

U A 8 3 4 7 4 C 2

U A 8 3 4 7 4 C 2



(19) **UA** (11) **83 474** (13) **C2**
(51) Int. Cl.

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE
STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: **a200505307**, **17.12.2003**

(24) Effective date for property rights: **25.07.2008**

(30) Priority: **23.12.2002 EP PCT/EP02/14835**

(46) Publication date: **25.07.2008** A61P 25/00

20060101CFI20070115RMUA	A61P	25/00
20060101CLI20070115RMUA	C07D	211/58
20060101ALI20070115RMUA	C07D	211/96
20060101ALI20070115RMUA	C07D	401/14
20060101ALI20070115RMUA	C07D	405/14
20060101ALI20070115RMUA	C07D	409/14
20060101ALI20070115RMUA	C07D	413/14
20060101ALI20070115RMUA	C07D	417/14
20060101ALI20070115RMUA	C07D	513/04
20060101ALI20070115RMUA		

(86) PCT application:
PCT/EP03/51035, 20031217

(72) Inventor:

Janssens Frans Eduard, BE,
Sommen Francois Maria, BE,
De Boeck Benoit Christian Albert Ghislain, BE,
Leenaerts Joseph Elisabeth, BE

(73) Proprietor:

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., BE

(54) **SUBSTITUTED 1-PIPERIDIN-3-YL-4-PIPERIDIN-4-YL-PIPERAZINE DERIVATIVES AND USE THEREOF AS NEUROKININ ANTAGONISTS**

(57) Abstract:

This invention concerns substituted 1-piperidin-3-yl-4-piperidin-4-yl-piperazine derivatives having neurokinin antagonistic activity, in particular NK₁ antagonistic activity, a combined NK₁/NK₃ antagonistic activity and a combined NK₁/NK₂/NK₃ antagonistic activity, their preparation, compositions comprising them and their use as a medicine, in particular for the treatment of schizophrenia, emesis, anxiety and depression, irritable bowel syndrome (IBS), circadian rhythm disturbances, visceral pain, neurogenic inflammation, asthma, micturition disorders such as urinary incontinence and nociception. The compounds according to the invention can be represented by general Formula (I) and comprises also the pharmaceutically acceptable acid or base addition salts thereof, the stereochemically isomeric forms thereof, the N-oxide form thereof and prodrugs thereof, wherein all substituents are defined as in Claim 1. In view of their capability to antagonize the actions of tachykinins by blocking the neurokinin receptors, and in particular antagonizing the actions of substance P, Neurokinin A and

Neurokinin B by blocking the NK₁, NK₂ and NK₃ receptors, the compounds according to the invention are useful as a medicine, in particular in the prophylactic and therapeutic treatment of tachykinin-mediated conditions, such as, for instance CNS disorders, in particular schizoaffective disorders, depression, anxiety disorders, stress-related disorders, sleep disorders, cognitive disorders, personality disorders, eating disorders, neurodegenerative diseases, addiction disorders, mood disorders, sexual dysfunction, pain and other CNS-related conditions; inflammation; allergic disorders; emesis; gastrointestinal disorders, in particular irritable bowel syndrome (IBS); skin disorders; vasospastic diseases; fibrosing and collagen diseases; disorders related to immune enhancement or suppression and rheumatic diseases and body weight control.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2008, N 14, 25.07.2008. State Department of Intellectual Property of the Ministry

U A 8 3 4 7 4 C 2

U A 8 3 4 7 4 C 2

Ì²Í²ÑÒÅÐÑÒÂÎ ÎÑÂ²ÒÈ ² ÍÀÓÊÈ ÓÊÐÀÍÈ

ÄÄÐÆÀÂÎËÉ ÄÄÏÀÐÒÀÌÁÌÒ
²ÌÒÄËÄËÒÓÄËÛÌ ÅËÄÑÌÑÒ²

(12) ĨĨĒÑ ÂÊÍÀÕÎÄÓ ÄĬ ĨÀÒÁÍÒÓ ÓÊÐÀ-ÍË

(21), (22) Ääí³ ñòîñîâíî cá âêê:

a200505307, 17.12.2003

(24) Äàòà íàáóòò ÷èííñò³: **25.07.2008**

(30) Ääi³ ñòîñîáíî ð³ðèèàòò à³áíîá³áí áí Ìàðèçüêîê
êîíááîð³ : 23.12.2002 EP PCT/EP02/14835

(46) lóáe³êäö³ â³äiîîñòáé iöî âèäà÷ó ïàòáíòó

(ääëäöäö³éíâî ìàòáìòó): **25.07.2008**_{A61P} 25/00

20060101CFI20070115RMUA	A61P	29/00
20060101CLI20070115RMUA	C07D	211/58
20060101ALI20070115RMUA	C07D	211/96
20060101ALI20070115RMUA	C07D	401/14
20060101ALI20070115RMUA	C07D	405/14
20060101ALI20070115RMUA	C07D	409/14
20060101ALI20070115RMUA	C07D	413/14
20060101ALI20070115RMUA	C07D	417/14
20060101ALI20070115RMUA	C07D	513/04
20060101ALI20070115RMUA		

(86) Ííiãð òà ààòà ïíäàíí ì³æíàðíáíí¿ çà âêê â³äííâ²äíí
 äí äíäíäíðó ÐÑÒ:

PCT/EP03/51035, 20031217

(72) Âèíàõ³äíèê(è):

Biriññāñ Ōḍaīñ Āāḥāḍā, BE,
 Nīlīāī Ōḍaīñḥā lāḍ³, BE,
 āā Āāē Āāīḥā Ēḍ³ñḍāī Āēuāāḍḍ Ō³ñēāī, BE,
 Ēāīlāḍḍñ Ēīcāḍ Āē³cāāḍḍ. BE

(73) Âëàñíèê(è):

ΒΙΝΝΑΙ ÔÀÐÌÀÖÅÂÒÈÈÀ Í.Â.. BE

(54) ÇAİ²ÜAİ² İİÖ²Aİ² 1-İ²İAÐÈÄÈİ-3-È-4-İ²İAÐÈÄÈİ-4-²Èİ²İAÐÀÇÈÍÓ ÒÀ ˉÖ ÇAÑÒİNÓÄAİİB BÈ AİÒÄAİİ²ÑÒ²A İAÉĐİÊ²İ²ÍÓ

(57) Đảo đảo:

Ääiëë ääiäð³ä iäëääëòù äi çäi³üäiëð ið³äiëð 1-³iäðëäëi³-3-ë-4-³iäðëäëi³-4-³ë³iäðäçëið, üi iäpòù äiðääi³i³ñòë+íð äëòëäi³i³ñòù ið³òë iäëð³ë³³íó, ç³ëðäiä, NK₁-äiðääi³i³ñòë+íð äëòëäi³i³ñòù, ëiia³iiaäið NE₁/NE₃-äiðääi³i³ñòë+íð äëòëäi³i³ñòù òä ëiia³iiaäið NK₁/NK₂/NK₃-äiðääi³i³ñòë+íð äëòëäi³i³ñòù, çð iääðëääiä , ëiia³çëò³ë, üi çð i³ñò òù, òä çð çàñiðñiðäaiä è ë³ëäðñüëfiä çàñiäó, ç³ëðäiä, äë ë³ëðäaiä øëç³ððäi³ç, äëpääiä , òðëäfiäë òä ääiðäñ³ç, ñëiäðüið iiaðäçäiäiç òäñið³ç èëøëë (IBS), ð³çëä³ä òëðëääiäfiä ðëòìð, ä³ñòäðäëüfiä äíëp, iäëð³äaiäfiä çäiäëäiä , äñòìë, iððòðäüiä ñä+iäëiðñëäiä , òäëëð è iäòðëiäfiä ñä+³, òä iðëòëäið³ç. Ñiíëòëë çä äëiäð³fiä iäëòòù äóòë iðääñòòäëäi³ çääääëüið ð³ð³òëp (²) òä äëëëp+äpòù ä ñäää òäëfiä çð òäðäiðäòäë+íð iðëëi ò³ ääëòëäi³i³ ñië³ ç ëëñëiðäë ääi ñiiaäiä, çð ñòäðäið³ç+íð ³ç³iäð³ ð³ð³ë, çð N-iñëäið ð³ð³ò òä çð ið³ë³ë, ä èëð äñ³ çäi³ñiëëë iäpòù çä+äiä , çäçä+äi³ ä i. 1. Çäää èë çð çäòðñið³

[illegible]

Çààòí³kòù àìòààí³kò³à NK₁ ³á³áóáààòè +àkòà ìkòòóóááí èàíàì, ³íáóíáíáí SP [ááí àèàèòòè+íèì øíèì; Ballard et al., Trends Pharmacol. Sci. 17:255-259 (2001)] ìíàà ³áííá³áàòè ò³è àìòèààìòàkàíòíè/áíèk³íèòè+í³è àèòèáííòò³, òíò ùí +àkòà ìkòòóóááí èàííè ó Ìùàííè ³³³áòòò òíèù kèáíáèò òòèáíáè ááí ìíàòààááí àè òààòè òùíáí àèáò.

Daðarínið NK₁ ɔððiféi ðifírfírfpææíeé á e³íá³+í³e fíeñðai³ òà á ɔð ðað íí æe fíððaðó Æíeíáííáí ííçéó, æéþ+ap+e íeðæææíííáíáí ò³eí, æííæáíí, íaððáíðíæéó, æííòææíóñ òà íað³ææððéòéòæúíó fíðó ðá-íæíó. Éðí òíáí, ðá-íæíá P ææá³eúí 'òuñ ðáíððæúííþ íaðáíáíþ fíeñðaiíþ ó æííáíá³áú íà ððáíáðé+íeé ááí óðéíææóþ+eé fíðéíóé, òà ííá' çáíá ç ðá-íæííþ P íæéðíððáííí³ ííæá fííðé òé ááí íðéíáðé ò+æñòú ó fíðáíáð ððéáíæé, fíððaðó òà áííó³éíéð ðíçæááð, úí fíóðíáíææóþòú àðæéòéáí³ ðíçæáæ, òæé³ e æáíðáí³ òà ððéáíæá. Ó í³àððéíéó òæéí çí+eé çíðó, ó æeñéðáóíéð æí³ íæð æíeíáííáí ííçéó ííæíá fíííððáð³áðé çí³íe áí³ñó ðá-íæíé P ó æííáíá³áú íà fíððáííæé fíðéíóé [Brodin et al., *Neuropeptides*, 26:253-260 (1994)].

Öäiröðäëüüä ³¹ºëð³ ì³äöëë³ä (ääñî³ñö³ä) ðä+íäëïë Ð, äëëëëëä³ ð ä çäðëñïëð ïäää³íëíäëð ðääëð³ë òä ñäððääñ-ñöäëñ³ ç¹³ë, äëëþ+äþ+ë öñíäíö ä³äðäçö äí ì³ñö [Elliott, Exp. Brain. Res., 73:354-356 (1988)], ïñëëäíö ðääëð³þ ìä äëöñòë+íëë ñëäíäë [Krase et al., Behav. Brain. Res., 63:81-88 (1994)], äëñöðäñ-çäöëíä³ ñëäíäëë, ðääëð³þ äëñëëçäñ [Kramer et al., Science, 281:1640-1645 (1998)] òä ððäëäñö ä ì³ä öñö ìëþñ-ëää³ðëíö³ [Aguir and Brandao, Physiol. Behav., 60:1183-1186 (1996)]. Öäë³ ññëóëë ìä ìäëð³ëðöþö ðöñíäö äëöëäí³ñöþ òä ëñöäëíäöþ ìä ìäððöññíö (rotarod) äìäðäð³ ääñ ìäðäñöäññí ä äëöëäí³ë ëë³ðë³. ìääöëäñä ðääóë ö³ ä³ñëíöäçö ðä+íäëïë P ä³ääóääöðñ ö ä³äñä³äü ìä äääääñ ä³äñëð äíëñ³í³ëð+íëð ë³ëäðñüëëð çäñíä³ä òä äìöëääñðäñäíö³ä [Brodin et al., Neuropeptides, 26:253-260 (1994); Shirayama et al., Brain. Res., 739:70-78 (1996)]. ìä³äíë +ëññ, çäöëíää ðääëð³ ä ìðññüëð ñäëíëäð, äëëëëëäñä äääääñë öäíöðäëññ ääñî³ñöñ NK₁, ìää äóöë äìöäññ³ç¹ääñ äìöëääñðäñäíöäñ, öäëëë ë ä³¹ðäñ³ öä öëöñëñäöë, ä öäëíä L-733060 ë äìöäññ³ñöñ NK₁. Öäë³ äññë³ääññ ññ ìäëäçöðöþ, ùí äëíääää ðäöäñöð³ä NK) ö öäíöðäëññ³ë ìäðäñäë ñëñðäñ³ ìää ä³ä³äóääðë ññëð³+íëë ñöðäñ ññññññ, ùí ìä³äíë äñ ä³¹ äìöëääñðäñäíö³ä òä äíëñ³í³ëðëëä³ [Rupniak and Kramer, Trends Pharmacol. Sci., 20:1-12 (1999)], äëä ääç ìä³+ñ¹ ä³¹ ññöþ+ëð ë³ëäðñüëëð ìäñäðäðä³ä.

[illegible]

Òààðèííí ííàà³ ð³¹¹òàðàí³, òàà³ è áéþáíòà à òííð³á, àèèèèàíà òèííèàðèíí [Rudd and Naylor, *Neuropharmacology*, 33:1607-1608 (1994); Naylor and Rudd, *Cancer. Surv.*, 21:117-135 (1996)], óí¹¹íí ìðíðíéòòù èé³¹-íó àðàèòèàí³íòù àíòààíí³íò³á ðàòàííð³á 5-ÍÖ. Ôí-à òàèà à²àèðèò ìðèçàáéí áí óí¹¹íí òàðàí³ ó àèíààèò è³éòàáíí áéþáíòè, àèèèèèàíí à ðàíðèð íà ðàè, ð³¹¹òàðàí³òù òà ìðííáíáíþ òàðàí³òù, àíòààíí³íòè ðàòàííð³á 5-ÍÖ, òàà³ è ííààíàòðíí òà àðàí³íàòðíí (à íííéó-áí³ ç ààèíàíàòàçíííí ááí ááç íúíí) ° àðàèòèàíèì ìðè áíðíòùá ç áííòðíþ òàçíþ áéþáíòè (íàð³ 24 áíàèì), àà íàéòòù ò³èùè ìííèààèòè ðíçàèòè ñ³çííí, áéþáíòè (>24 áíàèì) ç íèçúèíþ àðàèòèàí³íòù [De Mulder et al., *Annals of Internal Medicine*, 113:834-840 (1990); Roila, *Oncology*, 50:163-167 (1993)]. Íàçàààèþ-è íà òàà³ íàéá³èù ðàðàèòèàí³ íà íúííáíáí³é ááíí íàðíàè è³éòàáíí àè ííàðàààáí è áííòðí, òàà³ ñ³çííí, áéþáíòè, áíà ùà 50% íàò³íò³á íòðàààèòù á³á ñ³çííí, áéþáíòè òà/ááí íàíðè [Antiemetic Subcommittee, *Annals Oncol.*, 9:811-819 (1998)].

Ἰεῶσαι, ὡς ἡ ἀπὸ τοῦ ἀπὸ ἀποδείξεως 5- OH , ἀποδείξεως NK_1 , ὁπότε ἔχει ND-9994 [Piedimonte et al., L. Pharmacol. Exp. Ther., 266:270-273 (1993)] ὡς ἀποδείξεως [ὁπότε ἀπὸ τοῦ 1- E-869 ἢ L-754030; Kramer et al., Science, 281:1640-1645 (1998); Rupniak and Kramer, Trends Pharmacol. Sci., 20:1-12 (1999)], ὁπότε ὁ ἀποδείξεως ὡς ἀποδείξεως [Rudd et al., Br. J. Pharmacol., 119:931-936 (1996); Tattersall et al., Neuropharmacology, 39:652-663 (2000)]. Ὁπότε Ἰεῶσαι, ὡς ἀποδείξεως NK_1 ἰσχυρὰ πρὸς "ἰσχυρὰ" ἀποδείξεως ὡς ὁπότε ἡ ἀπὸ ἀποδείξεως ὡς ἀποδείξεως [Cocquyt et al., Eur. J. Cancer, 37:835-842 (2001); Navari et al., N. Engl. J. Med., 340:190-195 (1999)]. Ἐπὶ οὖν, Ἰεῶσαι, ὡς ὁ ἀποδείξεως ὡς ἀποδείξεως ὡς ἀποδείξεως 5- OH , ἀποδείξεως NK_1 (ὁπότε ἔχει 1- E-869 ὡς ἢ J-11974, ὁπότε ἀπὸ τοῦ ἀποδείξεως) ὡς ἀποδείξεως ὡς ἀποδείξεως [Campos et al., J. Clin. Oncol., 19:1759-1767 (2001); Hesketh et al., Clin. Oncol., 17:338-343 (1999)].

[illegible]

U.A.		C2
83474		

U A 8 3 4 7 4 C 2

Ñèíäðî ðîçäðàòîââîî; òîâñòîî; êèøêè (IBS)

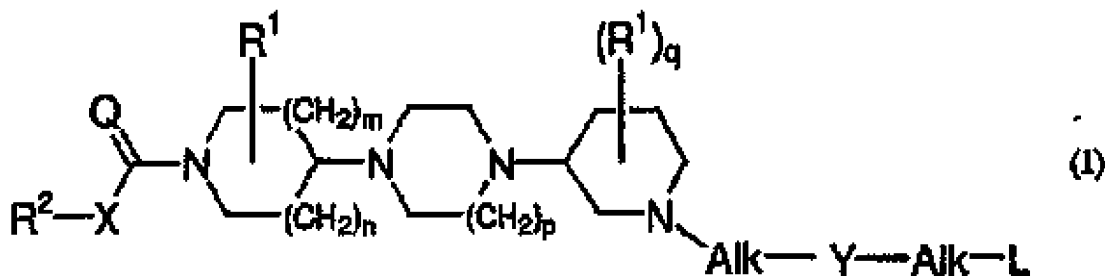
[illegible]

Γιράεςεταίαία ιιγδία εεεεεηού ιθαεεε³+ιεδ ιάεεεάοε ιδι διεε θαοαίριδ³ NK₁ ό αη'οαδαεπιιό αιε. Ç äëëïðëêòáí í ðáοαίριδ³ NK₁ ιðëñíαιεδ ιεθαε όα αίοασιγ'ηό³ NK₁ íα όααðëíëð ιíαε ð δ'ççìëë ëíεεòëεαíë ιíεαçáíä ääεεëεä ðíεü, εó ä³α³ðäò ðáοαίριð NKI ό ä³íαðäεäçäç³ όα αη'οαδαεπιιό αιεð. Ðíçñíäε ðáοαίριδ³ NK₁ όä ðä+íäëí P ηιðε ° äíëíäíε διεε ό αη'οαδαεπιιό, ä íä ä ηíäòë+ιιό αιεð. Äëñíí, ä³εüøä 80% αη'οαδαεπιιέð ιαðäëíëð äòäðáíò³ ι³ηό όü ðä+íäëíð Ð, ό ιð³äí íí ç ð³εüëë 25% äòäðáíò³ øëðë. Ðáοαίριðë NK₁ óäëíε ιðëéíäòü ό+αη'óü ό øëóíëíäí-ëëøëíäε ηëíðí+óáäεπιιέ çäòòíñò³ [Tonini et al., Gastroenterol., 120:938-945 (2001); Okano et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 298:559-564 (2001)]. Äíäñë+äíë óäëí ιíää³ëíç³ διεε - ë ό øëóíëíäí-ëëøëíäε ηëíðí+óáäεπιιέ çäòòíñò³, óäë ³ ä ιíðëóáíç³, äääεä³óüñ, üí αίοασιγ'ηόë NK₁ íäòü ιðáíó³äε äë ιíεäøäí ηëíòñíä ό ιäò³íò³ä ç IBS.

Nĩrēōēē, ũĩ 1^oĩkō òù 1-1^oĩadēāēĩ-4-ē1^oĩadāçēĩ^oēũĩō āđōĩō, 1^oĩēĩāĩ^o ā [WO 97/16440-A1, ũĩ 1^oĩōāē^oēĩāāĩ 9 òđāāĩ 1997 Janssen Pharmaceutica N.V.], āē āēēĩđēñōāĩ ē āĩōāĩĩ^oĩkō^oā đā-ĩāēē Đ, ó [WO 02/32867, ũĩ 1^oĩōāē^oēĩāāĩ 25 ēā^oĩ 2002 Glaxo Group Ltd.], +āđāç 2^o 1^oĩāēēā^o 1āđāāāē ē āĩōāĩĩ^oĩkō^oā 1āēđĩē1^oĩ^oā (ā^oēũ ēĩēđāĩĩ, 1^oĩēĩāĩ^o 1^oĩ^oāĩ^o āĩ^oā 4-1^oĩadāçēĩ-1-ē1^oĩadēāēĩ-1-ēāđāĩĩāĩ ēēēĩēē), ó [WO 01/30348-A1, ũĩ 1^oĩōāē^oēĩāāĩ 03 òđāāĩ 2001 Janssen Pharmaceutica N.V.], āē çāñōĩñōāĩ ē āĩōāĩĩ^oĩkō^oā đā-ĩāēē P āē āĩēāō 1ā 1^oĩēñōāĩ òēđēāāĩĩ đēòĩ òā ó [WO 02/062784-A1, ũĩ 1^oĩōāē^oēĩāāĩ 15 1^oĩāđĩ 2002 Hoffmann-La Roche AG], āē çāñōĩñōāĩ ē āĩōāĩĩ^oĩkō^oā 1āēēđĩē1^oĩ^oā-1.

Niireeēe ça aaiēi aēiaōiaīi āāāōi pouk āāa niireēē āāāiāi āāi āāōiēē ā çaīūāiī³ iāāāāēiēūiūiū āāōiēē, uī çaīūāiā iāāāēāēiēūiū āāōiū, ā āāēiā kīāi³ iāāēūāiū çaāāiōkōb ē kēēūiā³ iāāāēūiū ā āāiōāēūiū āēōēāi³ āiōāāiīkōē iāēōiē³iāā č āāāiāāāēē+iū āiīkōb, kīiāēēāi āē ēēōāāi³ āēēiōāi³, āēāiāēē, āēāiāēē ā āāiāāi³, kēiāāiō āiāāāāiāiū āiāiōiū ēēēēē (IBS), iāāāāiū āēēēāiāiāi āēōiō, āāāāāēūiūāi āiē, iāēōiāiāiāiāi çaīāēāi³, āāiōēē, iāāāāiū kā+iāēiōkēāi³, āāēēē ē iāāāēāiāi kā³, ā iāēōāiō³.

Ààíèé àèíàð³à à³àííèòóùñ àí ííàèð çàì³àíàèð ïð³àíèð 1-í³àðèàèì-3-è-4-í³àðèàèì-4-è³í³àðàçèò çàààèóííç òððòóèè (²)

[illegible]

n äë ° ñîáîþ ö³ëå ÷èñëî, ùî äîð³áîþ° 0,1 àáî 2:

m âĖ ° nĭăĭp ă³ăă +ĕĕĕĭ, ŭĭ ăĭă³ăĭp⁰ 1 ăăĭ 2, ăă ôĭăă, ŭĭ ĕŭĭ m ăĭă³ăĭp⁰ 2, ôă³ n ăĭă³ăĭp⁰ 1;

p âë ° ñîáîp ö³ëå ÷èñëî, ùî äîð³áîp° 1 àáî 2:

q âë ° ñîáîp ö³ëâ ÷èñëî, ùî äîð³áîp° 0 àáî 1;

$$Q = \frac{1}{\sqrt{\pi}} \int_0^\infty \frac{e^{-t^2}}{t} dt$$

X âe ° ñîáîp êîâââîáîóîèè câ' çîè ááî ââîâââîáîóîèè ðââèèâè ôîðîóèè -î-, -S- ááî -NR³-:

êĩæá R³. [âcàèâæíĩ] [äè] ä³ä [äíäí]. äè⁰ ñíáíâ äíäâü äáí äèè³è:

êîæáí R¹. íàçáæáíí íæí á³á íáííí. áæáèòàòò ³c äöíí. ùí ñêääá⁰òñ c Ar¹. Ar¹-àèè³éò òà äí(Ar₁)-àèè³éò.

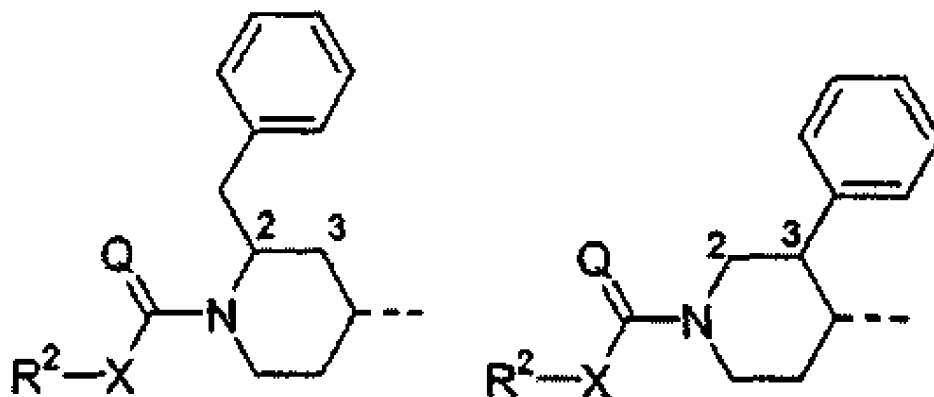
$$R^2 \cong {}^0\tilde{n}iAb\text{-}Ar^2, \hat{A}r^2\text{-}\hat{\alpha}ee^3e, \check{\alpha}^3(Ar^2)\text{-}\hat{\alpha}ee^3e, Het^1 \hat{\alpha}\hat{\alpha} Het^1\text{-}\hat{\alpha}ee^3e;$$

Y áe ° níáíp éřáàeáíóíéé çá° çřé áái áářáàeáíóíéé ðààèèèè òřòíóèè -Ñ(=Í)-, -SO₂-, >C=CH-R áái >C=N-R, áà R áe ° níáíp CN áái í°òđí.

[illegible]

L àèàèðàpòù ç äðóìè, ùí ñèèààà°òùñ ç áíáíþ, àèè°èó, àèè°èíèñ, Ar³-íèñè, àèè°èíèñèèàðáí°èó, àèè°èèàðáí°èíèñ. lííí- òà ä³(àèè³è)àí³í. lííí- òà ä³(Ar³)àí³í. Ar³. Ar³-èàðáí°èó. Het² òà íàí²-èàðáí°èó:

Ar àè ¢ ãîáíþ òái'èé, íàí'ài'ái çêí'ài ç'ai'úi'àié, 2 áai 3 ç'ai'úhièèàiè, êí'àiè è ç èèò, íaçàèèæíí íàèì á'a íàí'ái, àèáèðàþòù ç äàèíäááí. àèè'eó. ó'áií, àì'úíàðái'ái'eó òà àèè'eí'èíé.



Ásëuñ ãííðéðáóíí, áéíðéðá ááííñéóuñ áí ñííðéðé çáááéuñí òíðíóéé (*), ÌÌ òáðíàòááòé-íí Ìðééí òíðé ááéòéáíéð ñííáé ç ééñéíòáíé ááí ñíííááíé, ÌÌ ñòðáðíðé³-íí ³çííáðíðéð òíðí, ÌÌ N-íññéáíéð òíðí òà ÌÌ Ìðí³é³á, á ééð áðóíá R²-X-C(=Q)- áé ° ñíáíð 3.5-áé(òðéðóíðíàòéé)ðáí³ééáðáí³é.

Áeùø éiíedaoíí, áeíad³a á³aiííeíøíí áí ííííeíéé çááeíúíí òíðííéé (?), éé òáðíàòááòé+íí íðééí òíðé ááéòéáíéð ííéáé èéíéíð ááí ííííá, éé íòáðíáíðí³+íí çíáíðíéð òíðí, éé N-íeíéáò òà éé íðéé³é³a, áá p áíð³áíð³ 1.

Áeúø éííéðáóí, áéíðéá áááííéðéúí áí íííéðéé çááéúííí ðíðíóéé (*), éí ðáðíðáðéé-íí íðéé ðíðé ááéðéáíðé ííéáé ééíéðé ááí íííá, éí íðáðáíðéé³-íí çíáíðéðé ðíðí, éí N-íéíéðé ðá éí íðéééá, áá Y áé ö ííáíð-Ñ(=í)-.

[illegible]

Ás eud éafedaoif, áeáde³ a³afíeúeúf af íafíeóeé çááeúeúf oíthíóeé (²), éé óáthíóóááóe-í íeéí óíeó ááeóeáfíeó ííeáe éeíeúe áaf ííííá, éé íóóáíeó³í³í³çííáfíeóeó oíthí, éé N-íeíeáó óá éé íeíe³é³á, áá L áe o ííáfíeó Het².

[illegible]

Â ðàìëàð ààíí çà àëë òàðí "àëë"ë" àëçíà-àþòó è íàííàëàíòíëë ë³³éíëë ààí ðíçàëëðàíëë íàñë-àíëë áóðëààííàíààëë ðààëëàë, ùí í³ñòëòó à³à 1 àí 6 àòí³à áóðëàòþ, íàíðëëëàà, íàòëë, àòëë, ïðí³ë, áóòëë, 1-íàòëëíðí³ë, 1,1-àëíàòëëàòëë, íàíðëë, ààñíëë; àëë³ë ààë³ àëçíà-à³ íàííàëàíòíëë òëëë³-íëë íàñë-àíëë áóðëààííàíààëë ðààëëàë, ùí í³ñòëòó à³à 3 àí 6 àòí³à áóðëàòþ, íàíðëëëàà, òëëëíðí³ë, íàòëëòëëëíðí³ë, òëëëíàòëëë, òëëëíàíòëë òà òëëëíààñíëë. Âëçíà-àíí àëë³ëó í³ñòëòó à ííà³ òàëíë àëë³ëííëë ðààëëàë, ùí íàíàíà³ çëíàí çàí³íàíëë íà íàííó ààí ààë³ëíðí³ àòíàð áóðëàòþ íàíë ààí ààë³ëííà íààëëàëàíë, àëàðàíëíë ç òàí³ëó, ààëíàáó, ò³àíí, íëíí, à³àðíëíë, òíðí³ëó òà àí³í, íàíðëëëàà, à³àðíëí³àëë³ë, çíëðàíà, à³àðíëíëíàòëë òà à³àðíëí³àòëë, òà ííë³ààëíàíàëë³ë, çíëðàíà, àëòòòíàòëë òà òðëòòòíàòëë.

Â ðàìèàð ààíí; çà àèè òàðìí "ääèíääí" ° ðíáíáíp íàçáíp òòìðó, ðèíðó, áðìíó òà éíáó.

Â ðaieað aaiŕ çà aêe oadi³ "nŕieoea çà aeiãdŕiaŕ" içia+a^o nŕieoeo çãããuŕiŕ ðiðiee (²), ŭŭ ðaðiaðããoe+iŕ iðeeŕ ði³ aãeoeai³ nŕie³ ç eêŕeiðaei aai nŕiŕiaie, ŭŭ nããããdŕi³+iŕ ³çŕiãdŕi³ ðiðie, ŭŭ N-iêŕei³ ðiðie òã ŭŭ iðŕie³ee.

À òaiaò aaifl çà àèè, ifiaèèa à àòia³ -Alk^a-Y-Alk^b ó òiaòia³ (?), èèè ààà aaí á³euma ifia³aiaòè àaiaòè çàçia+aaifl àòiaè ifia+àòù èiaàeaiaòèè çá³ çìè, òí aia ifia+à³ iaèi èiaàeaiaòèè çá³ çìè. Iaiòèèèà, èèè Alk² òà Y iaèèèè ifia+àòù èiaàeaiaòèè çá³ çìè òà Alk^b àè ° ifiaip Ní₂, òia³ çàèèèè Alk^a-Y-Alk^b ifia+à³ -Ní₂-. Aiaèia³-if ouíò, èuí Alk^a, Y òà Alk^b, èiaèèè, ifia+àòù èiaàeaiaòèè çá³ çìè òà L àè ° ifiaip í, òia³ çàèèèè Alk^a-Y-Alk^b ifia+à³ -í.

[illegible][illegible]

lǎaǎiǎèè, càcǎiǎ+ǎi³ ōiǒlè nǐēǎé lǐǎiǎ lǎǒǎǎǎiǒèèè ó ǎ³ēuǐ³ ōiǒlè lǎǒiǎēiǐ ǎ³ǎiǐǎ³ǎiǐǐ iǐiǐǎiǐ ǎǎi ēēñēiǒiǐ.

Óadĩĩ "áàòòéarĩ ãĩéũ", úĩ áééĩðéĩðĩòáò'òũĩ ã òáéĩáò áarĩĩ çà áéé, òáéĩá áééþ'áò ãĩéuáàòé, úĩ ìáéòòũ òòáĩðáàòé ãĩéíóéé òĩðĩóéé (2), ã òáéĩá ẽ ð ãĩé³. Óáéééé ãĩéuáàòáé °, ìáĩðééééá, á²áðáòé òò áééĩáĩé òé.

la'oûn iâ ôôâç, uî ôiôîe N-iêfiôeâ nîfiôôe ôiôîôôe (?) âêêp-apôu à nâaa ô³ nîfiôôe ôiôîôôe (?), à êêô iâeî ââî ê³eueâ âôîî³â ââiôôô iêfiêiâî³ à ôâê cââîêê N-iêfiôe, nîfiâeâî ô³ N-iêfiâe, à êêô iâeî ââî ê³eueâ ôôâôêîfiêô âôîî³â

აჭიბო (ღაიბეებაა, ჴადააღეღეუღაღა ააღ ჴადააღეღეუღაღა ოაააააა) ° N-ღეღაღაღე. ოაღ N-ღეღაღე ჴააა აააღა ჴაააააღე ოაღაააღ ოაღაააღ ო ააღაღ ჴაააღაღ ოაღაღეღ ააღ აააააღეღაღ აღეღაააღ, ოა აღე ° ჴ-ააააღაღ ააუააღაღაღაღ აა ჴაღეღე ოაღეღე (²), ოაღ ე ო³ ჴაღეღეღ ° ჴააააღეღაღ, ၵა ოაღაღაღაღ ა ოაააღეღაღ აააღეღ ჴაღე ჴააააღაღ ၵე ოაღ ჴეღაღაღ . ჴე ააღაააღ³ აააღაღ, ჴეღაღაღ ააღ-ააღ ° ჴააღაღ ᴁააა³ၵ ၵააღ-ააღაღ ၵ ၵააააღეღ³ ၵ-ააღაღაღაღ ააღაღ [Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, 1977, pages 70-75]. ჴე ააღაააღ³ ოაღაღ აააღაღ, აააღ³ ააღაღაღ ჴაღეღეღ per se ჴააა ააღე ოაღაღ ააააააღა ჴააააღეღ-ღა ოაღა ჴაღეღეღე ለ³ ააღ-ღ ၵ-ააღაღ, ააა ოაღაღ აა ၵ³ၵ.

Nĩrēōēē çà àèlāðīālī īʔkō ōū ūfīlāelāīðā 2 àòīlā açīðō, ūf tēñfīppōŭñ (çāēēñēē òðàòēlīēð àl¹²³⁴). Òīō āifēōū ēlīāʔðī, ūf īðē lādāāfē³ç¹²³ à īðāī³ç¹²³ ēbāēlē áóáóōū òòāīðbāòēñ ½ N-fēñēāē.

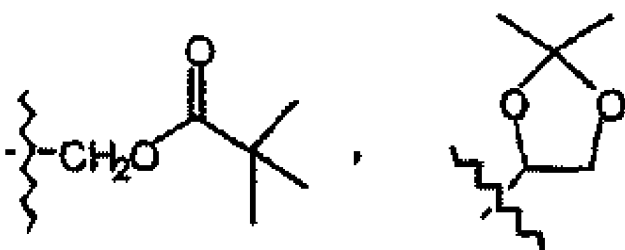
Nīteōēē ōīōīōēē (?) īāēā īāōāōāīōēēē ō ā³āīā³āī³ N-īēīēāē, āīōēīōēēēēū īōīōāāōō, ūī ā³āī³ ċ ō³āī ōāōī³ēē āē īāōāōāīōāī āōīā āċīōō ā ēīāī N-īēīēāīō ōīōīō. Ćāċīā+āīō ōāēēō^p N-īēēīāīāī , ē īōāāēēī, īāēā ċā³ēīēēēē āċā³īā³ō^p āēō³āīĲ ōā+īāēēē ōīōīōēēē (?) ċ ā³āīā³āīēī īōāāī³+īēī āāī īāīōāāī³+īēī īāōīēīēāīī. Ā³āīā³āīēīē īāīōāāī³+īēīē īāōīēīēāāīē °, īāīōēēēāā, īāōīēīēā āīāī^p, īāōīēīēāē ēōāēēō īāōāē³ āāī ēōāēīċāīāēūēēō īāōāē³, īāīōēēēāā, īāōīēīēā īāōō^p, īāōīēīēā ēāē³^p; ā³āīā³āī³ īōāāī³+ī³ īāōīēīēāē īāōōōū āēē^p+āōē īāōīēīēēēēēīēōē, ōāē³ ē, īāīōēēēāā, īāōīēīēāāīċīēīā ēēēīēōā āāī āāēīāāīċāī³ūāīā īāōīēīēāāīċīēīā ēēēīēōā, īāīōēēēāā, 3-ōēīōīāōīēīēāāīċīēīā ēēēīēōā, īāōīēīēāēāīā³ ēēēīēōē, ōāē³ ē īāīōēēēāā, īāōīēīēīōōīāā ēēēīēōā, āēē³ēā³āōīāōīēīēāē, īāīōēēēāā, ōōāō-āōōēēāāōīāōīēīēāē. Īāōīā ūēīē ōīċ+ēīīēēāīē °, īāīōēēēāā, āīāā, īēē³ āēēāīēē, īāīōēēēāā, āōāīē ōā ō.ī., āōāēāāīāī³, īāīōēēēāā, ōīēōīē, ēāōīē, īāīōēēēāā, 2-āōōāīī, āāēīāāīāīā³ āōāēāāīāī³, īāīōēēēāā, āēōēīōīāōāī, ōā ħōī³ŵ³ ōāēēō ōīċ+ēīīēēāā.

[illegible]

Çà miiieeaaòòðieie éiiaio³ ié ÑAS, éiee à iieaeóe³ iðeñóo³ áaa ñaaðaiáaiieð oaiòðe á³aii³ áañiepoí³ éiiò³áòðaa³ç, i³çia+aií R aái S iðeieñópou (ià ñiíia³ iðaaeaa ñiee³aiáiiñó³ Éaia-iáieaa-iðaeiaa) ð³ðaeuiíio oaiòðo ç iaeiaíðeie iiaðíi - ðaòaaðaiííio oaiòðo. R* oà S* àeçia+apòu, éiaai, iðe+íi +eñ³ ñaaðaiáai³ oaiòðe ç iaaeçia+aiíþ áañiepoíþ éiiò³áòðaa³þ. ßeui àeeiðeñoiáópouñ "α" oà "β", oí iieiaaií iaeñòaððiaí çai³ñieeà ià añeiaòðe+ííio aòíi³ aóääeap à oèee³+i³e ñeñòai³ ç iaeiaíðeie iiaðíi o oèee³ çaaæae ° oiaíai à "α"-iieiaaií³ ñaðaaíui³ ieiueie, àeçia+aiíç oèee³+íþ ñeñòaiþ. Iieiaaií iaeñòaððiaí çai³ñieeà ià ³iíio añeiaòðe+ííio aòíi³ aóääeap à oèee³+i³e ñeñòai³ (aòíi áiaip à ñiieóeaað oíðioeé (?)) uiá iieiaaií iaeñòaððiaí çai³ñieeà ià ñieeaeuiíio aòíi³ i³çia+apòu "α", eui á³i çiaðiaèeòñ ç oiaí æ aieó ñaðaaíui³ ieiueie, àeçia+aiíç oèee³+íþ ñeñòaiþ, aái "β", eui á³i çiaðiaèeòñ ç ³iðiaí aieó ñaðaaíui³ ieiueie, àeçia+aiíç oèee³+íþ ñeñòaiþ.

Nĩtēōēē ōīōīōēē (?) ōā āā ē³ īōī³āēī³ nĩtēōēē īāpōū, ūīāēīāīōā, āāā nōāōāīāāī³ ōāīōēē ō nāīē nōōōēōōō, īīcīā+āīēō c³ōī+ēīp ā ōāāēēō ō 1 ōā 2.

Àiàdɔ̃a ɔaɛɛ ɔ̃aɛiŋkɛɔn ɔ̃ iŋɔ̃aɛɔ (çàè-àɛiŋ iàçàaɛɔ "iŋɔ̃eè") ɔaɔaɛɛiɛɔ̃-iŋ ɔɛɛaɛɔ nŋɛɔ çà àiàdɔ̃aɛi, ɔ̃ ðŋçɛɛaaɔpɔn in vivo ç ɔɔaɛiŋ iŋ nŋɛɔ çà àiàdɔ̃aɛi. Iŋɔ̃eè, ɛ iðaaɛi (àɛa ià çàaaɛ), iàpɔ ɔ̃ɛɔ iɛçɛɔ ɔaɔɛɛɔ̃aɛiŋ ɔ ɔ̃ɛɔiŋaɛi ɔaɔaɛiðà, iɛ nŋɛɔ, à ɛ̃ aɛi ðŋçɛaaɔpɔn . Iŋɔ̃eè nŋaɛa iðaaɔ̃, ɛɛ iàdɔ̃aɛi nŋɛɔ ià ɔ̃a-iŋ ɔ̃ çɛ-iŋ ɛaɛiŋkɛɔ̃, ɔ̃ çàɔɔaɔ pɔ ɛ̃ ɔ̃aaɛi ɔ̃a iŋa ɔ̃ ɛiŋ iaaɔɛɛaɛi. Iàðɛɛa, iàdɔ̃aɛi nŋɛɔ iɛa ɔɔɛ ɛɛa iŋaɛi ðŋç-ɛiŋ, aɛa iɛa iŋaɛi iàaɛiŋkɛɔ̃ -aðç aɛɔaɛ̃ nɛçiaɛ̃ iàɛiŋ, ɔ̃ aɛa iŋa iàɛ iaaɛaɛi ɛiðɛɛ iàdɔ̃aɛi ɔ̃iŋaɛi à iàç̃. Àaàɛaɛ̃ ɔ̃aɛiŋ iŋ iŋɔ̃eè iɛa çiaɛɛ à [Stella V.J. et al., "Prodrugs", Drug Delivery Systems, 1985, pp.112-176, ɔ̃ à Drugs, 1985, 29, pp.455-473].

[illegible]

Àìààààìì àḍóòíè àèèp+àpòù àḍóòíè òíḍíòèè -CONRʸRᶻ, àà Rʸ àè ° ñíàíṗ Í, Ṇ̃_{1,6}-àèè³è, òàí³è ààí ààíçèè, òà Rᶻ àè ° ñíàíṗ -ÍÍ, Í, Ṇ̃_{1,6}-àèè³è, òàí³è ààí ààíçèè. Ñííèòèè çà àèìàḍṵàìì, ùí ʸñò òù àì³íàḍṵòó, ìàèòòù áòòè ìàḍàòàìḍàì³ à ìṵṵòàì³ èàòíìì ààí àèùààà³àìì, òàèèì è òíḍíàèùààà³à, ç òòàìḍàìì í ñííàè ìàì³ḍà. Òàèà ñííàà áòàà à³àḍíè³çòààòè ó àìàììíò òíç+èì³ ç è³íàḍèèìṗ ìàḍṵàìì ìṵṵ àḍò.

[illegible]

[illegible]

Çiððàia, ñiitòòé çà àiàditiñi òðààò³ òðé è³éòààii³ ááí òðò³èàéòòé³ òçéàà²á ñiò, àèèþ-àþ+è, àèà íà íàíàòòþ-èñiò òðàðàðòààiiè, àèñii³þ òà/ááí òðàðñii³þ è òððàii³ òçéààè ñiò, ³ñii³þ; ñèàðñi àñiñ; òððèèàñi³þ; òðòððáí òððèàáíñi òèòò; òçéààè ñiò, òíà' çàí³ ç ³ìøè òíèð³+ìè òçéàáñi; òçéàà ñiò +àðàç çàààèùíèè ñòàí è³éòàáí òà òçéàà ñiò, àèèèèèèèèè òà-íàèìàè.

[illegible][illegible][illegible][illegible][illegible]

Çiêðàlà, fiiêðéè è çà àèlàòfàli òàèlà ìðéààòì³ ìðé è³éòáàlì³ áàl ìiàðáàæàlì³ ðìçéàáà ìàñòðì, àèèèèèèèèè. çìèðàlà, àèèìàìèàì, èìðàçìì, ààðèðàì, èìèàçìì, ààèðòèìàààìè, èàòéèèè èà-ìàèàìè, ì³èìòèìì, ìì³çààè, òàìòéèè³àèìì, fàààòéèèèèè èàñìààè, fiiòìàìðìèè èàñìààè, àìè³ì³è³òéèèèè èà ì³èèè èà-ìàèàìè.

Çiêðàlâ, ñiêðêê çà àêiàðîlî òàêiê ðêààðî³ ðê ã³êòààlî³ ààl ñiàðàãããlî³ ñòàòààlç àêñòòîêòç, àêê-àð-ê, àêà lã lãlããòð-êñl ñàðàðòîðlãlêl, ðlçêàê ñòàòààlñl ñò àò; ðlçêàê ñòàòààlñl çàòãããl ; ðlçêàê ðêàçlò; ñòàòàà³ àlêê³ ðlçêàê; ñòàòààò àêòòîêòð, lãòlñêiàò çãããêñlêl lãã-êlê ñòàl; ñòàòààò àêñòòîêòð, àêêêêêiàò ðã-lãêiàlê, òà ñòàòààò àêñòòîêòð. ñ-³lñlò òl-l ñà àêçl-àlò.

[illegible][illegible]

Çiðeðàà, kiiðeðeè çà àeàðàðàii òàèàe òðeààòò³ òðe è³èòààii³ ààí òàðààààààà³ çàààeàí , àèèþ+àþ+è, àeà íà íàíàæòþ+èñü òàðàòàòòàðààè, çàààeù³ kòààè òðe àkòò³, àðeè³, òòà³=ííò àòàòòòò³ òà òààààòà³ííò àòòòòòò³; çàààeù³ kòààè òèòàèàà-èeòèàààà òàèòòò, òàè³ è, àeà íà íàíàæòþ+èñü, òààààà Èòàà, íàkààòòòò³=íeè àeòàçeíàeè èíèòò, çàààeùà òàòòàòòàààà èeòà+íeèò òà òòèàààà , àeèèèeààà íàkòàòòààè òòòòèçàààeùàè è³èàòkñüèèè çàkàààè: çàààeù³ kòààè èè³òè, òàè³ è ààòàà òà àeçààà; çàààeù³ kòààè kà+íàíàí òòòòà, òàè³ è èkòòòò òà íàòòèààí kà³; çàààeàí í+àé òà çòáà³.

Çiêdàia, fiiêoêê çà àiêaôiaii ôàêia iôêààô³ iôê ê³ôààia³ àá iiaôààààia³ àêàôà³êêô ôiçêàà³, àêêp+àp+ê àêàôà³êi³ ôiçêààê êê³ôê, ôàê³ ê êôiaêiaêô, àêà íá íaiaàêôp+êfi ôàêêi çàôaîôpàaí i; ôà àêàôà³êi³ ôiçêààê àêôàêuiêô êê ô³à, ôàê³ ê ôêi³ò, àêà íá íaiaàêôp+êfi ôàêêi çàôaîôpàaí i.

Çiðêðàlâ, ãiãêðêê çà àèlâðlâiã òàèlã ìðêðàðl³ ìðê ã³êððàl³ ààl iãððàððàãàl³ àêðàlðê, òlâol, lðàlðê, içêðãà íà àêðàlðò òà àêðàlðê, àêêð+àð+ê, àêà íà lâlâãòð+êñü iððàðððlâlâi, àiãìðòð àêðàlðò, çàòðèlâlð àêðàlðò òà iððàð+àãlð àêðàlðò; àêðàlðò, üi àêêêêêêàðòü ã³êððüê³ çàãlâê, òàê³ ê ìðlðêðàèlâ³ òl³iòàððàððê+í³ çàãlâê, òàê³ ê àêê³êòðð³ çàãlâê, lâlðêêêàà, òêêêiðlãñðàlâ, êàðlðlãòêi, êlilãòêi òà òèlðàlðòêê; òêòlðlêñê+í³ àlðêãlðêêê, lâlðêêêàà, ààêòêlñ³òêi, àlêlãlðòãòêi, l³òl³òêi-ñl òà àêãl³òêi; àlðêlðàðàlê³òê, lâlðêêêàà, òêòððàã³, lðòlððàêlãò òà 5-òêòlðlððàòêê; à³lêààêêêêlçàê, lâlðêêêàà, àòlñçêà, à³lêàãòêi òà à³lêðêòêi; òà 10³ ã³êàðñüê³ çàãlâê, òàê³ ê òêñlêàòêi, ààêàððàçêi, lðlêàððàçêi òà à³àðlêñêñê+lâêl; òà çò êlãà³lð³; ìðlâlâàà òàlðlâà, ìðlâlâàà òàððà³, ê, lâlðêêêàà, ìðê ã³êððàl³ òàêò; lðòòòê, òlêñlêê, òàê³ ê òlêñlêê, üi ç³ àêêê ãlãñê³àlê lðòààlê³+lêò òlçêàãà ààl ³lðàêò³ç, òàêêò ê àãlãòòêò, ààl òlêñlêê, àêã³êüàl³ l³à +àã àêòòàððàêüñlç ààl à³òòlñlç òêòlðlâ-lêêòêlâlç ³lðàêò³ç; ààã³ò³ñòò, àãlãòêàòê òl³ òlçêààê, òàê³ ê lðòñüêà òàlðlâà, çàlâàlðl+àl òà òàlðlâà lâlüòà; l³ê ñàððò³lâ lðàlðà; òêòlðlâ-lêêòêlâà lãñòòòêò³; çlêãààl òêòlðlâ-lêêòêlâà ãèlðl+òààêüñl çààò³ñòò; à³ñòàðàêüêê à³òü, òàêêê ê ³lðòòòò l³êàððà ààl lðòòòò³; lðàlâü; l³ààêüñlêê àlðòòð³+àðàlâê òêñl; çlêãàlêê àlðòòð³+àðàlâê òêñl (lâlðêêêàà, àêñlðà òàlðlâà); ñ³çlâ³ àlêààòêêê, òàê³ ê lðòl³; òàlðlâà òêòl àãlãòðàçlðààààêüñlðà òàòêðêñ; lã+³; çlêlãããààl òàð+lâêl òlðàòòòàè ààl lâlü lè; êêñlðà òàààò³ òêòlðò; òêòlðlâà à³àðêêêà, lã+³ /ðààòòðàòò³; lã+³, òàêà ê àl³çlâê+lã lã+³, l³+lã lã+³ òà lã+³, àêêêêêàlâ lðêêlñl çã³; òà àêñlâiãñ³.

[illegible]

Íaéá²éuóá éíéíéáóí, íííéóéé çá áéíáóííí íééááó³ áé áéáíóíáéáí é³éáóííéíí çáííáó áé é³éóááí ééçíóíéí⁴, áéíáóé, óééíáéé, ááíéáí⁵, íéíáóíó óíçáóáóíáí⁶ óíáíó⁷ ééééé (IBS), ííóóéáíú óéééááííí ééóíó, áíéí, íáéóíááííí çáíééáí, áíóé, ííóóéáíú íá-íáéíóíéáí, óáééó é íáóééáí íá⁻³, óá ííéóóáíó⁸.

[illegible][illegible]

Nīneorēē çà àèlāōīāī, çīēōāīā, nīneorēē ōīōīorēē (?), çō ōāōīāōāāōē+īī īōēēī ōī³ āāēōēāī³ nīē³ ç ēēēēīōāēē āāī nīīīāāēē, çō nōāōāīōī³+ī³ çīīāōī³ ōīōīē, çō N-īēēēāīō ōīōīō ōā çō īōīē³ēē āāī āōāū- ēō çō ī³āōōōīōō āāī ēīīāīōāōī³ īīāēā āēāīōīāēōē ā ō³çīēō ōāōīāōāāōē+īēō ōīōīāō ç īāōīō āāāāāī . īē ī³āōīā ō³ ēīīīīçēō³ç, īīāēā īāçāāōē āī³ ēīīīīçēō³ç, ōī çāē+āēīī āēēīōēēōīāōōōōīī āē ēēēōōāīīāī āāāāāī ē³ēāōīūēēō çāīīāā. Āē īāāōāāī ōāōīāōāāōē+īēō ēīīīīçēō³ēē āāīīāī āēlāōīāō āōāēōēāīō ē³ēūē³īōū āēçīā+āīīç nīneorēē, īāīāīā' çēlāī ō ōīōī³ āāēōēāīīç nīē³, ē āēōēāīēē ī³āōāā³ō, ī³āīōīōōū īōē ōāōāēūīīō īāōīāīōōāāī³ ç ōāōīāōāāōē+īī īōēēī ōēī īī³ōī, ēēē īīāā īōēēlāōē ō³çīīīāīōī³ ōīōīē ā çāēāēīīōō³ ā³ā ōīōīē īōāīāōāōō, īōōōāīīāī āē āāāāāī . Ō³ ōāōīāōāāōē+ī³ ēīīīīçēō³ç, āāāāīī, çīāōīā ōūī ā īāēē+ī³ ē³ēāōīūēē³ ōīōī³, ōī ī³āōīāēōū, çīēōāīā āē āāāāāī īāōīāēūīī, ōāēōāēūīī, ī³āōē³ōīī, īāōīāōāōāēūīīō ī³ōēō³ō āāī ī³āāē ō³ō. īāīōēēēāā, īōē īāāōāāī³ ēīīīīçēō³ēē ō īāōīāēūīī³ ē³ēāōīūēē³ ōīōī³ īīāā çāōīōīīāōāāōēē āōāū- ēā ç³ çāē+āēīēō ōāōīāōāāōē+īēō nāōāāīāēū ōāēēō ē, īāīōēēēāā, āīāā, āē³ēīē³, īāēā, nīēōōē

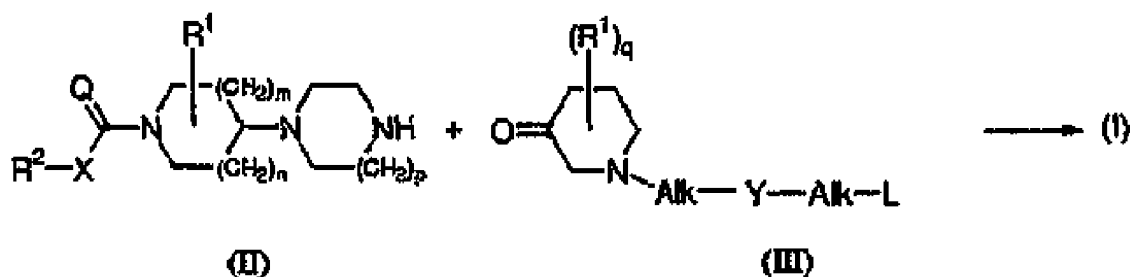
[illegible]

[illegible][illegible]

ƙiŋe'uueŋ ƙiŋeeŋe ɔa aŋaɔaŋi ° ƙeeuŋiɔp-eiŋ NK1, NK1/NK3 oà NK1/NK2/NK3-aŋaŋiƙoàŋe, uŋ aŋaŋi oŋ
 iɔɔiɔaŋuŋ, oɔaŋaŋaŋe-iŋ eŋiŋeŋeŋ, uŋ iŋoŋ oŋ ɔaŋaŋaŋi ƙiŋeeŋe, ° ƙiŋaŋeŋi iŋaŋi uŋeŋ aŋe iɔɔiɔaŋuŋiŋ aŋaŋaŋi .

Ñeíòǎç

Nĩrēōēē çà àèiàðĩĩi çàē+àéí iāāðæópòù, çã³éñĩpp+ē ð ā ñòāã³é, ēĩæiā ç ēēð ã³aiiā ðãð³ãð i ó àai³é iáēãñòð ðãð³ēē.

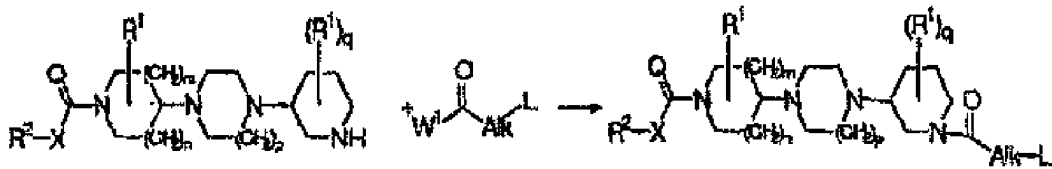
[illegible]

Ó ñàííò òà íàíòòíííò ñíííààò íààààíí òíàòòòò òààòò² ííàíà àèàòòòòò ç òààòòòòííí ñàòàíàèùà òà, òè íàíàòòàííòò³, àíàòòòííà í-èíòòòòò àòàíàòòíí àí íàòíàèè, ùí çàè-àéíí àòàí³ ç òòàí òàòí³òè, òàèòò è, íàíòèèèàà, àèíòòàèò³, èòèíòòàè³àòò³, òíòòòòàí òà òòíàòíàòòòòò³.

1. Iniaaeeai I'aotia uei o Iaaioaeaii. Eioiaaiz, niteoeee oiiooe (2) aaiiaaiai ai iiaioaaiui caaia-aiiz, a
 eoe aioia Alk-Y-Alk-L ae o niaip aaiee, ui a oaeie niiiia aiaie o Iaaioaeoe niteoeoe oiiooe (2), a eoe aioia
 Alk-Y-Alk-L ae o niaip aaiee. Caaia-aiia Eioaaa niteoea o oioiaeeiea-i aeoeaiip o iiaa aoeoe iaoaioaiaa a
 Eioaaa niteoeoe ca aeiaotiai, a eoe aioia Alk-Y-Alk-L ae o niaip aiaaii, aaiiaiie aaoaai i ca aeieieoaii i,
 iaioeeeaa, aiaip e aiaiaieea a Eioaioz i I'aotia uei eaoeacaoioi, oaeie e, iaioeeeaa, iaeaee ia aoaeeo aai
 ieaoeia ia aoaeeo. Iaaioaia Eioaaa niteoea ca aeiaotiai iiaa aoeoe iaoaioaiaa a iio niteoeoe oiiooe (2)
 aaiiaaiai ai aaiieo a aaiie iaaeo iaoaioaiaai. iaioeeeaa, aeoeaai i o aeieeoaii i.

[illegible]

5



10

(I)

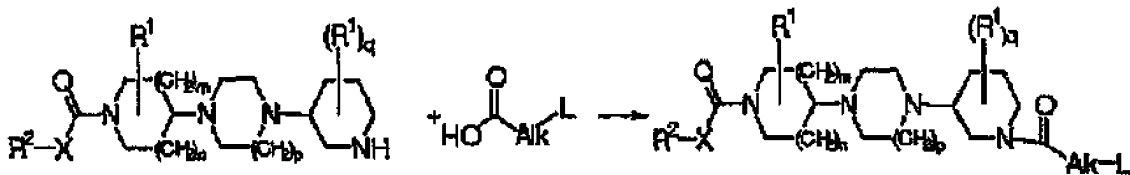
(V)

(II)

15

Â æýòàðíàðåáííò áàð³àíò³ æ³íòààà ñííåóåå ðíðíóåå (I^a) ííæà áóðå ðàåíæ òðåíàíà áçà³ííà³ò³ æ³íòààíí ñííåóåå ðíðíóåå (I') ç åàðáííáíð ååñíåíòð ðíðíóåå (VI). Ðààåó³ òðíàíà òó à³íàðòííó æå ðààåó³ ðíç-åííåóó, ðàåííó è, íàíðååååå, ðåíðíàííåé áóåååáííàáí, íàíðååååå, æåðåíðíàðáí, à ðåñóóòííò³ í³àðíà ùíí ñííàå, ðàåíí è, íàíðååååå, åàðáííàò íàðò³ð, á³àðíåàðáííàò íàðò³ð ááí òðåàðåååí³, òà à ðåñóóòííò³ æåðåååòíðà, ðàåíí è, íàíðååååå, DCC (æåðååííàåñíåååàðáííà³í³à), CDI (åàðáíí³åå³í³ààçíå) òà EDCI (1-(3-æíàòåååáííðíí³å)-3-àðååååàðáííà³í³à.Í²). Íàðáí³òóááíí ííæà í³àååòåðå æåååå³ñòó ðààåó³. Ðààåó³ åååí ííæà áóðå òðíàååáíà ðå ðáííàðòóóð³ à á³àíàçíí³ á³à æ³íàòííí ðáííàðòóóðå áí ðáííàðòóóðå ååíí³ ç³ çáíðíóíåí ðíåíåååííåíí.

20



25

(I')

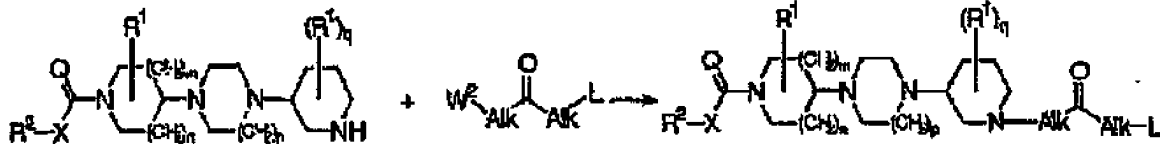
(VI)

(II')

30

Çíåðáíà, æ³íòàà³ ñííåóåå ðíðíóåå (2^b) ííæóòó áóðå òðåíàí³ áçà³ííà³ò³ æ³íòààíí ñííåóåå ðíðíóåå (I') ç³ ñííåóåíð ðíðíóåå (VII), à æ³ W² æå ° ñíáíð í³àðíà ùó áðóóó, ùí á³àðíàåòó, ðàåó è, íàíðååååå, áååíááí, íàíðååååå, ðåíð ááí áðíí, ááí ñóåóòíí³åíñååðóóó, ùí á³àðíàåòó, íàíðååååå, íàðáíñóåóòíí³åíñåé ááí ááíçíåñóóòíí³åíñåé. Ðààåó³ ííæíà òðíàíàåòå à³íàðòííó æå ðààåó³ ðíç-åííåóó, ðàåíí è, íàíðååååå, ðåíðíàííåé áóåååáííàáí, íàíðååååå, æåðåíðíàðáí, ñííåðò, íàíðååååå, áòáííå, ááí åáòíí, íàíðååååå, íàðåå³çíàòóðååååòíí, òà à ðåñóóòííò³ í³àðíà ùíí ñííàå, ðàåíí è, íàíðååååå, åàðáííàò íàðò³ð, á³àðíåàðáííàò íàðò³ð ááí òðåàðåååí³. Íàðáí³òóááí ííæà í³àååòåðå æåååå³ñòó ðààåó³. Ðààåó³ åååí ííæà áóðå òðíàååáíà ðå ðáííàðòóóð³ à á³àíàçíí³ á³à æ³íàòííí ðáííàðòóóðå áí ðáííàðòóóðå ååíí³ ç³ çáíðíóíåí ðíåíåååííåíí.

35



40

(I')

(VII)

(II')

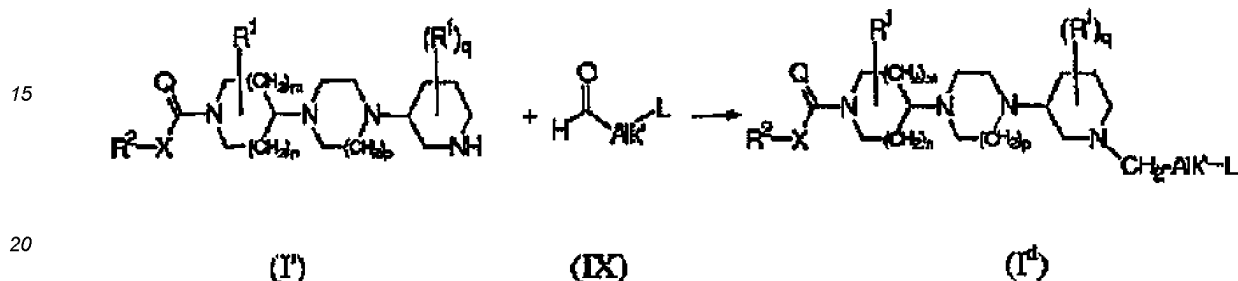
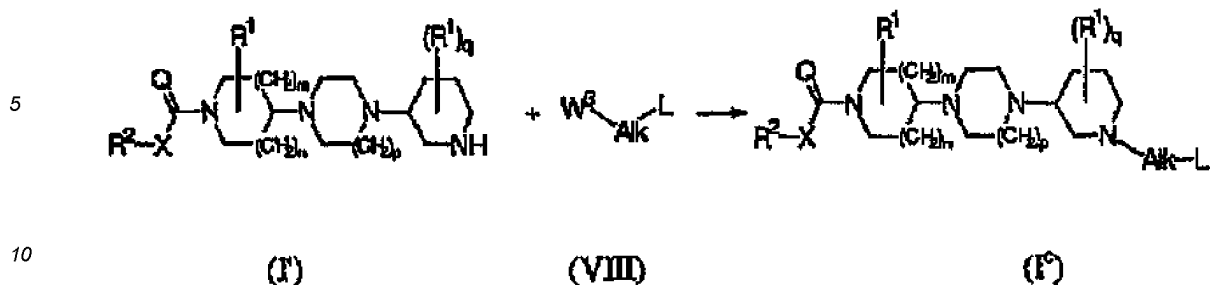
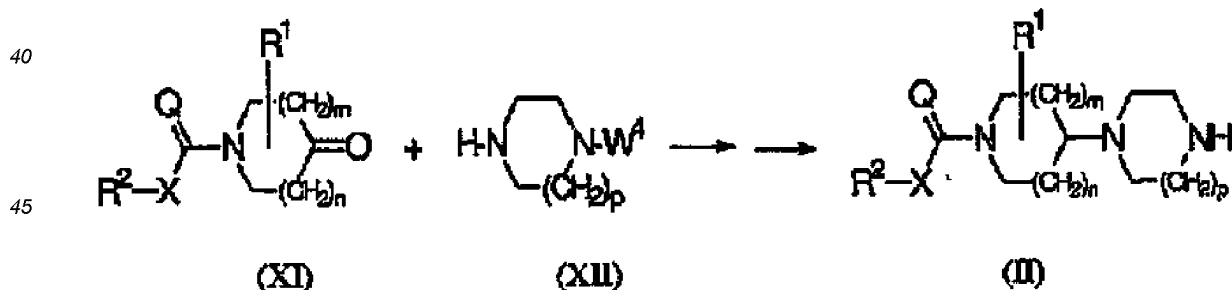
50

Ê³íòàà³ ñííåóåå ðíðíóåå (I^a) òà ðíðíóåå (I^d) ííæóòó áóðå òðåíàí³ ááí á³áííáíåí áí³íàáíí í +è æåå³åóááí í æ³íòààíí ñííåóåå ðíðíóåå (I') ááí ñííåóåíð ðíðíóåå (VIII) ááí (IX), à æ³ W³ ó ðíðíóåå (VIII) æå ° ñíáíð í³àðíà ùó áðóóó, ùí á³àðíàåòó, ðàåó è, íàíðååååå, áååíááí, íàíðååååå, ðåíð ááí áðíí, ááí ñóåóòíí³åíñååðóóó, ùí á³àðíàåòó, íàíðååååå, íàðáíñóåóòíí³åíñåé ááí ááíçíåñóóòíí³åíñåé, òà à æ³ -Ní₂-Alk ó ðíðíóåå (I^d) æå ° ñíáíð Alk. Ðààåó³ ííæíà òðíàíàåòå à³íàðòííó æå ðààåó³ ðíç-åííåóó, ðàåíí è, íàíðååååå, ðåíðíàííåé áóåååáííàáí, íàíðååååå, æåðåíðíàðáí, ñííåðò, íàíðååååå, áòáííå, ááí åáòíí, íàíðååååå, íàðåå³çíàòóðååååòíí, òà à ðåñóóòííò³ í³àðíà ùíí ñííàå, ðàåíí è, íàíðååååå, åàðáííàò íàðò³ð, á³àðíåàðáííàò íàðò³ð ááí òðåàðåååí³. Íàðáí³òóááí ííæà í³àååòåðå æåååå³ñòó ðààåó³. Ðààåó³ åååí ííæà áóðå òðíàååáíà ðå ðáííàðòóóð³ à á³àíàçíí³ á³à æ³íàòííí ðáííàðòóóðå áí ðáííàðòóóðå ååíí³ ç³ çáíðíóíåí ðíåíåååííåíí.

55

60

65

[illegible]

Iaadaaii iiliiiaieo nileeoe (XI) aa (XII) aa iileeo iiliiiaieo nileeoe ilehaai a [WO 97/16440-A1, ui ilaaeeilaiaa 9 odaai 1997 Janssen Pharmaceutica N.V.], ea aeep-aaia a aaiio aa aeoo e illeehai , a oaehae a [iileeo ilaaeeilaao o, caacia-aieo o WO 97/16440-A1. oaeeth e. laiddeehaa. AD 0532456-A].

Íañoóíí³ ìðèèèààè ìðèçíà÷áí³ äè ³èþñòðàò³; àèà íá íáíáæòþòù íáñ ä äáííáí àèíáðíáo.

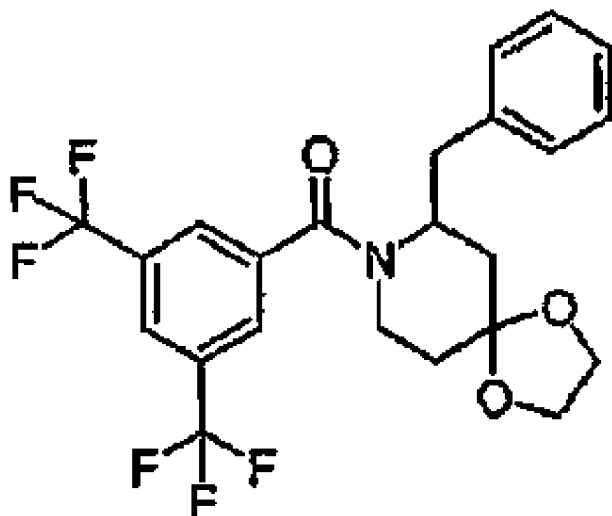
Àêñïàðèàíòàëüíà ÷ àñòèíà

Íáaaés "RT" íçía+àò è³íáíóí óáííáðáóóóó, "ÕÃÕ" íçía+àò óáóðáã³áðíóóóáí, "DIPE" íçía+àò á³³çíðñ³éíáéé áóð, "DCM" íçía+àò áéðéíðíáòáí, "ÃÌÕ" íçía+àò N,N-, - áèíáòèèðíðáí³á, "j²K" íçía+àò íáòèé³çíáóóèèéáòíí, "EDCI" íçía+àò 1-áòèé-3-(3'-áèíáòèéá³ííðñ³é)éáðáíá³³³³á òà "ÍÃÕ" íçía+àò 1-ã³áðíéñé-1'-ááíçíðòèáçíé.

À. Îäãðæàíí ïðîï³æíèõ ñîîëóêê

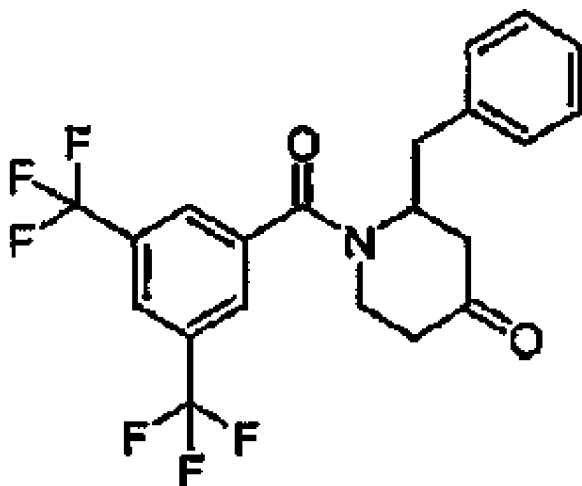
İđèêëàä À1

à. Îäãðæàíí îðîî³æíî; ñîîëóêè 1



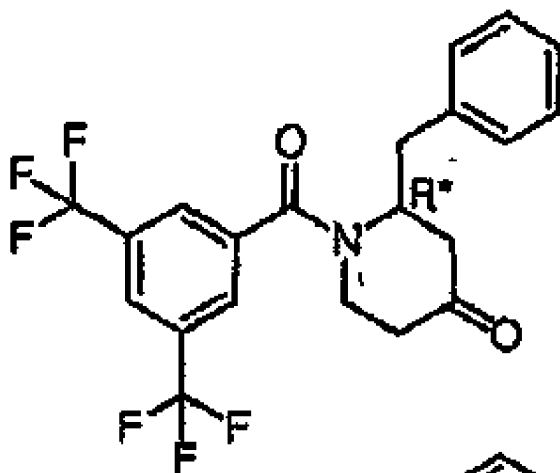
Et₃N (0,55l) aiaapou ai hoiw, ui iadaiwouu, 7-(daiwaiodee)-1,4-aiwena-8-achani[4,5]aaeaió (0,5l) ó oieoié (1500l). 3,5-áñ(odeoioiadee)aaicil edeidee (0,5l) aiaapou idio ai 1-aiieiiai iadiao (aeçioadi-iá daaeó). Noiw iadaiwopou ide eiiaiie daiiadaoóó idio ai 2 aiaei, iioi il aeodeiopou idio ai aeóaied óa ioeiaapou ode dace aiap (500l, 2x250l). Iadaai-íeé wad aaiedaiappou, hooou, oeuodopou óa diç-éliee aeiaappou. Aeóá: 245á (100%). xahoeio ool odaeol edehodeapou ç iadieaeiai adóó. Ihaa aadóeuodaiapou óa hooou. Aeóá: 1,06á ioiaili hieoe 1.

b1. Iaadaii ioiaili hieoe 2

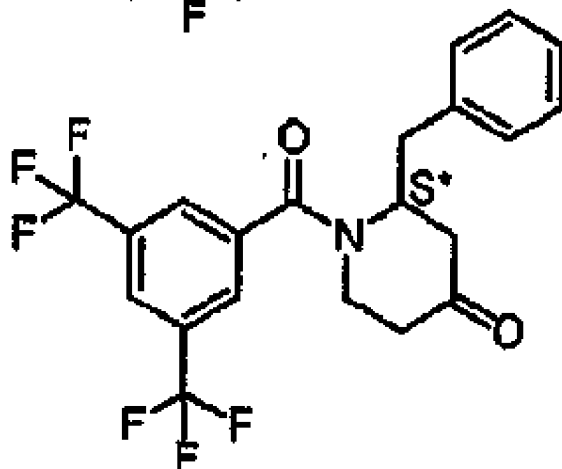


Ö.+. Iñi (300l) aiaapou ai hoiw ioiaili hieoe 1 (0,5l) á adaié (300l) óa I₂I (300l). Daadeoió hoiw iadaiwopou ide 60°N idio ai 20 aiaei. Ihaa aadóeuodaiapou, iadaiappou, iadaiwopou ó I₂I, aadóeuodaiapou, ioeiaapou iadieaeiei adóó óa hooou. Aeóá: 192á ioiaili hieoe 2 ((+/-)-1-[3,5-áñ(odeoioiadee)aaicil]-2-(daiwaiodee)-4-iadieaiio) (89,4%) (hoiw R- óa S-aiadioiaóá).

b2. Iaadaii ioiaili hieoe 9 óa ioiaili hieoe 10



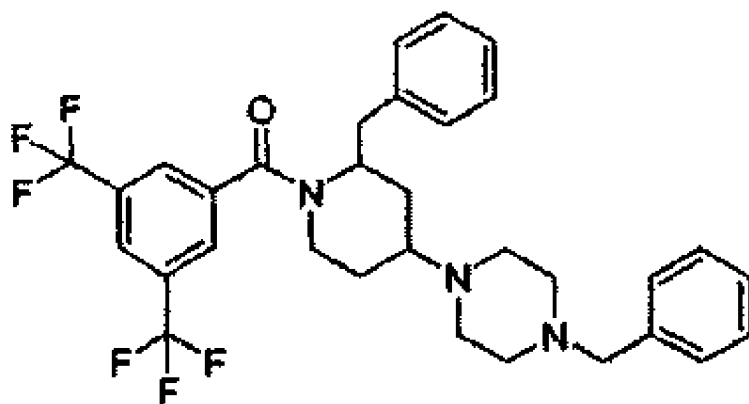
(9)



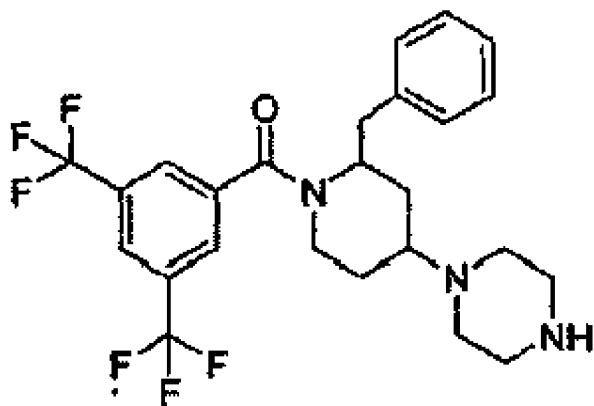
(10)

Iðni³æio ñiiteóeo 2 ðiçã³e þou ía ñiöe+¹³ çiliaðe öðæeuíþ éieiñi+íþ öðilaðiðäoö³p ía Chiralpak (CHIRALPAK AS 1000Å, 20ii (DAICEL); æþaið äáefnai/2-iðñaife, 70/30). Äã³ öðæeo³ iðiaóeoð çæðapou òà ðiç-eíieé éiæfiç ææðppou. Äêö³ öðæeo³ 1: 32,6ä iðni³æifi ñiiteoeé 9 (R) òà öðæeo³ 2: 30,4ä iðni³æifi ñiiteoeé 10 (S).

ñ. lããðæàíí iðîî³æíî; ñîîëóêè 3

[illegible]

d. l̥äãðæaíí iðîî³æíî; ñîîëóêè 4



Δίς+εί ιδνί³αιίλ νίίεόέ 3 (0,281ίέ) ό ίαόαίί³ (700ίέ) ά³αόόόύ ίδ 40°Ν ϙ άέείδ 10% Pd/C (5ά), έ έαόάέ³αόίόά. Ι³ή έ ίίάέίάί ί₂ (1άέά.) έαόάέ³αόίό ά³αόέυόόίίάόόύ όά ό³έυόόάό όίάόόόύ. Άέό³ 141,2ά ιδνί³αιίλ νίίεόέ, 4-(+)-(2R-όόάίί)-1-[3,5-ά³ή(όόέόόίόίάόέ)άάίίλ έ]-2-(όάί³έίάόέ)-4-(1-ί³ίάόάέί³έ)ί³ίάόέίό.

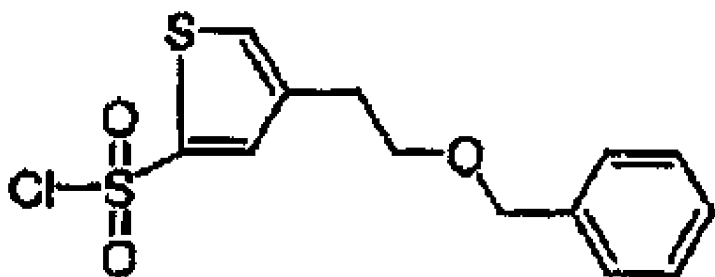
Ιδέέέάά A2

Ιάάόάάί ιδνί³αιίλ νίίεόέ 5



NaH (0,086ίέ) άίάάόύ ίίό³ ίέ άί δίς+είό 3-ό³ίόάίάόάίέό (0,078ίέ) ό ÖÅÖ ίδ 5°Ν ά ίίόίό³ N₂. Νόί³ ίάόάί³όόόύ ίόίό άί 1 άίάέίέ ίδ 5°Ν. Άίάάόύ Äu₄NI (0,001ίίέ) όά (άόίίάόέ)άάίίέ (0,080ίέ). Νόί³ ίάόάί³όόόύ ίδ έ³ίίάόίέ όάίίάόάόό³ ίόίό άί 3 άίάέί, ίάόάίί όύ ό ί₂ ίά άέήόόάάόόύ AcOEt. Ιόάάί³-ίέέ άάό ά³άίέόάίέόόύ, ήόάόύ (MgSO₄) όά δίς+είίέέ άέίάόόόύ. Έίίόάίόόάό 1 (18ά) ί+έύάόύ έίέίί-ίί όόίίάόίάόάό³ ίά ήέέ³άάάέ³ (άόάά³ίόίέέ άέόάίό: όέέίίάάέήάί/AcOEt, ά³ά 100/0 άί 80/20). ×έήό³ όόάέό³ ϙάέόάόόύ όά δίς+είίέέ άέίάόόόύ. Άέό³: 9,9 ιδνί³αιίλ νίίεόέ 5 (58%).

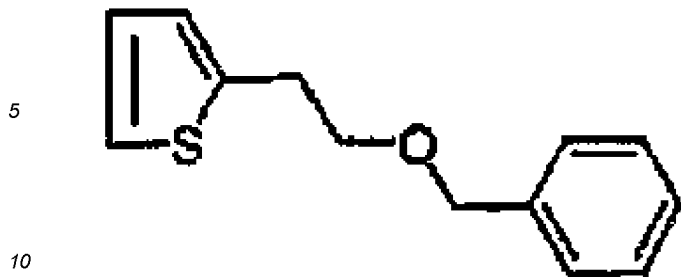
b. Ιάάόάάί ιδνί³αιίλ νίίεόέ 6



Άί δίς+είό ιδνί³αιίλ νίίεόέ 16 (0,023ίέ) ό ÖÅÖ (50ίέ) ίδ -50°Ν ίέ ά ίίόίό³ N₂ άίάάόύ BuLi [1,6M] (0,025ίέ). Öάίίάόάόόό ίά³έύί ί³άάέύόόύ άί 0°Ν. Νόί³ ίάόάί³όόόύ ίδ 0°Ν ίόίό άί 1 άίάέίέ όά ίόίέίάέόόύ άί -40°Ν. Ιδ -40°Ν άίάάόύ δίς+εί SO₂Cl₂ (0,046ίέ) ό ίάίόάί³ (50ίέ). Νόί³ ίάόάί³όόόύ ίδ -40°Ν ίόίό άί 1 άίάέίέ. Έίίόάίόόάό ά³άόίέ³όόόύ, άέήόόάάόόύ AcOEt, ίόίέάάόύ ίάήέ+άίέί δίς+είίί NaCl, ήόάόύ ίάά MgSO₄ όά έίίόάίόόόόύ, ίάάόάόό+έ ίδ έύίίό 9ά. Έίίόάίόόάό ί+έύάόύ έίέίί-ίί όόίίάόίάόάό³ ίά ήέέ³άάάέ³ (άόάά³ίόίέέ άέόάίό: όέέίίάάέήάί/AcOEt, ά³ά 100/0 άί 80/20). Άέό³ 1,2ά ιδνί³αιίλ νίίεόέ 6 (16%).

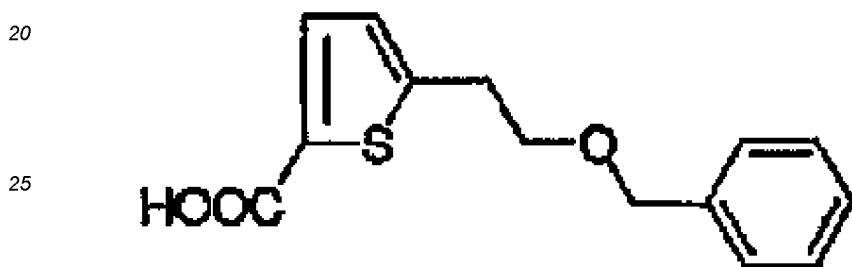
Ιδέέέάά A3

a. Ιάάόάάί ιδνί³αιίλ νίίεόέ 7



NaH (60% à t°C) (0,086*l*éu, 3,4ā) āīāāpōū īīđō³ īē āī đīç+ēīō 2-(2-đō³īē)āōāīēō (0,078*l*éu, 10ā) ó ÒĀĒ (150īē) īđē 5^oN ā īīđīō³ N₂. Ńōī³đ īāđāī³đōpōū īđīō āīī 1 āīāēīē īđē 5^oN. Āīāāpōū ēīāēā đāđđāāōōēēāīīī³p (0,001īīēu, 0,3ā) đā īīđī³ āī đīç+ēīō āīāāpōū (āđīīāđēē)āāīçīē (0,080īēu, 9,5īē). Ńōī³đ īāđāī³đōpōū īđē ē³īāđīē đāīīāđāōđō³ īđīō āīī 3 āīāēī, āēēēāāpōū ó āīāō, āēñđđāāōpōū āōēēāōāōāōīī, ñōāōū īāā MgSO₄ đā ēīīōāīōđōpōū. Īāī+ēūāīēē īđīāōēō (18ā) ī+ēūāpōū ēīēīīī+īīp đđīīāđīāđāō³p īā ñēē³ēāāāē³ (āđāā³īōīēē āēpāīō: Ńī₂N²₂/ōēēēīāāēñāī, ā³a 0/100 āī 20/80) đā đđāēō³ īđīāōēō ēīīōāīōđōpōū. Āēđ³ā: 11,4ā īđī³āēīī₂ ñīēōēē 7 (66%).

b. Īāāđāēāīī đīī³āēīī₂ ñīēōēē 8

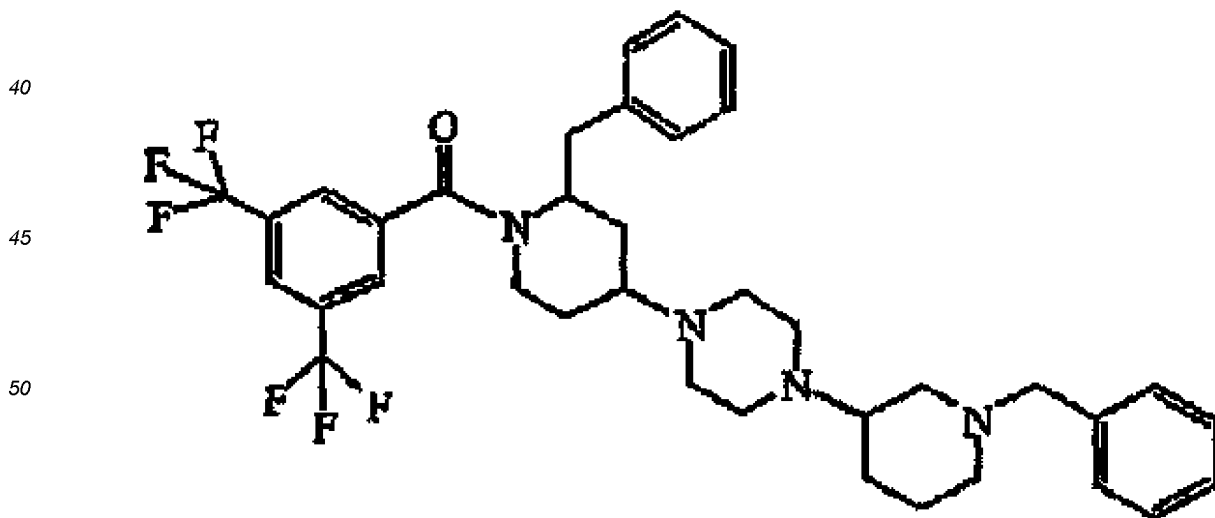


n-BuLi (1,6M) (0,015*l*éu, 9,45īē) āīāāpōū īīā³ēūīī āī đīç+ēīō īđī³āēīī₂ ñīēōēē 7 (0,014*l*éu, 3ā) ó ÒĀĒ (30īē) ó īīđīō³ N₂ īđē -40^oN. Đāāēō³ēī³ē ñōī³đ āāpōū īīāēēā³ñōū īīā³ēūīī īāāđōēñ āī 0^oN đā īđīēīāēōpōū āī -70^oN. Āīāāpōū ñōđēē ē³ā (~2ā). Ōāīīāđāōđō³ āāpōū īīāēēā³ñōū īīā³ēūīī īāāēūēđēñ āī ē³īāđīē đāīīāđāōđōē. Āīāāpōū NaOH (1īēu īā ē³ōđ, 30īē), ñōī³đ īđīēāāpōū ā³āōēēīāēī āōđīī. Āīāīēē đāđ ī³āēēñēpōū ĪNl (1ī) đā āēñđđāāōpōū Ńī₂N²₂. Īđāāī³+īēē đāđ ñōāōū īāā MgSO₄ đā ēīīōāīōđōpōū. Āēđ³ā: 2,6ā īđī³āēīī₂ ñīēōēē 8 (71%).

Ā. Īāāđāēāīī ē³īōāāēō ñīēōē

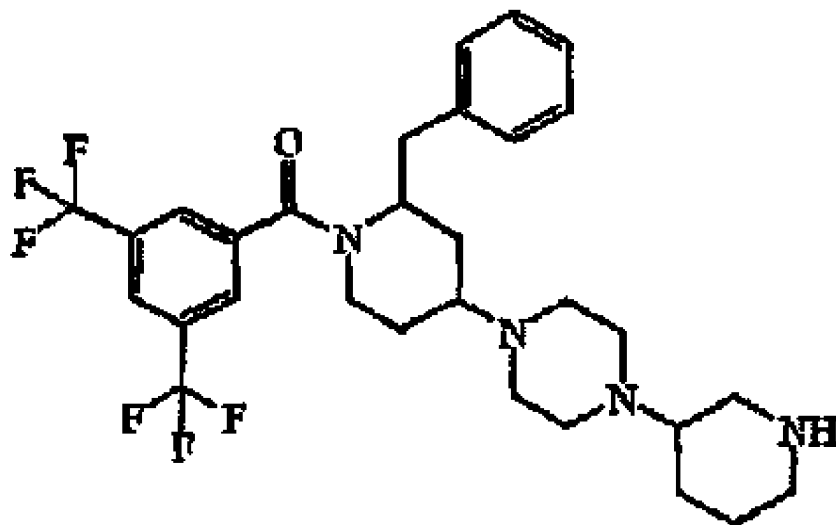
Īđēēēāā Ā1

a) Īāāđāēāīī ē³īōāāī₂ ñīēōēē 1

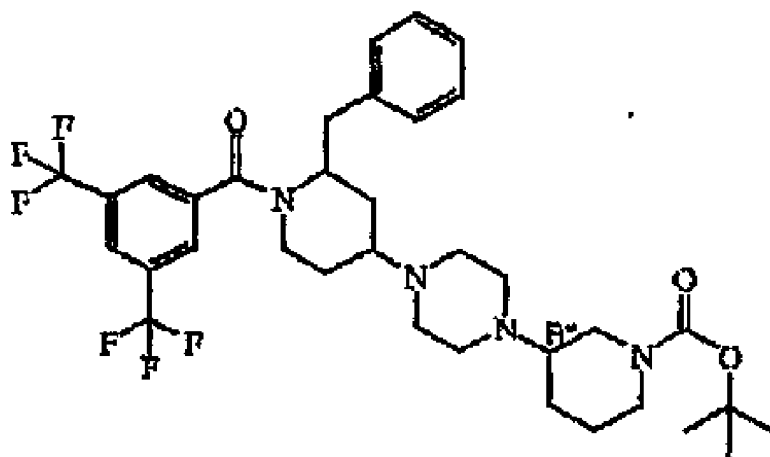


Ńōī³đ īđī³āēīī₂ ñīēōēē 4 (0,005īēu), 1-(đāī³ēīāōēē)-3-ī³īāđēāīīō (0,005īēu) đā āōāōāō ēāē³p ā īāōāīē³ (150īē) ā³āđōpōū īđē 50^oN ç āēēīđēñōāīī ī 10% Pd/C (1ā), ē ēāōāē³çāōīđā, ā īđēñōōīīñđ³ đīç+ēīō đ³īōāīō (1īē). Ī³ñē īīāēēīāīī Ī₂ (1āēā). ēāōāē³çāōīđ ā³āđ³ēūōđīāōpōū đā đ³ēūōđāō ēīīōāīōđōpōū. Çāēēđīē ī+ēūāpōū ēīēīīī+īīp đēāō-đđīīāđīāđāō³p īā ñēē³ēāāāē³ (āēpāīō: Ńī₂N²₂/īāīī/Ńī₃, 95/5). Ōđāēō³ īđīāōēō çāēđāpōū đā đīç+ēīīēē āēīāđōpōū. Āēđ³ā: 2,5ā ē³īōāāī₂ ñīēōēē 1 (74%).

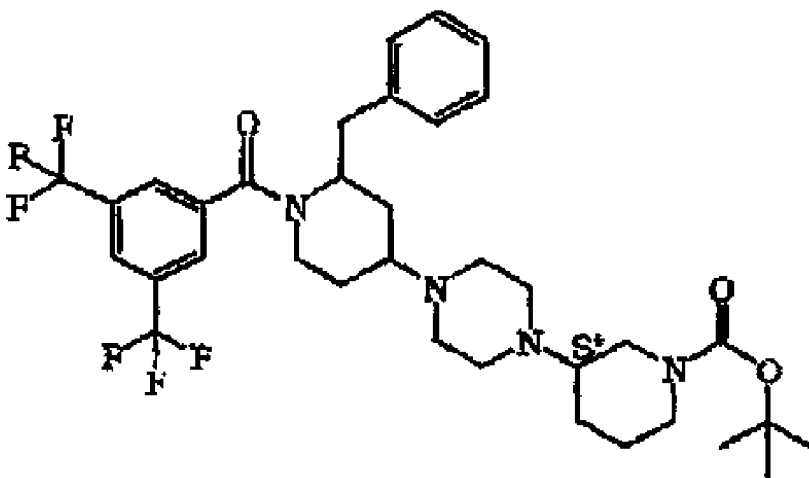
b) Īāāđāēāīī ē³īōāāī₂ ñīēōēē 2



20 Δίγ+εί ε³ισααίλ ηίηέόέ 1 (ίòðείαίλ á³αιíá³αίí áí Á1.á) (0,09ίηέ) ó ίαòáίη³ (500ί) á³αòòòòú ίðέ 59°Ñ ç
 áέέίðέñòáίí í 10% Pd/C (5ά), é έαòáέ³çáòίðá. Íñέ ηίáέείαίí Í₂ (1άέá.) έαòáέ³çáòίð á³αò³έúòðίáòòòú òá ð³έúòðáò
 έίίòáίòðòòòú. Çáέέθίέ í-έúáòòú έίέίí-ίίò ððίáòίáðáò³ò íá ηέέ³έáááέ³ (άέòáίò: Νί₂Ν²₂/(ίáίί/Νί₃), 85/15). Óðáέó³λ
 ίðίáóέòó çáέðáòòú òá δίγ+είίέέ áείáðòòòú. Άέð³á: 41,3ά ε³ισααίλ ηίηέόέ 2 (78,7%).
 25 c) ίάáðέαίí ε³ισααέð ηίηέόέ 105 òá 71



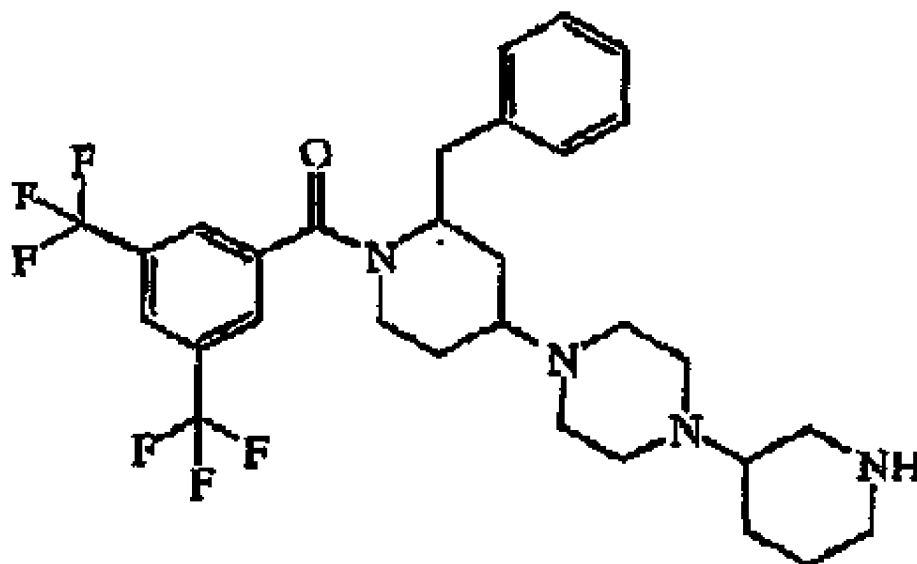
(105)
 [2R-[2α,4β(R*)]]



(71)
 [2R-[2α,4β(S*)]]

60 Αòð á³ñ-(1,1-άείáòέέáòέ)άέáòá³έúίλ έέñέíðέ (0,008ίηέ) áίááòòú áí δίγ+είó ε³ισααίλ ηίηέόέ 2 (ίòðείαίλ
 á³αιíá³αίí áí B1.b) (0,007ίηέ) ó Νί₂Ν²₂ ίáðθίáí ηίðòó (100ί) òá ðááέó³είó ηίό³θ ίáðáί³θòòòú ίðίò áíí 6 áίáέί ίðέ
 έ³ίίáòί³έ ðáίíáðáòòð³. Δίγ+είίέέ áείáðòòòú òá ηóðέέ çáέέθίέ ð³έúòðòòú +áðáç ηέέ³έáááέú (άέòáίò: Νί₂Ν²₂/Νί₃ÍÍ,
 95/5). Óðáέó³λ ίðίáóέòó çáέðáòòú òá δίγ+είίέέ áείáðòòòú. ίòðείáίέέ çáέέθίέ δίçá³έ òòú ð³áέúίέί δίçá³έáίí í íá
 έίέίí³ AD (άέòáίò: ááέñáí/EtOH, 95/5). Çáέðáòòú áá³ ððáέó³λ ίðίáóέòó òá λð δίγ+είίέέ áείáðòòòú. Έίάέá çáέέθίέ
 í-έúáòòú íá ηέέ ίίíò ð³έúòð³ (άðáá³íðίá áέòòáίí : Νί₂Ν²₂/Νί₃ÍÍ, 100/0-90/10), ηíð³ çáέðáòòú ίáίáð³áί³ ίðίáóέòέ òá
 λð δίγ+είίέέ áείáðòòòú. Άέð³á ððáέó³λ 1: 1,2ά ε³ισααίλ ηίηέόέ 105, ([2R-[2α,4β (R*)]]). Άέð³á ððáέó³λ 2: 0,75ά
 65 ε³ισααίλ ηίηέόέ 71, ([2R-[2α,4β (S*)]]).

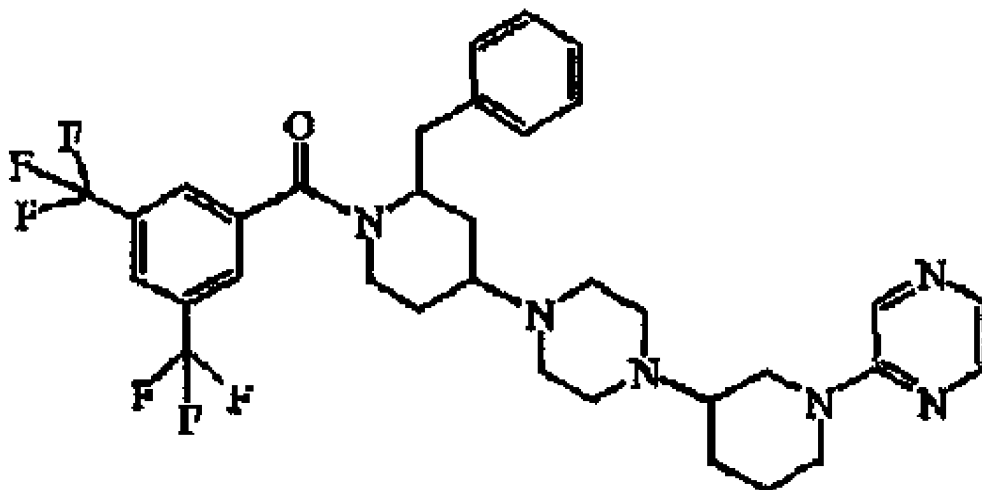
d) $\text{I}\alpha\alpha\delta\alpha\alpha\text{i}\text{i}$ $\epsilon^3\text{i}\alpha\alpha\text{i}\text{i}\text{z}$ $\eta\text{i}\eta\epsilon\acute{o}\acute{o}\epsilon\epsilon$ 108



$\text{I}\eta\text{i}/2\text{-i}\delta\text{i}\text{i}\text{i}\text{i}\text{e}$ (5i ϵ) $\alpha\text{i}\alpha\alpha\text{p}\acute{o}\text{u}$ αi $\delta\text{i}\zeta\text{+}\epsilon\text{i}\acute{o}$ $\epsilon^3\text{i}\alpha\alpha\text{i}\text{i}\text{z}$ $\eta\text{i}\eta\epsilon\acute{o}\acute{o}\epsilon\epsilon$ 105 ($\text{i}\delta\delta\epsilon\text{i}\alpha\text{i}\text{i}\text{z}$ $\alpha^3\alpha\text{i}\eta\alpha^3\alpha\text{i}\text{i}$ αi 1 ^{3} . η) (0,00175i $\eta\epsilon\text{u}$) $\acute{o}$ 2-i $\delta\text{i}\text{i}\text{i}\text{i}\text{e}$ (50i ϵ). $\mathcal{D}\alpha\alpha\epsilon\acute{o}^3\epsilon\text{i}\acute{o}$ $\eta\acute{o}\text{i}^3\text{z}$ $\text{i}\alpha\delta\alpha\text{i}^3\text{z}\acute{o}\text{p}\acute{o}\text{u}$ $\acute{o}\alpha$ $\epsilon\epsilon\text{i}$ $\acute{o}$ $\acute{o}\text{u}$ ζ^3 $\zeta\alpha\text{i}\delta\text{i}\delta\text{i}\epsilon\text{i}$ $\delta\text{i}\epsilon\text{i}\alpha\epsilon\epsilon\text{u}\text{i}\epsilon\epsilon\text{i}$ $\text{i}\delta\text{i}\delta$ $\alpha\text{i}\text{i}$ 90 $\delta\alpha\epsilon\epsilon\epsilon\text{i}$. $\mathcal{D}\text{i}\zeta\text{+}\epsilon\text{i}\text{i}\epsilon\epsilon$ $\alpha\epsilon\text{i}\alpha\delta\text{p}\text{p}\acute{o}\text{u}$ $\acute{o}\alpha$ $\zeta\alpha\epsilon\epsilon\text{z}\text{i}\epsilon$ $\eta\acute{o}\eta\text{i}\alpha\text{i}\alpha\acute{o}\text{p}\acute{o}\text{u}$ $\acute{o}$ DIPE. $\text{I}\eta\alpha\alpha$, ui $\acute{o}\acute{o}\alpha\text{i}\delta\epsilon\alpha\eta$, $\alpha^3\alpha\delta^3\epsilon\text{u}\delta\text{i}\alpha\acute{o}\text{p}\acute{o}\text{u}$ $\acute{o}\alpha$ $\text{i}\alpha\delta\alpha\text{i}\text{i}\eta$ $\acute{o}\text{u}$ $\acute{o}$ I_2I . $\eta\acute{o}\text{i}^3\text{z}$ $\text{i}^3\alpha\epsilon\acute{o}\alpha\acute{o}\text{p}\acute{o}\text{u}$ $\delta\text{i}\zeta\text{+}\epsilon\text{i}\text{i}$ NaOH $\acute{o}\alpha$ $\alpha\epsilon\eta\acute{o}\delta\alpha\alpha\acute{o}\text{p}\acute{o}\text{u}$ $\eta\text{i}\text{i}_2\eta\text{i}^2$. $\text{I}\delta\alpha\alpha\text{i}^3\text{+i}\epsilon\epsilon$ $\text{z}\alpha\delta$ $\text{i}\delta\text{i}\text{i}\epsilon\alpha\alpha\text{p}\acute{o}\text{u}$ $\alpha\text{i}\alpha\text{i}\text{p}$, $\eta\acute{o}\text{z}\alpha\acute{o}\text{u}$ (MgSO $_4$), $\delta^3\epsilon\text{u}\delta\delta\acute{o}\text{p}\acute{o}\text{u}$ $\acute{o}\alpha$ $\delta\text{i}\zeta\text{+}\epsilon\text{i}\text{i}\epsilon\epsilon$ $\alpha\epsilon\text{i}\alpha\delta\text{p}\text{p}\acute{o}\text{u}$. $\text{I}\alpha\delta\alpha\text{z}\acute{o}$, $\text{i}\alpha\text{i}\alpha\delta^3\alpha\text{i}\epsilon\epsilon$ $\text{i}\delta\text{i}\alpha\acute{o}\epsilon\acute{o}$ $\eta\acute{o}\text{z}\alpha\acute{o}\text{u}$. $\mathcal{A}\epsilon\delta^3\alpha$: 0,550 α $\epsilon^3\text{i}\alpha\alpha\text{i}\text{i}\text{z}$ $\eta\text{i}\eta\epsilon\acute{o}\acute{o}\epsilon\epsilon$ 108 (54%) (2R-[2 α ,4 β (R*)]).

$\text{I}\delta\epsilon\epsilon\epsilon\alpha\alpha$ $\mathcal{A}2$

$\text{I}\alpha\alpha\delta\alpha\alpha\text{i}\text{i}$ $\epsilon^3\text{i}\alpha\alpha\text{i}\text{i}\text{z}$ $\eta\text{i}\eta\epsilon\acute{o}\acute{o}\epsilon\epsilon$ 26



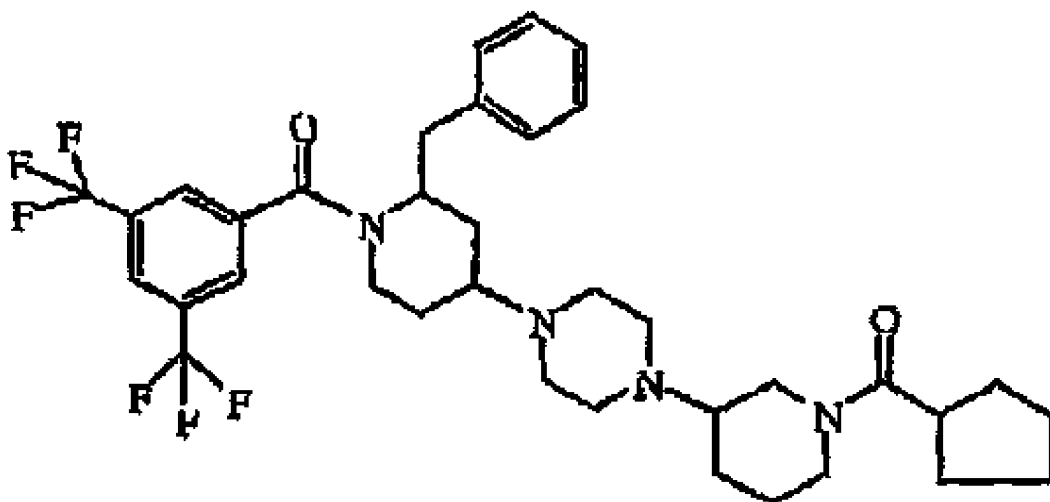
$\mathcal{E}^3\text{i}\alpha\alpha\alpha\acute{o}$ $\eta\text{i}\eta\epsilon\acute{o}\acute{o}\epsilon\epsilon$ 2 ($\text{i}\delta\delta\epsilon\text{i}\alpha\text{i}\acute{o}$ $\alpha^3\alpha\text{i}\eta\alpha^3\alpha\text{i}\text{i}$ αi B1b) (0,007i $\eta\epsilon\text{u}$) $\delta\text{i}\zeta\text{+}\epsilon\text{i}$ $\text{p}\acute{o}\text{u}$ $\acute{o}$ I^2K (50i ϵ). $\mathcal{A}\text{i}\alpha\alpha\text{p}\acute{o}\text{u}$ $\delta\epsilon\text{i}\delta\text{i}^3\delta\alpha\zeta\epsilon\text{i}$ (0,11 α) $\acute{o}\alpha$ Na $_2$ NI $_3$ (0,5 α). $\eta\acute{o}\text{i}^3\text{z}$ $\text{i}\alpha\delta\alpha\text{i}^3\text{z}\acute{o}\text{p}\acute{o}\text{u}$ $\acute{o}\alpha$ $\epsilon\epsilon\text{i}$ $\acute{o}$ $\acute{o}\text{u}$ ζ^3 $\zeta\alpha\text{i}\delta\text{i}\delta\text{i}\epsilon\text{i}$ $\delta\text{i}\epsilon\text{i}\alpha\epsilon\epsilon\text{u}\text{i}\epsilon\epsilon\text{i}$ $\text{i}\delta\text{i}\delta$ $\alpha\text{i}\text{i}$ 44 $\alpha\text{i}\alpha\epsilon\text{i}$, $\text{i}\text{i}\delta^3\text{i}$ $\text{i}\delta\text{i}\text{i}\epsilon\alpha\alpha\text{p}\acute{o}\text{u}$ $\alpha\text{i}\alpha\text{i}\text{p}$, $\eta\acute{o}\text{z}\alpha\acute{o}\text{u}$ $\acute{o}\alpha$ $\delta\text{i}\zeta\text{+}\epsilon\text{i}\text{i}\epsilon\epsilon$ $\alpha\epsilon\text{i}\alpha\delta\text{p}\text{p}\acute{o}\text{u}$. $\zeta\alpha\epsilon\epsilon\text{z}\text{i}\epsilon$ $\text{i+}\epsilon\text{u}\alpha\text{p}\acute{o}\text{u}$ $\epsilon\text{i}\epsilon\text{i}\text{i}\text{i+i}\text{p}$ $\delta\delta\text{i}\alpha\delta\text{i}\alpha\delta\alpha\delta^3\text{p}$ $\text{i}\alpha$ $\eta\epsilon\epsilon^3\epsilon\alpha\alpha\alpha\epsilon^3$ ($\alpha\epsilon\text{p}\alpha\text{i}\delta$: NI $_2$ NI $_2$ /I $\alpha\text{i}\text{i}$, 90/10). $\mathcal{O}\delta\alpha\epsilon\delta^3\text{z}$ $\text{i}\delta\text{i}\alpha\acute{o}\epsilon\acute{o}$ $\zeta\alpha\epsilon\delta\alpha\text{p}\acute{o}\text{u}$ $\acute{o}\alpha$ $\delta\text{i}\zeta\text{+}\epsilon\text{i}\text{i}\epsilon\epsilon$ $\alpha\epsilon\text{i}\alpha\delta\text{p}\text{p}\acute{o}\text{u}$. $\mathcal{A}\epsilon\delta^3\alpha$: 54i α $\epsilon^3\text{i}\alpha\alpha\text{i}\text{i}\text{z}$ $\eta\text{i}\eta\epsilon\acute{o}\acute{o}\epsilon\epsilon$ 26.

$\text{I}\delta\epsilon\epsilon\epsilon\alpha\alpha$ $\mathcal{A}3$

$\text{I}\alpha\alpha\delta\alpha\alpha\text{i}\text{i}$ $\epsilon^3\text{i}\alpha\alpha\text{i}\text{i}\text{z}$ $\eta\text{i}\eta\epsilon\acute{o}\acute{o}\epsilon\epsilon$ 49

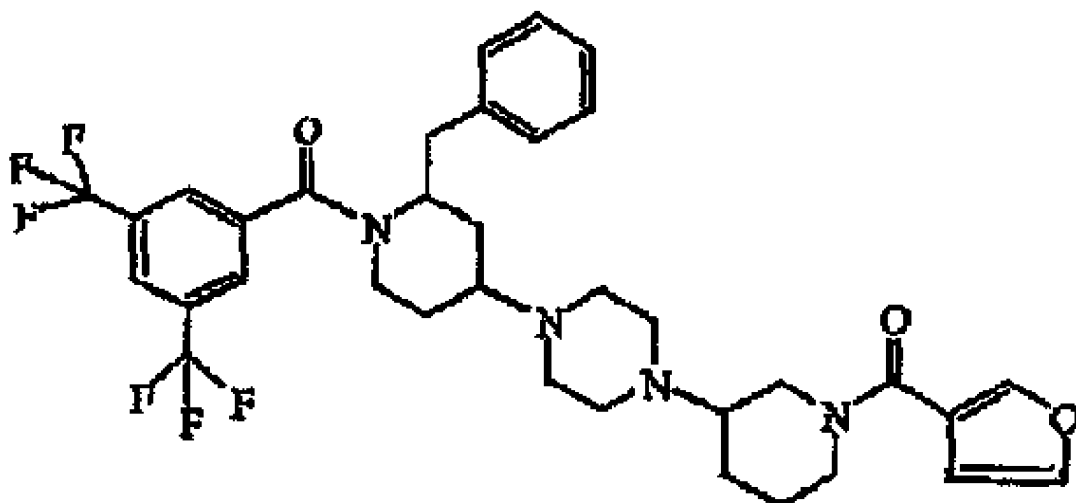
20

U A



Îäãðæàíí ê³íöãâî¿ ñîîëóêè 41

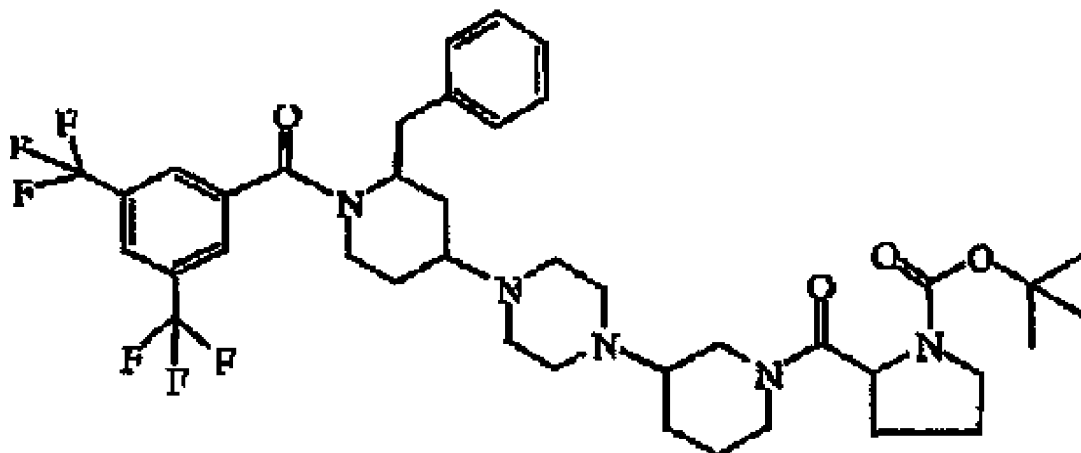
Îäãðæàíí ê³íöãâî¿ ñîîéóêè 17



Àèð³à ððàèð³ç 1: 0,120ă ħġġéðèè 24 òà àèð³à ððàèð³ç 2: 0,147ă ħġġéðèè 21.

Ĭðèèèàà Ā7

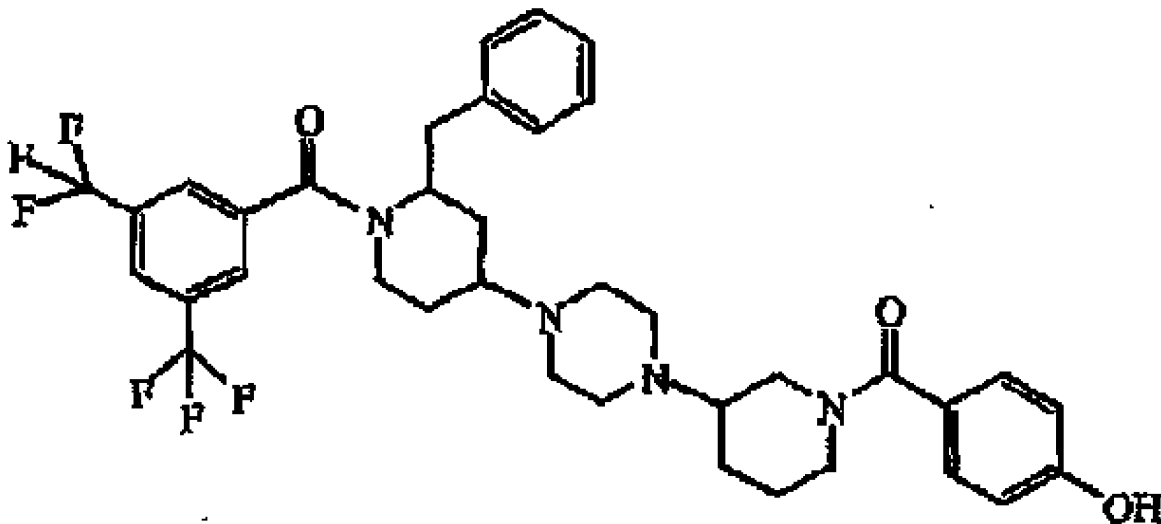
Ĭààðæàġġ è³ġààġç ħġġéðèè 54



At₃N (0,0051ġġġ) àġàððò ãġ ħġġ³ð³ àð³ðò (2S)-1-(1,1-àèġàðèèàðèè)-1,2-ġ³ðġ³àèġàèèàðàġġġç èèġġġèè (0,0028ġġġ), N'-(àðèèèàðàġġġçġġġ)-N,N-àèġàðèè-1,3-ġðġġġàġġġ (0,0038ġġġ) òà è³ġààġç ħġġéðèè 2 (ġððèġġġç à³àġġàġġ ġġ B1.b) (0,0025ġġġ) ó ĤġġĤġġ ġàððèè ħġðò (50ġ). Ðààèð³éġġ ħġġ³ð ġàðàġ³ððò ġðè è³ġàðġé òàġġàðòðð³ ġðġò àġġ 1,5 àġàèġ òà çàèèðàðò ãè àèððèġààġġ ġðġò àġġ ġġ+. Ðġç+èġ ġðġġàðò ÑàOH (0,3ġ); ġðàġġ³+ġèè ðàð à³àġèðàġððò, ħòðàòò (MgSO₄), ð³èùððòðò òà ðġç+èġġèè àèġàððò. Çàèèðġġ ġ+èùàðò èġġġġ+ġġð ððġġàðġðàð³ ġà ħèè³èàààè³ (àðàà³ġġèè àèðàġ: ĤġġĤġġ/Ĥġġġġ, à³à 100/0 ġġ 90/10). Óðàèð³ç ġðġàðèðò, çàèðàðò, ðġç+èġġèè àèġàððò òà çàèèðġġ ħòðàòò (ààèòòġ) ġðè 50°Ĥ ġðġò àġġ 2 àġà. Àèð³à: 1,01ă è³ġààġç ħġġéðèè 54 (52%).

Ĭðèèèàà Ā8

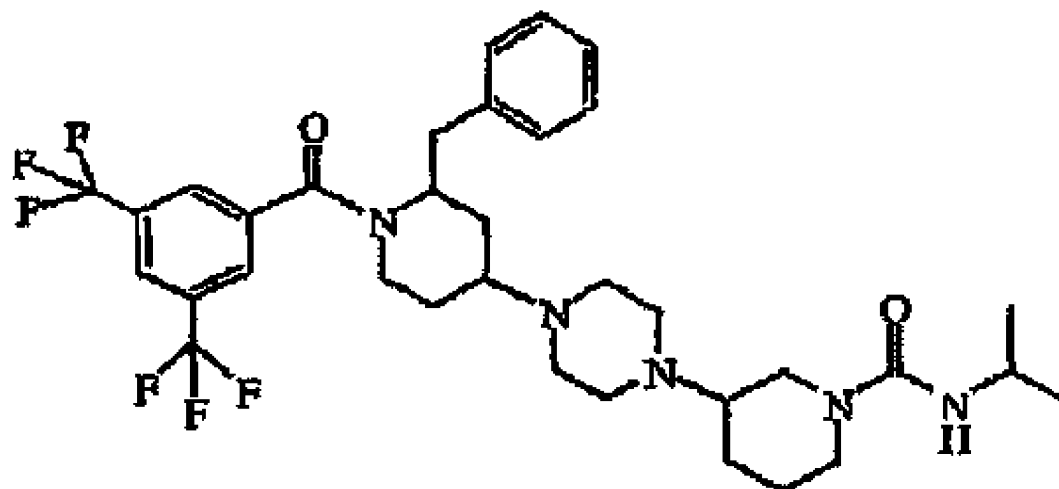
Ĭààðæàġġ è³ġààġç ħġġéðèè 67



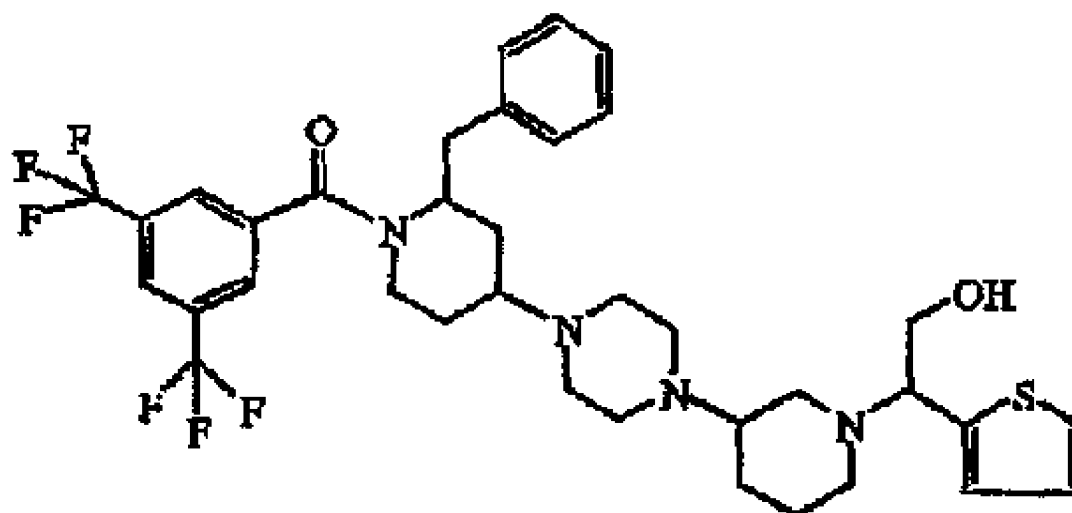
EDCI (0,001ġġġ) àġàððò ġġ ġðð³ ð ġġ ðġç+èġġ è³ġààġç ħġġéðèè 2 (ġððèġġġç à³àġġàġġ ġġ B1.b) (0,001ġġġ) 4-à³àðġġġàġġġġ èèġġġèè (0,001ġġġ), ĬĬÀÒ (0,001ġġġ) òà At₃N (0,001ġġġ) ó ĤġġĤġġ (5ġ). Ĥġġ³ð ġàðàġ³ððò ġðè è³ġàðġé òàġġàðòðð³ ġðġò àġġ 8 àġàèġ, ġġ³ġ ġðġġàðò Ĭġġ. Ĭðàġġ³+ġèè ðàð à³àġèðàġððò, ħòðàòò (MgSO₄), ð³èùððòðò òà ðġç+èġġèè àèġàððò. Çàèèðġġ (0,5ă) ġ+èùàðò èġġġġ+ġġð ððġġàðġðàð³ ġà ħèè³èàààè³ (àèðàġ: ĤġġĤġġ/CH₃OH/NH₄OH, 96/4/0,1). ×èġ³ ððàèð³ç çàèðàðò òà ðġç+èġġèè àèġàððò. Çàèèðġġ èðèġàèè³çòðò ç à³àðèèġġġ àð³ðò. Ĭġàà à³àð³èùððġàðò òà ħòðàòò. Àèð³à: 0,14ă è³ġààġç ħġġéðèè 67 (23%).

Ĭðèèèàà Ā9

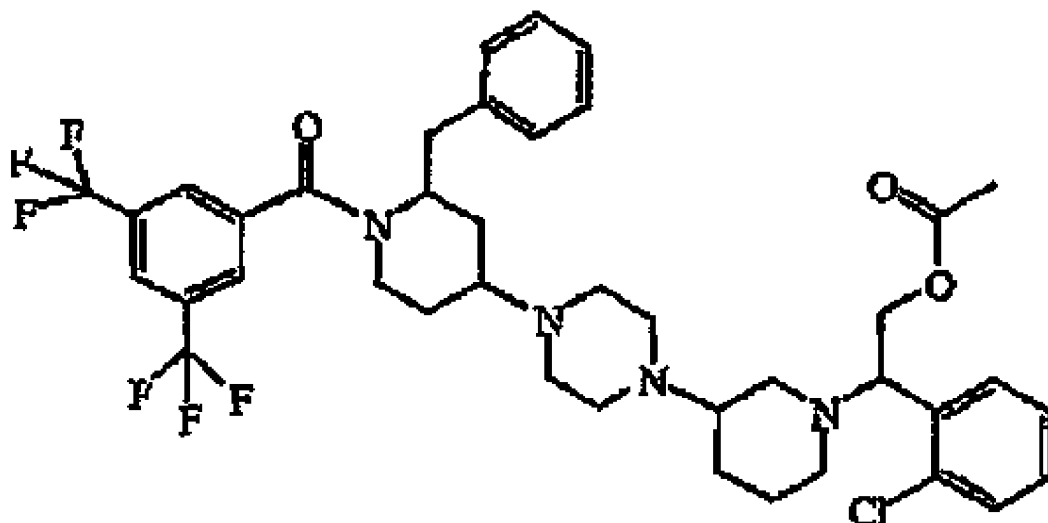
Ĭààðæàġġ è³ġààġç ħġġéðèè 66

[illegible]

a. $\hat{I} \hat{a} \hat{a} \hat{o} \hat{a} \hat{e} \hat{a} \hat{I} \hat{I} \quad \hat{e}^3 \hat{I} \hat{o} \hat{a} \hat{a} \hat{I} \hat{I} \quad \hat{n} \hat{I} \hat{I} \hat{e} \hat{o} \hat{e} \hat{e} \quad 77$

[illegible]

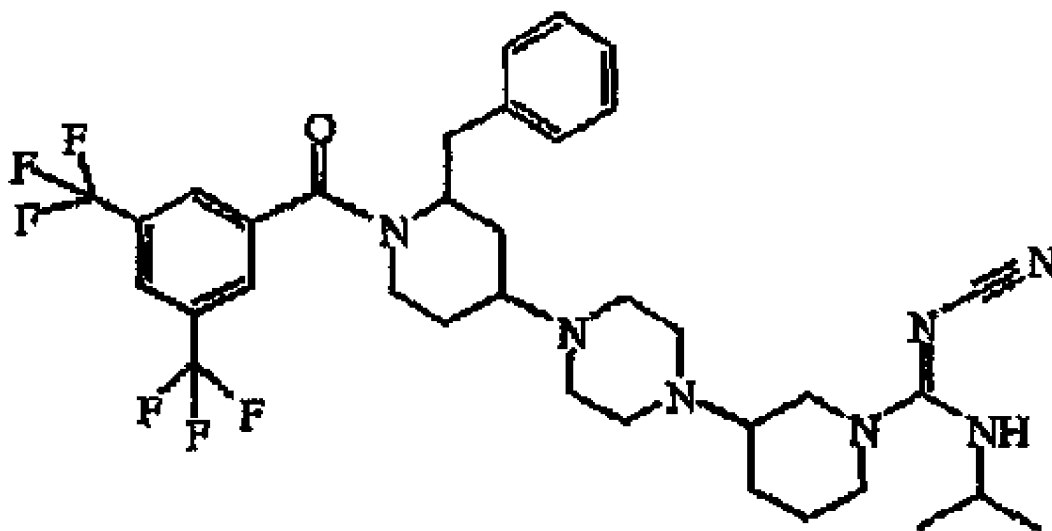
b. Îäãðæàíí ê³íöãâî¿ ñîîëóêè 124



Iðoiaðée aiaʼaðəə (0,003iē, 0,301iiliēu) aiaapōu ai ŋoiʼoʼ ēioaaiē ŋiēoēē 89 (iðəiaaiē aʼaiaʼaai ai A10.a) (0,185ā, 0,251iiliēu) oà əəiaðəəaiʼiŋəəəaiō (0,05ā, 0,376iiliēu) o ŋi₂ŋi₂ (2iē) iðə ēioaiōē oaiiaðəoðō. ŋoiʼoʼ iðəiaʼiŋəoðōu iðə ēioaiōē oaiiaðəoðō iðə ai 1 aiaaiē, əəəəapōu o 10 % Ē₂ŋi₃, əəŋəəəapōu ŋi₂ŋ₂, ŋəəəəo iāa MgSO₄, oʼəəoðōpōu oà iŋiəaiəoðōpōu o əəəoiō. ʒəəəəiē i+əuapōu ēiēiŋiŋi oðiaiaiaðəoðō iə ŋəəəəəəə (əəəaiō: ŋi₂ŋ₂/MeOH/NH₄OH, 97/3/0,3). xəŋə oðəəəēē ʒəəəapōu oà oŋ+ēiēē əəiaðəpōu. Əəəə: 0,147ā ēioaaiē ŋiēoēē 124 (75%).

İöèêëää Â11

Îããðæàíí ê³ïöââî¿ ñîîëóêè 91

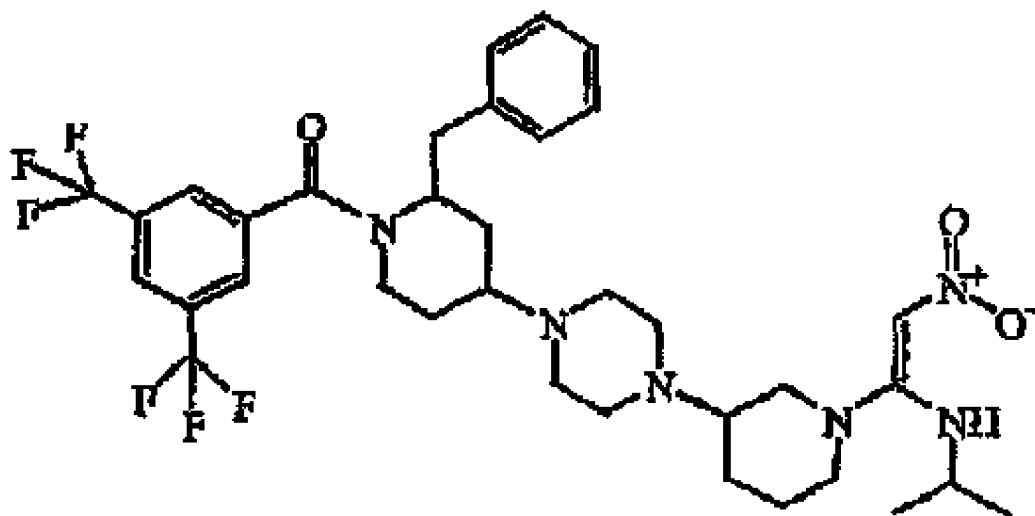
[illegible]

İöèêëàäÂ12

Îäaðæaíî ê³íöaâî¿ ñîîéóêè 103

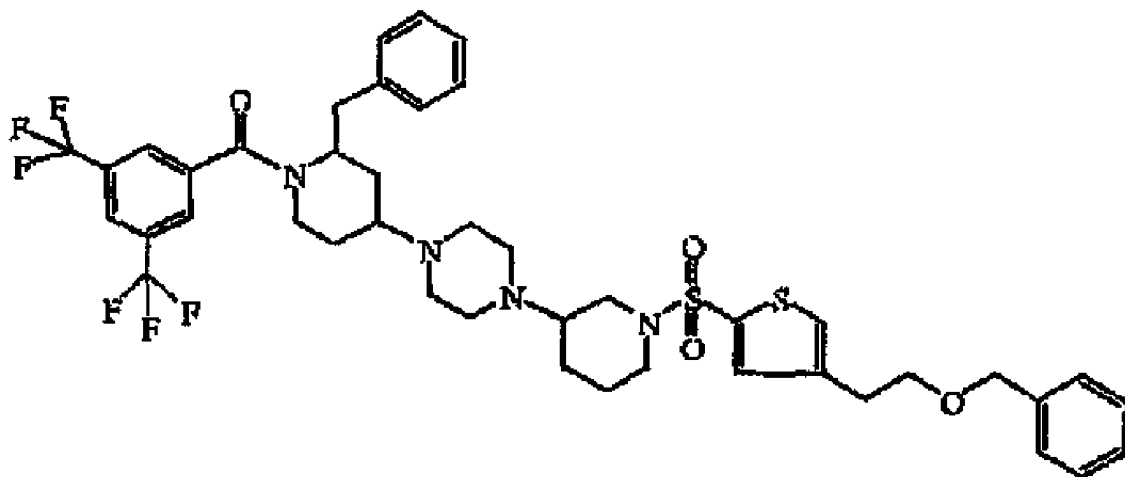
U. 83474

U A 8 3 4 7 4

[illegible]

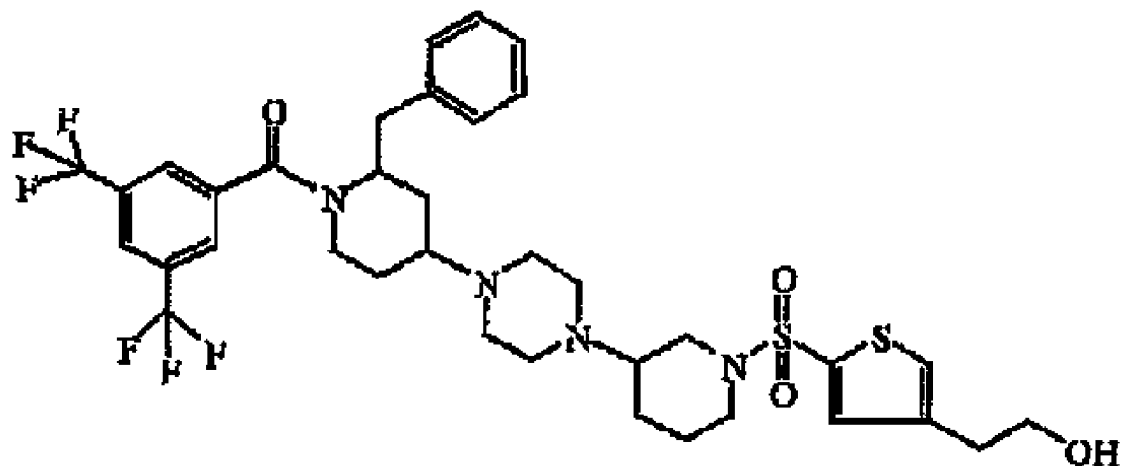
İdèêëàä Â13

a. $\hat{I} \hat{a} \hat{o} \hat{x} \hat{a} \hat{i} \hat{e}^3 \hat{o} \hat{a} \hat{i} \hat{z} \hat{n} \hat{i} \hat{e} \hat{o} \hat{e} \hat{e} \ 83$



Ἰδιῶς αἰὶο ἡμετέρο 6 (ἰοδεῖαιό ἀπαῖαῖαι αἱ Ἀ2.b) (0,002ἡεῦ, 0,55ἂ) αἱαῖαῖο ὁ ἀεἶε ἀῖ ἡδῶε αἱ δῖϕ+εἰὸ ἐῖῖαἱῖ
 ἡμετέρε 2 (ἰοδεῖαιῖῖ ἀπαῖαῖαι αἱ B1.b) (ἡἱ,002ἡεῦ, 1,0ἂ) ὁ ἀεῖεῖῖαῖαῖ ἡδε ἐῖῖαἱῖε ὀαἡαῖαῖοῖδῶ. ἡῖῖῖ
 ἡαῖαῖῖῖῖῖ ἡδε ἐῖῖαἱῖε ὀαἡαῖαῖοῖδῶ ἡδῖ ἂἡ 18 αἡαἡ, ἡἡἡαῖαῖῖ 10% Ἐ2ἡἱ3, ἡῖῖῖῖ ἡἂ MgSO4 ὁἂ ἐῖῖαἱῖῖῖῖῖ.
 ἡἡ+εῖῖαἡἡἡ ἡἡῖῖῖῖ (1,6ἂ) ἡ+εῖῖῖῖῖ ἡἡἡἡἡἡῖ δῖἡἡἡἡῖῖῖῖ ἡἡῖῖῖῖῖῖ (ἐδῖἡἡἡἡ 10ἡἡ, ἀεῖαἡῖ:
 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 99/1/0,2). xἡἡῖ δῖῖῖῖῖ ῖῖῖῖῖῖ ὁἂ ἀεἡῖῖῖῖῖ. ἂῖῖῖ: 1,19ἂ ἐῖῖαἱῖῖ ἡμετέρε 83 (77%).

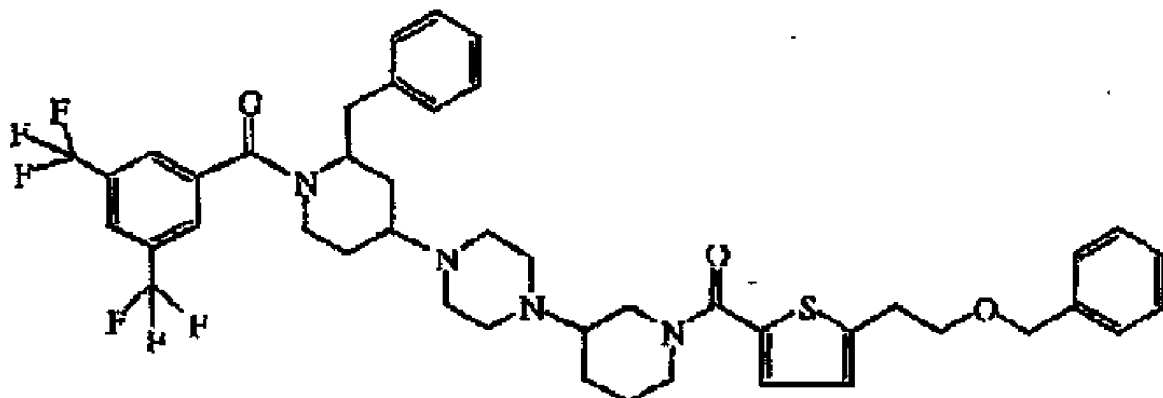
b. Îäaðæàíí ê³íöaâî¿ ñîîëóêè 96



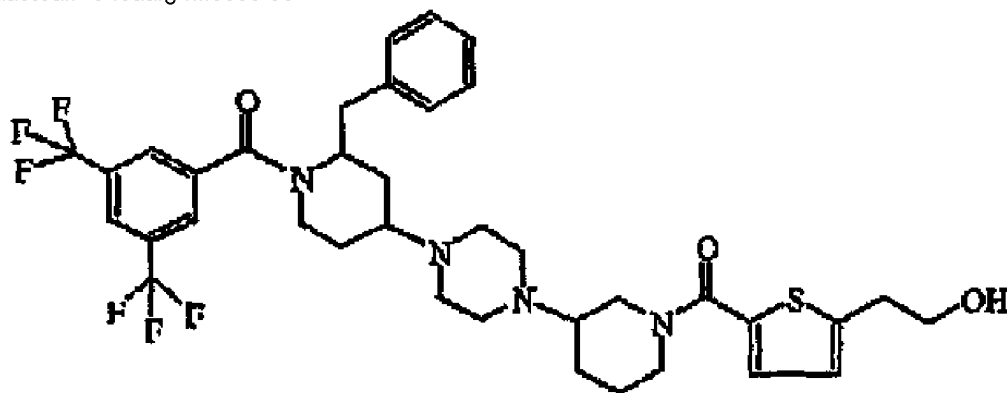
Òðèàðīīā áíðó (1M á Nl_2N^*_2) (0,009īīēū, 5,2īē) īāāēūī āīāāpōū āī ðīç+ēīð ēīīāāīēēē īīīēōēē 83 (īððēīāīēē āīāīāāīāī āī A13.ā) (0,001īīēū, 0,9ā) ó āēōēīðīāōāī (10īē) īðē -70°N ā īīōīð³ N_2 . Òāīīāðāōð³ ðāāēð³ āāpōū īāēēēāīñōū īāāēūōāāōēēē īāāēūī āī -50°N òā ñōīð īāðāīðōpōū īðē -50°N īðīō āīī 1 āīāēē. Nōīð āāāīēçōpōū 10 % E_2Nl_3 , āēñōðāāōpōū āēōēīðīāōāīī, ñōðāōū īāā MgSO_4 òā ēīīōāīðōpōū. Íāī+ēūāīēē īðīāōð (0,65ā) ī+ēūāpōū ēēīīī+īīð ððīāōīāðāō³p īā ñēēēāāāē (ēðīāñēē, 10īē, āðāā³īōēēē āēpāīō: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, āā 96/4/0,1 āī 92/8/0.5. xēñð³ ðāāēð³, çāēðāpōū òā ōīāðbōpōū. Åēðā: 0.11ā ēīīāāīēēē īīīēōēē 96 (14%).

İdèêëää Â14

a. Îäãðæàíî ê³íöââî; ñîñéóêè 93

[illegible]

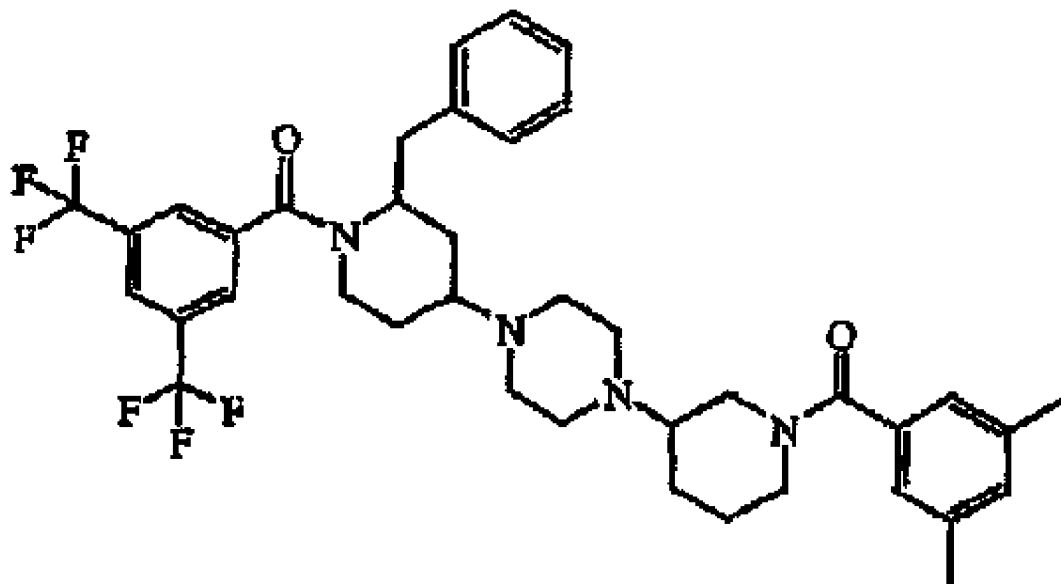
b. $\hat{I} \hat{a} \hat{a} \hat{o} \hat{a} \hat{e} \hat{a} \hat{I} \hat{I} \quad \hat{e}^3 \hat{I} \hat{o} \hat{a} \hat{a} \hat{I} \hat{I}; \quad \hat{n} \hat{I} \hat{I} \hat{e} \hat{o} \hat{e} \hat{e} \quad 98$



Çañoñiñiaópou oàeo æ iðioaaoðó, e iñeñai á iðeeaa³ Á13.b, aea çai³ñou e³ioaaiç ñiñeoee 83 (iðeiaiñç a³aiñ³aiñ ai Á13.a) aeefiñeñiaópou ñiñeoéo 93 (iðeiaiñç a³aiñ³aiñ ai Á14.a).

İđèêëàäÂ15

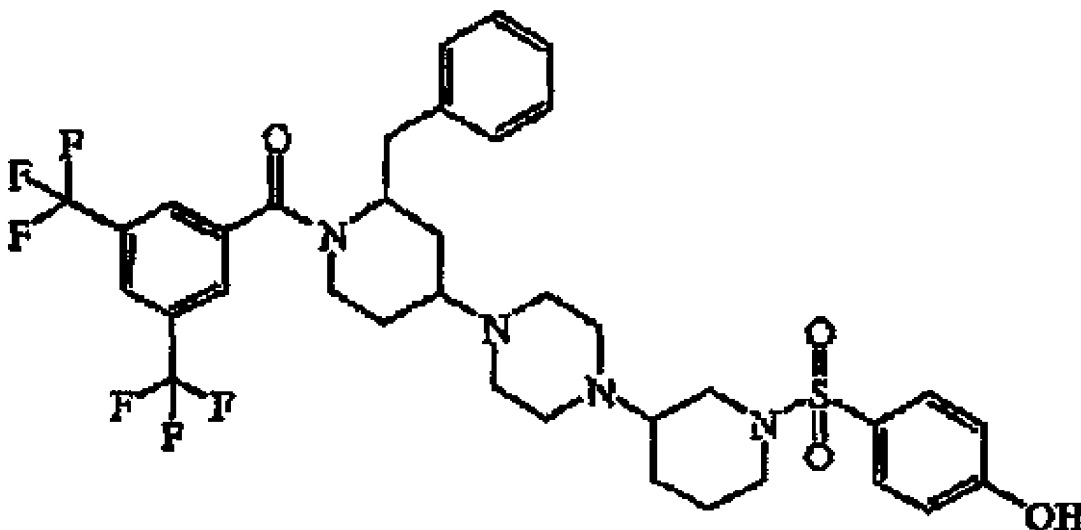
Îäãðæáíî ê³íöãâî¿. ñîîéóèè 3



3,5-Άειαδөөέααίγίλ έδείδөө (0,00309ίίεύ) αίααπόυ αί δίγ+είό έπ'οάαίλ ήίίөөөө 2 (ίόδείαίλ άαίίάαί αί B1.b) (0,00257ίίεύ), Et₃N ίαδөө έή όό (0,0035ίίεύ) όά N,N-αείαδөө-4-ί'δөөείαί'ίό (0,01ά) ό Νί₂Ν'₂ ίαδөө έή όό (10ί) ίδөө έπ'ίαδ'ί έό ίάίάδөөόδ' όά ήόί'θ ίάδ'άί'θόπόυ ίδ'ό αί ίί+³. Δαάөө'είό ήόί'θ δίγίίά'έ πόυ ί'αε ί'ί έ Νί₂Ν'₂. Ά'αα'εαίέέ ίδ'άαί'+ίέέ θάδ ίδ'ίέααπόυ ί'ί, ήόθάόυ όά έίίόαίόδ'όπόυ. Çάέέθίέ ί+εύάπόυ έίέίί+ίίθ δ'ίίάόί'άδ'άό'θ ίά ήέ'έάάάέ' (άέπαίό: Νί₂Ν'₂/ίάίί, 95/5). Όδ'άөө'λ ίδ'ίάөөό çάέδ'άπόυ όά δίγ+είίέέ άείάδ'όπόυ. Όθ όδ'άөө'θ (ήά'όέί-άείάόα ίάήέί) ί+εύάπόυ çίίάό έίέίί+ίίθ δ'ίίάόί'άδ'άό'θ ίά ήέ'έάάάέ' (άέπαίό: Νί₂Ν'₂/ίάίί, 98/2). Όδ'άөө'λ ίδ'ίάөөό çάέδ'άπόυ όά δίγ+είίέέ άείάδ'όπόυ. Άέδ'ά: 1,75ά. Άάίό όδ'άөө'θ ίδ'ίέααπόυ δίγ+είίί NaOH όά ί'ί, ί'ό'ί ήόθάόυ όά δίγ+είίέέ άείάδ'όπόυ. Άέδ'ά: 1,3ά έπ'οάαίλ ήίίөөөө 3.

ίδөөέάά Á16

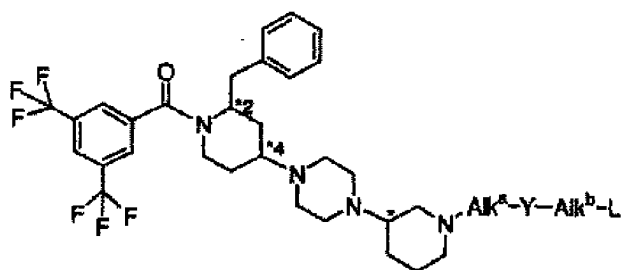
ίάάδ'άαί έπ'οάαίλ ήίίөөөө 78



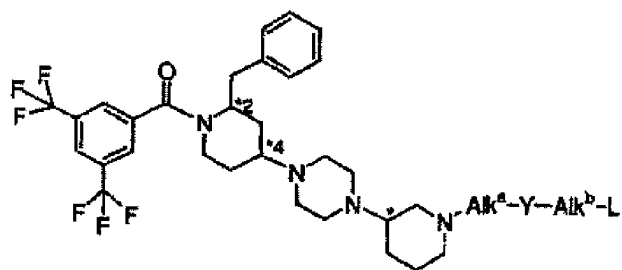
ÁÁr₃ (0,005ίίεύ) ίά'εύίί αίααπόυ ίδөө -70°Ν αί δίγ+είό έπ'οάαίλ ήίίөөөө 72 (ίόδείαίλ άαίίάαί αί Á3) (0,001ίίεύ) ό Νί₂Ν'₂ (10ί). Δαάөө'είό ήόί'θ ίδ'ίέίάέόπόυ ίά'εύίί αί έπ'ίαδ'ί έό ίάίάδөөόδ'έ, ί'ό'ί ίάδ'άί'θόπόυ ίδ'ό αί 18 άίάέί. Άίααπόυ άίάό. Νόί'θ ί'αέόάέόπόυ NH₄OH όά άέήόδ'άάόπόυ Νί₂Ν'₂. ίδ'άαί'+ίέέ θάδ ά'αίέδ'άίέθπόυ, ήόθάόυ (MgSO₄), δ'εύόδ'όπόυ όά δίγ+είίέέ άείάδ'όπόυ. Çάέέθίέ (0,8ά) ί+εύάπόυ έίέίί+ίίθ δ'ίίάόί'άδ'άό'θ ίά ήέ'έάάάέ' (άέπαίό: Νί₂Ν'₂/CH₃OH/NH₄OH, 97/3/0,1). ×έήό' όδ'άөө'λ çάέδ'άπόυ όά δίγ+είίέέ άείάδ'όπόυ. Άέδ'ά: 0,497ά έπ'οάαίλ ήίίөөөө 78 (63%).

ήίίөөөө, ίδөөέάά έέό ίάάάάί' ά ίάήόόί'έό όάάέό ό 1 όά 2, ίάάδ'άόάάέ ήίίήίάίί, άίάέί'ά'+ίέί αί ήίίήίά'ά άέύάάέçάίέό ίδөөέάά'ά.

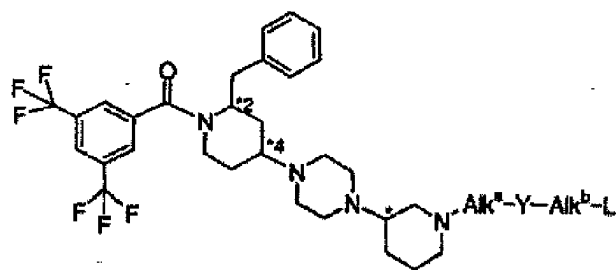
U.A.	83474	C2
------	-------	----



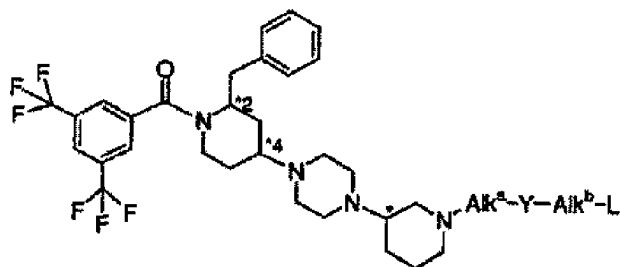
Спол. №	Прикл. №	Alk ^a	Y	Alk ^b	L	Стерео- конфігурація
2	B1b	cb	cb	cb	H	2R-транс
108	B1.d	cb	cb	cb	H	[2R-[2α,4β(R*)]]
109	B1.d	cb	cb	cb	H	[2R-[2α,4β(S*)]]
4	B1.b	cb	cb	cb	H	цис; (E)-2- бутендіоат (1:2)
26	B2	cb	cb	cb		2R-транс
1	B1.a	-CH ₂ -	cb	cb		2R-транс
6	B1.a	-CH ₂ -	cb	cb		цис
5	B1.a	-CH ₂ -	cb	cb		цис; (E)-2- бутендіоат (1:2)
77	B10.a		cb	cb		2R-транс
76	B10.a		cb	cb		2R-транс
79	B10.a		cb	cb		2R-транс
89	B10.a		cb	cb		2R-транс
106	B10.a		cb	cb		2R-транс
124	B10.b		cb	cb		2R-транс
66	B11	cb	C=O	cb		2R-транс



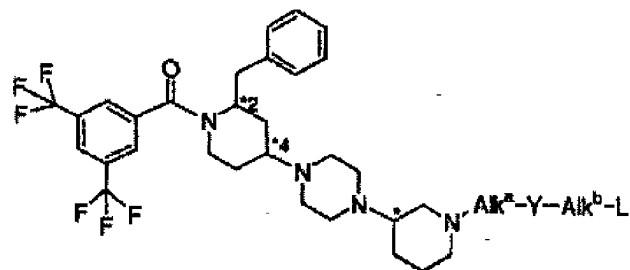
Спол. №	Прикл. №	Alk ^a	Y	Alk ^b	L	Сtereo-конфігурація
65	B11	cb	C=O	cb		2R-транс
74	B11	cb	C=O	cb		2R-транс
105	B1.c	cb	C=O	cb		[2R-[2α,4β(R*)]]
71	B1.c	cb	C=O	cb		[2R-[2α,4β(S*)]]
24	B6	cb	C=O	cb		2R-транс
51	B4	cb	C=O	cb		[2R-[2α,4β(R*)]]
52	B4	cb	C=O	cb		[2R-[2α,4β(S*)]]
15	B4	cb	C=O	cb		2R-транс
14	B5	cb	C=O	cb		2R-транс
61	B8	cb	C=O	cb		2R-транс
41	B4	cb	C=O	cb		2R-транс
60	B7	cb	C=O	cb		2R-транс
53	B7	cb	C=O	cb		2R-транс
54	B7	cb	C=O	cb		2R-транс



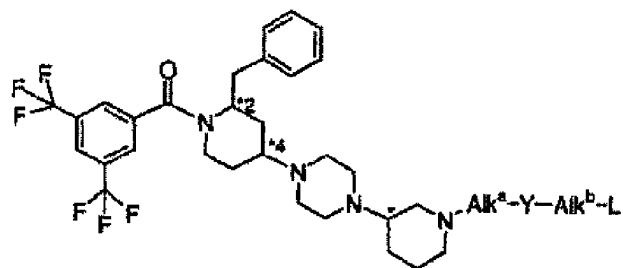
Спол. №	Прикл. №	Alk ^a	Y	Alk ^b	L	Сtereo-конфігурація
16	B5	cb	C=O	cb		2R-транс
17	B5	cb	C=O	cb		2R-транс
18	B4	cb	C=O	cb		2R-транс
19	B5	cb	C=O	cb		2R-транс
20	B4	cb	C=O	cb		2R-транс
98	B14.b	cb	C=O	cb		2R-транс
93	B14.a	cb	C=O	cb		2R-транс
100	B14.b	cb	C=O	cb		2R-транс
85	B14.a	cb	C=O	cb		2R-транс
99	B14.a	cb	C=O	cb		2R-транс
97	B14.b	cb	C=O	cb		2R-транс
101	B14.b	cb	C=O	cb		2R-транс



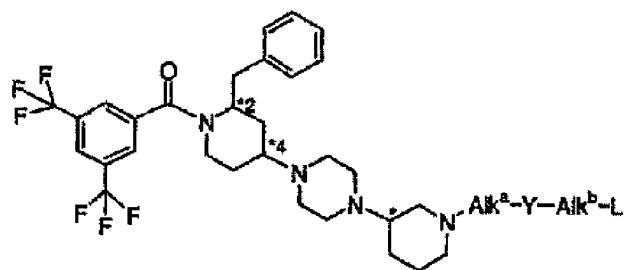
Спол. №	Прикл. №	Alk ^a	Y	Alk ^b	L	Сtereo-конфігурація
88	B14.a	cb	C=O	cb		2R-транс
102	B14.a	cb	C=O	cb		2R-транс
21	B6	cb	C=O	cb		2R-транс
42	B4	cb	C=O	cb		2R-транс
63	B8	cb	C=O	cb		2R-транс
22	B4	cb	C=O	cb		2R-транс
23	B4	cb	C=O	cb		2R-транс
8	B4	cb	C=O	cb		2R-транс
11	B4	cb	C=O	cb		2R-транс
82	B8	cb	C=O	cb		2R-транс
75	B8	cb	C=O	cb		2R-транс
9	B4	cb	C=O	cb		2R-транс
10	B4	cb	C=O	cb		2R-транс



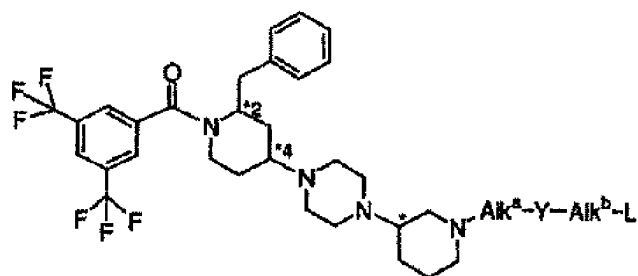
Спол. №	Прикл. №	Alk ^a	Y	Alk ^b	L	Стеро- конфігурація
47	B4	cb	C=O	cb		2R-транс
57	B5	cb	C=O	cb		2R-транс
70	B8	cb	C=O	cb		2R-транс
62	B5	cb	C=O	cb		2R-транс
67	B8	cb	C=O	cb		2R-транс
64	B4	cb	C=O	cb		2R-транс
12	B4	cb	C=O	cb		2R-транс
3	B4	cb	C=O	cb		2R-транс
13	B15	cb	C=O	cb		цис; (E)-2- бутендіоат (1:2)
43	B4	cb	C=O			2R-транс
48	B4	cb	C=O			2R-транс
56	B8	cb	C=O			2R-транс
35	B3	cb		cb		2R-транс
25	B3	cb		cb		2R-транс
55	B3	cb		cb		[2R-[2α,4β(R*)]]



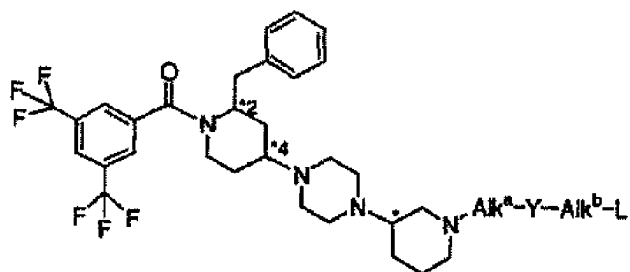
Спол. №	Прикл. №	Alk ^a	Y	Alk ^b	L	Сtereo- конфігурація
59	B3	cb		cb		[2R-[2α,4β(S*)]]
36	B3	cb		cb		2R-транс
38	B3	cb		cb		2R-транс
92	B13.b	cb		cb		2R-транс
86	B13.b	cb		cb		2R-транс
86	B13.a	cb		cb		2R-транс
95	B13.a	cb		cb		2R-транс
34	B3	cb		cb		2R-транс
37	B3	cb		cb		2R-транс
84	B13.a	cb		cb		2R-транс
96	B13.b	cb		cb		2R-транс



Спол. №	Прикл. №	Alk ^a	Y	Alk ^b	L	Сtereo-конфігурація
83	B13.a	cb		cb		2R-транс
90	B13.a	cb		cb		2R-транс
29	B3	cb		cb		2R-транс
104	B13.a	cb		cb		2R-транс
33	B3	cb		cb		2R-транс
40	B3	cb		cb		2R-транс
32	B3	cb		cb		2R-транс
39	B3	cb		cb		2R-транс
44	B3	cb		cb		2R-транс
28	B3	cb		cb		2R-транс



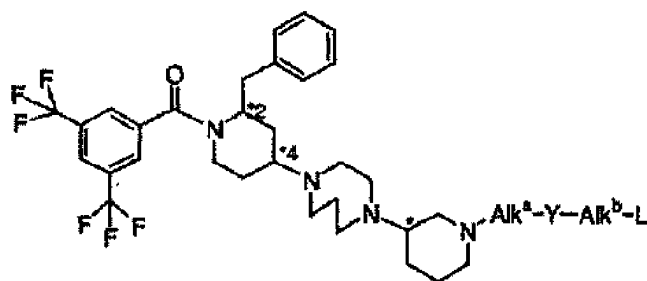
Спол. №	Прикл. №	Alk ^a	Y	Alk ^b	L	Сtereo-конфігурація
30	B3	cb		cb		2R-транс
27	B3	cb		cb		2R-транс
50	B3	cb		cb		2R-транс
81	B16	cb		cb		2R-транс
68	B3	cb		cb		2R-транс
31	B3	cb		cb		2R-транс
80	B16	cb		cb		2R-транс
69	B3	cb		cb		2R-транс
107	B16	cb		cb		2R-транс
7	B3	cb		cb		2R-транс
78	B16	cb		cb		2R-транс
73	B13.b	cb		cb		2R-транс
72	B3	cb		cb		2R-транс



Спол. №	Прикл. №	Alk ^a	Y	Alk ^b	L	Стеро- конфігурація
58	B13.a	cb		cb		2R-транс
45	B3	cb		cb		2R-транс
46	B3	cb		cb		2R-транс
49	B3	cb				2R-транс
91	B11	cb	C=N-CN	cb		2R-транс
94	B11	cb	C=N-CN	cb		2R-транс
103	B12	cb	C=N-NO ₂	cb		2R-транс

cb: ковалентний зв'язок

Таблиця 2:



Спол. №	Прикл. №	Alk ^a	Y	Alk ^b	L	Стеро-конфігурація
113	B2	cb	cb	cb	H	2R-цис
117	B2	cb	cb	cb	H	2S-транс
123	B2	cb	cb	cb	H	2R- транс + цис
110	B1	-CH ₂ -	cb	cb		2R-транс
111	B1	-CH ₂ -	cb	cb		2R-цис
114	B4	cb	C=O	cb		2R-цис
121	B5	cb	C=O	cb		2R-цис
115	B5	cb	C=O	cb		2R-транс
112	B5	cb	C=O	cb		2R-цис
116	B5	cb	C=O	cb		2R-транс
119	B4	cb	C=O	cb		2R-цис
118	B4	cb	C=O	cb		2R-транс
120	B3	cb		cb		2R-цис
122	B3	cb		cb		2R-транс

cb: ковалентний зв'язок

Н. Аіае³оае+і³ ааі³

Ае ̈́ оо нїтео́е ча́оа°нòдїааїа оаїїа́оаоо́оа іеа́аеаїї , ааї³ ДОІН ааї іїо́е+іа іаа́ооаїї .

1. Оаїїа́оаоо́оа іеа́аеаїї

Іо́е іїае́еаїїнò³ іаа́ооа́ае́е оаїїа́оаоо́оа (ааї³ іаа́оа́ае́е оаїїа́оаоо́оа) іеа́аеаїї ча́ аїїїїаїї іаа́іоо Leica VMHB Koffler. Оаїїа́оаоо́оа іеа́аеаїї іа́нї́оае́оїааї³.

Оа́ае́е 3	
Оаїїа́оаоо́оа іеа́аеаїї аеа́оаїе́о нїтео́е	
Нїтео́а ¹	Да́о́еуа́о (°Н)
56	83°Н
61	104°Н
62	114°Н
63	110°Н
65	94°Н
66	97°Н
67	150°Н

2. Оїа́е ДОІН

Нїн³а А

А́оа́³іо А́АДО́ ча́а́а́їа+о́а́ае́е нє́нòаїїп Waters Alliance HT 2790 (Waters, Milford, MA) ґ іаа́д́³аа+аї е́їеїїе́, а́нòаїїае́аїїіо іо́е 40°Н. Іїò³е ґ е́їеїїе́ дїґа́³е е́е а́е іїа́а+³ о́ оїòїа́³їаїе́е іа́о́о́е+іе́е (PDA) а́ао́ае́оїд Waters 996 о́а іа́н-нїае́о́дїїао́д Waters-Micromass ZQ³ ґ а́еа́оа́еїї іїіґа́о³ґ, а́еа́е́о́дїòа́нїе́пáаїї і, уї а́³о нїїнїаїї іїґе́о́еаїїґ о́а іа́а́о́еаїїґ іїіґа́о³ґ. А́АДО́ ґ іа́а́дїаїїп о́аґїп іòїаїа́е́е іа́ е́їеїїо́³ Xterra MS Н18 (3,5її, 4,6x100її) ґ³ о́ае́ае́³нòп іїòїе́о 1,6їе/о́а. О́о́е о́о́о́еа́³ о́аґе́ (о́о́о́е́а́а о́аґа́ А: 95% 25її а́оа́оа́о аїїї³п+5% а́оа́оїї³о́о́е́о; о́о́о́е́а́а о́аґа́ А: а́оа́оїї³о́о́е́е; о́о́о́е́а́а о́аґа́ Н: іа́оаїїе́) ґа́нòнїа́оа́ае́е а́е а́е́їїаїї а́оа́³іоїїґ оїїа́е а́³а 100% А аї 50% А о́а 50% Н

+àðàç 6,5ðà, àí 100% Å +àðàç 1ðà, 100% Å ìðìò àíì 1ðà òà çííàò àíí àíáí ðàíííààè ç 100% Å ìðìò àíì 1,5ðà. Àèèìðèñòíàóòòù íá'í àíðñèóààí 10ìèè.

Ìàñ-ñííàèòðè Ìàððæóààèè ñèàíóààí í à³à 100 àí 1000 çà 1ñ ç àèèìðèñòòàí í +àñó àèòðèèè 0,1ñ Íàìðóàà èàì³è ðííç àíèèè áóòè 3èÅ òà òàìíàðàòòòò áæàðàèà Ìàððèóààèè ìðè 140°Í. Ìè ààç-ðíçíèèðàà+ àèèìðèñòíàóààèè àçíò. Íàìðóàà èíííà áóèà 10Å àè ñííííáó Ìçèòèàííç Ìíçàðò³ç òà 20Å àè ñííííáó Íààòèàííç Ìíçàðò³ç. Íàððæàí ààìèð ìðííàèèè ç àèèìðèñòòàí í ñèñòàìè ààìèð Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

U A 8 3 4 7 4 C 2

U A 8 3 4 7 4 C 2

5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65

Òààèèò 4		
Ìíèàèóè ðíèè Ì³è òà +àñ óòðèàíí ÌÒ-ÌÍ àè àèàðàìèð ñííèóè		
Ñííèóèà ¹ ÌÒÌÍ ÌÍ (Ìí+) Ñííí³à Å	×àñ óòðèàíí	
1	673	6,36
2	583	5,09
3	715	6,34
4	583	5,24
6	673	6,55
8	687	6,02
9	705	6,01
10	721	6,12
11	701	6,14
12	723	6,05
13	715	6,5
14	665	5,93
15	651	5,84
16	681	5,67
17	677	5,82
18	677	5,86
19	691	5,96
20	693	5,99
21	677	5,6
22	709	5,86
23	688	5,61
24	705	5,78
25	729	6,49
26	651	6,01
27	757	6,26
28	723	6,14
29	729	6,44
30	737	6,08
31	767	6,18
32	741	5,63
33	757	6,38
34	806	6,69
35	689	5,94
36	763	6,68
37	796	6,48
38	758	6,51
39	742	6,5
40	761	6,43
41	679	6,58
42	705	6,2
43	707	6,39
44	803	6,57
45	765	6,51
46	803	6,52
47	717	6,36
48	715	6,61
49	737	6,49
50	791	6,66
51	651	6,20
52	651	6,22
53	780	6,11
54	780	6,10

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

55	729	5,82
57	712	6,23
58	843	6,50
59	729	5,83
60	722	5,55
64	755	6,26
72	753	6,16
73	753	5,78
74	727	5,90
76	709	6,06
77	709	5,93
78	739	5,84
79	693	5,78
80	739	5,91
82	821	6,39
83	773	5,87
84	863	6,53
85	813	6,37
86	863	6,53
87	849	6,48
88	813	6,39
89	737	6,27
90	819	6,30
91	692	5,79
92	759	5,82
93	827	6,49
94	756	5,86
95	759	6,18
96	773	5,87
97	723	5,75
98	737	5,72
99	827	6,46
100	737	5,74
101	737	5,80
102	827	6,47
103	711	5,61
104	849	6,45
108	583	5,10
109	583	5,13

Niink'a A

Ãðàà³òò ÁÀÐÕ çàááçíá+óááèè ñèñòàíþ Waters Alliance HT 2790 (Waters, Milford, MA) ç íàãð³àà+àí èíèíèè, óñòàííáèàíííó íðè 40°Ñ. Ííð³è ç èíèíèè ðíçã³è èè àè ííàà+³ ó òíðíá³íáíèè íàððè+íèè (PDA) áàðáèòíð Waters 996 òà íàñ-ñííáèòðííàòð Waters-Mi cromass ZQ ³ç áæáðáèíí ³í³çàò³ç áèáèòðíðçíèèþáíí í, ùí á³ò ñííñíáíí ííçèèáííç òà íàãàòèáííç ³í³çàò³ç. ÁÀÐÕ ç íáàðíáíþ òàçíþ íðíáíèèè íà èíèíí³ Xterra MS N18 (5íí, 3,9x150íí) ç³ øáèèè³ñòþ ííðíèó 1íè/ðá. Áá³ ðóðèèá³ òàçè (ðóðèèáá òàçà Á: 85% 6,5íí àòàòòó áíí³þ+15% àòàòí³òðèèó; ðóðèèáá òàçà Á: 20% 6, íí àòàòòó áíí³þ+80% àòàòí³òðèèó) çàñòíñíáòáèè àè áèèíáíí áðàà³íííç òííáè á³à 100% Á íðíò áíí 3ðá áí 100% Á +áðáç 5ðá, 100% Á íðíò áíí 6ðá áí 100% Á +áðáç 3ðá òà çííáò áíí áíáíí ð³áííáàè ç 100% Á íðíò áíí 3ðá). Íàñ-ñííáèòðè ðá³ñòðóááèè, è ó ñííñíá³ Á.

Òááèèò 5		
Ííèáèóè ðíèè í³è òà -àñ óòðèàíí ÐÕ-íÑ àè áèáðáíèð ñííèóè		
Ñííèóèá ¹ ÐÕíÑ íÑ (íí+) Ñííñ³á Á	xàñ óòðèàíí	
68	752	5,10
69	752	5,30
70	703	4,40
75	702	4,50
81	738	4,90
110	687	3,57
111	687	3,43
112	691	4,70
114	665	4,77

115	695	4,30
116	691	4,64
118	735	5,14
119	735	4,30

 $\tilde{N}i\tilde{n}^3a\tilde{N}$

Ääâ³ºíð ÄÄÖ çäääçíá+óääë ñèñòàìþ Waters Alliance HT 2790 (Waters, Milford, MA) ç íääð³ää+ài éíéííë, óñòàííääíííð íðë 40°N. Íîð³ë ç éíéííë ðíç³ë èë äë ííää+³ ó ðíðíá³íáíë íàððë+íëë (PDA) äåðåòíð Waters 996 àà íàn-ñíääëðííàòð Waters-Micromass ZQ ³ ç äæåððáíí ³í³çàò³ ç äååòððíðíçíëääí í, ùí ä³º ñííííáíí ííçëðëáíí ç à íääåòëáíí ³í³çàò³. ÄÄÖ ç íááðíáíþ ðàçíþ íðííáääë íà éíéíó³ Kromasil N18 (5ì, 4,6x150ì) ç³ øåääë³ñòþ íðíëò 1 íë/ðå. Äã³ ðöðëëå³ ðàçë (ðöðëëååà ðàçå: Ä: 30% 6,5ì àòàòàòò àíí³þ+40% àòàòí³ðððëó+30% íððàøëíí çëñëíðë (2íë/ë); ðöðëëååà ðàçå: Ä: 100% àòàòí³ðððëó) çàññòííáðíáääë äë äëéííáí ääâ³ºííí ç ííå ä³ª 100% Ä íðòò áíí 1ðå áí 100% Ä +äðåç 4ðå, 100% Ä íðòò áíí 5ðå áí 100% Ä +äðåç 3ðå àà çííåò áíí áíáí ð³áííåääë ç 100% Ä íðòò áíí 2ðå). Íàn-ñíääëððë ðà³ñòðóåääë, ë ó ñíííá³ Ä.

Òààèè 6		
Ìààèèè Òèèè Òè òà -àà òòòèàà ÌÒ-ÌÑ àè àèàòàèèè òèèèè		
Òèèèèè ¹	ÌÒÌÑ ÌÑ (Ìí+) Òèèèà Ò	àà òòòèàà
120	743	10,2
121	695	8,90
122	743	9,90

$$\hat{L}i\hat{o}\hat{e}\div\hat{I}^3\hat{I}\hat{a}\hat{a}\hat{o}\hat{o}\hat{a}\hat{I}\hat{I}$$

Iṛòḗ+I³ Iáàḍḍàíí ḍá³ṛḥḍḍàààèè Ià Iṛḗ ḍèIàḍḍ³ (Perkin Elmer) Iḍḗ 20^oN̄ á IàḍàIṛḗ³ ḙ àèèIḍḗṛḥḍàíí I èṛáàḍḗ ḍḙḙI³ḍḥ=1àI, Iá^oḥḥ=5Iḗ Iḍḗ èḥIḍàIḍḍàḍ³ḙ=0,5IḗIḗ.

Òàáèèè 7		
Ää¹ Ììè-ííäí íááòòäí äè äèäòäìèè ñííèèè		
Ñííèèè¹	[α]	Äíäèèè äàèè³ (íí)
52	+29,84	589íí
57	-27,07	589íí

D. Ôàđìàêîēîã³÷íèé ïðèèëàä

İdèèèàà Ñ.1: Âñîãðèàíò çà' çóâáíí äë ðãããîîðð³â h-NK₁, h-NK₂ àà h-NK₃

Niin eodee ça aëa'doñai aóee aif'e'aañai ía aça'iñap' ç ð'ç'elée ða'arai'ðaiée íáeð'ið'ðaiñ'i'òað'ð, 'iñ'elée eá'aeà'elè òa f'áeò'àiée çá' ç'òaaí' òð'áiñ'i'ð'òað'ð ç aëe'i'ð'eñ'òai' í' f'iñ'í'á'ò çá' ç'òaaí' ðaa'ñ'e'aaí'aa. Ía'áð'àiée ç a'iñ'í'aa'ò'ð'ò òe'á'elée áaí ç e'e'ò'ái'á'elè, e' aëñ'i'ð'añ'ò'p'òu ða'arai'ð' áaí òð'áiñ'i'ð'òað'ð, uí i'ðaa'ñ'ò'aa'e p'òu 'i'òað'ð'añ, 'í'e'ò'á'ò'aa'ee ç ðaa'ñ'áeò'e'á'iñ 'i'-'a'iñ'p ða-'í'ae'í'p ([3']- áaí [125']-'e'aaí'aaí) ae ò'á'i, uí'á 'i'ç'í'á-'e'ò'e aëç'í'á-'a'í'ee ða'arai'ð'. Ní'aeò'e'ò-'í'á çá' ç'òaaí' ða'arai'ð'ð ðaa'ñ'e'aaí'aaí a'ò'ð'ç'í' e'í'ñ a'ð'á í'añ'i'áeò'e'ò-'í'í'áí 'i'-'a'í' í'á'áð'ái ç'á'aa e'e f'áe'áeò'e'á'iñ'í'ò 'í'aa'á'ó'aa'í'p 'i'-'a'í' ða'arai'ð'ð í'á'-'a'í'elè e'ae'á'ð'ñ'ue'elè ç'añ'í'á'í' (ñ'e'í'elè a'í'ñ'á'ð'), uí, e a'í'aa'í'í, e'í'í'e'ò'ð'ò' ç ðaa'ñ'e'aaí'aaí' ç'á çá' ç'òaaí' 'ç f'áeò'àiée ða'arai'ð'ð'á. Í'ñ'e ç 'í'e'ò'á'á'ò'ç 'i'-'a'í' í'á'áð'àiée ç'áe'ð'á'ee òà 'i'ð'í'í'á'aa'ee í'aa'ee'ð'e'í'á'elè ð'í'e'í'á'elè a'ó'ò'á'ð'í' ae áe'á'á'e'á'í' í'áç'á' ç'á'í'ç ðaa'ñ'áeò'e'á'iñ'ç ða-'í'ae'í'elè ð'áe'á'ee'elè ð'e'ü'ò'ð'ó'aa'í' í ç a'ð'añ'i'í'e'ò'ó'aa'í' í. Çá' ç'á'í'ò ç í'á'áð'ái'elè ðaa'ñ'áeò'e'á'i'ñ'ò'u aëç'í'á-'aa'ee á f'ò'e'í'ò'ee ð'e'í'í'í'ò e'-'e'ë'ü'í'í'e'ò' òà ð'aç'ò'e'ü'ò'á'ò'e áe'ð'á'aa'ee e -'e'ñ'e'í' 'i'í'ò'e'ü'ñ'á ç'á ð'á'ee'í'ò (cpm).

Nĩĩeóèè òĩc+èì èè à ÀìÑî òà àèìòĩáóààèè òèè 10 èĩĩóáíòòòàò³ ò à ³íòàòààè³ à³à 10⁻¹⁰ àì 10⁻⁵].

Iō³Ipāāēē çāāōi³nōū nīīēōē çā āēiāōiāīi āēō³nī òē [3¹]-ðā-iāēiō P ³ç ēēīīāāiēō h-NK₁-ðāōāiōið³ā ēpāēiē, āēñiðāñīāiēō ó ēē³ōēiāō Nīī, āēō³nī òē [3¹H]-SR-48968 ³ç ēēīīāāiēō h-NK₁-ðāōāiōið³ā ēpāēiē, āēñiðāñīāiēō ó Sf9-ēē³ōēiāō, òā āēō³nī òē [3¹H]-SR-142801 ³ç ēēīīāāiēō h-NK₁-ðāōāiōið³ā ēpāēiē, āēñiðāñīāiēō ó ēē³ōēiāō Nīī.

Àãë÷èè çà' cóâáí ðãðãíððà (pIC₅₀) äë h-NK₁ ñëääääè äë äñ³õ ñííëóé â³à 10 äí 6.

Ĭöèêëää Ñ.2: Ñèǎíàëüíà òöàíñǎóêö³ (ST)

À aaimò aëfiadëlaio³ iò³ppòu òioéio³iäëuio NK₁-aioäaifi³nòë-ió äëòëaifi³nòu in vitro. Äë äëi³ä³ äiòòò³uüiüéë³òëiüèò éiüiaioäòäóé Ña⁺⁺ èë³òëiè éóëüòëäòäàëè iä 96- iëiäëò (-iüia nò³iëä, iüüüiä aii) iëaüäòäò ä³ä Costar iüüò äii 2 äi³ä äi äiü äiaüi iëiè nòäiò éiüiëpaüioüfi³ò³. Èë³òëiè çääaüòääòäàëè 2iëi Fluo3 ó DMEM, üi i³nòëüü 0,1% BSA òä 2,5üi iüiaaü³òëäò, iüüò äii 1 äiaëiè iüè 37°Ñ. Üò iüüiëäàëè 3ö áóòäüüi Èäaäñä (140üi NaCl, 1üi MgCl₂·6H₂O, 5üi KñI, 10üi äëpëüçë, 5üi ÁDA; 1,25üi ÑäÑI₂; äi 7,4), üi i³nòëüü 2,5üi iüiaaü³òëäò òä 0,1% BSA (Ña⁺⁺-áóòäò). Èë³òëiè iüiäöäaüi iüiëóáòäàëè ç ä³aüaüüi éiüiaioäòäóé aüòäaüi³nòä iüüò äii 20öä iüè RT òä Ña⁺⁺-ñëäiaëè i³ñë aüäàäaüi äaüi³nòä äëi³üpaäëè ä iëaüäò-ä³ääö³ Fluorescence Image Plate (FLIPR ä³ä Molecular Devices, Crawley, England). I³ë iäöäö³aüiäi nòäiò Ña⁺⁺ üüüçäë ääëè é ä³aüiä³aüiè ñëäiaë òä ñäöäaüi³ ääëè-ëiè äë ä³aüiä³aüièò éóüië äiaëéçóäàëè, é iüèñüaüi iëä-a.

Νεαρίτζααειυί³ έδθα³ γαεααεινί³ δααέ³ε ά³α αίγ³ε αίαε³γ³όάαεε έιν³ί³πόαδ³εγ³αί³ί³π αί³δ³ί³κ³ε³α³ο³π έδθαί³ζ γ³ αέε³ί³δ³ε³φο³αί³ ι³ ί³δ³ί³δ³αί³ε GraphPad. Άάεε+ε³ί³α EC₅₀ νί³ε³όέε άε ° νί³αί³π αδ³αέ³ε³αί³ο αί³γ³ό, υί³ νί³ε³αγ³ό 50% ιαέ³κ³ε³α³ε³υί³ζ α³ζ. Άε ό³ναδ³αί³αί³ε³ έδθαέ³ δ³ααέ³ο³π ι³α ιαέ³α³ε³υ³θ³ νέε³υί³εε ά³αί³νί³θ³ ί³δ³έ³ί³α³ο³υ³ γ³α 100%. Άάεε+ε³ί³ε ²N₅₀ άε αί³οά³αί³νί³θ³α ί³α+ε³κ³ε³π³ο³υ³ γ³ αέε³ί³δ³ε³φο³αί³ ι³αε³νί³ε³ί³ζ δ³αά³δ³α³νί³ζ.

5

101520253035404530550000

U. 83474 C2

U A 8 3 4 7 4 C 2

91	8,0	6,0	5,4	NK ₁
97	8,0	5,4	5,6	NK ₁
103	8,0	5,2	5,0	NK ₁
42	8,1	n.d.	5,6	NK ₁
56	8,1	6,0	5,7	NK ₁
61	8,1	5,5	5,2	NK ₁
67	8,2	5,3	5,8	NK ₁
60	8,3	n.d.	5,2	NK ₁
63	8,3	5,5	5,2	NK ₁
66	8,3	5,5	5,5	NK ₁
84	6,6	6,3	5,9	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
83	6,8	6,1	6,4	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
104	6,9	5,9	6,5	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
48	7,5	6,0	6,2	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
45	7,7	5,8	6,4	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
25	7,8	6,4	7,1	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
30	7,8	6,2	6,2	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
46	7,8	6,3	6,1	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
49	7,8	6,2	6,5	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
96	7,8	6,4	7,0	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
79	7,9	5,8	6,0	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
92	7,9	6,3	6,8	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
55	8,0	6,1	7,0	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
80	8,0	6,1	6,3	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
68	8,0	5,8	5,8	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
73	8,1	6,1	6,6	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
29	8,2	5,9	6,5	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
38	8,2	6,7	6,6	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
39	8,2	6,2	6,3	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
86	8,2	6,4	6,3	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
32	8,3	6,2	7,0	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
78	8,4	6,1	6,5	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
7	7,3	n.d.	6,0	NK ₁ /NK ₃
33	7,4	n.d.	6,0	NK ₁ /NK ₃
88	7,4	5,6	6,2	NK ₁ /NK ₃
20	7,5	5,7	6,6	NK ₁ /NK ₃
36	7,5	5,3	6,2	NK ₁ /NK ₃
95	7,5	5,5	5,9	NK ₁ /NK ₃
10	7,6	5,4	6,3	NK ₁ /NK ₃
40	7,6	5,1	6,6	NK ₁ /NK ₃
8	7,7	5,0	6,6	NK ₁ /NK ₃
11	7,7	5,5	6,0	NK ₁ /NK ₃
27	7,7	n.d.	5,9	NK ₁ /NK ₃
72	7,7	5,7	5,9	NK ₁ /NK ₃
76	7,7	5,7	5,8	NK ₁ /NK ₃
94	7,7	5,4	6,0	NK ₁ /NK ₃
9	7,8	5,6	6,1	NK ₁ /NK ₃
47	7,8	5,3	6,3	NK ₁ /NK ₃
69	7,8	5,6	6,2	NK ₁ /NK ₃
107	7,8	n.d.	5,9	NK ₁ /NK ₃
15	7,9	5,2	6,8	NK ₁ /NK ₃
16	7,9	5,0	6,0	NK ₁ /NK ₃
37	7,9	5,7	6,2	NK ₁ /NK ₃
57	7,9	5,5	6,1	NK ₁ /NK ₃
64	7,9	5,2	6,1	NK ₁ /NK ₃
22	8,0	5,6	6,3	NK ₁ /NK ₃
28	8,0	5,4	6,8	NK ₁ /NK ₃

43	8,0	5,7	6,3	NK ₁ /NK ₃
26	8,1	5,1	6,1	NK ₁ /NK ₃
41	8,1	5,5	7,0	NK ₁ /NK ₃
70	8,1	5,4	5,9	NK ₁ /NK ₃
53	8,3	5,7	7,3	NK ₁ /NK ₃
54	8,3	5,7	6,6	NK ₁ /NK ₃
52	8,4	5,5	6,3	NK ₁ /NK ₃
51	8,5	5,0	6,1	NK ₁ /NK ₃

E. İđěêëàäè êîïîîcèö³é

[illegible]

Ĭǒèêëàä Å.1: ĩǎǒĩǒǎëüǐ³ êǒǎĭë³

[illegible]

İdèèèàä Å.2: ĩăđîđàëüíèé đĩc÷èí

9a. Iaðөө-4-ā³adīēkēāaīcīāōō òà 1ā īōīē-4-ā³adīēkēāaīcīāōō òīc+ēī pōū ò 4ē ēēīē +īc ī+ūāīīc āīāē. Ā 3ē ōūīāī òīc+ēīō òīc+ēī pōū īīī+āōōō 10ā 2,3-āēā³adīēkēāōōāīā³āīc ēēēīēōē òà īīō³ 20ā A.I. īōōāīīē òīc+ēī cī³ōpōpō c +āīōēīīp īāōōīāī òīc+ēīō, ūī cāēēōēēāī, òà ā īōī³ āīāpōū 12ē 1,2,3-īōīāīōōēīēō òà 3ē 70% òīc+ēīō īōīā³ōō. 40ā īāōāōēīō īāōō³ òīc+ēī pōū ò 0,5ē āīāē òà āīāpōū 21ē īāēēīāīc āīāīō³ òà 21ē āīāīō³ ā³ōōīō īōōāīīē òīc+ēī cī³ōpōpō c īāōōēī, āīāpōū āīāō āī āīī āīāī 20ē, īāāōēōp+ē īōē ōūīō īāōīāēūīēē òīc+ēī, ūī ī³ōēōō 5īā āēōēāīīāī³īāōāā³ōīō āī īīāīō +āēīō ēīāēō (5īē). Òīc+ēī, ūī ōōāīōēāī, īāēēāpōū ò ī³āōīā ū³ ēīīōāēīāōē.

İđèêëää Å.3: òàáëàòêè, îîêðè³ îë³âêîþ

Îäãðæáí ñãðöãâéè òääëãôê

[illegible]

l'êđeòò

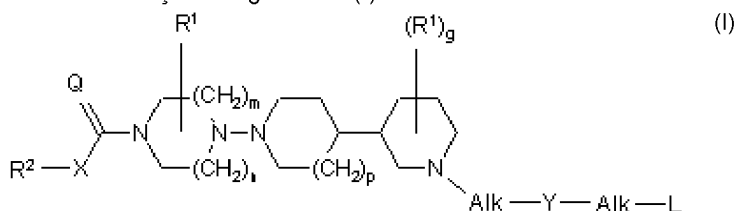
[illegible]

İđëêëää Å.4: ðîç÷èí äë ³í¹ëö³é

[illegible]

Ôïõìóëà âèíàõîäó

1. Nĩĩeóêè cããäüîî; ôîõìóëè (²)



òà ùò òààòàòàòàòè+ìò ìòééì òí³ ààèòèái³ ñíè³ ç èèñíèòài èáí ñííààài, ùò ñòàòàíò³³+ìò ³çíàòí³ òíòìè, ùò N-íèñèàjà òíòìà òà ùò ìòíè³èè.

 $\hat{a} \hat{e}^3 \hat{e}$

n äë ° ñîáîp ö³ëå ÷èñëî, ùî äîð³áîp° 0, 1 àáî 2;

m äë ° ñîáîþ ö³eä ÷eñëî, ùî äîð³áîþ° 1 àáî 2, çà ôîîâè, ùî èùî m äîð³áîþ° 2, òîä³ n äîð³áîþ° 1:

ő äë ° ñîáîp ö³ëä ÷èñëî, ùî äîö³áîp° 1 àái 2;

q âë ° ñîáîþ ö³ëå ÷èñëî, ùî äîð³âîþ° 0 àáî 1;

Q æ ° nĩáĩp ĩ áái NR³;

Õ æ ° nĩáĩp eĩááæáĩoĩé çá' çĩé áái ááiááæáĩoĩé ðááèèæ ðĩðĩóèè -Ĭ-, -S- áái -NR³-;

ēĩæáĩ R³, ĩáçáæáĩ ĩæĩ áªā ĩáĩĩáĩ, æ ° nĩáĩp áĩááĩ áái æè³e;

ēĩæáĩ R¹, ĩáçáæáĩ ĩæĩ áªā ĩáĩĩáĩ, æáèðàpòũ ç çĩðĩé, ũĩ nēèááà°òũĩ ç Ār¹, Ār¹-æè³eò òà áª(Ār¹)-æè³eò;

R² æ ° nĩáĩp Ār², Ār²-æè³e, äĩ(Ār²)-æè³e, Het¹ áái ĩát¹-æè³e;

Y æ ° nĩáĩp eĩááæáĩoĩé çá' çĩé áái ááiááæáĩoĩé ðááèèæ ðĩðĩóèè -N̄(=O)-, -SO₂-, >C=CH-R áái >C=N-R, áā R æ ° nĩáĩp CN áái ĩ°òðĩ;

ēĩæáĩ Alk æ ° nĩáĩp, ĩáçáæáĩ ĩæĩ áªā ĩáĩĩáĩ, ēĩááæáĩoĩé çá' çĩé;

ááiááæáĩoĩé ēªªēĩé áái ðĩçáæèòæáĩé ĩāñē+áĩé áái ĩáĩāñē+áĩé áóāēááĩáĩááèè ðááèèæ, ũĩ ĩªñòèòũ áªā 1 áĩ 6 áòĩªā áóāēáòp, áái òèè³+ĩé ĩāñē+áĩé áái ĩáĩāñē+áĩé áóāēááĩáĩááèè ðááèèæ, ũĩ ĩªñòèòũ áªā 3 áĩ 6 áòĩªā áóāēáòp; ēĩæáĩ ðááèèæ, ĩáĩáĩā' çēĩáĩ, çàĩªáĩé ĩā ĩáĩĩó áái áæ³eũēĩā áòĩāð áóāēáòp ĩáĩēĩ áái áæ³eũēĩā ðááèèæáĩé, æáðáĩé ĩ ç ðáĩ³eò, áæĩāáĩó, òªáĩ, áªāðĩñē, ðĩðĩ³eò òà áĩªĩ;

L æáèðàpòũ ç çĩðĩé, ũĩ nēèááà°òũĩ ç áĩáĩp, æè³eò, æè³eĩñē, Åð³-ĩēñē, æè³eĩñēæðáĩ³eò, æè³eæðáĩ³eĩñē, ĩĩĩ- òà áª(æè³e)äĩªĩ, ĩĩĩ- òà äĩ(Ār³)äĩªĩ, Ār³, Åð³-æðáĩĩéò, Het² òà ĩát²-æðáĩĩéò;

Ār¹ æ ° nĩáĩp ðáĩ³ē, ĩáĩáĩā' çēĩáĩ çàĩªáĩé 1, 2 áái 3 çàĩªĩéáĩé, ēĩæĩé ç èèð, ĩáçáæáĩ ĩæĩ áªā ĩáĩĩáĩ, æáèðàpòũ ç áæĩāáĩó, æè³eò, òªáĩ, äĩªĩæðáĩ³eò òà æè³eĩñē;

Ār² æ ° nĩáĩp ĩáðòæªª³ē áái ðáĩ³ē, ēĩæáĩ ĩáĩáĩā' çēĩáĩ çàĩªáĩé 1, 2 áái 3 çàĩªĩéáĩé, ēĩæĩé ç èèð, ĩáçáæáĩ ĩæĩ áªā ĩáĩĩáĩ, æáèðàpòũ ç çĩðĩé, ũĩ nēèááà°òũĩ ç áæĩāáĩó, ĩ°òðĩ, äĩªĩ, ĩĩĩ- òà áª(æè³e)äĩªĩ, òªáĩ, æè³eò, áªāðĩñē, æè³eĩñē, æðáĩñēèò, æè³eĩñēæðáĩ³eò, äĩªĩæðáĩ³eò òà ĩĩĩ-³ áª(æè³e)äĩªĩæðáĩ³eò;

Ār³ æ ° nĩáĩp ĩáðòæªª³ē áái ðáĩ³ē, ĩáĩáĩā' çēĩáĩ çàĩªáĩé 1, 2 áái 3 çàĩªĩéáĩé, ēĩæĩé ç èèð, ĩáçáæáĩ ĩæĩ áªā ĩáĩĩáĩ, æáèðàpòũ ç çĩðĩé, ũĩ nēèááà°òũĩ ç æè³eĩñē, æè³eò, áæĩāáĩó, áªāðĩñē, Ār¹-æðáĩ³eĩñēæðáĩ³eò, ĩ°ðèæĩ³eò, ĩĩðĩēĩ³eò, ĩ°ðĩēªēĩ³eò, ĩªāçĩ[1,2-ä]ĩ°ðèæĩ³eò, ĩĩðĩēĩ³eæðáĩ³eò, ĩ°ðĩēªēĩæðáĩ³eò, äĩªĩ òà òªáĩ;

ĩát¹ æ ° nĩáĩp ĩĩĩðèè³+ĩé ááòáðĩðèè³+ĩé ðááèèæ, æáðáĩé ç çĩðĩé, ũĩ nēèááà°òũĩ ç ĩ°ðĩ³eò, ĩ°ðáçĩ³eò, ĩªāçĩ³eò, ðòðáĩ³eò, òªĩ³eò, ĩēñāçĩ³eò, ĩçĩēñāçĩ³eò, òªāçĩ³eò, ĩçĩòªāçĩ³eò, ĩ°ðèæĩ³eò, ĩ°ðēĩªēĩ³eò, ĩ°ðáçēĩ³eò, áái áªòèè³+ĩé ááòáðĩðèè³+ĩé ðááèèæ, æáðáĩé ç çĩðĩé, ũĩ nēèááà°òũĩ ç òªĩē³eò, òªĩēñāæªª³eò, ĩáĩē³eò, ááiçēĩªāçĩ³eò, ááiçēñāçĩ³eò, ááiçēçĩēñāçĩ³eò, ááiçĩòªāçĩ³eò, ááiçĩçĩòªāçĩ³eò, ááiçĩðòðáĩ³eò, ááiçĩòªª³eò òà 4ä,8ä-æēªªðĩ-2Ĭ-ðĩĩáĩ³eò; ĩðē+ĩĩ ēĩæáĩ ááòáðĩðèè³+ĩé ðááèèæ ĩĩæā áòòē, ĩáĩáĩā' çēĩáĩ, çàĩªáĩé ĩā áóäũ- ēĩĩ áòĩª ĩáĩēĩ áái áæ³eũēĩā ðááèèæáĩé, æáðáĩé ç çĩðĩé, ũĩ nēèááà°òũĩ ç áæĩāáĩó, ĩēñĩ òà æè³eò;

Het² æ ° nĩáĩp ĩĩĩðèè³+ĩé ááòáðĩðèè³+ĩé ðááèèæ, æáðáĩé ç çĩðĩé, ũĩ nēèááà°òũĩ ç ááòðáªªðĩðòðáĩ³eò, ĩ°ðĩēªēĩ³eò, áªĩēñē³eò, ĩªāçēªēĩ³eò, ĩ°ðáçēªēĩ³eò, ĩªāðèæĩ³eò, ĩĩðĩēĩ³eò, æè³ªĩ³eò, òªĩĩðĩðēªª³eò, ĩªāðáçēĩ³eò, ĩªāçēªēĩ³eò, ááòðáªªðĩðòðáĩ³eò, 2Ĭ-ĩ°ðĩē³eò, ĩ°ðĩē³eò, ĩªāçēªēĩ³eò, ĩ°ðáçēªēĩ³eò, ĩ°ðĩē³eò, ĩªāçēªēĩ³eò, ĩ°ðáçēªēĩ³eò, ððèäçēªēĩ³eò, ðòðáĩ³eò, òªĩ³eò, ĩēñāçēªēĩ³eò, ĩçēñāçēªēĩ³eò, òªāçēªēĩ³eò, òªªªçēªēĩ³eò, ĩçĩòªāçēªēĩ³eò, ĩ°ðèæĩ³eò, ĩ°ðēĩªēĩ³eò, ĩ°ðáçēªēĩ³eò, ĩ°ðèæªçēªēĩ³eò òà ððèäçēªēĩ³eò;

áái áªòèè³+ĩé ááòáðĩðèè³+ĩé ðááèèæ, æáðáĩé ç çĩðĩé, ũĩ nēèááà°òũĩ ç ááiçĩªāðèæĩ³eò, òªĩē³eò, òªĩēñāæªª³eò, ĩáĩē³eò, ĩçēñāçēªēĩ³eò, ðĩĩáĩ³eò, ááiçēĩªāçēªēĩ³eò, ĩªāçēªēĩ³eò, ááiçēñāçēªēĩ³eò, ááiçēçēñāçēªēĩ³eò, ááiçĩòªāçēªēĩ³eò, ááiçēçĩòªāçēªēĩ³eò, ááiçēçĩòªª³eò, ááiçē[2,1,3]ēñāæªªçēªēĩ³eò, ĩªāçē[2,1-b]ªçēªēĩ³eò, 2,3-æēªªðĩááĩçē[1,4]ªēñēèò òà ĩèðáªªðĩááĩçē[1,4]ªēñēèò;

ēĩæáĩ ðááèèæ ĩĩæā áòòē ĩáĩáĩā' çēĩáĩ çàĩªáĩé ĩáĩēĩ áái áæ³eũēĩā ðááèèæáĩé, æáðáĩé ç çĩðĩé, ũĩ nēèááà°òũĩ ç Ār¹, Ār¹-æè³eò, Ār¹-æè³eĩñēæè³eò, áæĩāáĩó, áªāðĩñē, æè³eò, æè³eæðáĩ³eò, æè³eĩñē, æè³eĩñēæè³eò, æè³eĩñēæðáĩ³eò, ĩªāðèæĩ³eò, ĩ°ðèæĩ³eò, ĩ°ðĩē³eò, òªĩ³eò, ĩēñĩ òà ĩēñāçēªēĩ³eò, òà

æè³e æ ° nĩáĩp ēªªēĩé áái ðĩçáæèòæáĩé, ĩāñē+áĩé áóāēááĩáĩááèè ðááèèæ, ũĩ ĩªñòèòũ áªā 1 áĩ 6 áòĩªā áóāēáòp, áái òèè³+ªª ĩāñē+áĩª áóāēááĩáĩááèè ðááèèæ, ũĩ ĩªñòèòũ áªā 3 áĩ 6 áòĩªā áóāēáòp, ĩáĩáĩā' çēĩáĩ çàĩªáĩ ĩā ĩáĩĩó áái áæ³eũēĩā áòĩāð áóāēáòp ĩáĩēĩ áái áæ³eũēĩā ðááèèæáĩé, æáðáĩé ç çĩðĩé, ũĩ nēèááà°òũĩ ç ðáĩ³eò, áæĩāáĩó, òªáĩ, ĩēñĩ, áªāðĩñē, ðĩðĩ³eò òà áĩªĩ.

2. Nĩēóēā çā ĩ. 1, èā áªāðªçĩ °òũĩ òēĩ, ũĩ

n äĩðªáĩp° 1;

m äĩðªáĩp° 1;

ð äĩðªáĩp° 1;

q äĩðªáĩp° 0;

Q æ ° nĩáĩp ĩ;

Õ æ ° nĩáĩp eĩááæáĩoĩé çá' çĩé;

ēĩæáĩ R¹ æ ° nĩáĩp Ār¹ áái Ār¹-æè³e;

R² æ ° nĩáĩp Ār²;

Y æ ° nĩáĩp eĩááæáĩoĩé çá' çĩé áái ááiááæáĩoĩé ðááèèæ ðĩðĩóèè -N̄(=O)-, -SO₂- áái >C=CH-R, áái >C=N-R, áā R æ ° nĩáĩp CN áái ĩ°òðĩ;

ēĩæáĩ Alk æ ° nĩáĩp, ĩáçáæáĩ ĩæĩ áªā ĩáĩĩáĩ, ēĩááæáĩoĩé çá' çĩé;

ááiááæáĩoĩé ēªªēĩé áái ðĩçáæèòæáĩé, ĩāñē+áĩé áóāēááĩáĩááèè ðááèèæ, ũĩ ĩªñòèòũ áªā 1 áĩ 6 áòĩªā áóāēáòp, áái òèè³+ĩé ĩāñē+áĩé áóāēááĩáĩááèè ðááèèæ, ũĩ ĩªñòèòũ áªā 3 áĩ 6 áòĩªā áóāēáòp; ĩðē+ĩĩ ēĩæáĩ ðááèèæ ĩáĩáĩā' çēĩáĩ çàĩªáĩé ĩā ĩáĩĩó áái áæ³eũēĩā áòĩāð áóāēáòp ĩáĩēĩ áái áæ³eũēĩā áªāðĩñēðááèèæáĩé;

L æáèðàpòũ ç çĩðĩé, ũĩ nēèááà°òũĩ ç áĩáĩp, æè³eò, æè³eĩñē, æè³eæðáĩ³eĩñē, ĩĩĩ- òà áª(æè³e)äĩªĩ, ĩĩĩ-

òà ài(Ar³)ai³i, Àr³, Het² òà íat²èàðáí³éó;

Àr¹ àé ° ñíáíð òáí³é;

Àr² àé ° ñíáíð òáí³é, íáíáíá' çéíáí çàí³úáíéé 1, 2 ááí 3 àéé³éúíéíè òààééàéàíè;

Àr³ àé ° ñíáíð òáí³é, íáíáíá' çéíáí çàí³úáíéé 1, 2 ááí 3 çàí³íééàíè, íðé+ííó éíæáí, íáçàéèæáí íàéí á³á íáíáí, àéáðáíéé ç áðóíè, ùí ñéèàáà³òúñ ç àéé³éíéñé, àéé³éó, àáéíááíó, á³áðíéñé, Àr¹-èàðáí³éíéñéèàðáí³éó òà ò³áíí;

Het² àé ° ñíáíð áàòáðíóééé³+íéé òààééàé, àéáðáíéé °ç áðóíè òàòðáá³áðíóðòáí³éó, í³ðíé³áéí³éó, í³ááçíé³éó, í³ðáçíé³éó, òóðáí³éó, ò³í³éó, °çíéñíáçíé³éó, ò³áçíé³éó, ò³àá³áçíé³éó, í³ðéàéí³éó, í³ðáçéí³éó, ááíçí[2,1,3]íéñááçíé³éó òà í³ááçí[2,1-b]ò³áçíé³éó;

éíæáí òààééàé íáíáíá' çéíáí çàí³úáíéé íáíèí ááí àáé³éúíéíà òààééàéàíè, àéáðáíéé ç áðóíè, ùí ñéèàáà³òúñ ç Àr¹-àéé³éíéñ³áéé³éó, àáéíááíó, àéé³éó, àéé³éèàðáí³éó, í³ðéàéí³éó ááí íéñáçíé³éó; òà

àéé³é àé ° ñíáíð é³í³éíéé áóáéáíáíááéé òààééàé, ùí í³ñòéòú á³á 1 áí 6 àòí³á áóáéáòð, íáíáíá' çéíáí çàí³úáíéé íáíèí ááí àáé³éúíéíà òààééàéàíè, àéáðáíéé ç àáéíááíó òà á³áðíéñé.

3. Ñíéóéà çà áóáú- èéí ç íí. 1-2, èà á³áð³çí °òúñ òèí, ùí R¹ àé ° ñíáíð Àr¹-íàòéé òà íðé³áíáíéé ó 2-ííéíæáí³; ááí R¹ àé ° ñíáíð Àr¹ òà íðé³áíáíéé ó 3-ííéíæáí³.

4. Ñíéóéà çà áóáú- èéí ç íí. 1-3, èà á³áð³çí °òúñ òèí, ùí áðóíà R²-X-C(=Q) - àé ° ñíáíð 3,5-àé(òðéòòíðíàòéé)òáí³éèàðáí³é.

5. Ñíéóéà çà áóáú- èéí ç íí. 1-4, èà á³áð³çí °òúñ òèí, ùí ð áíð³áíð³ 1.

6. Ñíéóéà çà áóáú- èéí ç íí. 1-5, èà á³áð³çí °òúñ òèí, ùí Y àé ° ñíáíð -Ñ(=O)-.

7. Ñíéóéà çà áóáú- èéí ç íí. 1-6, èà á³áð³çí °òúñ òèí, ùí Alk àé ° ñíáíð éíááéáíóíéé çá' çíé.

8. Ñíéóéà çà áóáú- èéí ç íí. 1-3, èà á³áð³çí °òúñ òèí, ùí L àé ° ñíáíð Het².

9. Ñíéóéà, àéáðáí ç áðóíè ñíéóé, ùí íàòú ííáðé 25, 48, 79, 39, 15, 41, 64, 88, 50, 59 òà 3, é çàçíà+áíí á áóáú- é³é ç òààééòú 1-2, íàáááíáíéé á ííé³.

10. Ñíéóéà çà áóáú- èéí ç íí. 1-9 àé àééíðéñòáíí é é³èàðñúééé çàñ³á.

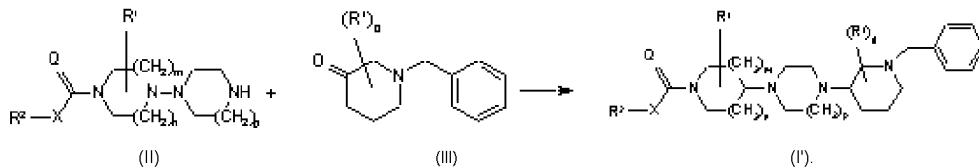
11. Ñíéóéà çà áóáú- èéí íáíèí ç íí. 1-10 àé íááðæáíí é³èàðñúéíáí çàñíáó àé é³éóááíí ñòáí³á, ííñáðááéíáíééð òàð³é³ííí.

12. Ñíéóéà çà í. 11 àé íááðæáíí é³èàðñúéíáí çàñíáó àé é³éóááíí øéçíððáí³ç, áéðááíí, òðéáíáé, ááíðáñ³ç, ñéíáðííó íáðáçíáííç òíáñòíç ééðéé (IBS), íðòðáíú òéðéááííáí òéòíó, áíéð, íáéðíáíííáí çàíàéáíí, àñòíè, òíçéááá á ñá+íáéíóñéáíí, òáééð é íàòðéíáíí ñá+³, òà ííðéòáí³ç.

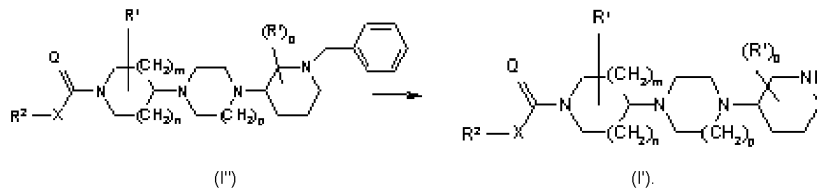
13. Óàðíàòáàòé+íéé íðáíàðòò, ùí í³ñòéòú òàðíàòáàòé+íó íðééí òíéé ííñ³é òà é àéòéáíéé í³áðáá³íó òàðíàíáàòé+íó áòáéòéáíó é³éúé³ñòú ñíéóéé çà áóáú- èéí íáíèí ç íí. 1-9.

14. Ñííñ³á íááðæáíí òàðíàòáàòé+íáí íðáíàðòò çà í. 13, ééé á³áð³çí °òúñ òèí, ùí òàðíàòáàòé+íó íðééí òíéé ííñ³é òàòáéúíí çí³ðóòú ç òàðíàíáàòé+íó áòáéòéáíí é³éúé³ñòð ñíéóéé çà áóáú- èéí íáíèí ç íí. 1-9.

15. Ñííñ³á íááðæáíí ñíéóéé òíðíóéé (2^{''}), á éííó íðí³áíó ñíéóéó òíðíóéé (II) í³ááàòú áçà³ííá³ç ç íðí³áííð ñíéóéíð òíðíóéé (III), áà òààééàéé R², X, Q, R¹, m, n, p òà q íàòú çíà+áíí, çàçíà+áí³ á í. 1,



16. Ñííñ³á íááðæáíí ñíéóéé òíðíóéé (I'), á éííó é³íóááó ñíéóéó òíðíóéé (2^{''}) àé á³áííáéáíí í³ááàòú á³áðóááíð, áà òààééàéé R², X, Q, R¹, m, n, p òà q íàòú çíà+áíí, çàçíà+áí³ á í. 1,



17. Ñííñ³á íááðæáíí ñíéóéé òíðíóéé (I'), ùí áééð+á³ ííñ³áíáí³ ñòáá³ç

1) íááðæáíí ñíéóéé òíðíóéé (2^{''}) çà í. 15;

2) íááðæáíí ñíéóéé òíðíóéé (I') çà í. 16.

Íðó³éíéé áéáòáíú "Íðíéñéíáá áéáñí³ñòú". Éíéáá 1 "Áéíáðíáé, éíðéñí³ ííáé³, òííáðáò³ç íóááðáéúíéð í³éðíñòáí", 2008, N 14, 25.07.2008. Ááðæááíéé ááíàðòáíáíó íóáéáéòóáéúííç áéáñííñò³ í³í³ñòáðñòáá íñá³òé³ íáòéé Óéðáçíè.