2Cl_2 . Filtratą koncentruokite 0,19 g (95%) aukščiau užrašytam junginiui gauti, lt 129-130°C.

Pritaikant iš esmės tokį pat būdą, gali būti gautas sekantis junginys.



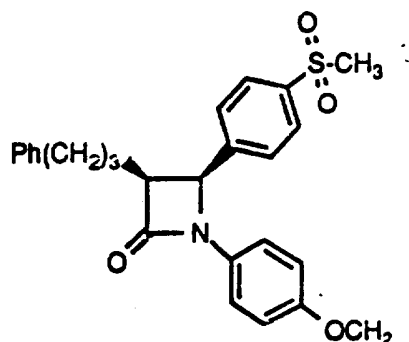
Pavyzdys 17



- 5 Į 1AU Pavyzdžio junginio tirpalą (0,31 g, 0,74 mmol)
 4 ml CH_2Cl_2 kambario temperatūroje pridėkite
 m-chlorperbenzoinės rūgšties (0,61 g, 0,092 mmol).
 Reakciją kontroliuokite su TLC (50% EtOAc/heksanas). Po
 pradinės medžiagos sunaudojimo (~1h), pridėkite $\text{Ca}(\text{OH})_2$
 10 (0,1 g, 1,3 mmol). Mišinį papildomai maišykite 15 min.

- Mišinį filtruokite per celitą, nufiltruokite nuosėdas
 gerai plaunant su CH_2Cl_2 . Filtratą koncentruokite ant
 silikagelio, naudojant pakankamai silikagelio, kol
 15 gaunami palaido byrantys milteliai. Užneškite gautus
 miltelius ant chromatografijos kolonos, užkrautos
 silikageliu ir 5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$. Išplaukite su 5%
 $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 0,26 g aukščiau užrašytam sulfoksidui

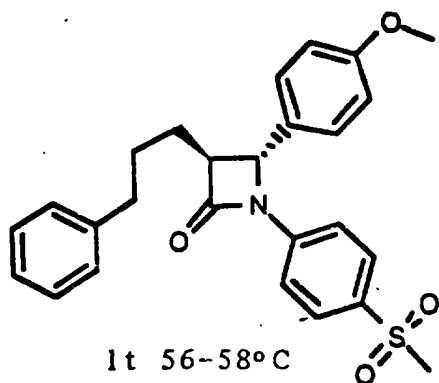
(Pavyzdys 17), lt 134-135°C ir 0,5 analogiškam sulfonatui gauti:



lt 116-117°C

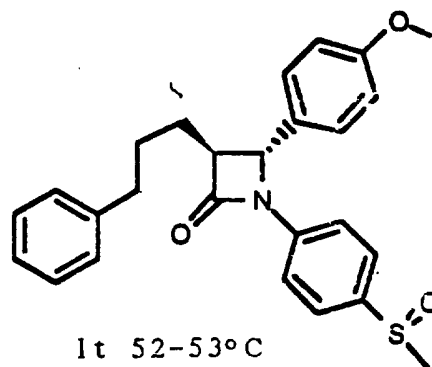
Sekantys junginiai gali būti gauti iš esmės tokiu pačiu būdu:

Pavyzdys 17B



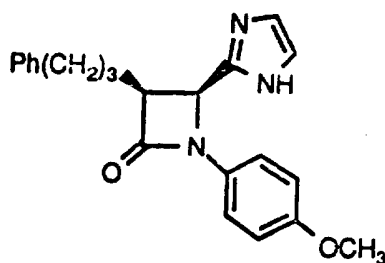
lt 56-58°C

Pavyzdys 17C



lt 52-53°C

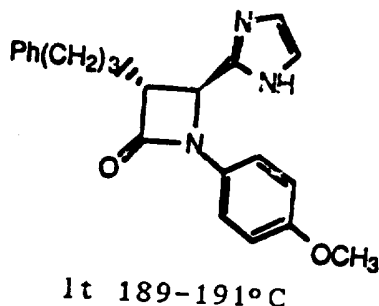
5 Pavyzdys 18



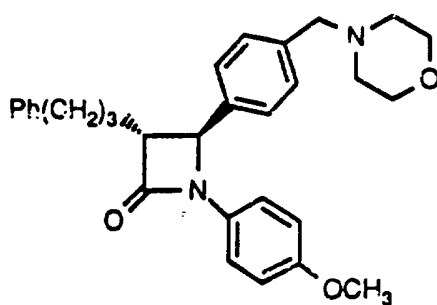
1 AW Pavyzdžio junginio (1,72 g, 3,49 mmol), 20 ml THF ir 3N HCl (20 ml) mišinį kaitinkite su grįžtamu šaldytuvu per naktį. Reakciją kontroliuokite su TLC

- (50% EtOAc/heksanas). Po pradinės medžiagos sunaudojimo, mišinį atšaldykite iki kambario temperatūros, neutralizuokite prisotintu NaHCO_3 ir ekstrahuokite etilo acetatu. Ekstraktus sujunkite,
- 5 plaukite vandeniu ir sūrymu, išdžiovinkite virš bevandenio Na_2SO_4 , filtruokite ir koncentruokite iki kietumo. Rekrystalizuokite iš $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, aukščiau užrašytam junginiui gauti, lt 190,5-191,5°C.
- 10 Pritaikant iš esmės tokį pat būdą, gali būti gauti sekantys junginiai:

Pavyzdys 18A



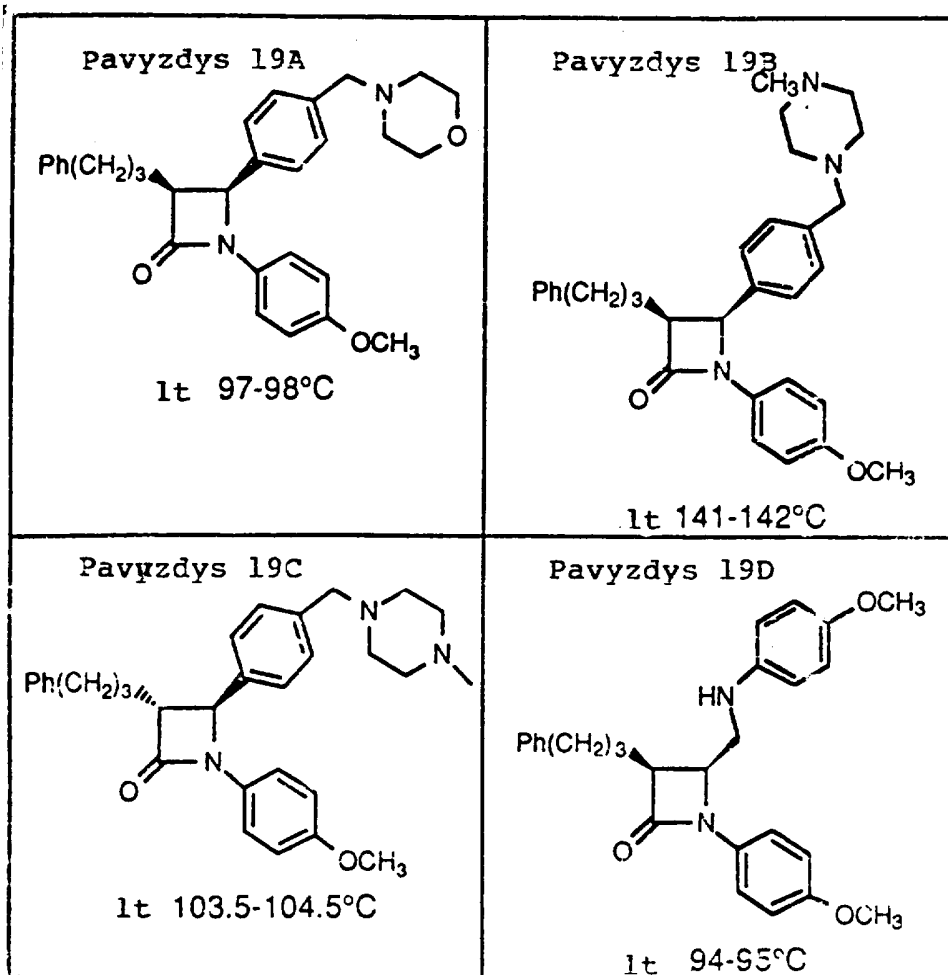
Pavyzdys 19

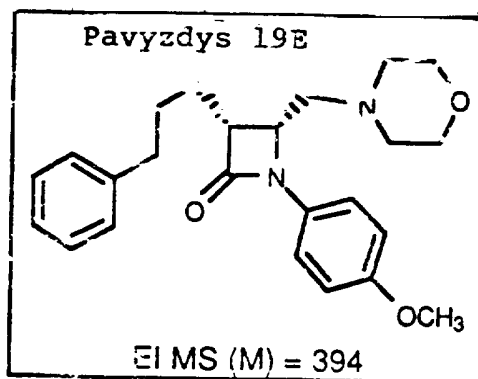


- Į 16A Pavyzdžio produkto (1,0 g, 2,5 mmol) ir motfolino (0,44 ml, 5,0 mmol) THF-e tirpalą kambario temperatūroje pridėkite NaBH_3CN (0,19 g, 3,0 mmol) ir ZnCl_2 (0,21 g, 1,5 mmol) metanolyje tirpalą. Reakciją kontroliuokite su TLC (505 EtOAc/heksanas). Po pradinės medžiagos sureagavimo, mišinys praskiedžiamas 0,1 N
- 15

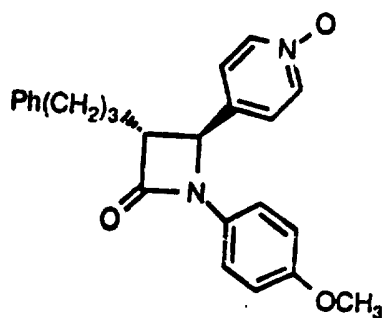
NaOH (120 ml), o organinis tirpiklis atskiriamas rotaciniame garintuve. Gautą tirpalą ekstrahuokite etilo acetatu. Ekstraktus sujunkite, plaukite vandeniu ir sūrymu, išdžiovinkite virš bevandenio Na_2SO_4 ,
 5 filtruokite ir koncentruokite iki kietumo. Rekristalizuokite iš Et_2O /heksano 0,81 g (69%) aukščiau užrašytam junginiui gauti, lt 100-101°C.

10 Sekantys junginiai gali būti gauti iš esmės tokiu pačiu būdu:



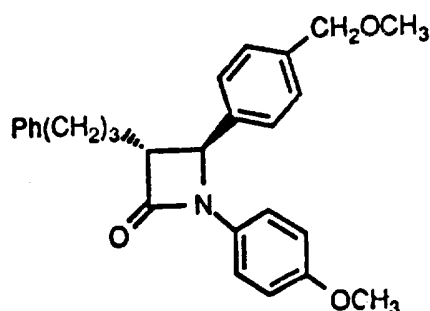


Pavyzdys 20



Kaitinkite 1AR Pavyzdžio junginio (1, 10 g, 2,95 mmol),
 15% H₂O₂ (0,45 ml) tirpalą 3 ml acto rūgšties iki 100°C
 3,5h, kontroliuojant su TLC (5% MeOH/CH₂Cl₂). Po
 5 pradinės medžiagos sureagavimo, atšaldykite iki
 kambario temperatūros, neutralizuokite prisotintu N₂CO₃
 ir praskieskite etilo acetatu. Mišinį filtruokite, o
 filtratą plaukite vandeniu ir sūrymu, išdžiovinkite
 virš bevandenio Na₂SO₄, filtruokite ir koncentruokite
 10 iki nuosėdų. Nuosėdas chromatografuokite (silikagelis,
 10% MeOH/CH₂Cl₂) aukščiau užrašytam junginiui išskirti,
 FAB MS (M+1) = 389.1

Pavyzdys 21

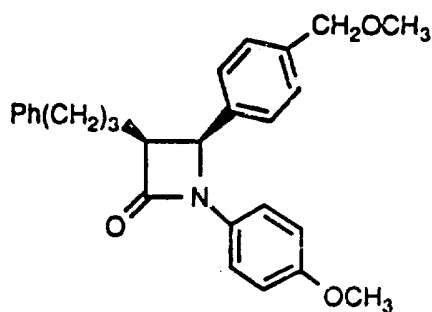


Į 15A Pavyzdžio produkto (0,46 g, 1, 15 mmol) ir metilo jodido (0,21 ml, 3,45 mmol) tirpalą sausame DMF (5 ml) pridėkite naujai pagaminto AgO (0,40 g, 1,73 mmol). Mišinį kaitinkite iki 40-50°C, kontroliuojant su TLC EtOAc/heksanas). Dėkite proporcingus AgO ir metilo jodido kiekius, kol TLC parodys pradinės medžiagos sunaudojimą. Atšaldykite iki kambario temperatūros, padalinkite tarp vandens ir etilo acetato, ekstrahuokite etilo acetatu. Sujunkite etilo acetato ekstraktus, plaukite vandeniu ir sūrymu, išdžiovinkite virš bevandenio Na₂SO₄, filtruokite ir koncentruokite iki nuosėdų. Nuosėdas chromatografuokite (silikagelis, 30% EtOAc/heksanas) aukščiau užrašytam junginiui išskirti, FAB MS (M+1)=416.

15

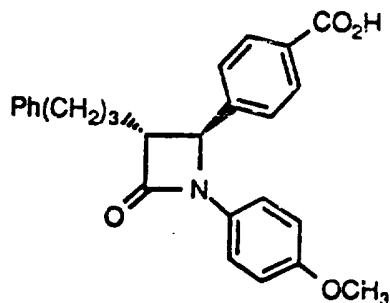
Sekantis junginys gali būti gautas tokiu pačiu būdu:

Pavyzdys 21A



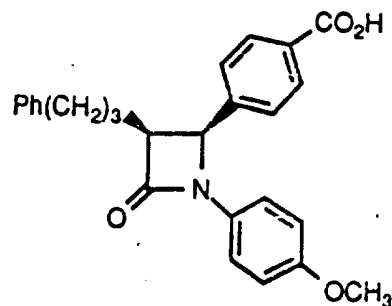
lt 84-85°C

Pavyzdys 22



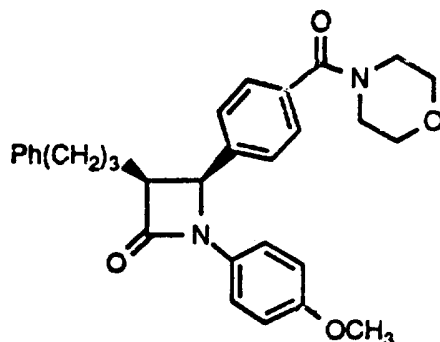
- I 16 Pavyzdžio produkto (2,76 g, 6,94 mmol) acetone (80 ml) tirpalą, sulašinkite naujai paruošto Jone's reagento (8 ml), išlaikant reakcijos mišinio temperatūrą tarp 15-20°C. Kontroluokite su TLC (5% MeOH/CH₂Cl₂). Po pradinės medžiagos sureagavimo, reakciją užgesinkite metanoliu. Koncentruokite iki nuosėdų ir nuosėdas padalinkite tarp CH₂Cl₂ ir vandens. Ekstrahuokite su CH₂Cl₂, ekstraktus sujunkite, plaukite vandeniu, 10% Na₂SO₄ (vand) ir sūrymu, po to išdžiovinkite virš bevandenio N₂SO₄. Filtruokite ir koncentruokite 2,90 g aukščiau užrašytam junginiui gauti, lt 64-65°C.
- 15 Sekantis junginys gali būti gautas iš esmės tuo pačiu būdu:

Pavyzdys 22 A



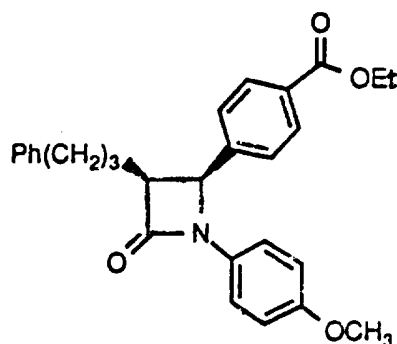
lt 158-159°C

Pavyzdys 23



- I 22 A Pavyzdžio produkto (0,30, 0,72 mmol), N-metilmorfolino (0,11 ml, 0,94 mmol), morfolino (0,13 ml, 0,42 mmol) ir HOBT (0,12 g, 0,87 mmol)
- 5 8-iuose ml CH_2Cl_2 tirpalą kambario temperatūroje pridėkite EDCI (0,2 g, 1,03 mmol). Mišinį maišykite per naktį. Kontroliuokite su TLC (5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$). Po pradinės medžiagos sureagavimo, praskieskite CH_2Cl_2 , plaukite 1M HCl, vandeniu, išdžiovinkite virš
- 10 bevandenio Na_2SO_4 , filtruokite ir koncentruokite iki nuosėdų. Nuosėdas chromatografuokite (SiO_2 , 3% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), 0,3 g (86%) aukščiau užrašytam junginiui gauti, lt 61-62°C.

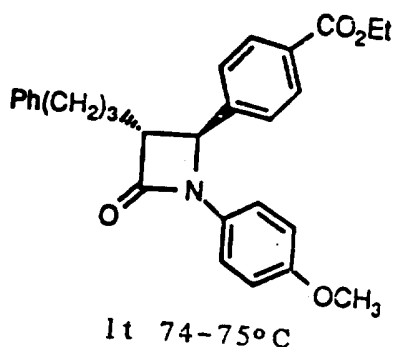
15 Pavyzdys 24



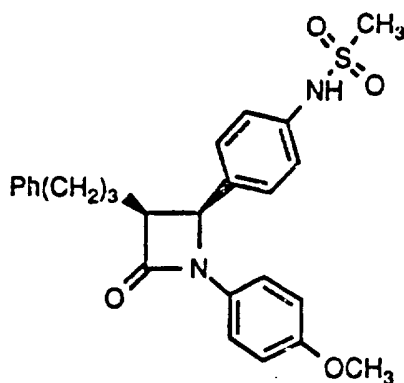
- I 22A pavyzdžio produkto (0,30, 0,72 mmol), N-metil-morfolino (0,11 ml, 0,94 mmol), etanolio (0,1 ml, 1,44 mmol) ir HOBT (0,12 g, 0,87 mmol) 8 ml CH_2Cl_2

- tirpalą kambario temperatūroje pridėkite EDCI (0,2 g, 1,03 mmol). Mišinį maišykite visą naktį. Kontroliuokite su TLC (5% MeOH/CH₂Cl₂). Po pradinės medžiagos sureagavimo, praskieskite CH₂Cl₂, plaukite 1M HCl, vandeniui, išdžiovinkite virš bevandenio Na₂SO₄, filtruokite ir koncentruokite iki nuosėdų. Nuosėdas chromatografuokite (SiO₂, 3% MeOH/CH₂Cl₂), 0,33 g aukščiau užrašytam junginiui gauti, lt 76-77°C.
- 10 Sekantis junginys gali būti gautas iš esmės tokiu pačiu būdu:

Pavyzdys 24A

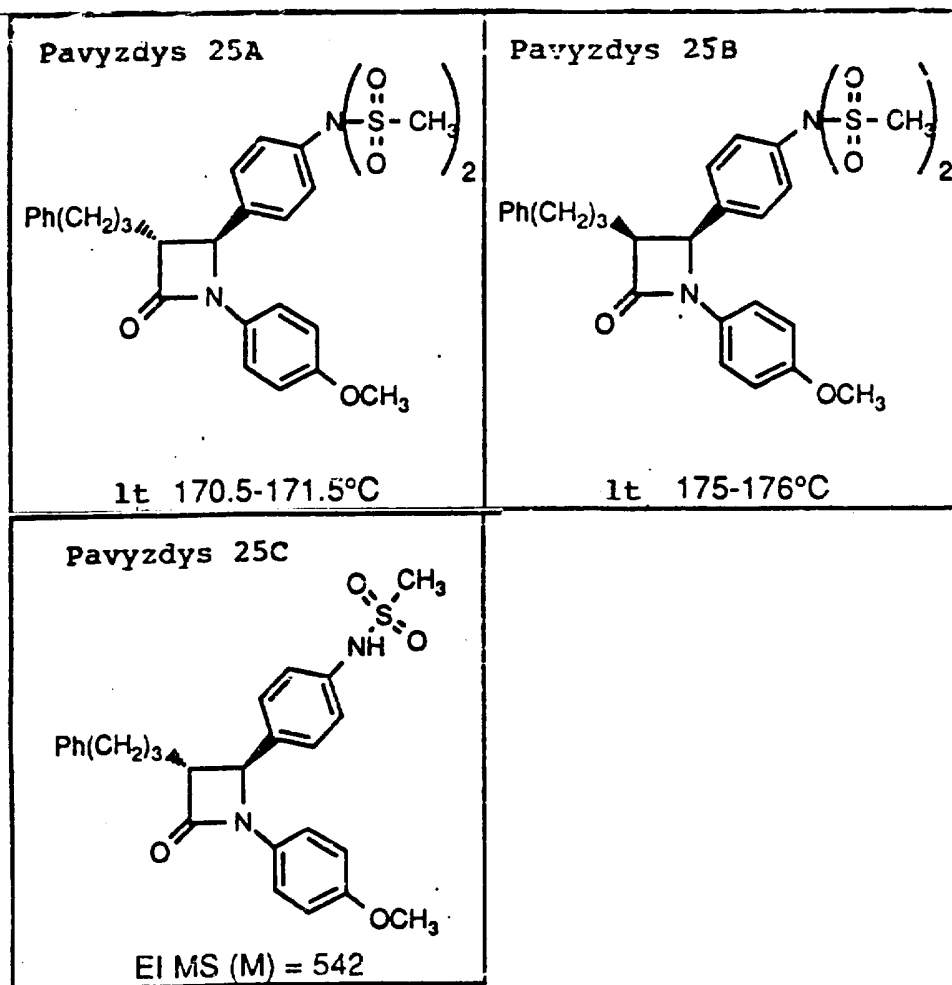


Pavyzdys 25

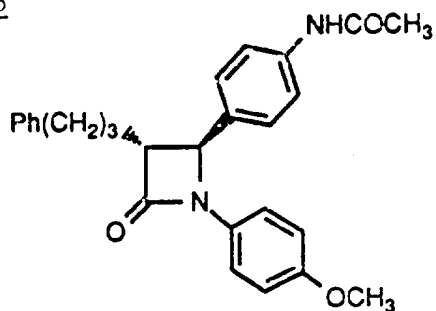


- 15 Į 8B Pavyzdžio produkto (0,26 g, 0,67 mmol), piridino (3 lašai) 5-iuose ml CH₂Cl₂ tirpalą prie 0°C pridėkite metan- sulfonilo chlorido (0,05 mL, 0,67 mmol). Mišinį maišykite visą naktį. Kontroliuokite su TLC (50%

EtOAc/heksanas). Po pradinės medžiagos sureagavimo, praskieskite CH_2Cl_2 , plaukite 0,5 M HCl, 5% NaHCO_3 , vandeniu ir sūrymu, išdžiovinkite virš bevandenio natrio sulfato, filtruokite ir koncentruokite iki nuosėdų. Nuosėdas chromatografuokite (SiO_2 , 50% EtOAc/heksanas), 0,18 g (58% išeiga) aukščiau užrašytam junginiui gauti, FAB MS $(M+1)=465$. Sekantys junginiai gali būti gauti iš esmės tokiu pačiu būdu:

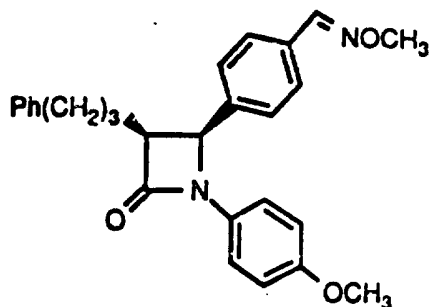


Pavyzdys 26



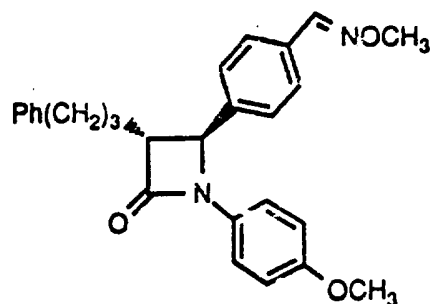
I 8C Pavyzdžio (0,20 g 0,52 mmol) ir trietilamino (0,11 ml, 0,79 mmol) 3 ml CH_2Cl_2 tirpalą kambario temperatūroje pridėkite acetilo chlorido (0,04 ml, 0,57 mmol). Kontroluokite su TLC (50% EtOAc/heksanas).
 5 Po pradinės medžiagos sureagavimo (~3h), praskieskite CH_2Cl_2 , plaukite 5% NaHCO_3 , vandeniu su sūrymu, išdžiovinkite virš bevandenio Na_2SO_4 , filtruokite ir koncentruokite 0,19 g (85% išeiga) aukščiau užrašytam junginiui gauti, lt 153-154°C.

10

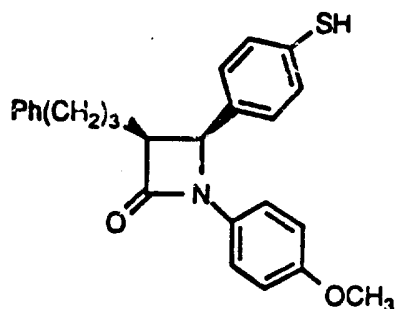
Pavyzdys 27

16 Pavyzdžio produkto (0,6 g, 1,5 mmol), hidroksilamino hidrochlorido (0,4 g, 4,5 mmol), natrio acetato (0,4 g, 4,5 mmol), metanolio (12 ml) ir vandens suspensiją
 15 kaitinkite su grįžtamu šaldytuvu per naktį. Kontroluokite su TLC (50% EtOAc/heksanas). Po pradinės medžiagos sunaudojimo, išgarinkite iki sausumo, nuosėdas padalinkite tarp vandens ir etilo acetato, ekstrahuokite su EtOAc, ekstraktus sujunkite, plaukite
 20 vandeniu ir sūrymu, išdžiovinkite virš bevandenio Na_2SO_4 , filtruokite ir koncentruokite iki nuosėdų. Nuosėdas chromatografuokite (silikagelis, 20% EtOAc/heksanas) aukščiau užrašytam junginiui, lt 98-99°C; ir Pavyzdžiui 27A gauti:

91

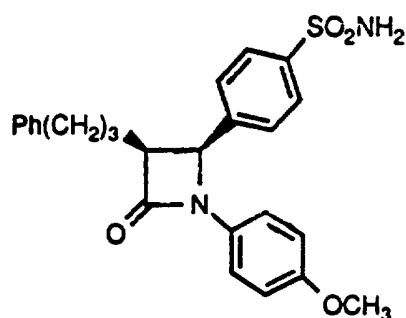


lt 63-64°C

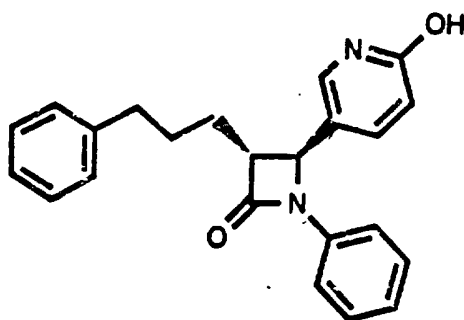
Pavyzdys 28

- 17 Pavyzdžio produkto (3,2 g, 7,38 mmol), CH₂Cl₂ (15 ml) trifluoracto anhidrido (15 ml) tirpalą kaitinkite su grižtamu šaldytuvu 15 min. Reakciją kontroliuokite su
- 5 TLC (100% EtOAc). Po pradinės medžiagos sunaudojimo, nudistiliuokite didžiausią tirpiklio dalį, atšaldykite iki kambario temperatūros, išgarinkite iki nuosėdų. Nuosėdas ištirpinkite 50% trietilamino /metanolio tirpale (30 ml), 15 min. maišykite, išgarinkite rotaciniame garintuve iki sausumo. Dar kartą ištirpinkite
- 10 CH₂Cl₂, plaukite su NH₂Cl (prisot.), išdžiovinkite virš bevandenio Na₂SO₄, filtruokite ir koncentruokite ant pakankamo kiekio silikagelio (1 g SiO₂/mmol substrato), kad gautųsi palaidi byrantys milteliai. Užkraukite
- 15 milteliais chromatografinę koloną, užpildytą silikageliu ir 30% EtOAc/heksanu. Išplaukite su 30-60% EtOAc/heksanu, 2,65 g (89%) nuosėdų gauti. Rekrista-

lizuokite iš $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ aukščiau užrašytam junginiui gauti, lt 134-135°C.

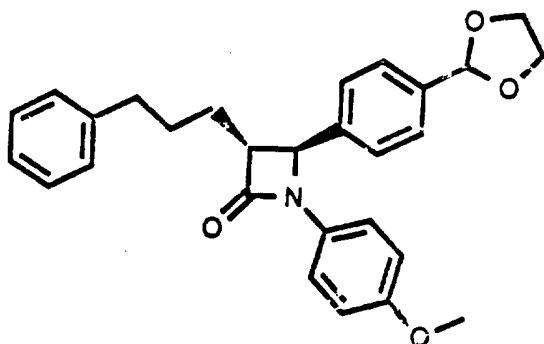
Pavyzdys 29

- 5 28 Pavyzdžio produktą (1,81 g, 4,49 mmol) ištirpinkite 25 ml THF, atšaldykite iki 0°C. Pridėkite 1 N NaOH (5,39 ml, 5,39 mmol) ir vandeninio amoniako (16,8 ml, 5,39 mmol), po to chorolox (6,7 ml, 5,39 mmol). Reakciją kontroliuokite su TLC (50% EtOAc/heksanas). Po
- 10 pradinės medžiagos sunaudojimo, praskieskite su EtOAc, plaukite vandeniu ir sūrymu, išdžiovinkite virš bevandenio Na_2SO_4 ir koncentruokite sulfinaminui gauti (1,88 g).
- 15 Sulfilaminą (1,8 g, 4,49 mmol) ištirpinkite CH_2Cl_2 (50 ml), pridėkite m-chloroperbenzoinės rūgšties (1,70 g, 9,88 mmol). Reakciją kontroliuokite su TLC (50% EtOAc/heksanas). Po pradinės medžiagos sunaudojimo, sustabdykite kietu $\text{Ca}(\text{OH})_2$ (1,78 g, 24,0 mmol),
- 20 maišykite 20 minučių, filtruokite ir koncentruokite ant pakankamo kiekio silicio gelio (1 g SiO_2/mmol substrato), kol susidarys palaidi byrantys milteliai. Miltelius užneškite ant chromatografinės kolonos, užkrautos silikageliu ir 50% EtOAc/heksanu. Išplaukite
- 25 su 50% EtOAc/heksanu, 0,49 g (24%) aukščiau užrašytam junginiui gauti, lt 174-176°C.

Pavyzdys 30

I 70 Pavyzdžio junginio tirpalą (0,768 g, 2,06 mmol) 25 ml CH_2Cl_2 prie 0°C pridėkite BBr_3 (5,15 ml, 5,15 mmol, 1M CH_2Cl_2). Reakciją kontroliuokite su TLC (30% EtOAc). Po pradinės medžiagos sunaudojimo, užgesinkite su NaHCO_3 (prisot.) ir metanolio, 30 min. maišykite, plaukite NaHCO_3 (prisot.) ir vandeniu, išdžiovinkite virš bevandenio NaSO_4 , filtruokite ir koncentruokite ant pakankamo kiekio silikagelio (1 g SiO_2 /mmol substrato), kol susidarys palaidi byrantys milteliai. Miltelius užneškite ant chromatografinės kolonos, užkrautos silikageliu ir 100% EtOAc. Plaukite 100% EtOAc, po to 5% MeOH/EtOAc, 0,234 g (32%) aukščiau užrašytam junginiui gauti, CI MS (M+1)=359.

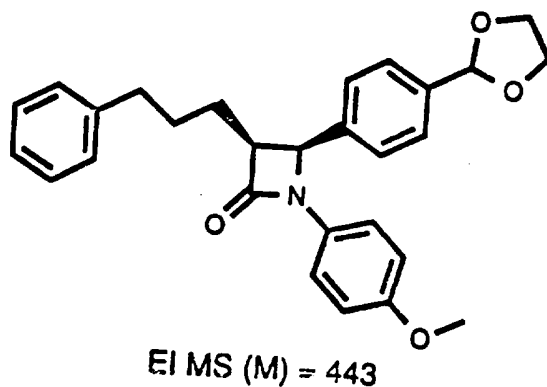
15

Pavyzdys 31

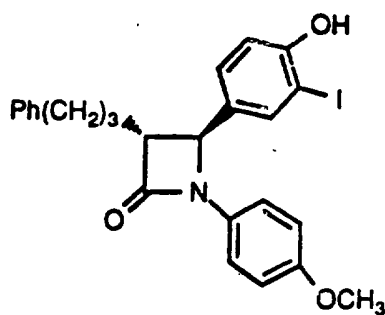
16 Pavyzdžio produkto (0,23 g, 0,6 mmol), etileno glikolio (0,2 ml, 3,6 mmol), p-tolueno sulfoninės

rūgštis ir tolueno (5 mL) mišinį kaitinkite su grįžtamu šaldytuvu visą naktį. Kontroluokite ^1H NMR ir TLC (50% EtOAc/heksanas). Atšaldykite iki kambario temperatūros, plaukite NaHCO_3 (prisot.), vandeniu ir sūrymu, išdžiovinkite virš bevandenio Na_2SO_4 ir koncentruokite 0,27 g (100%) aukščiau užrašytam junginiui gauti, EI MS (M)=443. Sekantis junginys gali būti gautas iš esmės tokiu pačiu būdu.

10 Pavyzdys 31A

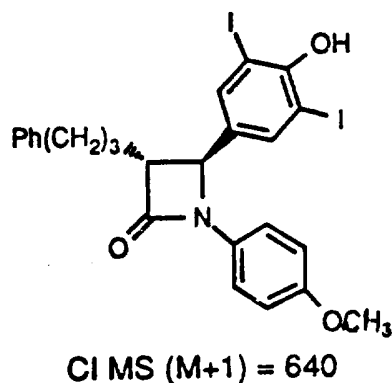


Pavyzdys 32

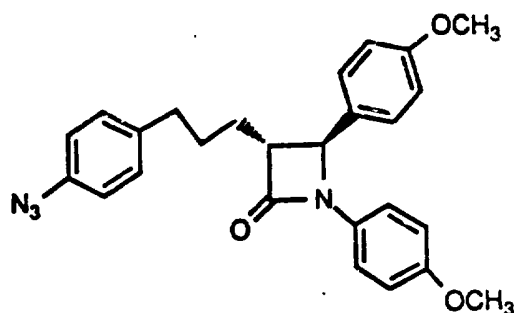


Maišykite 388 g (1,00 mmol) 8F Pavyzdžio junginio ir 180 mg (1,20 mmol) chloramino -T NaJ 4,6-iuose ml DMF tirpala. Pridėkite 377 mg (1,2 mmol) ir maišykite 18 valandų kambario temperatūroje. Reakciją padalinkite tarp 30 ml 1N HCl ir 30 ml etilo acetato. Organinį sluoksnį plaukite 10% vandeninio Na_2SO_3 ir organinį tirpalą išdžiovinkite su MgSO_4 . Koncentruokite vakuume

ir nuosėdas chromatografuokite (silikagelis, 40% etilo acetatas-heksanas) 170 g aukščiau užrašytam junginiui, CI MS (M+1)=514, ir 41 mg diiodo analogui išskirti (32A Pavyzdys):

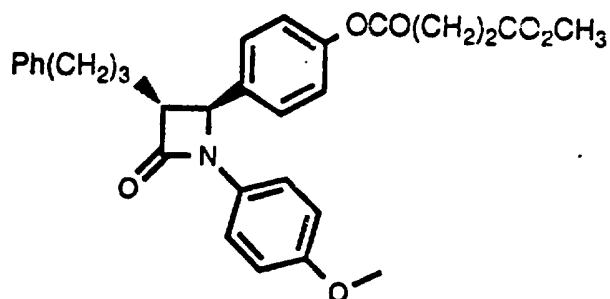


5 **Pavyzdys 33**



- 400 mg (0,96 mmol) 8E Pavyzdžio junginio 25 ml acto rūgšties ir 5 ml vandens maišykite prie 0°C ir pridėkite 133 mg (1,92 mmol) NaNO₂ 4,7 ml vandens. Maišykite 20 min prie 0°C, pridėkite 212 mg (3,26 mmol) NaN₃ 9-iuose ml vandens ir 3h maišykite, šildant iki kambario temperatūros. Praskieskite etilo acetatu ir neutralizuokite NH₄OH. Etilo acetato sluoksnį išdžiovinkite su MgSO₄ ir koncentruokite iki nuosėdų. Nuosėdas perkristalinkite iš eterioheksano aukščiau užrašytam junginiui gauti, lt 80-84°C.

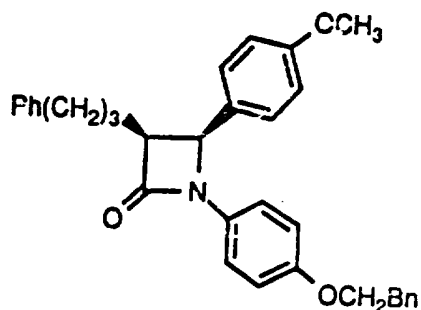
Pavyzdys 34



300 mg (0,77 mmol) 8F Pavyzdžio junginį ištirpinkite
 3 ml CH_2Cl_2 ir pridėkite 98 μl (120 mg, 0,80 mmol) 3-
 5 karbometoksipropionilo chlorido ir 146 μl (109 mg,
 0,84 mmol) Hunig's bazės. Maišykite 1,5h kambario
 temperatūroje. Pridėkite kitą visą rūgšties chlorido ir
 Hunig's bazės porciją ir papildomai maišykite valandą.
 Reakciją padalinkite tarp etilo acetato ir 1N HCl.
 Etilo acetato sluoksnį išdžiovinkite su MgSO_4 ir
 10 koncentruokite iki nuosėdų. Nuosėdas chromatografuokite
 (SiO_2 , 40% etilo acetatas-heksanas) ir filtruokite per
 I laipsnio bazinį Al_2O_3 išplaunant su 50% etilo acetatu-
 heksanu 334 mg (86%) aukščiau užrašytam junginiui
 gauti, EI MS (M^+)=501,25.

15

Pavyzdys 35



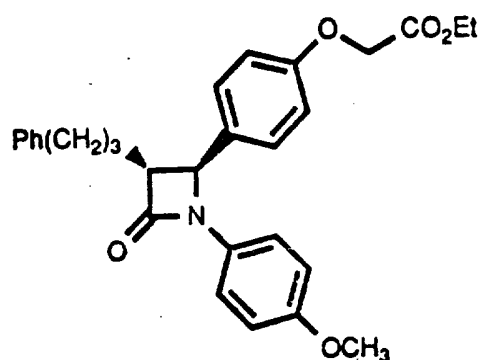
I 15B pavyzdžio junginio (1,0 g) 15 ml acetono tirpalą,
 turinčio K_2CO_3 (0,715 g), pridedamas benzilo bromidas

(0,44 g). Reakcijos mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 26 h. Po to reakcijos mišinys išpilamas į vandenį ir produktas ekstrahuojamas etilo acetatu. Nešvarus produktas buvo perkristalintas iš etilo acetato/heksano (0,908 g 74% išeiga) norimam produktui gauti, lt 115-116°C.

Sekantys junginiai gali būti gauti iš esmės tokiu pačiu būdu:

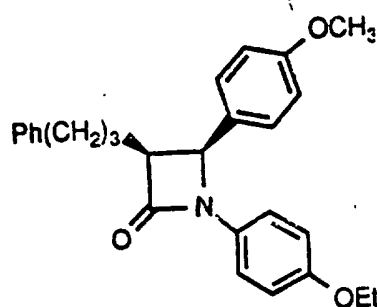
10

Pavyzdys 35A



CI MS (M+1) = 474

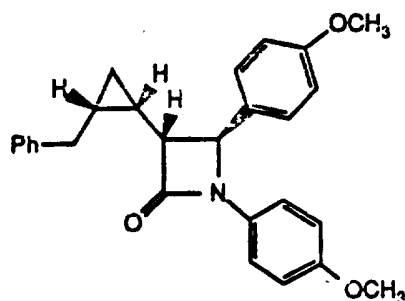
Pavyzdys 35B



Elementinė analizė: pagal
 $C_{27}H_{29}NO_3$: C, 78,04; H, 7,03;
 N, 3,37 Rasta: C, 78,00; H,
 7,02; N, 3,55

15

Pavyzdys 36



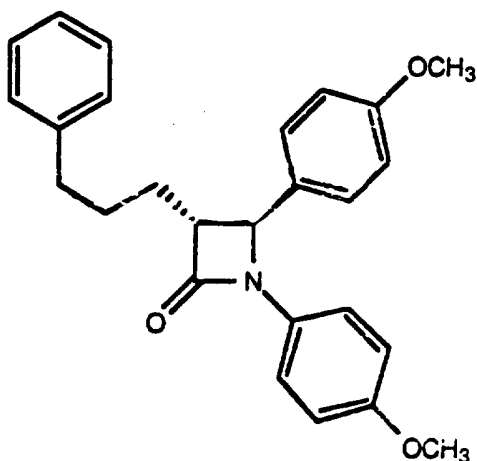
7 AI Pavyzdžio junginys (0,19 g) buvo atšaldytas iki -20°C. Į jį pridėtas dietilo cinko tirpalas toluene

(4,3 ml, 1,2 M tirpalo), po to diiodmetanas (2,56 g).
 Reakcijos mišiniui leista lėtai per 3h sušilti iki
 aplinkos temperatūros. Po to reakcijos mišinys per
 5 min buvo pašildytas iki 45°C. Po atšaldymo, reakcijos
 5 mišinys apdirbtas vandeniniu NHCl ir produktas
 ekstrahuotas dietilo eteriu. Organinis sluoksnius
 plautas vandeniu, sūrymu ir koncentruotas iki nuosėdų.
 Nuosėdos grynintos chromatografiškai (SiO₂, etilo
 10 acetatas/heksanas (3:7)/ aukščiau užrašytam junginiui
 (0,17 g 88% išeiga) gauti. Elementinė analizė:

apskaičiuota- C, 78,42; H, 6,58; N, 3,39

15 rasta- C, 78,32; H, 6,48; N, 3,61.

Pavyzdys 37



pakopa (a)

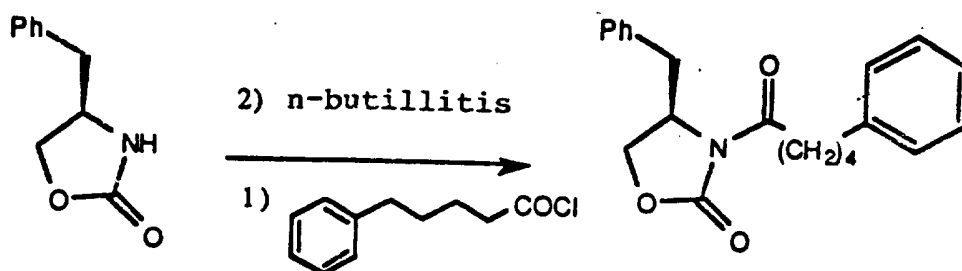


500 ml apvalioje kolboje su grįžtamu šaldytuvu ir
 20 džiovinimo vamzdeliu sujunkite 5-fenilvalerijono rūgštį
 (89,9 g, 0,504 mmol) su SOCl₂ (89,3 ml, 1,225 mol).

Kolbą pakaitinkite iki 70°C ir virinkite 1h. Nudistiliuokite vakuumu (50-100 mm Hg), SOCl_2 perteklių ir į likusį mišinį pridėkite 200 ml sauso tolueno. Antrą kartą distiliuokite vakuumu tolueno ir likusio SOCl_2 pašalinimui. Į nešvarų rūgšties chloridą, likusį reakcijos inde, pridėkite 188 ml sauso THF ir gautą tirpalą panaudokite tiesiai kitoje pakopoje.

5

pakopa (b)



Azoto atmosferoje sujunkite 76 g (0,4289 mol) R-(+)-4-benziloksazolidinono ir 1,3 l sauso THF. Gautą tirpalą atšaldykite iki -78°C , per 30-40 min laiko tarpą, pridėkite 278 ml, 1,6 M n-butilličio heksane tirpalą. Po pridėjimo, mišinį papildomai maišykite 30 min. Per 45 min laiko tarpą pridėkite pakopos (a) 5-fenilvalerijono chlorido tirpalą. Leiskite mišiniui atšilti iki 0°C ir 1h maišykite. Reakciją sustabdykite, pridedant 673,6 ml K_2CO_3 (1 M vandeninis tirpalas) ir 1h maišykite. THF nudistiliuokite vakuumu prie $30-35^{\circ}\text{C}$. Nuosėdas praskieskite 1l vandens ir ekstrahuokite trimis 800 ml CH_2Cl_2 porcijomis. Organinius ekstraktus sujunkite ir plaukite 800 ml vandens, po to 800 ml sūrymo. Organinius ekstraktus išdžiovinkite virš MgSO_4 , filtruokite, po to koncentruokite vakuume iki aliejaus. Aliejų ištirpinkite 200 ml heksano, po to vakuume nudistiliuokite heksaną. Pakartokite apdirbimą heksanu dar du kartus, po to ištirpinkite aliejų 1,7 ml CH_2Cl_2 . Gautas tirpalas naudojamas tiesiai kitoje pakopoje,

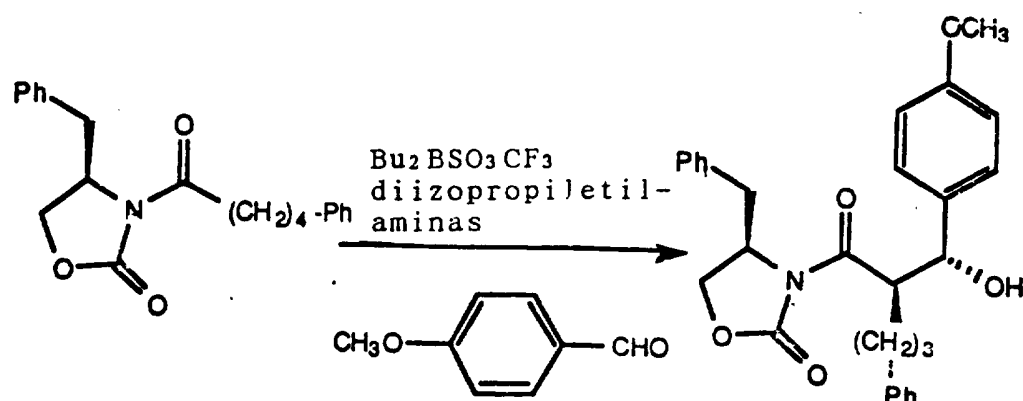
10

15

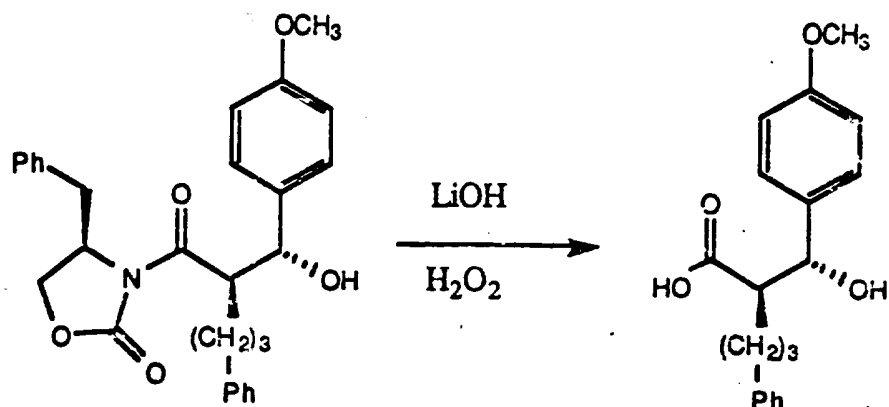
20

25

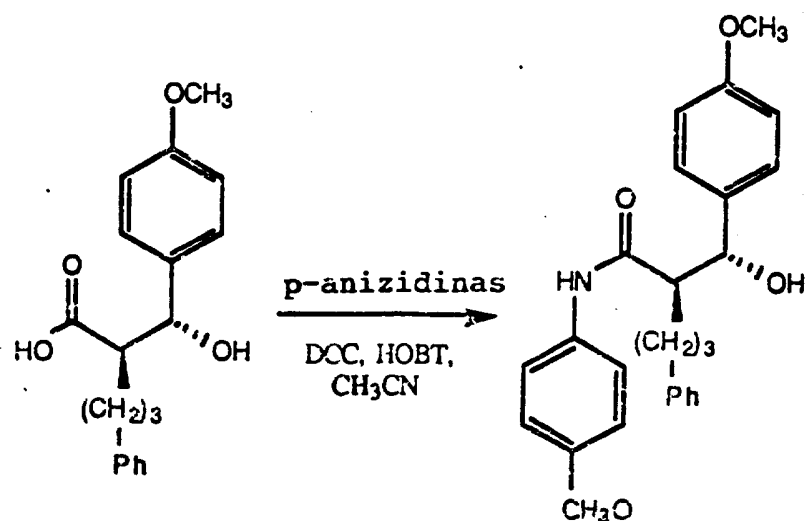
pakopa (c)



- Atšaldykite (b) pakopos produkto tirpalą iki -5°C sausoje azoto atmosferoje. Pridėkite 129,8 ml di-n-butilboro triflato tokiu greičiu, kad reakcijos mišinio temperatūra išsilaikytų nuo -6°C iki -3°C . Po pridėjimo,
- 5 mišini, 10 min maišykite po to pridėkite 97,12 ml diizopropiletilamino tokiu greičiu, kuris leistų reakcijos mišinio temperatūrą išlaikyti prie -6°C iki -3°C . Po pridėjimo, mišini, 30 min maišykite prie 0°C , po to mišini, atšaldykite iki -78°C ir maišykite 30 min.
- 10 Pridėkite 57,4 ml p-anyžių aldehydo ir mišini, maišykite 30 min prie -78°C , po to 1 h prie 0°C . Išlaikant temperatūrą nuo 0°C iki 5°C , reakciją sustabdykite, pridedant 688,2 ml buferinio tirpalo, kurio pH 7 (68 g KH_2PO_4 , 12 g NaOH ir 800 mL vandens), po to pridėkite
- 15 473 ml 30% H_2O_2 ir gautą mišini, maišykite 1 h prie 0°C . Mišini, ekstrahuokite trimis heksano 600 ml: etilo acetato (1:1) mišinio porcijomis. Sujunkite organinius ekstraktus ir plaukite 800 ml prisotinto NaHCO_3 (vandeninio), po to 800 ml sūrymo. Organinius ekstraktus išdžiovinkite virš Na_2SO_4 , filtruokite, išgarinkite iki aliejaus. Aliejų kristalinkite iš heksano/etilo acetato (1:1) 176 g baltam kietam produktui gauti.
- 20 pakopa (d)

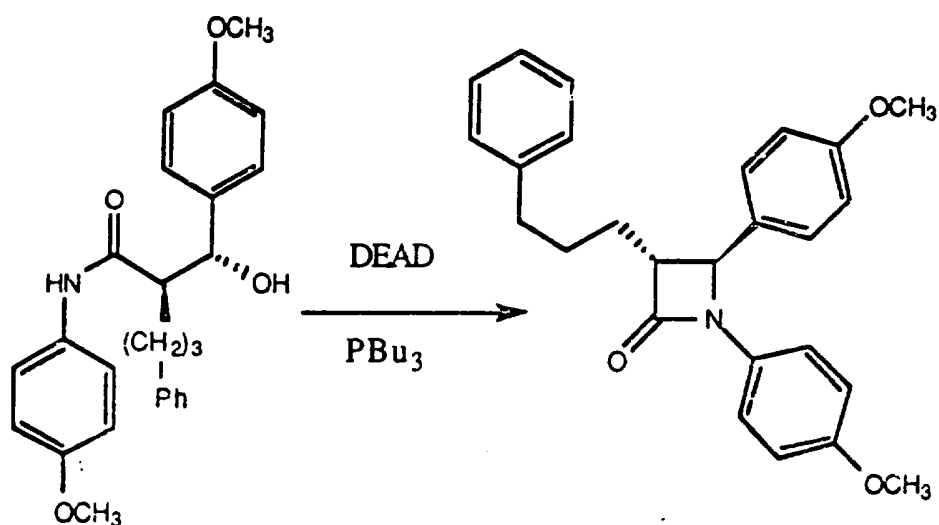


- Sujunkite (c) pakopos produktą (170 g, 0,36 mol), 1595 ml THF ir 400 ml vandens, mišinį maišykite ir atšaldykite apytiksliai iki 3⁰C. Į mišinį per 15 min pridėkite 226 ml (2,156 mol) 30% H₂O₂, po to LiOH tirpalą (36,2 g, 0,862 mol) 400 ml vandens per 30 min laiko tarpą. Reakcijos mišinį maišykite 3 h prie 0⁰C iki 5⁰C. Išlaikant reakcijos temperatūrą < 27⁰C, 70 min bėgyje pridėkite 272 g Na₂SO₃ tirpalą 850 ml vandens.
- 10 Nudistiliuokite tirpiklio tūrį vakuumu pridėkite 7 l vandens. Ekstrahuokite keturiomis 1,7 l tolueno porcijomis. Vandeningus sluoksnius parūgštinkite su 3N HCl iki pH 2,4. Ekstrahuokite viena 2,6 l porcija ir dviem 1,7 l etilo acetato porcijomis. Sujunkite etilo
- 15 acetato ekstraktus, plaukite sūrymu, išdžiovinkite virš Na₂SO₄, filtruokite, po to išgarinkite 112 g baltam kietam produktui išskirti.
- pakopa (e)



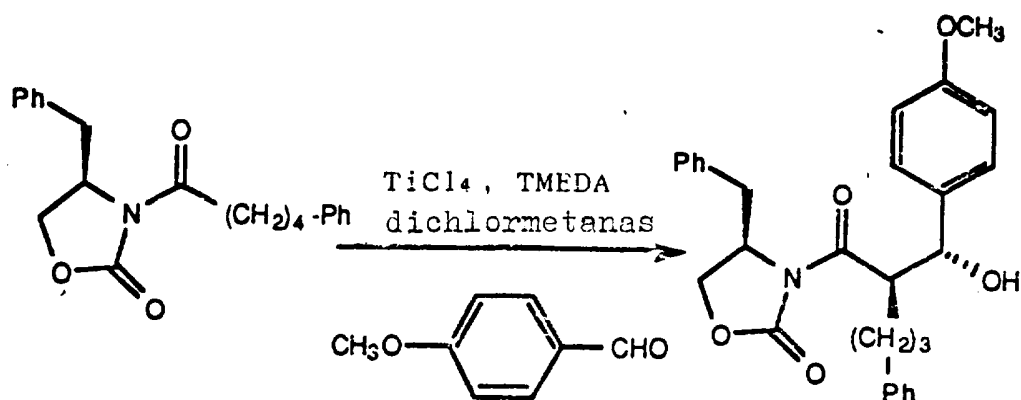
- Sujunkite (d) pakopos produktą (19,47 g, 62 mmol), 400 ml acetonitrilo, 9,49 g (62 mmol) 1-hidroksi-benzotriazolo (HOBT), 22,91 g (186 mmol) p-anizidino ir 14,05 g (68,2 mmol) dicikloheksilkarbodiimido (DCC).
- 5 Reakcijos mišinį maišykite prie 40°C 4 valandas, ir pradinės medžiagos sunaudojimą patvirtinkite su TLC (6:4 heksanas/etilo acetatas). Koncentruokite mišinį iki 1/3 jo tūrio ir padalinkite tarp 300 ml vandens ir 300 ml etilo acetato. Organinį sluoksnį išdžiovinkite
- 10 virš Na₂SO₄ ir koncentruokite 24 g kietam produktui gauti.

pakopa (f)



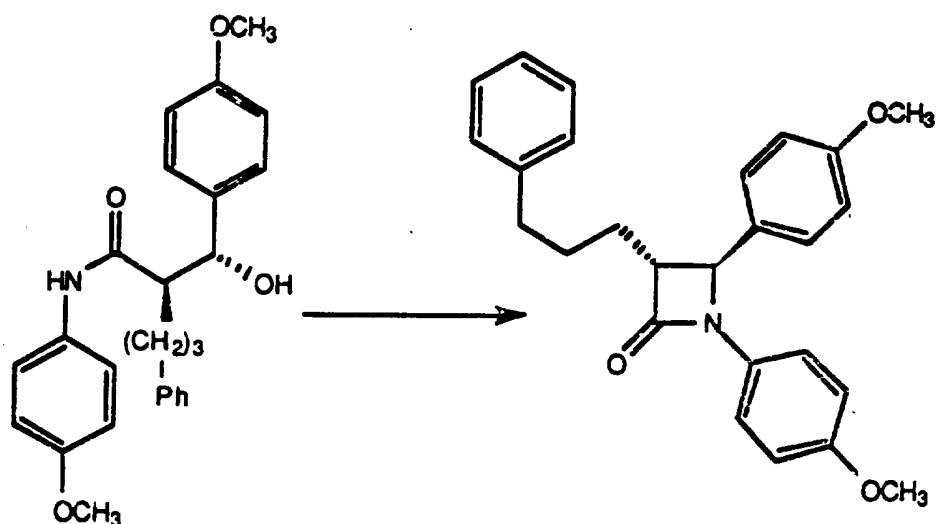
Sauso azoto atmosferoje sujunkite (e) pakopos produktą (115 g, 0,2745 Mol) su 2,3 l THF ir atšaldykite iki -70°C . Mišinį maišykite ir tuo pačiu metu, per 2h pridėkite 137 ml (0,551 Mol) tri-n-butilfosfino tirpalą
 5 113 ml THF ir 163 ml (1,03 Mol) dietilazodikarboksilato (DEAD) tirpalą. Leiskite mišiniui atšilti iki kambario temperatūros ir maišykite visą naktį. Tirpiklį pašalinkite vakuumu. Nuosėdas filtruokite per silikagelio sluoksnėlį eliuentu naudojant CH_2Cl_2 /heksaną/etilo acetatą (70:24:6). Tirpiklį išgarinkite ir nuosėdas išgryninkite preparatyvine HPLC (silikagelis, etilo acetatas/heksanas) 88 g (80% išeiga) β -laktamo produktui gauti.
 10

15 **Pavyzdys 38**

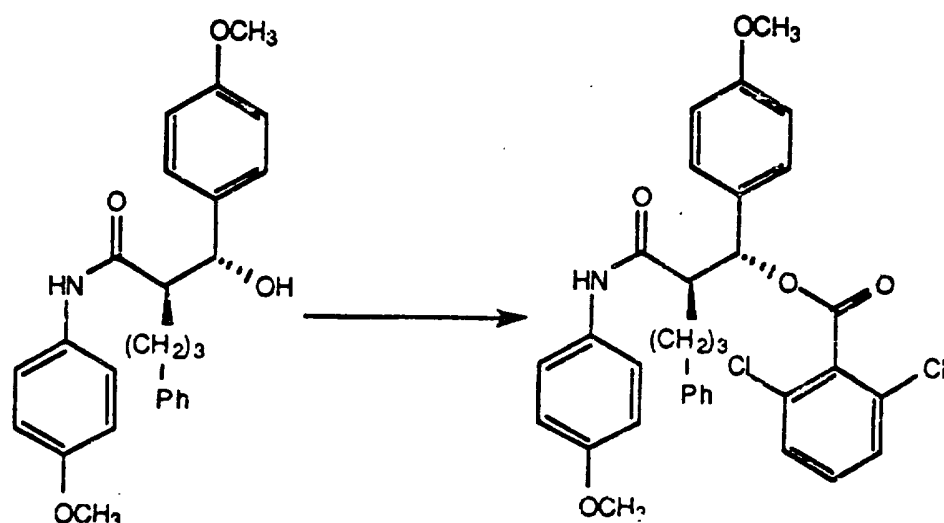


33,7 g (0,1 mol) 37 Pavyzdžio (b) pakopos produkto tirpalą 200 ml CH_2Cl_2 atšaldykite iki -20°C . Šaltą tirpalą maišykite ir pridėkite 11 ml (0,1 mol) TiCl_4 . Mišinį maišykite 10 min prie -20°C , po to lėtai pridėkite 30 ml (2 ekviv.) tetrametiletilenediamino (TMEDA) per 10 min laiko tarpą, išlaikant temperatūrą žemiau -10°C . Mišinį maišykite 70 min prie -150°C iki -10°C po to pridėkite 24 ml (2 ekviv.) p-anyžių aldehydo. 1h maišykite prie -15°C iki -10°C , po to
 20 40 minučių maišant, leiskite mišiniui sušilti iki 10°C . Reakciją sustabdykite, pridėdant 600 ml 10% vandeninės
 25

vyno rūgštis, po to pridėkite 600 ml etilo acetato. Gerai maišykite, po to sluoksnius atskirkite, vandeninį sluoksnį ekstrahuojant kitais 200 ml etilo acetato. Organinius ekstraktus sujunkite ir plaukite paeiliui vandeniu, prisotintu NaHCO_3 (vandeniniu) ir sūrymu. Organinį tirpalą išdžiovinkite virš bevandenio Na_2SO_4 , filtruokite, po to koncentruokite iki nuosėdų. Nuosėdas kristalinkite iš 100 ml etilo acetato + 210 ml heksano mišinio, 36,8 g norimam junginiui, kuris gali būti panaudotas 37 Pavyzdžio (d) pakopoje, gauti.

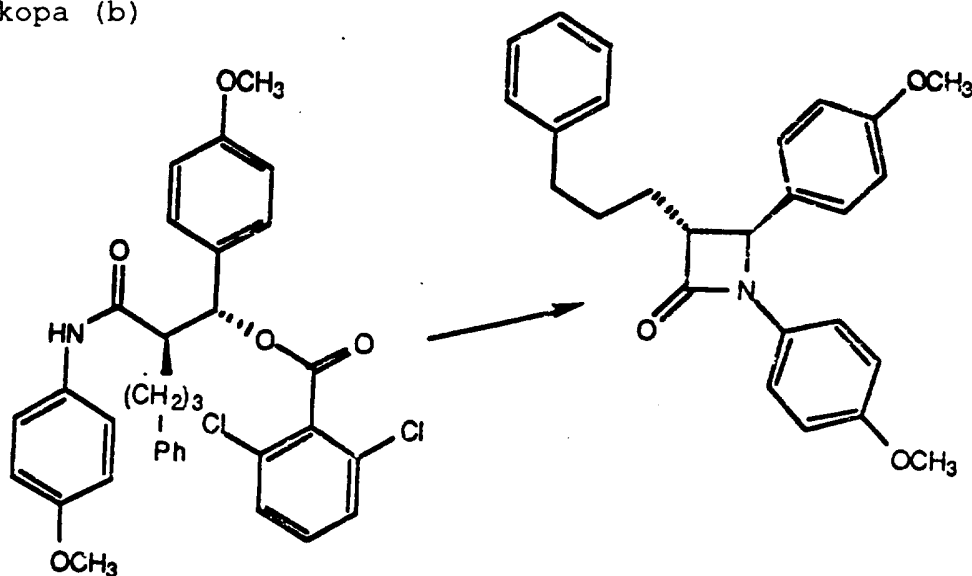
Pavyzdys 39

pakopa (a)



Ištirpinkite 500 g (0,85 mol) 37 Pavyzdžio (e) pakopos produktą 1700 ml CH_2Cl_2 , po to pridėkite 4,0 g (12 mmol) tera-n-butilamonio vandenilio sulfato. Mišinį maišykite, šaldant iki 10°C - 20°C ir pridėkite 50% vandeninio NaOH (200 g). Lėtai, per 30 min. laiko tarpą, į maišomą mišinį pridėkite 60 g (285 mmol) 2,6-dichlorobenzoilo chlorido. Maišymą tęskite 3h prie 15° iki 20°C , po to išpilkite į 200 ml šalto vandens. Sluoksnius atskirkite ir organinį sluoksnį plaukite vandeniu, kol bus pasiektas neutralus pH. Metileno chlorido tirpalą distiliuokite tūriui sumažinti iki 800 ml. Tirpalą kaitinkite su grižtamu šaldytuvu ir pridėkite 800 ml heptano. Kristalinimui šiltą tirpalą atšaldykite iki 0°C . Produktą surinkite filtruojant, 116 g dichlorobenzoato produktui gauti.

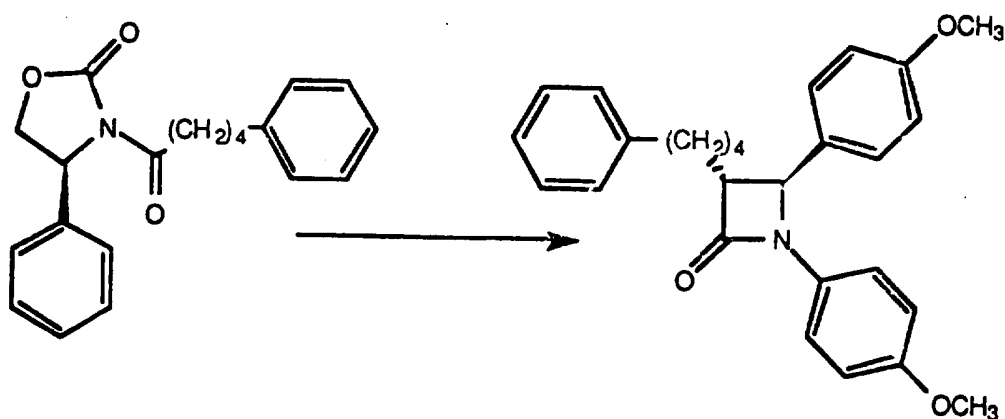
15 pakopa (b)



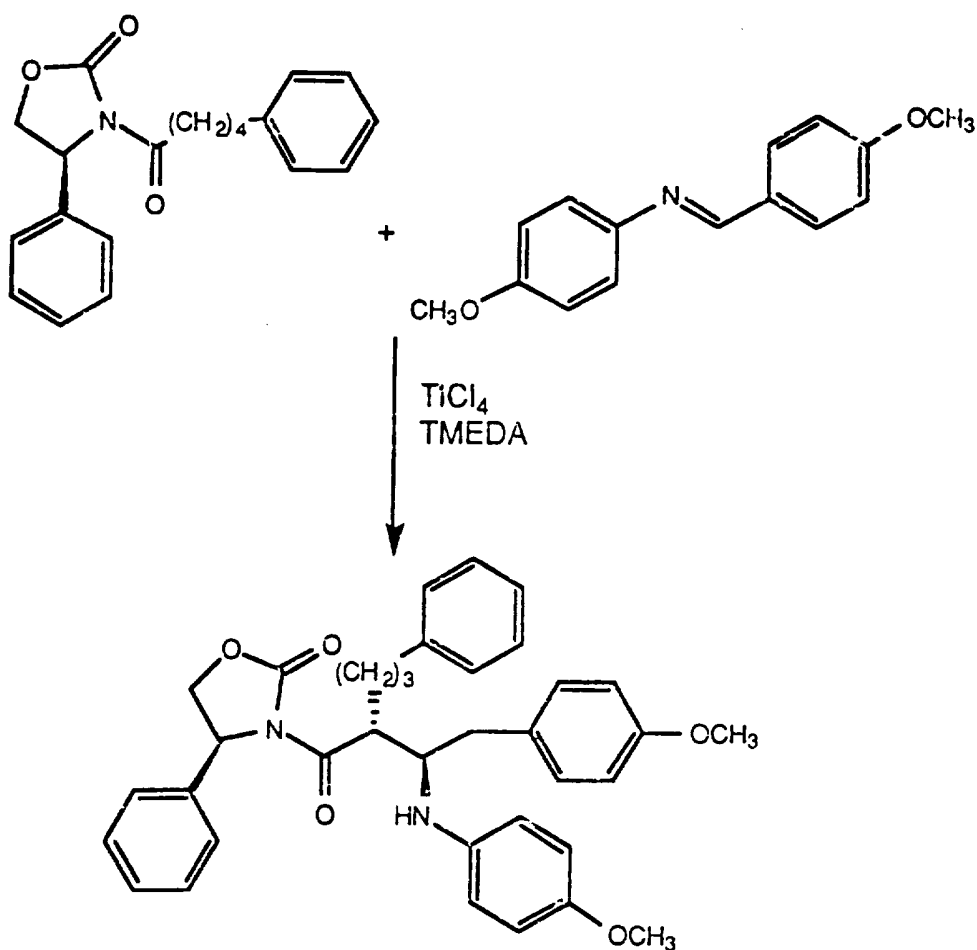
Sujunkite 500 g (0,85 mol) pakopos (a) produkto su 250 g (1,1 mol) benziltriethylamonio chlorido, 2000 ml CH_2Cl_2 ir 800 ml metilo t-butilo eterio. Mišinį maišykite šaldant iki 15 - 20°C , po to, 10 minučių bėgyje, pridėkite 1000 ml 50% vandeninio NaOH. Mišinį maišykite 4h, po to išpilkite į 5000 ml vandens ir 4 kg ledo. Sluoksnius atskirkite ir organinį sluoksnį plaukite vandeniu, kol pH taps neutraliu. Tirpiklį distiliuokite tūriui iki 2000 ml sumažinti, po to filtruokite. Filtrata išgarinkite iki nuosėdų, ir nešvariam produktui gauti, nuosėdas gryninkite chromatografiškai ant

silikagelio. Produktą kristalinkite iš 6 tūrių 1:2 metilo t-butilo eterio ir heptano mišinio prie 0°C, 240 g produktui gauti.

5 Pavyzdys 40

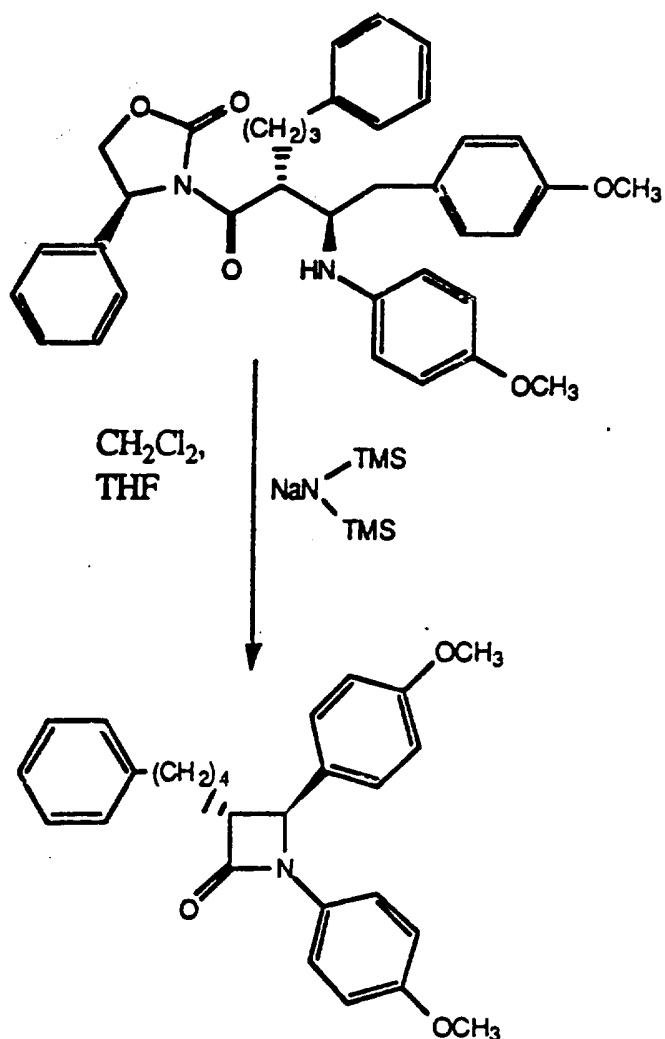


pakopa (a)



Ištirpinkite 3,23 g (10 mmol) 37 Pavyzdžio (b) pakopos produkta 50 ml CH_2Cl_2 , po to maišykite azoto atmosferoje, šaldant iki -20°C . Pridėkite 10 ml (10 mmol) 1M TiCl_4 tirpalo CH_2Cl_2 , mišinį maišykite 5 min., po to pridėkite 1.5 ml (10 mmol) TMEDA. Mišinį mašykite prie -25°C iki -20°C 1 valandą, po to lėtai, 30 minučių bėgyje, pridėkite 4,8 g (20 mmol) Schiff'o bazės, gautos iš anyžių aldehido ir p-anizidino, tirpalą 50 ml CH_2Cl_2 . Mišinį maišykite prie -20°C 30 minučių, po to lėtai šildykite iki 0°C . Reakcija kontroliuojama su HPLC (Zorbax[®] Sil kolona, 1:4 etilo acetatas/heksanas), maišant prie 0°C , kol užsibaigs. Reakciją užgesinkite, išpilant į 50 ml 10% vandenine vyno rūgštį. Ekstrahuokite etilo acetatu, po to organinį sluoksnį plaukite paeiliui prisotintu NaHCO_3 (vandeniniu) ir sūrymu. Organinį tirpalą išdžiovinkite virš bevandenio Na_2SO_4 , filtruokite, po to koncentruokite nešvariam produktui gauti. Švariam produktui gauti, kristalinkite iš etilo acetato/heksano.

Pakopa (b)



0,505 g (0,89 mmol) pakopos (a) produkto tirpalas 25 ml CH_2Cl_2 maišomas prie 0°C , po to apdirbamas 1,77 ml (1,77 mol) 1M natrio bistrimetilsililamido tirpalu THF-e. Mišinį maišykite, šildant iki kambario temperatūros, po to tęskite maišymą, kol nustačius su HPLC (tipiškai per 1 iki 1 1/2 h) randame, kad pradinė medžiaga pasibaigusi. Reakciją sustabdykite 10% vyno rūgštyje (vandenyje). Organinį sluoksnį plaukite paeiliui prisotintu NaHCO_3 (vandeniniu) ir sūrymu, po to išdžiovinkite virš bevandenio Na_2SO_4 . Filtruokite ir koncentruokite aukščiau užrašytam junginiui gauti.

Sekančios vaistinės formos rodo keletą šio išradimo dozavimo formų. Terminas "aktyvus junginys" reiškia I

ar II formulės junginį, pirmoje eilėje (3R, 4S)-1,4-bis-(4-metoksi-fenil)-3-(3-fenilpropil)-2-azetidinoną. Tačiau, šis junginys gali būti pakeistas kitų I ar II formulės junginių vienodai efektyviu kiekiu.

5

Pavyzdys A

Tabletės

No	Ingredientas	mg/tabletė	mg/tabletė
1	Aktyvus junginys	100	500
1	Laktozė USP	122	113
3	Kukurūzų krakmolas, maisto kokybės standartas, kaip 10% pasta išvalytame vandenyje	30	40
4	Kukurūzų krakmolas, maisto kokybės standartas	45	40
5	Magnio stearatas	3	7
	Viso	300	700

10

Pagaminimo metodas

Sumaišykite Nr.1 ir 2 punktų junginius tinkamame mikseryje per 10-15 min. Mišinį granuliuokite su punktu Nr.3. Susmulkinkite šlapias granules per grubų sieta (pvz., 1/4", 0,63 cm) jeigu būtina. Išdžiovinkite šlapias granules. Išsijokite išdžiovintas granules, jeigu būtina, ir sumaišykite su punkto Nr.4 junginiu ir maišykite 10-15 minučių. Pridėkite Nr.5 punkto junginio ir maišykite 1-3 minutes. Tinkama tablečių mašina supresuokite mišinį iki norimo dydžio ir svorio.

20

Pavyzdys BKapsulės

No	Ingredientas	mg/tabletės	mg/tabletės
1	Aktyvus junginys	100	500
2	Laktozė USP	106	123
3	Kukurūzų krakmolas, maisto produktų standartas	40	70
4	Magnio stearatas NF	4	7
	Viso	250	700

5

Pagaminimo metodas

10 Sumaišykite punktų Nr.1,2 ir 3 junginius maišytuve per 10-15 minučių. Pridėkite Nr.4 punktą ir maišykite 1-3 minutes. Tinkama kapsuline mašina mišiniu pripildykite tinkamas dviejų dalių kietas želatinines kapsules.

15 Naudojant tyrimo būdus, aprašytus aukščiau, pasirinktiems junginiams, kurie nurodyti sekančioje lentelėje pagal atitinkamus pavyzdžių numerius, buvo gauti sekantys duomenys mėgintuvėlyje ir organizme.

20 ACAT mėgintuvėlyje duomenų atveju, negatyvus slopinimų procentas rodo aiškia stimuliaciją, kai tuo tarpu, teigiami dydžiai rodo slopinimą. Rezultatų organizme atveju, duomenys pateikti, kaip procentinis pokytis, palyginus su kontrole, iš to seka, kad negatyvūs dydžiai rodo pozityvų pilidus-mažinantį efektą.

25

9 LENTELE

Pvz.	ACAT (mégintuvelyje)			% Redukcija (organizme)		
	IC ₅₀ (mM)	% Inhib.	Konc. (mM)	Serumas Cholest.	Colest. Esteriai	Dozė mg/kg
1	-	38	10	-45	-95	50
				-17	-55	10
				0	0	5
1A	7.5	83	25	-10	-26	100
1B	-	28	10	0	0	50
1C	-	22	10	-6	-15	50
1D	-	39	10	0	0	50
1E	-	3	10	-	-	-
1F	-	61	10	0	20	50
1G	-	21	10	-11	0	50
1H	-	57	10	-21	-51	50
1I	4.5	81	10	-	-	-
1J	3.0	86	10	-	-	-
1K	-	-70	10	0	0	50
1L	-	20	10	-31	-75	50
				-22	-34	10
				-25	-30	5
1M	7.0	80	10	-11	-31	25
1P	-	9	10	-19	-54	50
1S	-	-19	10	0	-32	85
1T	-	-11	10	0	0	50
1U	19	58	10	0	0	50
1V	-	64	10	-	-	-
1W	-	9	10	-	-	-
1X	-	9	10	-12	-	50
1Y	-	50	10	-	-	-

9 LENTELĖS TĘSINYS

1Z	-	-15	10	-15	-39	50
1AA	-	-36	10	-	-	-
1AB	-	17	10	-	-	-
1AC	40	10	-16	-33	50	
1AD	-	-5	10	-	-	-
1AE	-	-7	10	-	-	-
1AF	-	0	10	-	-	-
1AG	-	-3	10	-16	-29	50
1AH	-	4	10	-	-	-
1AI	-	27	10	-	-	-
1AJ	-	-17	10	0	0	50
1AK	-	-33	10	-	-	-
1AL	-	-43	10	0	0	50
1AM	-	-	-	-12	-29	50
1AN	-	-	-	-34	-85	50
1AO	-	-	-	-33	-78	50
1AP	-	-	-	-51	-95	50
1AQ	-	-	-	-20	-22	50
1AR	-	-41	10	-22	-25	50
1AS	1.0	83	10	0	-19	50
1AT	5.0	70	10	0	-28	50
1AU	-	44	10	0	-21	50
1AV	-	7	10	15	0	50
1AW	-	68	10	-14	-16	50
1AX	-	-	-	-16	-52	50
1AY	-	-	-	-28	-78	50
1AZ	-	-	-	-37	-91	50
1BA	-	-	-	0	-0	50
1BB	-	-16	10	0	0	50

9 LENTELES TĖSINYS

1BC	-	-2	10	0	0	50
1BD	-	17	10	0	-25	50
1BE	-	30	10	-10	-21	50
1BF	-	-17	10	0	-23	50
1BG	-	3	10	12	0	50
1BH	-	50	10	0-	0	50
1BI	-	59	10	-17	-45	50
1BJ	-	56	10	0	0	50
1BK	-	55	10	0	0	50
1BL	-	42	10	-10	0	50
1BM	-	38	10	0-21	50	
1BN	7.0	-	-	-16	0	50
1BO	5.4	79	10	-48	-93	50
1BP	-	58	10	-9	0	50
1BQ	-	35	10	0	-17	50
1BR	-	-	-	-15	-70	50
1BS	-	-	-	0	-43	50
1BT	-	-	-	0	0	50
1BU	-	-	-	-39	-95	50
1BV	-	-	-	-11	0	50
1BW	-	-	-	-9	-29	50
1BX	-	-	-	0	0	50
1BY	-	-	-	-18	-72	50
1BZ	-	-	-	-9	0	50
1CA	-	-	-	-12	0	50
1CB	-	33	10	0	0	50
1CC	-	46	10	0	0	50
1CD	7.0	84	10	0	-23	50
1CE	-	15	10	-19	-17	50

9 LENTELES TĖSINYS

1CF	-	53	10	-23	-47	50
1CG	-	8	10	-30	-61	50
1CH	-	-	-	-49	-95	50
				-41	-90	10
				-24	-80	3
1CI	-	26	10	-8	-23	50
1CJ	-	-	-	0	0	50
1CK	-	-12	10	0	-28	50
1CL	-	89	10	0	-18	50
1CM				0	0	50
1CN	-	-28	10	0	0	50
2	6.0	82	10	-15	-37	5
				-28	-69	10
2A	25	-	-	0	0	50
3	-	56	10	0	0	50
3A	-	33	10	-12	-29	50
3B	6.0	84	10	-11	-16	50
3C	-	-18	10	-	-	-
3D	12	42	10	0	0	50
3E	-	-24	10	0	0	50
3F	1.7	82	10	0	-31	50
3G	5.0	74	10	9	0	50
3H	-	66	10	-10	31	50
3I	-	43	10	-9	0	50
3J	-	45	10	0	-16	50
3K	-	19	10	0	0	50
3L	-	53	10	0	0	25
3M	-	13	10	0	0	50
3N	-	62	10	0	0	50

9 LENTELES TĖSINYS

3O	-	-28	10	0	0	50
3Q	-	3	10	-6	0	50
3R	-	-8	10	0	0	50
3T	-	-9	10	-	-	-
3U	-	46	10	0	0	50
3V	6.5	60	10-	0	0	50
3W	-	56	10	0	0	50
3X	-	3	10	-	-	-
3Y	-	-33	10	0	0	50
4	-	16	10	-	-	-
5	18	33	10	-29	-77.5	50
				-20	-72	25
				-21	-60	10
5A	-	-70	10-	-	-	
5C	-	21	10	-17	-24	50
5D	-	-	-	-38	-95	50
				-41	-94	30
				-24	-77	10
5E	-	-	-	-38	-91	50
5F	-	-	-	-44	-98	50
				-15	-59	30
				-13	-25	10
5G	-	-	-	-44	-93	50
5H	-	-	-	-57	-96	50
5I	-	-	-	-26	-70	50
5J	-	-	-	-38	-90	50
5K	-	-	-	-28	-49	50
5L	-	-	-	-50	-95	10
				-39	-84	3

9 LENTELES TĖSINYS

				-54	-64	1
5M	-	-	-	-8	-36	10
				-12	0	3
				-20	-50	50
5N	-	-23	10	-17	-55	50
5P	-	53	10	-11	-33	50
5Q	-	-36	10	0	-19	50
5R	-	18	10	-20	-21	50
5S	-	28	10	-52	-98	50
5T	-	-	-	-15	-48	50
5U	-	-	-	-48	-86	50
5V	-	-	-	-37	-77	50
5W	-	-16	10	0	-19	50
5X	-	38	10	0	-39	50
5Y	-	-	-	-29	0	50
5Z	-	-	-	-16	0	50
5AA	-	-	-	-53	-93	50
5AB	-	30	10	-28	-72	50
6	5	59	10	14	0	50
7	-	-	-	-49	-95	40
				-41	-89.5	10
				-30	-50	3
7A	-	-	-	-22	-54	50
7B	-	-	-	-13	-45	50
7C	-	-	-	-51	-95	50
7D	-	-	-	-35	-74	50
7E	-	-	-	-52	-93	50
7F	-	-	-	0	-26	50
7J	-	-	-	-21	-27	50

9 LENTELEŠ TĖSINYS

7K	-	-	-	0	-32	50
7L	-	-	-	0	0	50
7M	-	-	-	-38	-94	50
7N	-	-	-	-11	0	50
7O	-	-	-	-14	-20	50
7P	-	-	-	-40	-95	50
7Q	-	-	-	-16	0	50
7R	-	-	-	-35	-80	50
7S	-	-	-	-27	-82	50
7T	-	-	-	-49	-93	50
7U	-	-	-	-29	-60	50
7V	-	-	-	0	0	50
7W	-	-	-	12	0	50
7X	-	-	-	-26	-78	50
7Y	-	-	-	-53	-94	50
				-27	-79	10
				-22	-55	3
7Z	-	-	-	-21	-39	50
7AA	-	-	-	-10	-42	50
7AC	-	31	10	0	0	50
7AD	-	-22	10	-12	50	
7AE	-	-95	10	-17	-10	50
7AF	-	53	10	23	-15	50
7AG	-	-	-	0	-15	50
7AH	-	-5	10	16	50	
7AI	-	-	-	-63	-95	50
				-20	-73	10
				-11	-46	3
7AJ	-	-	-	0	-18	50

9 LENTELES TĖSINYS

7AK	-	-	-	12	-28	50
7AL	-	-	-	-13	0	50
7AM	-	-	-	-24	-70	50
7AN	-	-	-	-12	-42	50
7AO	-	-	-	-41	-90	50
7AP	-	-	-	-24	-82	50
7AQ	-	-	-	-52	-91	50
7AR	-	-	-	-32	-88	50
7AS	-	-	-	0	-20	50
7AT	-	-	-	-10	-32	50
8	-	-12	10	-	-	-
8A	-	-17	10	0	0	50
8B	-	-5	10	-9	-35	50
8C	-	63	10	0	0	50
8E	-	-	-	0	-32	50
8F	-	8	10	-16	-48	50
				-20	-45	25
9	26	30	20	-43	-93	10
				-21.5	-66	5
				-25	-68	3
10A	-	-37	10	-19	-58	50
11	-	-	-	-8	0	50
12	-	-	-	-12	0	50
12A	-	-	-	-14	-39	50
12B	-	-	-	0	-26	50
12C	-	-	-	0	0	50
12D	-	-	-	0	0	50
13	-	-	-	-18	0	50
14	-	-	-	30	-87	50

9 LENTELEŠ TĖSINYS

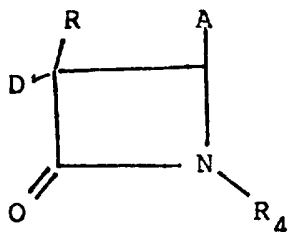
14A	-	-	-	31	-78	50
14B	-	-	-	0	0	50
14C	-	-	-	0	0	50
15	-	-6	10	-21	50	
15A	-	2	10	0	0	50
15B	-	-55	10	0	-18	50
16	-	42	10	-25	-29	50
16A	-	55	10	-30	-53	50
17	-	25	10	-17	-52	50
17A	-	38	10	-11	-25	50
17B	-	-	-	0	-39	50
18	-	-	-	0	0	50
19	0	24	10	-20	-51	50
19A	-	64	10	-20	-34	50
19B	-	53	10	-26	-31	50
19C	-	-	-	-9	-46	50
19D	-	-	-	-15	-18	50
19E	-	-	-	-19	-30	50
20	-	-	-	12	0	50
21	-	-	-	-27	-56	50
21A	-	-	-	0	-25	50
22	-	-	-	-17	-33	50
22A	-	-	-	-16	-22	50
23	-	-	-	-22	-40	50
24	-	-	-	-17	0	50
24A	-	-	-	-21	-76	50
25	-	-	-	-8	-34	50
25A	-	-	-	-13	0	50
25B	-	-	-	0	0	50

9 LENTELEŠ TĘSINYS

25C	-	-	-	-8	-46	50
26	-	-	-	-4	-26	50
27	-	-	-	-12	-36	50
27A	-	-	-	-15	-42	50
28	-	-	-	-19	0	50
29	-	-	-	-22	-24	50
31	-	-	-	-19	-52	50
31A	-	-	-	0	0	50
32	-	-	-	0	0	50
32A	-	-	-	0	0	50
33	-	-	-	0	0	50
34	-	-	-	-39	-94	50
35	-	18	10	-15	-32	50
35A	-	-	-	-34	-84	50
35B	-	65	10	-53	-99	50
36	-	-	-	-53	-94	50

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Junginys, kurio struktūrinė formulė (I):



kurioje A yra $-\text{CH}=\text{CH}-\text{B}$;

5

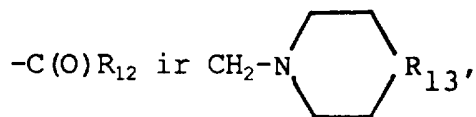
$-\text{C}\equiv\text{C}-\text{B}$;

$-(\text{CH}_2)_p-\text{X}-\text{B}$, kurioje p yra 0, 1 ar 2, o X yra jungtis,
 $-\text{NH}-$ arba $-\text{S}(\text{O})_{0-2}$;

10

heteroarilas, benzokondensuotas heteroarilas, W-pakeis-
 tas heteroarilas arba W-pakeistas benzokondensuotas
 heteroarilas, kur heteroarilas pasirinktas iš grupės,
 susidedančios iš pirolilo, piridinilo, pirimidinilo,
 15 pirazinilo, triazinilo, imidazolilo, tiazolilo,
 pirazolilo, tienilo, oksazolilo ir furanilo, o azotą
 turintiems heterociklams ir jų N-oksidai, ir kur W yra
 1-3 pakaitai prie žiedo anglies atomų, pasirinkti iš
 grupės, susidedančios iš žemesniojo alkilo, hidroksi-
 20 žemesniojo alkilo, žemesniojo alkoksilo, alkoksialkilo,
 alkoksialkoksilo, alkoksikarbonilalkoksilo, (žemesniojo
 alkoksiimino)žemesnio alkilo, žemesniojo alkandioilo,
 žemesniojo alkilo žemesniojo alkandioilo, aliloksilo, $-\text{CF}_3$,
 $-\text{OCF}_3$, benzilo, R_{14} -benzilo, benziloksilo, R_{14} -ben-
 25 ziloksilo, fenoksilo, R_{14} -fenoksilo, dioksolanilo, $-\text{NO}_2$,
 $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ (žemesnio alkilo)-, $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ (žemesnio
 alkoksilo)-, OH,

halogeno, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}_5$, $\text{R}_6\text{O}_2\text{SNH}-$, $(\text{R}_6\text{O}_2\text{S})_2\text{N}-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$,
 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}_{10}$, tret-butildimetilsililoksimetilo,

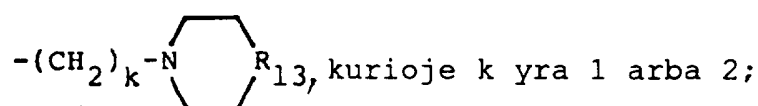


5

ir kurioje pakaitai prie pakeistų azoto atomų
heteroarilo žiede, jiems esant, yra pasirinkti iš
grupės, susidedančios iš žemesniojo alkilo, žemesniojo
10 alkoksilo, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_5$, OH , $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ (žemesnio
alkilo)-, $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ (žemesnio alkoksilo)-, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ ir 2-
(trimetilsilil)etoksimetilo;

$-\text{C}(\text{O})-\text{B}$; arba

15



D yra $\text{B}'-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})-$, kurioje m yra 1, 2, 3, 4 ar 5;

20

$\text{B}'-(\text{CH}_2)_q-$, kurioje q yra 2, 3, 4, 5 ar 6;

$\text{B}'-(\text{CH}_2)_e-\text{Z}-(\text{CH}_2)_r-$, kurioje Z yra $-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})-$,
fenilenas, $-\text{NR}_8-$ arba $-\text{S}(\text{O})_{0-2}$, e yra 0, 1, 2, 3, 4 ar 5 ir
25 r yra 1, 2, 3, 4 ar 5, su sąlyga, kad e ir r suma yra
1, 2, 3, 4, 5 ar 6;

$\text{B}'-(\text{C}_2-\text{C}_6 \text{ alkenilenas})-$; $\text{B}'-(\text{C}_4-\text{C}_6 \text{ alkadienilenas})-$;

30 $\text{B}'-(\text{CH}_2)_t-\text{Z}-(\text{C}_2-\text{C}_6 \text{ alkenilas})-$, kurioje Z yra toks, kaip
apibrėžta aukščiau, ir kurioje t yra 0, 1, 2 ar 3 su
sąlyga, kad t ir anglies atomų skaičiaus alkenileno
grandinėje suma yra 2, 3, 4, 5 ar 6;

35 $\text{B}'-(\text{CH}_2)_f-\text{V}-(\text{CH}_2)_g-$, kurioje V yra C_3-C_6 cikloalkilenas,
f yra 1, 2, 3, 4 ar 5 o g yra 0, 1, 2, 3, 4 ar 5, su sąlyga,
kad f ir g suma yra 1, 2, 3, 4, 5 ar 6;

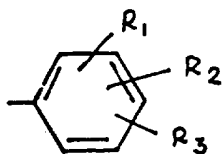
B'-(CH₂)_t-V-(C₂-C₆alkenilas) arba B'-(C₂-C₆ alkenilenas)-
V-(CH₂)_t-, kurioje V ir t yra tokie, kaip apibrėžta
aukščiau, su sąlyga, kad t ir anglies atomų skaičiaus
5 alkenileno grandinėje suma yra 2,3,4,5 ar 6;

B'-(CH₂)_a-Z-(CH₂)_b-V-(CH₂)_d-, kurioje Z ir V yra tokie,
kaip apibrėžta aukščiau, o a, b ir d yra nepriklausomai
0,1,2,3,4,5 ar 6, su sąlyga, kad a, b ir d suma yra
10 0,1,2,3,4,5 ar 6;

T-(CH₂)_s-, kurioje T yra cikloalkilas iš 3-, anglies
atomų, o s yra 1,2,3,4,5 ar 6; arba naftilmetilas,
heteroarilmetilas arba W-pakeistas heteroarilmetilas,
15 kurioje heteroarilas ir W yra tokie, kaip apibrėžta
aukščiau;

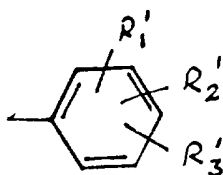
B yra

20



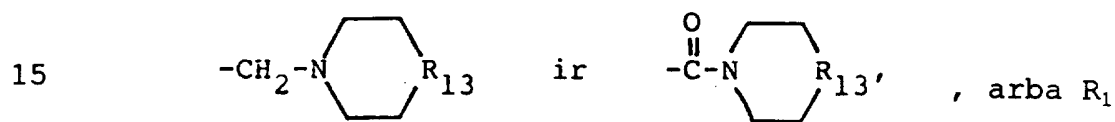
B' yra naftilas, heteroarilas ar W-pakeistas
25 heteroarilas, kurioje heteroarilas yra toks, kaip
apibrėžta aukščiau, arba

30



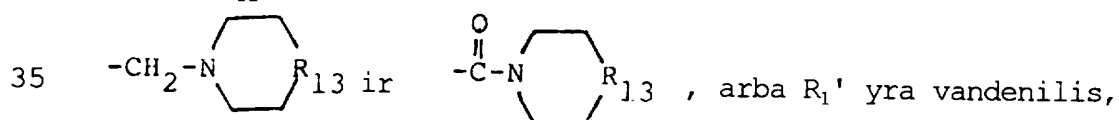
R yra vandenilis, fluoras, C₁-C₁₅ alkilas, C₁-C₁₅
alkenilas, C₁-C₁₅ alkinilas arba B-(CH₂)_h-, kurioje h yra
35 0,1,2 ar 3;

R_1 , R_2 ir R_3 yra nepriklausomai pasirinkti iš grupės, susidedančios iš H, žemesnio alkilo, hidroksi žemesnio alkilo, žemesnio alkoksilo, alkoksialkilo, alkoksi-
 5 alkoksilo, alkoksikarbonilalkoksilo, (žemesnio alkoksi-
 imino)-žemesnio alkilo, žemesnio alkandioilo, žemesnio
 alkilo žemesnio alkandioilo, aliloksilo, $-CF_3$, $-OCF_3$,
 benzilo, R_{14} -benzilo, benziloksilo, R_{14} -benziloksilo,
 fenoksilo, R_{14} -fenoksilo, dioksolanilo, NO_2 , $-NR_{10}R_{11}$,
 10 $NR_{10}R_{11}$ (žemesnio alkilo)-, $NR_{10}R_{11}$ (žemesnio alkoksilo)-,
 OH, o-halogeno, m-halogeno, $-NHC(O)OR_5$, $-NHC(O)R_5$,
 R_6O_2SNH- , $(R_6O_2S)_2N-$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_{0-2}R_{10}$, tret-
 butildimetilsililoksimetilo, $-C(O)R_{12}$,

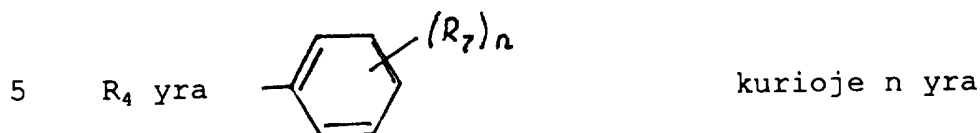


yra vandenilis, o R_2 ir R_3 kartu su gretutiniais anglies
 atomais, prie kurių jie prijungti, sudaro dioksolanilo
 20 žiedą;

R_1' , R_2' ir R_3' yra nepriklausomai pasirinkti iš grupės
 susidedančios iš H, žemesnio alkilo, hidroksi-žemesnio
 alkilo, žemesnio alkoksilo, alkoksialkilo,
 25 alkoksialkoksilo, alkoksikarbonilalkoksilo, (žemesnio
 alkoksiimino)-žemesnio alkilo, žemesnio alkandioilo,
 žemesnio alkilo alkandioilo, aliloksilo, $-CF_3$, $-OCF_3$,
 benzilo, R_{14} -benzilo, benziloksilo, R_{14} -benziloksilo,
 fenoksilo, R_{14} -fenoksilo, dioksolanilo, NO_2 , $-NR_{10}R_{11}$,
 30 $NR_{10}R_{11}$ (žemesnio alkilo)-, $NR_{10}R_{11}$ (žemesnio alkoksilo)-,
 OH, halogeno, $-NHC(O)OR_5$, $-NHC(O)R_5$, R_6O_2SNH- , $(R_6O_2S)_2N-$,
 $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_{0-2}R_{10}$, tretbutildimetilsililoksimetilo,
 $-C(O)R_{12}$,



R_2' ir R_3' kartu su gretutiniais anglies atomais, prie kurių jie yra prijungti sudaro dioksolanilo žiedą;



0,1,2 ar 3, indanilas, benzofuranilas, tetrahidronaf-tilas, piridilas, pirazinilas, pirimidinilas arba
10 chinolilas;

R_5 yra žemesnis alkilas, fenilas, R_{14} -fenilas, benzilas ar R_{14} -benzilas;

15 R_6 yra OH, žemesnis alkilas, fenilas, benzilas, R_{14} -fenilas ar R_{14} -benzilas;

R_7 yra žemesnis alkilas, žemesnis alkoksilas, OH, halogenas, $-NR_{10}R_{11}$, $-NHC(O)OR_5$, $-NHC(O)R_5$, NO_2 , $-CN$, $-N_3$,
20 $-SH$, $-S(O)_{0-2}$ -(žemesnis alkilas), $-COOR_9$, $-CONR_{10}R_{11}$, $-COR_{12}$, fenoksilas, benziloksilas, $-OCF_3$, arba tret-butildimetilsililoksilas, ir kur n yra 2 ar 3, R_7 grupės gali būti tos pačios arba skirtingos;

25 R_8 yra H, žemesnis alkilas, fenil-žemesnis alkilas, arba $-C(O)R_9$;

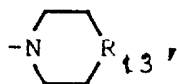
R_9 yra H, žemesnis alkilas, fenilas arba fenil-žemesnis alkilas;

30

R_{10} ir R_{11} yra nepriklausomai pasirinkti iš H ir žemesnio alkilo;

R_{12} yra H, OH, alkoksilas, fenoksilas, benziloksilas,

35



$-NR_{10}R_{11}$, žemesnis alkilas, fenilas ar R_{14} -fenilas;

R_{13} yra $-O-$, $-CH_2-$, $-NH-$ ar $-N$ (žemesnis alkilas)-; ir

5 R_{14} yra 1-3 grupės, nepriklausomai pasirinktos iš grupės, susidedančios iš žemesnio alkilo, žemesnio alkoksilo, $-COOH$, NO_2 , $-NR_{10}R_{11}$, OH ar halogeno;

arba farmaciškai tinkama jo druska.

10

2. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R yra vandenilis.

15

3. Junginys pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad D yra $B'-(CH_2)_q-$, $B'-(CH_2)_e-Z-(CH_2)_r-$, $B'-(C_2-C_6$ alkenilenas)- arba $B'-(CH_2)_f-V-(CH_2)_g-$, kuriose B' , Z , V , q , e , r , f ir g yra tokie, kaip apibūdinta 1 apibrėžties punkte.

20

4. Junginys pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad D yra $B'-(CH_2)_q-$, kur B' yra fenilas, o q yra 3 ar 4;

25

$B'-(CH_2)_e-Z-(CH_2)_r-$, kur B' yra p -fluorofenilas arba p -metoksifenilas, e yra nulis, Z yra $-O-$, o r yra 2; $B'-(C_2-C_6$ alkenilenas)- yra 3-fenil-1-propenilas; arba $B'-(CH_2)_f-V-(CH_2)_g-$, kur B' yra fenilas, f yra 1, V yra ciklopropilenas, o g yra 0.

30

5. Junginys pagal 1, 2, 3 arba 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad A yra $-(CH_2)_p-X-B$, kur X , B ir p yra tokie, kaip apibūdinta 1 apibrėžties punkte.

35

6. Junginys pagal 5 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad p yra nulis, o X yra jungtis.

7. Junginys pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad R_1 , R_2 ir R_3 yra pasirinkti iš grupės,
susidedančios iš H, žemesniojo alkoksilo, NO_2 ,
alkoksialkoksilo, m-halogeno, žemesnio alkilo žemesnio
5 alkandioilo, $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ (žemesnio alkoksilo)-, aliloksilo,
fenoksilo, alkoksikarbonilalkoksilo ir $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{12}$.
8. Junginys pagal 1,2,3,4,5 arba 6 punktą, b e s i s -
k i r i a n t i s tuo, kad R_4 yra fenilas, R_7 -pakeistas
10 fenilas arba indanilas.
9. Junginys pagal 8 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad R_7 pasirenka iš grupės, susidedančios iš
žemesnio alkilo, žemesnio alkoksilo, halogeno, $-\text{OF}_3$,
15 žemesniosios alkiltiogrupės, $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, CN, OH ir COR_{12} .
10. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n -
t i s tuo, kad jį pasirenka iš šių bendros (I)
formulės junginių, kurioje:
20
1) $\text{D} = \text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_3$, $\text{R} = \text{H}$, $\text{A} = \text{R}_4 = \text{p-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$; 3R,4S-
konformacija;
2) $\text{D} = \text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{CO-}$, $\text{R} = \text{A} = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}_4 = \text{p-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{-}$, 3R,4S-
25 konformacija;
3) $\text{D} = \text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_3\text{-}$, $\text{R} = \text{H}$, $\text{A} = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}_4 = \text{p-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{-}$,
3R,4R-konformacija;
30 4) $\text{D} = \text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_3\text{-}$, $\text{R} = \text{H}$, $\text{A} = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}_4 = \text{p-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{-}$,
3S,4R-konformacija;
5) $\text{D} = \text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_2\text{-}$, $\text{R} = \text{H}$, $\text{A} = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}_4 = \text{p-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{-}$,
3S,4S-konformacija;
35 6) $\text{D} = \text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_2\text{-}$, $\text{R} = \text{H}$, $\text{A} = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}_4 = \text{p-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{-}$,
3S,4R-konformacija;

- 7) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = C_6H_5$, $R_4 =$
2,4,6-tri- $CH_3OC_6H_2-$, cis:trans = 4:1;
- 5 8) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = p-NO_2C_6H_4-$, $R_4 =$
p- $CH_3OC_6H_4-$, 3S,4R-konformacija;
- 9) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = p-NO_2C_6H_4$, $R_4 = p-CH_3OC_6H_4$,
3R,4R-konformacija;
- 10 10) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = C_2H_5$, $A = C_6H_5CH=CH-$, $R_4 =$
2,4,6-tri- $CH_3OC_6H_2-$, 3S,4S-konformacija;
- 11) $D = C_6H_5(CH_2)_3$, $R = C_2H_5$, $A = C_6H_5CH=CH-$, $R_4 =$
15 2,4,6-tri- $CH_3OC_6H_2-$, 3R,4S-konformacija;
- 12) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = C_6H_5CH=CH-$, $R_4 =$
p- $CH_3OC_6H_4-$, 3S,4S-konformacija;
- 20 13) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = p-OH-C_6H_4-$, $R_4 =$
p- $CH_3OC_6H_4-$, 3S,4S-konformacija;
- 14) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = p-CH_3OC_6H_4CH=CH-$, $R_4 =$
p- $CH_3OC_6H_4-$, 3S,4S-konformacija;
- 25 15) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 3-CH_3O-C_6H_4-$, $R_4 =$
p- $CH_3OC_6H_4-$, 3S,4S-konformacija;
- 16) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = p-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 =$
30 3-piridilas, trans-konformacija;
- 17) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = p-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 =$
p- $CF_3OC_6H_4-$, trans-konformacija;
- 35 18) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 =$
p- ClC_6H_4- , cis-konformacija;

19) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 = p-CH_3-C_6H_4-$, cis-konformacija;

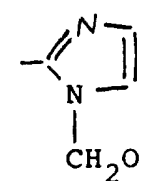
20) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 = p-C_6H_5OC_6H_4-$, cis-konformacija;

21) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4\text{-piridilas}$, $R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$, trans-konformacija;

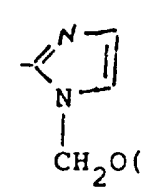
22) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = (CH_3)_3CSi(CH_3)_2-OCH_2C_6H_4-$, $R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$, trans-konformacija;

23) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = (CH_3)_3CSi(CH_3)_2OCH_2C_6H_4-$, $R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$, cis-konformacija;

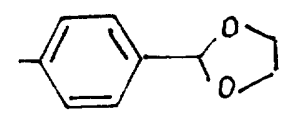
24) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-CH_3SC_6H_4-$, $R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$; cis-konformacija;

25) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A =$  ,

$R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$, trans-konformacija;

26) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A =$  ,

$R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$, cis-konformacija;

27) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A =$  ,

$R_4 = p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{-};$

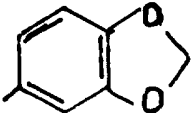
- 5 28) $D = \text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_3\text{-}$, $R = \text{H}$, $A = 4\text{-(}(\text{CH}_3)_3\text{CHO)-C}_6\text{H}_4\text{-}$, $R_4 = p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{-}$, cis-konformacija;
- 29) $D = \text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_3\text{-}$, $R = \text{H}$, $A = 4\text{-(CH}_3(\text{CH})_2\text{-O)C}_6\text{H}_4\text{-}$, $R_4 = p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{-}$, cis-konformacija;
- 10 30) $D = \text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_3\text{-}$, $R = \text{H}$, $A = 3,4\text{-(CH}_3\text{O)}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{-}$, $R_4 = p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{-}$, cis-konformacija;
- 31) $D = \text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_3\text{-}$, $R = \text{H}$, $A = 3,4\text{-(CH}_3\text{O)}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{-}$, $R_4 = p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{-}$, cis-konformacija;
- 15 32) $D = \text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_3\text{-}$, $R = \text{H}$, $A = 2\text{-furanilas}$, $R_4 = p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{-}$, cis-konformacija;
- 33) $D = \text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_3\text{-}$, $R = \text{H}$, $A = 2\text{-furanilas}$, $R_4 = p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{-}$, trans-konformacija;
- 20 34) $D = \text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_3\text{-}$, $R = \text{H}$, $A = 3\text{-furanilas}$, $R_4 = p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{-}$, cis-konformacija;
- 25 35) $D = \text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_3\text{-}$, $R = \text{H}$, $A = 3\text{-furanilas}$, $R_4 = p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{-}$, trans-konformacija;
- 36) $D = \text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_3\text{-}$, $R = \text{H}$, $A = 4\text{-CF}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-}$, $R_4 = p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{-}$, trans-konformacija;
- 30 37) $D = \text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_3\text{-}$, $R = \text{H}$, $A = 4\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{-}$, $R_4 = p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{-}$, cis-konformacija;
- 38) $D = \text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_3\text{-}$, $R = \text{H}$, $A = 2\text{-tienilas}$, $R_4 = p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{-}$, cis-konformacija;
- 35 39) $D = \text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_3\text{-}$, $R = \text{H}$, $A = 3\text{-tienilas}$, $R_4 = p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{-}$, cis-konformacija;

- 40) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 3-CF_3OC_6H_4-$, $R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$, cis-konformacija;
- 5 41) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 3-CF_3OC_6H_4-$, $R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$, trans-konformacija;
- 42) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-CH_3-C_6H_4-$, $R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$, cis-konformacija;
- 10 43) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-(C_6H_5CH_2O)C_6H_4-$, $R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$;
- 44) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = C_2H_5OC_6H_4-$, $R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$, cis-konformacija;
- 15 45) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 3$ -tienilas, $R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$, trans-konformacija;
- 20 46) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 2$ -tienilas, $R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$, trans-konformacija;
- 47) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = CH_3(CH_2)_3-O-C_6H_4-$, $R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$, cis-konformacija;
- 25 48) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-(C_6H_5O)-C_6H_4-$, $R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$, cis-konformacija;
- 49) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-(C_6H_5)-C_6H_4-$, $R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$, cis-konformacija;
- 30 50) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-(CH_2=CHCH_2O)-C_6H_4-$, $R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$, cis-konformacija;
- 35 51) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 3,4,5$ -trimetoksifenilas, $R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$, cis-konformacija;

- 52) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 3-(N\text{-metil})\text{indolilas}$; $R_4 = p\text{-CH}_3OC_6H_4-$, cis-konformacija;
- 53) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4\text{-chinolinilas}$, $R_4 = p\text{-CH}_3OC_6H_4-$, cis-konformacija;
- 54) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-(CH_3CH_2O)C_6H_4-$, $R_4 = C_6H_5-$, cis-konformacija;
- 55) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 2\text{-benzofuranilas}$, $R_4 = p\text{-CH}_3OC_6H_4-$, cis-konformacija;
- 56) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 2\text{-benzofuranilas}$, $R_4 = 4\text{-CH}_3OC_6H_4-$, trans-konformacija;
- 57) $D = C_6H_5(CH_2)_3--$, $R = H$, $A = 4\text{-CH}_3OC_6H_4-$, $R_4 = -(CH_3)_3Si(CH_3)_2-O-C_6H_4-$, cis-konformacija;
- 59) $D = C_6H_5(CH_2)_2-$, $R = H$, $A = 4\text{-CH}_3OC_6H_4-$, $R_4 = 4\text{-CH}_3OC_6H_4-$, cis-konformacija;
- 60) $D = C_6H_5O(CH_2)_2-$, $R = H$, $A = 4\text{-CH}_3OC_6H_4-$, $R_4 = 4\text{-CH}_3OC_6H_4-$, cis-konformacija;
- 61) $D = C_6H_5(CH_2)_6-$, $R = H$, $A = 4\text{-CH}_3OC_6H_4-$, $R_4 = 4\text{-CH}_3OC_6H_4-$, cis-konformacija;
- 62) $D = 3\text{-cikloheksilpropilas}$, $R = H$, $A = 4\text{-CH}_3OC_6H_4-$, $R_4 = 4\text{-CH}_3OC_6H_4-$, cis-konformacija;
- 63) $D = 4\text{-F-C}_6\text{H}_4\text{-O-(CH}_2)_2-$, $R = H$, $A = 4\text{-CH}_3OC_6H_4-$, $R_4 = 4\text{-CH}_3OC_6H_4-$, cis-konformacija;
- 64) $D = 4\text{-F-C}_6\text{H}_4\text{-O-(CH}_2)_2-$, $R = H$, $A = 4\text{-CH}_3OC_6H_4-$, $R_4 = C_6H_5-$, cis-konformacija;

65) $D = C_6H_5(CH_2)_4-$, $R = H$, $A = 4-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, cis-konformacija;

66) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-CH_3SC_6H_4-$, $R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, trans-konformacija;

67) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A =$  $R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$,

cis-konformacija;

68) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-((CH_3)_2N-(CH_2)_3O-)C_6H_4-$, $R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, cis-konformacija;

69) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = CH_3CH_2-$, $A = C_6H_5CH=CH-$, $R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$, 3S,4R-konformacija;

70) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = CH_3CH_2-$, $A = C_6H_5$, $R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$, 3S,4S-konformacija;

71) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = C_6H_5-$, $A = C_6H_5-$, $R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$, 3S,4S-konformacija;

72) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = C_{10}H_{21}-$, $A = C_6H_5-$, $R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$, 3S,4R-konformacija;

73) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = CH_3CH_2-$, $A = C_6H_5-$, $R_4 = 2,4,6-tri-CH_3OC_6H_2-$, 3S,4S-konformacija;

74) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = CH_3CH_2-$, $A = C_6H_5-$, $R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$, 3R,4S-konformacija;

75) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = CH_3CH_2-$, $A = C_6H_5$, $R_4 = 2,4,6-tri-CH_3OC_6H_4-$, 3R,4S-konformacija;

- 76) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = CH_3CH_2-$, $A = C_6H_5CH=CH-$, $R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$, 3S,4S-konformacija;
- 5 77) $D = C_6H_5(CH_2)_2-$, $R = CH_3CH_2-$, $A = C_6H_5-$, $R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$, 3R,4S-konformacija;
- 78) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = CH_3-$, $A = C_6H_5-$, $R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$, 3R,4S-konformacija;
- 10 79) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = CH_3$, $A = C_6H_5-$, $R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$, 3S,4S-konformacija;
- 80) $D = C_6H_5(CH_2)_4-$, $R = CH_3$, $A = C_6H_5$, $R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$, 3S,4S-konformacija;
- 15 81) $D = C_6H_5(CH_2)_4-$, $R = CH_3CH_2-$, $A = C_6H_5-$, $R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$, 3S,4S-konformacija;
- 82) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = CH_3CH_2-$, $A = R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$, 3R,4S-konformacija;
- 20 83) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = C_6H_4(CH_2)_3-$, $A = C_6H_5CH=CH-$, $R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$, racematas;
- 25 84) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = CH_3CH_2-$, $A = R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$, 3S,4S-konformacija;
- 85) $D = C_6H_5(CH_2)_3$, $R = H$, $A = p-CH_3OC_6H_4$, $R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$, 3R,4S-konformacija;
- 30 86) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, 3S,4R-konformacija;
- 87) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 3-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, 3R,4S-konformacija;
- 35

88) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 = 4-F-C_6H_4-$, trans-konformacija;

89) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 = 3-CH_3OC_6H_4-$, trans-konformacija;

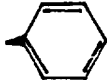
90) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 = 4-Cl-C_6H_4-$, trans-konformacija;

91) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 = 4-(C_2H_5-O)C_6H_4-$, trans-konformacija;

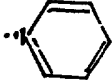
92) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 = 4-CH_3SC_6H_4-$, trans-konformacija;

93) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 = 4-CH_3C_6H_4-$, trans-konformacija;

94) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 = 4-(C_6H_5O)C_6H_4-$, trans-konformacija;

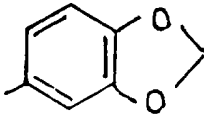
95) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A =$  $-OCH_3$, $R_4 = C_6H_5$,

trans-konformacija;

96) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A =$  $-OCH_3$, $R_4 = C_6H_5$,

trans-konformacija;

97) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 3,4-(CH_3O)_2C_6H_3-$, $R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, trans-konformacija;

98) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A =$  $, R_4 =$

$4-CH_3OC_6H_4-$, trans-konformacija;

- 99) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-CH_3-C_6H_4-$, $R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, trans-konformacija;
- 5 100) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-(C_2H_5O)C_6H_4-$, $R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, trans-konformacija;
- 101) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-(C_6H_5CH_2O)C_6H_4-$, $R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, trans-konformacija;
- 10 102) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-(CH_2=CHCH_2O)C_6H_4-$, $R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, trans-konformacija;
- 103) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-(C_6H_5O)C_6H_4-$, $R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, trans-konformacija;
- 15 104) $D = C_6H_5(CH_2)_2-$, $R = H$, $A = R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, trans-konformacija;
- 20 105) $D = C_6H_5O(CH_2)_2-$, $R = H$, $A = R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, trans-konformacija;
- 106) $D = C_6H_5(CH_2)_6-$, $R = H$, $A = R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, trans-konformacija;
- 25 107) $D = C_6H_5(CH_2)_2O-$, $R = H$, $A = R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, trans-konformacija;
- 108) $D = 4-F-C_6H_4O(CH_2)_2-$, $R = H$, $A = R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, trans-konformacija;
- 30 109) $D = C_6H_5(CH_2)_4-$, $R = H$, $A = R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, trans-konformacija;
- 35 110) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 = C_6H_5$, trans-konformacija;

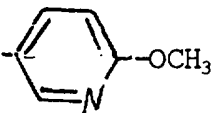
111) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 = 4-(C_2H_5OC(O))C_6H_4-$, trans-konformacija;

5 112) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 = 3-NO_2C_6H_4-$, trans-konformacija;

113) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 = 4-((C_2H_5)_2N)C_6H_4-$, trans-konformacija;

10 114) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 = 4-NC-C_6H_4-$, trans-konformacija;

15 115) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 = 3,5-F_2-C_6H_3-$, trans-konformacija;

116) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 =$  $-OCH_3$

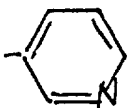
trans-konformacija;

20 117) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 = 4-CH_3C-C_6H_4-$, trans-konformacija;

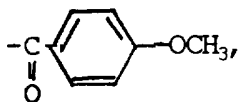
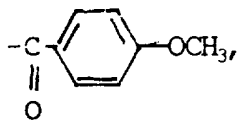
25 118) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 = 3-F-4-CH_3O-C_6H_4-$ trans-konformacija;

119) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 = 3,4-(CH_3)_2-C_6H_4-$, trans-konformacija;

30 120) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-((CH_3)_2CHO)-C_6H_4-$, $R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, trans-konformacija;

35 121) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A =$  $-OCH_3$, $R_4 = C_6H_5$,

trans-konformacija;

- 122) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-(CH_3(CH_2)_2O)-C_6H_4-$, $R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, trans-konformacija;
- 123) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 3-CH_3-4-CH_3O-C_6H_3-$, $R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, trans-konformacija;
- 124) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-(CH_3OC(O))-C_6H_4-$, $R_4 = C_6H_5-$, trans-konformacija;
- 125) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 3-F-4-CH_3O-C_6H_3-$, $R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, trans-konformacija;
- 126) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-(CH_3OCH_2O)-C_6H_4-$, $R_4 = C_6H_5-$, trans-konformacija;
- 127) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-((CH_3)_2N)-C_6H_4-$, $R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, trans-konformacija;
- 128) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A =$ , $R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, trans-konformacija;
- 129) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A =$ , $R_4 = 4-CH_3O-C_6H_4-$, cis-konformacija;
- 130) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 2,4-(CH_3O)_2-C_6H_3-$, $R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, trans-konformacija;
- 131) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-(C_2H_5O)-C_6H_4-$, $R_4 = C_6H_5$, trans-konformacija;
- 132) $D = 4-O_2N-C_6H_4-(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, trans-konformacija;

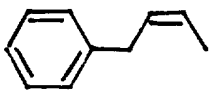
139

133) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = CH_3OC_6H_4-$, $R_4 = 4-J-C_6H_4-$, trans-konformacija;

134) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-(CH_3(CH_2)_3O)-C_6H_4-$, $R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, trans-konformacija;

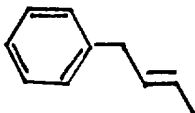
135) $D = C_6H_5(CH_2)_2-O-$, $R = H$, $A = R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, cis-konformacija;

10

136) $D =$  $R = H$, $A = R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$,

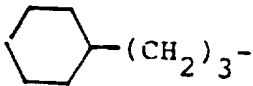
trans-konformacija;

15

137) $D =$  $R = H$, $A = R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$,

trans-konformacija;

20

138) $D =$  $, R = H$, $A = R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$,

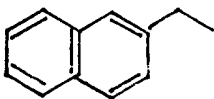
trans-konformacija;

25

139) $D = C_6H_5(CH_2)_5-$, $R = H$, $A = R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, trans-konformacija;

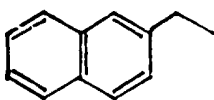
140) $D = 4-O_2N-C_6H_4-O-(CH_2)_2-$, $R = H$, $A = 4-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 = C_6H_5-$, trans-konformacija;

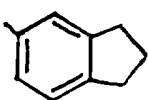
30

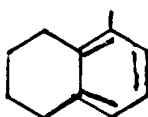
141) $D =$  $, R = H$, $A = 4-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 = C_6H_5-$,

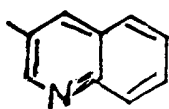
35 trans-konformacija;

142) $4-(\text{CH}_3\text{O})\text{C}_6\text{H}_4\text{O}(\text{CH}_2)_2-$, $\text{R} = \text{H}$, $\text{A} = 4-\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4-$, $\text{R}_4 = \text{C}_6\text{H}_5-$, trans-konformacija;

5 143) $\text{D} =$  , $\text{R} = \text{H}$, $\text{A} = 4-\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4-$, $\text{R}_4 = \text{C}_6\text{H}_5-$,
cis-konformacija;

10 144) $\text{D} = \text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_3-$, $\text{R} = \text{H}$, $\text{A} = 4-\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4-$, $\text{R}_4 =$  ,
trans-konformacija;

15 145) $\text{D} = \text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_3-$, $\text{R} = \text{H}$, $\text{A} = 4-\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4-$, $\text{R}_4 =$  ,
trans-konformacija;

20 146) $\text{D} = \text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_3-$, $\text{R} = \text{H}$, $\text{A} = 4-\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4-$, $\text{R}_4 =$  ,
trans-konformacija;

25 147) $\text{D} = \text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_3-$, $\text{R} = \text{H}$, $\text{A} = 4-(\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-$, $\text{R}_4 = 4-(\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O})\text{C}_6\text{H}_4-$, trans-konformacija;

148) $\text{D} = \text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_3-$, $\text{R} = \text{H}$, $\text{A} = 4-\text{NH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-$, $\text{R}_4 = 4-\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4-$, cis-konformacija;

30 149) $\text{D} = \text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_3-$, $\text{R} = \text{H}$, $\text{A} = 4-\text{NH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-$, $\text{R}_4 = 4-\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4-$, trans-konformacija;

150) $\text{D} = \text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_3-$, $\text{R} = \text{H}$, $\text{A} = 4-\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4-$, $\text{R}_4 = 3-\text{NH}_2\text{C}_6\text{H}_4-$, trans-konformacija;

35

151) $\text{D} = 4-\text{NH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-(\text{CH}_2)_3-$, $\text{R} = \text{H}$, $\text{A} = 4-\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4-$, $\text{R}_4 = 4-\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4-$, trans-konformacija;

152) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-OH-C_6H_4-$, $R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, trans-konformacija;

5 153) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-((CH_3)_3C-O-C(O)NH)-C_6H_4-$, $R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, cis-konformacija.

11. Junginys pagal 1 arba 10 punktą, b e s i s k i -
r i a n t i s tuo, kad jį pasirenka iš šių (I)
10 formulės junginių, kuriuose R yra vandenilis, o

1) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $A = R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$;

15 2) $D = C_6H_5(CH_2)_4-$, $A = R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$;

3) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $A = p-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 = C_6H_5-$;

4) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $A = p-OH-C_6H_4-$, $R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$;

20 5) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $A = p-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 = p-ClC_6H_4-$;

6) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $A = p-C_2H_5O-C_6H_4-$, $R_4 = p-CH_3O-C_6H_4-$;

25 7) $D = C_6H(CH_2)_3-$, $A = p-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 = p-C_2H_5O-C_6H_4-$;

8) $D = p-F-C_6H_4-O-(CH_2)_2-$, $A = R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$;

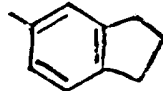
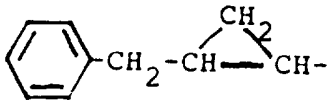
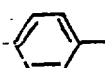
9) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $A = p-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 = p-F-C_6H_4-$;

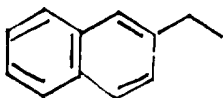
30 10) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $A = p-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 = m-CH_3OC_6H_4-$;

11) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $A = p-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 = p-CF_3O-C_6H_4-$;

35 12) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $A = p-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 = p-CH_3-C_6H_4-$;

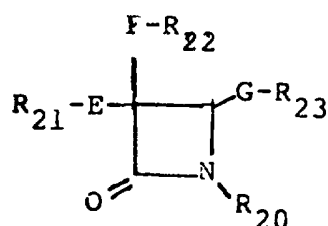
13) $D = C_6H_5CH_2CH=CH-$, $A = R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$;

- 14) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $A = p-(CH_3(CH_2)_3-O-C_6H_4-$, $R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$;
- 15) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $A = p-CH_3OC_6H_4$, $R_4 = p-CH_3SC_6H_4-$;
- 5 16) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $A = p-(CH_2=CHCH_2O)-C_6H_4-$, $R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$;
- 17) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $A = p-(C_6H_5O)-C_6H_4-$, $R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$;
- 18) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $A = p-(CH_3CH_2O_2C)-C_6H_4-$, $R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$;
- 10 19) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $A = p-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 =$ 
- 15 20) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $A = p-(CH_3CH_2CH_2O)-C_6H_4-$, $R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$;
- 21) $D = C_6H_5(CH_2)_5-$, $A = R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$;
- 22) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $A = p-CH_3OC_6H_4-$; $R_4 = p-((C_2H_5)_2N)-C_6H_4-$;
- 20 23) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $A = p-(C_2H_5O)-C_6H_4-$, $R_4 = C_6H_5-$;
- 24) $D =$  , $A = R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$;
- 25 25) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $A = p-((CH_3)_2CH-O)-C_6H_4-$, $R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$;
- 26) $D = p-F-C_6H_4-O-(CH_2)_2-$, $A = p-CH_3O-C_6H_4-$, $R_4 = C_6H_5-$;
- 30 27) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $A = p-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 = N \equiv C-$ 
- 35 28) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $A = p-(CH_3O_2C)-C_6H_4-$, $R_4 = C_6H_5-$;
- 29) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $A = p-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 = 3,5-F_2-C_6H_3-$;

- 30) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $A = 2,4-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 = 3,5-F_2-C_6H_3-$;
- 31) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $A = p-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 = p-(H_3CC(O))-C_6H_4-$;
- 5 32) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $A = -\text{C}_6\text{H}_4-\text{F}-\text{OCH}_3$, $R_4 = p-CH_3O-C_6H_4-$;
- 10 33) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $A = p-(CH_3OCH_2O)-C_6H_4-$, $R_4 = C_6H_5-$;
- 34) $D = p-CH_3O-C_6H_4-O-(CH_2)_2-$, $A = p-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 = C_6H_5$;
- 15 35) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $A = p-(C_2H_5OC(O)CH_2O)-C_6H_4-$, $R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$;
- 36) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $A = p-(CH_3OC(O)-(CH_2)_2-C(O)-O)-C_6H_4-$,
 $R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$;
- 20 37) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $A = p-((CH_3)_2N-(CH_2)_3-O)-C_6H_4-$, $R_4 =$
 $p-CH_3OC_6H_4-$;
- 38) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $A = R_4 = p-HO-C_6H_4-$;
- 25 39) $D =$  $A = p-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 = C_6H_5$.

12. Junginys pagal 1, 10 arba 11 punktą, b e s i s -
 k i r i a n t i s tuo, kad jis yra (3R, 4S)-1,4-bis-
 30 (4-metoksifenil)-3-(3-fenilpropil)-azetidionas.

13. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i
 tuo, kad į ją įeina efektyvus kiekis cholesterolino kiekį
 mažinančio junginio, kurio struktūra pavaizduota
 35 formule:

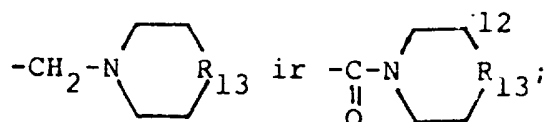


(II)

kurioje R_{20} yra fenilas, W-pakeistas fenilas, naftilas, W-pakeistas naftilas, benzodioksolilas, heteroarilas, W-pakeistas heteroarilas, benzokondensuotas heteroarilas, kur heteroarilas pasirinktas iš grupės, susidedančios iš pirolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, imidazolilo, tiazolilo, pirazolilo, tienilo, oksazolilo ir furanilo, o azotą turintiems heteroarilams, jų N-oksidai;

10 R_{21} , R_{22} ir R_{23} yra nepriklausomai pasirinkti iš H arba R_{20} ;

W yra nuo 1 iki 3 pakaitų, nepriklausomai pasirinktų iš grupės, susidedančios iš žemesnio alkilo, hidroksi žemesnio alkilo, žemesnio alkoksilo, alkoksialkilo, alkoksialkoksilo, alkoksikarbonilalkoksilo, (žemesnio alkoksiimino)-žemesnio alkilo, žemesnio alkandioilo, aliloksilo, $-CF_3$, OCF_3 , benzilo, R_{14} -benzilo, benziloksilo, R_{14} -benziloksilo, fenoksilo, R_{14} -fenoksilo, dioksolanilo, NO_2 , $NR_{10}R_{11}$, $NR_{10}R_{11}$ (žemesnio alkilo)-, $NR_{10}R_{11}$ (žemesnio alkoksilo)-, OH, halogeno, $-NHC(O)OR_5$, $-NHC(O)R_5$, R_6O_2SNH- , $(R_6O_2S)_2N-$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)O-2R_{10}$, tret-butildimetilsililoksimetilo, $-C(O)R_{12}$,



E, F ir G nepriklausomai yra jungtis; C_3-C_6 cikloalkilenas; C_1-C_{10} alkilenas; C_1-C_{10} alkenilenas; C_1-C_{10} alkinilenas; alkileno, alkenileno ar alkinileno

- grandinė, kaip apibrėžta, su vienu arba daugiau pakaitų, nepriklausomai pasirinktų iš grupės, susidedančios iš fenilo, W-pakeisto fenilo, heteroarilo, ir W-pakeisto heteroarilo, kur heteroarilas yra toks ,
- 5 kaip apibrėžta aukščiau; alkleno, alkenileno, arba alkinileno grandinė, kaip apibrėžta, į kurią įterpta viena arba daugiau grupių, nepriklausomai pasirinktų iš grupės, susidedančios iš -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, NR₈-, -C(O)-, C₃-C₆ cikloalkileno, fenileno, W-pakeisto
- 10 fenileno, heteroarileno, ir W-pakeisto heteroarileno; arba įterpta alkileno, alkenileno arba alkinileno grandinė, kaip apibrėžta, su vienu ar daugiau pakaitų, nepriklausomai pasirinktų iš grupės, susidedančios iš fenilo, W-pakeisto fenilo, heteroarilo ir W-pakeisto
- 15 heteroarilo; arba viena iš R₂₁-E ir R₂₂-F yra pasirinkta iš grupės, susidedančios iš halogeno, OH, žemesnio alkoksilo, -OC(O)R₅,
- NR₁₀R₁₁, -SH ar -S(žemesnio alkilo);
- 20 R₅ yra žemesnis alkilas, fenilas, R₁₄-fenilas, benzilas ar R₁₄-benzilas;
- R₆ yra OH, žemesnis alkilas, fenilas, benzilas, R₁₄-
- 25 fenilas ar R₁₄-benzilas;
- R₈ yra H, žemesnis alkilas, fenil-žemesnis alkilas ar -C(O)R₉;
- 30 R₉ yra H, žemesnis alkilas, fenilas ar fenil-žemesnis alkilas;
- R₁₀ ir R₁₁ yra nepriklausomai pasirinkti iš H ir žemesnio alkilo;
- 35 R₁₂ yra H, OH, alkoksilas, fenoksilas, benziloksilas, -NR₁₃ ,

$NR_{10}R_{11}$, žemesnis alkilas, fenilas ar R_{14} -fenilas;

R_{13} yra $-O-$, $-CH_2-$, $-NH-$ ar $-N(\text{žemesnis alkilas})-$;

5 R_{14} yra 1-3 grupės, nepriklausomai pasirinktos iš grupės, susidedančios iš žemesnio alkilo, žemesnio alkoksilo, $COOH$, NO_2 , $-NR_{10}R_{11}$, OH ar halogeno;

10 su sąlyga, kad kai G yra jungtis, R_{23} nėra H , ir su sąlyga, kad, kai R_{23} yra W -pakeistas fenilas, W nėra p -halogenas;

arba jo farmaciškai tinkamos druskos farmaciškai tinkamame nešiklyje.

15

14. Kompozicija pagal 13 punktą, b e s i s k i - r i a n t i tuo, kad į ją įeina junginys, pasirinktas iš šių (I) formulės junginių, kuriuose:

20 1) $D = C_6H_5(CH_2)_3$, $R = H$, $A = R_4 = p-CH_3OC_6H_4$;
3R,4S-konformacija;

2) $D = C_6H_5-CH_2CO-$, $R = A = C_6H_5$, $R_4 = p-CH_3OC_3H_4-$,
3R,4S-konformacija;

25

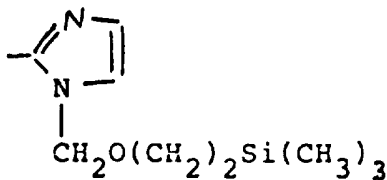
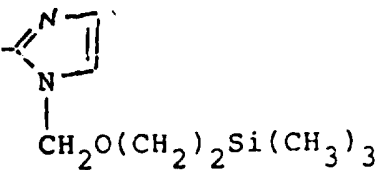
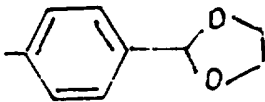
3) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = C_6H_5$, $R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$,
3R,4R-konformacija;

4) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = C_6H_5$, $R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$,
30 3S,4R-konformacija;

5) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = C_6H_5$, $R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$,
3S,4S-konformacija;

35 6) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = C_6H_5$, $R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$,
3S,4R-konformacija;

- 7) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = C_6H_5$, $R_4 =$
2,4,6-tri- $CH_3OC_6H_2-$, cis:trans = 4:1;
- 5 8) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = p-NO_2C_6H_4-$, $R_4 =$
p- $CH_3OC_6H_4-$, 3S,4R-konformacija;
- 9) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = p-NO_2C_6H_4-$, $R_4 = p-CH_3OC_6H_4$,
3R,4R-konformacija;
- 10 10) $D = C_6H_5(CH_2)-$, $R = C_2H_5$, $A = C_6H_5CH=CH-$, $R_4 =$
2,4,6-tri- $CH_3OC_6H_2-$, 3S,4S-konformacija;
- 11) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = C_2H_5$, $A = C_6H_5CH=CH$, $R_4 =$
2,4,6-tri- $CH_3OC_6H_2-$, 3R,4S-konformacija;
- 15 12) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = C_6H_5CH=CH-$, $R_4 =$
p- $CH_3OC_6H_4-$, 3S,4S-konformacija;
- 13) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = p-OHC_6H_4-$, $R_4 =$
20 p- $CH_3OC_6H_4-$, 3S,4S-konformacija;
- 14) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = p-CH_3OC_6H_4CH=CH-$, $R_4 =$
p- $CH_3OC_6H_4-$, 3S,4S-konformacija;
- 25 15) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 3-CH_3O-C_6H_4-$, $R_4 =$
p- $CH_3OC_6H_4-$, 3S,4S-konformacija;
- 16) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = p-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 =$
3-piridilas, trans-konformacija;
- 30 17) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = p-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 =$
p- $CF_3OC_6H_4-$, trans-konformacija;
- 18) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 =$
35 p- ClC_6H_4- ; cis-konformacija;

- 19) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 = p-CH_3-C_6H_4-$, cis-konformacija;
- 20) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 = p-C_6H_5OC_6H_4-$, cis-konformacija;
- 21) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4\text{-piridilas}$, $R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$, trans-konformacija;
- 22) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = (CH_3)_3Si(CH_3)_2-OCH_2C_6H_4-$, $R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$, trans-konformacija;
- 23) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = (CH_3)_3Si(CH_3)_2OCH_2C_6H_4-$, $R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$, cis-konformacija;
- 24) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-CH_3SC_6H_4-$, $R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$, cis-konformacija;
- 25) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A =$  $CH_2O(CH_2)_2Si(CH_3)_3$
- $R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$, trans-konformacija;
- 26) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A =$  $CH_2O(CH_2)_2Si(CH_3)_3$
- $R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$, cis-konformacija;
- 27) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A =$ 
- $R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$;

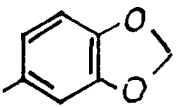
- 28) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-((CH_3)_3CHO)-C_6H_4-$, $R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$, cis-konformacija;
- 5 29) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-(CH_3(CH_2)_2-O)C_6H_4-$, $R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$, cis-konformacija;
- 30) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 3,4-(CH_3O)_2C_6H_3-$, $R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$, cis-konformacija;
- 10 31) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 3,4-(CHO)_2C_6H_3-$, $R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$, cis-konformacija;
- 32) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 2$ -furanilas, $R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$, cis-konformacija;
- 15 33) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 2$ -furanilas, $R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$, trans-konformacija;
- 34) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 3$ -furanilas, $R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$, cis-konformacija;
- 20 35) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 3$ -furanilas, $R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$, trans-konformacija;
- 25 36) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-CF_3-CH_4-$, $R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$, trans-konformacija;
- 37) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-CF_3C_6H_4-$, $R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$, cis-konformacija;
- 30 38) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 2$ -tienilas, $R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$, cis-konformacija;
- 39) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 3$ -tienilas, $R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$, cis-konformacija;
- 35

- 40) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 3-CF_3OC_6H_4-$, $R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$, cis-konformacija;
- 5 41) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 3-CF_3OC_6H_4-$, $R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$, trans-konformacija;
- 42) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-CH_3-C_6H_4-$, $R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$, cis-konformacija;
- 10 43) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-(C_6H_5CH_2O)C_6H_4-$, $R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$,
- 44) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = C_2H_5OC_6H_4-$, $R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$, cis-konformacija;
- 15 45) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 3$ -tienilas, $R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$, trans-konformacija;
- 46) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 2$ -tienilas, $R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$, trans-konformacija;
- 20 47) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = CH_3(CH_2)_3-O-C_6H_4-$, $R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$, cis-konformacija;
- 25 48) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-(C_6H_5O)-C_6H_4-$, $R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$, cis-konformacija;
- 49) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-(C_6H_5)-C_6H_4-$, $R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$, cis-konformacija;
- 30 50) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-(CH_2=CHCH_2O)-C_6H_4-$, $R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$, cis-konformacija;
- 51) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 3,4,5$ -trimetoksifenilas, $R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$, cis-konformacija;
- 35

- 52) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 3,4,5$ -trimetoksifenilas,
 $R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$, cis-konformacija;
- 53) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A =$ chinolinilas, $R_4 =$
5 $p-CH_3OC_6H_4-$, cis-konformacija;
- 54) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-(CH_3CH_2O)C_6H_4-$, $R_4 =$
 C_6H_5- , cis-konformacija;
- 10 55) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 2$ -benzofuranilas, $R_4 =$
 $p-CH_3OC_6H_4-$, cis-konformacija;
- 56) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 2$ -benzofuranilas, $R_4 =$
 $4-CH_3OC_6H_4-$, trans-konformacija;
- 15 57) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 =$
 $(CH_3)_3Si(CH_3)_2-O-C_6H_4-$, cis-konformacija;
- 58) $D = C_6H_5(CH_2)_2-$, $R = H$, $A = 4-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 =$
20 $4-CH_3OC_6H_4-$, cis-konformacija;
- 59) $D = C_6H_5O(CH_2)_2-$, $R = H$, $A = 4-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 =$
 $4-CH_3OC_6H_4-$, cis-konformacija;
- 25 60) $D = C_6H_5(CH_2)_6-$, $R = H$, $A = 4-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 =$
 $4-CH_3OC_6H_4-$, cis-konformacija;
- 61) $D = 3$ -cikloheksilpropilas, $R = H$, $A = 4-CH_3OC_6H_4-$,
 $R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, cis-konformacija;
- 30 62) $D = 4-F-C_6H_4-O(CH_2)_2-$, $R = H$, $A = 4-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 =$
 $4-CH_3OC_6H_4-$, cis-konformacija;
- 63) $D = 4-F-C_6H_4-O-(CH_2)_2-$, $R = H$, $A = 4-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 =$
35 C_6H_5- , cis-konformacija;

64) $D = C_6H_5(CH_2)_4-$, $R = H$, $A = 4-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, cis-konformacija;

5 65) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-CH_3SCH_4-$, $R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, trans-konformacija;

66) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A =$  , $R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$,

10 cis-konformacija;

67) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 = C_6H_5-$, cis-konformacija;

15 68) $D = C_{10}H_{21}-$, $R = H$, $A = C_6H_5-$, $R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, 3R,4R-konformacija;

69) $D = C_{10}H_{21}-$, $R = H$, $A = C_6H_5-$, $R_4 = 4-CH_3OC_6H_5-$, 3S,4R-konformacija;

20

70) $D = C_{10}H_{21}-$, $R = H$, $A = C_6H_5-$, $R_4 = 2,4,6-(CH_3O)_3C_6H_2-$, 3R,4R-konformacija;

25 71) $D = H$, $R = A = C_6H_5-$, $R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, 3R,4S-konformacija;

72) $D = H$, $R = i-C_3H_7-$, $A = C_6H_5-$, $R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, 3R,4R-konformacija;

30 73) $D = C_6H_5CH_2-$, $R = A = C_6H_5-$, $R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, 3S,4S-konformacija;

74) $D = C_6H_5CH_2-$, $R = A = C_6H_5-$, $R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, 3R,4S-konformacija;

35

75) $D = CH_3CH_2-$, $R = A = C_6H_5-$, $R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, 3S,4S-konformacija;

- 76) $D = CH_3CH_2-$, $R = A = C_6H_5-$, $R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$,
3R,4S-konformacija;
- 5 77) $D = H$, $R = CH_3CH_2-$, $A = C_6H_5-$, $R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$,
3R,4R-konformacija;
- 78) $D = \text{ciklo-}C_5H_{11}-$, $R = A = C_6H_5-$, $R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$,
cis/trans mišinys (8:5) fenilo atžvilgiu;
- 10 79) $D = H$, $R = CH_3CH_2-$, $A = C_6H_5-$, $R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$,
3R,4S-konformacija;
- 80) $D = H$, $R = CH_3CH_2-$, $A = C_6H_5-$, $R_4 =$
15 $2,4,6-(CH_3O)_3C_6H_2-$, 3R,4R-konformacija;
- 81) $D = H$, $R = CH_3CH_2-$, $A = C_6H_5CH=CH-$, $R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$,
3R,4S-konformacija;
- 20 82) $D = H$, $R = CH_3CH_2-$, $A = C_6H_5CH=CH-$, $R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$,
3S,4S-konformacija;
- 83) $D = H$, $R = CH_3-$, $A = C_6H_5-$, $R_4 = 4-CH_3OC_6H_5-$,
3S,4S-konformacija;
- 25 84) $D = H$, $R = CH_3-$, $A = C_6H_5-$, $R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$,
3S,4R-konformacija;
- 85) $D = H$, $R = CH_3CH_2-$, $A = 4-NO_2C_6H_4-$, $R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$,
30 3S,4R-konformacija;
- 86) $D = H$, $R = CH_3CH_2-$, $A = 4-NO_2C_6H_4-$, $R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$,
3R,4R-konformacija;
- 35 87) $D = H$, $R = CH_3CH_2-$, $A = R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$,
3S,4S-konformacija;

- 88) $D = (CH_3)_2N-$, $R = H$, $A = 4-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 = C_6H_5-$,
cis-konformacija;
- 89) $D = C_6H_5-$, $R = CH_3CH_2-$, $A = R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$,
5 trans-konformacija;
- 90) $D = C_{10}H_{21}-$, $R = H$, $A = R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$,
cis-konformacija;
- 10 91) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = C_2H_5-$, $A = C_6H_5CH=CH-$, $R_4 =$
4- $CH_3OC_6H_4-$, 3R,4R-konformacija;
- 92) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-((CH_3)_2N(CH_2)_3O)-C_6H_4-$,
 $R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, cis-konformacija;
15
- 93) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = CH_3CH_2-$, $A = C_6H_5CH=CH-$, $R_4 =$
4- $CH_3OC_6H_4-$, 3R,4R-konformacija;
- 94) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = CH_3CH_2-$, $A = C_6H_5-$, $R_4 =$
20 p- $CH_3OC_6H_4-$, 3S,4S-konformacija;
- 95) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = C_6H_5-$, $A = C_6H_5-$, $R_4 =$
p- $CH_3OC_6H_4-$, 3R,4S-konformacija;
- 25 96) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = C_{10}H_{21}-$, $A = C_6H_5-$, $R_4 =$
p- $CH_3OC_6H_4-$, 3S,4R-konformacija;
- 97) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = CH_3CH_2-$, $A = C_6H_5-$, $R_4 = 2,4,6-$
tri- $CH_3OC_6H_2-$, 3S,4S-konformacija;
30
- 98) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = CH_3CH_2-$, $A = C_6H_5-$, $R_4 =$
p- $CH_3OC_6H_4-$, 3R,4S-konformacija;
- 99) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = CH_3CH_2-$, $A = C_6H_5-$, $R_4 =$
35 2,4,6-tri- $CH_3OC_6H_4-$, 3R,4S-konfiormacija;

- 100) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = CH_3CH_2-$, $A = C_6H_5CH=CH-$, $R_4 = p-CHOC_6H_4-$, s,4S-konformacija;
- 5 101) $D = C_6H_5(CH_2)_2-$, $R = CH_3CH_2-$, $A = C_6H_5-$, $R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$, 3R,4S-konformacija;
- 102) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = CH_3-$, $A = C_6H_5-$, $R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$, 3R,4S-konformacija;
- 10 103) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = CH_3-$, $A = C_6H_5-$, $R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$, S,4S-konformacija;
- 104) $D = C_6H_5(CH_2)_4-$, $R = CH_3-$, $A = C_6H_5-$, $R_4 = p-CH_3OC_6H_4-$, 3S,4S-konformacija;
- 15 105) $D = C_6H_5(CH_2)_4-$, $R = CH_3CH_2-$, $A = C_6H_5-$, $R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, 3S,4S-konformacija;
- 106) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = CH_3CH_2-$, $A = R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, 3R,4S-konformacija;
- 20 107) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = C_6H_4(CH_2)_3-$, $A = C_6H_5CH=CH-$, $R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, racematas;
- 25 108) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = CH_3CH_2-$, $A = R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, 3S,4S-konformacija;
- 109) $D = C_{10}H_{21}-$, $R = CH_3CH_2-$, $A = C_6H_5-$, $R_4 = CH_3OC_6H_4-$, 3S,4S-konformacija;
- 30 110) $D = C_{10}H_{21}-$, $R = C_6H_5-$, $A = C_6H_5-$, $R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, 3R,4S-konformacija;
- 111) $D = C_{10}H_{21}-$, $R = CH_3CH_2-$, $A = C_6H_5-$, $R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, 3R,4R-konformacija;
- 35

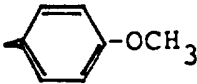
- 112) $D = C_{10}H_{21}-$, $R = C_6H_5(CH_2)_3-$, $A = C_6H_5-$, $R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, 3R,4R-konformacija;
- 5 113) $D = C_{10}H_{21}-$, $R = CH_3CH_2-$, $A = C_6H_5-$, $R_4 = 2,4,6-(CH_3O)_3C_6H_2-$, 3S,4R-konformacija;
- 114) $D = C_{10}H_{21}-$, $R = CH_3CH_2-$, $A = C_6H_5-$, $R_4 = 2,4,6-(CH_3O)_3C_6H_2-$, 3R,4R-konformacija;
- 10 115) $D = C_{10}H_{21}-$, $R = CH_3CH_2-$, $A = C_6H_5CH=CH-$, $R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, 3S,4S-konformacija;
- 116) $D = C_{10}H_{21}-$, $R = CH_3-$, $A = C_6H_5-$, $R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, 3S,4S-konformacija;
- 15 117) $D = C_6H_5-$, $R = H$, $A = C_6H_5-$, $R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, 3R,4R-konformacija;
- 118) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, 3S,4R-konformacija;
- 20 119) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 3-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, 3R,4S-konformacija;
- 25 120) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 = 4-F-C_6H_4-$, trans-konformacija;
- 121) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 = 3-CH_3OC_6H_4-$, trans-konformacija;
- 30 122) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 = 4-Cl-C_6H_4-$, trans-konformacija;

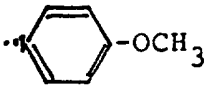
123) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 = 4-(C_2H_5-O)C_6H_4-$, trans-konformacija;

5 124) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 = 4-CH_3SC_6H_4-$, trans-konformacija;

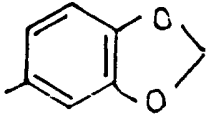
125) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 = 4-CH_3C_6H_4-$, trans-konformacija;

10 126) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 = 4-(C_6H_5O)C_6H_4-$, trans-konformacija;

15 127) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A =$  $, R_4 = C_6H_5$, trans-konformacija;

20 128) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A =$  $, R_4 = C_6H_5$, trans-konformacija;

25 129) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 3,4-(CH_3O)_2C_6H_3-$, $R_4 = -CH_3OC_6H_4-$, trans-konformacija;

130) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A =$  $, R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, trans-konformacija;

30 131) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-CH_3OC_6H_4-$, trans-konformacija;

132) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-(C_2H_5O)C_6H_4-$, $R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, trans-konformacija;

35 133) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-(C_6H_5CH_2O)C_6H_4-$, $R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, trans-konformacija;

- 134) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-(CH_2=CHCH_2O)C_6H_4-$, $R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, trans-konformacija;
- 5 135) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-(C_6H_5O)C_6H_4-$, $R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, trans-konformacija;
- 136) $D = C_6H_5(CH_2)_2-$, $R = H$, $A = R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, trans-konformacija;
- 10 137) $D = C_6H_5O(CH_2)_2-$, $R = H$, $A = R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, trans-konformacija;
- 138) $D = C_6H_5(CH_2)_6-$, $R = H$, $A = R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, trans-konformacija;
- 15 139) $D = C_6H_5(CH_2)_2O-$, $R = H$, $A = R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, trans-konformacija;
- 20 140) $D = 4-F-C_6H_4O(CH_2)_2-$, $R = H$, $A = R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, trans-konformacija;
- 141) $D = C_6H_5(CH_2)_4-$, $R = H$, $A = R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, trans-konformacija;
- 25 142) $D = (CH_3)_2CH-$, $R = H$, $A = C_6H_5-$, $R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, 3S,4R-konformacija;
- 143) $D = C_6H_5(CH_2)_3N(CH_3)-$, $R = H$, $A = 4-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 = C_6H_5-$, trans-konformacija;
- 30 144) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = C_2H_5-$, $A = C_6H_5CH_2CH_2-$, $R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, 3S,4R-konformacija;
- 145) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 = C_6H_5-$, trans-konformacija;
- 35

146) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 = 4-(C_2H_5OC(O))C_6H_4-$, trans-konformacija;

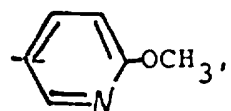
5 147) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 = 3-NO_2C_6H_4-$, trans-konformacija;

148) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 = 4-((C_2H_5)_2N)C_6H_4-$, trans-konformacija;

10 149) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 = 4-NC_6H_4-$, trans-konformacija;

150) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 = 3,5-F_2-C_6H_3-$, trans-konformacija;

15

151) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 =$  ,

trans-konformacija;

20

152) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 = 4-CH_3C-C_6H_4-$,

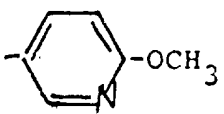
trans-konformacija;

25 153) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 = 3-F-4-CH_3O-C_6H_4-$, trans-konformacija;

154) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 = 3,4-(CH_3)_2-C_6H_4-$, trans-konformacija;

30

155) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-((CH_3)_2CHO)-C_6H_4-$, $R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, trans-konformacija;

35 156) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A =$  , $R_4 = C_6H_5$,

trans-konformacija;

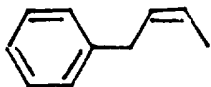
- 157) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-(CH_3(CH_2)_2O)-C_6H_4-$, $R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, trans-konformacija;
- 5 158) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 3-CH_3-4-CH_3O-C_6H_3-$, $R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, trans konformacija;
- 159) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-(CH_3)OC(O)-C_6H_4-$, $R_4 = C_6H_5-$, trans-konformacija;
- 10 160) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 3-F-4-CH_3O-C_6H_3-$, $R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, trans-konformacija;
- 15 161) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-(CH_3OCH_2O)-C_6H_4-$, $R_4 = C_6H_5$, trans-konformacija;
- 162) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-((CH_3)_2N)-C_6H_4-$, $R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, trans-konformacija;
- 20 163) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = -C(=O)-\text{C}_6\text{H}_4-OCH_3$, $R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, trans-konformacija;
- 25 164) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = -C(=O)-\text{C}_6\text{H}_4-OCH_3$, $R_4 = 4-CH_3O-C_6H_4-$, cis-konformacija;
- 165) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 2,4-(CH_3O)_2-C_6H_3-$, $R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, trans-konformacija;
- 30 166) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-(C_2H_5)-C_6H_4-$, $R_4 = C_6H_5-$, trans-konformacija;
- 35 167) $D = 4-O_2N-C_6H_4-(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, trans-konformacija;

168) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = CH_3OC_6H_4-$, $R_4 = 4-J-C_6H_4-$, trans-konformacija;

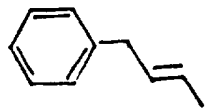
169) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-(CH_3(CH_2)_3O)-C_6H_4-$, $R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, trans-konformacija;

170) $D = C_6H_5(CH_2)_2-O-$, $R = H$, $A = R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, cis-konformacija;

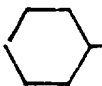
10

171) $D =$  $R = H$, $A = R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$,
trans-konformacija;

15

172) $D =$  $R = H$, $A = R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$,
trans-konformacija;

20

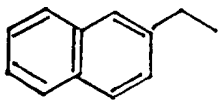
173) $D =$  $(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$,
trans-konformacija;

25

174) $D = C_6H_5(CH_2)_5-$, $R = H$, $A = R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, trans-konformacija;

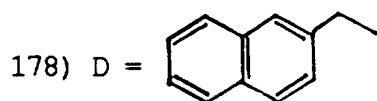
175) $D = 4-O_2N-C_6H_4-O-(CH_2)_2-$, $R = H$, $A = 4-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 = C_6H_5-$, trans-konformacija;

30

176) $D =$  $R = H$, $A = 4-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 = C_6H_5-$,
trans-konformacija;

35

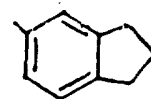
177) $D = 4-(CH_3O)C_6H_4O(CH_2)_2-$, $R = H$, $A = 4-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 = C_6H_5-$, trans-konformacija;



R = H, A = 4-CH₃OC₆H₄-, R₄ = C₆H₅-,

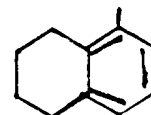
5 cis-konformacija;

179) D = C₆H₅(CH₂)₃-, R = H, A = 4-CH₃OC₆H₄-, R₄ =



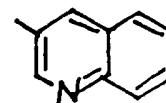
10 trans-konformacija;

180) D = C₆H₅(CH₂)₃-, R = H, A = 4-CH₃OC₆H₄-, R₄ =



15 trans-konformacija;

181) D = C₆H₅(CH₂)₃-, R = H, A = 4-CH₃OC₆H₄-, R₄ =



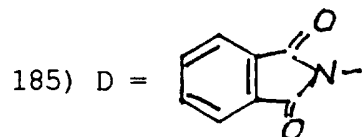
20 trans-konformacija;

182) D = C₆H₅(CH₂)₃-, R = H, A = 4-(C₆H₅CH₂O)-C₆H₄-, R₄ =
4-(C₆H₅CH₂O)C₆H₄-, trans-konformacija;

25 183) D = CH₃OC(O)CH=C(CH₃)NH-, R = H, A = 4-CH₃OC₆H₄-, R₄ =
C₆H₅-, cis-konformacija;

184) D = C₆H₅(CH₂)₂N(CH₃)-, R = H, A = 4-CH₃OC₆H₄-, R₄ =
C₆H₅-, cis-konformacija;

30



R = H, A = 4-CH₃OC₆H₄-, R₄ = C₆H₅-,

cis-konformacija;

35

186) D = C₆H₅(CH₂)₃-, R = H, A = CH₃CH₂OC(O)-, R₄ = 4-
CH₃OC₆H₄-, cis-konformacija;

- 186) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = CH_3CH_2OC(O)-$, $R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, cis-konformacija;
- 5 187) $D = R = C_6H_5-$, $A = R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$;
- 188) $D = \text{ciklo-}C_5H_9-$, $R = C_6H_5-$, $A = R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, trans-konformacija;
- 10 189) $D = C_6H_5-$, $R = C_6H_5CH_2-$, $A = R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, cis-konformacija;
- 190) $D = C_{10}H_{21}-$, $R = H$, $A = R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, trans-konformacija;
- 15 191) $D = C_6H_5CH_2-$, $R = C_6H_5-$, $A = R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, cis-konformacija;
- 192) $D = \beta\text{-naftoksilas}$; $R = H$, $A = R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, cis-konformacija;
- 20 193) $D = CH_3$, $R = H$, $A = 4-H_2NC_6H_4-$, $R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, cis-konformacija;
- 25 194) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-NH_2-C_6H_4-$, $R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, cis-konformacija;
- 195) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-NH_2-C_6H_4-$, $R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, trans-konformacija;
- 30 196) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 = 3-NH_2C_6H_4-$, trans-konformacija;
- 197) $D = 4-NH_2-C_6H_4-(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, trans-konformacija;
- 35

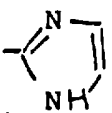
- 199) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-((CH_3)_3C-O-C(O)NH)-C_6H_4-$,
 $R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, cis-konformacija;
- 200) $D = CH_3CH_2-$, $R = H$, $A = 4-NH_2C_6H_4-$, $R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$,
 5 3S,4R-konformacija;
- 201) $D = CH_3CH_2-$, $R = H$, $A = 4-((CH_3)_3COC(O)NH)C_6H_4-$,
 $R_4 = 4-CH_3C_6H_4-$, 3S,4R-konformacija;
- 10 202) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, 3R,4S-
 konformacija;
- 203) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 =$
 $4-HOC_6H_4-$, trans-konformacija;
 15
- 204) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 =$
 $4-HOC_6H_4-$, trans-konformacija;
- 205) $D = NH_2$, $R = H$, $A = 4-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 = C_6H_5-$, cis-
 20 konformacija, p-toluensulfonforūgšties druska);
- 206) $D = C_6H_5CH_2CONH-$, $R = H$, $A = 4-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 = C_6H_5-$,
 cis-konformacija;
- 25 207) $D = CH_3CH_2CONH-$, $R = H$, $A = 4-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 = C_6H_5-$,
 cis-konformacija;
- 208) $D = C_6H_5OCH_2CONH-$, $R = H$, $A = 4-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 =$
 C_6H_5- , cis-konformacija;
 30
- 209) $D = C_6H_5CH_2OCONH-$, $R = H$, $A = 4-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 =$
 C_6H_5- ,
- 210) $D = C_6H_5-N(CH_3)-CONH-$, $R = H$, $A = 4-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 =$
 35 C_6H_5- , cis-konformacija;

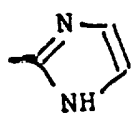
- 211) $D = p\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2\text{NH-}$, $R = \text{H}$, $A = 4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{-}$, $R_4 = \text{C}_6\text{H}_5\text{-}$, cis-konformacija;
- 5 212) $D = \text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_2\text{NH-}$, $R = \text{H}$, $A = 4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{-}$, $R_4 = \text{C}_6\text{H}_5\text{-}$, cis-konformacija;
- 213) $D = p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{NH-}$, $R = \text{H}$, $A = 4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{-}$, $R_4 = \text{C}_6\text{H}_5\text{-}$, cis-konformacija;
- 10 214) $D = (\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CHCH}_2\text{NH-}$, $R = \text{H}$, $A = 4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{-}$, $R_4 = \text{C}_6\text{H}_5\text{-}$, cis-konformacija;
- 215) $D = \text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_3\text{NH-}$, $R = \text{H}$, $A = 4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{-}$, $R_4 = \text{C}_6\text{H}_5\text{-}$, cis-konformacija;
- 15 216) $D = \text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_3\text{-}$, $R = \text{H}$, $A = 4\text{-HO-C}_6\text{H}_4\text{-}$, $R_4 = 4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{-}$, trans-konformacija;
- 217) $D = \text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_3\text{-}$, $R = \text{H}$, $A = 4\text{-HOCH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-}$, $R_4 = 4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{-}$, cis-konformacija;
- 20 218) $D = \text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_3\text{-}$, $R = \text{H}$, $A = 4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{-}$, $R_4 = 4\text{-HO-C}_6\text{H}_4\text{-}$, cis-konformacija;
- 219) $D = \text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_3\text{-}$, $R = \text{H}$, $A = 4\text{-CHO-C}_6\text{H}_4\text{-}$, $R_4 = 4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{-}$, cis-konformacija;
- 25 220) $D = \text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_3\text{-}$, $R = \text{H}$, $A = 4\text{-CHO-C}_6\text{H}_4\text{-}$, $R_4 = 4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{-}$, trans-konformacija;
- 30 221) $D = \text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_3\text{-}$, $R = \text{H}$, $A = 4\text{-CH}_3\text{SO-C}_6\text{H}_4\text{-}$, $R_4 = 4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{-}$, cis-konformacija;
- 222) $D = \text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_3\text{-}$, $R = \text{H}$, $A = 4\text{-CH}_3\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-}$, $R_4 = \text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{-}$, cis-konformacija;
- 35

223) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 = 4-CH_3SO_2C_6H_4-$, trans-konformacija;

224) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 = 4-CH_3SO-C_6H_4-$, trans-konformacija;

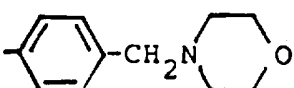
10

225) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A =$ , $R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, cis-konformacija;

226) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A =$ , $R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$,

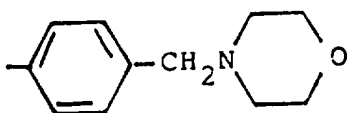
trans-konformacija;

15

227) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A =$ 

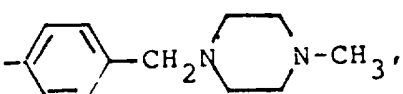
$R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, trans-konformacija;

20

228) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A =$ 

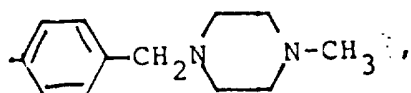
$R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, cis-konformacija;

25

229) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A =$ 

$R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, cis-konformacija;

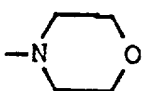
30

230) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A =$ 

$R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, trans-konformacija;

35

231) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = A = 4-CH_3OC_6H_4-NH-CH_2-$, $R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, cis-konformacija;

232) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = -N$  O , $R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$,
cis-konformacija;

5

233) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = -$  $N-O$, $R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$,
trans-konformacija;

10

234) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-CH_3OCH_2-C_6H_4-$, $R_4 =$
 $4-CH_3OC_6H_4-$, trans-konformacija;

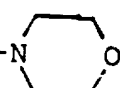
235) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-CH_3OCH_2-C_6H_4-$, $R_4 =$
 $4-CH_3OC_6H_4-$, cis-konformacija;

15

236) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-HOOC-C_6H_4-$, $R_4 =$
 $4-CH_3OC_6H_4-$, trans-konformacija;

20

237) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-HOOC-C_6H_4-$, $R_4 =$
 $4-CH_3OC_6H_4-$, cis-konformacija;

238) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = -$  $-C(=O)-N$  O ,

25

$R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, cis-konformacija;

239) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-C_2H_5OC(O)-C_6H_4-$, $R_4 =$
 $4-CH_3OC_6H_4-$, cis-konformacija;

30

240) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-C_2H_5OCO(O)-C_6H_4-$, $R_4 =$
 $4-CH_3OC_6H_4-$, trans-konformacija;

241) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-CH_3SO_2NH-C_6H_4-$, $R_4 =$
 $4-CH_3OC_6H_4-$, cis-konformacija;

35

242) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-(CH_3SO_2)_2N-C_6H_4-$, $R_4 =$
 $4-CH_3OC_6H_4-$, trans-konformacija;

243) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-(CH_3SO_2)_2N-C_6H_4-$, $R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, cis-konformacija;

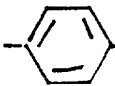
5 244) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-CH_3SO_2NH-C_6H_4-$, $R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, trans-konformacija;

245) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-CH_3OCONH-C_6H_4-$, $R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, trans-konformacija;

10

246) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A =$ , $R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, cis-konformacija;

15

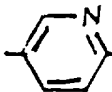
247) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A =$ , $R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, trans-konformacija;

20

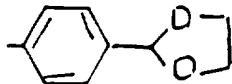
248) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-HS-C_6H_4-$, $R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, cis-konformacija;

249) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-NH_2SO_2-C_6H_4-$, $R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, cis-konformacija;

25

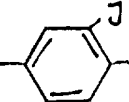
250) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A =$ , $R_4 = C_6H_5$; cis-konformacija;

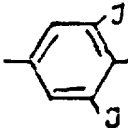
30

251) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A =$ 

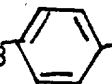
$R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, cis-konformacija;

35

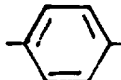
252) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A =$ , $R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, trans-konformacija;

253) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A =$ , $R_4 = CH_3OC_6H_4-$,
trans-konformacija;

5

254) $D = N_3$  $(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$,
trans-konformacija;

10

255) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A =$  $OCO(CH_2)_2CO_2CH_3$,
 $R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, cis-konformacija;

15

256) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 = 4-$
 $C_6H_5CH_2O-C_6H_4-$, cis-konformacija;

20

257) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A =$  $O-CH_2-CO_2C_2H_5$,
 $R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, cis-konformacija;

25

258) $D = C_6H_5(CH_2)_3-$, $R = H$, $A = 4-CH_3OC_6H_4-$, $R_4 =$
 $4-C_2H_5O-C_6H_4-$, cis-konformacija;

259) $D = C_6H_5-CH_2-CH$  $-CH-$, $R = H$, $A = R_4 = 4-CH_3OC_6H_4$,

30

trans-konformacija;

260) $D = C_6H_5(CH_2)_4-$, $R = H$, $A = R_4 = 4-CH_3OC_6H_4-$, trans-
konformacija.

35

15. Farmacinės kompozicijos pagal 13 punktą gavimo
būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad junginį,

apibūdintą 13 punkte sumaišo su farmaciškai tinkamu nešikliu.

16. Junginio pagal 1 punktą panaudojimas vaistų, mažinančių cholesterolino kiekį serume, gamybai.

17. Junginio pagal 1 punktą panaudojimas vaistų, skirtų fermento acil-CoA:cholesterino aciltransferazės slopinimui, gamybai.

10

18. Farmacinė kompozicija pagal 13 punktą, skirta cholesterolino kiekio žinduolių serume sumažinimui ir fermento acil-Co:cholesterino aciltransferazės slopinimui.

15 19. Junginio pagal 1 punktą, kuriame R yra H, o D ir A yra trans-reliatyvios stereochemijos, gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad hidroksiamidą, kurio formulė



20 kurioje D, A ir R₄ yra tokie, kaip apibūdinta 1 punkte, ciklina veikiant:

(i) dialkilazodikarboksilatu ir trialkilfosfinu; arba

25 (ii) di- ar tri-chlorbenzoilo chloridu, vandenine baze ir tarpfaziniu katalizatoriumi; po to gautas di- ar trichlorbenzoatas veikiamas vandenine baze ir tarpfaziniu katalizatoriumi; arba

30 (iii) dialkilchlorfosfatu, vandenine baze ir tarpfaziniu katalizatoriumi; arba

(iv) di- ar tri-chlorbenzoilo chloridu ir šarminio metalo hidridu.

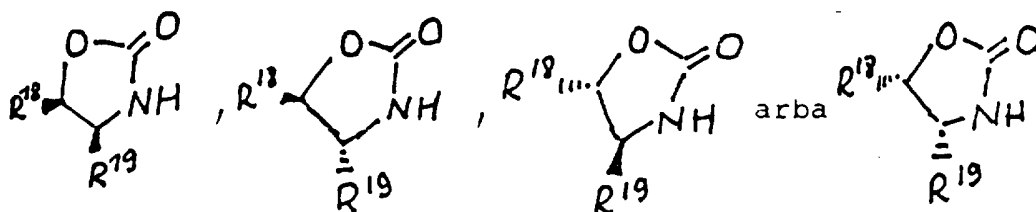
20. Junginio pagal 1 punktą, kurio formulė



5 kurioje D, A, R₄ yra tokie, kaip apibūdinta 1 punkte, gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad i j i ieina:

10 (a) karboksilinės rūgšties, kurios formulė DCH₂-COOH, kurioje D yra toks, kaip apibūdinta aukščiau, veikimas chlorinimo agentu;

(b) chiralinio oksazolidinono, kurio formulė



15 kurioje R₁₈ ir R₁₉ yra nepriklausomai pasirinkti iš grupės, susidedančios iš: vandenilio, C₁-C₆alkilo, fenilo, naftilo, pakeisto fenilo, pakeisto naftilo ir benzilo, deprotonavimas stipria baze ir gauto anijono veikimas (a) stadijos produktu;

20 c) (b) stadijos produkto enolizavimas:

(i) dialkilboro triflatu ir tretinio amino baze;

(ii) TiCl_4 ir tetrametiletilendiaminu (TMEDA) arba TMEDA ir trietilamino mišiniu; po to kondensavimas su A-CHO formulės aldehidu, kur A yra toks, kaip apibrėžta aukščiau;

d) (c) stadijos produkto hidrolizavimas baze ir vandenilio peroksidu;

10 e) (d) stadijos produkto kondensavimas su aminu, kurio formulė R_4NH_2 , kur R_4 yra toks, kaip apibrėžta aukščiau, veikiant dehidratuojančiu jungiančiu agentu, ir, jeigu reikia, pridedant aktyvuojantį agentą; ir

15 f) (e) stadijos produkto ciklinimas, veikiant:

(i) dialkilazodikarboksilatu ir trialkilfosfinu; arba

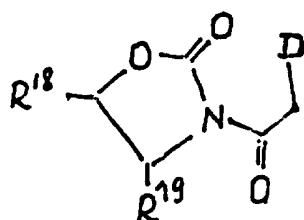
(ii) di- ar tri-chlorbenzoilo chloridu, vandenine baze
20 ir tarpfaziniu katalizatoriumi; arba

(iii) dialkilchlorfosfatu, vandenine baze ir tarpfaziniu katalizatoriumi; arba

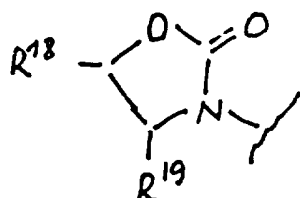
25 (iv) di- ar tri-chlorbenzoilo chloridu ir šarminio metalo hidridu.

21. Junginio pagal 1 punktą, kuriame R yra vandenilis, o D ir A yra trans reliatyvios stereochemijos, gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad į jį įeina:

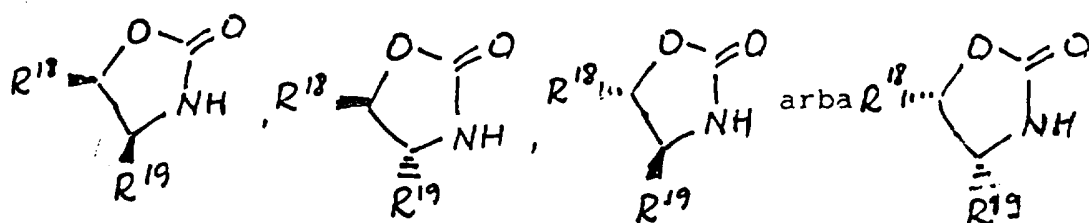
a) junginio, kurio formulė



enolizavimas TiCl_4 ir tetrametilendiaminu (TMEDA), po to kondensavimas su iminu, kurio formulė A-CH=N-R_4 , kurioje A ir R_4 yra tokie, kaip apibrėžta aukščiau, ir kurioje grupė



5 reiškia chiralinį pagalbininką, kurio formulė



kurioje R_{18} ir R_{19} yra nepriklausomai pasirinkti iš grupės, susidedančios iš : vandenilio, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkilo, fenilo, naftilo, pakeisto fenilo, pakeisto naftilo ir benzilo; ir

10

b) (a) stadijos produkto ciklinimas, veikiant stipria nenukleofiline baze.

22. Junginių pagal 1 punktą gavimo būdas, b e s i s -
15 k i r i a n t i s tuo, kad i jį įeina:

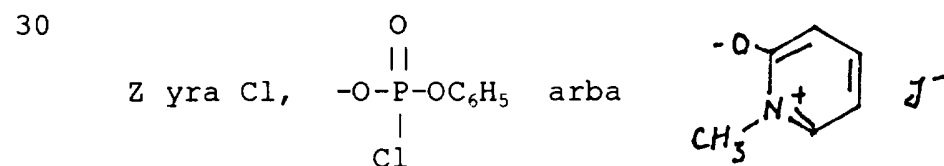
a) esterio, kurio formulė $D-CH(R)-C(O)OR_{17}$, kurioje R_{17} yra žemesnis alkilas, mentilas arba 10-(diizopropilsulfonamido)izobornilas, veikimas stipria baze, po to iminu, kurio formulė $A-CH=N-R_4$, kurioje A ir R_4 yra tokie, kaip apibūdinta 1 punkte; arba

b) junginio pagal 1 punktą gavimui, kuriame R nėra vandenilis, junginio pagal 1 punktą, kuriame R yra vandenilis, veikimas stipria baze ir alkilinančiu arba acilinančiu agentu; arba

c) junginio pagal 1punktą gavimui, kuriame R yra vandenilis, o D ir A yra cis reliatyvios stereochemijos, junginio pagal 1 punktą, kur R yra vandenilis, o D ir A yra trans reliatyvios stereochemijos, veikimas stipria baze nuo -80 iki $-40^{\circ}C$ temperatūrų intervale ir po to protonų šaltiniu; arba

d) junginio pagal 1 punktą gavimui, kuriame R yra vandenilis, o D ir A yra trans reliatyvios stereochemijos, junginio pagal 1 punktą, kuriame R yra vandenilis, o D ir A yra cis reliatyvios stereochemijos, veikimas šarminio metalo t-butoksidu, po to reakcijos sustabdymas rūgštimi; arba

e) karboksilinės rūgšties darinio, kurio formulė $D-CH(R)-C(O)-Z$, kurioje D ir R yra tokie, kaip apibūdinta 1 punkte, o



35 veikiamas iminu, kurio formulė $A-CH=N-R_4$, kurioje A ir R_4 yra tokie, kaip apibūdinta 1 punkte, dalyvaujant tretinio amino bazei.