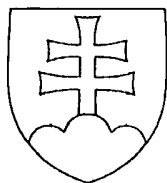


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(21)

79-94

(22) 21.01.94
(31) 734 426,734 652
(32) 23.07.91, 23.07.91
(33) US, US
(43) 06.07.94
(86) PCT/US92/05972

(13) A3

(51)

C 07 D 205/085,
401/04, 405/10,
405/04, A 61 K
31/395

(71) SCHERING CORPORATION, Kenilworth, NJ, US;

(72) BURNETT Duane, Fanwood, NJ, US; CLADER John W., Cranford, NJ, US ; THIRUVENGADAM Tiruvettipuram K., Edison, NJ, US; TANN Chou-Hong, Berkeley Heights, NJ, US; LEE Junning, Springfield, NJ, US; MC ALLISTER Timothy, Fords, NJ, US; COLON Cesar, Rahway, NJ, US; BARTON Derek H.R., College Station, TX, US; BRESLOW Ronald, Englewood, NJ, US; DUGAR Sundeep, Parlin, NJ, US; VACCARO Wayne, Princeton, NJ, US;

(54) Substituované beta-laktámové zlúčeniny, použiteľné ako hypocholesterolemické farmaceutické prostriedky a spôsob ich prípravy

(57) Predmetom vynálezu sú nové zlúčeniny so všeobecným vzorcom I, kde A je $-\text{CH}=\text{CH}-\text{B}$; $-\text{C}=\text{C}-\text{B}$; $-(\text{CH}_2)_p-\text{X}-\text{B}$, kde p je 0 až 2 a X je chemická väzba, $-\text{NH}-$ alebo $-\text{S}(\text{O})_{0-2}$; popřípade substituovaný heteroaryl alebo benzo-kondenzovaný heteroaryl; $-\text{C}(\text{O})-\text{B}$; alebo I a, kde k je 1 až 2; D je $\text{B}'-(\text{CH}_2)_m-\text{C}-(\text{O})-$, kde m je 1 až 5; $\text{B}'-(\text{CH}_2)_q-$, kde q je 2 až 6; $\text{B}'-(\text{CH}_2)_e-\text{Z}-(\text{CH}_2)_r-$, kde Z je $-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})$, fenyln, $-\text{NR}_8$ -alebo $-\text{S}-(\text{O})_{0-2}$, e je 0 až 5 a r je 1 až 5, s podmienkou, že súčet e a r je 1 až 6; $\text{B}'-(\text{al-kylén})-$; $\text{B}'-(\text{alkadienylén})-$; $\text{B}'-(\text{CH}_2)_t-\text{Z}-(\text{alkenylén})$, kde t je 0 až 3, s podmienkou, že súčet t a počtu atómov uhlíka v alkenylénovom reťazci je 2 až 6; $\text{B}'-(\text{CH}_2)_f-\text{V}-(\text{CH}_2)_g-$, kde V je cykloalkylén, f je 1 až 5 a g je 0 až 5, s podmienkou, že súčet f a g je 1 až 6; $\text{B}'-(\text{CH}_2)_i-\text{V}-(\text{alkenylén})$ alebo $\text{B}'-(\text{alkenyl}-\text{V}-(\text{CH}_2)_i)-$, s podmienkou, že súčet t a počtu atómov uhlíka v alkenylénovom reťazci je 2 až 6; $\text{B}'-(\text{CH}_2)_a-\text{Z}-(\text{CH}_2)_b-\text{V}-(\text{CH}_2)_d-$, kde a, b a d sú 0, až 6; s podmienkou, že súčet a, b a d je 0 až 6; $\text{T}-(\text{CH}_2)_s-$, kde t je cykloalkyl a s je 1 až 6; naftyl-metyl alebo popřípade substituovaný heteroaryl-metyl; B je popřípade substituovaný fenyl; alebo ich farmaceuticky prijateľné soli, na farmaceuticky prijateľnom nosiči, pričom je zistené, že tieto zlúčeniny sú vhodné hypocholesterolemické činidlá.

Substituované beta-laktámové zlúčeniny, použiteľné ako hypocholesterolemické farmaceutické prostriedky a spôsob ich prípravy

Oblasť techniky

Tento vynález sa týka substituovaných beta-laktámov, ktoré sú použiteľné ako hypocholesterolemické farmaceutické prostriedky pre liečbu a prevenciu artériosklerózy a ďalej sa týka spôsobu prípravy beta-laktámov tu uvedených.

Súčasný stav techniky

Arteriosklerotické koronárne srdcové ochorenie býva hlavnou príčinou smrti a kardiovaskulárnej morbidity v západnom svete. Medzi rizikové faktory pri arteriosklerotických koronárnych srdcových ochoreniach patrí hypertenzia, úplavica cukrovková, cukrovka, rodinná dispozícia, dedičnosť, mužské pohlavie, fajčenie cigariet a sérum cholesterol. Pokiaľ úroveň celkového cholesterolu prevýši hladinu 225 až 250 mg/dl, znamená to významné zvýšenie rizika.

Hlavným komponentom pri artériosklerotickom poškodení sú cholesterylové estery a hlavná forma ukladania cholesterolu v stenách arteriálnych buniek. Tvorba cholesterylových esterov je tiež kľúčovým krokom pri intestinálnej absorpcii diétnej dávky cholesterolu. Vnútro bunková esterifikácia cholesterolu je katalyzovaná enzýmom acylCoA:cholesterol acyl transferáza (ACAT, EC 2.3.1.26). Inhibícia ACAT teda pravdepodobne inhibuje rozvoj tvorby arteriosklerotického poškodenia, klesá teda akumulácia cholesterylových esterov v stenách arteriálnych buniek a teda dochádza k blokovaniu intestinálnej absorpcie diétnej potravinovej dávky cholesterolu.

Nové beta-laktámové zlúčeniny sa uvádzajú ako použiteľné na zníženie cholesterolu a/alebo pre inhibíciu tvorby cholesterol obsahujúcich poškodení v bunkových stenách

cicevcov. U.S. Patent No. 4,983,597 popisuje N-sulfonyl-2-azetidínóny ako anticholesterolemické činidlá a Ram a kol. v publikácii Indian J. Chem., Sect. B. 29B, 12 (1990), p. 1134-7 popisuje etyl-4-(2-oxoazetidín-4-yl)fenoxy-alkanoáty ako hypolipidemické činidlá. European Patent Publication 264,231 popisuje 1-substituované-4-fenyl-3-(2-oxoalkylidén)-2-azetidínóny ako inhibítory agregácie krvných doštičiek.

Podstata vynálezu

Nové hypocholesterolemické zlúčeniny podľa tohto vynálezu sú reprezentované všeobecným vzorcom I:



kde

A je -CH=CH-B;

-C=C-B;

-(CH₂)_p-X-B, kde p je 0, 1 alebo 2 a X je väzba, -NH- alebo -S(O)₀₋₂;

heteroaryl, heteroaryl v kondenzovanom benzénovom kruhu, W-substituovaný heteroaryl alebo W-substituovaný heteroaryl v kondenzovanom benzénovom kruhu, kde heteroaryl je vybraný zo skupiny, ktorú tvorí pyrolyl, pyridínyl, pyrimidínyl, pyrazínyl, triazínyl, imidazolyl, pyrazolyl, tienyl, oxazolyl a furanyl, ďalej heteroaryly obsahujúce dusík, ich N-oxidy, a kde W znamená jeden až tri substituenty na uhlíkových atómoch v kruhu, vybraných zo skupiny, pozostávajúcej z nižšieho alkylu, hydroxy nižšieho alkylu, nižšieho alkoxy, alkoxyalkylu, alkoxyalkoxy, alkoxykarbonylalkoxy, (nižšieho alkoxy-imino)nižšieho alkylu, nižšieho alkándiolu, nižšieho alkyl nižšieho alkándiolu, alyloxy, -CF₃, -OCF₃, benzylu, R₁₄-benzylu, benzyloxy, R₁₄-benzyloxy, R₁₄-benzyloxy, fenoxyskupiny, R₁₄-fenoxyskupiny, dioxolanylu, NO₂, -NR₁₀R₁₁, NR₁₀R₁₁(nižší alkyl)-, NR₁₀R₁₁-

(nižší alkoxy(-, OH, halogén-, NHC(O)OR_5 , $-\text{NHC(O)R}_5$, $\text{R}_6\text{O}_2\text{SNH-}$, $(\text{R}_6\text{O}_2\text{S})_2\text{N-}$, $-\text{S(O)}_2\text{NH}_2$, $-\text{S(O)}_{0-2}\text{R}_{10}$, terc.butyldimetylsilyloxymetyl, $-\text{C(O)R}_{12}$ a $-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{ } \end{array} \text{R}_{13}$, pričom substituenty na substituovaných heteroarylových dusíkových atómov v kruhu tak, ako je tu prezentované, sú vybrané zo skupiny, ktorá obsahuje nižší alkyl, nižší alkoxy, $-\text{C(O)OR}_5$ -, C(O)R_5 , OH, $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ (nižší alkyl)-, $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ (nižší alkoxy)-, $-\text{S(O)}_2\text{NH}_2$ a 2-(trimetylsilyl)etoxymetyl;
 $-\text{C(O)-B}$; alebo
 $-(\text{CH}_2)_k-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{ } \end{array} \text{R}_{13}$, kde k je 1 alebo 2;

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

$\text{B}'-(\text{CH}_2)_q-$, kde q je 2, 3, 4, 5 alebo 6;

$\text{B}'-(\text{CH}_2)_e-\text{Z}-(\text{CH}_2)_r-$, kde z je -O-, C(O)-, fenylen, $-\text{NR}_8$ - alebo $-\text{S(O)}_{0-2}-$, e je 0, 1, 2, 3, 4 alebo 5 a r je 1, 2, 3, 4, alebo 5, s tým, že suma e a r je rovná 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6;

$\text{B}'-(\text{C}_2-\text{C}_6 \text{ alkenylén})-$; $\text{B}'-(\text{C}_4-\text{C}_6 \text{ alkadienylén})-$;

$\text{B}'-(\text{CH}_2)_t-\text{Z}-(\text{C}_2-\text{C}_6 \text{ alkenylén})-$, kde z má vyššie definovaný význam, t je 0, 1, 2 alebo 3, s tým, že suma t počtu uhlíkových atómov v alkenylénovom reťazci je 2, 3, 4, 5 alebo 6;

$\text{B}'-(\text{CH}_2)_f-\text{V}-(\text{CH}_2)_g-$, kde V je C_3-C_6 cykloalkalén, f je 1, 2, 3, 4 alebo 5 a g je 0, 1, 2, 3, 4 alebo 5, s tým, že suma f a g je 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6;

$\text{B}'-(\text{CH}_2)_t-\text{V}-(\text{C}_2-\text{C}_6 \text{ alkenylén})-$ alebo $\text{B}'-(\text{C}_2-\text{C}_6 \text{ alkenylén})-\text{V}-(\text{CH}_2)_t-$, kde V a t majú vyššie definovaný význam, s tým, že suma t a počet atómov uhlíka v alkenylovom reťazci je 2, 3, 4, 5 alebo 6;

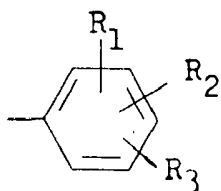
$\text{B}'-(\text{CH}_2)_a-\text{Z}-(\text{CH}_2)_b-\text{V}-(\text{CH}_2)_d-$, kde Z a V majú vyššie definovaný význam a a, b a d sú nezávisle 0, 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6, s tým, že suma a, b a d je 0, 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6;

$\text{T}-(\text{CH}_2)_s-$, kde T je cykloalkyl s tromi až šiestimi atómami uhlíka a s je 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6; alebo

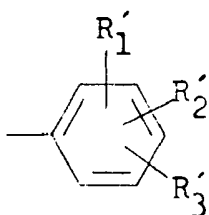
naftylmetyl, heteroarylmetyl, alebo W-substituovaný heteroarylmetyl, kde heteroaryl a W majú vyššie uvedený vý-

znam;

B je



B' je naftyl, heteroaryl alebo W-substituovaný heteroaryl, kde heteroaryl má vyššie definovaný význam, alebo



R je vodík, fluor, C_1-C_{15} alkyl, C_1-C_{15} alkenyl, C_1-C_{15} alkynyl, alebo $B-(CH_2)_h-$, kde h je 0, 1, 2 alebo 3;

R_1 , R_2 a R_3 sú nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí vodík, nižší alkyl, hydroxy nižší alkyl, nižší alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxyalkoxy, alkoxykarbonylalkoxy, (nižší alkoxyimino)-, nižší alkyl, nižší alkándiol, nižší alkyl nižší alkándiol, alyloxy, $-CF_3$, $-OCF_3$, benzyl, R_{14} -benzyl, benzyloxy, R_{14} -benzyloxy, fenoxý, R_{14} -fenoxý, dioxyolanyl, NO_2 , $-NR_{10}R_{11}$ -(nižší alkyl)-, $NR_{10}R_{11}$ -(nižší alkoxy)-, OH, o-halogén-, m-halogén-, $-NHC(O)OR_5$, $-NHC(O)R_5$, R_6O_2SNH- , $(R_6O_2S)_2N-$, $-S(O)_2NH_2-$, $-S(O)_{0-2}R_{10}$, terc.butyldimetylsilyloxymetyl, $-C(O)R_{12}$,

$-CH_2-N \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{ } \end{array} R_{13}$ a $- \overset{O}{\parallel} C - N \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{ } \end{array} R_{13}$, alebo R_1 je vodík a R_2 a R_3

spolu so susednými atómami uhlíka ku ktorým sú pripojené, tvoria dioxolanylový kruh;

R'_1 , R'_2 a R'_3 sú nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí vodík, nižší alkyl, hydroxy nižší alkyl, nižší alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxyalkoxy, alkoxykarbonylalkoxy, (nižší alkoxyimino)-, nižší alkyl, nižší alkándiol, nižší alkyl alkándiol, alyloxy, $-CF_3$, $-OCF_3$, benzyl, R_{14} -benzyl, benzyloxy, R_{14} -benzyloxy, fenoxý, R_{14} -fenoxý, dioxolanyl, NO_2 , $-NR_{10}R_{11}$, $NR_{10}R_{11}$ -(nižší alkyl)-, $NR_{10}R_{11}$ -(nižší alkoxy)-, OH, halogén-, $-NHC(O)OR_5$, $-NHC(O)R_5$, R_6O_2SHNH- , $(R_6O_2S)_2N-$,

$-S(O)_2NH_2-$, $-S(O)_{0-2}R_{10}$, terc.butyldimetylsilyloxymetyl,
 $-C(O)R_{12}$

$-CH_2-N \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{ } \end{array} R_{13}$ a $\overset{O}{\parallel} -C-N \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{ } \end{array} R_{13}$, alebo R_1 je vodík a R_2 a R_3

spolu so susednými atómami uhlíka ku ktorým sú pripojené,
 tvoria dioxolanylový kruh;

$(R_7)_n$
 R_4 je , kde n je 0, 1, 2 alebo 3,

indanyl, benzofuranyl, benzodioxolyl, tetrahydronaftylyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl alebo chinolyl;

R_5 je nižší alkyl, fenyl, R_{14} -fenyl, benzyl alebo R_{14} -benzyl;

R_6 je OH, nižší alkyl, fenyl, benzyl, R_{14} -fenyl alebo R_{14} -benzyl;

R_7 je nižší alkyl, nižší alkoxy, OH, halogén-, $-NR_{10}R_{11}$, $-NHC(O)OR_5$, $-NHC(O)R_5$, NO_2 , $-CN$, $-N_3$, $-SH$, $-S(O)_{0-2}$ -(nižší alkyl), $-COOR_9$, $-CONR_{10}R_{11}$, $-COR_{12}$, fenoxo, benzyloxy, $-OCF_3$ alebo terc.butyldimetylsilyloxy, a kde n je 2 alebo 3, R_7 skupiny môžu byť rovnaké alebo odlišné;

R_8 je vodík, nižší alkyl, fenyl nižší alkyl, alebo $-C(O)R_9$;

R_9 je vodík, nižší alkyl, fenyl alebo fenyl nižší alkyl;

R_{10} a R_{11} sú nezávisle vybrané medzi vodíkom alebo nižším alkylom;

R_{12} je vodík, OH, alkoxy, fenoxo, benzyloxy, $-N R_{13}$, $-NR_{10}R_{11}$, nižší alkyl, fenyl alebo R_{14} -fenyl;

R_{14} je jedna až tri skupiny, nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí alkyl, nižší alkoxy, $-COOH$, NO_2 , $-NR_{10}R_{11}$, OH alebo halogén-;

alebo ich farmaceuticky prijateľné soli.

Výhodné sú zlúčeniny so všeobecným vzorcom I, kde R je vodík. Ďalšiu skupinu výhodných zlúčenín so všeobecným vzorcom I tvoria také zlúčeniny s uvedeným všeobecným vzorcom I, kde D je $B'-(CH_2)_q-$, $B'-(CH_2)_e-Z-(CH_2)_r-$, $B'-(C_2-C_6 \text{ alkenylén})-$, alebo $B'-(CH_2)_f-V-(CH_2)_q-$, kde B' , Z , V , q ,

e, r, f a g majú vyššie uvedený význam. Tretou skupinou výhodných zlúčenín so všeobecným vzorcom I sú také, kde R_4 je fenyl, R_7 -substituovaný fenyl alebo indanyl. Inou skupinou výhodných zlúčenín so všeobecným vzorcom I sú také, kde A je $-(CH_2)_p-X-B$, pričom X, B a p majú vyššie uvedený význam.

Mimoriadne výhodné sú také zlúčeniny so všeobecným vzorcom I, kde D je: $B'-(CH_2)_q-$, kde B' je fenyl a q je 3 alebo 4; $B'-(CH_2)_e-Z-(CH_2)_r-$, kde B' je flúorfenyl alebo p-metoxyfenyl, e je nula, z je -O- a r je 2; $B'-(C_2-C_6 \text{ alkenylén})-$ je 3-fenyl-1-propenyl; alebo $B'-(CH_2)_f-V-(CH_2)_g-$, kde B' je fenyl, f je 1, V je cyklopropylén a g je nula. Tiež mimoriadne výhodné sú zlúčeniny so všeobecným vzorcom I, kde A je $-(CH_2)_p-X-B$ kde p je nula a X je väzba. Výhodné je, ak sú R_1 , R_2 a R_3 vybrané zo skupiny, ktorú tvorí vodík, OH, $-NO_2$, nižší alkoxy, alkoxyalkoxy, nižší alkyl, nižší alkándiol, m-halogén-, $NR_{10}R_{11}$ (nižší alkoxy)-, alyloxy, fenoxo, alkoxykarbonylalkoxy a $-C(O)R_{12}$. Viac výhodné sú také zlúčeniny, kde R_1 a R_3 každý znamená vodík a R_2 je v polohe para.

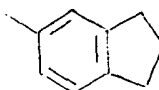
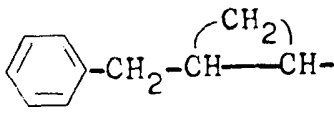
Výhodné je, ak je R_7 vybraný zo skupiny, ktorú tvorí alkyl, nižší alkoxy, halogén-, $-OCF_3$, nižší alkyltio, $-NR_{10}R_{11}$, $-CN$, OH a $-COR_{12}$. Viac výhodné sú zlúčeniny, kde n je 1 a R_7 je v polohe para.

Mimoriadne výhodné sú také zlúčeniny so všeobecným vzorcom I, kde R je vodík, a sú uvedené v tejto Tabuľke 1:

Tabuľka 1

Výhodné zlúčeniny so všeobecným vzorcom I

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-

Tab. 1	D	A	R ₄
(pokr.)	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	$p-OH-C_6H_4-$	$p-CH_3O-C_6H_4-$
	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	$p-CH_3O-C_6H_4-$	$p-Cl-C_6H_4-$
	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	$p-CH_3CH_2-O-C_6H_4-$	$p-CH_3O-C_6H_4-$
	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	$p-CH_3O-C_6H_4-$	$p-CH_3CH_2O-C_6H_4-$
	$p-F-C_6H_4-O-(CH_2)_2-$	$p-CH_3O-C_6H_4-$	$p-CH_3O-C_6H_4-$
	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	$p-CH_3O-C_6H_4-$	$p-F-C_6H_4-$
	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	$p-CH_3O-C_6H_4-$	$m-CH_3O-C_6H_4-$
	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	$p-CH_3O-C_6H_4-$	$p-CF_3O-C_6H_4-$
	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	$p-CH_3O-C_6H_4-$	$p-CH_3-C_6H_4-$
	$C_6H_5-CH_2-CH=CH$	$p-CH_3O-C_6H_4-$	$p-CH_3O-C_6H_4-$
	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	$p-(CH_3(CH_2)_3)-O-$ $-C_6H_4-$	$p-CH_3O-C_6H_4-$
	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	$p-CH_3O-C_6H_4-$	$p-CH_3S-C_6H_4-$
	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	$p-(CH_2=CH-CH_2-O)-$ $-C_6H_4-$	$p-CH_3O-C_6H_4-$
	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	$p-(C_6H_5-O)-C_6H_4-$	$p-CH_3O-C_6H_4-$
	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	$p-(CH_3CH_2O_2C)-C_6H_4-$	$p-CH_3O-C_6H_4-$
	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	$p-CH_3O-C_6H_4-$	
	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	$p-(CH_3CH_2CH_2-O)-$ $-C_6H_4-$	$p-CH_3O-C_6H_4-$
	$C_6H_5-(CH_2)_5-$	$p-CH_3O-C_6H_4-$	$p-CH_3O-C_6H_4-$
	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	$p-CH_3O-C_6H_4-$	$p-((CH_3CH_2)_2N)-$ $-C_6H_4$
	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	$p-(CH_3CH_2O)-C_6H_4-$	C_6H_5-
		$p-CH_3O-C_6H_4-$	$p-CH_3O-C_6H_4-$
	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	$p-((CH_3)_2CH-O)-C_6H_4-$	$p-CH_3O-C_6H_4-$
	$p-F-C_6H_4-O-(CH_2)_2-$	$p-CH_3O-C_6H_4-$	C_6H_5-

Tab. 1
(pokr.)

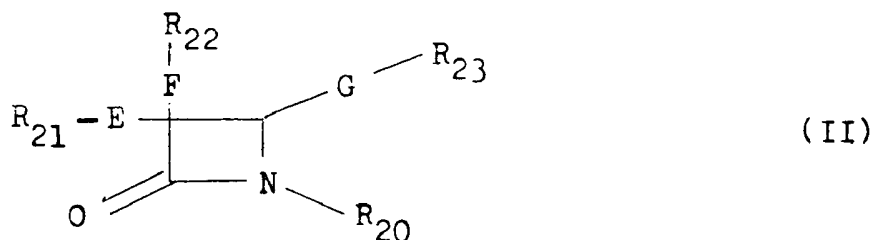
D	A	
$C_6H_5-(CH_2)_3-$	$p-CH_3O-C_6H_4-$	$N\equiv C-\text{C}_6H_4-R_4$
$C_6H_5-(CH_2)_3-$	$p-(CH_3O_2C)-C_6H_4-$	C_6H_5-
$C_6H_5-(CH_2)_3-$	$p-CH_3O-C_6H_4-$	$F-\text{C}_6H_4-F$
$C_6H_5-(CH_2)_3-$	$H_3CO-\text{C}_6H_4-OCH_3$	$p-CH_3O-C_6H_4-$
$C_6H_5-(CH_2)_3-$	$p-CH_3O-C_6H_4-$	$p-(H_3CC(O))-C_6H_4-$
$C_6H_5-(CH_2)_3-$	$F-\text{C}_6H_4-OCH_3$	$p-CH_3O-C_6H_4-$
$C_6H_5-(CH_2)_3-$	$p-(CH_3OCH_2O)-C_6H_4-$	C_6H_5-
$p-CH_3O-C_6H_4-O-(CH_2)_2-$	$p-CH_3O-C_6H_4-$	C_6H_5-
$C_6H_5-(CH_2)_3-$	$p-(CH_3CH_2OC(O)CH_2O)-C_6H_4-$	$p-CH_3O-C_6H_4-$
$C_6H_5-(CH_2)_3-$	$p-(CH_3OC(O)-(CH_2)_2-C(O)-O)-C_6H_4-$	$p-CH_3O-C_6H_4-$
$C_6H_5-(CH_2)_3-$	$p-((CH_3)_2N-(CH_2)_3-O)-C_6H_4-$	$p-CH_3O-C_6H_4-$
$C_6H_5-(CH_2)_3-$	$p-HO-C_6H_4-$	$p-HO-C_6H_4-$
	$p-CH_3O-C_6H_4-$	C_6H_5-

Prvá zlúčenina, uvedená v zozname v Tabuľke 1, majúca (3R,4S) absolútnu konfiguráciu, je výhodnejšia viacej.

Tento vynález sa ďalej týka použitia nových zlúčenín so všeobecným vzorcom I podľa tohto vynálezu, a to ako hypcholesteromických činidiel u cicavcov, ktoré vyžadujú uvedené liečenie.

Podľa iného aspektu sa tento vynález týka farmaceutického prostriedku, obsahujúceho nové beta-laktámy so všeobecným vzorcom I podľa tohto vynálezu, a to spolu s farmaceuticky prijateľným nosičom.

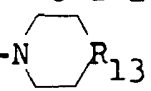
Podľa ďalšieho aspektu sa tento vynález týka farmaceutického prostriedku, obsahujúceho cholesterol znižujúce účinné množstvo zlúčeniny so všeobecným štruktúrnym vzorcom II:

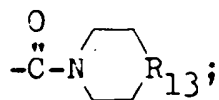


kde

R_{20} je fenyl, W-substituovaný fenyl, naftyl, W-substituovaný naftyl, benzodioxolyl, heteroaryl, W-substituovaný heteroaryl, heteroaryl kondenzovaný benzo a W-substituovaný kondenzovaný benzo heteroaryl, pričom heteroaryl je vybraný zo skupiny, ktorú tvorí pyrol, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, imidazolyl, tiazolyl, pyrazolyl, tienyl, oxazolyl a furanyl, a heteroaryly obsahujúce dusíkový atóm, ich N-oxidy;

R_{21} , R_{22} a R_{23} sú nezávisle vybrané z vodíka alebo R_{20} ;

W je jeden až tri substituenty, ktoré sú nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí nižší alkyl, hydroxy nižší alkyl, nižší alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxyalkoxy, alkoxykarbonylalkoxy, (nižší alkoxyimino)-, nižší alkyl, nižší alkándiol, nižší alkyl nižší alkándiol, alyloxy, $-CF_3$, $-OCF_3$, benzyl, R_{14} -benzyl, benzyloxy, R_{14} -benzyloxy, fenoxý, R_{14} -fenoxý, dioxolanyl, NO_2 , $-NR_{10}R_{11}$, $NR_{10}R_{11}$ (nižší alkyl)-, $NR_{10}R_{11}$ (nižší alkyl)-, $NR_{10}R_{11}$ (nižší alkoxy)-, OH, halogén, $-NHC(O)OR_5$, $-NHC(O)R_5$, R_6O_2SNH- , $-S(O)_2NH_2-$, $-S(O)O_2R_{10}$, terc.butyldimetylsilyloxymetyl, $-C(O)R_{12}$, $-CH_2-N$  a



E, F a G sú nezávislé väzby; C_3-C_6 cykloalkylén; C_1-C_{10}

alkynylén; alkylénový, alkenylénový alebo alkynylénový reťazec tak, ako je definovaný substituovaný jedným substituentom alebo viacerými substituentami, ktoré sú nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí fenyl, W-substituovaný fenyl, heteroaryl a W-substituovaný heteroaryl, kde heteroaryl má vyššie definovaný význam; alkylénový, alkenylový alebo alkynylénový reťazec tak ako je definovaný prerušený jednou skupinou alebo viacerými skupinami, ktoré sú nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR₈, -C(O)-, C₃-C₆ cykloalkylén, fenylén, W-substituovaný fenylén, heteroarylén a W-substituovaný heteroarylén; alebo prerušený alkylénový, alkenylénový alebo alkynylénový reťazec, ako je definovaný jedným substituentom alebo viacerými substituentami, ktoré sú nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí fenyl, W-substituovaný fenyl, heteroaryl a W-substituovaný heteroaryl; alebo jeden z R₂₁-E a R₂₂-F je vybraný zo skupiny, ktorú tvorí halogén-, OH, nižší alkoxy, -OC(O)R₅, -NR₁₀R₁₁, -SH alebo -S(nižší alkyl);

R₅ je nižší alkyl, fenyl, R₁₄-fenyl, benzyl alebo R₁₄-benzyl

R₆ je OH, nižší alkyl, fenyl, benzyl, R₁₄-fenyl alebo R₁₄-benzyl;

R₈ je vodík, nižší alkyl, fenyl nižší alkyl alebo -C(O)R₉;

R₉ je vodík, nižší alkyl, fenyl alebo fenyl nižší alkyl;

R₁₀ a R₁₁ sú nezávisle vybrané z vodíka a nižšieho alkylu;

R₁₂ je vodík, OH, alkoxy, fenoxi, benzyloxy, -NR₁₃, -NR₁₀R₁₁, nižší alkyl, fenyl alebo R₁₄-fenyl;

R₁₃ je -O-, -CH₂-, -NH- alebo -N(nižší alkyl)-;

R₁₄ je jedna skupina až tri skupina nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí nižší alkyl, nižší alkoxy, -COOH, NO₂, -NR₁₀R₁₁, OH alebo halogén-;

ak je G väzba, R₂₃ nie je vodík, a ak R₂₃ je W-substituovaný fenyl, W nie je p-halogén-;

Alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli;

na farmaceuticky prijateľnom nosiči.

Ďalej je potrebné podotknúť, že nové zlúčeniny so všeobecným vzorcom I sú zahrnuté v rozsahu všeobecného vzorca II.

Výhodné zlúčeniny so všeobecným vzorcom II sú také, kde R_{21} je vodík a E je väzba alebo nižší alkylén, a také, v ktorých R_{21} je fenyl a E je nižší alkylén. Takisto sú výhodné zlúčeniny so všeobecným vzorcom II, kde R_{22} je vodík a F je väzba. Iné výhodné zlúčeniny so všeobecným vzorcom II sú také, v ktorých G je väzba a R_{23} je fenyl, substituovaný skupinou OH, nižším alkoxy, alkoxyelkoxy, m-halogén-, nižším alkyl nižším alkándiolom, $NR_{10}R_{11}$ (nižší alkoxy)-, alyloxy, fenoxo, alkoxykarbonylalkoxy, a $-C(O)R_{12}$. Ďalej sú výhodné také zlúčeniny so všeobecným vzorcom II, v ktorých R_{20} je fenyl alebo fenyl substituovaný nižším alkylom, nižší alkoxy, halogén-, $-OCF_3$, nižší alkyltio, $-NR_{10}R_{11}$, $-CN$, OH alebo acetyl.

Uričte zlúčeniny nepatria do rozsahu všeobecného vzorca I, ale do rozsahu všeobecného vzorca II, čo sú nové zlúčeniny. Príklady takýchto zlúčení sú uvedené v Tabuľke 2.

Tabuľka 2

Príklady určitých nových zlúčení patriacich do rozsahu všeobecného vzorca II

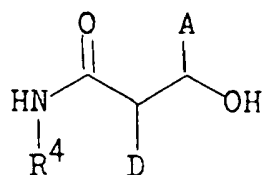
$R_{21}-E-$	$R_{22}-F-$	$R_{23}-G-$	$R_{20}-$
$C_{10}H_{21}-$	H	C_6H_5-	$4-CH_3O-C_6H_4-$
$C_{10}H_{21}-$	H	C_6H_5-	$2,4,6-tri-CH_3O-C_6H_2-$
$C_{10}H_{21}-$	CH_3CH_2-	C_6H_5-	$4-CH_3O-C_6H_4-$
$C_{10}H_{21}-$	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	C_6H_5-	$4-CH_3O-C_6H_4-$
$C_{10}H_{21}-$	CH_3CH_2-	C_6H_5-	$2,4,6-tri-CH_3O-C_6H_2-$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

Tento vynález sa tiež týka spôsobu zníženia séra cholesterolu v cicavcoch pri potrebe takejto liečby, pričom v

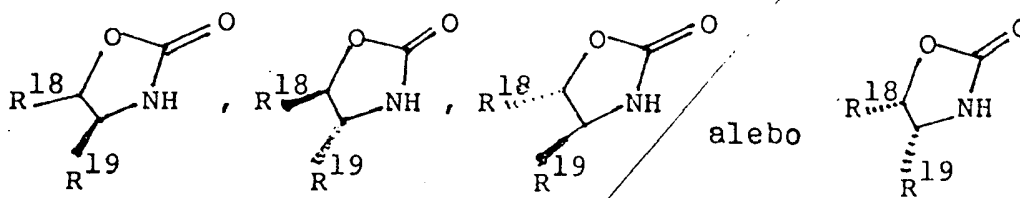
sebe zahrňuje podávanie farmaceutického prostriedku, obsahujúceho zlúčeninu so všeobecným vzorcom II na farmaceuticky prijateľnom nosiči.

Tento vynález sa ďalej týka použitia zlúčeniny so všeobecným vzorcom II ako ACAT inhibítora.

Vynález sa tiež týka stereoselektívneho spôsobu prípravy beta-laktámov so všeobecným vzorcom I, pričom R je vodík a D a A majú relatívnu konfiguráciu trans, z hydroxyamidu so všeobecným vzorcom:



kde D, A a R^4 majú vyššie definovaný význam, cyklizáciou hydroxamidu, pričom hydroxamid sa pripraví z karboxylovej kyseliny so všeobecným vzorcom $DCH\ COOH$, aldehydu so všeobecným vzorcom $A-CHO$ a amínu so všeobecným vzorcom R^4NH_2 , kde D, A a R^4 majú vyššie definovaný význam, spôsobom, používaným ako pomocný chirálny oxazolidinón so všeobecným vzorcom:



kde R^{18} a R^{19} sú nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí: vodík, C_1-C_6 alkyl, fenyl, naftyl, substituovaný fenyl, substituovaný naftyl a benzyl, pričom uvedená pomocná chirálna látka je výhodne R-(+)-4-benzyl-oxazolidinín.

Tento spôsob, označený ako Spôsob D, na prípravu zlúčeniny so všeobecným vzorcom I, kde R je vodík, a D a A majú relatívnu konfiguráciu trans, zahrňuje tieto kroky:

(a) reagovanie karboxylovej kyseliny so všeobecným vzorcom $D-CH\ COOH$, kde D má vyššie definovaný význam, s chloračným činidlom;

(b) deprotonáciu chirálneho oxazolidinónu, ako je vy-

ššie popísané, výhodne R-(+)-4-benzyloxazolidinónu, so silnou zásaditou látkou alebo terciálnym amínom a spracovaním výsledného aniónu s produktom kroku (a);

(c) enolizáciu produktu kroku (b) buď s:

(i) dialkylboritou soľou trifluórmétánovej kyseliny a terciárnou zásaditou látkou; alebo s:

(ii) chloridom titaničitým (TiCl_4) a tetrametyléndiemínom (TMEDA) alebo so zmesou TMEDA a trietylaminu; potom nasleduje kondenzácia s aldehydom so všeobecným vzorcom A-CHO , kde A má vyššie definovaný význam;

(d) hydrolyzovanie produktu kroku (c) so zásaditou látkou a peroxidom vodíka;

(e) kondenzáciu produktu kroku (d) s amínom so všeobecným vzorcom R^4NH_2 , kde R^4 má vyššie definovaný význam, pôsobením dehydratačného spojovacieho prostriedku, poprípade pri pridaní aktivačného činidla;

(f) cyklizáciu produktu kroku (e) reagovaním produktu kroku (e) s:

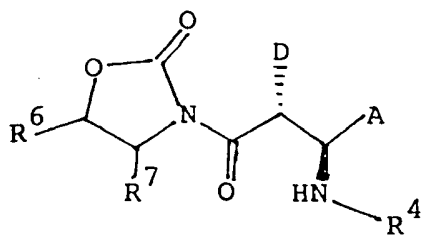
(i) dialkylazodikarboxylátom a trialkylfosfínom; alebo

(ii) di- alebo tri-chlórbenzoyl chloridom, vodným roztokom zásaditej látky a katalyzátora fázového prenosu, potom sa spracuje výsledný di alebo tri-chlórbenzoát s vodným roztokom zásaditej látky a katalyzátorom fázového prenosu; alebo

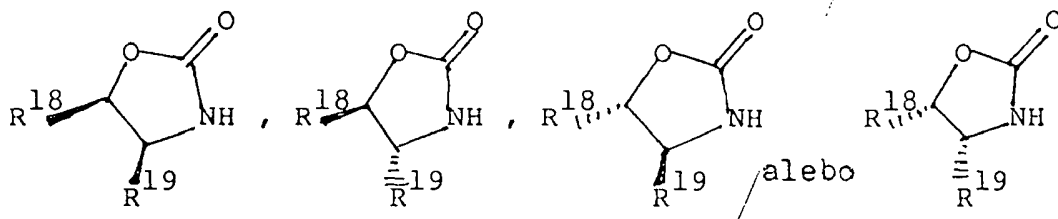
(iii) dialkylchlórfosforečnanom, vodným roztokom zásaditej látky a katalyzátora fázového prenosu; alebo

(iv) di alebo tri-chlórbenzoylchloridom a hydri-dom kovu.

Pri inom uskutočnení poskytuje spôsob podľa tohto vynálezu kroky, pri ktorých vzniká beta-laktám so všeobecným vzorcom I, kde R je vodík, a D a A majú relatívnu konfiguráciu trans, z beta-aminoamidového derivátu so všeobecným vzorcom:



cyklizáciou beta-aminoamidu, kde beta-aminoamid sa pripraví z karboxylovej kyseliny so všeobecným vzorcom DCH_2COOH , a imínu so všeobecným vzorcom $ACH=N-R^4$, kde D, A a R^4 majú vyššie definovaný význam, pričom sa v tomto spôsobe používa ako pomocné chirálne činidlo oxazolidinón so všeobecným vzorcom:



kde R^{18} a R^{19} majú vyššie definovaný význam, a kde uvedené pomocné chirálne činidlo je výhodne R-(+)-4-oxazolidinón.

Ďalej uvádzame spôsob, označený ako Spôsob F, na prípravu zlúčeniny so všeobecným vzorcom I, kde R je vodík, a D a A majú relatívnu konfiguráciu trans, ktorý pozostáva z týchto krokov:

(a) enolizácia produktu Spôsobu D, krok (b) s chloridom titaničitým ($TiCl_4$) a tetrametyléndiaminom (TMEDA), potom nasleduje kondenzácia s imínom so všeobecným vzorcom $A-CH=N-R^4$, kde A a R^4 majú vyššie definovaný význam;

(b) cyklizácia produktu kroku (a) sprecovaním so silnou nenukleofilnou zásaditou látkou, výhodne s nátrium bistrimetylsilylamidom.

Ďalej si bližšie vysvetlíme niektoré tu používané pojmy.

Tu používaný pojem "nižší alkyl" označuje priame alebo rozvetvené uhlíkové reťazce s jedným až šiestimi atómami uhlíka a pojem "nižší alkoxy" označuje podobne alkoxy skupiny majúce jeden až šesť atómov uhlíka.

Pojem "alkenyl" označuje priame alebo rozvetvené uhlíkové reťazce s jednou dvojitou väzbou alebo niekoľkými dvojitými väzbami v uvedenom reťazci, konjugovanými alebo nekongugovanými, a pojem "alkadienyl" sa týka reťazcov majúcich dve dvojité väzby v reťazci. Podobne pojem "alkynyl" označuje priame alebo rozvetvené uhlíkové reťazce majúce jednu trojitú väzbu alebo viacej trojitých väzieb v reťazci.

Tam, kde alkylový, alkenylový alebo alkynylový reťazec sa pripojuje k dvom iným premenným a je teda bivalentný, tam sa používajú pojmy: alkylén, alkenylén a alkynylén.

Pojem "cykloalkyl" označuje nasýtený uhlíkový kruh od troch do šiestich atómov uhlíka, zatiaľčo pojem "cykloalkylén" sa vzťahuje na zodpovedajúci bivalentný kruh, kde body pripojenia iných skupín zahrňujú všetky polohové izoméry.

Pojem "halogén-" znamená radikály flóru, chlóru, brómu a jódu.

Pojem "heteroaryl" zahrňuje všetky polohové izoméry pre danú heteroarylovú skupinu ako je vyššie definovaná, napríklad 2-pyridyl, 3-pyridyl a 4-pyridyl. Benzokondenzovaný heteroaryl označuje radikály tvoriace sa spojením benzenového radikálu so susedným uhlíkovým atómom v heteroarylovom kruhu; ako príklad sa dá uviesť indolyl, chinolyl, chinazolinyl, chinoxaliny, benzotriazolyl, indazolyl, benzoxazolyl, benzotienyl a benzofuranyl.

Pojem "fenylén" označuje bivalentnú fenylovú skupinu, zahrňujúcu substitúciu v polohe orto, meta a para a "heteroarylén" podobne označuje bivalentnú heteroarylovú skupinu, pričom zahrňuje všetky polohové izoméry.

Pojem "(nižší alkoxyimino)nižší alkyl" označuje skupinu $(C_1-C_6 \text{ nižší alkoxy})-N=CH-(C_1-C_5 \text{ nižší alkyl})$, a "nižší alkándiol" označuje radikály so všeobecným vzorcom $-OC(O)-(CH_2)_{1-4}C(O)OH$ zatiaľčo "nižší alkyl nižší alkándiol" označuje radikály so všeobecným vzorcom $-OC(O)(CH_2)_{1-4}C(O)O-(\text{nižší alkyl})$.

R_{14} -benzyl a R_{14} -benzyloxy znamená benzylový a benzyloxylový radikál, pričom tieto radikály sú substituované na fenylovom kruhu.

Pojem "terciárna amínová zásaditá látka" znamená trialkylamín, ako je trietylamin alebo diizopropyletylamin, alebo heterocyklus obsahujúci dusíkový atóm, ako je pyridín.

Pojem "zásaditá látka" znamená hydroxid kovu ako je litný, sodný alebo draselný hydroxid.

Pojem "silná zásaditá látka" označuje nevodnú zásaditú látku, ako je hydrid kovu alebo alkyllítium.

Pojem "hydrid kovu" znamená komerčne dostupný hydrid kovu, ako je hydrid lítový, sodný alebo draselný.

Pojem "alkyllítium" znamená alkylítne činidlo, ako je n-butyllítium, sec.butyllítium alebo metyllítium.

Pojem "dehydratačné spojovacie činidlo" znamená karbodiimid ako je 1-(3'-dimetylamínpropyl)-3-etylkarbodiimid hydrochlorid (DEC) alebo dicyklohexylkarbodiimid (DCC).

Pojem "aktivačné činidlo" znamená činidlo, použité na uľahčenie vzniku amidovej väzby ako je 1-hydroxybenzotriazol (HOBT) alebo N-hydroxysukcínimid.

Pojem "halogenidová soľ" znamená kovovú soľ halogénu, ako je bromid lítový, sodný alebo draselný.

Uhlíkové reťazce tak, ako sú definované v E, F a G, kedy sú substituované poprípade substituovanými fenylovými alebo heteroarylovými skupinami, môžu byť napríklad nezávislé substitúcie na rôznych atómoch uhlíka, disubstitúcie na jednom atóme uhlíka, alebo obidvoje. V danej oblasti techniky je známe, že počet dvojitých alebo trojitých väzieb, ktoré sú prítomné, nahradenie uhlíkových atómov v reťazci a prítomnosť substituentov na uhlíkových atómoch v reťazci, závisí vždy od dĺžky daného reťazca; kratšie uhlíkové reťazce neumožňujú umiestenie viac dvojitých alebo trojitých väzieb, nahradzovanie uhlíkov alebo substituentov tak, ako je to pri dlhších uhlíkových reťazcoch. Všeobecne obsahujú nenasýtené uhlíkové reťazce jednu až štyri dvojité alebo trojité väzby, konjugované alebo nekonjugované. Ak sa nahradzujú uhlíkové atómy, môžu byť prítomné jedna až štyri skupiny na nahradenie. Podobne pri substituovaní uhlíkových atómov v reťazci môžu byť prítomné jeden až štyri substituenty.

Alkylovými reťazcami môžu byť napríklad metyl, etyl, propyl, butyl a decyl.

Nenasýtenými skupinami E, F a G môžu byť etylén a acetylén.

E, F a G skupinami, kde sa dá v reťazci nahradzovať uhlíkové atómy, môžu byť napríklad $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2-$, $\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2)-$ a $-\text{O}-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$.

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu majú aspoň jeden asymetrický uhlíkový atóm a preto sú všetky izoméry, vrátane diastereoizomérov a konformačných izomérov, považované za súčasť tohto vynálezu. Vynález zahŕňa pravotočivé a ľavotočivé izoméry ako čisté, tak aj v zmesi, vrátane racemickej zmesi. Izoméry sa dajú pripraviť konvenčnými spôsobmi, buď reagovaním enantiomérnych látok, alebo separáciou izomérov zlúčeniny so všeobecným vzorcom I alebo II.

Izoméry môžu byť napríklad geometrické izoméry, t.j. keď E, F a G obsahujú dvojité väzby. Všetky tieto izoméry sú uvažované v tomto vynáleze.

Odborníci v danej oblasti techniky majú skúsenosti s niektorými zlúčeninami so všeobecným vzorcom I a II, keď jeden izomér vykazuje väčšiu farmakologickú účinnosť než druhý izomér.

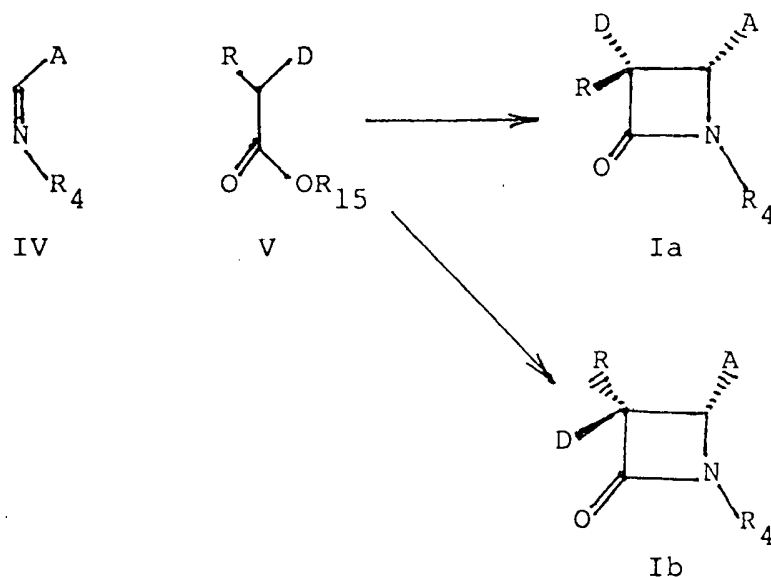
Zlúčeniny podľa tohto vynálezu, s aminovou skupinou, môžu tvoriť farmaceuticky prijateľné soli s organickými a anorganickými kyselinami. Vhodné kyseliny pre tvorbu takýchto soli sú kyselina chlór vodíková, sírová, fosforečná, octová, citrónová, šťavelová, malónová, salicylová, maleínová, fumárová, jantárová, askorbová, jablčá, metánsulfónová, a iné minerálne a karboxylové kyseliny, dobre známe v danej oblasti techniky. Uvedené soli sa pripravujú tak, že sa voľná zásaditá látka privedie do kontaktu s potrebným množstvom žiadanej kyseliny pre vznik danej soli. Voľná zásaditá látka sa môže regenerovať spracovaním soli s vhodným roztokom zásaditej látky, ako je zriedený vodný roztok hydrogenuhlíčitánu sodného. Tvoriaca sa voľná zásaditá látka sa líši od svojej prípadnej soli niektorými fyzikálnymi vlastnosťami, ako je rozpustnosť v polárnych rozpúšťadlách, ale soľ je inak ekvivalentná svojej prípadnej forme ako voľnej zásaditej látky pre účely tohto vynálezu.

Určité zlúčeniny podľa tohto vynálezu sú kyslé (napríklad také, ktoré majú karboxylovú skupinu). Tieto zlúčeniny tvoria farmaceuticky prijateľné soli s anorganickými a organickými zásaditými látkami. Takýmito soľami môžu byť napríklad soli sodné, dreselné, vápenaté, hlinité, ďalej

soli zlata a striebra. Tieto soli tvoria farmaceuticky prijateľné amíny, napríklad sa dá uviesť amoniak, alkylamíny, hydroxyalkylamíny, N-metylglukamín a podobne.

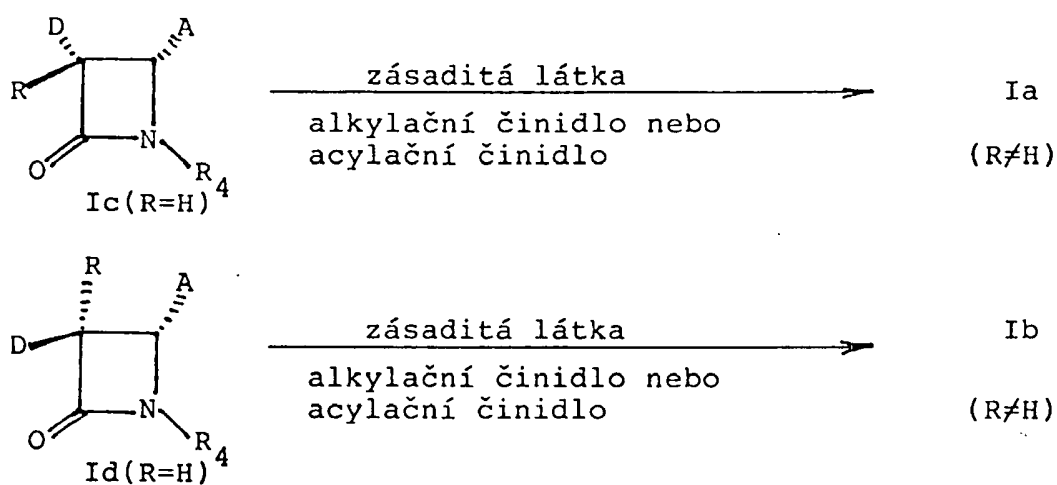
Zlúčeniny so všeobecným vzorcom I a II môžu byť pripravené niektorými známymi spôsobmi, a určité zlúčeniny, majúce stereochemiu trans, sa dajú pripraviť novým Spôsobom D, ako je popísané v U.S. Serial No. 07/734,426, vydané 23. júla 1991 alebo novým Spôsobom F.

Spôsob A



Zlúčeniny so všeobecným vzorcom Ia a Ib, kde A, D, R a R₄ majú vyššie definovaný význam, sa dajú pripraviť spracovaním niektorého esteru so všeobecným vzorcom V, kde R₁₅ je nižší alkyl, ako je etyl alebo chirálna častica ako je mentyl alebo 10-(diizopropylsulfónamid)-izobornyl, so silnou zásaditou látkou, ako je lítiumdiizopropylamid, vo vhodnom rozpúšťadle, ako je tetrahydrofurán (THF) pri teplote -78 °C. Poprípade sa dá pridať hexametylfosforečnan triamid (HMPA) ako spolurozpúšťadlo. Pridáva sa imín so všeobecným vzorcom IV a reakčná zmes sa zahrieva na teplotu miestnosti. Finálny produkt sa izoluje použitím konvenčných purifikačných spôsobov. Pokiaľ sa použije chirálny ester so všeobecným vzorcom V, potom výsledná zlúčenina so všeobecným vzorcom Ia alebo Ib nie je racemická.

Spôsob B



Zlúčeniny so všeobecným vzorcom Ic alebo Id môžu byť konvertované na zlúčeniny so všeobecným vzorcom Ia alebo Ib spracovaním s niektorou silnou zásaditou látkou, ako je lítiumdiizopropylemid, vo vhodnom rozpúšťadle ako je THF, za prítomnosti HMPA alebo bez HMPA, pri teplote -78 °C. Potom nasleduje prídavok alkylačného činidla R-R₁₇ alebo acylačného rinidla, ako je R-C(O)O-alkyl alebo R-C(O)Cl, kde R má vyššie definovaný význam, s tým, že R nie je vodík a R₁₇ je odstupujúca skupina, ako je bróm- alebo jód-.

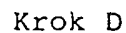
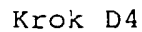
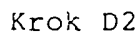
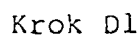
Spôsob B

Trans zlúčeniny so všeobecným vzorcom Id môžu byť konvertované na korešpondujúce cis zlúčeniny so všeobecným vzorcom Ic použitím zdrija protónov, ako je kyselina octová, namiesto alkylačného činidla.

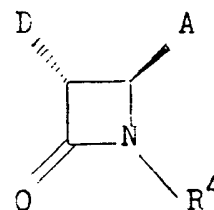
Spôsob C

Trans zlúčeniny so všeobecným vzorcom Id, kde R je vodík a A, D a R₄ majú vyššie definovaný význam, sa dajú pripraviť spracovaním cis zlúčeniny so všeobecným vzorcom Ic so silnou zásaditou látkou, ako je diizopropyllítium alebo kálium-terc.butoxid, vo vhodnom rozpúšťadle, ako je THF. Odborníkom v danej oblasti techniky je známe, že reakčné podmienky pri Spôsobe C môžu byť podobné ako pri Spôsobe A, ku konverzii cis na trans môže dôjsť in situ niekedy pri podmienkach Spôsobu A.

Spôsob D



XXI (i) P(alkyl) + dialkylazodi-
karboxylát; alebo



(ii) di alebo tri-chlórbenzoyl
chlorid, vodná zásaditá
látko, činidlo fázového
prenosu; alebo

(iii) dialkylchlórfosforečnan,
vodná zásaditá látka, činidlo
fázového prenosu; alebo

(iv) di- alebo tri-chlórbenzoyl

Krok D6 chlorid + hydrid alkalického kovu

V kroku D1 Spôsobu D sa karboxylová kyselina XIII spracováva s chloračným činidlom, napríklad s tionylchloridom alebo oxalylchloridom, v bezvodej suchej atmosfére, pričom sa môžu tieto látky použiť nezriedené alebo vo vhodnom organickom rozpúšťadle, napríklad v toluéne, pri teplote 70 °C, čím dôjde k vzniku zlúčeniny so všeobecným vzorcom XIV.

V kroku D2 sa zlúčenina XV konvertuje na zlúčeninu so všeobecným vzorcom XVI v dvojstupňovej reakcii, najprv je to deprotonácia so silnou zásaditou látkou, ako je niektoré alkyllítium, napríklad n-butyllítium, alebo hydrid kovu, napríklad hydrid sodný, alebo terciárna zásaditá amínová látka, ako je trietylamin, vo vhodnom bezvodom organickom rozpúšťadle, napríklad v bezvodom THF, v bezvodej inertnej atmosfére, napríklad pod dusíkom, pri teplote od 0 °C do -85 °C, výhodne pri -78 °C, v čase od 30 do 90 minút, výhodne počas 60 minút; v druhom stupni reaguje výsledný anión, bez toho aby došlo k jeho izolácii, so zlúčeninou so všeobecným vzorcom XIV vo vhodnom bezvodom organickom rozpúšťadle, napríklad v THF, pod bezvodou inertnou atmosférou, napríklad pod dusíkom, pri teplote od -50 °C do -85 °C, výhodne pri teplote -78 °C, počas 30 až 60 minút, výhodne počas 45 minút. Nasleduje pokračovanie reakcie pri teplote od -10 °C do 10 °C, výhodne pri teplote 0 °C, počas 30 až 90 minút, výhodne počas 60 minút. Potom sa izoluje produkt, zlúčenina so všeobecným vzorcom XVI, a to extrakciou.

V kroku D3 sa zlúčenina so všeobecným vzorcom XVI spracováva s dialkylboritým esterom kyseliny trifluórmétánsulfónovej, napríklad s di-n-butylboritým esterom kyseliny trifluórmétánsulfónovej ($\text{Bu}_2\text{BSO}_3\text{CF}_3$), vo vhodnom inertnom organickom rozpúšťadle, napríklad v CH_2Cl_2 , pdo bezvodou inertnou atmosférou, napríklad pod dusíkom, pri teplote od $-60\text{ }^\circ\text{C}$ do $10\text{ }^\circ\text{C}$, výhodne pri teplote $-10\text{ }^\circ\text{C}$ až $0\text{ }^\circ\text{C}$, počas 10 minút. Ako terciárne amínová zásaditá látka sa pridáva napríklad diizopropyletylamín pri teplote od $-10\text{ }^\circ\text{C}$ do $0\text{ }^\circ\text{C}$, výhodne pri teplote od $-6\text{ }^\circ\text{C}$ do $-3\text{ }^\circ\text{C}$, počas 20 až 40 minút, výhodne počas 30 minút. Reakčná zmes sa mieša pri teplote od $-50\text{ }^\circ\text{C}$ do $-85\text{ }^\circ\text{C}$, výhodne pri teplote $-78\text{ }^\circ\text{C}$, počas 20 až 40 minút, výhodne počas 30 minút. Potom sa spracováva so zlúčeninou so všeobecným vzorcom XVII pri teplote od $-50\text{ }^\circ\text{C}$ do $-85\text{ }^\circ\text{C}$, výhodne pri teplote $-78\text{ }^\circ\text{C}$, počas 20 až 40 minút, výhodne počas 30 minút. Reakčná zmes sa potom ďalej mieša pri teplote od $-10\text{ }^\circ\text{C}$ do $5\text{ }^\circ\text{C}$, výhodne pri teplote $0\text{ }^\circ\text{C}$ počas 30 až 90 minút, výhodne počas 60 minút, schladí sa v prítomnosti vodného tlmivého roztoku, hodnota pH 7, pričom tlmivým roztokom môže byť napríklad vodný roztok KH_2PO_4 a NaOH , a spracuje sa s metanolom a peroxidom vodíka, výhodne s 30%ným roztokom peroxidu vodíka, pri teplote od $-5\text{ }^\circ\text{C}$ do $5\text{ }^\circ\text{C}$, výhodne pri teplote $0\text{ }^\circ\text{C}$, počas jednej hodiny. Produkt sa potom izoluje extrakciou a kryštalizáciou z vhodného rozpúšťadla, napríklad zo zmesi hexánu a etylacetátu, pričom sa získa zlúčenina so všeobecným vzorcom XVIII.

Alternatívne zahrnuje krok D3 spracovanie zlúčeniny so všeobecným vzorcom XVI s chloridom titaničitým (TiCl_4) vo vhodnom inertnom rozpúšťadle, napríklad v CH_2Cl_2 pri teplote od $-60\text{ }^\circ\text{C}$ do $0\text{ }^\circ\text{C}$, výhodne od $-25\text{ }^\circ\text{C}$ do $15\text{ }^\circ\text{C}$, pričom je najvýhodnejšia teplota $-20\text{ }^\circ\text{C}$, počas 10 minút. Potom sa pomaly pridáva tetrametyletyletyléndiamín (TMEDA) alebo kombinácia TMEDA a trietylamínu počas 10 minút, pričom sa teplota udržiava na $-25\text{ }^\circ\text{C}$ až $-10\text{ }^\circ\text{C}$. Reakčná zmes sa mieša pri teplote $-25\text{ }^\circ\text{C}$ až $-10\text{ }^\circ\text{C}$, výhodne pri teplote od $-15\text{ }^\circ\text{C}$ do $-10\text{ }^\circ\text{C}$, počas 30 až 90 minút, výhodne počas 60 minút, potom sa spracováva so zlúčeninou so všeobecným vzorcom XVII.

Reakčná zmes sa ďalej mieša pri teplote -25°C až -10°C , výhodne pri teplote od -15°C do -10°C , počas 30 až 90 minút, výhodne počas 60 minút. Potom sa mieša počas 30 až 60 minút, výhodne počas 40 minút pri zahrievaní na teplotu od 0°C do 10°C , výhodne na teplotu 10°C . Zmes sa rýchlo schladí s vodným roztokom kyseliny vínnej, výhodne s 10%ným roztokom kyseliny vínnej vo vode. Produkt sa potom izoluje extrakciou s vhodným rozpúšťadlom, napríklad etylacetátom, a ďalej rekryštalizuje z vhodného rozpúšťadla, ako je zmes etylacetátu s hexánom, čím sa získa zlúčenina so všeobecným vzorcom XVIII.

V kroku D4 sa zlúčenina so všeobecným vzorcom spracováva s peroxidom vodíka, výhodne s 30%ným roztokom peroxidu vodíka, v niektorom inertnom organickom rozpúšťadle, napríklad v THF zmesi s vodou, pri teplote od -5°C do 5°C , výhodne pri teplote 0°C , počas 10 až 20 minút, výhodne počas 15 minút, potom sa spracováva so zásaditou látkou, napríklad s hydroxidom lítnym, pri teplote od -5°C do 5°C , výhodne pri teplote 0°C tak dlho, pokiaľ nezostane v reakčnej zmesi žiadna východisková látka, čo sa určuje pomocou chromatografie na tenkej vrstve (thin layer chromatography - TLC). Reakčný čas býva 2 až 4 hodiny, výhodne 3 hodiny. Prebytok perkyseliny sa redukuje pomalým pridávaním roztoku síričitenu sodného vo vode k reakčnej zmesi počas 30 až 90 minút, výhodne počas 70 minút. Objem rozpúšťadla sa odstráni pri veľmi nízkom tlaku (vákuum) a zvyšok sa zriedi vodou. Zlúčenina so všeobecným vzorcom IV sa regeneruje zo zmesi extrakciou pomocou vhodného rozpúšťadla, ktorým báva vhodné inertné organické rozpúšťadlo, napríklad toluén. Získaný vodný roztok sa okyslí na pH od 2,0 do 3,0, výhodne na pH 2,4 pomocou kyseliny chlóravodíkovej. Reakčný produkt sa izoluje extrakciou použitím vhodného inertného rozpúšťadla, napríklad etylacetátu, pričom sa získa zlúčenina so všeobecným vzorcom XIX.

V kroku D5 reaguje zlúčenina so všeobecným vzorcom XIX so zlúčeninou so všeobecným vzorcom XX, dehydratačného spojovacieho činidla napríklad dicvklohexylkarbidiimidu

(DCC) a aktivačného činidla napríklad 1-hydroxybenzotriazolu (HOBT), vo vhodnom inertnom organickom rozpúšťadle, napríklad dimetylformamide alebo acetonitrile, pri teplote 25 °C až 50 °C, výhodne pri teplote 40 °C. Reakcia pokračuje tak dlho, pokiaľ sa nespotrebuje všetko množstvo východiskových látok, čo sa určí pomocou TLC, počas 4 hodín. Produkt sa izoluje extrakciou, pričom sa získa zlúčenina so všeobecným vzorcom XXI.

V kroku D6 dochádza k cyklizácii zlúčeniny so všeobecným vzorcom XXI, keď dochádza k spracovaniu s trifenylfosfínom alebo s výhodou s trialkylfosfínom, napríklad tri-*n*-butylfosfínom a dialkylzodiakrboxylátom, napríklad dietylazodikarboxylátom (DEAD) vo vhodnom bezvodom organickom rozpúšťadle, napríklad v bezvodom THF, pod bezvodou inertnou atmosférou, napríklad pod dusíkom, pri teplote od -50 °C do -85 °C, výhodne pri -70 °C počas 1 až 3 hodín, výhodne počas 2 hodín. Reakcia ďalej pokračuje pri teplote miestnosti počas 12 až 24 hodín. Produkt sa purifikuje preparatívnou vysokoúčinnou kvapalinovou chromatografiou (high performance liquid chromatography - HPLC), pričom sa získa zlúčenina so všeobecným vzorcom I majúca trans relatívnu konfiguráciu. Použitím tributylfosfínu v tomto reakčnom kroku, sa získajú významne vyššie výťažky ako použitím trifenylfosfínu.

Alternatívne zahrnuje krok D6 kombinovanie zlúčeniny so všeobecným vzorcom XXI a vhodného katalyzátora pre fázo- vý prenos, napríklad tetra-*n*-butylamóniumhydrogensulfátu, vo vhodnom rozpúšťadle, ako je metylénchlorid. Reakčná zmes sa mieša, pričom sa chladením udržiava na teplote od 0 °C do 20 °C, výhodne na teplote od 10 °C do 20 °C, potom sa spracováva s vodnou zásaditou látkou, ako je niektorý hydroxid alkalického kovu, výhodne 50%ný vodný roztok hydroxidu sodného. Pomaly sa pridáva di- alebo tri-chlórbenzoylchlorid, výhodne 2,6-dichlórbenzoylchlorid alebo 2,4,6-trichlórbenzoylchlorid, a to počas 20 až 60 minút, výhodne 30 minút. Reakčná zmes sa ďalej mieša pri teplote od 0 °C do 25 °C, výhodne od 15 °C do 20 °C, počas 2 až 4 hodín, výhodne 3 ho-

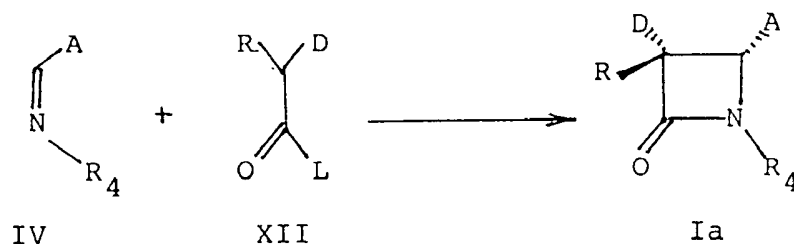
diny, potom sa naleje do studenej vody. Organická vrstva sa oddelí a premyje vodou na neutrálne pH. Produkt di- alebo tri-chlórbenzoát sa izoluje kryštalizáciou z metylénchloridu v zmesi s heptánom. Produkt di- alebo tri-chlórbenzoát sa kombinuje s vhodným katalyzátorom pre fázový prenos, napríklad s benzyltrietylamóniumchloridom, vo vhodnom rozpúšťadle, ktorým môže byť zmes metylénchloridu a metyl-terc.-butyléteru. Zmes sa mieša pri teplote od 0 °C do 25 °C, výhodne od 15 °C do 20 °C a ďalej spracováva s vodnou zásaditou látkou, napríklad hydroxidom alkalického kovu, výhodne s 50%ným vodným roztokom hydroxidu sodného. Po skončení miešania, ktoré trvá 2 až 6 hodín, výhodne 4 hodiny, sa zmes naleje do ľadovej vody. Organická fáza sa premyje vodou na neutrálnu hodnotu pH. Produkt sa izoluje odstránením rozpúšťadla, potom sa purifikuje pomocou chromatografie a rekryštalizuje z vhodného rozpúšťadla, čím sa získa zlúčenina so všeobecným vzorcom I, majúca trans relatívnu konfiguráciu.

Treťou alternatívou pre krok D6 je spracovanie zlúčenejiny so všeobecným vzorcom XXI vo vhodnom rozpúšťadle, ako je CH_2Cl_2 s dialkylchlórfosfátom, s výhodou dietylchlórfosfátom, a vodnou zásaditou látkou, ako je hydroxid alkalického kovu, výhodne 50%ný vodný roztok hydroxidu sodného, v prítomnosti katalyzátora fázového prenosu, ako je tetra-n-butylamóniumhydrogensulfát alebo benzyltrietylamóniumchlorid.

Iná alternatíva kroku D6 zahrnuje spracovanie zlúčenejiny so všeobecným vzorcom XXI s di- alebo tri-chlórbenzoylchloridom, výhodne 2,6-dichlórbenzoylchloridom alebo 2,4,6-trichlórbenzoylchloridom a s vhodnou zásaditou látkou, ako je hydrid sodný, vo vhodnom rozpúšťadle, ako je CH_2Cl_2 , dimetylformamid alebo ich kombinácia. Produkt sa izoluje a purifikuje pomocou chromatografie, po ktorej nasleduje kryštalizácia z vhodného rozpúšťadla, napríklad zmesi éteru a hexánu.

Východiskové zlúčeniny so všeobecnými vzorcami XII, XV, XVII a XX sú buď komerčne dostupné, alebo sú dobre známe v oblasti, zaoberajúcou sa prípravami známymi spôsobmi.

Spôsob E

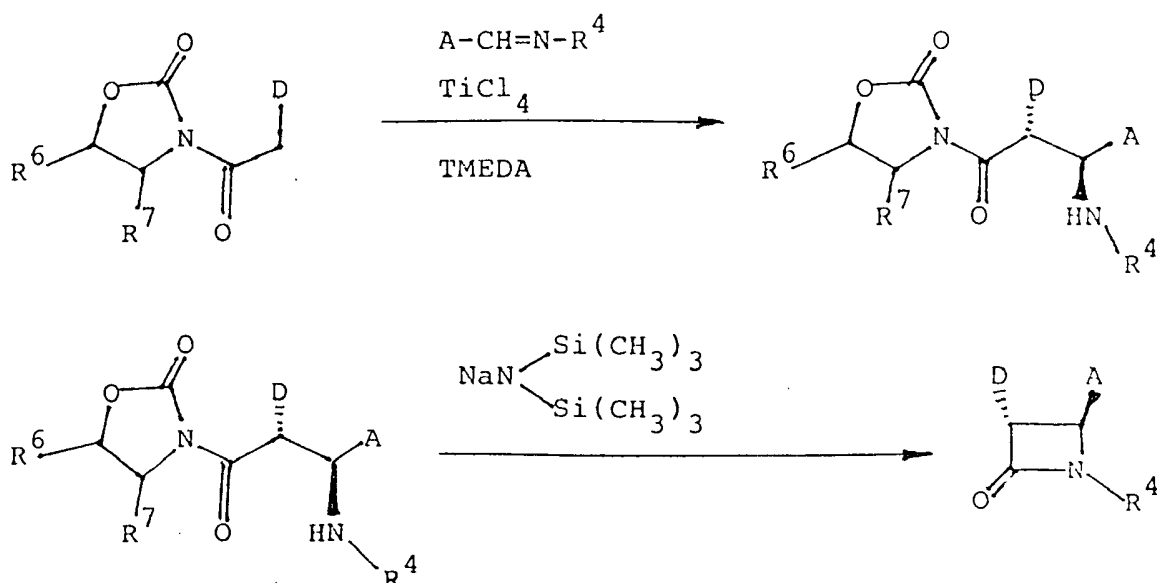


Zlúčeniny so všeobecným vzorcom Ia sa dajú pripraviť spracovaním niektorého imínu so všeobecným vzorcom IV s aktivovaným derivátom karboxylovej kyseliny so všeobecným vzorcom XII v prítomnosti zásaditej látky ako je trietylamín, tributylamín alebo dietylizopropylamín v niektorom inertnom rozpúšťadle, ako je CH_2Cl_2 , heptán alebo toluén. Aktivovanými derivátmi karboxylových kyselín so všeobecným vzorcom XII môžu byť napríklad chloridy kyselín ($\text{L}=\text{Cl}$), zmiešané anhydridy utvorené s fenyliofosfordichlorid ($\text{L}=\text{OP}(\text{O})(\text{Cl})\text{OPh}$) a N-metylpyridínium estery, tvorené reakciou kyseliny s N-metyl-2-chlórpyridíniumjodidom ($\text{L}=2\text{-oxy-n-metylpyridínium-jodid}$).

Východiskové látky so všeobecným vzorcom IV a V sú známe alebo sa dajú pripraviť spôsobmi, dobre známymi v danej oblasti techniky.

Spôsob F

Krok F1



Krok F2

V kroku F1 sa zlúčenina so všeobecným vzorcom XVI (zo Spôsobu D, krok 2) rozpustí vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad v metylénchloride, potom sa spracováva s chloridom titaničitým pri teplote od -60°C do 0°C , výhodne od -25°C do -15°C , pod bezvodou inertnou atmosférou, výhodne pod dusíkom, počas 5 minút. Pridá sa TMEDA a zmes sa mieša pri teplote -60°C až -10°C , výhodne -25°C až -20°C , počas jednej hodiny. Pomaly sa pridáva imín (A-CH=N-R^4) počas 20 až 40 minút, výhodne počas 30 minút a zmes sa mieša pri teplote od -60°C do 0°C , výhodne od -25°C do -15°C , počas 20 až 40 minút, výhodne počas 30 minút. Reakčná zmes sa potom zahreje na teplotu 0°C a reakcia sa sleduje pomocou vysokotlakovej kvapalinovej chromatografie (high pressure liquid chromatography - HPLC) pokiaľ nie je úplne ukončená. Reakčná zmes sa potom naleje do roztoku kyseliny vínnej vo vode, výhodne 10%nej vodnej kyseliny vínnej. Produkt sa izoluje extrakciou vhodným rozpúšťadlom, napríklad etylacetátom, potom sa purifikuje kryštalizáciou.

V kroku F2 sa produkt F1 spracováva so silnou nenuk-leofilnou záseditou látkou, keo je natriumbismetylsilylamid alebo lítiumbismetylsilylamid, vo vhodnom inertnom organic-kom rozpúšťadle, napríklad CH_2Cl_2 pri teplote od -20°C do 10°C , výhodne pri teplote 0°C . Reakčná zmes sa mieša, pričom sa postupne zahrieva na teplotu 20°C až 25°C a pomocou HPLC sa sleduje tak dlho, pokiaľ nei sú zreagované všetky východiskové látky, čo báva po jednej až dvoch hodinách. Reakčná zmes sa potom naleje do vodnej kyseliny vínnej, výhodne 10%ného vodného roztoku kyseliny vínnej a produkt sa izoluje z organickej vrstvy.

Imíny so všeobecným vzorcom A-CH=N-R^4 môžu byť pripravené z aldehydov so všeobecným vzorcom A-CHO a amíny so všeobecným vzorcom $\text{R}^4\text{-NH}_2$ spôsobmi, známymi v danej oblasti techniky. Aldehydy so všeobecným vzorcom A-CHO a amíny so všeobecným vzorcom $\text{R}^4\text{-NH}_2$ sú komerčne dostupné alebo sa dajú pripraviť známymi spôsobmi.

Zlúčeniny so všeobecným vzorcom II sa dajú pripraviť

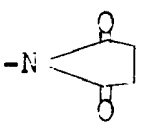
podobnými spôsobmi, aké sú popísané pre zlúčeniny so všeobecným vzorcom I.

Odborníci v danej oblasti techniky iste sa domnievajú, a tiež to zodpovedá odkazom na nasledujúce príklady, že zlúčeniny so všeobecným vzorcom I alebo II môžu byť konvertované na rôzne zlúčeniny so všeobecným vzorcom I alebo II známymi spôsobmi. Napríklad zlúčenina so všeobecným vzorcom I, kde A zahŕňa dvojité alebo trojitú väzbu, alebo zlúčenina so všeobecným vzorcom II, kde G zahŕňa dvojité alebo trojitú väzbu, môže byť konvertovaná na zodpovedajúcu nasýtenú zlúčeninu pôsobením plynného vodíka v prítomnosti katalyzátora ako je paládium alebo platina na aktívnom uhlí.

Reaktívne skupiny, nezahrnuté do vyššie uvedených spôsobov, môžu byť počas reakcie chránené konvenčnými chrániacimi skupinami, ktoré môžu byť odstránené po reakcii pomocou štandardných spôsobov. Nasledujúca Tabuľka 3 uvádza niektoré typické skupiny chrániace.

Tabuľka 3

Typické chrániace skupiny

<u>Chránená skupina</u>	<u>Chránená skupina s chrániacou skupinou</u>
-COOH	-COOalkyl, -COObenzyl, -COOfenyl
>NH	>NCOalkyl , >NCObenzyl , >NCOfenyl , $\text{>NCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $\text{>NC(O)OC}(\text{CH}_3)_3$, >N-benzyl , $\text{>NSi}(\text{CH}_3)_3$, $\text{>NSi}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$
-NH ₂	
-OH	-OCH ₃ , -OSi(CH ₃) ₃ , -OSi(CH ₃) ₂ C(CH ₃) ₃

Bolo zistené, že tieto zlúčeniny podľa vynálezu znižujú hladinu séra lipidov, predovšetkým potom hladinu séra cholesterolu. Zlúčeniny podľa tohto vynálezu boli skúšané a bolo zistené, že inhibujú intestinálnu absorpciu choles-

terolu a tým významne redukuje tvorbu pečeňových cholesterylových esterov u pokusných modelových živočíchov. Niektoré zlúčeniny tiež inhibujú ACAT in vitro. Zlúčeniny podľa tohto vynálezu sú teda hypocholesterolemické činidlá vďaka svojim schopnostiam inhibovať esterifikáciu a/alebo intestinálnu absorpciu cholesterolu; preto sa dajú použiť pri liečbe a prevencii arteriosklerózy cicavcov, predovšetkým ľudí.

Okrem toho, že tento vynález poskytuje zlúčeniny podľa vyššie uvedeného aspektu, sa tiež týka spôsobu zníženia hladiny séra cholesterolu, pričom tento spôsob v sebe zahŕňa podávanie postihnutým cicavcom, ktoré sa liečia, účinné množstvo hypocholesterolemického zlúčeniny so všeobecným vzorcom I alebo II podľa tohto vynálezu. Tieto zlúčeniny sú výhodne podávané na farmaceuticky prijateľných nosičoch, ktoré sú vhodné na perorálne podávanie.

Aktivita in vitro a in vivo uvedených zlúčenín so všeobecným vzorcom I alebo II môže byť určená nasledujúcimi spôsobmi.

ACAT skúška (in vitro)

Táto skúška stanovuje účinnosť ACAT meraním ACAT-sprostretkovanej prenosu tritiovanej kyseliny olejovej z acyl-CoA na cholesterol za vzniku označeného cholesteryloleátu. Ako zdroj ACAT sa použijú mikrozómy potkaních pečení. Skúška sa vykonáva na mikrotitračných platničkách s jamkami s guľatými dnami majúcich celkový inkubačný objem 50 μ l. Každá z inkubačných jamiek obsahuje 10 μ l skúšobného tlmivého roztoku (0,5M-KHPO₄, 10 μ M ditiotritol, pH 7,4), 7,5 μ l 40 mg/ml BSA (albumín hovädzieho séra, Bovine Serum Albumin - BSA) a 12,5 μ g mikrozomálneho proteínu. Testovaná zlúčenina (vo vhodnom množstve tek, aby finálna koncentrácia bola od 0,1 do 25 μ M), porovnávací zlúčenina alebo porovnávacie vehikulum sa pridá a konečný objem je potom 47 μ l. Mikrotitračná platnička sa potom flotuje na povrchu na 37 °C vo vodnom kúpeli počas pätnástich minút. Inkubácia začína pridaním 3 μ l ³H-acyl CoA (1 μ Ci/jamku, finálna koncentrácia 10 μ M acyl CoA). Platnička sa potom vráti na pätnásť minút do vodného kúpeľa. Inkubácia sa končí aplikáciou 15 μ l na

každú inkubáciu pre individuálnu drážku na tenkú vrstvu dosky (Silica Gel GF 20 cm x 20 cm). Na niekoľko drážok sa aplikujú štandardy, takže sa dá identifikovať cholesterylová väzba. Po sušení sa platničky eluuujú zmesou petroléteru, dietyléteru a kyseliny octovej v pomere 90:10:1. Štandardy sa poznajú vizuálne pomocou jódových pár a časti, korešpondujúce s cholesterylesterom, odpadajú do trubičiek scintilátora s objemom 7 ml. Do každej trubičky sa dajú 4 ml scintilantu a kvantitatívne sa určuje rádioaktivita. Pulzy pozadia sa určujú testami na var. Plná účinnosť je stanovená ako účinnosť pri prítomnosti vehikula. Percento inhibície sa počíta odčítaním pozadia od ako porovnávacieho tak testovanej vzorky, a testovaná hodnota sa počíta ako percento porovnávacieho. Na určenie IC_{50} sa vynáša do grafu inhibícia proti koncentrácii lieku v logaritmickej stupnici, v ktorej sa určuje koncentrácia, pri ktorej je inhibícia 50%ná.

In vivo skúška hypolipidemických činidiel použitím hyperlipidemických chrčkov

Chrčkovia sa rozdelia do skupín po šiestich a počas siedmich dní sa im podáva cholesterolová diéta (Purina Chow # 5001 obsahujúca 0,5 % cholesterolu). Spotreba podávanej diéty sa sleduje, aby sa tak určilo vystavenie vplyvu diétového cholesterolu vzhľadom na testované zlúčeniny. Chrčkovia dostávajú dávku testovanej zlúčeniny raz denne a to zo začiatkom diéty. Dávkovanie je perorálne žalúdočnou sondou, pričom dávka obsahuje 0,2 ml samého kukuričného oleja (porovnávacia skupina) alebo roztoku (alebo suspenzie) testovanej zlúčeniny v kukuričnom oleji. Všetky zvieratá zomierali, pretože sa dostali do veľmi zlého fyzického stavu. Po siedmich dňoch dostali zvieratá narkózu pomocou IM injekcie ketamínu a boli usmrtené dekapitáciou. Ich krv bola umiestená do vákuových trubičiek, obsahujúcich EDTA pre analýzu plazmatického lipidu a ich pečene boli vyrezané pre analýzu tkanivového lipidu. Dáta boli popísané ako percentá redukcie lipidu versus porovnávacie.

Tento vynález sa tiež týka farmaceutického prostriedku, obsahujúceho zlúčeninu so všeobecným vzorcom I alebo II

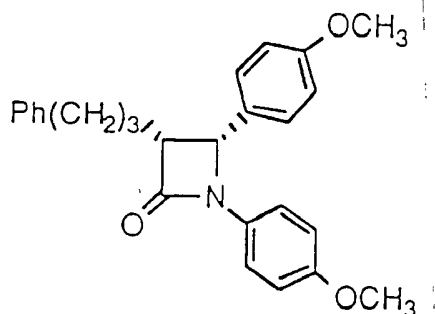
podľa tohto vynálezu, a farmaceuticky prijateľný nosič. Zlúčenina I alebo II môže byť podávaná niektorým konvenčným spôsobom pre orálne podávanie v zodpovedajúcej forme, teda napríklad ako kapsule, tablety, prášky, tobolky, suspenzie alebo roztoky. Uvedené formulácie a farmaceutické prostriedky môžu byť pripravené použitím konvenčných farmaceuticky prijateľných masťových základov a aditív a pomocou obvyklých spôsobov. Farmaceuticky prijateľnými masťovými základmi a aditívami môžu byť napríklad netoxické kompatibilné plnivé, spojivá, rozvoľňovadlá, napučiavadlá, pufre, konzervačné prostriedky, anioxidy, mazadlá, aromatické prostriedky, zehusťovadlá, farbivá, emulzifikátory a podobne.

Denná hypocholesteremická dávka zlúčeniny so všeobecným vzorcom I alebo II je od 7 do 30 mg/kg telesnej hmotnosti na deň. Pre priemernú telesnú hmotnosť 70 kg je teda úroveň dávky od 500 do 2 000 mg lieku na deň, pričom sa liek podáva v jednotlivých dávkach rozdelených na 2 až 4 dávky. Presná dávka však závisí od daného klinického stavu a od pôsobivosti podávanej zlúčeniny, veku, hmotnosti a reakcii daného pacienta.

Ďalej budú uvedené Príklady na prípravu zlúčeniny so všeobecným vzorcom I a II. V zozname sa uvádza vždy relatívna konfigurácia pokiaľ nie je uvedené inak. Termíny cis/trans sa týkajú relatívnej orientácie čo sa týka beta-laktámu polôh 3- a 4-, kde je každý monosubstituovaný (t.j. R = H).

Príklady realizácie vynálezu

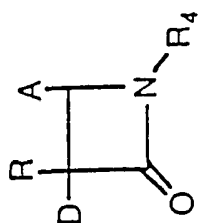
Príklad 1



Pripraví sa čerstvý lítiumdiizopropylemid (LDA) roz-

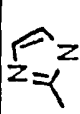
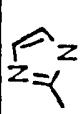
pustením 23,96 ml (17,39 g, 172 mmol) diizopropylamínu v 230 ml bezvodého THF pri teplote -78°C pod dusíkom. Pridá sa 103,9 ml (166 mmol 1,6M v hexáne) n-butyllítia a mieša sa pri teplote -78°C počas jednej hodiny. K tomuto chladenému roztoku sa pridá 32,58 g (158 mmol) etylesteru kyseliny 5-fenylvalerovej v 195 ml bezvodého THF počas jednej hodiny, reakcia sa udržiava pri teplote pod -65°C . Ďalej sa mieša počas jednej hodiny pri teplote -78°C , potom sa pridá 38,13 g (158 mmol) 4-metoxybenzylidínamidizidínu v 350 ml bezvodého CH_2Cl_2 . Reakčná zmes sa potom podrobí pomalému prechodu na teplotu miestnosti a zrazenina, ktorá sa utvorila, začne prechádzať do roztoku. Reakčná zmes sa potom mieša počas 16 hodín pri teplote miestnosti. Zmes sa rozdelí medzi 1,2 litre 1N vodného roztoku kyseliny chlór vodíkovej (HCl) a 1 liter éteru. Éterová vrstva sa premyje 300 ml 1N-HCl. Spoje sa kyslé vrstvy a extrakt s jedným litrom éteru. Spoje sa éterové extrakty, sušia sa nad MgSO_4 a koncentrujú sa pri veľmi nízkom tlaku (vákuum). Kryštalizáciou zvyšku (35,08 g, 55 %) z 200 ml zmesi etylacetátu s hexánom (1 : 1) sa získa 32,05 g racemickej zlúčeniny, uvedenej v titule, ako nie úplne bielé kryštály s teplotou topenia (t.t.) 90 až 93°C .

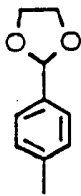
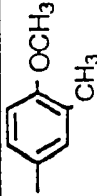
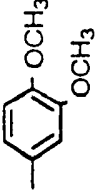
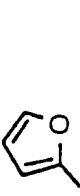
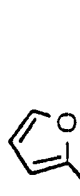
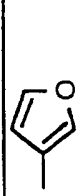
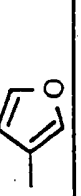
Použitím podobného spôsobu sa získajú tieto zlúčeniny, uvedené v Tabuľkách 4 a 4A:



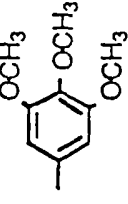
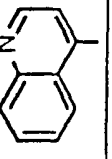
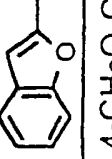
Pokus	D	R	A	Relatív- ná konfigu- rácia	R ₄	Dáta
1A	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	3R,4S	p-MeO-C ₆ H ₄ -	t. t=120.5-122.0°C
1B	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	C ₆ H ₅ -	3R,4R	p-MeO-C ₆ H ₄ -	t. t=120.5-121.5°C
1C	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	C ₆ H ₅ -	3S,4R	p-MeO-C ₆ H ₄ -	t. t=92.0-92.5°C
1D	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₂ -	H	C ₆ H ₅ -	3S,4S	p-MeO-C ₆ H ₄ -	t. t=151-152°C
1E	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₂ -	H	C ₆ H ₅ -	3S,4R	p-MeO-C ₆ H ₄ -	t. t=156-158°C
1F	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	C ₆ H ₅ -	4:1 cis trans	2,4,6-tri-MeO- C ₆ H ₄ -	CI 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 -	t. t=116-117°C
1H	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	p-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	3R,4R	p-MeO-C ₆ H ₄ -	t. t=120.5-122.0°C
1I	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	CH ₃ CH ₂ -	-C ₆ H ₅ CH=CH-	3S,4S	2,4,6-tri-MeO- C ₆ H ₄ -	FAB MS: (M+1)486.2
1J	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	CH ₃ CH ₂ -	C ₆ H ₅ -CH=CH-	3R,4S	2,4,6-tri-MeO- C ₆ H ₄ -	FAB MS: (M+1)486.2

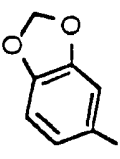
1K	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	$C_6H_5-CH=CH-$	3S,4S	p-MeO-C ₆ H ₄ -	t. t=119.5-120.5°C
1L	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	p-OH-C ₆ H ₄ -	3S,4S	p-MeO-C ₆ H ₄ -	t. t=152.5-155.0°C
1M	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	p-MeO-C ₆ H ₄ - CH=CH-	3S,4S	p-MeO-C ₆ H ₄ -	t. t=86-88°C
1P	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	3-MeO-C ₆ H ₄ -	3S,4S	p-MeO-C ₆ H ₄ -	t. t=90.5-91.0°C
1AM	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	p-MeO-C ₆ H ₄ -	trans	3-pyridyl-	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 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 ₆ H ₄ -	trans	p-CF ₃ O-C ₆ H ₄ -	element. analýza; vypočítané C=68.56, H=5.31, N=3.08; žist. : C=68.32, H=5.12; N=2.97
1AO	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	4-MeO-C ₆ H ₄ -	cis	p-Cl-C ₆ H ₄ -	element. analýza; vypočít. C=73.97, H=5.96, N=3.45, Cl=8.73; žist. : C=73.63, H=5.92, N=3.52, Cl=9.12

1AP	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	4-MeO- C_6H_4-	cis	p- $CH_3-C_6H_4-$	element. analýza: vypočít. C=81.01, H=7.06, N=3.63; zist.: C=80.97, H=7.06, N=3.74
1AQ	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	4- $CH_3O-C_6H_4-$	cis	p- $C_6H_5O-C_6H_4-$	element. analýza: vypočít. C=80.32, H=6.31, N=3.02; zist.: C=80.26, H=6.27, N=3.18
1AR	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H		trans	p- $CH_3O-C_6H_4-$	t. t.=101.5-102.5°C
1AS	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	$(CH_3)_3CSi(CH_3)_2-OCH_2-C_6H_4-$	trans	p- $CH_3O-C_6H_4-$	EIMS (M+1)=516
1AT	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	$(CH_3)_3CSi(CH_3)_2-OCH_2-C_6H_4-$	cis	p- $CH_3O-C_6H_4-$	t. t.=84-85°C
1AU	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	4- $CH_3S-C_6H_4-$	cis	p- $CH_3O-C_6H_4-$	t. t.=103-104°C
1AV	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	 $CH_2O(CH_2)_2Si(CH_3)_3$	trans	p- $CH_3O-C_6H_4-$	FABMS (M+1)=492
1AW	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	 $CH_2O(CH_2)_2Si(CH_3)_3$	cis	p- $CH_3O-C_6H_4-$	t. t.=108.5-110°C

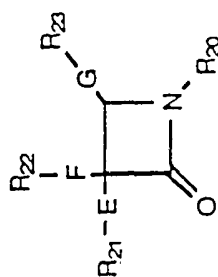
1AX	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H			p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	EIMS (M)=443
1AY	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	4-((CH ₃) ₂ CH-O)- C ₆ H ₄ -	cis	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	t. t=96-97°C
1AZ	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	4-(CH ₃ (CH) ₂ -O)- C ₆ H ₄ -	cis	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	t. t=96-97°C
1BA	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H		cis	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	t. t=91.5-92.5°C
1BB	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H		cis	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	t. t=86.0-87.0°C
1BC	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H		cis	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	t. t=130.0-131.0°C
1BD	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H		trans	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	t. t=111.0-112.5°C
1BE	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H		cis	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	t. t=74.5-75°C
1BF	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H		trans	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	t. t=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 -	t. t=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 -	t. t=114.0-115.5°C

1BI	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H		cis	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	t. t=117-120°C
1BJ	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H		cis	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	t. t=88.5-90.5°C
1BK	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	3-CF ₃ O-C ₆ H ₄ -	cis	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	t. t=66.0-68.0°C
1BL	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	3-CF ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	CI MS (M+1)=456.2
1BM	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	cis	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	t. t=124-125°C
1BN	C ₆ H 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 -	t. t=131-132°C
1BO	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	CH ₃ CH ₂ -O-C ₆ H ₄ -	cis	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	t. t=84-85°C
1BP	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H		trans	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	t. t=68-70°C
1BQ	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H		trans	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	t. t=50-52°C
1BR	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	CH ₃ (CH ₂) ₃ -O-C ₆ H ₄ -	cis	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	t. t=71.0-72.5°C
1BS	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-(C ₆ H ₅ -O)-C ₆ H ₄ -	cis	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	t. t=108-109°C
1BT	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-(C ₆ H ₅)-C ₆ H ₄ -	cis	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	t. t=127.5-128.5°C
1BU	C ₆ H 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 -	t. t=77.0-77.5°C

1BV	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H		cis	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	t. t = 116-117°C
1BW	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H		cis	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	t. t = 129.5-130.5°C
1BX	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H		cis	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	t. t = 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 -	t. t = 89.5-90.0°C
1BZ	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H		cis	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	t. t = 100-104°C
1CA	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H		trans	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	t. t = 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 -	t. t = 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 -	t. t = 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 -	t. t = 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 -	t. t = 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 -	t. t = 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 -	element. analýza: vypočít. C=71.25, H=5.74, N=3.32; zist.: 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 -	element. analýza: vypočít. C=73.64, H=5.67, N=3.; zist.: C=73.39, H=5.51, N=3.54
1Cl	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₄ -	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	cis	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	element. analýza: vypočít. C=78.04, H=7.03, N=3.37; zist.: C=77.69, H=6.98, N=3.60
1CM	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-CH ₃ S-C ₆ H ₄ -	trans	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	t. t.=104-105.5°C
1CN	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H		cis	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	t. t.=144.0-144.5°C
1CO	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-((CH ₃) ₂ N-(CH ₂) ₃ -O)- C ₆ H ₄ -	cis	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	t. t.=92-94°C

1CP	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	cis	C ₆ H ₅ -	elementi analýza: vypočít. C=80.83, H=6.78, N=3.77; získt.: C=80.69, H=6.78, N=3.90
-----	--	---	---	-----	---------------------------------	--

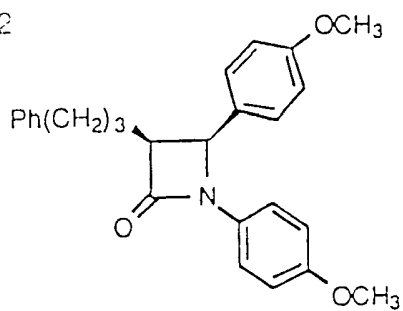


Ex.	R ₂₁ -E-	R ₂₂ -F-	R ₂₃ -G-	R ₂₀	Relatívne konjugácie	Dáta
1S	C ₁₀ H ₂₁ -	H	C ₆ H ₅ -	p-MeO-C ₆ H ₄ -	3R,4R	t. t.=176.0-177.0°C
1T	C ₁₀ H ₂₁ -	H	C ₆ H ₅ -	p-MeO-C ₆ H ₄ -	3S,4R	t. t.=83.5-84.0°C
1U	C ₁₀ H ₂₁ -	H	C ₆ H ₅ -	2,4,6-tri-MeO-C ₆ H ₄ -	3R,4R	
1V	H	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	p-MeO-C ₆ H ₄ -	3.6:1 cis/trans	
1W	H	i-Pr	C ₆ H ₅ -	p-MeO-C ₆ H ₄ -	3R,4S	t. t.=158.5-159.0°C
1X	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	p-MeO-C ₆ H ₄ -	3R,4R	t. t.=162-164°C
1Y	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	p-MeO-C ₆ H ₄ -	3S,4S	t. t.=185.0-186.0°C
				p-MeO-C ₆ H ₄ -	3R,4S	t. t.=123.0-124.5°C

1Z	CH ₃ CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	p-MeO-C ₆ H ₄ -	3S,4S	t. t=101.0-102.5°C
1AA	CH ₃ CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	p-MeO-C ₆ H ₄ -	3R,4S	t. t=73.5-75.0°C
1AB	H	CH ₃ CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	p-MeO-C ₆ H ₄ -	3R,4R	t. t=134.0-135.5°C
1AC	cyc-C ₅ H ₁₁	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	p-MeO-C ₆ H ₄ -	8:5 <i>mes</i> cis/trans phenyl	t. t=57.5-62.5°C
1AD	H	CH ₃ CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	p-MeO-C ₆ H ₄ -	3R,4S	t. t=107-109°C
1AE	H	CH ₃ CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	2,4,6-tri-MeO-C ₆ H ₄ -	3R,4R	CI MS: (M+1)342
1AF	H	CH ₃ CH ₂ -	C ₆ H ₅ - CH=CH-	p-MeO-C ₆ H ₄ -	3R,4S	FAB MS:(M+1)307.9
1AG	H	CH ₃ CH ₂ -	C ₆ H ₅ - CH=CH-	p-MeO-C ₆ H ₄ -	3S,4S	t. t=84-86°C
1AH	H	CH ₃ -	C ₆ H ₅ -	p-MeO-C ₆ H ₄ -	3S,4S	t. t=122-123°C
1AI	H	CH ₃ -	C ₆ H ₅ -	p-MeO-C ₆ H ₄ -	3S,4R	t. t=93-94°C
1AJ	H	CH ₃ CH ₂ -	p-NO ₂ - C ₆ H ₄ -	p-MeO-C ₆ H ₄ -	3S,4R	t. t=115-116°C
1AK	H	CH ₃ CH ₂ -	4-NO ₂ - C ₆ H ₄ -	4-MeO-C ₆ H ₄ -	3R,4R	t. t=101-102°C
1AL	H	CH ₃ CH ₂ -	4-MeO- C ₆ H ₄ -	4-MeO-C ₆ H ₄ -	3S,4S	t. t=96-103°C

1CJ	(CH ₃) ₂ -N-	H	4-MeO-C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ -	cis	t. t=115-117°C
1CK	C ₆ H ₅ -	CH ₃ CH ₂ -	4-MeO-C ₆ H ₄ -	4-MeO-C ₆ H ₄ -	trans	t. t=56-58°C
1CL	C ₁₀ H ₂₁ -	H	4-MeO-C ₆ H ₄ -	4-MeO-C ₆ H ₄ -	cis	elem. anal.: vyř. C=76.56, H=8.80, N=3.31; žlt.: C=76.60, H=8.77, N=3.48

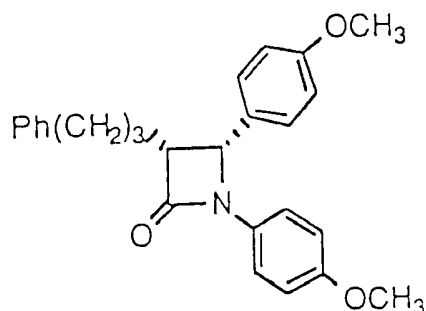
Príklad 2



Krok 1: Pridá sa 39,1 ml (117,2 mmol) etylmagnéziumbromidu k roztoku 31,00 g (97,6 mmol) (-)-10-(diizorpopylsulfónamid)izobroneolu (pozri Oppolzer a kol.: Tet. Lett., 25 (1984), p. 5885) v 370 ml THF. Zmes sa mieša pri teplote 0 °C počas pol hodiny a potom pri teplote miestnosti počas pol hodiny. K tejto reakčnej zmesi sa pri teplote 0 °C pridá 37,74 ml (39,67 g, 117,2 mmol) anhydridu kyseliny 5-fenylvalérovej a zmes sa mieša pri teplote miestnosti celú noc. Reakčná zmes sa potom naleje do jedného litra polonasýteného hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje sa dvakrát dávkami hexánu po 800 ml. Spojené hexánové vrstvy sa sušia pomocou síranu sodného a koncentrujú sa pri veľmi nízkom tlaku (vákuum). Chromatografuje sa zvyšok (57,35 g) v troch dávkach nad 800 g SiO₂ eluovaním 2%ným etylacetátom-CH₂Cl₂, pričom sa získa žiadaný ester (42,07 g, 90,2 %), FAB MS: (M + 1) 479.

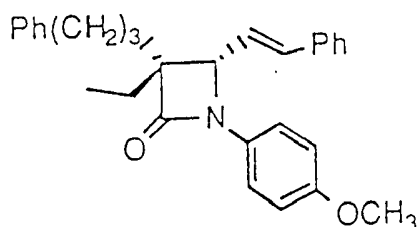
Krok 2: Použitím spôsobu, podobného ako v Príklade 1, sa spracuje ester s Kroku 1, éterová vrstva sa premyje 200 ml 1N vodnej HCl, suší sa pomocou MgSO₄ a koncentruje sa pri veľmi nízkom tlaku (vákuum). Chromatografuje sa zvyšok nad 1 kg SiO₂, eluuje sa 20%ným etylacetátom-hexánom, čím sa získa 24,19 g (79 %) regenerovaného alkoholu a 25,66 (66 %) v titule uvedeného beta-laktámu. Tento laktám môže byť ďalej obohatený chromatograficky nad ChirecelTM OD kolónou (Diacel Chemical Industries, Ltd., Fort Lee, NJ), eluovaním 10%nými izopropanol-hexánmi. Kryštalizáciou sa získa enantiomericke čistá (3S, 4S) zlúčenina z éter-hexánu ako pevná biela látka t.t. = 84 - 85 °C [α]_D²⁵ = -98,0 ° (MeOH).

Použitím podobného spôsobu sa tiež pripraví táto enantiomericke čistá (3R, 4R) zlúčenina (Príklady 2A):



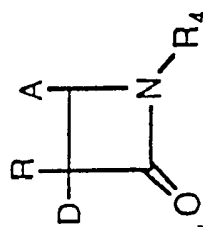
(t.t. = 84 - 85 °C; FAB MS: (M + 1) 402,2; $[\alpha]_D^{25} = +98,0$ °C (MeOH)).

Príklad 3



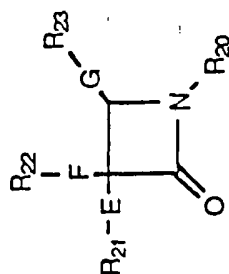
Prípraví sa čerstvý roztok lítiumizopropylcyklohexylamidu (LICA) rozpustením 0,68 ml (0,58 g, 4,11 mmol) izopropylcyklohexylamínu v 20 ml THF pri -78 °C pod dusíkom. Pridá sa 2,58 ml (4,03 mmol) n-butyllítia (1,6M, od Aldriche Milwaukee, WI) a mieša sa pri teplote -78 °C počas jednej hodiny. Pridá sa 1,04 g (2,61 mmol) zlúčeniny z Príkladu 1K v 5 ml bezvodého THF. Po dvoch hodinách pri teplote -78 °C sa pridá 2,8 ml (2,89 g, 16 mmol) hexametylfosforečnan triamid a potom nasleduje 0,33 ml (641 mg, 4,11 mmol) etyljodidu pri teplote -78 °C. Reakčná zmes sa mieša cez celú noc pri teplote miestnosti. Potom sa reakčná zmes rýchlo ochladí 40 ml 1N vodnej HCl a extrahuje sa dvakrát dávkami CH₂Cl₂ s objemom vždy 50 ml. Spojené vrstvy CH₂Cl₂ sa postupne premývajú 50 ml 1N vodnou HCl a 50 ml Na₂SO₃. Ďalej sa sušia nad MgSO₄ a koncentrujú pri veľmi nízkom tlaku (vákuum). Chromatografuje sa zvyšok nad 40 g SiO₂, eluuje sa 20%ným acetátom-hexánom. Získa sa 0,95 g (83 %) zlúčeniny, uvedenej v titule, ako bezfarebný olej, FAB MS : (M + 1) 426,4.

Použitím podobného spôsobu boli tiež pripravené nasledujúce zlúčeniny, uvedené v Tabuľke 5 a 5A:



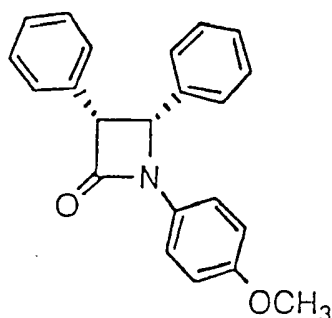
Po- kus	D	R	A	Relatív- ná kon- jugácia	R ₄	Dáta
3A	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	CH ₃ CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	3S,4S	p-MeO-C ₆ H ₄ -	t. t.=103.0-103.5°C
3B	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	3R,4S	p-MeO-C ₆ H ₄ -	FAB MS: (M+1) 448
3C	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	C ₁₀ H ₂₁ -	C ₆ H ₅ -	3S,4R	p-MeO-C ₆ H ₄ -	CI MS: (M+1) 512
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 -	t. t.=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 -	t. t.=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 -	t. t.=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 -	t. t.=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 -	t. t.=100.0-100.5°C
3I	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₂ -	CH ₃ -	C ₆ H ₅ -	3R,4S	p-MeO-C ₆ H ₄ -	t. t.=130-131°C

Po- kus	D	R	A	Relatív- ná kon- jugácia	R ₄	Dáta
3J	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	CH ₃ -	C ₆ H ₅ -	3S,4S	p-MeO-C ₆ H ₄ -	t. t.=88-89°C
3K	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₄ -	CH ₃ -	C ₆ H ₅ -	3S,4S	p-MeO-C ₆ H ₄ -	t. t.=109-110°C
3L	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₄ -	CH ₃ CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	3S,4S	p-MeO-C ₆ H ₄ -	t. t.=95-96°C
3M	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	CH ₃ CH ₂ -	p-MeO-C ₆ H ₄ -	3R,4S	p-MeO-C ₆ H ₄ -	FAB MS: (M+1) 430.4
3N	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	C ₆ H ₄ - (CH ₂) ₃ -	C ₆ H ₅ -CH=CH-	racemic	p-MeO-C ₆ H ₄ -	FAB MS: (M+1) 516.4
3O	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	CH ₃ CH ₂ -	p-MeO-C ₆ H ₄ -	3S,4S	p-MeO-C ₆ H ₄ -	FAB MS: (M+1) 430.4



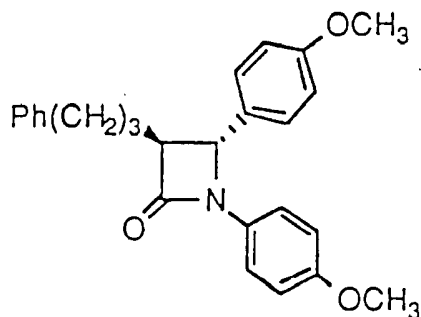
Po- kus	R ₂₁ -E-	R ₂₂ -F-	R ₂₃ -G-	Relatívna konjugácia	R ₂₀	Dáta
3Q	C ₁₀ H ₂₁ -	CH ₃ CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	3S,4S	p-MeO-C ₆ H ₄ -	t. t. = 47.5-48.5°C
3R	C ₁₀ H ₂₁ -	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	3R,4S	p-MeO-C ₆ H ₄ -	t. t. = 103.0-103.5°C
3T	C ₁₀ H ₂₁ -	CH ₃ CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	3R,4R	p-MeO-C ₆ H ₄ -	t. t. = 48.0-49.5°C
3U	C ₁₀ H ₂₁ -	C ₆ H ₅ - (CH ₂) ₃ -	C ₆ H ₅ -	3R,4R	p-MeO-C ₆ H ₄ -	CI 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 -	CI 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 -	t. t. = 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 -	EI MS: (M ⁺) 425
3Y	C ₁₀ H ₂₁ -	CH ₃ -	C ₆ H ₅ -	3S,4S	p-MeO-C ₆ H ₄ -	= 96-97°C

Príklad 4



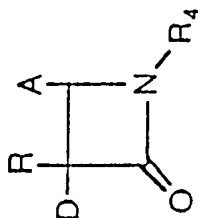
K roztoku 1,22 ml (0,32 mmol) LDA (1,5M, od Aldriche, Milwaukee, WI) v 0,5 ml bezvodého THF sa pri teplote -78°C pod atmosférou dusíka pridá 100 mg (0,30 mmol) trans-beta-laktám z Príkladu 1V v 2 ml bezvodého THF. Reakčná zmes sa mieša pri teplote -78°C počas 5 minút a potom sa rýchle ochladí na nízku teplotu pomocou 0,3 ml kyseliny octovej. Reakčná zmes sa rozdelí medzi 30 ml etylacetátu a 20 ml vody. Organická vrstva sa premyje 20 ml 10%ného vodného roztoku NaHCO_3 , suší sa nad MgSO_4 a koncentruje sa pri veľmi nízkom tlaku (vákuum). Získa sa 98 mg olejovitej bielej pevnej látky. Chromatografuje sa zvyšok nad SiO_2 , eluuje sa 20%ným etylacetátom-hexánom, čím sa získa 26 mg cis-beta-laktámu ako pevná biela látka, t.t. = $141,3 - 142,3^{\circ}\text{C}$.

Príklad 5

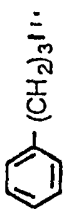
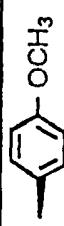
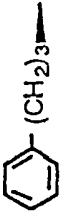
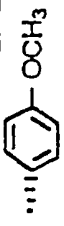
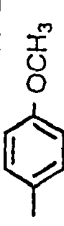
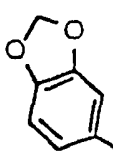


Rozpustí sa 32,05 g (79,8 mmol) racemického cis-beta-laktámu z Príkladu 1 v 500 ml THF. Pridá sa 1,79 g (16,0 mmol) terc.butoxidu draselného a mieša sa pri teplote 0°C počas 1,5 hodiny. Zmes sa rozdelí medzi 600 ml 1N vodnej HCl a 1,2 litre éteru. Vodná vrstva sa extrahuje 400 ml éteru. Éterové vrstvy sa spoja, sušia sa nad MgSO_4 a koncentrujú sa pri veľmi nízkom tlaku (vákuum). Získa sa 32,0 g zmesi cis- a trans-beta-laktámov (2,7 : 1). Čistý trans-beta-laktám sa izoluje pomocou silikagelovej HPLC chromatografie, eluuje sa 10%ným acetátom-hexánom. Kryštalizáciou z etylacetátu-hexánu sa získejú kryštaly, t.t. = $96,0 - 97,5^{\circ}\text{C}$.

Použitím podobného spôsobu ako Príklade 5 sa získajú nasledujúce zlúčeniny, uvedené v Tabuľke 6 a 6A:

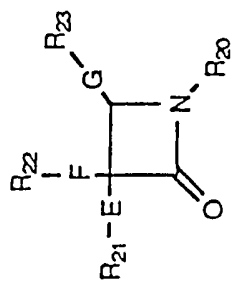


Pokus	D	R	A	Relatív- ná kon- figurácia	R ₄	Dáta
5B	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	3S,4R	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	FAB MS (M+1)=402.2
5C	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	3-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	jediný enantiomer	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	t. t = 109.5-110.0°C
5D	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans	4-F-C ₆ H ₄ -	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 -	element. analýza: vypočít. C=77.78, H=6.78, N=3.49; zist.: C=77.75, H=6.70, N=3.60
5G	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans	4-Cl-C ₆ H ₄ -	CIMS (M+1)=406
5H	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans	4-(CH ₃ CH ₂ -O)- C ₆ H ₄ -	element. analýza: vypočít.: C=78.04, H=7.04, N=3.37; zist.: C=78.01, H=7.03, N=3.47

5I	$\text{C}_6\text{H}_5-(\text{CH}_2)_3-$	H	$4-\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-$	trans	$4-\text{CH}_3\text{S}-\text{C}_6\text{H}_4-$	element. analýza: vypočít.: C=74.79, H=6.52, N=3.35; zist.: C=74.74, H=6.44, N=3.48
5J	$\text{C}_6\text{H}_5-(\text{CH}_2)_3-$	H	$4-\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-$	trans	$4-\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4-$	element. analýza: vypočít.: C=81.01, H=7.06, N=3.63; zist.: C=81.25, H=7.09, N=3.75
5K	$\text{C}_6\text{H}_5-(\text{CH}_2)_3-$	H	$4-\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-$	trans	$4-(\text{C}_6\text{H}_5\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-$	element. analýza: vypočít.: C=80.32, H=6.31, N=3.02; zist.: C=80.36, H=6.29, N=3.16
5L		H		trans opticky čistý	C_6H_5-	t. t = 74-75°C $[\alpha]_D^{25} = -7.6^\circ$
5M		H		trans opticky čistý	C_6H_5-	t. t = 74-75°C $[\alpha]_D^{25} = -7.5^\circ$
5P	$\text{C}_6\text{H}_5-(\text{CH}_2)_3-$	H		trans	$4-\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-$	t. t = 70.5-71.5°C
5Q	$\text{C}_6\text{H}_5-(\text{CH}_2)_3-$	H		trans	$4-\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-$	t. t = 79.5-81.0°C

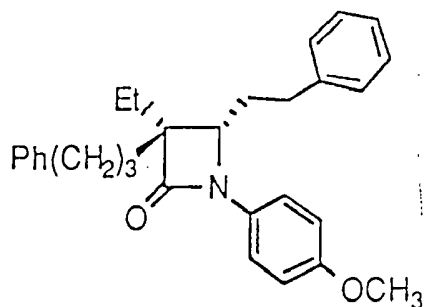
5R	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	$4-CH_3-C_6H_4-$	trans	$4-CH_3O-C_6H_4-$	t. t.=74.5-77.0°C
5S	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	$4-(CH_3CH_2-O)-C_6H_4-$	trans	$4-CH_3O-C_6H_4-$	t. t.=85-87°C
5T	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	$4-(C_6H_5-CH_2-O)-C_6H_4-$	trans	$4-CH_3O-C_6H_4-$	t. t.=111-112°C
5U	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	$4-(CH_2=CH-CH_2-O)-C_6H_4-$	trans	$4-CH_3O-C_6H_4-$	t. t.=75.5-77.0°C
5V	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	$4-(C_6H_5-O)-C_6H_4-$	trans	$4-CH_3O-C_6H_4-$	t. t.=103.5-105.5°C
5W	$C_6H_5-(CH_2)_2-$	H	$4-CH_3O-C_6H_4-$	trans	$4-CH_3O-C_6H_4-$	t. t.=75-77°C
5X	$C_6H_5-O-(CH_2)_2-$	H	$4-CH_3O-C_6H_4-$	trans	$4-CH_3O-C_6H_4-$	t. t.=122-123°C
5Y	$C_6H_5-(CH_2)_6-$	H	$4-CH_3O-C_6H_4-$	trans	$4-CH_3O-C_6H_4-$	element. analýza : vypočít. : C=78.52, H=7.50, N=3.16; zist. : 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	$4-CH_3O-C_6H_4-$	element. analýza : vypočít. : C=74.42, H=6.25, N=3.47; zist. : 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	$4-MeO-C_6H_4-$	element. analýza : vypočít. : C=71.25, H=5.74, N=3.32; zist. : C=71.34, H=5.73, N=3.43

5AB	$C_6H_5-(CH_2)_4-$	H	$4-CH_3O-C_6H_4-$	trans	$4-MeO-C_6H_4-$	element. analýza : vypočít. ; C=78.04, H=7.03, N=3.37; zist. ; C=77.90, H=6.94, N=3.51
-----	--------------------	---	-------------------	-------	-----------------	--



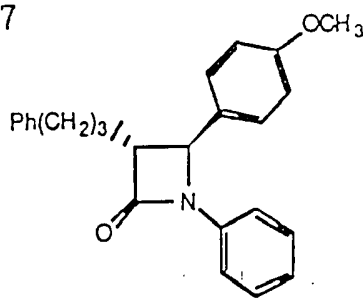
Pokus	$R_{21}-E-$	$R_{22}-F-$	$R_{23}-G-$	Relatívna konfigurácia	R_{20}	Dáta
5A	$(CH_3)_2CH-$	H	C_6H_5-	3S,4R	$4-MeO-C_6H_4-$	t. t. = 113-115°C
5N	$C_6H_5-(CH_2)_2-N(CH_3)-$	H	$4-CH_3O-C_6H_4-$	trans	C_6H_5-	t. t. = 122-123°C

Príklad 6



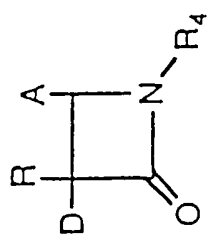
Rozpustí sa 200mg (0,47 mmol) beta-laktámu z Príkladu 3G v 4 ml EtOAc a pridá sa 10 ml 10%ného Pd/C. Potom sa hydrogenizuje pri tlaku 1 atm počas 4 hodín. Reakčná zmes sa filtruje cez Celite a koncentruje sa. Zvyšok sa chromatografuje nad SiO_2 , eluuje 20%ným EtOAc-hexánom. Získa sa 188 mg (94 %) beta-laktámu, uvedeného v titule, ako bezfarebný olej, CI MS: (M + 1) 428,1.

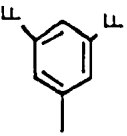
Príklad 7

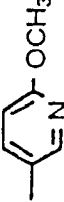
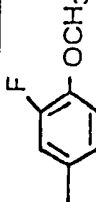
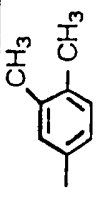
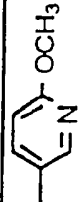
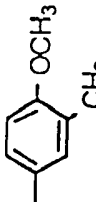


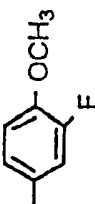
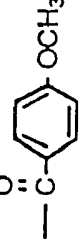
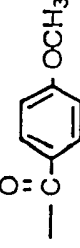
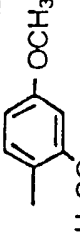
K refluxovanému roztoku 4,33 g (0,0205 mol) N-(4-methoxybenzylidín)-anilínu a 7,6 g (0,0410 mol) tributylamínu v 40 ml heptánu sa po dávkach pridá roztok 4,03 g (0,0205 mol) 5-fenylvaleroylchloridu v 15 ml heptánu počas dvoch hodín, roztok sa potom refluxuje počas ďalších štyroch hodín. Odparí sa rozpúšťadlo a zvyšok sa prevedie do 150 ml EtOAc. Ďalej sa premyje 1N HCl (2 x 30 ml), nasýteným NaHCO_3 (1 x 30 ml) a soľankou (1 x 30 ml), potom sa suší nad MgSO_4 a po odparení sa získa 7,69 g polotuhej látky. Rekryštalizáciou z 15%ného EtOAc v hexáne sa získa 3,08 g zlúčeniny, uvedenej v titule, t.t. = 75 - 76 °C. Ďalších 2,31 g sa získa z materských lúhov chromatograficky (silikagél, 5 % etylacetátu v hexáne) a rekryštalizáciou.

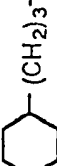
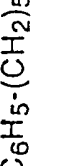
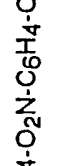
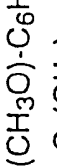
Použitím spôsobu, podobného ako Príklade 7, sa dajú pripraviť zlúčeniny, ktoré sú uvedené v nasledujúcej Tabuľke 7 a 7A:

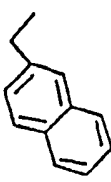
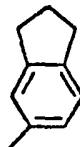
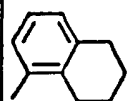


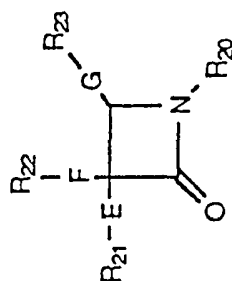
Pokus	D	R	A	Relatív- ná kon- figurácia	R ₄	Dáta
7A	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans	4-(CH ₃ CH ₂ OC(O))- C ₆ H ₄ -	t. t.=75-77°C
7B	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans	3-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	element. analýza : vypočít.: C=72.10, H=5.81, N=6.73; získ. : C=72.46, H=5.91, N=6.54
7C	C 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 -	t. t.=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 -	t. t.=79-81°C
7E	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans		element. analýza : vypočít.: C=73.69, H=5.69, N=3.44; získ. : 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		t. t.=103-104°C
7G	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans	4-(CH ₃ C(O))- C ₆ H ₄ -	element. analyz.: vypočet.: C=78.42, H=6.58, N=3.39; získ.: C=78.08, H=6.51, N=3.40
7H	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans		t. t.=90-92°C
7I	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans		t. t.=129-130°C
7M	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-((CH ₃) ₂ CH-O)- C ₆ H ₄ -	trans	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	t. t.=96.5-97.5°C
7O	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H		trans	C ₆ H ₅ -	t. t.=89-91°C
7P	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-(CH ₃ (CH ₂) ₂ -O)- C ₆ H ₄ -	trans	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	t. t.=92.5-93.5°C
7Q	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H		trans	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	EIMS (M)=415
7R	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-(CH ₃ OC(O))-C ₆ H ₄ -	trans	C ₆ H ₅ -	t. t.=84-85°C

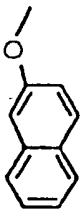
7S	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H		trans	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	EIMS (M)=420
7T	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-(CH ₃ OCH ₂ O)-C ₆ H ₄ -	trans	C ₆ H ₅ -	CIMS (M+1)=402
7U	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-(((CH ₃) ₂ N)-C ₆ H ₄ -	trans	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	t. t.=96.5-97.5°C
7V	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H		trans	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	EIMS (M)=429
7W	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H		cis	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	EIMS (M)=429
7X	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H		trans	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	EIMS (M)=431
7Y	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-(CH ₃ CH ₂ O)-C ₆ H ₄ -	trans	C ₆ H ₅ -	t. t.=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 -	t. t.=136.5-137.0°C
7AA	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans	4-1-C ₆ H ₄ -	t. t.=96.5-97.5°C
7AB	C ₆ H 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 -	t. t.=79-82°C
7AE	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₂ -O-	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	cis	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	t. t.=149-150°C

7AI		H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	element. analýza : vypočít. : C=78.17, H=6.31, N=3.51; zist. : 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 -	t. t.=105-106°C
7AM		H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	element. analýza : vypočít. : C=78.29, H=7.27, N=3.26; zist. : C=78.37, H=7.26, N=3.41
7AN		H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans	C ₆ H ₅ -	t. t.=54-56°C
7AO		H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans	C ₆ H ₅ -	t. t.=55-57°C
7AP		H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans	C ₆ H ₅ -	element. analýza : vypočít. : C=74.42, H=6.25, N=3.47; zist. : C=74.13, H=6.03, N=3.26

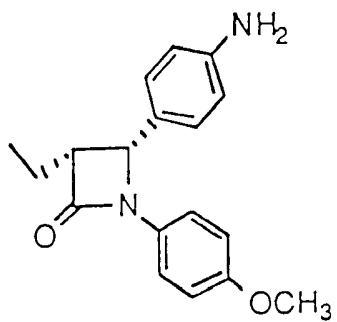
7AQ		H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	cis	C ₆ H ₅ -	¹ H NMR (CDCl ₃) 7.97-7.78 (m, 2H); 7.69 (d, J=8Hz, 1H); 7.45-7.69 (m, 10H); 6.90 (d, J=8Hz, 2H); 6.63 (d, J= 8Hz, 1H); 5.17(d, J=6Hz, 1H); 4.15-4.0 (m, 1H); 3.82 (s, 2H); 3.5 (dd, J=6, 14Hz, 1H); 2.96(dd, J=9, 14Hz, 1H)
7AR	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans		t. t = 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 O-C ₆ H ₄ -	trans		t. t = 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 -	t. t = 105-106°C



Pokus	R ₂₁ -E-	R ₂₂ -F-	R ₂₃ -G-	Relatívna konfigurácia	R ₂₀	Dáta
7J	CH ₃ O-C(O)- CH=C(CH ₃)- NH-	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	cis	C ₆ H ₅ -	t. t.=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 -	t. t.=120-123°C
7L		H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	cis	C ₆ H ₅ -	t. t.=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 -	t. t.=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 -	t. t.=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 -	t. t.=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 -	t. t.=108-110°C

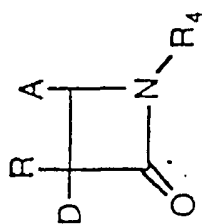
7AG	$C_{10}H_{21}$	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	element. analýza : vypočít. : C=76.56, H=8.80, N=3.31; zist. : C=76.37, H=8.90, N=3.46
7AH	$C_6H_5-CH_2-$	C_6H_5-	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	cis	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	t. t. = 114-117°C
7AL		H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	cis	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	element. analýza : vypočít. : C=76.22, H=5.45, N=3.29; zist. : C=76.00, H=5.46, N=3.39

Príklad 8

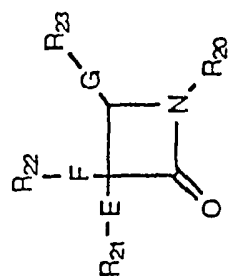


Zmes 981 mg (3,01 mmol) cis-beta-laktámu z Príkladu 1 AK uvedeného vyššie a 200 mg 10%ného paládia na aktívnom uhlí v 10 ml etylacetátu sa mieša pod tlakom 1 atm pod plyným vodíkom pri teplote miestnosti počas 24 hodín. Potom sa reakčná zmes filtruje cez Celite pri veľmi nízkom tlaku (vákuum). Zvyšok sa chromatografuje nad 50 g SiO₂, eluuje 40%ným etylacetátom-hexánom. Získa sa 818 mg (92 %) zlúčeniny, uvedenej v titule, ako žltá pevná látka, t.t. = 142 - 142,5 °C.

Použitím podobného spôsobu sa dajú pripraviť nasledujúce zlúčeniny, uvedené v Tabuľke 8 a 8A, a použitím konvenčných spôsobov môžu byť chránené aminoskupiny zlúčeniny 8A a aminoskupiny zlúčeniny 8B pomocou terc.butoxykarbonylovej (BOC) skupiny. Takto sa získajú zlúčeniny 8G, resp. 8H:

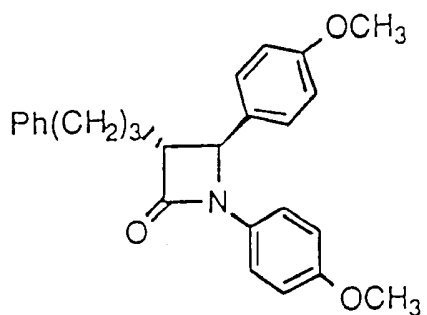


Pokus	D	R	A	Relatív- ná kon- figurácia	R ₄	Dáta
8B	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-NH ₂ -C ₆ H ₄ -	cis	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	t. t.=138.5-139.5°C
8C	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-NH ₂ -C ₆ H ₄ -	trans	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	FAB MS (M+1)=387.1
8D	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans	3-NH ₂ -C ₆ H ₄ -	t. t.=46-48°C
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 -	t. t.=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 -	t. t.=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 -	CI MS:(M+1)=487



Pokus	R ₂₁ -E-	R ₂₂ -F-	R ₂₃ -G-	Relatívna konfigurácia	R ₂₀	Dáta
8A	CH ₃ CH ₂ -	H	4-NH ₂ -C ₆ H ₄ -	3S,4R	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	t. t = 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 -	CI MS:(M+1)=397

Príklad 9



Krok 1: Spojí sa kyselina 5-fenylvalerová (89,9 g, 0,504 mol) a tionylchlorid (89,3 ml, 1,225 mol), zahreje sa na teplotu 70 °C a varí sa pod spätným chladičom počas jednej hodiny. Vákuovo sa destiluje prebytok tionylchloridu a pridá sa 200 ml bezvodého toluénu k získanému zvyšku. Opäť sa vákuovo destiluje, potom sa pridá 188 ml bezvodého THF k surovému 5-fenylvaleroylchloridu a výsledný roztok sa použije priamo pre nasledujúci krok.

Krok 2: Spojí sa 76 g (0,4289 mol) R-(+)-4-benzyloxazolín a 1,3 l bezvodého THF pod dusíkovou atmosférou. Výsledný roztok sa ochladí na teplotu -78 °C a pridá sa 278 ml 1,6M roztoku n-butyllítia v hexáne počas 30 až 40 minút. Reakčná zmes sa mieša ďalších 30 minút, potom sa pridá roztok z Kroku 1 počas 45 minút. Zmes sa ohreje na teplotu 0 °C a mieša sa počas jednej hodiny. Reakčná zmes sa rýchlo ochladí pridaním 673,6 ml K₂CO₃ (1M vodný roztok) a mieša sa jednu hodinu. Pri veľmi nízkom tlaku (vákuum) sa oddestiluje THF pri teplote 30 až 53 °C. Zvyšok sa zriedi 1 l vody a extrahuje sa 3 x 800 ml CH₂Cl₂. Organické vrstvy sa spoja a premyjú sa 800 ml vody, potom 800 ml solanky. Bezvodé organické vrstvy sa extrahujú MgSO₄, filtrujú, potom sa koncentrujú pri veľmi nízkom tlaku, pričom sa získa olej. Tento olej sa rozpustí v 200 ml hexánu, potom sa oddestiluje hexán pri veľmi nízkom tlaku (vákuum). Spracovanie hexánom sa opakuje ešte dvakrát, potom sa olej rozpustí v 1,7 ml CH₂Cl₂. Výsledný roztok sa použije priamo pre ďalší krok.

Krok 3: Roztok z Kroku 2 sa ochladí na teplotu -5 °C pod dusíkovou atmosférou. Pridá sa 129,8 ml di-n-butyloboritanového esteru kyseliny trifluórmétánsulfónovej a reakčná zmes sa mieša, pričom sa teplota udržiava na -6 až -3 °C.

Po pridaní nasleduje miešanie počas 10 minút, potom sa pridá 97,12 ml diizopropyletylamínu, opäť pri teplote -6°C až -3°C . Opäť nasleduje miešanie zmesi a to pri teplote 0°C počas 30 minút, potom sa zmes ochladí na teplotu -78°C a mieša sa počas 30 minút. Pridá sa 57,4 ml p-anizaldehyd a reakčná zmes sa mieša pri teplote -78°C počas 30 minút, potom pri teplote 0°C počas jednej hodiny. Potom sa teplota udržiava na 0°C až 5°C , reakčná zmes sa rýchlo ochladí pridaním 688,2 ml tlmivého roztoku pH 7 (68 g KH_2PO_4 , 12 g NaOH a 800 ml vody), potom sa pridá 473 ml 30%ného H_2O_2 a výsledná zmes sa mieša pri teplote 0°C počas jednej hodiny. Reakčná zmes sa extrahuje 3 x 600 ml zmesi hexánu a etylacetátu (1 : 1), spoja sa organické extrakty a premyjú sa 800 ml nasýteného NaHCO_3 (vodný), potom 800 ml solanky. Bezvodé organické extrakty sa sušia nad NaSO_4 , filtrujú sa a odparia na oleji. Kryštalizáciou oleja zo zmesi hexánu a etylacetátu (1 : 1) sa získa 176 g produktu ako bielej pevnej látky.

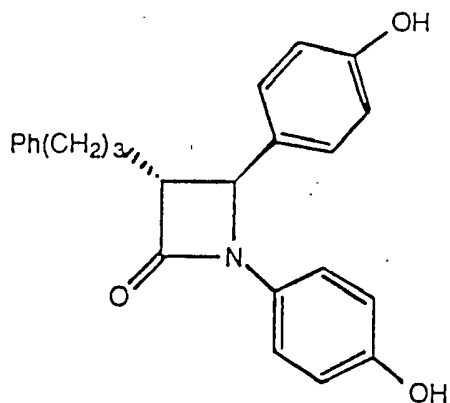
Krok 4: Spojí sa produkt Kroku 3 (170 g, 0,36 mol), 1595 ml THF a 400 ml vody, zmes sa mieša a ochladzuje sa na 3°C . K zmesi sa počas 15 minút pridá 228 ml (2,156 mol) 30%ného H_2O_2 , potom sa pridá roztok LiOH (36,2 g, 0,862 mol) v 400 ml vody počas 30 minút. Reakčná zmes sa mieša pri teplote 0°C počas 3 hodín. Pridá sa roztok 272 g sulfitu sodného v 850 ml vody počas 70 minút, teplota sa udržiava pod 27°C . Rozpúšťadlo sa koncentruje pri veľmi nízkom tlaku (vákuum) a pridá sa 7 l vody. Extrahuje sa 4 x 1,7 l toluénu. Vodná vrstva sa okyslí na pH 2,4 pomocou 3N-HCl. Extrahuje sa jednou dávkou 2,6 l a dvoma 1,7 l etylacetátu. Spojené etylacetátové extrakty sa premyjú solankou, sušia nad NaSO_4 , filtrujú, potom odparia; získa sa 112 g produktu ako biela pevná látka.

Krok 5: Spojí sa produkt Kroku 4 (19,47 g, 62 mmol), 400 ml acetonitrilu, 9,49 g (62 mmol) 1-hydroxybenzotriazolu (HOBT), 22,91 g (186 mmol) p-anizidínu a 14,05 g (68,2 mmol) dicyklohexylkarbodiimidu (DCC). Reakčná zmes sa mieša pri teplote 40°C počas 4 hodín a pomocou TLC (6 : 4 hexán/etylacetát) sa sleduje spotreba východiskovej látky.

Reakčná zmes sa koncentruje na 1/3 svojho objemu a rozdelí sa medzi 300 ml vody a 300 ml etylacetátu. Organická vrstva sa filtruje, potom sa premyje 200 ml 1N-HCl, potom dvomi dávkami nasýteného roztoku NaHCO_3 s objemom 100 ml a dvomi dávkami solanky s objemom 100 ml. Organická vrstva sa suší nad NaSO_4 a po koncentrovaní sa získa 24 g produktu ako pevná hnedá látka.

Krok 6: Spojí sa produkt Kroku 5 (115 g, 0,2745 mol) a 2,3 l THF pod dusíkovou atmosférou. Ochladí sa na teplotu -70°C . Reakčná zmes sa mieša pri pridávaní roztoku 137 ml (0,551 mol) tri-n-butylfosfínu v 113 ml THF a ďalej 163 ml (1,03 mol) dietylazodiakrboxylátu (DEAD) počas 2 hodín. Nasleduje ohriatie reakčnej zmesi na teplotu miestnosti a miešanie cez celú noc. Potom sa odstráni rozpúšťadlo pri veľmi nízkom tlaku (vákuum). Vzniknutý zvyšok sa filtruje cez silikagélovú fritu. Ako elučné činidlo sa použije zmes CH_2Cl_2 s hexánom a etylacetátom v pomere 70 : 24 : 6. Rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa čistí pomocou preparatívnej HPLC (silikagél, 15%ný etylacetát v hexáne). Získa sa 88 g (3R, 4S) enantiomericky čistenej zlúčeniny, uvedenej v titule, $[\alpha]_D^{25} = -19,3^\circ$ (MeOH).

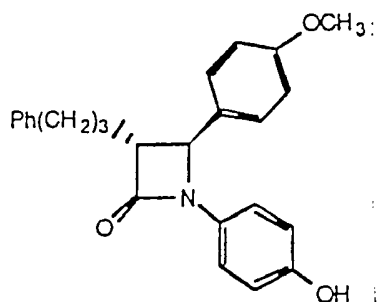
Príklad 10



Zlúčenina z Príkladu 7 AU (0,686 g, 0,0012 mol) sa rozpustí v zmesi etanolu a etylacetátu v pomere 1 : 1 a hydrogenizuje sa nad 0,70 g 10%nej platiny na aktívnom uhlí pri tlaku 344,75 kPa počas 16 hodín. Výsledný produkt sa chromatografuje (silikagél, hexán : etylacetát = 80 : 20). Získa sa 0,432 g zlúčeniny, uvedenej v titule, t.t. = $160 - 161^\circ\text{C}$.

Použitím v podstate toho istého postupu sa pripraví táto zlúčenina v Príklade 10A:

Príklad 10A

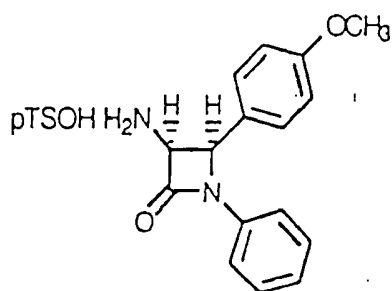


Elementárna analýza, počítané
pre $C_{25}H_{25}NO_3$:

C - 77,49, H - 6,50, N - 3,61,
Zistené:

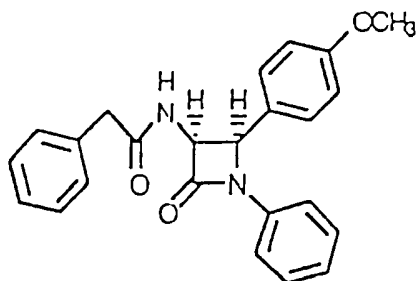
C - 77,47, H - 6,46, N - 3,74.

Príklad 11



Banka sa naplní zlúčeninou z Príkladu 7J (27 g, 73,6 mol), acetónom (0,6 l), vodou (1,3 ml, 73 mmol) a monohydrátom kyseliny p-toluénsulfónovej (15,4 g, 81,1 mmol). Tento roztok sa mieša pri teplote 22 °C počas 5,5 hodiny a produkt sa z neho oddelí filtráciou (34,1 g). Zlúčenina, uvedená v titule, sa získa rekryštalizáciou z metanolu, a to 26,0 g (79%ný výťažok), t.t. = 200 - 202 °C.

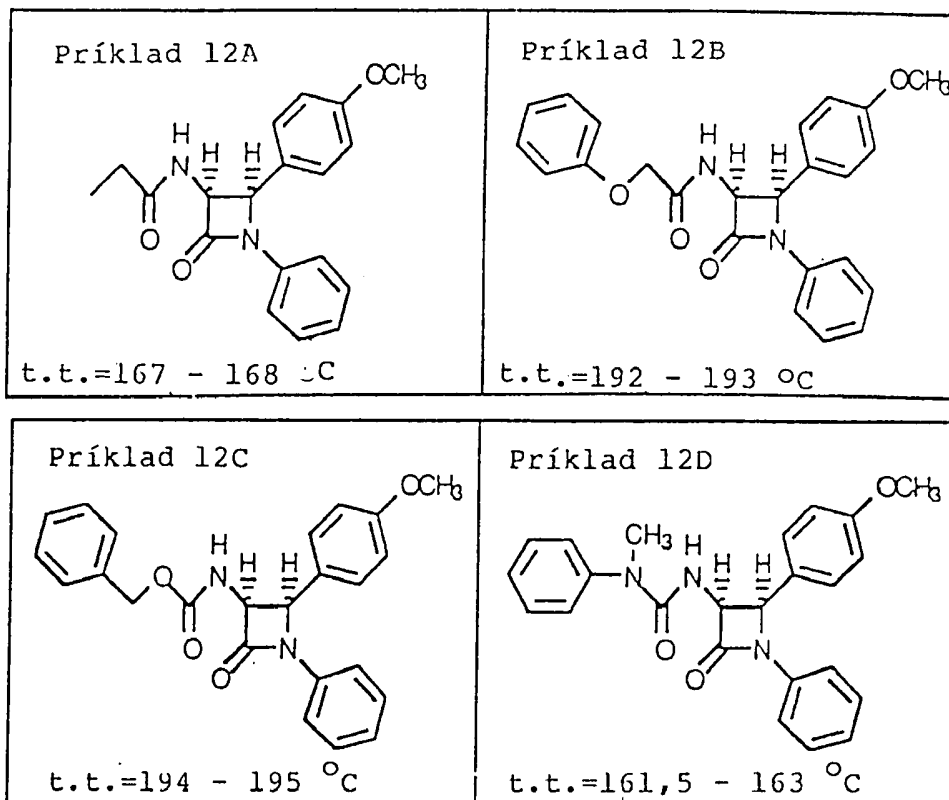
Príklad 12



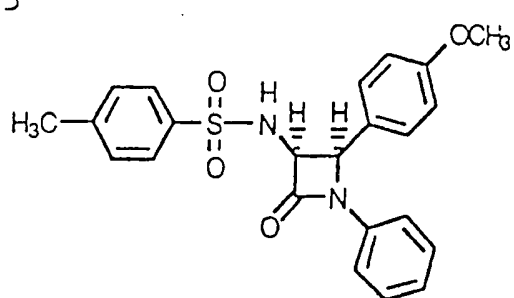
K roztoku produktu z Príkladu 11 (0,60 g, 1,36 mmol), trietylamínu (0,14 g, 1,4 mmol) v CH_2Cl_2 (2 ml) sa prikvapáva fenylacetylchlorid (0,310 g, 2,0 mmol) počas pol hodiny. Po piatich hodinách sa reakčná zmes koncentruje vysušením a zvyšok sa čistí chromatograficky (oxid kremičitý, he-

xén : etylacetát = 2 : 1). Získa sa 0,27 g (51% výťažok) zlúčeniny, uvedenej v titule, t.t. = 217 - 218 °C.

Použitím v podstate rovnakého spôsobu sa dajú pripraviť tieto zlúčeniny:

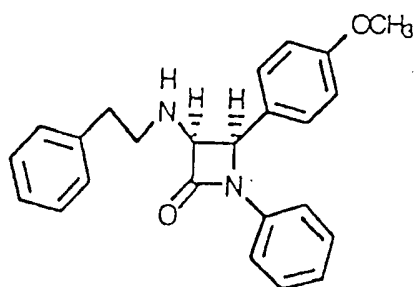


Príklad 13



K dvojfázovej zmesi produktu z Príkladu 11 (0,80 g, 1,8 mmol), CH_2Cl_2 (15 ml) a 30%ného vodného roztoku tetra-butylamóniumhydroxidu (2,36 ml, 3,64 mmol) sa pridá p-toluénsulfonylchlorid 90,515 g, 2,7 mmol). Po dvoch hodinách sa reakčná zmes premyje raz 1N-HCl, dvakrát vodou a organická vrstva sa suší nad MgSO_4 . Koncentráciou, následovanou rekryštalizáciou z etylacetátu, sa získa 0,38 g (50% výťažok) zlúčeniny, uvedenej v titule, t.t. = 204 - 205 °C.

Príklad 14

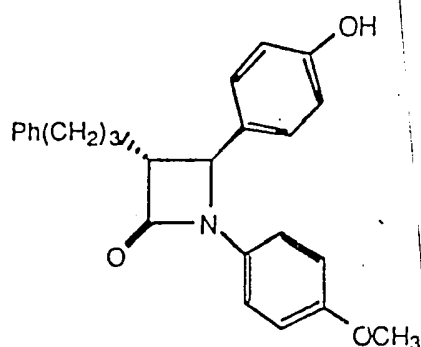


K roztoku z Príkladu 11 (0,8 g, 1,8 mmol), metanolu (20 ml) a trietylamínu (0,19 g, 1,8 mmol) sa pridá fenylacetaldehyd (0,44 g, 3,6 mmol). Po uplynutí štvrťhodiny sa pridá k reakčnej zmesi NaBH_3CN (0,172 g, 2,7 mmol) a ZnCl_2 (0,174 g, 1,3 mmol). Po uplynutí 3,5 hodiny sa reakčná zmes rýchlo ochladí s chloridom amónnym, parciálne sa koncentruje pri veľmi nízkom tlaku (vákuum) a rozpustí sa v CF_2Cl_2 . Organická vrstva sa premyje dvakrát vodou, suší sa a koncentruje. Získa sa surový produkt. Rekryštalizáciou z CH_2Cl_2 sa získa 0,44 g (65%ný výťažok) zlúčeniny, uvedenej v titule, t.t. = 138 - 139,5 °C.

Použitím v podstate rovnakého spôsobu sa pripravila tieto zlúčeniny:

Príklad 14A t.t. = 148 - 149 °C	Príklad 14B t.t. = 179 - 180 °C
Príklad 14C t.t. = 100 - 101 °C	

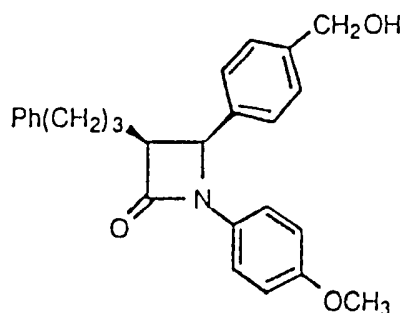
Príklad 15



K roztoku zlúčeniny z Príkladu 1 AS (5,1 g, 9,8 mmol) v THF (25 ml) s teplotou miestnosti sa pridá 49 ml (49 mmol) 1M-tetrabutylamíniumfluoridu (49 ml, 49 mmol, 1M v THF). Reakčná zmes sa mieša cez noc. Pomocou TLC (50 % EtOH/hexán) sa sleduje spotreba východiskových látok. Reakčná zmes sa prevedie do dávkovača a rozdelí sa medzi chlorid amónny a éter, extrakt s éterom. Éterové extrakty sa spoje, premyjú sa vodou a soľankou, sušia sa nad bezvodým Na_2SO_4 , filtrujú a koncentrujú sa na zvyšok. Chromatograficky (SiO_2 , 30 - 40 % EtOAc/hexán) sa získa 3,31 g (84 %) zlúčeniny, uvedenej v titule, t.t. = 91 - 92 °C.

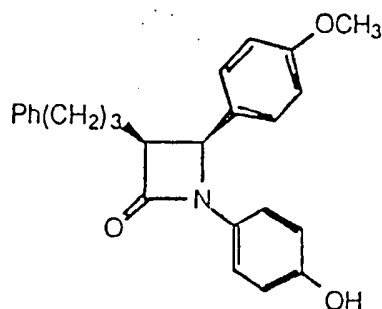
V podstate rovnakým spôsobom sa dajú pripraviť tieto zlúčeniny:

Príklad 15A



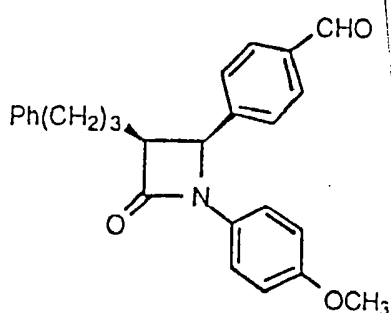
t.t. = 112 - 113 °C

Príklad 15 B



t.t. = 170 - 171 °C

Príklad 16

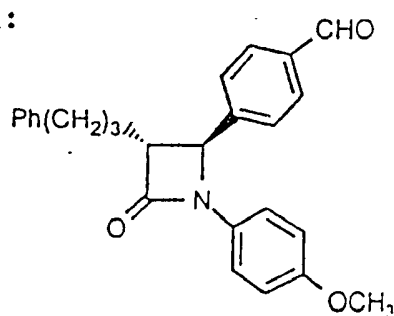


K roztoku produktu z Príkladu 15A (0,20 g, 0,5 mmol)

v CH_2Cl_2 (50 ml) s teplotou miestnosti sa pridá MnO_2 (0,64 g, 7,4 mmol). Zmes sa mieša cez celú noc. Pomocou TLC (20 % EtOAc/hexán) sa sleduje spotreba východiskových látok. Zmes sa filtruje cez celit a filtračný koláč sa premyýva dôkladne CH_2Cl_2 . Koncentrovaním filtrátu sa získa 0,19 g (95 %) zlúčeniny, uvedenej v titule, t.t. = 129 - 130 °C.

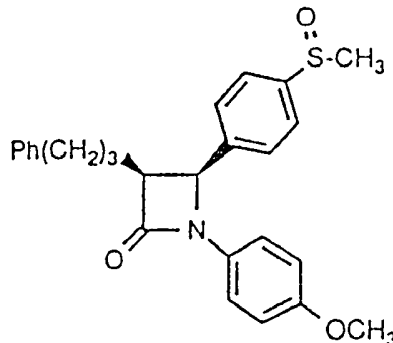
Použitím v podstate rovnakého spôsobu sa dajú pripraviť tieto zlúčeniny:

Príklad 16A:



t.t. = 100 - 101 °C

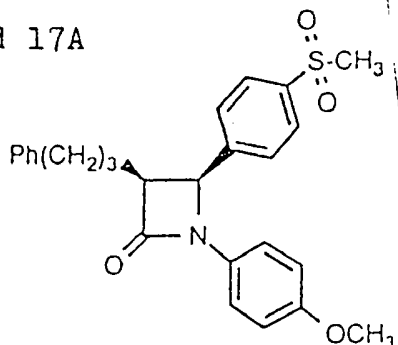
Príklad 17



z roztoku zlúčeniny z Príkladu 1 AU (0,31 g, 0,74 mmol) v CH_2Cl_2 (4 ml) s teplotou miestnosti sa pridá kyselina m-chlórperoxybenzoová (0,16 g, 0,092 mmol). Reakcia sa sleduje pomocou TLC (50 % EtOAc/hexán). Keď sú východiskové látky spotrebované (t.j. za jednu hodinu), pridá sa $\text{Ca}(\text{OH})_2$ (0,1 g, 1,3 mmol). Reakčná zmes sa mieša ďalších 15 minút. Reakčná zmes sa filtruje cez celit a filtračný koláč sa dobre premyje CH_2Cl_2 . Filtrát sa koncentruje na silikagéli, pričom sa použije toľko silikagélu, aby sa získal voľne sypný prášok. Získaný prášok sa prevedie do chromatografickej kolóny, naplnenej silikagélom a 5 % MeOH/ CH_2Cl_2 . Eluovaním pomocou 5 % MeOH/ CH_2Cl_2 sa získa 0,26 g sulfoxidu, uvedeného

ho v titule (Príklad 17), t.t. = 134 - 135 °C a 0,50 g analogického sulfónu:

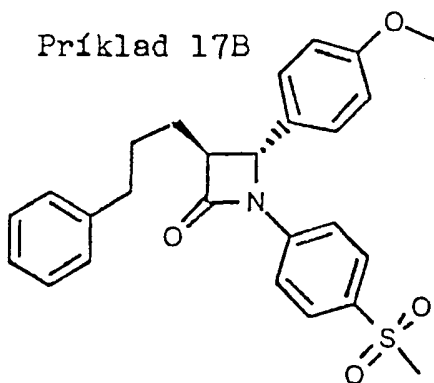
Príklad 17A



t.t. = 116 - 117 °C

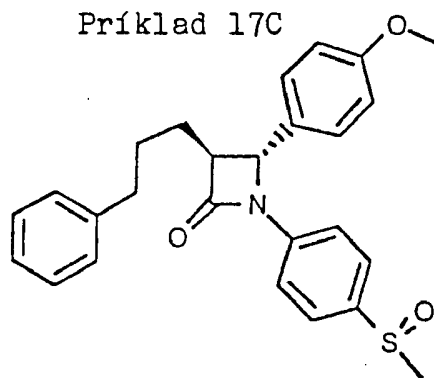
Použitím v podstate rovnakého spôsobu sa získajú tieto zlúčeniny:

Príklad 17B



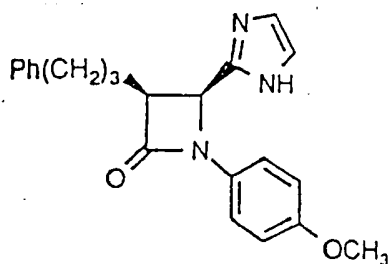
t.t. = 56 - 58 °C

Príklad 17C



t.t. = 52 - 53 °C

Príklad 18

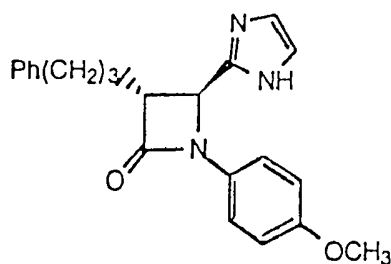


Pod spätným chladičom sa varí zmes zlúčeniny z Príkladu 1 AW (1,72 g, 3,49 mmol), 20 ml THF a 3N-HCl (20 ml) cez celú noc. Reakcia sa sleduje pomocou TLC (50 % EtOAc/-hexán). Po úplnom spotrebovaní východiskových látok sa zmes ochladí na teplotu miestnosti, neutralizuje sa nasýteným NaHCO₃ a extrahuje sa etylacetátom. Extrakty sa spoja, pre-

myjú sa vodou a soľankou, sušia sa nad bezvodým Na_2SO_4 , filtrujú sa a koncentrujú na pevnú látku. Rekryštalizáciou z $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ sa získa 0,322 g zlúčeniny, uvedenej v titule, t.t. = 190,5 - 191,5 °C.

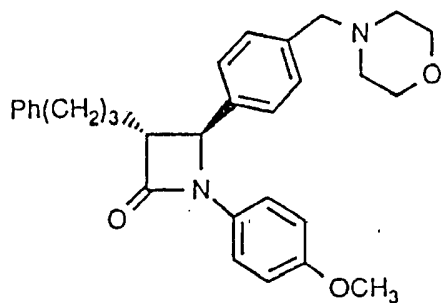
Použitím v podstate rovnakého spôsobu sa dajú pripraviť tieto zlúčeniny:

Príklad 18A



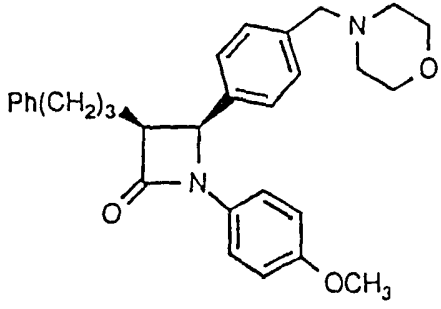
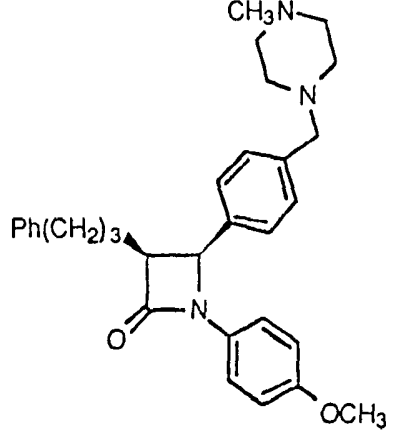
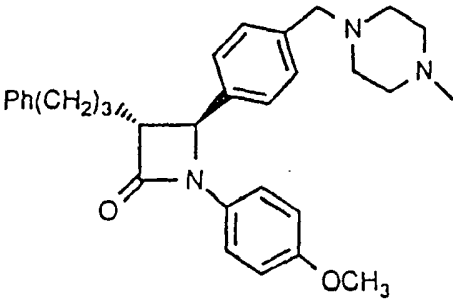
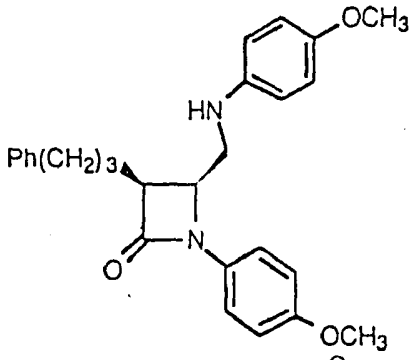
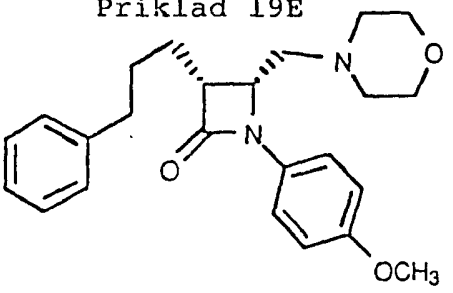
t.t. = 189 - 191 °C

Príklad 19

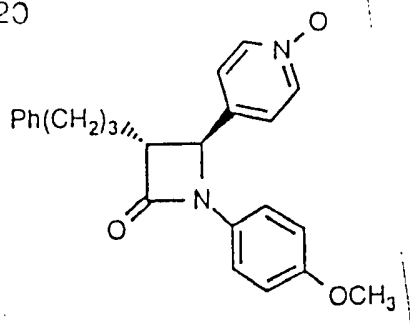


K roztoku produktu z Príkladu 16A (1,0 g, 2,5 mmol) a morfolínu (0,44 ml, 5,0 mmol) v THF s teplotou miestnosti sa pridá roztok NaBH_3CN (0,19 g, 3,0 mmol) a ZnCl_2 (0,21 g, 1,5 mmol) v metanole. Reakcia sa sleduje pomocou TLC (50 % EtOAc/hexán). Po spotrebovaní východiskových látok sa zmes zriedi 0,1N-NaOH (120 ml) a organické rozpúšťadlo sa odstráni v rotačnej odparke. Výsledný roztok sa extrahuje etylacetátom. Extrakty sa spoja, premyjú sa vodou a soľankou, sušia sa nad bezvodým Na_2SO_4 , filtrujú sa a koncentrujú na pevnú látku. Rekryštalizáciou z $\text{Et}_2\text{O}/\text{hexán}$ sa získa 0,81 g (69 %) zlúčeniny, uvedenej v titule, t.t. = 100 - 101 °C.

V podstate rovnakým spôsobom sa dajú pripraviť tieto zlúčeniny:

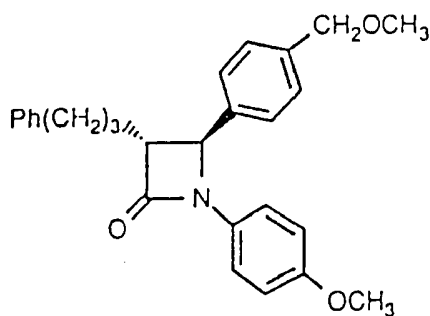
Príklad 19A  t. t. = 97 - 98 °C	Príklad 19B  t. t. = 141 - 142 °C
Príklad 19C  t. t. = 103,5 - 104,5 °C	Príklad 19D  t. t. = 94 - 95 °C
Príklad 19E  EI MS (M) = 394	

Príklad 20



Roztok zlúčeniny z Príkladu 1 AR (1,10 g, 2,95 mmol), 15%ného H_2O_2 (0,45 ml) v kyseline octovej (3 ml) sa zahrieva na teplotu 100°C počas 3,5 hodiny, pričom sa priebeh reakcie sleduje pomocou TLC (5 % $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$). Keď zreaguje všetka východisková látka, reakčná zmes sa ochladí na teplotu miestnosti, zneutralizuje sa nasýteným Na_2CO_3 a zriedi sa etylacetátom. Zmes sa filtruje a filtrát sa premýva vodou a soľankou, suší sa nad bezvodým Na_2SO_4 , filtruje sa a koncentruje na zvyšok. Chromatografuje sa zvyšok (silikagél, 10 % $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$). Získa sa zlúčenina uvedená v titule, FAB MS ($M+1$) = 389.

Príklad 21

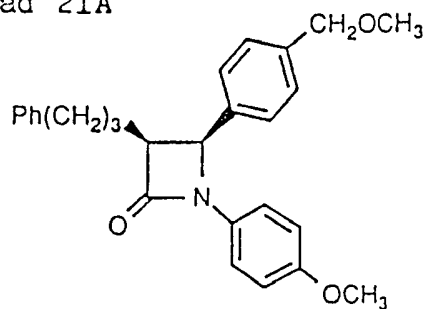


K roztoku produktu Príkladu 15A (0,46 g, 1,15 mmol) a metyljodidu (0,21 ml, 3,45 mmol) v bezvodom DMF (5 ml) sa pridá čerstvo pripravený AgO (0,40 g, 1,73 mmol). Reakčná zmes sa zahrieva na teplotu $40 - 45^\circ\text{C}$ pri sledovaní pomocou TLC (50 % $\text{EtOAc}/\text{hexán}$). Pridá sa úmerné množstvo AgO a metyljodidu tak, aby podľa TLC bolo zistené, že zreagovalo všetko množstvo východiskovej látky. Reakčná zmes sa ochladí na teplotu miestnosti, rozdelí sa medzi vodu a etylacetát. Spoja sa etylacetátové extrakty, premyjú sa vodou a soľankou a sušia sa nad bezvodým Na_2SO_4 , potom sa fi-

ltruju a koncentruju na zvyšok. Chromatografuje sa zvyšok (silikagél, 30 % EtOAc/hexán), získa sa zlúčenina, uvedená v titule, FAB MS ($M+1$) = 416.

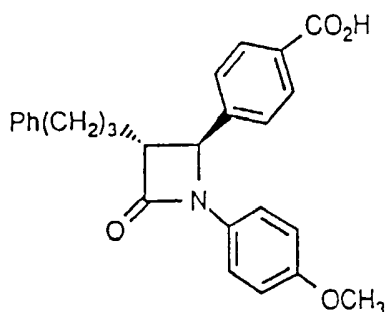
V podstate rovnakým spôsobom sa dá pripraviť táto látka:

Príklad 21A



t.t. = 84 - 85 °C

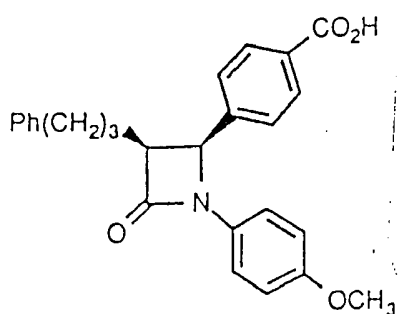
Príklad 22



K roztoku produktu z Príkladu 16 (2,76 g, 6,94 mmol) v acetóne (80 ml) sa pridáva po kvapkách čerstvo pripravené Jonesovo činidlo (8 ml) a teplota reakčnej zmesi sa udržiava medzi 15 - 20 °C. Reakcia sa sleduje pomocou TLC (5 % MeOH/CH₂Cl₂). Po spotrebovaní východiskovej látky sa reakčná zmes rýchlo ochladí metenolom. Skoncentruje sa zvyšok a rozdelí sa medzi CH₂Cl₂ a vodu. Extrahuje sa CH₂Cl₂, extrakty sa spoja, premyjú sa vodou, 10%ným vodným roztokom Na₂SO₃ a soľankou, potom sa sušia nad bezvodým Na₂SO₄. Ďalej sa filtruje a koncentruje, pričom sa získa 2,90 g zlúčeniny v titule uvedenej, t.t. = 64 - 65 °C.

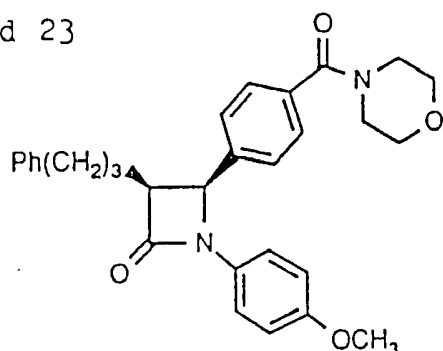
V podstate rovnakým spôsobom sa dá pripraviť táto zlúčenina:

Príklad 22A



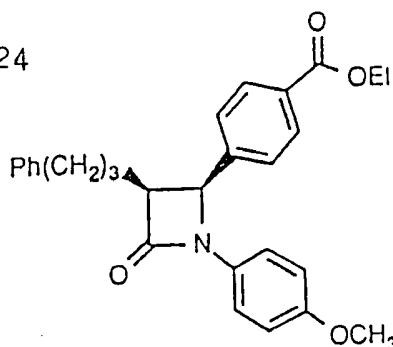
t.t. = 158 - 159 °C

Príklad 23



K roztoku produktu z Príkladu 22A (0,30 g, 0,72 mmol), N-metylmorfolínu (0,11 ml, 0,94 mmol), morfolínu (0,13 ml, 0,42 mmol) a HOBT (0,12 g, 0,87 mmol) v CH_2Cl_2 (8 ml) s teplotou miestnosti sa pridá EDCI (0,2 g, 1,03 mmol). Reakčná zmes sa mieša cez celú noc. Reakcia sa sleduje pomocou TLC (5 % MeOH/ CH_2Cl_2). Po spotrebovaní východiskovej látky sa zmes zriedi CH_2Cl_2 , premyje sa 1M-HCl, suší sa nad bezvodým Na_2SO_4 , filtruje sa a koncentruje na zvyšok. Chromatografuje sa zvyšok (SiO_2 , 3 % MeOH/ CH_2Cl_2). Získa sa 0,3 g (86%ný výťažok) zlučieniny, uvedenej v titule, t.t. = 61 - 62 °C.

Príklad 24

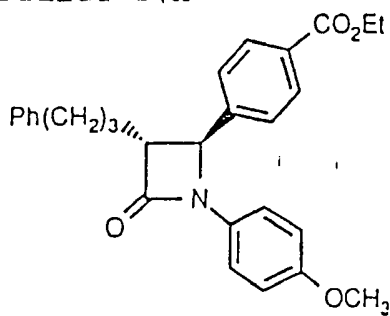


K roztoku produktu z Príkladu 22A (0,30 g, 0,72 mmol), N-metylmorfolínu (0,11 ml, 0,94 mmol), etanolu (0,1 ml, 1,44

mmol) a HOBT (0,12 g, 0,87 mmol) v CH_2Cl_2 (8 ml) sa pri teplote miestnosti pridá EDCI (0,2 g, 1,03 mmol), pričom sa reakčná zmes udržiava na teplote miestnosti. Reakčná zmes sa mieša cez celú noc. Priebeh reakcie sa sleduje pomocou TLC (5 % MeOH/ CH_2Cl_2). Po spotrebovaní východiskovej látky sa zriedi zmes CH_2Cl_2 , premyje 1M-HCl, vodou a suší sa nad bezvodým Na_2SO_4 , filtruje sa a koncentruje na zvyšok. Chromatografuje sa zvyšok (SiO_2 , 3 % MeOH/ CH_2Cl_2). Získa sa 0,33 g (100%ný výťažok) zlúčeniny, uvedenej v titule, t.t. = 76 - 77 °C.

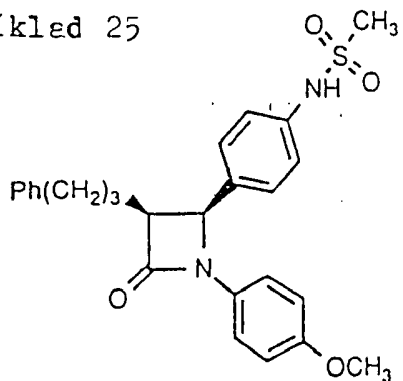
V podstate rovnakým spôsobom sa získa táto zlúčenina:

Príklad 24A



t.t. = 74 - 75 °C

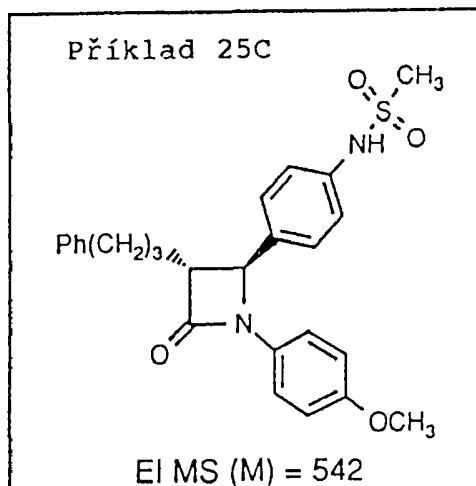
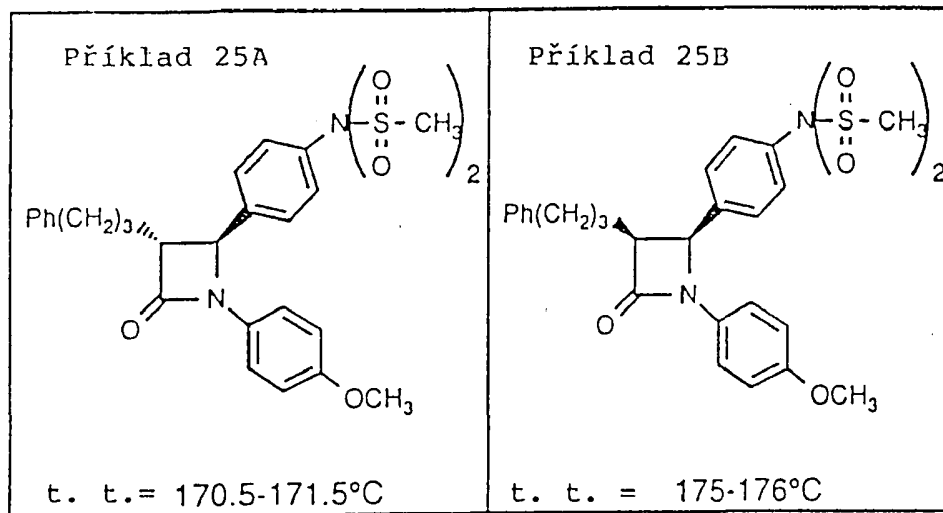
Príklad 25



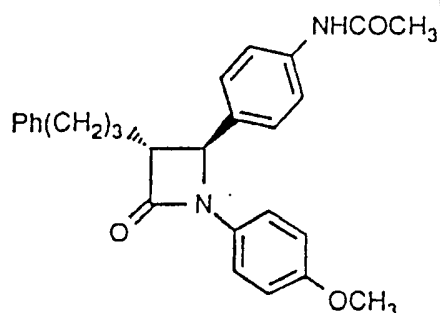
K roztoku produktu z Príkladu 8B (0,26 g, 0,67 mmol), pyridínu (3 kvapky) v CH_2Cl_2 s teplotou 0 °C sa pridá metán-sulfonylchlorid (0,05 ml, 0,67 mmol). Reakčná zmes sa mieša cez celú noc. Priebeh reakcie sa sleduje TLC (50 % EtOAc/-hexán). Po spotrebovaní východiskovej látky sa zmes zriedi CH_2Cl_2 , premyje sa 0,5M-HCl, 5 % NaHCO_3 , vodou a soľankou, suší sa nad bezvodým síranom sodným, filtruje sa a koncentruje na zvyšok, ktorý sa chromatografuje (SiO_2 , 50 % EtOAc/-hexán). Získa sa 0,18 g (58%ný výťažok) zlúčeniny, uvede-

nej v titule, FAB MS (M+1) = 465.

V podstate rovnakým spôsobom sa dajú pripraviť tieto zlúčeniny:



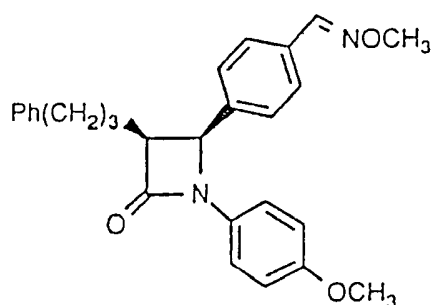
Příklad 26



K roztoku produktu z Příkladu 8C (0,20 g, 0,52 mmol) a trietylamínu (0,11 ml, 0,79 mmol) v CH_2Cl_2 (3 ml) s teplotou miestnosti sa pridá acetylchlorid (0,04 ml, 0,57 mmol). Reakcia sa sleduje TLC (50 % EtOAc/hexán). Po spotrebovaní východiskovej látky (3 hodiny) sa reakčná zmes zriedi CH_2Cl_2 ,

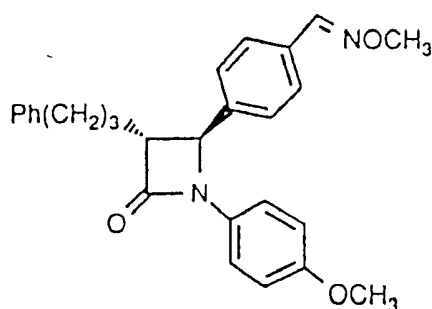
premyje 5%ným NaHCO_3 , vodou a soľankou, suší sa nad bezvodým Na_2SO_4 , filtruje sa a koncentruje, čím sa získa 0,19 g (85%ný výťažok) zlúčeniny, uvedenej v titule, t.t. = 153 - 154 °C.

Príklad 27



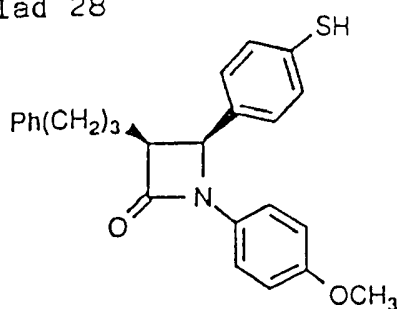
Cez celú noc sa pod spätným chladičom varí zmes, ktorú tvorí suspenzia produktu z Príkladu 16 (0,6 g, 1,5 mmol), hydroxylaminhydrochlorid (0,4 g, 4,5 mmol), octan sodný (0,4 g, 4,4 mmol), metanol (12 ml) a voda. Reakcia sa sleduje pomocou TLC (50 % EtOAc/hexán). Po spotrebovaní východiskovej látky sa zmes odparí do sucha, zvyšok sa rozdelí medzi vodu a etylacetát, extrahuje sa EtOAc, extrakty sa spoje, premyjú vodou a soľankou, sušia sa nad bezvodým Na_2SO_4 , filtrujú sa a koncentrujú na zvyšok. Zvyšok sa chromatografuje (silikagél, 20 % EtOAc/hexán); získa sa zlúčenina, uvedená v titule, t.t. = 96 - 99 °C;

a Príklad 27A:



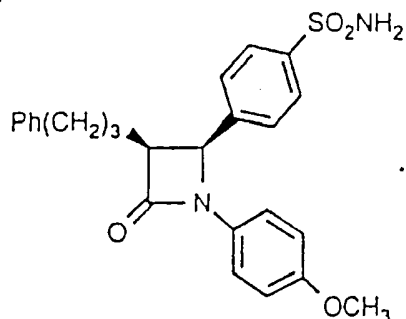
t.t. = 63 - 64 °C

Príklad 28



Pdo spätným chladičom sa varí roztok produktu z Príkladu 17 (3,2 g, 7,38 mmol), CH_2Cl_2 (15 ml) a trifluóracet-enhydridu (15 ml) počas 15 minút. Priebeh reakcie sa sleduje pomocou TLC (100 % EtOAc). Po spotrebovaní východiskovej látky sa reakčná zmes destiluje, čím sa odparí najväčšia časť rozpúšťadla, potom sa ochladí na teplotu miestnosti a odparí sa zvyšok. Zvyšok sa rozpustí v 50%nom roztoku tri-etylamín(metanol (30 ml) a mieša počas 15 minút, potom sa odparí do sucha v rotačnej odparke. Opäť sa rozpustí v CH_2Cl_2 , premyje sa NH_4Cl (nasýtený), suší nad bezvodým Na_2SO_4 , filtruje a koncentruje sa použitím dostatočného množstva silikagélu (1 g SiO_2 /mmol substrátu), takže sa získa voľne sypný prášok. Tento prášok sa prenesie do chromatografickej kolóny naplnenej silikagélom a 30 % EtAc/hexánmi. Eluuje sa 30 - 60 % Et/hexánmi. Získa sa 2,65 g (89 %) zvyšku. Rekryštalizáciou z $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ sa získa zlúčenina, uvedená v titule, t.t. = 134 - 135 °C.

Príklad 29

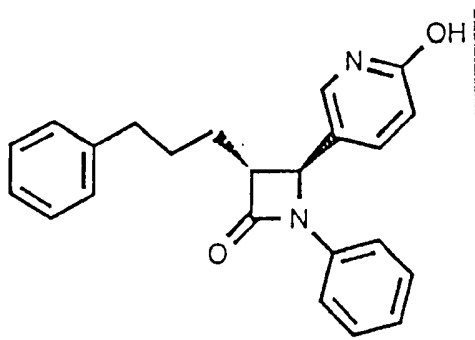


Rozpustí sa produkt z Príkladu 28 (1,81 g, 4,49 mmol) v THF (25 ml) a ochladí sa na teplotu 0 °C. Pridá sa 1N-NaOH (5,39 ml, 5,39 mmol) a roztok vodného amoniaku (16,8 ml, 5,39 mmol) a potom chlorox (6,7 ml, 5,39 mmol). Reakcia sa sleduje pomocou TLC (50 % EtOAc/hexán). Po spotrebovaní východiskovej látky sa reakčná zmes zriedi EtOAc, premyje sa vodou a soľankou, suší sa nad bezvodým Na_2SO_4 a koncentruje sa, pričom sa získa sulfínamín (1,88 g).

Sulfínamín (1,88 g, 4,49 mmol) sa rozpustí v CH_2Cl_2 (50 ml) a pridá sa kyselina m-chlórbenzoová (1,70 g, 9,88 mmol). Priebeh reakcie sa sleduje pomocou TLC (50 % EtOAc/-

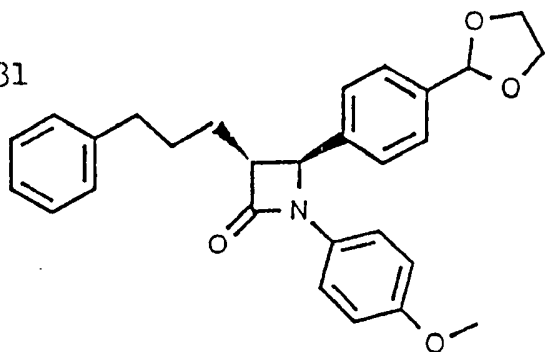
hexán). Po spotrebovaní východiskovej látky sa zmes rýchlo ochladí pevným $\text{Ca}(\text{OH})_2$ (1,78 g, 24,0 mmol), mieša sa počas 20 minút, filtruje sa a koncentruje silikagélom (1g SiO_2 /mmol substrátu) takže sa získa sypný prášok. Tento prášok sa prenesie do chroamtografickej kolóny, naplnenej silikagélom a 50 % EtOAc/hexán. Eluuje sa 50 % EtOAc/hexán. Získa sa 0,49 g (24 %) zlúčeniny, uvedenej v titule, t.t. = 174 - 176 °C.

Príklad 30



K roztoku zlúčeniny z Príkladu 70 (0,768 g, 2,06 mmol) v CH_2Cl_2 (25 ml) s teplotou 0 °C sa pridá BBr_3 (5,15 ml, 5,15 mmol, 1M v CH_2Cl_2). Priebeh reakcie sa sleduje pomocou ZLC (30 % EtOAc). Po spotrebovaní východiskovej látky sa zmes rýchlo ochladí NaHCO_3 (nasýtený) a metanolom, mieša sa počas 30 minút, premyje sa NaHCO_3 (nasýtený) a vodou, suší sa nad bezvodým Na_2SO_4 , filtruje a koncentruje sa so silikagélom (1g SiO_2 /mmol substrátu), takže sa získa sypný prášok. Tento prášok sa prenesie do chromatografickej kolóny, naplnenej silikagélom a 100 % EtOAc. Ďalej sa eluuje 100% EtOAc a ďalej nasledujúcim 5 % MeOH/EtOAc. Získa sa 0,234 g (32 %) zlúčeniny, uvedenej v titule, CI MS (M+1) = 359.

Príklad 31

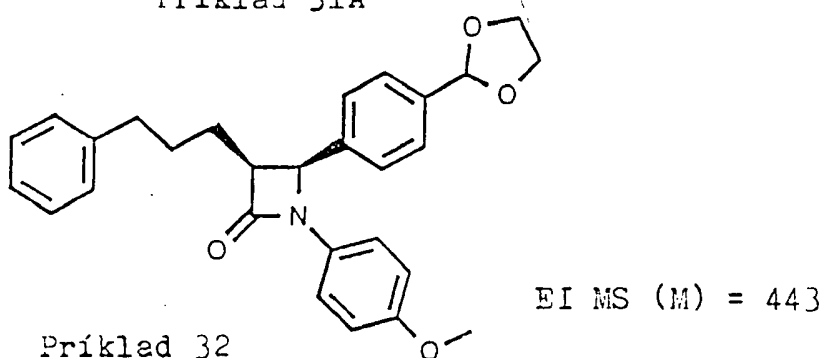


Zmes produktu z Príkladu 16 (0,23 g, 0,6 mmol), ety-

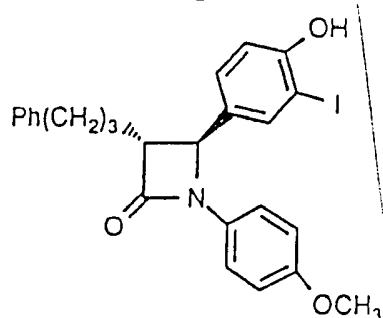
lénglykolu (0,2 ml, 3,6 mmol), p-toluénsulfónovej kyseliny a toluénu (5 ml) sa varila pod spätným chladičom cez celú noc. Priebeh reakcie sa sleduje pomocou ^1H NMR a TLC (50 % EtOAc/hexán). Potom sa ochladí na teplotu miestnosti, premyje NaHCO_3 (nasýtený), vodou a soľankou, suší nad bezvodým Na_2SO_4 a koncentruje sa. Získa sa 0,27 g (100 %) zlúčeniny, uvedenej v titule, EI MS = 443.

V podstate rovnakým spôsobom sa dá pripraviť táto zlúčenina:

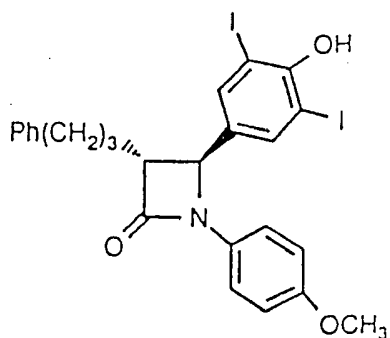
Príklad 31A



Príklad 32

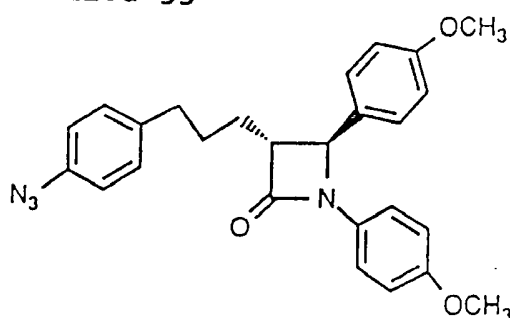


Mieša sa roztok 388 mg (1,00 mmol) zlúčeniny z Príkladu 8F a 180 (1,20 mmol) chlóraminu-T NaI v 4,6 ml DMF. Pridá sa 377 mg (1,2 mmol) a mieša sa počas 18 hodín pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa rozdelí medzi 30 ml 1N-HCl a 30 ml etylacetátu. Organická vrstva sa premyje 10% Na_2SO_3 a suší sa pomocou MgSO_4 . Ďalej sa koncentruje pri veľmi nízkom tlaku (vákuum) a zvyšok sa chromatografuje (silikagél, 40 % etylacetát/hexán). Získa sa 170 mg zlúčeniny, uvedenej v titule, CI MS (M+1) = 514; podobne sa získa anealogická zlúčenina (Príklad 32A):



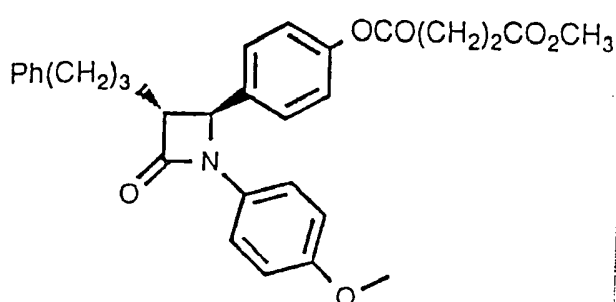
CI MS (M+1) = 640

Príklad 33



Mieša sa 400 mg (0,96 mmol) zlúčeniny z Príkladu 8E v 25 ml kyseliny octovej a 5 ml vody pri teplote 0 °C a pridá sa 133 mg (1,92 mmol) NaNO₂ v 4,7 ml vody. Mieša sa počas 20 minút pri teplote 0 °C, pridá sa 212 mg (3,26 mmol) NaN₃ v 9 ml vody a mieša sa počas 3 hodín, pričom sa zahreje na teplotu miestnosti. Zriedi sa etylacetátom a neutralizuje sa NH₄OH. Etylacetátová vrstva sa suší pomocou MgSO₄ a koncentruje sa na zvyšok. Tento zvyšok sa rekryštalizuje zo zmesi éteru s hexánom, čím sa získa zlúčenina, uvedená v titule, t.t. = 80 - 84 °C.

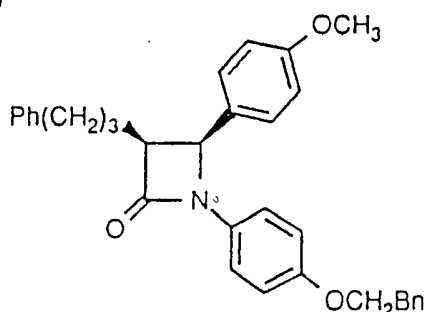
Príklad 34



Rozpustí sa 300 mg (0,77 mmol) zlúčeniny z Príkladu 8F v 3 ml CH₂Cl₂ a pridá sa 98 ul (120 mg, 0,80 mmol) 3-karbomtoxapropionylchloridu a 146 ul (109 mg, 0,84 mmol) Hü-

ningovej bázy. Mieša sa počas 1,5 hodiny. Potom sa pridá ďalšia plná dávka chloridu kyseliny a Hüningovej bázy a reakčná zmes sa mieša ďalšiu hodinu. Potom sa rozdelí medzi etylacetát a 1N-HCl. Etylacetátová vrstva sa suší pomocou MgSO_4 a koncentruje sa na zvyšok. Zvyšok sa chromatografuje (SiO_2 , 40 % etylacetát-hexán) a fultruje sa cez zásaditý oxid kremičitý I stupňa, eluuje sa 50 % etylacetát-hexán. Získa sa 334 mg (86 %) zlúčeniny, uvedenej v titule, EI MS (M^+) = 501,25.

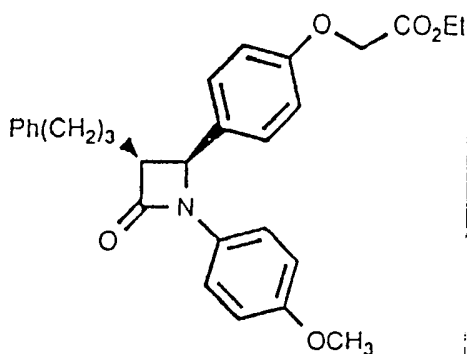
Príklad 35



K roztoku zlúčeniny z Príkladu 15B (1,0 g) v acetóne (15 ml) obsahujúceho K_2CO_3 (0,17 g) sa pridá benzylbromid (0,44 g). Reakčná zmes sa potom varí pod spätným chladičom počas 26 hodín. Potom sa naleje do vody a produkt sa extrahuje etylacetátom. Surový produkt sa rekryštalizuje zo zmesi etylacetátu s hexánom. Získa sa 0,908 g (74%ný výťažok) žiadaného produktu, t.t. = 115 - 116 °C.

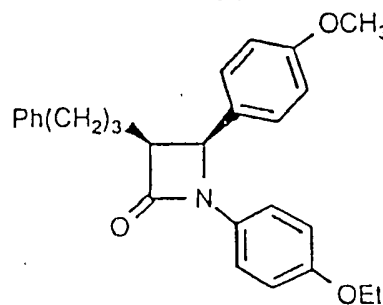
V podstate rovnakým spôsobom sa pripravie tieto zlúčeniny:

Príklad 35A



CI MS ($M+1$) = 474

Príklad 35B



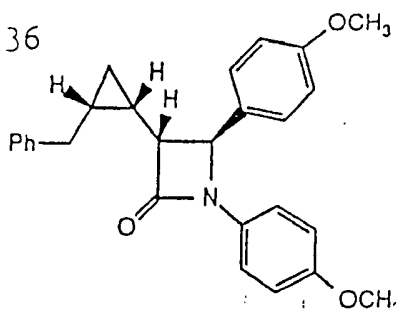
Elementárna analýza: počítačné pre $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NO}_3$:

C = 78,04, H = 7,03, N = 3,37

zistené:

C = 78,00, H = 7,02, N = 3,55

Príklad 36

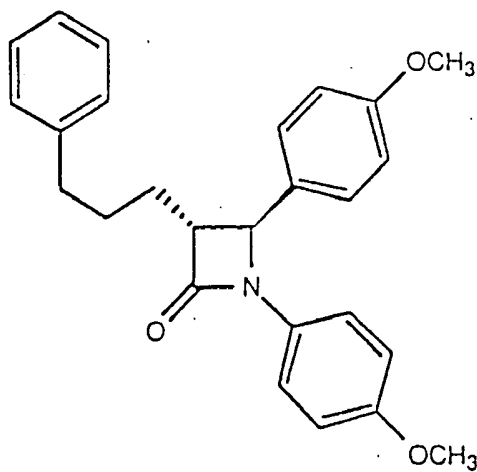


Zlúčenina z Príkladu 7AI (0,19 g) sa ochladí na teplotu -20°C . Potom sa k nej pridá roztok dietylzinku v toluéne (4,3 ml 1,1 m roztoku) a potom dijódmétán (2,56 g). Reakčná zmes sa pomaly ohreje na teplotu okolia počas troch hodín. Potom sa reakčná zmes ohreje na 45°C na 5 minút. Po ochlazení sa reakčná zmes podrobí spracovaniu s vodným NH_4Cl a produkt sa extrahuje dietyléterom. Organická vrstva sa premyje vodou, soľankou a koncentruje sa na zvyšok. Zvyšok sa purifikuje chromatograficky (SiO_2 , etylacetát/hexán (3:7)). Získa sa zlúčenina, uvedená v titule (0,17 g, 88% výťažok). Elementárna analýza:

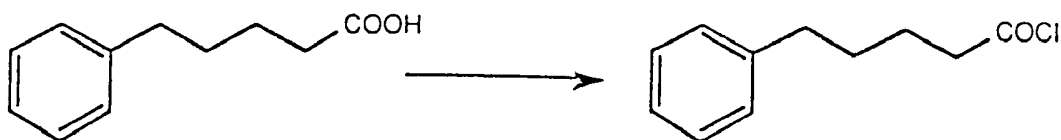
vypočítané : C = 78,42; H = 6,58; N = 3,39

zistené: C = 78,32; H = 6,48; N = 3,61.

Príklad 37



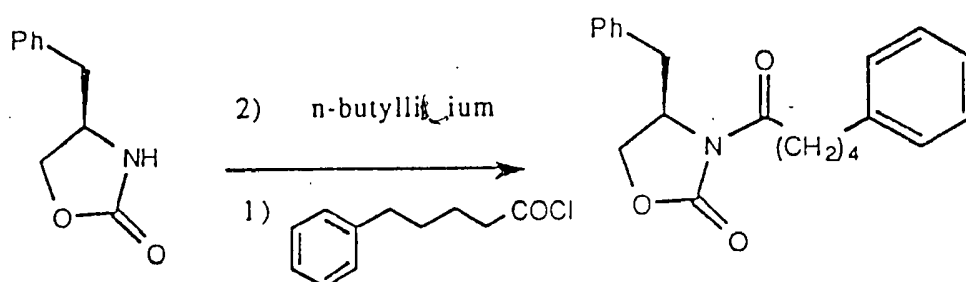
Krok (a)



5-fenylvalérová kyselina (89,9 g, 0,504 mmol) a SOCl_2 (89,3 ml, 1,225 mmol) sa spoločne umiestia do banky s guľatým dnom s objemom 500 ml, ktorá je vybavená chladičom a

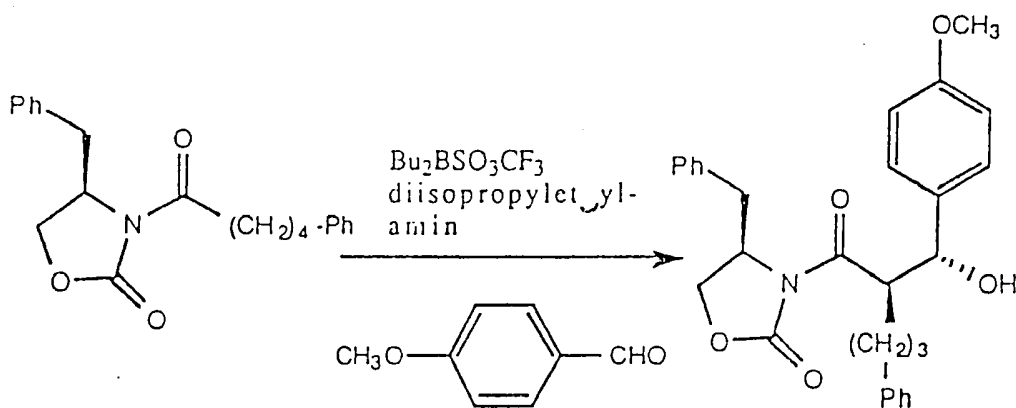
sušiacou rúrkou. Banka sa zahreje na teplotu 70 °C a reakčná zmes sa udržiava vo vare pod spätným chladičom počas jednej hodiny. Prebytok SOCl_2 sa oddestiluje pri veľmi nízkom tlaku (vákuum; 5. až 100 mm Hg) a potom sa pridá 200 ml bezvodého toluénu. Opätovnou destiláciou pri veľmi nízkom tlaku (Vákuová destilácia) sa odstráni toluén a zvyšný SOCl_2 . Pridá sa 188 ml bezvodého THF k zvyšnému surovému chloridu kyseliny a výsledný roztok sa priamo použije pre ďalší, nasledujúci Krok (b).

Krok (b)



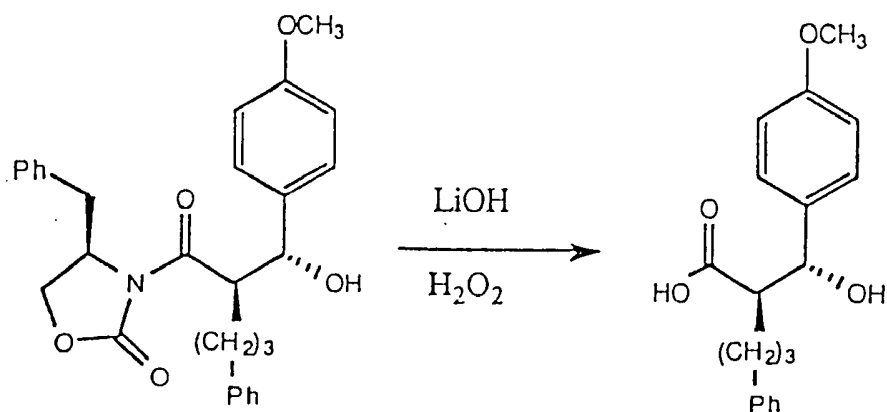
Pod dusíkovou atmosférou sa spojí 76 g (0,4289 mol) R-(+)-4-benzylloxazolidinónu a 1,3 l bezvodého THF. Výsledný roztok sa ochladí na teplotu -78 °C a pridá sa 278 ml 1,6 M roztoku n-butyllítia v hexáne počas 30 - 40 minút. Reakčná zmes sa mieša počas ďalších 30 minút, ktoré nasledujú po pridaní. Ďalej sa pridáva roztok 5-fenylvaleroylchloridu z kroku (a) počas 45 minút. Teplota zmesi sa upraví na 0 °C a zmes sa mieša počas jednej hodiny. Potom sa rýchlo ochladí a pridá sa 673,6 ml K_2CO_3 (1M vodný roztok) a mieša sa jednu hodinu. Potom sa destiluje pri veľmi nízkom tlaku (vákuum) pri teplote 30 až 35 °C. Zvyšok sa zriedi 1 l vody a trikrát sa extrahuje 800 ml dávkami CH_2Cl_2 . Organické extrakty sa spoja a premyjú 800 ml vody, potom 800 ml solanky. Organické extrakty sa sušia nad MgSO_4 , filtrujú sa s potom koncentrujú pri veľmi nízkom tlaku (vákuum) na olej. Tento olej sa rozpustí v 200 ml hexánu, potom sa pri veľmi nízkom tlaku (vákuum) oddestiluje hexán. Spracovanie hexánom sa opakuje dvakrát, potom sa olej rozpustí v 1,7 ml CH_2Cl_2 . Výsledný roztok sa priamo použije pre ďalší nasledujúci krok.

Krok (c)



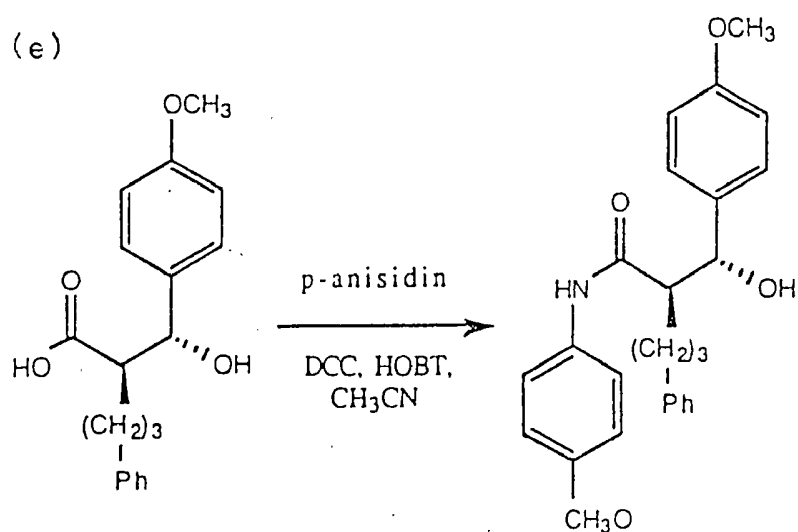
Roztok produktu z Kroku (b) sa ochladí na teplotu -5°C až 0°C pod dusíkovou atmosférou. Pridá sa 129,8 ml di-n-butylboritá soľ kyseliny triflórmetánsulfónovej takou rýchlosťou, aby teplota reakcie bola medzi -6 až -3°C . Nasleduje adícia, miešanie zmesi počas 10 minút, potom pridávanie 97,12 ml diizopropyletylamínu takou rýchlosťou, aby sa teplota reakčnej zmesi pohybovala medzi -6 až -3°C . Nasleduje adícia, miešanie reakčnej zmesi pri teplote 0°C počas 30 minút, potom ochladenie zmesi na teplotu -78°C počas 30 minút. Pridá sa 57,4 ml p-enizaldehydu a reakčná zmes sa mieša pri teplote -78°C počas 30 minút, potom pri teplote 0°C počas jednej hodiny. Zmes sa udržiava pri teplote 0 až 5°C , potom sa rýchlo ochladí pridaním 688,2 ml roztoku pH 7 (68 g KH_2PO_4 , 12 g NaOH a 800 ml vody), potom sa pridáva 473 ml 30%ného H_2O_2 a výsledná reakčná zmes sa mieša pri teplote 0°C počas jednej hodiny. Zmes sa extrahuje tromi dávkami zmesi hexánu a etylacetátu v pomere 1 : 1 a s objemom 600 ml. Organické extrakty sa spoja a premyjú sa 800 ml nasýteného NaHCO_3 (vodného), potom 800 ml soľanky. Organické extrakty sa sušia nad NaSO_4 , filtrujú a odparujú sa na olej. Kryštalizáciou oleja zo zmesi hexánu a etylacetátu v pomere 1 : 1 sa získa 176 g produktu ako pevná biela látka.

Krok (d)



Spojí sa produkt kroku (c) (170 g, 0,36 mol), 1595 ml THF a 400 ml vody, zmes sa mieša a ochladí na teplotu 3 °C. K tejto reakčnej zmesi sa pridá 226 ml (2,156 mol) 30%-ného H_2O_2 počas 15 minút, potom sa pridáva roztok LiOH (36,2 g, 0,862 mol) v 400 ml vody počas 30 minút. Reakčná zmes sa mieša pri teplote 0 až 5 °C počas 3 hodín. Pridá sa roztok 272 g Na_2SO_3 v 850 ml vody počas 70 minút, pričom sa teplota udržiava nad 27 °C. Rozpúšťadlo sa oddestiluje pri veľmi nízkom tlaku (vákuum) a pridá sa 7 l vody. Štyrikrát sa extrahuje 1,7 l dávkami toluénu. Vodné vrstvy sa okyslia na pH 2,4 pomocou 3N-HCl. Ďalej sa extrahuje jednou dávkou 2,6 l a dvakrát 1,7 l dávkou etylacetátu. Etylacetátové vrstvy sa spoja, premyjú sa soľankou, sušia nad $NaSO_4$, filtrujú sa, potom sa odparujú. Získa sa 112 g produktu ako pevná biele látka.

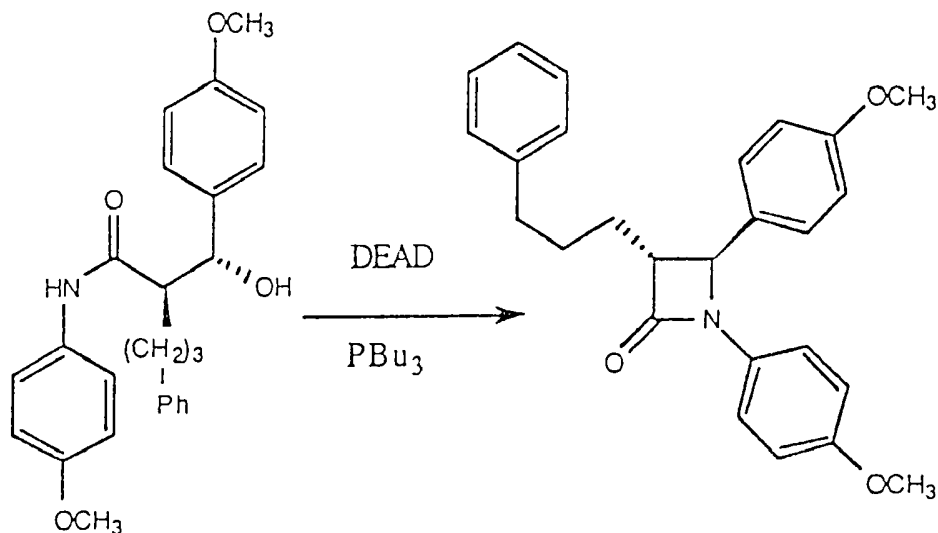
Krok (e)



Spojí sa produkt Kroku (d) (19,47 g, 62 mmol), 400 ml acetonitrilu, 9,49 g (62 mmol) 1-hydroxybenzotriazolu (HOBT), 22,91 g (186 mmol) p-anizidínu a 14,05 g (68,2 mmol) dicyklóhexylkarbodiimidu (DCC). Reakčná zmes sa mieša pri teplote 40 °C počas 4 hodín a sleduje sa spotreba východiskovej látky pomocou TLC (6 : 4 hexán/etylacetát). Reakčná zmes sa koncentruje na 1/3 svojho objemu a rozdelí sa medzi 300ml vody a 300 ml etylacetátu. Organická vrstva sa filtruje, potom sa premýva 200 ml 1N-HCl, potom 100 ml dávkami (dvomi) nasýteného $NaHCO_3$ a dvomi 100 ml dávkami soľanky.

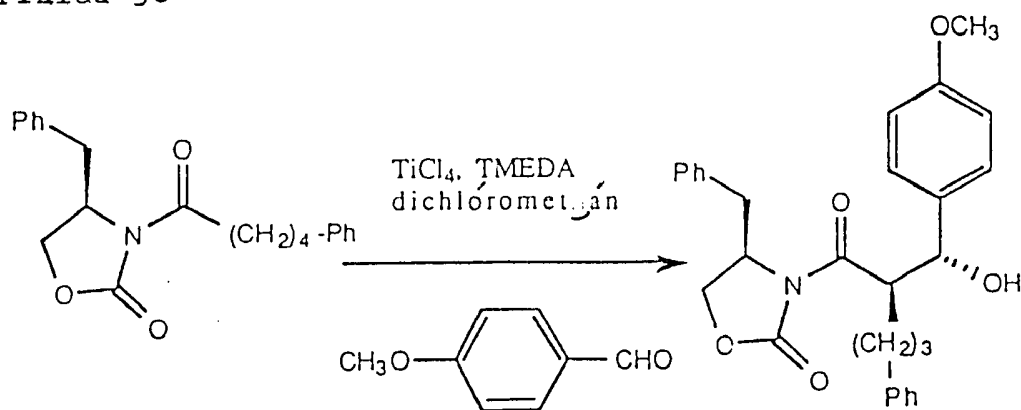
Organická vrstva sa suší nad NaSO_4 a po koncentrovaní sa získa 24 g produktu ako pevná látka.

Krok (f)



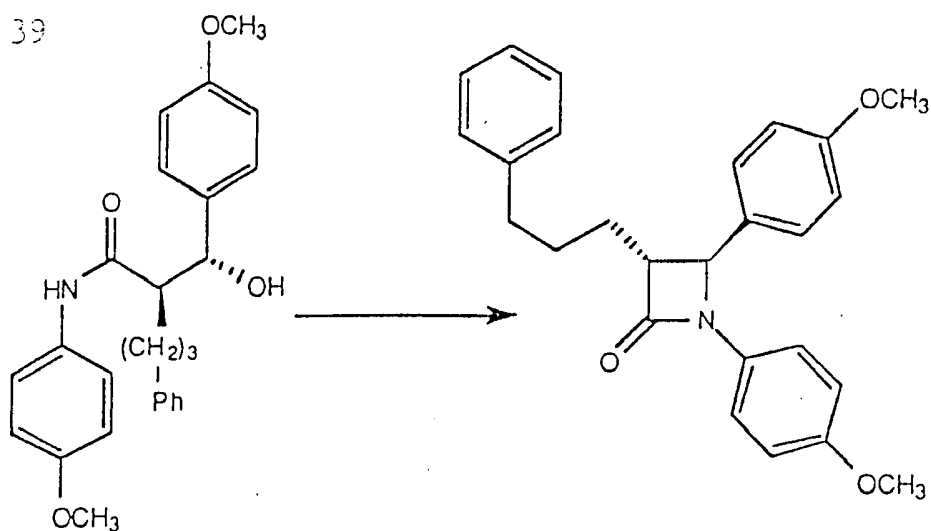
Spojí sa produkt Kroku (e) (115 g, 0,2745 mol) a 2,3 l THF pod udsíkovou atmosférou a ochladí sa na -70°C . Reakčná zmes sa mieša a súčasne sa pridáva roztok 137 ml (0,52 mol) tri-n-butyľfosfínu v 113 ml THF a 163 ml (1,03 mol) dietylazodiakrboxylátu (DEAD) počas 2 hodín. Zmes sa ohreje na teplotu miestnosti a cez celú noc sa mieša. Rozpúšťadlo sa odstráni pri veľmi nízkom tlaku (vákuum). Zvyšok sa filtruje cez silikagélovú fritu použitím CH_2Cl_2 /hexán/etylacetát (70 : 24 : 6) ako elučného činidla. Rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa purifikuje preparatívnou HPLC (silikagél, 15 % etylacetát/hexán). Získa sa 88 g (80%ný výťažok) produktu - beta-laktámu.

Príklad 38

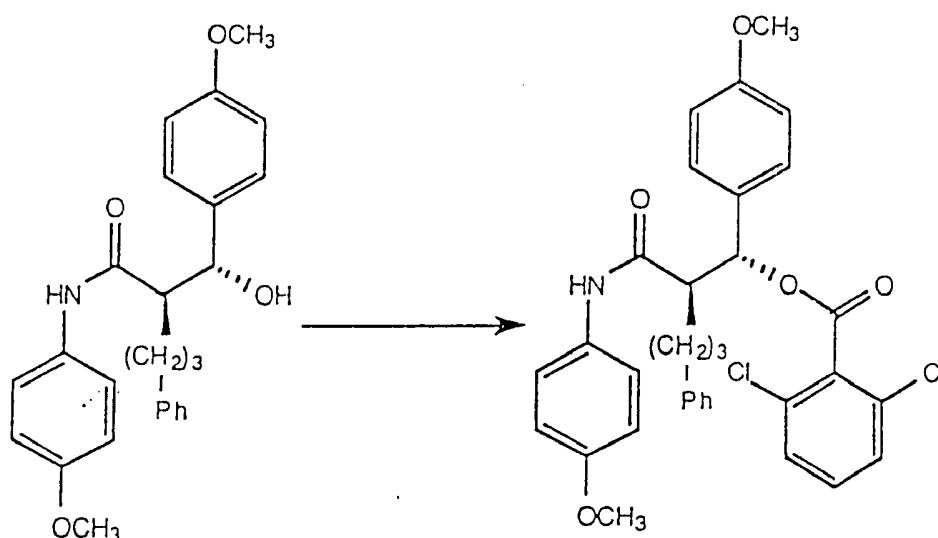


Roztok 33,7 g (0,1 mol) produktu kroku (b) Príkladu 37, v 200 ml CH_2Cl_2 sa ochladí na teplotou -20°C . Chladný roztok sa mieša a pridá sa k nemu 11 ml (0,1 mol) TiCl_4 . Zmes sa mieša počas 10 minút pri teplote -20°C , potom sa pomaly pridáva 30 ml 92 (ekvivalenty) tetrametyléndiamínu (TMEDA) počas 10 minút, pričom sa teplota udržiava na -10°C . Reakčná zmes sa mieša pri teplote -15 až -10°C počas 70 minút, potom sa pridá 24 ml (2 ekvivalenty) p-enizaldehydu. Miešanie pokračuje počas jednej hodiny pri teplote -15 až -10°C , potom sa zmes ohreje na 10°C a mieša sa počas 40 minút. Reakcia sa rýchlo ochladí pri pridaní 600 ml 10% vodnej kyseliny vínnej, potom sa pridá 600 ml etylacetátu. Reakčná zmes sa dobre premiešava trepaním, potom sa separuje na vrstvu extrakciou vodnej vrstvy 200 ml etylacetátu. Organické extrakty sa spoja a postupne sa premyjú vodou, nasýteným NaHCO_3 (vodný) a soľankou. Organický roztok sa suší nad bezvodým Na_2SO_4 , filtruje sa a koncentruje sa na zvyšok. Kryštalizáciou zvyšku zo zmesi 100 ml etylacetátu a 210 ml hexánu sa získa 36,8 g žiadanej zlúčeniny, ktorá sa použije pre Krok (d) Príkladu 37.

Príklad 39

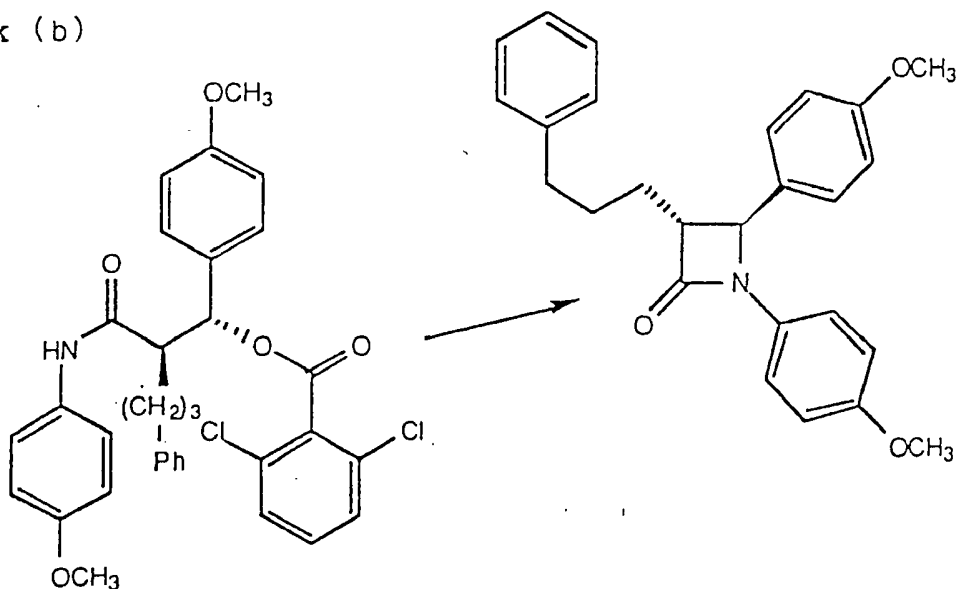


Krok (a)



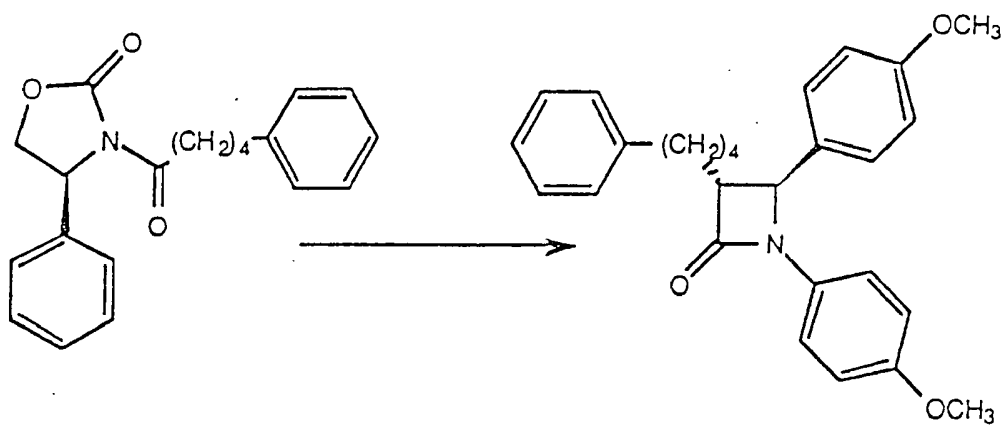
Rozpustí sa 500 g (0,85 mol) produktu z Príkladu 37, krok (e) v 1700 ml CH_2Cl_2 , potom čo sa pridajú 4,0 g (12 mmol) tere-n-butylamóniumhyd gentsulfátu. Reakčná zmes sa mieša a ochladzuje na teplotu 10°C až 20°C a pridá sa 50%-ný vodný NaOH (200 g). Pomaly sa pridáva 60 g (285 mmol) 2,6-dichlórbenzoylchloridu a zmes sa mieša počas 30 minút. Miešanie pokračuje pri teplote 15°C až 20°C počas 3 hodín, potom sa naleje do 2000ml chladnej vody. Oddelia sa vrstvy a organická vrstva sa premyje vodou až do dosiahnutia pH. Destiláciou roztoku metylénchloridu sa objem redukuje na 800 ml. Roztok sa varí pod spätným chladičom a pridá sa 800 ml heptánu. Roztok sa ochladí na 0°C a dôjde ku kryštalizácii. Produkt sa oddelí filtráciou a získa sa 116 g produktu dichlórbenzoátu.

Krok (b)

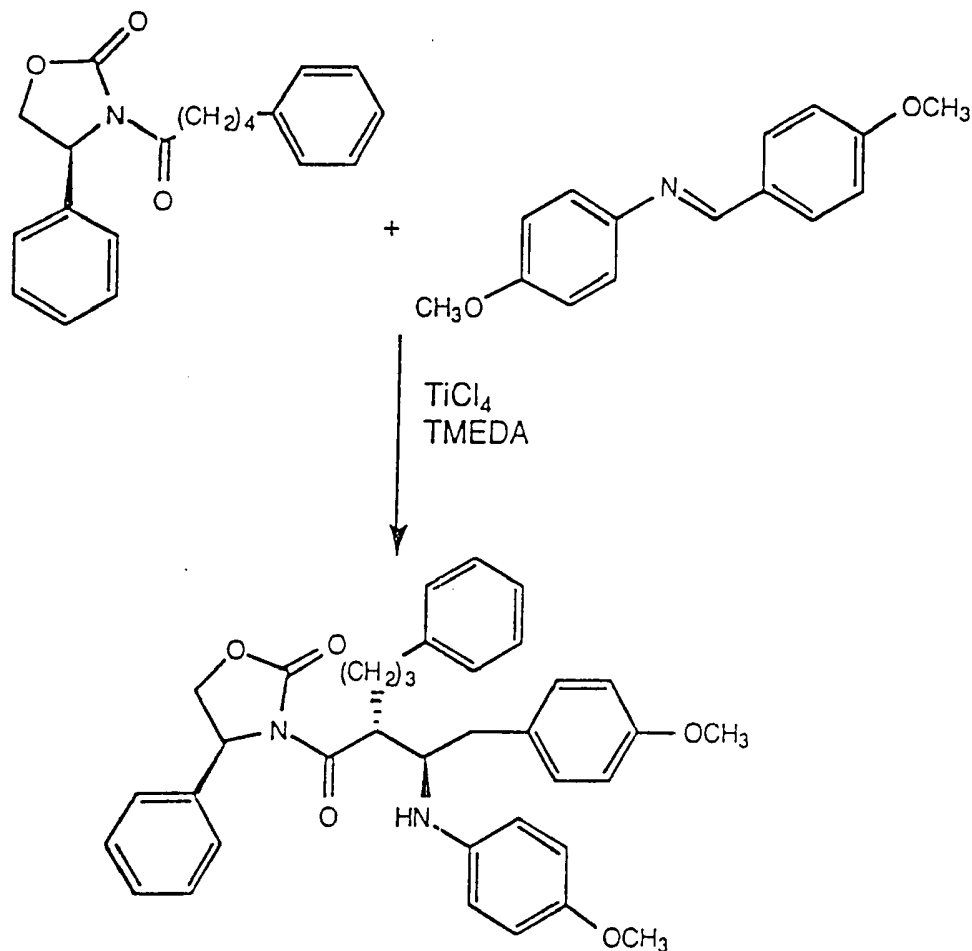


Spojí sa 500 g (0,85 mol) produktu Kroku (a) s 250 g (1,1 mol) benzyltrietylemóniumchloridu, 2000 ml CH_2Cl_2 a 2000 ml metyl-terc.butyléteru. Reakčná zmes sa mieša, pričom sa ochladí na teplotu 15 až 20 °C, potom sa pridá 1000 ml 50%-ného vodného NaOH počas 10 minút. Reakčná zmes sa mieša počas 4 hodín, potom sa naleje do 5000 ml vody a 4 kg ľadu. Oddelia sa vrstvy a organická vrstva sa premyje vodou. Premýva sa tak dlho, až je pH neutrálne. Oddestilovaním rozpúšťadla sa objem redukuje na 2000 ml, potom sa reakčná zmes filtruje. Odparením filtrátu na zvyšok a purifikáciou zvyšku chromatograficky na silikagéli sa získa surový produkt. Kryštalizáciou tohto surového produktu zo šiestich objemov zmesi metyl-terc.butyléteru v pomere 1 : 2 a heptánu pri teplote 0 °C sa získa 240 g produktu.

Príklad 40



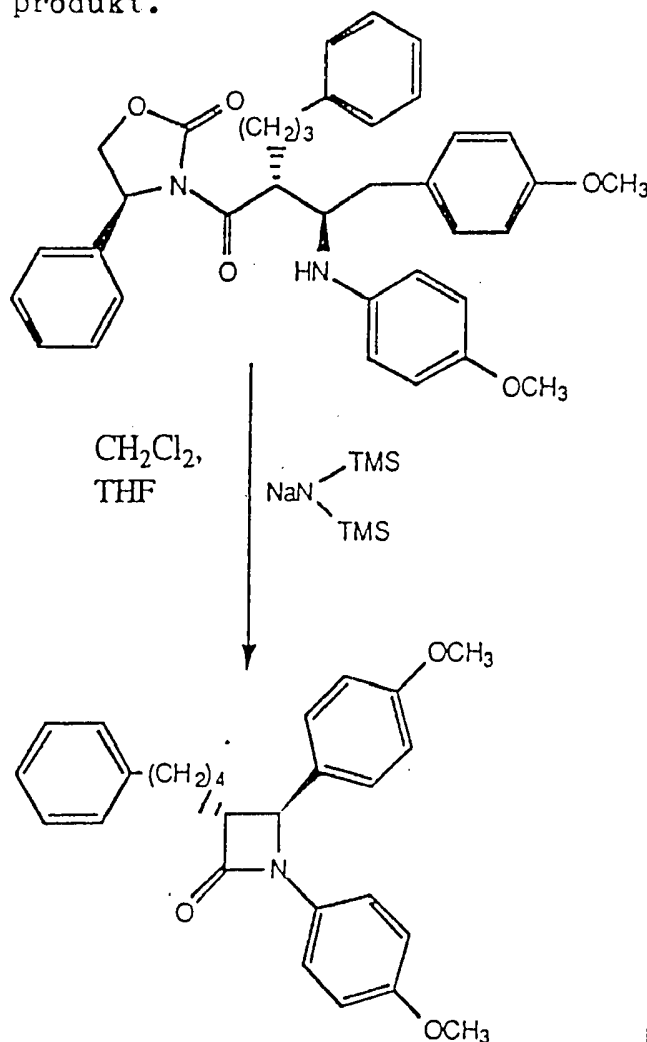
Krok (a)



Rozpustí sa 3,23 g (10 mmol) produktu z Príkladu 37, Kroku (b) v 50 ml CH_2Cl_2 , potom sa mieša pod dusíkovou atmosférou a chladí na teplotu $-20\text{ }^{\circ}C$. Pridá sa 10 ml (10 mmol) 1M roztoku $TiCl_4$ v CH_2Cl_2 , reakčná zmes sa mieša počas 5 minút a potom sa pridá 1,5 ml (10 mmol) TMEDA. Reakčná zmes sa mieša pri teplote -25 až $-20\text{ }^{\circ}C$ počas jednej hodiny, potom sa pomaly pridáva 4,8 g (20 mmol) Schiffovej bázy odvodennej od anizaldehydu a p-anizidínu ako roztoku v 50 ml CH_2Cl_2 počas 30 minút. Reakčná zmes sa mieša pri teplote $-20\text{ }^{\circ}C$ počas 30 minút, potom sa postupne teplota zvyšuje na $0\text{ }^{\circ}C$. Reakcia sa sleduje pomocou HPLC (Zorbax^R Sil column, 1 : 4 etylacetát/hexán), pričom sa mieša pri teplote $0\text{ }^{\circ}C$ tak dlho, pokiaľ nie je reakcia ukončená. Potom sa reakčná zmes rýchlo ochladí naliatím do 50 ml 10%nej vodnej kyseliny vínnej. Ďalej sa extrahuje etylacetátom, potom sa premýva postupne organický extrakt nasýteným $NaHCO_3$ (vodný) a soľan-

kou. Organický roztok sa suší nad bezvodým Na_2SO_4 , filtruje sa, potom sa koncentruje, čím sa získa surový produkt. Kryštalizáciou zo zmesi etylacetátu a hexánu sa získa purifikovaný produkt.

Krok (b)



Roztok 0,505 g (0,89 mmol) produktu Kroku (a) v 25 ml CH_2Cl_2 sa mieša pri teplote 0°C , potom sa spracuje s 1,77 ml (1,77 mmol) 1M roztoku natriumbismetylsilylamidu v THF. Reakčná zmes sa udržiava pri teplote miestnosti a miešanie pokračuje tak dlho, pokiaľ nezreaguje všetka východisková látka, čo sa sleduje pomocou HPLC (typicky 1 až 1 a 1/2 h). Reakčná zmes sa potom rýchlo ochladí pomocou 10%nej kyseliny vínnej (vodnej). Organická vrstva sa postupne premýva nasýteným NaHCO_3 (vodný) a solankou, potom sa suší nad bezvodým Na_2SO_4 . Filtráciou a koncentrovaním sa získa zlúčenina, uvedená v titule.

Nasledujúce formulácie znázorňujú a ilustrujú niektoré možné formy pre dávkovanie podľa tohto vynálezu. Tu používaný termín "aktívna zlúčenina" znamená zlúčeninu so všeobecným vzorcom I alebo II, výhodne (3R, 4S)-1,4-bis-(4-metoxymetoxifenyl)-3-(3-fenoxypentyl)-2-azetidín. Táto zlúčenina môže byť však nahradená zodpovedajúcim účinným množstvom iných zlúčenín so všeobecným vzorcom I alebo II.

Príklad A

Tablety

Číslo	Zložka	mg/tableta mg/tab.	
1	Aktívna zlúčenina	100	500
2	Laktóza USP	122	113
3	Kukurličný škrob, potravinárska kvalita, ako 10%ná pasta v čistenej vode	30	40
4	Kukurličný škrob, potravinárska kvalita	45	40
5	Magnéziumstearát	3	7
Celkovo		300	700

Spôsob prípravy

Vo vhodnom mixéri sa miešajú zložky číslo 1 a 2 počas 1 až 15 minút. Zmes sa granuluje so zložkou číslo 3. Pokiaľ je to potrebné, melú sa mokré granule a tvarujú sa pomocou hrubého sita (napríklad 1/4", 0,63 cm). Vlhké granule sa sušia. Ak je to potrebné, granule sa pretláčajú po sušení a mixujú sa so zložkou číslo 4 a ďalej sa mixujú počas 1 až 15 minút. Pridá sa zložka číslo 5 a mixovanie pokračuje ďalšiu jednu až tri minúty. Zmes sa komprimuje na žiadanú veľkosť tabliet a na žiadanú hmotnosť na vhodnom tabletovacom stroji.

Príklad B

Kapsule

Číslo	Zložka	mg/kapsula	mg/kap.
1	Aktívna zložka	100	500
2	Laktóza	106	123
3	Kukurličný škrob, potravinárska kvalita	40	70
4	Magnéziumstearát NF	4	7
Celkovo		250	700

Spôsob prípravy

Vo vhodnom zmiešavači sa zmiešajú zložky číslo 1, 2 a 3 a zmiešavanie trvá 10 až 15 minút. Pridá sa zložka číslo 4 a ďalej sa mixuje počas 1 až 3 minút. Zmes sa plní do vhodných pevných kapsúl pozostávajúcich z dvoch častí na vhodnom zapuzdrovacom stroji.

Použitím testovacích spôsobov, ktoré sú ďalej popísané, boli pre výhodné zlúčeniny získané dáta in vitro a in vivo. Výsledky sú uvedené v nasledujúcej tabuľke podľa korešpondujúcich čísel príkladov. Pre in vitro ACAT dáta znamenajú negatívne percentá inhibície prejavu stimulačie, zatiaľčo pozitívne čísla znamenajú inhibíciu. Pre výsledky in vivo sú dáta udávané ako percento zmeny proti porovnávaciemu pokusu, teda negatívne čísla indikujú pozitívny účinok znižovania lipidov.

Pokus	ACAT (in vitro)			% zníženie(in vivo)		
	IC50 (mM)	% Inhib.	Konc. (mM)	Sérum Cholest.	Cholest. Estery	Dávka mg/kg
1	---	38	10	-45 -17 0	-95 -55 0	50 10 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 -22 -25	-75 -34 -30	50 10 5
1M	7.0	80	10	-11	-31	25
1P	---	39	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	0	50
1Y	---	50	10	---	---	---
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
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
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
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
				-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
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	-12	50
7AE	---	-95	10	-17	-10	50
7AF	---	53	10	23	-15	50
7AG	---	---	---	0	-15	50
7AH	---	-5	10	16	16	50
7AI	---	---	---	-63	-95	50
				-20	-73	10
				-11	-46	3
7AJ	---	---	---	0	-18	50

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
14A	---	---	---	31	-78	50
14B	---	---	---	0	0	50
14C	---	---	---	0	0	50
15	---	-6	10	-21	-46	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	---	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
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

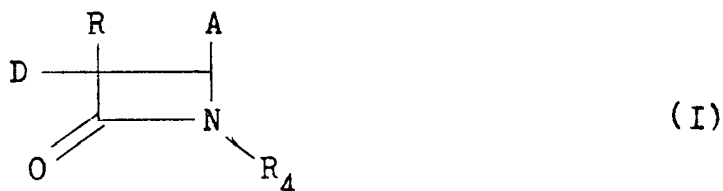
33	---	---	---	0	0	50
34	---	---	---	-39	-94	50
35	---	18	10	-15	-32	50
35A	---	---	---	-34	-84	50
35B	---	65	10	-53	-99	50
36	---	---	---	-53	-94	50

Priemysel'ná využiteľnosť

Substituované beta-laktámy podľa tohto vynálezu, použiteľné na liečenie a prevenciu aterosklerózy, sa dajú použiť ako aktívna zložka v liekových formách, ktoré sa pripravujú spôsobmi, použiteľnými pre farmaceutickú výrobu.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Zlúčenina so všeobecným štruktúrnym vzorcom I:



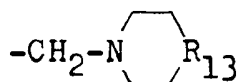
kde

A je $-\text{CH}=\text{CH}-\text{B}$;

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

$-(\text{CH}_2)_p-\text{X}-\text{B}$, kde p je 0, 1 alebo 2 a X je chemická väzba, $-\text{NH}-$ alebo $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$;

heteroaryl, benzokondenzovaný heteroaryl, W-substituovaný heteroaryl alebo W-substituovaný benzokondenzovaný heteroaryl, kde heteroaryl je vybraný zo skupiny, ktorú tvorí pyrolyl, pyrimidinyl, pyridinyl, pyrazinyl, triazinyl, imidazolyl, tiazolyl, pyrazolyl, tienyl, oxazolyl, a furan-yl, a heteroaryl obsahujúci dusíkový atóm, ich n -oxidy, a kde W je jeden až tri substituenty v kruhu atómov uhlíka, vybrané zo skupiny, ktorú tvorí nižší alkyl, hydroxy nižší alkyl, nižší alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxyalkoxy, alkoxykarbonylalkoxy, (nižší alkoxyimino)nižší alkyl, nižší alkándiol, nižší alkyl nižší alkándiol, alyloxy, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, benzyl, R_{14} -benzyl, benzyloxy, R_{14} -benzyloxy, fenoxi, R_{14} -fenoxi, dioxolanyl, NO_2 , $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ (nižší alkyl)-, $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ (nižší alkoxy)-, OH , halogeno-, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}_5$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}_5$, $\text{R}_6\text{O}_2\text{SNH}-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}_{10}$, terc.butyldimetylsilyloxy-metyl, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{12}$ a ďalej



a kde substituenty na substituovaných dusíkových atónoch heteroarylového kruhu, ako je uvedené, sú vybrané zo skupiny, ktorú tvorí nižší alkyl, nižší alkoxy, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_5$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_5$, OH , $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ (nižší alkoxy)-, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ a 2-(trimetylsilyl)-etoxymetyl;

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

$-(\text{CH}_2)_k-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{ } \quad \text{ } \end{array} \text{R}_{13}$, kde k je 1 alebo 2;

D je $B'-(CH_2)_mC(O)-$, kde m je 1, 2, 3, 4 alebo 5;

$B'-(CH_2)_q-$, kde q je 2, 3, 4, 5 alebo 6;

$B'-(CH_2)_e-Z-(CH_2)_r-$, kde Z je $-O-$, $-C(O)-$, feny-
lén, $-NR_8-$ alebo $-S(O)_{0-2}-$, e je 0, 1, 2, 3, 4 alebo 5, s
podmienkou, že súčet e a r je 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6;

$B'-(C_2-C_6\text{alkylén})-$; $B'-(C_4-C_6\text{alkadienylén})-$;

$B'-(CH_2)_t-Z-(C_2-C_6\text{alkenylén})-$, kde Z má taký vý-
znam, ako je vyššie definované, a kde t je 0, 1, 2 alebo 3,
s podmienkou, že súčet t a počtu atómov uhlíka v alkenylo-
vom reťazci je 2, 3, 4, 5 alebo 6;

$B'-(CH_2)_f-V-(CH_2)_g-$, kde V je C_3-C_6 cykloalkylén,
f je 1, 2, 3, 4 alebo 5 a g je 0, 1, 2, 3, 4, alebo 5, s
podmienkou, že súčet f a g je 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6;

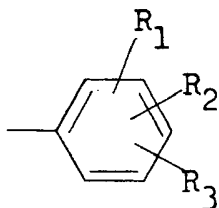
$B'-(CH_2)_t-V-(C_2-C_6\text{alkenylén})-$ alebo $B'-(C_2-C_6\text{al-}$
 $\text{kenylén})-V-(CH_2)_t-$, kde V a t majú vyššie definovaný význam,
s podmienkou, že súčet t a počtu atómov uhlíka v alkenylé-
novom reťazci je 2, 3, 4, 5 alebo 6;

$B'-(CH_2)_a-Z-(CH_2)_b-V-(CH_2)_d-$, kde Z a V majú vy-
ššie definovaný význam a a, b, d sú nezávisle 0, 1, 2, 3,
4, 5 alebo 6, s podmienkou, že súčet a, b a d je 0, 1, 2,
3, 4, 5 alebo 6;

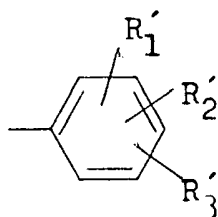
$T-(CH)_-$, kde T je cykloalkyl s 3 až 6 atómami
uhlíka a s je 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6; alebo

naftylmetyl, heteroarylmetyl, alebo W-substituo-
vaný heteroarylmetyl, kde heteroaryl a W majú vyššie defi-
novaný význam;

B je



B' je naftyl, heteroaryl alebo W-substituovaný hete-
roaryl, kde heteroaryl má vyššie uvedený význam, alebo



R je vodík, fluóro-, C_1 - C_{15} alkyl, C_1 - C_{15} alkenyl, C_1 - C_{15} alkynyl, alebo $B-(CH_2)_h$ -, kde h je 0, 1, 2, alebo 3;

R_1 , R_2 a R_3 sú nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí vodík, nižší alkyl, hydroxy nižší alkyl, nižší alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxyalkoxy, alkoxykarbonylalkoxy, (nižší alkoxyimino) nižší alkyl, nižší alkándiol, nižší alkyl nižší alkándiol, nižší alkyl nižší alkándioyl, alyloxy, $-CF_3$, $-OCF_3$, benzyl, R_{14} -benzyl, benzyloxy, R_{14} -benzyloxy, fenoxý, R_{14} -fenoxý, dioxolanyl, NO_2 , $-NR_{10}R_{11}$, $NR_{10}R_{11}$ (nižší alkyl)-, NR R (nižší alkoxy)-, OH, o-halogéno-, m-halogéno-, $-NHC(O)OR_5$, $-NHC(O)R_5$, R_6O_2SNH- , $(R_6O_2N-$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_{0-2}R_{10}$, terc.butylldimetylsilyloxymetyl, $-C(O)R_{12}$,

$-CH_2-N \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{ } \end{array} R_{13}$ a $-C \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{ } \end{array} N \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{ } \end{array} R_{13}$, alebo R_1 je vodík a R_2 a R_3 ,

spolu so susednými atómami uhlíka, ku ktorým sú pripojené, tvoria dioxolanylový kruh;

R_1' , R_2' a R_3' sú nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí vodík, nižší alkyl, hydroxy nižší alkyl, nižší alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxyalkoxy, alkoxykarbonylalkoxy, (nižší alkoxyimino) nižší alkyl, nižší alkándiol, nižší alkyl alkándioyl, alyloxy, $-CF_3$, $-OCF_3$, benzyl, R_{14} -benzyl, benzyloxy, R_{14} -benzyloxy, fenoxý, R_{14} -fenoxý, dioxolanyl, NO_2 , $-NR_{10}R_{11}$, $NR_{10}R_{11}$ - $NHC(O)OR_5$, R_6O_2SNH- , $(R_6O_2S)_2N-$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_{0-2}R_{10}$, terc.butylldimetylsilyloxymetyl, $-C(O)R_{12}$,

$-CH_2-N \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{ } \end{array} R_{13}$ a $-C \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{ } \end{array} N \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{ } \end{array} R_{13}$, alebo R_1' je vodík a R_2' , a R_3'

spolu so susednými atómami uhlíka, ku ktorým sú pripojené, tvoria dioxolanylový kruh;

R_4 je kde n je 0, 1, 2 alebo 3,

indanyl, benzofuranyl, benzodioxolyl, tetrahydronaftylyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl alebo chinolyl;

R_5 je nižší alkyl, fenyl, R_{14} -fenyl, benzyl alebo R_{14} -benzyl;

R_6 je OH, nižší alkyl, fenyl, benzyl, R_{14} -fenyl alebo R_{14} -benzyl;

R_7 je nižší alkyl, nižší alkoxy, OH, halogéno-, $NR_{10}R_{11}$, $-NHC(O)OR_5$, $-NHC(O)R_5$, NO_2 , $-CN$, $-N_3$, $-SH$, $-S(O)_{0-2}$ -(nižší alkyl), $-COOR_9$, $-CONR_{10}R_{11}$, $-COR_{12}$, fenoxo, benzyloxy, $-OCF_3$ alebo terc.butylldimetylsilyloxy, a kde n je 2 alebo 3, môžu byť skupiny R_7 rovnaké alebo rôzne;

R_8 je vodík, nižší alkyl, fenyl nižší alkyl, alebo $-C(O)R_9$;

R_9 je vodík, nižší alkyl, fenyl alebo fenyl nižší alkyl;

R_{10} a R_{11} sú nezávisle vybrané zo skupiny, tvorenej vodíkom a nižším alkylom;

R_{12} je vodík, OH, fenoxo, benzyloxy, $-N R_{13}$, $-NR_{10}R_{11}$, nižší alkyl, fenyl alebo R_{14} -fenyl;

R_{13} je $-O-$, $-CH_2-$, $-NH-$ alebo $-N$ (nižší alkyl)-; a

R_{14} znamená jednu skupinu až tri skupiny, ktoré sú nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí nižší alkyl, nižší alkoxy, $-COOH$, NO_2 , $-NR_{10}R_{11}$, OH alebo halogéno-;

alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

2. Zlúčenina podľa nárokov 1, kde R je vodík.

3. Zlúčenina podľa nároku 1 alebo 2, kde D je $B'-(CH_2)_q-$, $B'-(CH_2)_e-Z-(CH_2)_r-$, $B'-(C_2=C_6\text{alkenylén})-$ alebo $B'-(CH_2)_f-V-(CH_2)_g-$, kde B' , Z, V, q, e, r, f, g majú vyššie definovaný význam v nároku 1.

4. Zlúčenina podľa nároku 3, kde D je $B'-(CH_2)_q-$ kde B' je fenyl a q je 3 alebo 4; $B'-(CH_2)_e-Z-(CH_2)_r-$ kde B' je p-fluórfenyl alebo p-metoxifenyl, e je nula, Z je $-O-$ a r

je 2; B'-(C₂-C₆ alkenylén)- je 3-fenyl-1-propenyl; alebo B'-(CH₂)_f-V-(CH₂)_g- kde B' je fenyl, f je 1, V je cyklopropylén a g je nula.

5. Zlúčenina podľa nároku 1, 2, 3 alebo 4, kde A je -(CH₂)_p-X-B kde X, B a p sú definované v nároku 1.

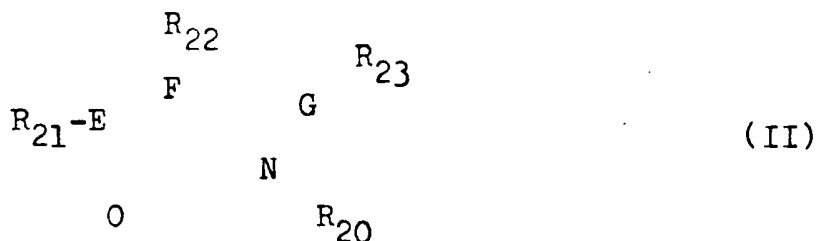
6. Zlúčenina podľa nároku 5, kde p je nula a X je chemická väzba.

7. Zlúčenina podľa nároku 6, kde R₁, R₂ a R₃ sú vybrané zo skupiny, ktorú tvorí vodík, OH, nižšie alkoxy, NO₂, alkoxyalkoxy, n-halogéno-, nižší alkyl nižší alkándiol, NR₁₀R₁₁- (nižšie alkoxy)-, alyloxy, fenoxo, alkoxykarbonylalkoxy a -C(O)R₁₂.

8. Zlúčenina podľa nároku 1, 2, 3, 4, 5, 6 alebo 7, kde R₄ je fenyl, R₇-substituovaný fenyl alebo indanyl.

9. Zlúčenina podľa nároku 9, kde R₇ je vybraný zo skupiny, ktorú tvorí nižší alkyl, nižšie alkoxy, halogéno-, -OCF₃, nižší alkyltio, -NR₁₀R₁₁, -CN, OH a -COR₁₂.

10. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje cholesterol znižujúce účinné množstvo zlúčeniny so štruktúrnym vzorcom všeobecným II:



kde

R₂₀ je fenyl, W-substituovaný fenyl, naftyl, W-substituovaný naftyl, benzodioxolyl, heteroaryl, W-substituovaný heteroaryl, benzokondenzovaný heteroaryl a W-substituovaný benzokondenzovaný heteroaryl, kde heteroaryl je vybraný zo skupiny, ktorú tvorí pyrolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, imidazolyl, tiazolyl, pyrazolyl, tienyl, oxazolyl a furanyl, a heteroaryly obsahujúce dusík a

ich N-oxidy;

R_{21} , R_{22} a R_{23} sú nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí vodík a R_{20} ;

W znamená jeden až tri substituenty, ktoré sú nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí nižší alkyl, hydroxy nižší alkyl, nižší alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxyalkoxy, alkoxykarbonylalkoxy, (nižší alkoxyimino)nižší alkyl, nižší alkándioyl, nižší alkyl nižší alkándioyl, alyloxy, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, benzyl, R_{14} -benzyl, benzyloxy, R_{14} -benzyloxy, fenoxý, R_{14} -fenoxý, dioxolanyl, NO_2 , $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ (nižší alkyl)-, $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ (nižší alkoxy)-, OH, halogéno-, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}_5$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}_5$, $\text{R}_6\text{O}_2\text{SNH}-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $(\text{R}_6\text{O}_2\text{S})_2\text{N}-$, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}_{10}$, terc.butylldimetylsilyloxymetyl, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{12}$, $-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{ } \end{array} \text{R}_{13}$ a $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{ } \end{array} \text{R}_{13}$;

E, F a G znamenajú nezávisle chemickú väzbu; C_3-C_6 cykloalkylén; C_1-C_{10} alkylén; C_1-C_{10} alkenylén; C_1-C_{10} alkynylén; alkylénový, alkenylénový, alebo alkynylénový reťazec ako je vyššie definovaný, substituovaný jedným alebo viacerými substituentmi, nezávisle vybranými zo skupiny, ktorú tvorí fenyl, W-substituovaný fenyl, heteroaryl a W-substituovaný heteroaryl, kde heteroaryl má vyššie definovaný význam; alkylénový, alkenylénový alebo alkynylénový reťazec ako je definovaný ako prerušený jednou skupinou alebo niekoľkými skupinami, nezávisle vybranými zo skupiny, ktorú tvorí $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}$, SO_2 , $-\text{NR}_8$, $-\text{C}(\text{O})-$, C_3-C_6 cykloalkylén, fenylén, W-substituovaný fenylén, heteroarylén a W-substituovaný heteroarylén; alebo prerušený alkylénový, alkenylénový alebo alkynylénový reťazec tak, ako je definovaný ako substituovaný jedným substituentom alebo viacerými substituentmi nezávisle vybranými zo skupiny, ktorú tvorí fenyl, W-substituovaný fenyl, heteroaryl a W-substituovaný heteroaryl; alebo je jeden z R_{21} -E a R_{22} -F vybraný zo skupiny, ktorú tvorí halogéno-, OH, nižší alkoxy, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_5$, $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, SH alebo $-\text{S}(\text{nižší alkyl})$;

R_5 je nižší alkyl, fenyl, R_{14} -fenyl, benzyl alebo R_{14} -benzyl;

R_6 je OH, nižší alkyl, fenyl, benzyl, R_{14} -fenyl alebo R_{14} -benzyl;

R_8 je vodík, nižší alkyl, fenyl nižší alkyl alebo -C-(O) R_9 ;

R_9 je vodík, nižší alkyl, fenyl alebo fenyl nižší alkyl;

R_{10} a R_{11} sú nezávisle vybrané medzi vodíkom a nižším alkylom;

R_{12} je vodík, OH, alkoxy, fenoxi, benzyloxy, -N R_{13} , -NR $_{10}$ R_{11} , nižší alkyl, fenyl alebo R_{14} -fenyl;

R_{13} je -O-, -CH₂-, -NH- alebo N(nižší alkyl)-;

R_{14} je jedna až tri skupiny nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí nižší alkyl, nižší alkoxy, -COOH, NO₂, -NR $_{10}$ R_{11} , OH alebo halogéno-;

s podmienkou, že keď G je chemická väzba, nie je R_{23} vodík a s podmienkou, že ak je R_{23} W-substituovaný fenyl, nie je W p-halogéno-;

alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli;

na farmaceuticky prijateľnom nosiči.

11. Zlúčenina podľa nároku 1, vybraná z tých, ktoré boli pripravené v Príkladoch 1, 1A-1M, 1AM-1AZ, 1BA-1BZ, 1CA-1CI, 1P, 1CM-1CO, 3, 3A-3O, 5, 5B-5M, 5O-5Z, 5AA-5AB, 7, 7A-7I, 7M-7Z, 7AA, 7AB, 7AE, 7AI-7AK, 7AM-7AU, 8B-8F a 8H.

12. Zlúčenina podľa nároku 1 alebo 11, vybraná zo zoznamu v Tabuľke 1.

13. Zlúčenina podľa nároku 1, 11 alebo 12, ktorá je (3R,-4S)-1,4-bis-(4-meotxyfenyl)-3-(3-fenylpropyl)-2-azetidínón.

14. Prostriedok podľa nároku 10 v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že podávaná zlúčenina je vybraná zo zlúčenín, ktoré boli pripravené v Príkladoch 1 až 40.

15. Použitie zlúčeniny podľa nároku 1 pre výrobu liečivé-

ho prípravku na znižovanie séra cholesterolu.

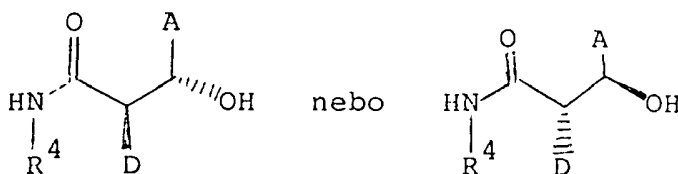
16. Použitie zlúčeniny podľa nároku 1 pre výrobu liečivého prípravku na inhibovanie enzýmu acyl CoA : cholesterol acyl transferázy.

17. Spôsob prípravy farmaceutického prostriedku podľa nároku 9, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa zmiešava zlúčenina definovaná v nároku 10 s farmaceuticky prijateľným nosičom.

18. Spôsob zníženia hladiny séra cholesterolu u cicavcov na liečenie, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa podáva účinné množstvo prostriedku podľa nároku 10.

19. Spôsob inhibovania enzýmu acyl CoA : cholesterol acyl transferázy, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa podáva účinné množstvo prostriedku podľa nároku 10 cicavcom v prípade potreby liečenia.

20. Spôsob prípravy zlúčeniny so všeobecným vzorcom I, podľa nároku 1, kde R je vodík a D a A majú trans relatívnu konfiguráciu, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že dochádza k cyklizácii hydroxyamidu so všeobecným vzorcom

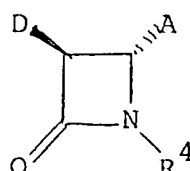
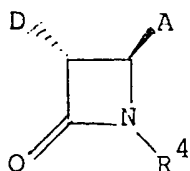


kde D, A a R^4 majú vyššie definovaný význam v nároku 1, spracovaním s:

- (i) dialkylazokarboxylátom a trialkylfosfínom; alebo
- (ii) di- alebo tri-chlórbenzoylchloridom, vodnou záseditou látkou a katalyzátorom fázového prenosu, potom k spracovaniu výsledného di- alebo tri-chlórbenzoátu s niektorou vodnou záseditou látkou a s katalyzátorom fázového prenosu; alebo
- (iii) dialkylchlórfosfátom, vodnou záseditou látkou a katalyzátorom fázového prenosu; alebo

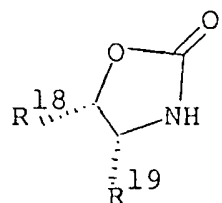
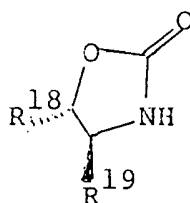
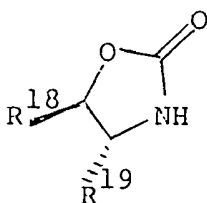
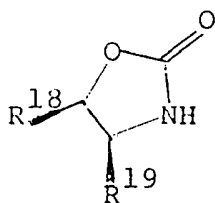
(iv) di- alebo tri- chlórbenzoylchloridom a hydridom alkalického kovu.

21. Spôsob prípravy zlúčeniny podľa nároku 1, majúcej všeobecný vzorec:



kde D, A a R^4 majú význam, definovaný v nároku 1, v y z n a -
č u j ú c i s a t ý m, že:

- (a) reaguje karboxylová kyselina so všeobecným vzorcom DCH_2COOH , kde D má vyššie definovaný význam, s chloračným činidlom;
- (b) dochádza k deprotonizácii chirálneho oxazolidinónu so všeobecným vzorcom;



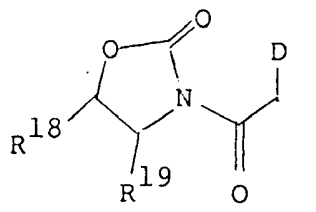
kde R^{18} a R^{19} sú nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí: vodík, C_1-C_6 alkyl, fenyl, naftyl, substituovaný fenyl, substituovaný naftyl, a benzyl; so silne zásaditou látkou a ďalej nasleduje spracovanie výsledného aniónu s produktom kroku (a);

- (c) dochádza k enolizácii produktu kroku (b) s jedným z:
 - (i) dialkylboritou soľou kyseliny trifluórmétánsulfónovej a terciárnou amínovou zásaditou látkou;
 - (ii) $TiCl_4$ a tetrametyletyléndiamínom (TMEDA) alebo zmesou TMEDA a trietylamínom;
 potom ku kondenzácii s aldehydom so všeobecným vzorcom $A-CHO$, kde A má vyššie definovaný význam;
- (d) dochádza k hydrolyzovaniu produktu kroku (c) so zásaditou látkou a peroxidom vodíka;
- (e) dochádza ku kondenzácii produktu kroku (d) s amínom so

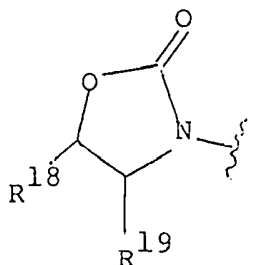
- všeobecným vzorcom R^4NH_2 , kde R^4 má vyššie definovaný význam, spracovaním s dehydratačným spojovacím činidlom, poprípadе s prídáním aktivačného činidla; a
- (f) dochádza k cyklizácii produktu kroku (e) spracovaním s:
- (i) dialkylazodikarboxylátom a trialkylfosfínom; alebo
 - (ii) di- alebo tri-chlórbenzoylchloridom, vodnou zásaditou látkou a katalyzátorom fázového prenosu, potom spracovaním výsledného di- alebo tri-chlórbenzoátu s vodnou zásaditou látkou a katalyzátorom fázového prenosu; alebo
 - (iii) dialkylchlórfosfátom, vodnou zásaditou látkou a katalyzátorom fázového prenosu; alebo
 - (iv) di- alebo tri-chlórbenzoylchloridom a hydridom alkalického kovu.

22. Spôsob prípravy zlúčeniny podľa nároku 1, pričom zlúčenina má všeobecný vzorec I, kde R je vodík, a D a A majú trans relatívnu konfiguráciu, a spôsob vyznačujúci sa tým, že:

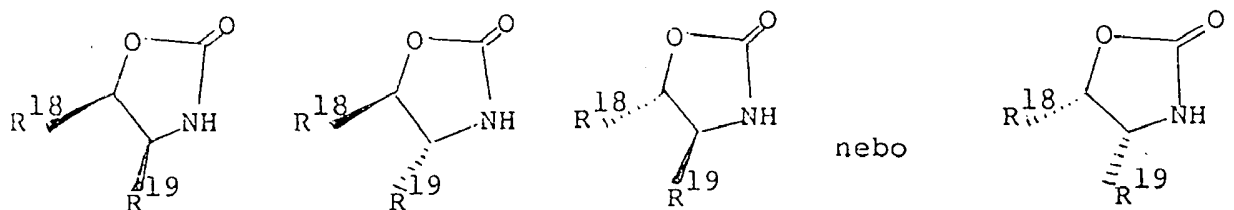
(a) dochádza k enolizácii zlúčeniny so všeobecným vzorcom



s $TiCl_4$ a tetrametyletyléndiamínom (TMEDA), potom ku kondenzácii s imínom so všeobecným vzorcom $A-CH=N-R^4$, kde A a R^4 majú vyššie definovaný význam, a kde skupina



znamená pomocnú chirálnu látku so všeobecným vzorcom



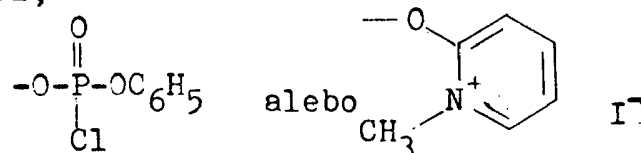
kde R^{19} a R^{18} sú nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí: vodík, C_1 - C_6 alkyl, fenyl, naftyl, substituovaný fenyl, substituovaný naftyl a benzyl; a

- (b) dochádza k cyklizácii produktu kroku (a) spracovaním so silnou zásaditou látkou nenukleofilnou.

23. Spôsob prípravy zlúčeniny so všeobecným vzorcom I, podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahrnuje:

- (a) spracovanie esteru so všeobecným vzorcom $D-CH(R)-C-(O)OR^{17}$, kde R^{17} je nižší alkyl, mentyl, alebo 10-(diizopropylsulfónamid)izobornyl, so silne zásaditou látkou, a potom amínom so všeobecným vzorcom $A-CH=N-R^4$, kde A a R^4 majú význam, definovaný v nároku 1; alebo
- (b) prípravu zlúčeniny so všeobecným vzorcom I, podľa nároku 1, kde R nie je vodík, reagovaním zlúčeniny so všeobecným vzorcom I, podľa nároku 1, kde R je vodík, so silne zásaditou látkou a alkylačným činidlom alebo niektorým acylačným činidlom; alebo
- (c) prípravu zlúčeniny so všeobecným vzorcom I, podľa nároku 1, kde R je vodík, a D a A majú cis relatívnu konfiguráciu, reagovaním zlúčeniny so všeobecným vzorcom I, podľa nároku 1, kde R je vodík a A a D majú trans relatívnu konfiguráciu, so silne zásaditou látkou pri teplote -80 až -40 °C a potom so zdrojom protónov; alebo
- (d) prípravu zlúčeniny so všeobecným vzorcom I, podľa nároku 1, kde R je vodík, a D a A majú trans relatívnu konfiguráciu, reagovaním zlúčeniny so všeobecným vzorcom I, podľa nároku 1, kde R je vodík a D a A majú

- cis relatívnu konfiguráciu, s terc.butoxidom alkalického kovu, potom rýchlym ochladením kyselinou; alebo
- (e) reagovanie derivátu kyseliny so všeobecným vzorcom $D-CH-(R)-C(O)-Z$, kde D a R sú definované v nároku 1, a Z je Cl,



s imínom so všeobecným vzorcom $A-CH=N-R^4$, kde A a R^4 majú taký význam, ako je definovaný v nároku 1, v prítomnosti terciárnej amínovej zásaditej látky.