

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

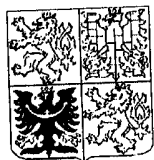
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

365-99

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **12. 08. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **13.08.96**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **96/213456**

(33) Země priority: **JP**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16. 06. 99**
(Věstník č. 6/99)

(86) PCT číslo: **PCT/JP97/02810**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 98/06712**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 309/28
A 61 K 31/35

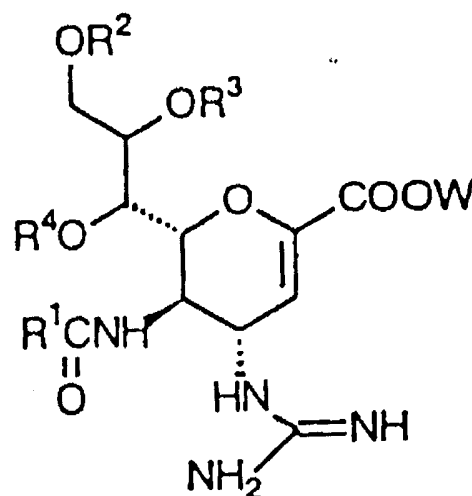
(71) Přihlašovatel:
SANKYO COMPANY LIMITED, Tokyo, JP;

(72) Původce:
Honda Takeshi, Tokyo, JP;
Kobayashi Yoshiyuki, Tokyo, JP;
Yamashita Makoto, Tokyo, JP;

(74) Zástupce:
PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1,
Praha 4, 14000;

(54) Název přihlášky vynálezu:
Sloučeniny kyseliny neuraminové

(57) Anotace:
Sloučeniny kyseliny neuraminové obecného vzorce I, kde R^1 je C_{1-4} alkyl, případně substituívaný halogenem; R^2 , R^3 a R^4 jsou stejné nebo odlišné a jsou H, alifatický C_{3-25} acyl; a W je H nebo esterový zbytek, za podmínky, že je vyloučen případ, kdy R^1 je methyl a R^2 , R^3 , R^4 jsou současně H, nebo její farmaceuticky přijatelná sůl. Sloučenina kyseliny neuraminové vykazuje vynikající inhibiční účinek na sialidázu a je použitelná jako léčivo na léčbu nebo prevenci chřipkových virových infekcí.



CZ 365-99 A3

05.04.99

- 1 -

Sloučeniny kyseliny neuraminové

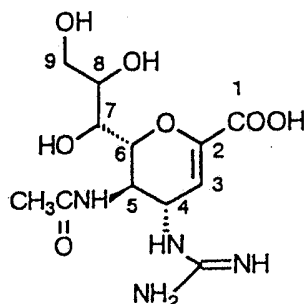
Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká sloučenin kyseliny neuraminové, které mají vynikající inhibiční účinky na sialidázu *in vivo*, a jejich farmaceuticky přijatelných solí. Vynález se týká přípravků na léčbu a prevenci chřipkových virových infekcí, které obsahují jako účinnou složku sloučeninu kyseliny neuraminové nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, dále se týká použití těchto sloučenin pro přípravu léčiv na léčbu a prevenci chřipkových virových infekcí, způsobu léčby nebo prevence chřipkové virové infekce zpočívající podání farmaceuticky účinného množství těchto léčiv teplokrevným živočichům a způsobu přípravy.

Dosavadní stav techniky

Chřipka je onemocnění způsobené virovou infekcí. Součástí procesu rozmnožování chřipkového viru je disociace virových částic, které jsou přichyceny na povrchových buněčných strukturách. Virové částice jsou vázány na sialovou kyselinu buněčných povrchů hostitelských buněk pomocí hemagglutininu na povrchu virových částic. Virové částice disociují účinkem sialidázy přítomné na povrchu virových částic. Sialidáza štěpí kyselinu sialovou a vyvolává tak sekundární infekci okolních buněk. Inhibice sialidázy by mohla zabránit disociaci virových částic z buněčného povrchu a tím zamezit sekundární infekci. Proto látka s inhibičním účinkem na sialidázu může být účinná při léčbě a prevenci chřipkového onemocnění (výhodně léčbě).

Známé inhibitory sialidázy s klostrou kyseliny sialové (neuraminové) jsou popsány v WO 91/16320 (Japonská PCT přihláška (Kokai) č. Hei 5-507 068). Sloučenina A (GG-167) následujícího obecného vzorce, byla vyvinuta jako léčivo proti chřipce.



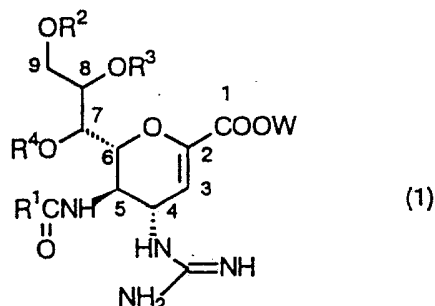
Sloučenina A (GG-167)

Podstata vynálezu

Předkladatelé vynálezu provedli seriózní výzkum syntézy derivátu, který by měl vyšší terapeutické účinky proti chřipkové infekci než Sloučenina A (GG-167) popsaná v WO 91/16320 (Japonská PCT přihláška (Kokai) č. Hei 5-507 068) a výzkum jeho farmakologických účinků. Výsledkem jejich práce je zjištění, že acylderiváty hydroxylových skupin v polohách 7- a 8- a/nebo 9- a esterové deriváty karboxylové skupiny v poloze 1- Sloučeniny A vykazují vynikající inhibiční účinky *in vivo* na replikaci viru a inhibují sialidázu podobně jako Sloučenina A. Při podání myším infikovaným chřipkovým virem, vykazují lepší terapeutický účinek než Sloučenina A. Jsou potenciálním protichřipkovým lékem a splňují záměry předkládaného vynálezu.

Předkládaný vynález poskytuje derivát kyseliny neuraminové nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl, který má vynikající inhibiční účinky na sialidázu *in vivo*. Předkládaný vynález poskytuje přípravek na léčbu nebo prevenci chřipkové virové infekce obsahující tyto látky jako účinné složky, dále způsob použití těchto látek při přípravě léčiva na léčbu nebo prevenci chřipkové virové infekce, uvádí způsob léčby nebo prevence chřipkové virové infekce zahrnující podání farmaceuticky účinných dávek předkládaných sloučenin teplokrevným živočichům a poskytuje způsob přípravy.

Derivát kyseliny neuraminové předkládaného vynálezu je látka obecného vzorce 1:



[kde R^1 je C_{1-4} alkyl, případně substituovaný halogenem; R^2 , R^3 a R^4 jsou stejné nebo odlišné a jsou H, alifatický C_{3-25} acyl a W je H nebo esterový zbytek, za podmínky, že je vyloučen případ, kdy R^1 je methyl a R^2 , R^3 , R^4 a W jsou současně H].

Ve výše uvedeném vzorci 1 zahrnuje definice pro R^1 " C_{1-4} alkyl, případně substituovaný halogenem" např. skupiny methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, s-butyl a t-butyl, výhodně methyl.

Halogen ze skupiny R^1 , podle definice " C_{1-4} alkyl, případně substituovaný halogenem" je například fluór, chlór a bróm, výhodně fluór.

Skupina R^1 dle definice " C_{1-4} alkyl, případně substituovaný halogenem" je např. monofluormethyl, difluormethyl, trifluormethyl, 1-fluorethyl, 2-fluorethyl, 1-fluorpropyl, 2-fluorpropyl, 3-fluorpropyl, 4-fluorbutyl, monochlormethyl, dichlormethyl, trichlormethyl, 1-chlorethyl, 2-chlorethyl, 1-chlorpropyl, 2-chlorpropyl, 3-chlorpropyl, 4-chlorbutyl, monobrommethyl, 1-bromethyl, 2-bromethyl, 1-brompropyl, 2-brompropyl, 3-brompropyl, 4-brombutyl a fluorchlormethyl, výhodně methyl substituovaný fluorem, výhodněji monofluormethyl a difluormethyl.

Alkyl ze skupiny R^1 , podle definice " C_{1-4} alkyl, případně substituovaný halogenem" je například výhodně methyl, případně substituovaný fluorem, výhodněji methyl, monofluormethyl a difluormethyl, nejvýhodněji methyl.

Ve výše uvedeném vzorci 1 zahrnuje definice pro R^2 , R^3 a R^4 "alifatický C₃₋₂₅ acyl" např. alkylkarbonylové skupiny jako propionyl, butyryl, isobutyryl, pentanoyl, pivaloyl, valeryl, isovaleryl, oktanoyl, nonylkarbonyl, decylkarbonyl, 3-methylnonylkarbonyl, 8-methylnonylkarbonyl, 3-ethyl-oktylkarbonyl, 3,7-dimethyl-oktylkarbonyl, undecylkarbonyl, dodecylkarbonyl, tridecylkarbonyl, tetradecylkarbonyl, pentadecylkarbonyl, hexadecylkarbonyl, 1-methylpentadecylkarbonyl, 14-methylpentadecylkarbonyl, 13,13-dimethylpentadecylkarbonyl, heptadecylkarbonyl, 15-methylhexadecylkarbonyl, okta-decylkarbonyl, 1-methylheptadecylkarbonyl, nonadecylkarbonyl, eikosylkarbonyl, trikosylkarbonyl a tetrakosylkarbonyl, výhodně alifatický C₆₋₂₅ acyl, výhodněji alifatický C₆₋₂₀ acyl, zvláště výhodně hexanoyl, oktanoyl, dekanoyl, dodekanoyl, myristoyl, palmitoyl nebo stearoyl.

R^2 , R^3 a R^4 jsou výhodně H nebo alifatický C₆₋₂₅ acyl, výhodněji H nebo alifatický C₆₋₂₀ acyl, zvláště výhodně H nebo hexanoyl, oktanoyl, dekanoyl, dodekanoyl, myristoyl, palmitoyl nebo stearoyl.

Vhodné kombinace R^2 , R^3 a R^4 jsou:

- (a) kombinace, kde R^2 je alifatický C₃₋₂₅ acyl (výhodně alifatický C₆₋₂₅ acyl, výhodněji alifatický C₆₋₂₀ acyl, zvláště výhodně hexanoyl, oktanoyl, dekanoyl, dodekanoyl, myristoyl, palmitoyl nebo stearoyl) a R^3 a R^4 jsou H;
- (b) kombinace, kde R^3 je alifatický C₃₋₂₅ acyl (výhodně alifatický C₆₋₂₅ acyl, výhodněji alifatický C₆₋₂₀ acyl, zvláště výhodně hexanoyl, oktanoyl, dekanoyl, dodekanoyl, myristoyl, palmitoyl nebo stearoyl) a R^2 a R^4 jsou H;
- (c) kombinace, kde R^4 je alifatický C₃₋₂₅ acyl (výhodně alifatický C₆₋₂₅ acyl, výhodněji alifatický C₆₋₂₀ acyl, zvláště výhodně hexanoyl, oktanoyl, dekanoyl, dodekanoyl, myristoyl, palmitoyl nebo stearoyl) a R^2 a R^3 jsou H;
- (d) kombinace, kde R^2 a R^3 jsou alifatický C₃₋₂₅ acyl (výhodně alifatický C₆₋₂₅ acyl, výhodněji alifatický C₆₋₂₀ acyl, zvláště výhodně hexanoyl, oktanoyl, dekanoyl, dodekanoyl, myristoyl, palmitoyl nebo stearoyl) a R^4 je H;
- (e) kombinace, kde R^2 a R^4 jsou alifatický C₃₋₂₅ acyl (výhodně

08.04.99

alifatický C₆-25 acyl, výhodněji alifatický C₆-20 acyl, zvláště výhodně hexanoyl, oktanoyl, dekanoyl, dodekanoyl, myristoyl, palmitoyl nebo stearoyl) a R³ je H;

(f) kombinace, kde R³ a R⁴ jsou alifatický C₃-25 acyl (výhodně alifatický C₆-25 acyl, výhodněji alifatický C₆-20 acyl, zvláště výhodně hexanoyl, oktanoyl, dekanoyl, dodekanoyl, myristoyl, palmitoyl nebo stearoyl) a R² je H;

(g) kombinace, kde R², R³ a R⁴ jsou alifatický C₃-25 acyl (výhodně alifatický C₆-25 acyl, výhodněji alifatický C₆-20 acyl, zvláště výhodně hexanoyl, oktanoyl, dekanoyl, dodekanoyl, myristoyl, palmitoyl nebo stearoyl); a

(h) kombinace, kde R², R³ a R⁴ jsou H.

Z uvedených kombinací jsou výhodné (a) a (h).

Ve výše uvedeném vzorci 1 zahrnuje definice pro W "esterový zbytek" např. alkyl jako methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, s-butyl, isobutyl, s-butyl, t-butyl, n-pentyl, isopentyl, 2-methylbutyl, neopentyl, 1-ethylpropyl, n-hexyl, isohexyl, 4-methylpentyl, 3-methylpentyl, 2-methylpentyl, 1-methylpentyl, 3,3-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 1,1-dimethylbutyl, 1,2-dimethylbutyl, 1,3-dimethylbutyl, 2,3-dimethylbutyl, 2-ethylbutyl, 1-methylhexyl, 2-methylhexyl, 3-methylhexyl, 4-methylhexyl, 5-methylhexyl, 1-propylbutyl, 4,4-dimethylpentyl, oktyl, 1-methylheptyl, 2-methylheptyl, 3-methylheptyl, 4-methylheptyl, 5-methylheptyl, 6-methylheptyl, 1-propylpentyl, 2-ethylhexyl, 5,5-dimethylhexyl, nonyl, 3-methyloktyl, 4-methyloktyl, 5-methyloktyl, 6-methyloktyl, 1-propylhexyl, 2-ethylheptyl, 6,6-dimethylheptyl, decyl, 1-methylnonyl, 3-methylnonyl, 8-methylnonyl, 3-ethyloktyl, 3,7-dimethyloktyl, 7,7-dimethyloktyl, undecyl, 4m8-dimethylnonyl, dodecyl, tridecyl, tetradecyl, pentadecyl, 3,7,11-trimethyldodecyl, hexadecyl, 4,8,12-trimethyltridecyl, 1-methylpentadecyl, 14-methylpentadecyl, 13,13-dimethyltetradecyl, heptadecyl, 15-methylhexadecyl, oktadecyl, 1-methylheptadecyl, nonadecyl, eikosyl, 3,7,11,15-tetramethylhexadecyl, heneikosyl, dokosyl,

trikosyl a tetrakosyl;

alkenyl, jako ethenyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 1-methyl-2-propenyl, 1-methyl-1-propenyl, 2-methyl-1-propenyl, 2-methyl-2-propenyl, 2-ethyl-2-propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 1-methyl-2-butenyl, 1-methyl-1-butenyl, 3-methyl-2-butenyl, 1-ethyl-2-butenyl, 3-butenyl, 1-methyl-3-butenyl, 2-methyl-3-butenyl, 1-ethyl-3-butenyl, 1-pentenyl, 2-pentenyl, 1-methyl-2-pentenyl, 2-methyl-2-pentenyl, 3-pentenyl, 1-methyl-3-pentenyl, 2-methyl-3-pentenyl, 4-pentenyl, 1-methyl-4-pentenyl, 2-methyl-4-pentenyl, 1-hexenyl, 2-hexenyl, 3-hexenyl, 4-hexenyl a 5-hexenyl;

alkinyl, jako ethinyl, 2-propinyl, 1-methyl-2-propinyl, 2-methyl-2-propinyl, 2-ethyl-2-propinyl, 2-butinyl, 1-methyl-2-butinyl, 2-methyl-2-butinyl, 1-ethyl-2-butinyl, 3-butinyl, 1-methyl-3-butinyl, 2-methyl-3-butinyl, 1-ethyl-3-butinyl, 2-pentinyl, 1-methyl-2-pentinyl, 2-methyl-2-pentinyl, 3-pentinyl, 1-methyl-3-pentinyl, 2-methyl-3-pentinyl, 4-pentinyl, 1-methyl-4-pentinyl, 2-methyl-4-pentinyl, 2-hexinyl, 3-hexinyl, 4-hexinyl a 5-hexinyl;

nižší halogenalkyl, jako trifluormethyl, trichlormethyl, difluormethyl, dichlormethyl, dibrommethyl, fluormethyl, 2,2,2-trifluorethyl, 2,2,2-trichlorethyl, 2-bromethyl, 2-chlorethyl, 2-fluorethyl, 2-jodethyl, 3-chlorpropyl, 4-fluorpropyl, 6-jodhexyl a 2,2-dibromethyl;

nižší hydroxyalkyl, jako 2-hydroxyethyl, 2,3-dihydroxypropyl, 3-hydroxypropyl, 3,4-dihydroxybutyl a 4-hydroxybutyl;

alifatický acyl s nižším alkylem, jako acetrylmethyl;

nižší alkyl substituovaný 1 až 3 aryly, jako benzyl, fenethyl, 3-fenylpropyl, α -naftylmethyl, β -naftylmethyl, difenylmethyl, trifenylmethyl, 6-fenylhexyl, α -naftyldifenylmethyl, 9-anthrylmethyl;

aralkyl, kde arylová část je substituována nižším alkylem, nižším alkoxyem, nitro, halogenem, kyano nebo alkoxykarbonylem, jako 4-methylbenzyl, 2,4,6-trimethylbenzyl,

3,4,5-trimethylbenzyl, 4-methoxybenzyl, 4-methoxyfenyl-difenylmethyl, 2-nitrobenzyl, 4-nitrobenzyl, 4-chlorbenzyl, 4-brombenzyl, 4-kyanobenzyl, 4-kyanobenzyl-difenylmethyl, bis(2-nitrofenyl)methyl, piperonyl a 4-methoxykarbonylbenzyl;

tri(alkyl a/nebo fenyl)silyl, jako trimethylsilyl, triethylsilyl, isopropyldimethylsilyl, t-butyldimethylsilyl, methyldiisopropylsilyl, methyldi-t-butylysilyl, triisopropylsilyl, methyldifenylsilyl, isopropyldifenylsilyl, butyldifenylsilyl a fenyl-diisopropylsilyl;

chránící skupina odštěpitelná biologickou hydrolýzou *in vivo*, tj. ester hydrolyzovaný *in vivo* na volnou kyselinu nebo její sůl, např. nižší alkoxy nižší alkyl jako methoxymethyl, 1-ethoxyethyl, 1-methyl-1-methoxyethyl, 1-(isopropyl)ethyl, 2-methoxyethyl, 1,2-ethoxyethyl, 1,1-dimethyl-1-methoxymethyl, ethoxymethyl, n-propoxymethyl, isopropoxymethyl, 2-butoxymethyl a t-butoxymethyl;

nižší alkoxy nižší alkoxy nižší alkyl jako 2-methoxyethoxymethyl;

aryloxy nižší alkyl jako fenoxymethyl;

halogenovaný nižší alkoxy nižší alkyl jako 2,2,2-trichlorethoxymethyl a bis(2-chlorethoxy)methyl;

nižší alkoxykarbonyl nižší alkyl jako methoxykarbonylmethyl;

kyano nižší alkyl jako kyanomethyl a kyanoethyl;

nižší alkylthiomethyl jako methylthiomethyl a ethylthiomethyl;

arylthiomethyl jako fenylthiomethyl a naftylthiomethyl;

nižší alkylsulfonyl nižší alkyl případně substituovaný halogenem jako 2-methansulfonylethyl a 2-trofluormethansulfonylethyl;

arylsulfonyl nižší alkyl jako 2-benzensulfonylethyl a 2-toluensulfonylethyl;

alifatický acyloxy nižší alkyl jako formyloxymethyl, acetoxymethyl, propionyloxymethyl, butyryloxymethyl, pivaloyloxymethyl, valeryloxymethyl, isovaleryloxymethyl, hexanoyloxymethyl, 1-formyloxyethyl, 1-acetoxyethyl, 1-propionyloxyethyl, 1-butyryloxyethyl, 1-pivaloyloxyethyl,

1-valeryloxyethyl, 1-isovaleryloxyethyl, 1-hexanoyloxyethyl,
 2-formyloxyethyl, 2-acetoxyethyl, 2-propionyloxyethyl,
 2-butyryloxyethyl, 2-pivaloyloxyethyl, 2-valeryloxyethyl,
 2-isovaleryloxyethyl, 2-hexanoyloxyethyl, 1-formyloxypropyl,
 1-acetoxypentyl, 1-propionyloxypropyl, 1-butyryloxypropyl,
 1-pivaloyloxypropyl, 1-valeryloxypropyl, 1-isovaleryloxy-
 propyl, 1-hexanoyloxypropyl, 1-acetoxybutyl,
 1-propionyloxybutyl, 1-butyryloxybutyl, 1-pivaloyloxybutyl,
 1-acetoxypentyl, 1-propionyloxypentyl, 1-butyryloxypentyl,
 1-pivaloyloxypentyl a 1-pivaloyloxyhexyl;

cykloalkylkarbonyloxy nižší alkyl jako
 cyklopentanoyloxymethyl, cyklohexanoyloxymethyl,
 cyklopentanoyloxyethyl, cyklohexanoyloxyethyl,
 cyklopentanoyloxypropyl, cyklohexanoyloxypropyl,
 cyklopentanoyloxybutyl a cyklohexanoyloxybutyl;

arometický acyloxy nižší alkyl jako benzoyloxymethyl;

(alkoxykarbonyloxy)alkyl jako methoxykarbonyloxymethyl,
 ethoxykarbonyloxymethyl, propoxykarbonyloxymethyl,
 isopropoxykarbonyloxymethyl, butoxykarbonyloxymethyl,
 isobutoxykarbonyloxymethyl, pentyloxykarbonyloxymethyl,
 hexyloxykarbonyloxymethyl, cyklohexyloxykarbonyloxymethyl,
 cyklohexyloxykarbonyloxy(cyklohexyl)methyl,

1-(methoxykarbonyloxy)ethyl, 1-(ethoxykarbonyloxy)ethyl,
 1-(propoxykarbonyloxy)ethyl, 1-(isopropoxykarbonyloxy)ethyl,
 1-(butoxykarbonyloxy)ethyl, 1-(isobutoxykarbonyloxy)ethyl,
 1-(t-butoxykarbonyloxy)ethyl, 1-(pentyloxykarbonyloxy)ethyl,
 1-(hexyloxykarbonyloxy)ethyl, 1-(cyklopentyloxykarbonyloxy)-
 ethyl, 1-(cyklopentyloxykarbonyloxy)propyl, 1-(cyklohexyloxy-
 karbonyloxy)propyl, 1-(cyklopentyloxykarbonyloxy)butyl,
 1-(cyklohexyloxykarbonyloxy)butyl,
 1-(cyklohexyloxykarbonyloxy)ethyl,

1-(ethoxykarbonyloxy)propyl, 2-(methoxykarbonyloxy)ethyl,
 2-(ethoxykarbonyloxy)ethyl, 2-(propoxykarbonyloxy)ethyl,
 2-(isopropoxykarbonyloxy)ethyl, 2-(butoxykarbonyloxy)ethyl,
 2-(isobutoxykarbonyloxy)ethyl, 2-(pentyloxykarbonyloxy)ethyl,
 2-(hexyloxykarbonyloxy)ethyl, 1-(methoxykarbonyloxy)propyl,
 1-(ethoxykarbonyloxy)propyl, 1-(propoxykarbonyloxy)propyl,

1-(isopropoxykarbonyloxy)propyl, 1-(butoxykarbonyloxy)propyl,
1-(isobutoxykarbonyloxy)propyl, 1-(pentyloxykarbonyloxy)-
propyl, 1-(hexyloxykarbonyloxy)propyl, 1-(methoxy-
karbonyloxy)butyl, 1-(ethoxykarbonyloxy)butyl,
1-(propoxykarbonyloxy)butyl, 1-(isopropoxykarbonyloxy)butyl,
1-(butoxykarbonyloxy)butyl, 1-(isobutoxykarbonyloxy)butyl,
1-(methoxykarbonyloxy)pentyl, 1-(ethoxykarbonyloxy)pentyl,
1-(ethoxykarbonyloxy)pentyl, 1-(methoxykarbonyloxy)hexyl
1-(ethoxykarbonyloxy)hexyl;

oxodioxolenylmethyl jako (5-fenyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-
-yl)methyl, [5-(4-methylfenyl)-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl]-
methyl, [5-(4-methoxyfenyl)-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl]methyl,
[5-(4-fluorfenyl)-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl]methyl, [5-(4-
-chlorfenyl)-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl]methyl, (2-oxo-1,3-
-dioxolen-4-yl)methyl, (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-
-4-yl)methyl, (5-ethyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl,
(5-propyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl, (5-isopropyl-
-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl, (5-butyl-2-oxo-1,3-
-dioxolen-4-yl)methyl;

ftalidyl jako ftalidyl, dimethylftalidyl a
dimethoxyftalidyl;

aryl jako fenyl a indanyl; a

karboxyalkyl jako karboxymethyl,

výhodně alkyl, výhodněji C₁₋₁₈ alkyl.

V případě, že nejméně jedna ze skupin R², R³ nebo R⁴ je
alifatický C₃₋₂₅ acyl, je esterový zbytek W výhodně
C₁₋₁₈ alkyl. V tomto případě je W jako celek výhodně H nebo
C₁₋₁₈ alkyl, výhodněji H.

V případě, že všechny skupiny R², R³ a R⁴ jsou H, je
esterový zbytek W výhodně C₁₋₁₈ alkyl, výhodněji C₆₋₁₈ alkyl.
V tomto případě je W jako celek výhodně esterový zbytek,
výhodněji výhodněji C₆₋₁₈ alkyl.

Farmaceuticky přijatelné soli uvedených látek zahrnují
soli alkalických kovů jako jsou sodné, draselné a lithné; soli
kovů alkalických zemin jako jsou vápenaté a hořečnaté; soli

kovů např. hliníku, železa, mědi, niklu, kobaltu; soli anorganických aminů jako jsou soli amonné; soli organických aminů jako t-oktylaminu, dibenzylaminu, morfolinu, glukosaminu, fenylglycinalkylesteru, ethylendiaminu, N-methylglukaminu, guanidinu, diethylaminu, triethylaminu, dicyklohexylaminu, N,N'-dibenzylethylendiaminu, chlorprokainu, prokainu, diethanolaminu, N-benzylfenethylaminu, piperazinu, tetramethylamonia, tris(hydroxymethyl)aminomethanu; soli halogenkyselin jako je fluorovodíková, chlorovodíková, bromovodíková a jodovodíková; soli anorganických kyselin jako nitrát, perchlorát, sulfát a fosfát; soli organických kyselin včetně nižších alkansulfonátů jako methansulfonát; triflurmethansulfonát a ethansulfonát, arylsulfonáty jako benzensulfonát a p-toluensulfonát, acetát, trifluoracetát, malát, fumarát, sukcinát, citrát, tartarát, oxalát a maleát; soli aminokyselin jako jsou glycin, lysin, arginin, ornitin, glutamát a aspartát. Výhodné jsou soli alkalických kovů (sodné, draselné a lithné) a organických kyselin (acetát, trifluoracetát) a anorganických kyselin (hydrochlorid a sulfát).

Výhodné sloučeniny předkládaného vynálezu zahrnují sloučeniny, kde:

- (1) R^1 je methyl případně substituovaný fluorem,
- (2) R^1 je methyl, monofluormethyl nebo difluormethyl,
- (3) R^1 je methyl,
- (4) R^2 je H nebo alifatický C₆-25 acyl,
- (5) R^2 je H nebo alifatický C₆-20 acyl,
- (6) R^2 je H nebo hexanoyl, oktanoyl, dekanoyl, dodekanoyl, myristoyl, palmitoyl nebo stearoyl,
- (7) R^3 je H nebo alifatický C₆-25 acyl,
- (8) R^3 je H nebo alifatický C₆-20 acyl,
- (9) R^2 je H nebo hexanoyl, oktanoyl, dekanoyl, dodekanoyl, myristoyl, palmitoyl nebo stearoyl,
- (10) R^4 je H nebo alifatický C₆-25 acyl,
- (11) R^4 je H nebo alifatický C₆-20 acyl,
- (12) R^4 je H nebo hexanoyl, oktanoyl, dekanoyl, dodekanoyl, myristoyl, palmitoyl nebo stearoyl,

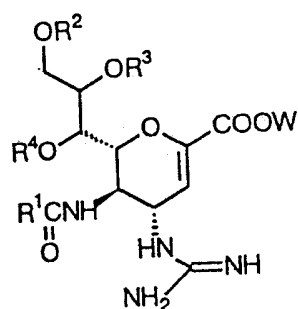
- (13) R^2 je alifatický C_{3-25} acyl a R^3 a R^4 jsou současně H,
- (14) R^2 je alifatický C_{6-25} acyl a R^3 a R^4 jsou současně H,
- (15) R^2 je alifatický C_{6-20} acyl a R^3 a R^4 jsou současně H,
- (16) R^2 je hexanoyl, oktanoyl, dekanoyl, dodekanoyl, myristoyl, palmitoyl nebo stearoyl, a R^3 a R^4 jsou současně H,
- (17) W je H nebo C_{1-18} alkyl,
- (18) W je H,
- (19) W je esterový zbytek,
- (20) W je C_{6-18} alkyl.

Dále ze sloučenin získaných kombinací substituentů R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a W zvolených mezi body (1) až (20) jsou výhodnější sloučeniny, kde:

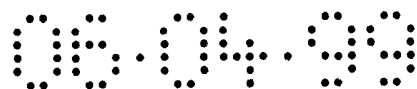
- (21) R^2 , R^3 a R^4 jsou H a W je esterový zbytek,
- (22) R^2 , R^3 a R^4 jsou H a W je C_{6-18} alkyl,
- (23) R^1 je methyl případně substituovaný fluorem, R^2 je alifatický C_{3-25} acyl a R^3 a R^4 jsou současně H a W je esterový zbytek,
- (24) R^1 je methyl, R^2 je alifatický C_{6-25} acyl a R^3 a R^4 jsou současně H a W je H nebo C_{6-18} alkyl,
- (25) R^1 je methyl, R^2 je alifatický C_{6-20} acyl a R^3 , R^4 a W jsou současně H,
- (26) R^1 je methyl případně substituovaný fluorem, R^2 , R^3 a R^4 jsou současně H a W je esterový zbytek,
- (27) R^1 je methyl, R^2 , R^3 a R^4 jsou současně H a W je C_{6-18} alkyl.

Následují příklady předkládaných sloučenin vynálezu, vynález nevymezují pouze ilustrují.

Tabulka 1



č.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	W
1	CH ₃	H	H	H	H
2	CH ₃	H	H	CH ₃ CO	H
3	CH ₃	H	H	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	H
4	CH ₃	H	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	H
5	CH ₃	H	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ CO	H
6	CH ₃	H	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₅ CO	H
7	CH ₃	H	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₇ CO	H
8	CH ₃	H	H	CH ₃ (CH ₂) ₂₁ CO	H
9	CH ₃	H	CH ₃ CO	H	H
10	CH ₃	H	CH ₃ CH ₂ CO	H	H
11	CH ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CO	H	H
12	CH ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₃ CO	H	H



13	CH ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	H	H
14	CH ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	H	H
15	CH ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₆ CO	H	H
16	CH ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₈ CO	H	H
17	CH ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	H	H
18	CH ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	H	H
19	CH ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO	H	H
20	CH ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ CO	H	H
21	CH ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₈ CO	H	H
22	CH ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₂₀ CO	H	H
23	CH ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₂₂ CO	H	H
24	CH ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ CO	H
25	CH ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	H
26	CH ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	H
27	CH ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ CO	H
28	CH ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ CO	H
29	CH ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	H
30	CH ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	H
31	CH ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ CO	H
32	CH ₃	CH ₃ CO	H	H	H
33	CH ₃	CH ₃ CH ₂ CO	H	H	H
34	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₂ CO	H	H	H
35	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₃ CO	H	H	H
36	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	H	H	H
37	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	H	H	H
38	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₆ CO	H	H	H
38a	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₇ CO	H	H	H
39	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₈ CO	H	H	H
39a	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₉ CO	H	H	H

40	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	H	H	H
40a	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₁₁ CO	H	H	H
41	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	H	H	H
41a	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ CO	H	H	H
42	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO	H	H	H
42a	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₁₅ CO	H	H	H
43	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ CO	H	H	H
43a	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₁₇ CO	H	H	H
44	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₁₈ CO	H	H	H
44a	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₁₉ CO	H	H	H
45	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₂₀ CO	H	H	H
45a	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₂₁ CO	H	H	H
45b	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₂₂ CO	H	H	H
45c	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₂₃ CO	H	H	H
46	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	H	CH ₃ CO	H
47	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	H	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	H
48	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	H
49	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ CO	H
50	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	H	CH ₃ CO	H
51	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	H	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	H
52	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	H
53	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ CO	H
54	CH ₃	CH ₃ CO	CH ₃ CO	H	H
55	CH ₃	CH ₃ CH ₂ CO	CH ₃ CH ₂ CO	H	H
56	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₂ CO	H	H
57	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₃ CO	CH ₃ (CH ₂) ₃ CO	H	H
58	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	H	H
59	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	H	H
60	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₆ CO	CH ₃ (CH ₂) ₆ CO	H	H

61	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₈ CO	CH ₃ (CH ₂) ₈ CO	H	H
62	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	H	H
63	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	H	H
64	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO	H	H
65	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ CO	H	H
66	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₁₈ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₈ CO	H	H
67	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₂₀ CO	CH ₃ (CH ₂) ₂₀ CO	H	H
68	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₂₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₂₂ CO	H	H
69	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₆ CO	H	H
70	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	H	H
71	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ CO	H
72	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	H
73	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	H
74	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ CO	H
75	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ CO	H
76	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	H
77	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	H
78	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ CO	H
79	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ COO	H
80	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	H
81	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	H
82	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ CO	H
83	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ CO	H
84	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	H
85	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	H
86	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ CO	H
87	CH ₃	H	H	H	(CH ₂) ₅ CH ₃
87a	CH ₃	H	H	H	(CH ₂) ₆ CH ₃
87b	CH ₃	H	H	H	(CH ₂) ₇ CH ₃

87c	CH ₃	H	H	H	(CH ₂) ₈ CH ₃
87d	CH ₃	H	H	H	(CH ₂) ₉ CH ₃
87e	CH ₃	H	H	H	(CH ₂) ₁₀ CH ₃
87f	CH ₃	H	H	H	(CH ₂) ₁₁ CH ₃
87g	CH ₃	H	H	H	(CH ₂) ₁₂ CH ₃
88	CH ₃	H	H	H	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
88a	CH ₃	H	H	H	(CH ₂) ₁₄ CH ₃
89	CH ₃	H	H	H	(CH ₂) ₁₅ CH ₃
90	CH ₃	H	H	H	(CH ₂) ₁₆ CH ₃
91	CH ₃	H	H	H	(CH ₂) ₁₇ CH ₃
92	CH ₃	H	H	H	(CH ₂) ₁₈ CH ₃
92a	CH ₃	H	H	H	(CH ₂) ₁₉ CH ₃
93	CH ₃	H	H	H	(CH ₂) ₂₀ CH ₃
94	CH ₃	H	H	H	(CH ₂) ₂₁ CH ₃
94a	CH ₃	H	H	H	(CH ₂) ₂₂ CH ₃
94b	CH ₃	H	H	H	(CH ₂) ₂₃ CH ₃
95	CH ₃	H	H	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	(CH ₂) ₅ CH ₃
96	CH ₃	H	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
97	CH ₃	H	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ CO	(CH ₂) ₅ CH ₃
98	CH ₃	H	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₅ CO	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
99	CH ₃	H	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₇ CO	(CH ₂) ₅ CH ₃
100	CH ₃	H	H	CH ₃ (CH ₂) ₂₁ CO	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
101	CH ₃	H	CH ₃ CO	H	(CH ₂) ₅ CH ₃
102	CH ₃	H	CH ₃ CH ₂ CO	H	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
103	CH ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CO	H	(CH ₂) ₅ CH ₃
104	CH ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₃ CO	H	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
105	CH ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	H	(CH ₂) ₅ CH ₃
106	CH ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	H	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
107	CH ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₆ CO	H	(CH ₂) ₅ CH ₃

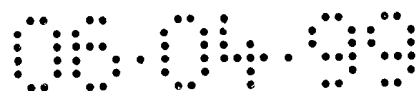
108	CH ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₈ CO	H	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
109	CH ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	H	(CH ₂) ₅ CH ₃
110	CH ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	H	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
111	CH ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO	H	(CH ₂) ₅ CH ₃
112	CH ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ CO	H	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
113	CH ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₈ CO	H	(CH ₂) ₅ CH ₃
114	CH ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₂₀ CO	H	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
115	CH ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₂₂ CO	H	(CH ₂) ₅ CH ₃
116	CH ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ CO	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
117	CH ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	(CH ₂) ₅ CH ₃
118	CH ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
119	CH ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ CO	(CH ₂) ₅ CH ₃
120	CH ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ CO	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
121	CH ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	(CH ₂) ₅ CH ₃
122	CH ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
123	CH ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ CO	(CH ₂) ₅ CH ₃
124	CH ₃	CH ₃ CO	H	H	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
125	CH ₃	CH ₃ CH ₂ CO	H	H	(CH ₂) ₅ CH ₃
126	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₂ CO	H	H	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
127	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₃ CO	H	H	(CH ₂) ₅ CH ₃
128	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	H	H	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
129	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	H	H	(CH ₂) ₅ CH ₃
130	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₆ CO	H	H	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
131	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₈ CO	H	H	(CH ₂) ₅ CH ₃
132	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	H	H	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
133	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	H	H	(CH ₂) ₅ CH ₃
134	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO	H	H	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
135	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ CO	H	H	(CH ₂) ₅ CH ₃
136	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₁₈ CO	H	H	(CH ₂) ₁₃ CH ₃

137	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₂₀ CO	H	H	(CH ₂) ₅ CH ₃
138	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	H	CH ₃ CO	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
139	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	H	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	(CH ₂) ₅ CH ₃
140	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
141	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ CO	(CH ₂) ₅ CH ₃
142	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	H	CH ₃ CO	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
143	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	H	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	(CH ₂) ₅ CH ₃
144	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
145	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ CO	(CH ₂) ₅ CH ₃
146	CH ₃	CH ₃ CO	CH ₃ CO	H	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
147	CH ₃	CH ₃ CH ₂ CO	CH ₃ CH ₂ CO	H	CH ₃
148	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₂ CO	H	(CH ₂) ₅ CH ₃
149	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₃ CO	CH ₃ (CH ₂) ₃ CO	H	(CH ₂) ₁₀ CH ₃
150	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	H	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
151	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	H	(CH ₂) ₁₅ CH ₃
152	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₆ CO	CH ₃ (CH ₂) ₆ CO	H	(CH ₂) ₁₇ CH ₃
153	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₈ CO	CH ₃ (CH ₂) ₈ CO	H	(CH ₂) ₂₁ CH ₃
154	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	H	CH ₃
155	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	H	(CH ₂) ₅ CH ₃
156	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO	H	(CH ₂) ₁₀ CH ₃
157	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ CO	H	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
158	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₁₈ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₈ CO	H	(CH ₂) ₁₅ CH ₃
159	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₂₀ CO	CH ₃ (CH ₂) ₂₀ CO	H	(CH ₂) ₁₇ CH ₃
160	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₂₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₂₂ CO	H	(CH ₂) ₂₁ CH ₃
161	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₆ CO	H	CH ₃
162	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	H	(CH ₂) ₅ CH ₃
163	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ CO	(CH ₂) ₁₀ CH ₃
164	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
165	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	(CH ₂) ₁₅ CH ₃

166	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ CO	(CH ₂) ₁₇ CH ₃
167	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ CO	(CH ₂) ₂₁ CH ₃
168	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	CH ₃
169	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	(CH ₂) ₅ CH ₃
170	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ CO	(CH ₂) ₁₀ CH ₃
171	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ COO	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
172	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	(CH ₂) ₁₅ CH ₃
173	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	(CH ₂) ₁₇ CH ₃
174	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ CO	(CH ₂) ₂₁ CH ₃
175	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ CO	CH ₃
176	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	(CH ₂) ₅ CH ₃
177	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	(CH ₂) ₁₀ CH ₃
178	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ CO	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
179	CH ₂ F	H	H	H	H
180	CH ₂ F	H	H	CH ₃ CO	H
181	CH ₂ F	H	H	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	H
182	CH ₂ F	H	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	H
183	CH ₂ F	H	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ CO	H
184	CH ₂ F	H	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₅ CO	H
185	CH ₂ F	H	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₇ CO	H
186	CH ₂ F	H	H	CH ₃ (CH ₂) ₂₁ CO	H
187	CH ₂ F	H	CH ₃ CO	H	H
188	CH ₂ F	H	CH ₃ CH ₂ CO	H	H
189	CH ₂ F	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CO	H	H
190	CH ₂ F	H	CH ₃ (CH ₂) ₃ CO	H	H
191	CH ₂ F	H	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	H	H
192	CH ₂ F	H	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	H	H
193	CH ₂ F	H	CH ₃ (CH ₂) ₆ CO	H	H
194	CH ₂ F	H	CH ₃ (CH ₂) ₈ CO	H	H

195	CH ₂ F	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	H	H
196	CH ₂ F	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	H	H
197	CH ₂ F	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO	H	H
198	CH ₂ F	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ CO	H	H
199	CH ₂ F	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₈ CO	H	H
200	CH ₂ F	H	CH ₃ (CH ₂) ₂₀ CO	H	H
201	CH ₂ F	H	CH ₃ (CH ₂) ₂₂ CO	H	H
202	CH ₂ F	H	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ CO	H
203	CH ₂ F	H	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	H
204	CH ₂ F	H	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	H
205	CH ₂ F	H	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ CO	H
206	CH ₂ F	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ CO	H
207	CH ₂ F	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	H
208	CH ₂ F	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	H
209	CH ₂ F	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ CO	H
210	CH ₂ F	CH ₃ CO	H	H	H
211	CH ₂ F	CH ₃ CH ₂ CO	H	H	H
212	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₂ CO	H	H	H
213	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₃ CO	H	H	H
214	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	H	H	H
215	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	H	H	H
216	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₆ CO	H	H	H
217	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₈ CO	H	H	H
218	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	H	H	H
219	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	H	H	H
220	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO	H	H	H
221	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ CO	H	H	H
222	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₁₈ CO	H	H	H
223	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₂₀ CO	H	H	H

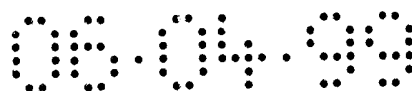
224	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	H	CH ₃ CO	H
225	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	H	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	H
226	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	H
227	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ CO	H
228	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	H	CH ₃ CO	H
229	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	H	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	H
230	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	H
231	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ CO	H
232	CH ₂ F	CH ₃ CO	CH ₃ CO	H	H
233	CH ₂ F	CH ₃ CH ₂ CO	CH ₃ CH ₂ CO	H	H
234	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₂ CO	H	H
235	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₃ CO	CH ₃ (CH ₂) ₃ CO	H	H
236	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	H	H
237	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	H	H
238	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₆ CO	CH ₃ (CH ₂) ₆ CO	H	H
239	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₈ CO	CH ₃ (CH ₂) ₈ CO	H	H
240	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	H	H
241	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	H	H
242	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO	H	H
243	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ CO	H	H
244	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₁₈ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₈ CO	H	H
245	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₂₀ CO	CH ₃ (CH ₂) ₂₀ CO	H	H
246	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₂₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₂₂ CO	H	H
247	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₆ CO	H	H
248	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	H	H
249	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ CO	H
250	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	H
251	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	H
252	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ CO	H



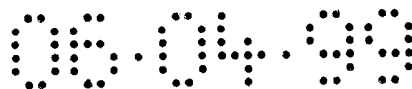
253	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ CO	H
254	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	H
255	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	H
256	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ CO	H
257	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ CO	H
258	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	H
259	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	H
260	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ CO	H
261	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ CO	H
262	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	H
263	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	H
264	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ CO	H
265	CH ₂ F	H	H	H	(CH ₂) ₅ CH ₃
266	CH ₂ F	H	H	H	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
267	CH ₂ F	H	H	H	(CH ₂) ₁₅ CH ₃
268	CH ₂ F	H	H	H	(CH ₂) ₁₆ CH ₃
269	CH ₂ F	H	H	H	(CH ₂) ₁₇ CH ₃
270	CH ₂ F	H	H	H	(CH ₂) ₁₈ CH ₃
271	CH ₂ F	H	H	H	(CH ₂) ₂₀ CH ₃
272	CH ₂ F	H	H	H	(CH ₂) ₂₁ CH ₃
273	CH ₂ F	H	H	CH ₃ CO	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
274	CH ₂ F	H	H	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	(CH ₂) ₅ CH ₃
275	CH ₂ F	H	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
276	CH ₂ F	H	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ CO	(CH ₂) ₅ CH ₃
277	CH ₂ F	H	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₅ CO	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
278	CH ₂ F	H	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₇ CO	(CH ₂) ₅ CH ₃
279	CH ₂ F	H	H	CH ₃ (CH ₂) ₂₁ CO	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
280	CH ₂ F	H	CH ₃ CO	H	(CH ₂) ₅ CH ₃
281	CH ₂ F	H	CH ₃ CH ₂ CO	H	(CH ₂) ₁₃ CH ₃



282	CH ₂ F	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CO	H	(CH ₂) ₅ CH ₃
283	CH ₂ F	H	CH ₃ (CH ₂) ₃ CO	H	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
284	CH ₂ F	H	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	H	(CH ₂) ₅ CH ₃
285	CH ₂ F	H	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	H	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
286	CH ₂ F	H	CH ₃ (CH ₂) ₆ CO	H	(CH ₂) ₅ CH ₃
287	CH ₂ F	H	CH ₃ (CH ₂) ₈ CO	H	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
288	CH ₂ F	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	H	(CH ₂) ₅ CH ₃
289	CH ₂ F	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	H	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
290	CH ₂ F	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO	H	(CH ₂) ₅ CH ₃
291	CH ₂ F	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ CO	H	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
292	CH ₂ F	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₈ CO	H	(CH ₂) ₅ CH ₃
293	CH ₂ F	H	CH ₃ (CH ₂) ₂₀ CO	H	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
294	CH ₂ F	H	CH ₃ (CH ₂) ₂₂ CO	H	(CH ₂) ₅ CH ₃
295	CH ₂ F	H	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ CO	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
296	CH ₂ F	H	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	(CH ₂) ₅ CH ₃
297	CH ₂ F	H	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
298	CH ₂ F	H	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ CO	(CH ₂) ₅ CH ₃
299	CH ₂ F	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ CO	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
300	CH ₂ F	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	(CH ₂) ₅ CH ₃
301	CH ₂ F	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
302	CH ₂ F	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ CO	(CH ₂) ₅ CH ₃
303	CH ₂ F	CH ₃ CO	H	H	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
304	CH ₂ F	CH ₃ CH ₂ CO	H	H	(CH ₂) ₅ CH ₃
305	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₂ CO	H	H	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
306	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₃ CO	H	H	(CH ₂) ₅ CH ₃
307	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	H	H	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
308	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	H	H	(CH ₂) ₅ CH ₃
309	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₆ CO	H	H	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
310	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₈ CO	H	H	(CH ₂) ₅ CH ₃



311	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	H	H	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
312	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	H	H	(CH ₂) ₅ CH ₃
313	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO	H	H	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
314	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ CO	H	H	(CH ₂) ₅ CH ₃
315	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₁₈ CO	H	H	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
316	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₂₀ CO	H	H	(CH ₂) ₅ CH ₃
317	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	H	CH ₃ CO	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
318	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	H	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	(CH ₂) ₅ CH ₃
319	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
320	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ CO	(CH ₂) ₅ CH ₃
321	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	H	CH ₃ CO	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
322	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	H	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	(CH ₂) ₅ CH ₃
323	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
324	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ CO	(CH ₂) ₅ CH ₃
325	CH ₂ F	CH ₃ CO	CH ₃ CO	H	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
326	CH ₂ F	CH ₃ CH ₂ CO	CH ₃ CH ₂ CO	H	CH ₃
327	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₂ CO	H	(CH ₂) ₅ CH ₃
328	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₃ CO	CH ₃ (CH ₂) ₃ CO	H	(CH ₂) ₁₀ CH ₃
329	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	H	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
330	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	H	(CH ₂) ₁₅ CH ₃
331	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₆ CO	CH ₃ (CH ₂) ₆ CO	H	(CH ₂) ₁₇ CH ₃
332	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₈ CO	CH ₃ (CH ₂) ₈ CO	H	(CH ₂) ₂₁ CH ₃
333	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	H	CH ₃
334	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	H	(CH ₂) ₅ CH ₃
335	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO	H	(CH ₂) ₁₀ CH ₃
336	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ CO	H	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
337	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₁₈ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₈ CO	H	(CH ₂) ₁₅ CH ₃
338	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₂₀ CO	CH ₃ (CH ₂) ₂₀ CO	H	(CH ₂) ₁₇ CH ₃
339	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₂₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₂₂ CO	H	(CH ₂) ₂₁ CH ₃



340	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₆ CO	H	CH ₃
341	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	H	(CH ₂) ₅ CH ₃
342	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ CO	(CH ₂) ₁₀ CH ₃
343	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
344	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	(CH ₂) ₁₅ CH ₃
345	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ CO	(CH ₂) ₁₇ CH ₃
346	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ CO	(CH ₂) ₂₁ CH ₃
347	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	CH ₃
348	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	(CH ₂) ₅ CH ₃
349	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ CO	(CH ₂) ₁₀ CH ₃
350	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ CO	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
351	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	(CH ₂) ₁₅ CH ₃
352	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	(CH ₂) ₁₇ CH ₃
353	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ CO	(CH ₂) ₂₁ CH ₃
354	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ CO	CH ₃
355	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	(CH ₂) ₅ CH ₃
356	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	(CH ₂) ₁₀ CH ₃
357	CH ₂ F	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ CO	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
358	CHF ₂	H	H	H	H
359	CHF ₂	H	H	CH ₃ CO	H
360	CHF ₂	H	H	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	H
361	CHF ₂	H	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	H
362	CHF ₂	H	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ CO	H
363	CHF ₂	H	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₅ CO	H
364	CHF ₂	H	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₇ CO	H
365	CHF ₂	H	H	CH ₃ (CH ₂) ₂₁ CO	H
366	CHF ₂	H	CH ₃ CO	H	H
367	CHF ₂	H	CH ₃ CH ₂ CO	H	H
368	CHF ₂	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CO	H	H

05.04.99

369	CHF ₂	H	CH ₃ (CH ₂) ₃ CO	H	H
370	CHF ₂	H	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	H	H
371	CHF ₂	H	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	H	H
372	CHF ₂	H	CH ₃ (CH ₂) ₆ CO	H	H
373	CHF ₂	H	CH ₃ (CH ₂) ₈ CO	H	H
374	CHF ₂	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	H	H
375	CHF ₂	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	H	H
376	CHF ₂	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO	H	H
377	CHF ₂	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ CO	H	H
378	CHF ₂	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₈ CO	H	H
379	CHF ₂	H	CH ₃ (CH ₂) ₂₀ CO	H	H
380	CHF ₂	H	CH ₃ (CH ₂) ₂₂ CO	H	H
381	CHF ₂	H	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ CO	H
382	CHF ₂	H	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	H
383	CHF ₂	H	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	H
384	CHF ₂	H	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ CO	H
385	CHF ₂	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ CO	H
386	CHF ₂	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	H
387	CHF ₂	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	H
388	CHF ₂	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ CO	H
389	CHF ₂	CH ₃ CO	H	H	H
390	CHF ₂	CH ₃ CH ₂ CO	H	H	H
391	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₂ CO	H	H	H
392	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₃ CO	H	H	H
393	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	H	H	H
394	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	H	H	H
395	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₆ CO	H	H	H
396	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₈ CO	H	H	H
397	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	H	H	H

05.04.99

398	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	H	H	H
399	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO	H	H	H
400	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ CO	H	H	H
401	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₁₈ CO	H	H	H
402	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₂₀ CO	H	H	H
403	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	H	CH ₃ CO	H
404	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	H	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	H
405	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	H
406	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ CO	H
407	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	H	CH ₃ CO	H
408	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	H	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	H
409	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	H
410	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ CO	H
411	CHF ₂	CH ₃ CO	CH ₃ CO	H	H
412	CHF ₂	CH ₃ CH ₂ CO	CH ₃ CH ₂ CO	H	H
413	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₂ CO	H	H
414	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₃ CO	CH ₃ (CH ₂) ₃ CO	H	H
415	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	H	H
416	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	H	H
417	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₆ CO	CH ₃ (CH ₂) ₆ CO	H	H
418	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₈ CO	CH ₃ (CH ₂) ₈ CO	H	H
419	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	H	H
420	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	H	H
421	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO	H	H
422	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ CO	H	H
423	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₁₈ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₈ CO	H	H
424	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₂₀ CO	CH ₃ (CH ₂) ₂₀ CO	H	H
425	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₂₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₂₂ CO	H	H
426	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₆ CO	H	H

05.04.99

427	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	H	H
428	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ CO	H
429	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	H
430	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	H
431	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ CO	H
432	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ CO	H
433	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	H
434	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	H
435	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ CO	H
436	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ CO	H
437	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	H
438	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	H
439	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ CO	H
440	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ CO	H
441	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	H
442	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	H
443	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ CO	H
444	CHF ₂	H	H	H	(CH ₂) ₅ CH ₃
445	CHF ₂	H	H	H	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
446	CHF ₂	H	H	H	(CH ₂) ₁₅ CH ₃
447	CHF ₂	H	H	H	(CH ₂) ₁₆ CH ₃
448	CHF ₂	H	H	H	(CH ₂) ₁₇ CH ₃
449	CHF ₂	H	H	H	(CH ₂) ₁₈ CH ₃
450	CHF ₂	H	H	H	(CH ₂) ₂₀ CH ₃
451	CHF ₂	H	H	H	(CH ₂) ₂₁ CH ₃
452	CHF ₂	H	H	CH ₃ CO	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
453	CHF ₂	H	H	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	(CH ₂) ₅ CH ₃
454	CHF ₂	H	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
455	CHF ₂	H	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ CO	(CH ₂) ₅ CH ₃

456	CHF ₂	H	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₅ CO	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
457	CHF ₂	H	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₇ CO	(CH ₂) ₅ CH ₃
458	CHF ₂	H	H	CH ₃ (CH ₂) ₂₁ CO	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
459	CHF ₂	H	CH ₃ CO	H	(CH ₂) ₅ CH ₃
460	CHF ₂	H	CH ₃ CH ₂ CO	H	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
461	CHF ₂	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CO	H	(CH ₂) ₅ CH ₃
462	CHF ₂	H	CH ₃ (CH ₂) ₃ CO	H	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
463	CHF ₂	H	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	H	(CH ₂) ₅ CH ₃
464	CHF ₂	H	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	H	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
465	CHF ₂	H	CH ₃ (CH ₂) ₆ CO	H	(CH ₂) ₅ CH ₃
466	CHF ₂	H	CH ₃ (CH ₂) ₈ CO	H	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
467	CHF ₂	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	H	(CH ₂) ₅ CH ₃
468	CHF ₂	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	H	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
469	CHF ₂	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO	H	(CH ₂) ₅ CH ₃
470	CHF ₂	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ CO	H	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
471	CHF ₂	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₈ CO	H	(CH ₂) ₅ CH ₃
472	CHF ₂	H	CH ₃ (CH ₂) ₂₀ CO	H	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
473	CHF ₂	H	CH ₃ (CH ₂) ₂₂ CO	H	(CH ₂) ₅ CH ₃
474	CHF ₂	H	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ CO	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
475	CHF ₂	H	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	(CH ₂) ₅ CH ₃
476	CHF ₂	H	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
477	CHF ₂	H	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ CO	(CH ₂) ₅ CH ₃
478	CHF ₂	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ CO	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
479	CHF ₂	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	(CH ₂) ₅ CH ₃
480	CHF ₂	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
481	CHF ₂	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ CO	(CH ₂) ₅ CH ₃
482	CHF ₂	CH ₃ CO	H	H	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
483	CHF ₂	CH ₃ CH ₂ CO	H	H	(CH ₂) ₅ CH ₃
484	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₂ CO	H	H	(CH ₂) ₁₃ CH ₃

05.04.99

485	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₃ CO	H	H	(CH ₂) ₅ CH ₃
486	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	H	H	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
487	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	H	H	(CH ₂) ₅ CH ₃
488	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₆ CO	H	H	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
489	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₈ CO	H	H	(CH ₂) ₅ CH ₃
490	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	H	H	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
491	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	H	H	(CH ₂) ₅ CH ₃
492	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO	H	H	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
493	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ CO	H	H	(CH ₂) ₅ CH ₃
494	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₁₈ CO	H	H	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
495	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₂₀ CO	H	H	(CH ₂) ₅ CH ₃
496	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	H	CH ₃ CO	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
497	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	H	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	(CH ₂) ₅ CH ₃
498	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
499	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ CO	(CH ₂) ₅ CH ₃
500	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	H	CH ₃ CO	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
501	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	H	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	(CH ₂) ₅ CH ₃
502	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
503	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ CO	(CH ₂) ₅ CH ₃
504	CHF ₂	CH ₃ CO	CH ₃ CO	H	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
505	CHF ₂	CH ₃ CH ₂ CO	CH ₃ CH ₂ CO	H	CH ₃
506	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₂ CO	H	(CH ₂) ₅ CH ₃
507	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₃ CO	CH ₃ (CH ₂) ₃ CO	H	(CH ₂) ₁₀ CH ₃
508	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	H	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
509	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	H	(CH ₂) ₁₅ CH ₃
510	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₆ CO	CH ₃ (CH ₂) ₆ CO	H	(CH ₂) ₁₇ CH ₃
511	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₈ CO	CH ₃ (CH ₂) ₈ CO	H	(CH ₂) ₂₁ CH ₃
512	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	H	CH ₃
513	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	H	(CH ₂) ₅ CH ₃

514	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO	H	(CH ₂) ₁₀ CH ₃
515	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ CO	H	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
516	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₁₈ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₈ CO	H	(CH ₂) ₁₅ CH ₃
517	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₂₀ CO	CH ₃ (CH ₂) ₂₀ CO	H	(CH ₂) ₁₇ CH ₃
518	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₂₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₂₂ CO	H	(CH ₂) ₂₁ CH ₃
519	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₆ CO	H	CH ₃
520	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	H	(CH ₂) ₅ CH ₃
521	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ CO	(CH ₂) ₁₀ CH ₃
522	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
523	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	(CH ₂) ₁₅ CH ₃
524	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ CO	(CH ₂) ₁₇ CH ₃
525	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ CO	(CH ₂) ₂₁ CH ₃
526	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	CH ₃
527	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	(CH ₂) ₅ CH ₃
528	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ CO	(CH ₂) ₁₀ CH ₃
529	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ CO	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
530	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	(CH ₂) ₁₅ CH ₃
531	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	(CH ₂) ₁₇ CH ₃
532	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ CO	(CH ₂) ₂₁ CH ₃
533	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ CO	CH ₃
534	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	(CH ₂) ₅ CH ₃
535	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	(CH ₂) ₁₀ CH ₃
536	CHF ₂	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ CO	(CH ₂) ₁₃ CH ₃

Výhodné sloučeniny jsou sloučeniny č. 36, 37, 38, 38a, 39, 39a, 40, 40a, 41, 41a, 42, 42a, 43, 43a, 44, 44a, 45, 45a, 45b, 45c, 87, 87a, 87b, 87c, 87d, 87e, 87f, 87g, 88, 88a, 89, 90, 91, 92, 92a, 93, 94, 94a, 94b, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450 a 451.

Výhodnější sloučeniny jsou sloučeniny č. 36, 37, 38, 38a, 39, 39a, 40, 40a, 41, 41a, 42, 42a, 43, 43a, 44, 44a, 45, 45a, 45b, 45c, 87, 87a, 87b, 87c, 87d, 87e, 87f, 87g, 88, 88a, 89, 90, 91, 92, 92a, 93, 94, 94a, 94b, 219, 220, 221, 222, 269, 270, 271, 272, 398, 399, 400, 401, 448, 449 a 451.

Nejvýhodnější sloučeniny jsou:

5-acetamido-2,3,4,5-tetradexy-4-guanidino-9-O-hexanoyl-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranozová kyselina (č. 36)

5-acetamido-2,3,4,5-tetradexy-4-guanidino-9-O-oktanoyl-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranozová kyselina (č. 38)

5-acetamido-2,3,4,5-tetradexy-4-guanidino-9-O-dekanoyl-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranozová kyselina (č. 39)

5-acetamido-2,3,4,5-tetradexy-4-guanidino-9-O-dodekanoyl-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranozová kyselina (č. 40)

5-acetamido-2,3,4,5-tetradexy-4-guanidino-9-O-myristoyl-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranozová kyselina (č. 41)

5-acetamido-2,3,4,5-tetradexy-4-guanidino-9-O-palmitoyl-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranozová kyselina (č. 42)

5-acetamido-2,3,4,5-tetradexy-4-guanidino-9-O-stearoyl-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranozová kyselina (č. 43)

hexyl 5-acetamido-2,3,4,5-tetradexy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranozoát (č. 87)

myristyl 5-acetamido-2,3,4,5-tetradexy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranozoát (č. 88)

cetyl 5-acetamido-2,3,4,5-tetradexy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranozoát (č. 89)

stearyl 5-acetamido-2,3,4,5-tetradexy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranozoát (č. 91)

Dále jsou popsány postupy příprav předkládaných sloučenin obecného vzorce 1.

Předkládané sloučeniny obecného vzorce 1 se připravují postupy A, B nebo C, jak je dále uvedeno. Sloučeninu obecného vzorce 1 lze připravit i postupem J, uvedeným později.

Výchozí látku, sloučeninu 2 použitou v postupech A a B,

lze připravit podle postupů D, E, F nebo G, uvedených níže. Dále výchozí látku, sloučeninu 5, lze připravit podle postupu H, uvedeného níže.

Významy R^1 , R^2 , R^{2a} , R^3 , R^{3a} , R^4 , R^{4a} , R^6 , R^7 , R^8 , W, W^a , Me, Ac a Boc v postupech A až J jsou vysvětleny níže:

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a W mají výše definovaný význam,

R^{2a} je stejná jako R^2 nebo představuje chránicí skupinu hydroxylu (výhodně t-butyldimethylsilyl nebo (společně s R^{3a}) isopropyliden),

R^{2b} představuje chránicí skupinu hydroxylu (výhodně t-butyldimethylsilyl),

R^{3a} je stejná jako R^3 nebo představuje chránicí skupinu hydroxylu (výhodně t-butyldimethylsilyl nebo (společně s R^{2a}) isopropyliden),

R^{4a} je stejná jako R^4 nebo představuje chránicí skupinu hydroxylu (výhodně t-butyldimethylsilyl)

R^6 , R^7 a R^8 jsou stejné nebo odlišné a jsou alifatický C_3-25 acyl,

W^a je stejné jako W nebo představuje chránicí skupinu karboxylu (výhodně methyl, ethyl, benzyl, allyl, methoxymethyl, methylthiomethyl, 2-(trimethylsilyl)ethoxy-methoxy nebo difenylmethyl, výhodněji methyl, benzyl nebo difenylmethyl),

Ac je acetyl,

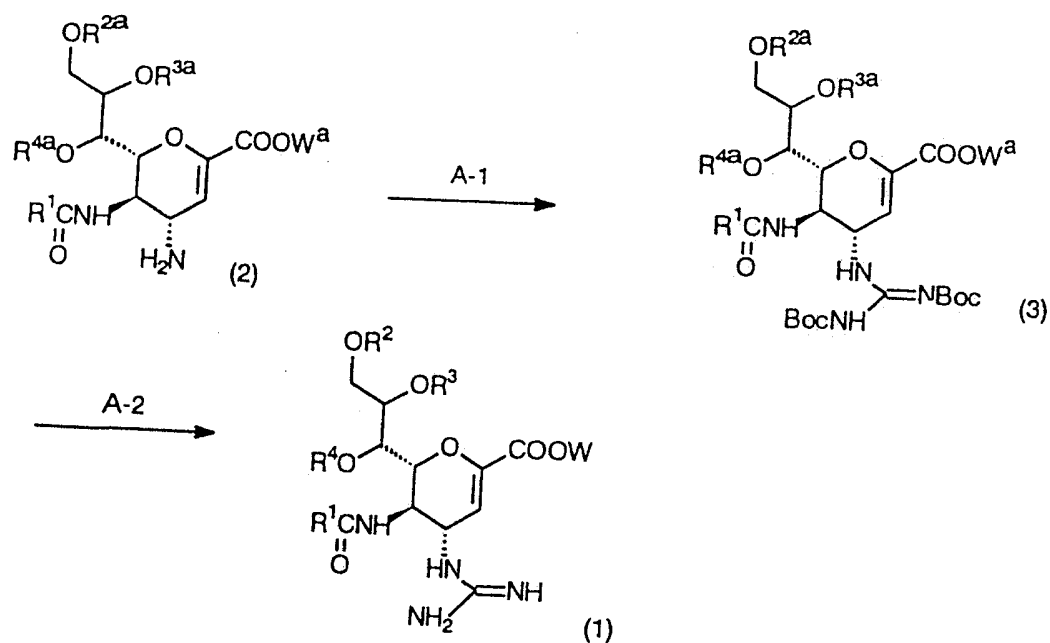
Boc je t-butoxykarbonyl, a

Me je methyl.

Podrobný popis jednotlivých postupů:

05.04.99

Postup A



Postup A je postup přípravy předkládané sloučeniny 1, který zpočívá v odštěpení chránicí skupiny ze sloučeniny 3 připravené reakcí výchozí sloučeniny 2. Sloučenina 2 je lehce dostupná podle postupu uvedeného dále u N,N'-di-t-butoxy-karbonylthiomočoviny.

Krok A-1

V kroku A-1 se připraví sloučenina 3 reakcí sloučeniny 2 s N,N'-di-t-butoxykarbonylthiomočovinou v inertním rozpouštědle za přítomnosti báze a chloridu rtuťnatého.

Volba rozpouštědla nemá žádné zvláštní omezení, pokud rozpouštědlo neovlivňuje negativně průběh reakce. Vhodná

rozpouštědla jsou aromatické uhlovodíky jako benzen, toluen a xylen; estery jako diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan a diethylenglykol dimethylether; a amidy jako N,N-dimethylacetamid a dimethylformamid, výhodně amidy (konkrétně N,N-dimethylacetamid a dimethylformamid).

Vhodnou bází jsou organické baze jako triethylamin a dimethylaminopyridin.

Reakční teplota se obvykle pohybuje v rozmezí -10 až 50 °C, výhodně 10 až 30 °C.

Reakční doba závisí na použitém materiálu, bazi, reakční teplotě atd., obvykle se pohybuje v rozmezí 1 až 24 h, výhodně 5 až 10 h.

Po zkončení reakce se např. nerozpustné složky odfiltrují za sníženého tlaku, přidá se organické rozpouštědlo nemísitelné s vodou, např. ethylacetát, směs se promyje vodou a fáze oddělí. Organická fáze obsahující produkt se vysuší bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo oddestiluje.

Pokud je to nezbytné, lze žádanou sloučeninu dále purifikovat rekrystalizací nebo různými chromatografickými postupy.

Krok A-2

V kroku A-2 se připraví předkládaná sloučenina 1 odtěpením t-butoxykarbonylové skupiny ze sloučeniny 3 v inertním rozpouštědle.

Volba rozpouštědla nemá žádné zvláštní omezení, pokud rozpouštědlo neovlivňuje negativně průběh reakce. Vhodná rozpouštědla jsou alkoholy jako methanol a ethanol, voda a jejich směsi.

Eliminačním činidlem je výhodně kyselina, její volba nemá žádné zvláštní omezení, pokud je v reakční směsi použita jako kyselý katalyzátor. Vhodnými kyselinami jsou Bröenstedovy kyseliny jako anorganické kyseliny, např. chlorovodíková, bromovodíková, sírová, chloristá a organické kyseliny, např. octová, mravenčí, šťavelová, methansulfonová, p-toluensulfonová, trifluorooctová a trifluormethansulfonová;

Lewisovy kyseliny, jako chlorid zinečnatý, chlorid cíničitý, chlorid boritý, fluorid boritý a bromid boritý; a kyselé iontoměniče; výhodně organické kyseliny (zejména octová a trifluoroctová).

Reakční teplota se obvykle pohybuje v rozmezí -10 až 50 °C, výhodně 10 až 30 °C.

Reakční doba závisí na použitém materiálu, reakční teplotě atd., obvykle se pohybuje v rozmezí 15 min až 10 h, výhodně 1 až 5 h.

Po zakončení reakce se reakční směs např. neutralizuje, rozpouštědlo oddestiluje za sníženého tlaku a produkt přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu.

Dále v případě, že R^{2a} , R^{3a} nebo R^{4a} jsou chránící skupiny hydroxylu nebo W je chránící skupina karboxylu, musí být i tyto skupiny odštěpeny za vzniku předkládané sloučeniny 1.

Způsob odštěpení chránících skupin závisí na jejich typu a provádí se obvyklými postupy oblasti techniky, např. postupy uvedenými v *Protective groups in Organic Synthesis*, 2.vyd., (1991, Green et al.).

V případě, že chránící skupinou pro hydroxyly je trialkylsilyl, např. t-butyldimethylsilyl, je výhodné štěpící činidlo kyselina octová ve směsi vody a tetrahydrofuranu, nebo tetrabutylamonium fluorid v tetrahydrofuranu.

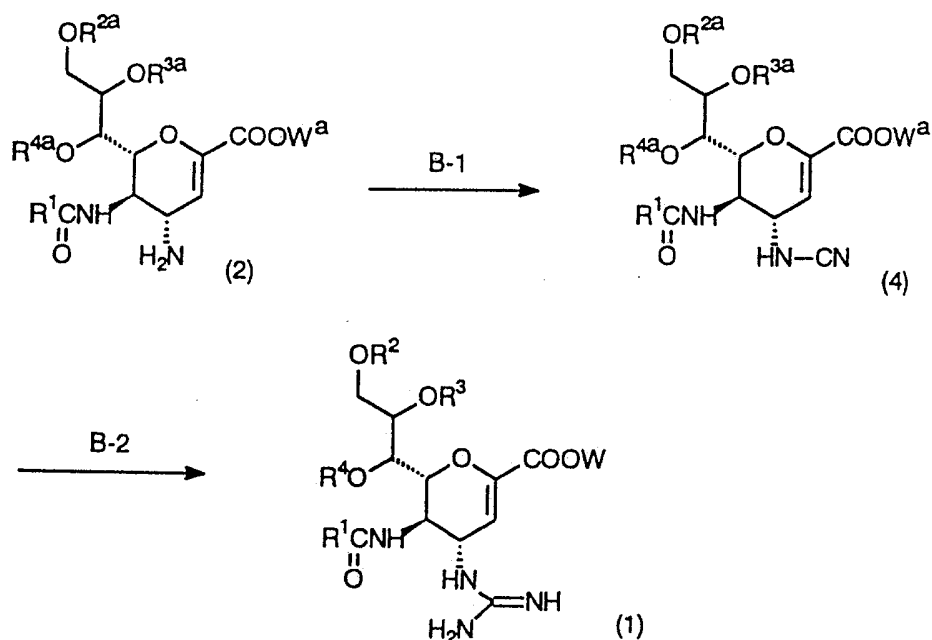
V případě, že chránící skupinou pro hydroxyly je isopropyliden, použije se pro odštěpení postup uvedený dále v krocích E-2 nebo E-4.

V případě, že chránící skupinou pro karboxyl je difenylmethyl, odštěpení se provede katalytickou redukcí v kyselině, např. octové a trifluoroctové, nebo komplexem BF_3 -etherát.

V případě, že chránící skupinou pro karboxyl je benzyl, odštěpení se provede katalytickou redukcí, v případě, že chránící skupinou je methyl, odštěpí se hydrolýzou.

05.04.99

Postup B



Postup B je postup přípravy předkládané sloučeniny 1, který zpočívá v reakci výchozí sloučeniny 2, snadno dostupné dále popsáním postupem, s kyanatačním činidlem a reakcí produktu s amoniakem, případně s následným odštěpením ochranných skupin.

Krok B-1

V kroku B-1 se připraví sloučenina 4 reakcí sloučeniny 2 s kyanatačním činidlem v inertním rozpouštědle.

Volba rozpouštědla nemá žádné zvláštní omezení, pokud rozpouštědlo neovlivňuje negativně průběh reakce. Vhodná rozpouštědla jsou alkoholy jako methanol, ethanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, t-butanol,

05.04.99

isoamylalkohol, diethylenglykol, glycerin, oktanol, cyklohexanol a methyl cellosolv; amidy jako formamid, N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid, N-methyl-2-pyrrolidon, N-methylpyrrolidinon a hexamethylfosfotriamid; a sulfoxidy jako dimethylsulfoxid a sulfolan; výhodně alkoholy (zejména methanol).

Vhodné kyanatační činidlo je výhodně bromkyan s octanem sodným jako bází.

Reakční teplota se obvykle pohybuje v rozmezí -10 až 50 °C, výhodně 10 až 40 °C.

Reakční doba závisí na použitém materiálu, bazi, reakční teplotě atd., obvykle se pohybuje v rozmezí 15 min až 10 h, výhodně 1 až 5 h.

Po zakončení reakce se např. rozpouštědlo oddestiluje za sníženého tlaku a produkt přečistí rekrystalizací nebo sloupcovou chromatografií na silikagelu.

Krok B-2

V kroku B-2 se připraví předkládaná sloučenina 1 reakcí sloučeniny 4 s amoniakem v inertním rozpouštědle.

Volba rozpouštědla nemá žádné zvláštní omezení, pokud rozpouštědlo neovlivňuje negativně průběh reakce. Vhodná rozpouštědla jsou alkoholy (zvláště methanol).

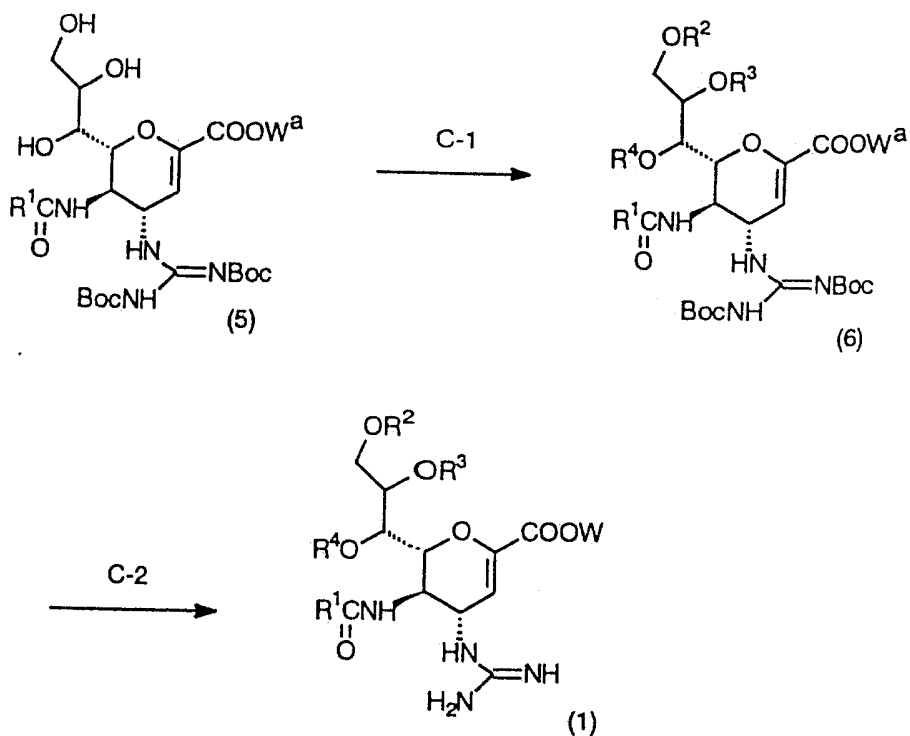
Reakční teplota se obvykle pohybuje v rozmezí -10 až 50 °C, výhodně 10 až 40 °C.

Reakční doba závisí na použitém materiálu, bazi, reakční teplotě atd., obvykle se pohybuje v rozmezí 15 min až 10 h, výhodně 1 až 5 h.

Po zakončení reakce se např. rozpouštědlo oddestiluje a produkt přečistí rekrystalizací nebo sloupcovou chromatografií na silikagelu.

Dále v případě, že R^{2a} , R^{3a} nebo R^{4a} jsou chránicí skupiny hydroxylu nebo W^a je chránicí skupina karboxylu, musí být i tyto skupiny odštěpeny za vzniku předkládané sloučeniny 1. Odštěpení se provede analogicky jako v postupu A.

Postup C



Postup C je postup přípravy předkládané sloučeniny 1, který zpočívá v částečné nebo úplné acylaci hydroxylových skupin výchozí sloučeniny 5, snadno dostupné dále popsaným postupem, s následným odštěpením chránících skupin.

Krok C-1

V kroku C-1 se připraví sloučenina 6 zavedením acylových skupin do sloučeniny 5 v inertním rozpouštědle.

Acylaci lze provést třemi způsoby, 1 až 3.

<Způsob 1>

Podle způsobu 1 se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce RCO-Hal nebo RCO-O-COR

05.04.99

[kde,

R je alkyl, Hal je odstupující skupina, odstupující skupina nemá žádné zvláštní omezení pokud je eliminována jako nukleofilní zbytek a jde výhodně o halogen, např. chlór, bróm a jód; nižší alkoxykarbonyl jako methoxykarbonyloxy a ethoxykarbonyloxy; halogenovaný alkylkarbonyloxy jako chloracetoxý, dichloracetoxý, trichloracetoxý a trifluoracetoxý; nižší alkansulfonyloxy jako methansulfonyloxy a ethansulfonyloxy; halogen nižší alkansulfonyloxy jako trifluormethansulfonyloxy a pentafluorethansulfonyloxy; a arylsulfonyloxy jako benzensulfonyloxy, p-toluensulfonyloxy a p-nitrobenzensulfonyloxy; výhodněji halogen, halogen nižší alkansulfonyloxy a arylsulfonyloxy]

se sloučeninou 5 v rozpouštědle, za přítomnosti nebo nepřítomnosti baze.

Volba rozpouštědla nemá žádné zvláštní omezení, pokud rozpouštědlo neovlivňuje negativně průběh reakce a rozpouští do určité míry výchozí materiál. Vhodná rozpouštědla jsou alifatické uhlovodíky jako hexan a heptan; aromatické uhlovodíky jako benzen, toluen a xylen; halogenované uhlovodíky jako methylenchlorid, chloroform, tetrachlormethan, dichlorethan, chlorbenzen a dichlorbenzen; estery jako ethylmravenčan, ethylacetát, propylacetát, butylacetát a diethylkarbonát; ethery jako diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan a diethylenglykol dimethylether; nitrily jako acetonitril a isobutyronitril; a amidy jako formamid, N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid, N-methyl-2-pyrrolidon, N-methylpyrrolidinon a hexamethylfosfo-triamid.

Volba baze nemá žádné zvláštní omezení, pokud jde o bazi obvykle používanou v této oblasti techniky, výhodné baze jsou N-methylmorfolin, triethylamin, tributylamin, diisopropylethylamin, dicyklohexylamin, N-methylpiperidin, pyridin, 4-pyrrolidinipyridin, pikolin, 4-(N,N-dimethylamino)pyridin, 2,6-di(t-butyl)4-methylpyridin, chinolin, N,N-dimethylanilin a N,N-diethylanilin.

05.04.99

Mimochoodem, 4-(N,N-dimethylamino)pyridin a 4-pyrrolidinopyridin lze použít v katalyrickém množství v kombinaci s dalšími bazemi a dále kvartérní amoniové soli jako benzyltriethylamonium chlorid a tetrabutylamoniumchlorid a dále lze účinnost reakce zvýšit přidavkem crown etheru jako dibenzo-18-crown-6.

Reakční teplota se obvykle pohybuje v rozmezí -20 až teplota varu použitého rozpouštědla, výhodně 0 až teplota varu použitého rozpouštědla.

Reakční doba závisí na použitém materiálu, bazi, reakční teplotě, zvoleném rozpouštědle atd., obvykle se pohybuje v rozmezí 10 min až 3 dny, výhodně 1 až 6 h.

<Způsob 2>

Podle způsobu 2 se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce RCOOH [kde R má výše uvedený význam] se sloučeninou 5 v rozpouštědle za přítomnosti nebo nepřítomnosti esterifikačního činidla a katalytického množství baze.

Vhodné esterifikační činidla jsou kondenzační činidla, halogenované mravečany jako chlormravenčan methylnatý a chlormravenčan ethylnatý a diestery kyanofosforečné kyseliny, jako diethylkyanofosfát. Vhodná kondenzační činidla jsou N-hydroxyderiváty jako N-hydroxysukcinimid, 1-hydroxybenzotriazol a N-hydroxy-5-norbornen-2,3-dikarboxyimid; disulfidické sloučeniny jako 2,2'-dipyridyl disulfid sloučeniny kyseliny jantarové jako N,N'-disukcinimidyl karbonát; fosfinchloridy jako N,N'-bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)fosfinchlorid; deriváty kyseliny šťavelové jako N,N'-disukcinimidyl oxalát (DSO), N,N'-difthalimid oxalát (DPO), N,N'-bis(norbornenylsukcinimidyl)oxalát (BNO), 1,1'-bis(benzotriazolyl)oxalát (BBTO), 1,1'-bis(6-chlorbenzotriazolyl)oxalát (BCTO) a 1,1'-bis(6-trifluormethylbenzotriazolyl)oxalát (BTBO); triarylfosfiny jako např. trifenyلفosfin a azodikarboxylová kyselina di(nižší alkyl)-triaryلفosfin jako diethyl azodikarboxylát-trifenyلفosfin; N-nižší alkyl-5-arylisoxazolium-3'-sulfonáty jako N-ethyl-5-fenyľisoxazolium-3'-sulfonát; deriváty karbodiimidu jako

N',N'-dicykloalkylkarbodiimidy např. N',N'-dicyklohexylkarbodiimid (DCC) a 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-karbodiimid (EDAPC); diheteroaryldiselenidy jako di-pyridyldiselenid; arylsulfonyltriazolidy jako p-nitrobenzen-sulfonyltriazolid; 2-halogen-1-nižší alkylpyridinium halogenidy jako 2-chlor-1-methylpyridinium jodid; diarylfosforylazidy jako difenylfosforylazid (DPPA); a deriváty imidazolu jako 1,1'-oxazolyldiimidazol a N,N'-karbonyldiimidazol; výhodně diarylfosforylazidy.

Volba rozpouštědla nemá žádné zvláštní omezení, pokud rozpouštědlo neovlivňuje negativně průběh reakce a rozpouští do určité míry výchozí materiál. Vhodná rozpouštědla jsou alifatické uhlovodíky jako hexan a heptan; aromatické uhlovodíky jako benzen, toluen a xylen; halogenované uhlovodíky jako methylenchlorid, chloroform, tetrachlormethan, dichlorethan, chlorbenzen a dichlorbenzen; estery jako ethylmravenčan, ethylacetát, propylacetát, butylacetát a diethylkarbonát; ethery jako diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan a diethylen glykol dimethylether; nitrily jako acetonitril a isobutyronitril; a amidy jako formamid, N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid, N-methyl-2-pyrrolidon, N-methylpyrrolidinon a hexamethylfosfo-triamid.

Pro volbu baze platí stejné podmínky jako ve <způsobu 1>.

Reakční teplota se pohybuje v rozmezí -20 až 80 °C, výhodně 0 °C až laboratorní teplota.

Reakční doba závisí hlavně na reakční teplotě, použitém materiálu, zvoleném rozpouštědle atd., obvykle se pohybuje v rozmezí 10 min až 3 dny, výhodně 30 min až 1 den.

<Způsob 3>

Podle způsobu 3 se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce RCOOH [kde R má výše uvedený význam] se sloučeninou 5 v rozpouštědle a za přítomnosti dialkylesteru halogenované fosforečné kyseliny jako je diethylchlorfosfát a baze.

Volba rozpouštědla nemá žádné zvláštní omezení, pokud rozpouštědlo neovlivňuje negativně průběh reakce a rozpouští

do určité míry výchozí materiál. Vhodná rozpouštědla jsou alifatické uhlovodíky jako hexan a heptan; aromatické uhlovodíky jako benzen, toluen a xylen; halogenované uhlovodíky jako methylenchlorid, chloroform, tetrachlormethan, dichlorethan, chlorbenzen a dichlorbenzen; estery jako ethylmravenčan, ethylacetát, propylacetát, butylacetát a diethylkarbonát; ethery jako diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan a diethylen glykol dimethylether; nitrily jako acetonitril a isobutyronitril; a amidy jako formamid, N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid, N-methyl-2-pyrrolidon, N-methylpyrrolidinon a hexamethylfosfo-triamid.

Pro volbu baze platí stejné podmínky jako ve <způsobu 1>.

Reakční teplota se pohybuje v rozmezí 0 °C až teplota varu použitého rozpouštědla, výhodně laboratorní teplota až 50 °C.

Reakční doba závisí hlavně na reakční teplotě, použitém výchozím materiálu, reagentech, zvoleném rozpouštědle atd., obvykle se pohybuje v rozmezí 10 min až 3 dny, výhodně 30 min až 1 den.

Ve <způsobech> acylace 1 až 3 se sloučenina 6 získá zavedením 1 až 3 acylových skupin do sloučeniny 5. Rozsah acylace je řízen počtem ekvivalentů acylačního činidla použitého k derivatizaci.

Po zakončení acylace se produkt 6 izoluje z reakční směsi obvyklým postupem. Například se reakční směs neutralizuje, rozpouštědlo oddestiluje za sníženého tlaku (pokud bylo přítomno), ke zbytku se přidá rozpouštědlo nemísitelné s vodou jako ethylacetát, směs se promyje vodou a fáze oddělí. Organická fáze obsahující produkt se vysuší bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo oddestiluje.

Žádanou sloučeninu lze oddělit a purifikovat vhodnou kombinací obvyklých postupů, např. rekrytalizací, přesrážením nebo různými postupy absorpční sloupcové chromatografie na silikagelu, oxidu hlinitém, Florisilu; postupem využívajícím syntetické absorpční činidlo jako je rozdělovací sloupcová chromatografie na Sephadexu LH-20 (Pharmacia Co., Ltd.),

05.04.99

Amberlit XAD-11 (Rohm & Haas Co., Ltd.) a Diaion HP-20 (Mitsubishi Chemical Corp.), nebo běžnou sloupcovou chromatografií na reverzní fázi využívající silikagel nebo alkylovaný silikagel (výhodně HPLC). Všechny postupy využívají dále příslušná eluční činidla.

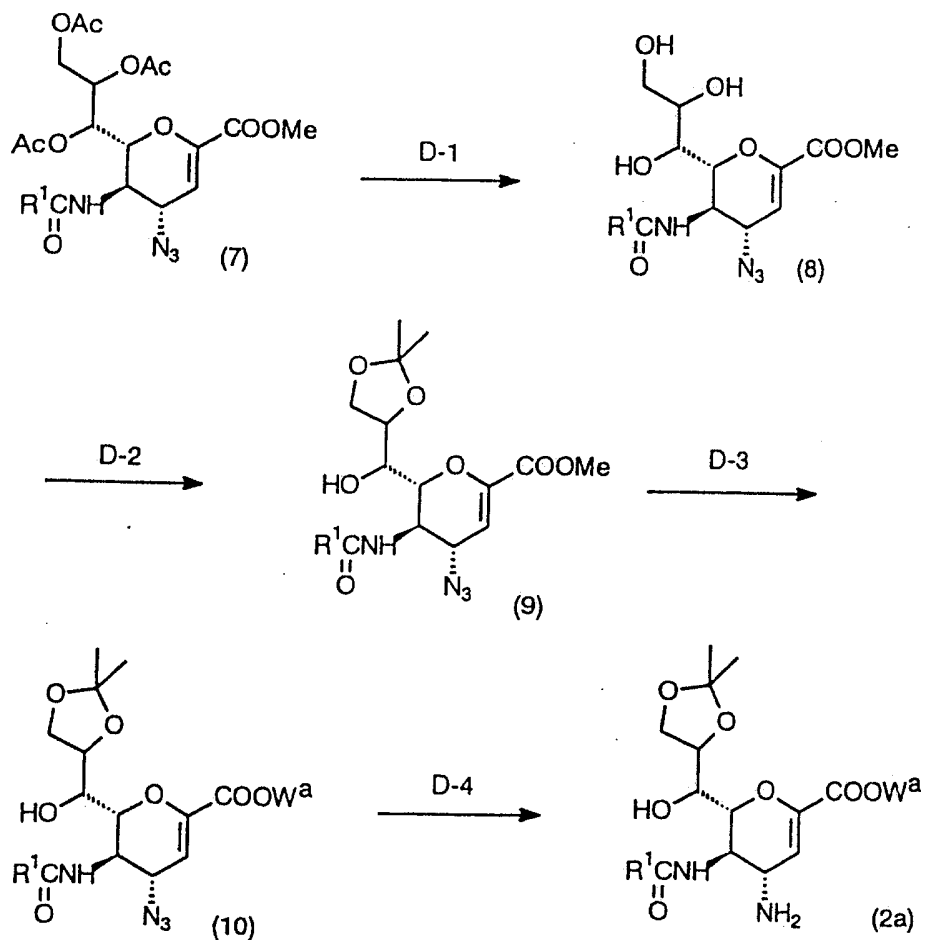
Krok C-2

V kroku C-2 se připraví sloučenina 1 odštěpením t-butoxykarbonylové skupiny ze sloučeniny 6 v inertním systému rozpouštědel.

Krok C-2 se provádí analogicky jako krok A-2.

Dále v případě kde W^a je chránicí skupina karboxylu, se sloučenina 1 připraví odštěpením chránicí skupiny analogicky jako v kroku A-2.

Postup D



Postup D je postup přípravy sloučeniny 2a, výchozí látky pro postupy A a B. Sloučenina 2a se připravuje ze sloučeniny 7 snadno dostupné dále uvedeným postupem.

Krok D-1

V kroku D-1 se připraví sloučenina 8 reakcí sloučeniny 7 s bazí v inertním rozpouštědle.

Volba rozpouštědla nemá žádné zvláštní omezení, pokud rozpouštědlo neovlivňuje negativně průběh reakce a rozpouští do určité míry výchozí materiál. Vhodná rozpouštědla jsou alifatické uhlovodíky jako hexan, heptan, ligroin a petrolether; aromatické uhlovodíky jako benzen, toluen a xylen; halogenované uhlovodíky jako methylenchlorid, chloroform, tetrachlormethan, dichlorethan, chlorbenzen a dichlorbenzen; ethery jako diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan a diethylenglykol dimethylether; a methanol; výhodně halogenované uhlovodíky a methanol.

Volba baze nemá žádné zvláštní omezení, pokud baze neovlivňuje stabilitu jiných funkčních skupin (např. methylester). Vhodnou bazí jsou methoxidy alkalických kovů jako methoxid sodný a draselný.

Reakční teplota se pohybuje v rozmezí -10 až 50 °C, výhodně 10 až 30 °C.

Reakční doba závisí hlavně na reakční teplotě, použitém výchozím materiálu, bazí atd., obvykle se pohybuje v rozmezí 15 min až 10 h, výhodně 1 až 5 h.

Po skončení reakce se reakční směs např. neutralizuje kyselinou chlorovodíkovou v dioxanu, rozpouštědlo oddestiluje za sníženého tlaku a produkt purifikuje sloupcovou chromatografií na silikagelu.

Krok D-2

V kroku D-2 se připraví sloučenina 9 zavedením isopropylidenové skupiny do sloučeniny 8 v inertním rozpouštědle.

Volba rozpouštědla nemá žádné zvláštní omezení, pokud rozpouštědlo neovlivňuje negativně průběh reakce a rozpouští do určité míry výchozí materiál. Vhodná rozpouštědla jsou alifatické uhlovodíky jako hexan, heptan, ligroin a petrolether; aromatické uhlovodíky jako benzen, toluen

a xylen; ethery jako diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan a diethylenglykol dimethylether; ketony jako aceton, methylethylketon, methylisobutylketon, isoforon a cyklohexanon, výhodně ketony (zejména aceton).

Vhodným činidlem je výhodně 2,2-dimethoxypropan za katalýzy např. kyselinou p-toluensulfonovou.

Reakční teplota se pohybuje v rozmezí -10 až 50 °C, výhodně 10 až 30 °C.

Reakční doba závisí hlavně na reakční teplotě, použitém výchozím materiálu atd., obvykle se pohybuje v rozmezí 15 min až 10 h, výhodně 1 až 5 h.

Po skončení reakce se např. do reakční směsi přidá rozpouštědlo nemísitelné s vodou, např. ethylacetát, vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného, produkt se extrahuje do ethylacetátu a rozpouštědlo se oddestiluje. Produkt se purifikuje např. rekrystalizací nebo různými chromatografickými postupy.

Krok D-3

V kroku D-3 se, pokud je to nezbytné 1) nahradí methylová skupina methylesteru jiným esterovým zbytkem, 2) hydrolyzuje methylkarboxylátová část nebo 3) zavede chránicí skupina na karboxyl nebo esterový zbytek po hydrolýze z bodu 2).

(Transesterifikace)

V tomto kroku se připraví sloučenina 10 reakcí sloučeniny 9 s alkoholem za vzniku požadovaného esteru v inertním rozpouštědla a za katalýzy vhodnou bazí.

Volba rozpouštědla nemá žádné zvláštní omezení, pokud rozpouštědlo neovlivňuje negativně průběh reakce a rozpouští do určité míry výchozí materiál. Vhodná rozpouštědla jsou alifatické uhlovodíky jako hexan, heptan, ligroin a petrolether; aromatické uhlovodíky jako benzen, toluen a xylen; halogenované uhlovodíky jako methylenchlorid, chloroform, tetrachlormethan, dichlorethan, chlorbenzen a dichlorbenzen; ethery jako diethylether, diisopropylether,

tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan a diethylenglykol dimethylether; a alkoholy jako methanol, ethanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, t-butanol, isoamylalkohol, diethylenglykol, glycerin, oktanol, cyklohexanol a methylcellosolv. Výhodné je zvolit alkohol, který je současně reakční složkou.

Vhodnou bází jsou organické baze jako pyridin, triethylamin, diethylamin a 4-N,N-dimethylaminopyridin.

Po zakončení reakce se např. reakční směs neutralizuje kyselinou, přidá se rozpouštědlo nemísitelné s vodou např. ethylacetát, požadovaná sloučenina se extrahuje do ethylacetátu, atd. promyje vodou a rozpouštědlo oddestiluje. Produkt se dále purifikuje např. rekrystalizací nebo různými chromatografickými postupy.

(Difenylmethylace)

V tomto kroku se připraví sloučenina 10 reakcí sloučeniny 9 s difenyldiazomethanem v inertním rozpouštědle a za katalýzy Lewisovou kyselinou.

Volba rozpouštědla nemá žádné zvláštní omezení, pokud rozpouštědlo neovlivňuje negativně průběh reakce a rozpouští do určité míry výchozí materiál. Vhodná rozpouštědla jsou alifatické uhlovodíky jako hexan, heptan, ligroin a petrolether; aromatické uhlovodíky jako benzen, toluen a xylen; halogenované uhlovodíky jako methylenchlorid, chloroform, tetrachlormethan, dichlorethan, chlorbenzen a dichlorbenzen; ethery jako diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan a diethylenglykol dimethylether; a alkoholy jako methanol, ethanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, t-butanol, isoamylalkohol, diethylenglykol, glycerin, oktanol, cyklohexanol a methyl cellosolv; výhodnější alkoholy (zejména methanol), halogenované uhlovodíky (dichlormethan) a jejich směsi.

Vhodnou Lewisovou kyselinou je BF_3 -etherát.

Reakční teplota se pohybuje v rozmezí 0 až 50 °C, výhodně laboratorní teplota.

Reakční doba závisí hlavně na použitém výchozím

materiálu, Lewisově kyselině, reakční teplotě a obvykle se pohybuje v rozmezí 10 min až 5 h, výhodně 1 až 3 h.

Po zkončení reakce se např. rozpouštědlo oddestiluje a produkt purifikuje rekrystalizací nebo různými chromatografickými postupy.

(Hydrolýza)

V tomto kroku se připraví sloučenina 10, kde W^a je H, hydrolýzou sloučeniny 9 v inertním rozpouštědle a v přítomnosti baze.

Volba rozpouštědla nemá žádné zvláštní omezení, pokud rozpouštědlo neovlivňuje negativně průběh reakce a rozpouští do určité míry výchozí materiál. Vhodná rozpouštědla jsou aromatické uhlovodíky jako benzen a toluen; ethery jako diethylether a tetrahydrofuran; ketony jako aceton a methylethylketon; voda a směsi uvedených organických rozpouštědel s vodou.

Vhodné baze jsou hydroxidy alkalických kovů jako hydroxid lithný, sodný a draselný; hydrogenuhličitany alkalických kovů jako hydrogenuhličitan sodný a draselný.

Reakční teplota se pohybuje v rozmezí -10 až 50 °C, výhodně 10 až 30 °C.

Reakční doba závisí hlavně na použitém výchozím materiálu, bazi, reakční teplotě a obvykle se pohybuje v rozmezí 15 min až 10 h, výhodně 1 až 5 h.

Po zkončení reakce se např. reakční směs ochladí, mírně okyselí zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, přidá se rozpouštědlo nemísitelné s vodou jako ethylacetát, požadovaná sloučenina se extrahuje do ethylacetátu a rozpouštědlo oddestiluje. Produkt se dále purifikuje např. rekrystalizací nebo různými chromatografickými postupy.

(Zavedení chránicí skupiny nebo esterového zbytku na karboxyl)

V tomto kroku se připraví sloučenina 10 zavedením chránicí skupiny nebo esterového zbytku na karboxyl v poloze 1- sloučeniny 9, kde W^a je H.

Zavedení chránicí skupiny nebo esterového zbytku závisí na typu zbytku nebo skupiny a provádí se obecnými postupy organické syntézy, např. podle postupů popsanych v *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2. vyd., (1991, Green et al.)

Krok D-4

V kroku D-4 se připraví sloučenina 2a redukcí sloučeniny 10 vhodným redukčním činidlem v inertním rozpouštědle.

Volba rozpouštědla nemá žádné zvláštní omezení, pokud rozpouštědlo neovlivňuje negativně průběh reakce a rozpouští do určité míry výchozí materiál. Vhodná rozpouštědla jsou alifatické uhlovodíky jako hexan, heptan, ligroin a petrolether; aromatické uhlovodíky jako benzen, toluen a xylén; ethery jako diethylether, diisopylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan a diethylenglykol dimethylether; alkoholy jako methanol, ethanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, t-butanol, isoamylalkohol, diethylenglykol, glycerin, oktanol, cyklohexanol a methylcellosolv; ketony jako aceton, methylethylketon, methylisobutylketon, isoforon a cyklohexanon; nitrily jako acetonitril a isobutyronitril; amidy jako formamid, N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid, N-methyl-2-pyrrolidon, N-methylpyrrolidinon a hexamethylfosfotriamid; sulfoxidy jako dimethylsulfoxid a sulfolan; alifatické karboxylové kyseliny jako octová; a směsi uvedených organických rozpouštědel s vodou; výhodně alkoholy (zejména methanol), ethery jako tetrahydrofuran a dioxan, alifatické karboxylové kyseliny jako octová a směsi uvedených organických rozpouštědel s vodou.

Jako redukční činidlo je vhodné použít Pd/C, Pt a Raney Ni v přítomnosti [plynného vodíku, Lindlarův katalyzátor (Pd-BaSO₄ nebo Pd-CaCO₃ v kombinaci s octanem olovnatým) je zvláště výhodný.

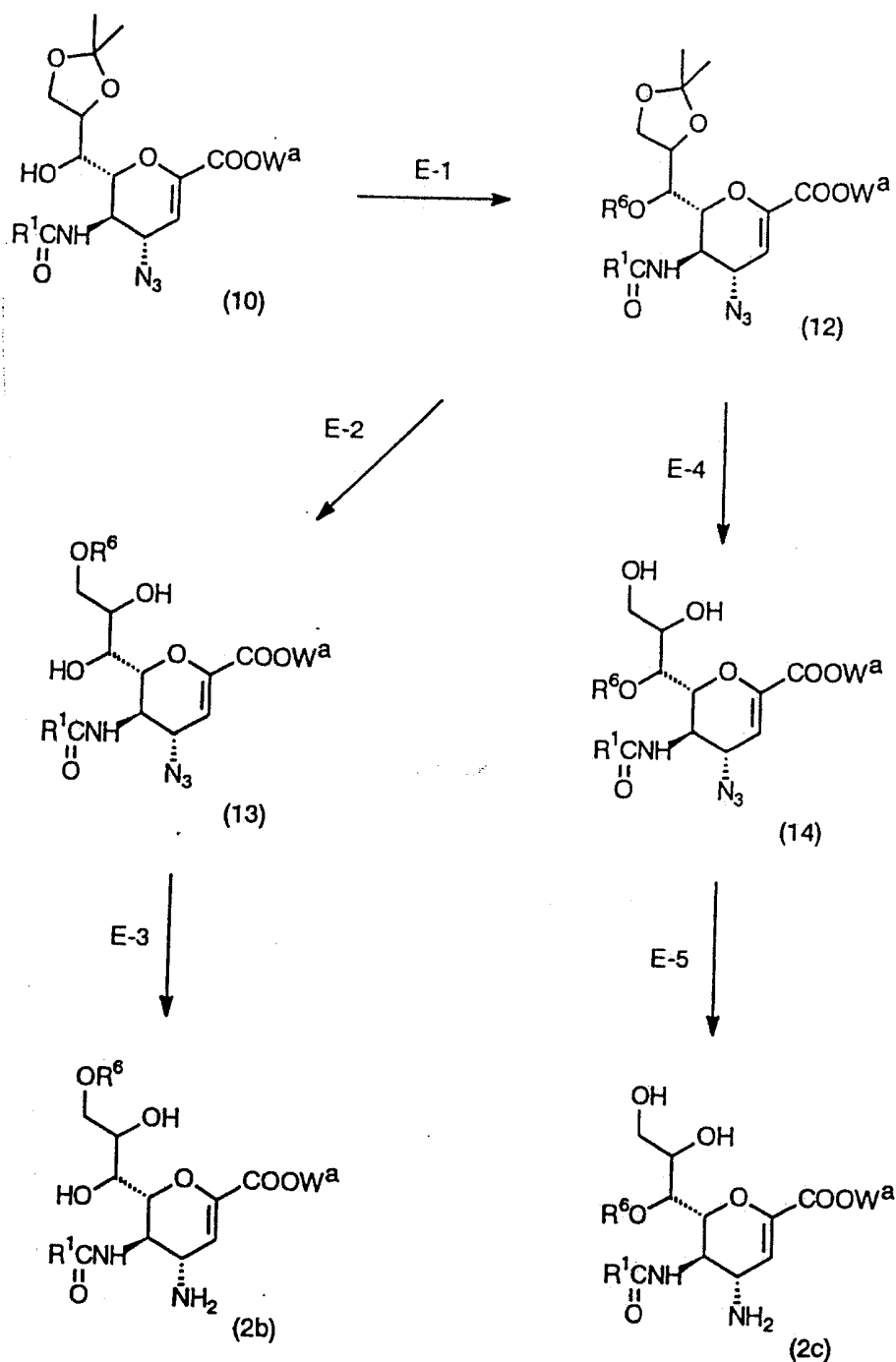
Reakční teplota se pohybuje v rozmezí -10 až 50 °C, 10 až 30 °C.

Reakční doba závisí na použitém výchozím materiálu, bazi, reakční teplotě a obvykle se pohybuje v rozmezí 15 min až

10 h, výhodně 1 až 5 h.

Po zkončení reakce se např. z reakční směsi odfiltruje katalyzátor na sníženého tlaku, rozpouštědlo oddestiluje za sníženého tlaku a produkt případně purifikuje rekrystalizací nebo různými chromatografickými postupy.

Postup E



05.04.99

Postup E je postup přípravy sloučeniny 2b nebo 2c, výchozích látek pro postupy A a B. Sloučenina se připravuje ze sloučeniny 10 snadno dostupné výše uvedeným postupem.

Krok E-1

V kroku E-1 se připraví sloučenina 12 zavedením žádané acylové skupiny do sloučeniny 10 v inertním rozpouštědle.

Tento krok se provádí stejně jako výše popsany krok C-1.

Krok E-2

V kroku E-2 se připraví sloučenina 13 reakcí sloučeniny 12 s činidlem odštěpujícím isopropylidenovou skupinu v inertním rozpouštědle.

Volba rozpouštědla nemá žádné zvláštní omezení, pokud rozpouštědlo neovlivňuje negativně průběh reakce a rozpouští do určité míry výchozí materiál. Vhodná rozpouštědla jsou halogenované uhlovodíky jako methylenchlorid a chloroform.

Vhodným štěpícím činidlem je kyselina, její volba nemá žádné zvláštní omezení, pokud je použita jako katalyzátor. Vhodnými kyselinami jsou Bröenstedovy kyseliny jako anorganické kyseliny, např. chlorovodíková, bromovodíková, sírová, chloristá a organické kyseliny, např. octová, mravenčí, šťavelová, methansulfonová, p-toluensulfonová, trifluoroctová a trifluormethansulfonová; Lewisovy kyseliny, jako chlorid zinečnatý, chlorid cíničitý, chlorid boritý, fluorid boritý a bromid boritý; a kyselé iontoměniče; výhodně organické kyseliny (zejména trifluoroctová).

Reakční teplota se pohybuje v rozmezí -10 až 50 °C, výhodně 10 až 30 °C.

Reakční doba závisí hlavně na reakční teplotě, použitém výchozím materiálu, kyselině, atd., obvykle se pohybuje v rozmezí 15 min až 10 h, výhodně 1 až 5 h.

Po zkončení reakce se např. neutralizuje reakční směs, rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku a produkt se purifikuje sloupcovou chromatografií na silikagelu.

Dále se v tomto kroku převede acylová skupina R⁶ z polohy 7- do polohy 9-.

05.04.99

Krok E-3

V kroku E-3 se připraví výchozí látka 2b redukcí sloučeniny 13 v inertním rozpouštědle.

Tento krok se provádí stejně jako výše popsany krok D-4.

Krok E-4

V kroku E-4 se připraví sloučenina 14 reakcí sloučeniny 12 s činidlem odštěpujícím isopropylidenovou skupinu v inertním rozpouštědle.

Volba rozpouštědla nemá žádné zvláštní omezení, pokud rozpouštědlo neovlivňuje negativně průběh reakce a rozpouští do určité míry výchozí materiál. Vhodným rozpouštědlem je směs kyseliny octové (sloužící rovněž jako katalyzátor) a vody.

Reakční teplota se pohybuje v rozmezí 10 až 70 °C, výhodně 30 až 60 °C.

Reakční doba závisí hlavně na reakční teplotě, použitém výchozím materiálu, kyselině, atd., obvykle se pohybuje v rozmezí 15 min až 24 h, výhodně 10 až 20 h.

Po zakončení reakce se např. rozpouštědlo oddestiluje za sníženého tlaku, odparek zředí rozpouštědlem nemísitelným s vodou např. ethylacetátem a vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, produkt se extrahuje ethylacetátem a rozpouštědlo oddestiluje. Produkt se případně ještě purifikuje sloupcovou chromatografií na silikagelu.

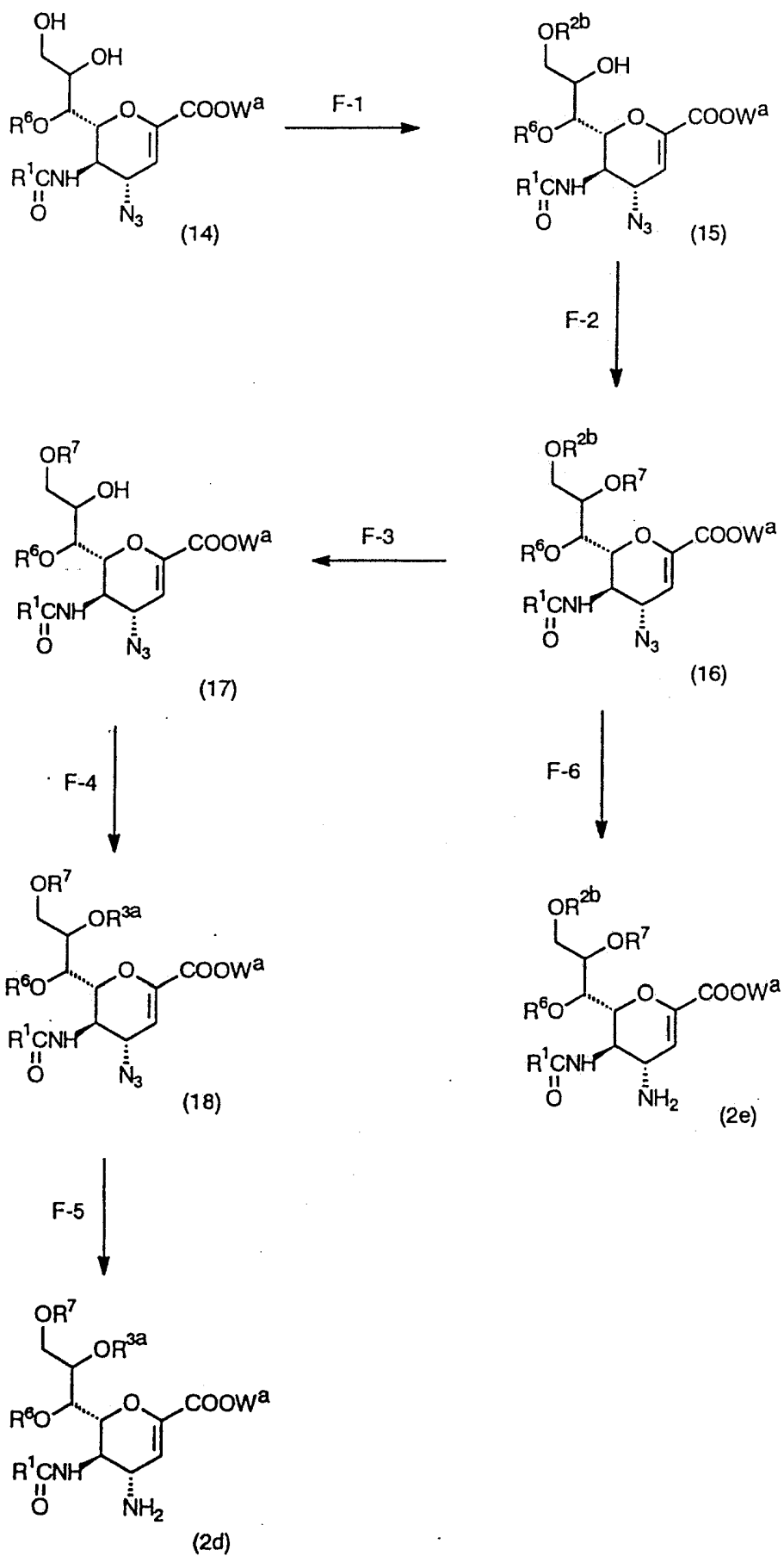
Krok E-5

V kroku E-5 se připraví výchozí látka 2c redukcí sloučeniny 14 v inertním rozpouštědle.

Tento krok se provádí stejně jako výše popsany krok D-4.

06.04.99

Postup F



05.04.99

Postup F je postup přípravy sloučeniny 2b nebo 2c, výchozí látky pro postupy A a B. Sloučenina se připravuje ze sloučeniny 14 snadno dostupné výše uvedeným postupem.

Krok F-1

V kroku F-1 se připraví sloučenina 15 zavedením chránicí skupiny na hydroxyly sloučeniny 14 v inertním rozpouštědle.

Volba chránicí skupiny nemá žádné zvláštní omezení, výhodné jsou t-butyldimethylsilyl a t-butyldifenylsilyl.

Silylace se provádí standartním postupem. Např. reakcí s t-butyldimethylsilylhalogenidem (zejména chloridem) v dimethylformamidu za přítomnosti báze jako je triethylamin a 4-(N,N-dimethylamino)pyridin.

Reakční teplota se pohybuje v rozmezí -10 až 50 °C, výhodně 10 až 40 °C.

Reakční doba závisí na reakční teplotě, použitém výchozím materiálu, bazi, atd., obvykle se pohybuje v rozmezí 15 min až 24 h, výhodně 10 až 20 h.

Po zkončení reakce se např. reakční směs zředí rozpouštědlem nemísitelným s vodou např. ethylacetátem a vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, produkt se extrahuje ethylacetátem a rozpouštědlo oddestiluje. Produkt se případně ještě purifikuje sloupcovou chromatografií na silikagelu.

Krok F-2

V kroku F-2 se připraví sloučenina 16 zavedením žádané acylové skupiny do sloučeniny 15 v inertním rozpouštědle.

Tento krok se provádí stejně jako výše popsany krok C-1.

Krok F-3

V kroku F-3 se připraví sloučenina 17 reakcí sloučeniny 16 s činidlem odštěpujícím chránicí skupiny na hydroxylech (výhodně t-butyldimethylsilyl nebo t-butyldifenylsilyl) v inertním rozpouštědle.

Vhodným rozpouštědlem jsou výhodně alkoholy, methanol

a ethanol, voda a jejich směsi.

Vhodným štěpícím činidlem jsou kyseliny. Volba kyseliny nemá žádné zvláštní omezení, pokud je použita jako katalyzátor. Vhodnými kyselinami jsou Brønstedovy kyseliny jako anorganické kyseliny, např. chlorovodíková, bromovodíková, sírová, chloristá a organické kyseliny, např. octová, mravenčí, šťavelová, methansulfonová, p-toluensulfonová, trifluoroctová a trifluormethansulfonová; Lewisovy kyseliny, jako chlorid zinečnatý, chlorid cíničitý, chlorid boritý, fluorid boritý a bromid boritý; a kyselé iontoměniče; výhodně organické kyseliny (zejména octová a trifluoroctová).

Činidla obsahující fluoridový iont, jako tetrabutylamonium fluorid, jsou rovněž výhodná.

Reakční teplota se pohybuje v rozmezí -10 až 50 °C, výhodně 10 až 30 °C.

Reakční doba závisí hlavně na reakční teplotě, použitém výchozím materiálu, kyselině, atd., obvykle se pohybuje v rozmezí 15 min až 10 h, výhodně 1 až 5 h.

Po zakončení reakce se např. neutralizuje reakční směs, rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku a produkt se purifikuje sloupcovou chromatografií na silikagelu.

Dále se v tomto kroku převede acylová skupina R^7 z polohy 8- do polohy 9-.

Krok F-4

V kroku F-4 se připraví sloučenina 18 buď 1) zavedením chránicí skupiny na hydroxyl v poloze 8- sloučeniny 17, nebo 2) zavedením žádané acylové skupiny.

(Zavedení acylu)

Tento krok se provádí stejně jako krok C-1.

(Zavedení chránicí skupiny)

Vhodnou chránicí skupinou je t-butyldimethylsilyl, zavádí se t-butyldimethylsilyl triflátem v methylenchloridu s lutidinem jako bazí.

Krok F-5

V kroku F-5 se připraví výchozí látka 2d redukcí sloučeniny 18 v inertním rozpouštědle.

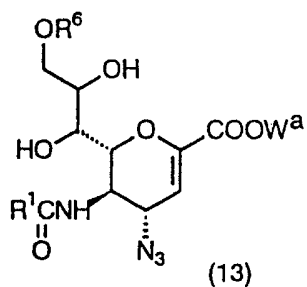
Tento krok se provádí stejně jako výše popsany krok D-4.

Krok F-6

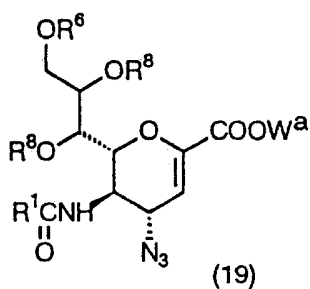
V kroku F-6 se připraví výchozí látka 2e redukcí sloučeniny 16 v inertním rozpouštědle.

Tento krok se provádí stejně jako výše popsany krok D-4.

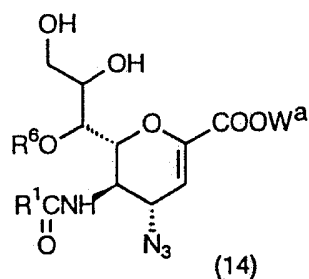
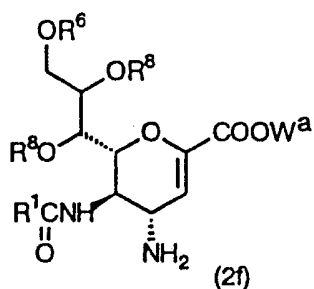
Postup G



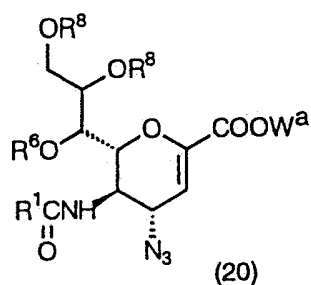
G-1



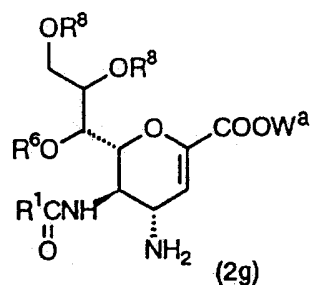
G-2



G-3



G-4



05.04.99

Postup G je postup přípravy sloučeniny 2f nebo 2g, výchozí látky pro postupy A a B. Sloučenina se připravuje ze sloučeniny 13 nebo 14 snadno dostupné výše uvedenými postupy.

Krok G-1

V kroku G-1 se připraví sloučenina 19 zavedením žádané acylové skupiny do sloučeniny 13 v inertním rozpouštědle.

Tento krok se provádí stejně jako výše popsany krok C-1.

Krok G-2

V kroku G-2 se připraví výchozí látka 2f redukcí sloučeniny 19 v inertním rozpouštědle.

Tento krok se provádí stejně jako výše popsany krok D-4.

Krok G-3

V kroku G-3 se připraví sloučenina 20 zavedením žádané acylové skupiny do sloučeniny 14 v inertním rozpouštědle.

Tento krok se provádí stejně jako výše popsany krok C-1.

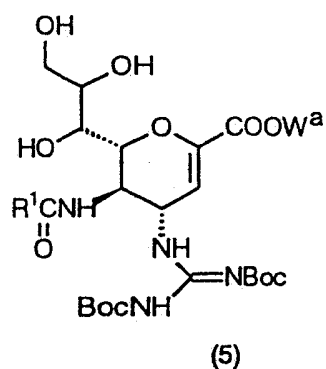
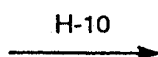
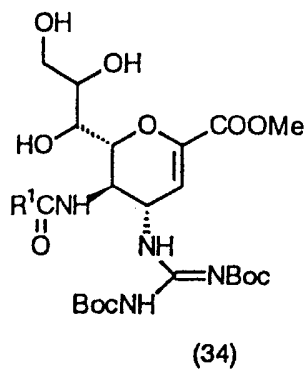
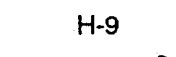
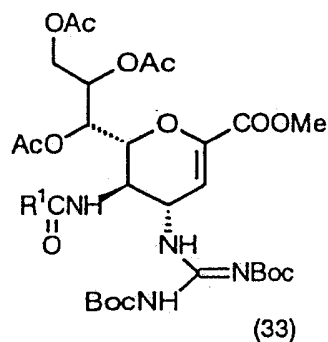
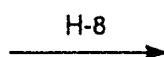
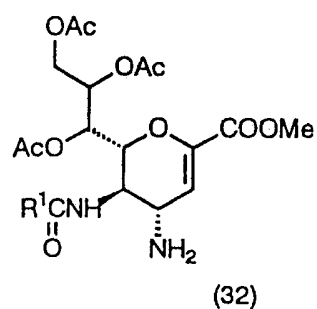
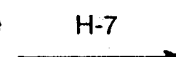
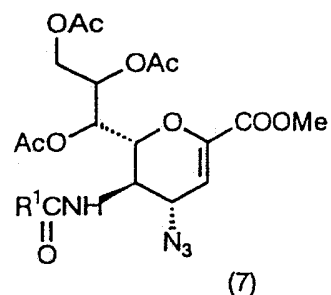
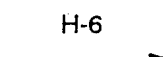
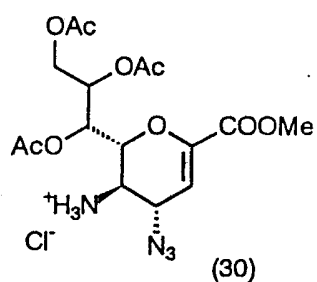
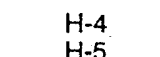
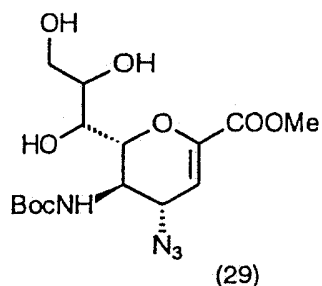
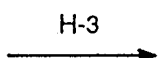
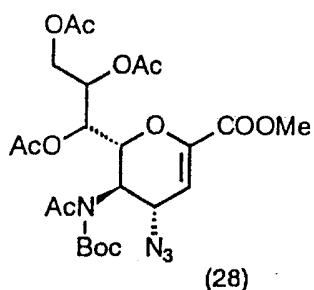
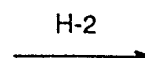
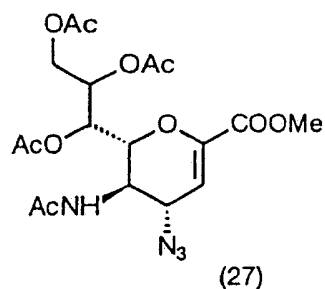
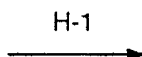
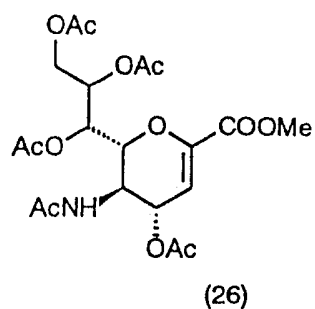
Krok G-4

V kroku G-4 se připraví výchozí látka 2g redukcí sloučeniny 20 v inertním rozpouštědle.

Tento krok se provádí stejně jako výše popsany krok D-4.

08.04.99

Postup H



06.04.99

Postup H je postup přípravy sloučeniny 5, výchozí látky pro postup C. Sloučenina 5 se připravuje ze sloučeniny 26 popsané v *Carbohydrate Research*, 83, 163-169 (1980), nebo WO 95/32 955.

Krok H-1

V kroku H-1 se připraví sloučenina 27 reakcí známé sloučeniny 26 s azidačním činidlem v inertním rozpouštědle.

Volba rozpouštědla nemá žádné zvláštní omezení, pokud rozpouštědlo neovlivňuje negativně průběh reakce a rozpouští do určité míry výchozí materiál. Vhodná rozpouštědla jsou aromatické uhlovodíky jako benzen, toluen a xylene; halogenované uhlovodíky jako methylenchlorid a chloroform; ethery jako diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran, dioxan a dimethoxyethan; a nitrily jako acetonitril a isobutyronitril.

Volba azidačního činidla nemá žádné zvláštní omezení, pokud jde o činidlo běžně používané k azidaci. Výhodná činidla jsou diarylfosfoazidy jako difenylfosfoazid; trialkylsilylazidy jako triethylsilylazid a trimethylsilylazid a azidy alkalických kovů jako azid sodný a draselný, výhodně azid sodný.

Reakční teplota se pohybuje v rozmezí -10 až 50 °C, výhodně 10 až 30 °C.

Reakční doba závisí hlavně na reakční teplotě, použitém výchozím materiálu, atd., obvykle se pohybuje v rozmezí 15 min až 10 h, výhodně 1 až 5 h.

Po zkončení reakce se např. reakční směs neutralizuje roztokem kyseliny chlorovodíkové v dioxanu, rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku a produkt se purifikuje chromatografií na silikagelu.

Krok H-2

V kroku H-2 se připraví sloučenina 28 zavedením t-butoxykarbonylové skupiny do sloučeniny 27 v inertním rozpouštědle.

t-Butoxykarbonylace se provádí reakcí di-t-butyldikarbo-

nátu nebo 2-(t-butoxykarbonyloxyimino)-2-fenylacetonitrilu v inertním rozpouštědle (např. aromatické uhlovodíky jako benzen, toluen a xylén; halogenované uhlovodíky jako methylenchlorid a chloroform; ethery jako diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran a dioxan; a amidy jako dimethylformamid) za přítomnosti baze (např. 4-(N,N-dimethylamino)pyridin).

Po zakončení reakce se např. reakční směs neutralizuje, rozpouštědlo oddestiluje za sníženého tlaku, odparek se zředí rozpouštědlem nemísitelným s vodou jako ethylacetát, produkt se extrahuje ethylacetátem a rozpouštědlo oddestiluje. Produkt se případně ještě purifikuje rekrystalizací nebo různými chromatografickými postupy.

Krok H-3

V kroku H-3 se připraví sloučenina 29 reakcí sloučeniny 28 s bází v inertním rozpouštědle.

Tento krok se provádí stejně jako výše popsáný krok D-1.

Krok H-4

V kroku H-4 se acyluje sloučenina 29 v inertním rozpouštědle. Acylace se provádí standardními postupy pro chránění hydroxylových skupin. Např. lze acetylaci provést 1) reakcí s acetanhydridem v pyridinu nebo 2) reakcí s acetylchloridem (zejména chloridem) v methylenchloridu a v přítomnosti bazického katalyzátoru (např. triethylaminu a 4-N,N-dimethylaminopyridinu).

Po zakončení reakce se např. rozpouštědlo oddestiluje za sníženého tlaku, přidá se rozpouštědlo nemísitelné s vodou jako ethylacetát a vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Produkt se extrahuje do ethylacetátu a rozpouštědlo oddestiluje. Produkt lze dále přečistit rekrystalizací nebo různými chromatografickými postupy.

Krok H-5

V kroku H-5 se připraví sloučenina 30 odštěpením t-butoxykarbonylové skupiny ze sloučeniny připravené v kroku

H-4 vhodným eliminačním činidlem v inertním rozpouštědle.

Eliminace t-butoxykarbonylové skupiny se provádí standartními postupy.

Volba rozpouštědla nemá žádné zvláštní omezení, pokud rozpouštědlo neovlivňuje negativně průběh reakce a rozpouští do určité míry výchozí materiál. Vhodná rozpouštědla jsou alifatické uhlovodíky jako hexan, heptan, ligroin a petrolether; aromatické uhlovodíky jako benzen, toluen a xylen; halogenované uhlovodíky jako methylenchlorid, chloroform, tetrachlormethan, dichlorethan, chlorbenzen a dichlorbenzen; estery jako ethylmravenčan, ethylacetát, propylacetát, butylacetát a diethylkarbonát; ethery jako diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan a diethylenglykol dimethylether; amidy jako formamid, N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid, N-methyl-2-pyrrolidon, N-methylpyrrolidinon a hexamethylfosfotriamid; a sulfoxidy jako dimethylsulfoxid a sulfolan; výhodně halogenované uhlovodíky (zejména methylenchlorid).

Volba činidla nemá žádné zvláštní omezení, pokud jde o běžně používané činidlo k azidaci. Výhodná je kyselina chlorovodíková.

Reakční teplota se pohybuje v rozmezí -10 až $50\text{ }^{\circ}\text{C}$, výhodně 10 až $30\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Reakční doba závisí hlavně na reakční teplotě, použitém výchozím materiálu, atd., obvykle se pohybuje v rozmezí 15 min až 24 h, výhodně 1 až 10 h.

Po zkončení reakce se např. rozpouštědlo oddestiluje za sníženého tlaku, přidá se rozpouštědlo nemísitelné s vodou jako ethylacetát a vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Produkt se extrahuje do ethylacetátu a rozpouštědlo oddestiluje. Produkt lze dále přečistit rekrystalizací nebo různými chromatografickými postupy.

Krok H-6

V kroku H-6 se připraví sloučenina 7 zavedením vhodné acylové skupiny do sloučeniny 30 v inertním rozpouštědle.

Tento krok se provádí stejně jako výše popsany krok C-1.

Krok H-7

V kroku H-7 se připraví sloučenina 32 redukcí sloučeniny 7 v inertním rozpouštědle.

Tento krok se provádí stejně jako výše popsany krok D-4.

Krok H-8

V kroku H-8 se připraví sloučenina 33 reakcí sloučeniny 32 s N,N'-di-t-butoxykarbonylthiomochovinou v inertním rozpouštědle za přítomnosti baze a chloridu rtuťnatého.

Tento krok se provádí stejně jako výše popsany krok A-1.

Krok H-9

V kroku H-9 se připraví sloučenina 34 reakcí sloučeniny 33 s bází v inertním rozpouštědle.

Tento krok se provádí stejně jako výše popsany krok D-1.

Krok H-10

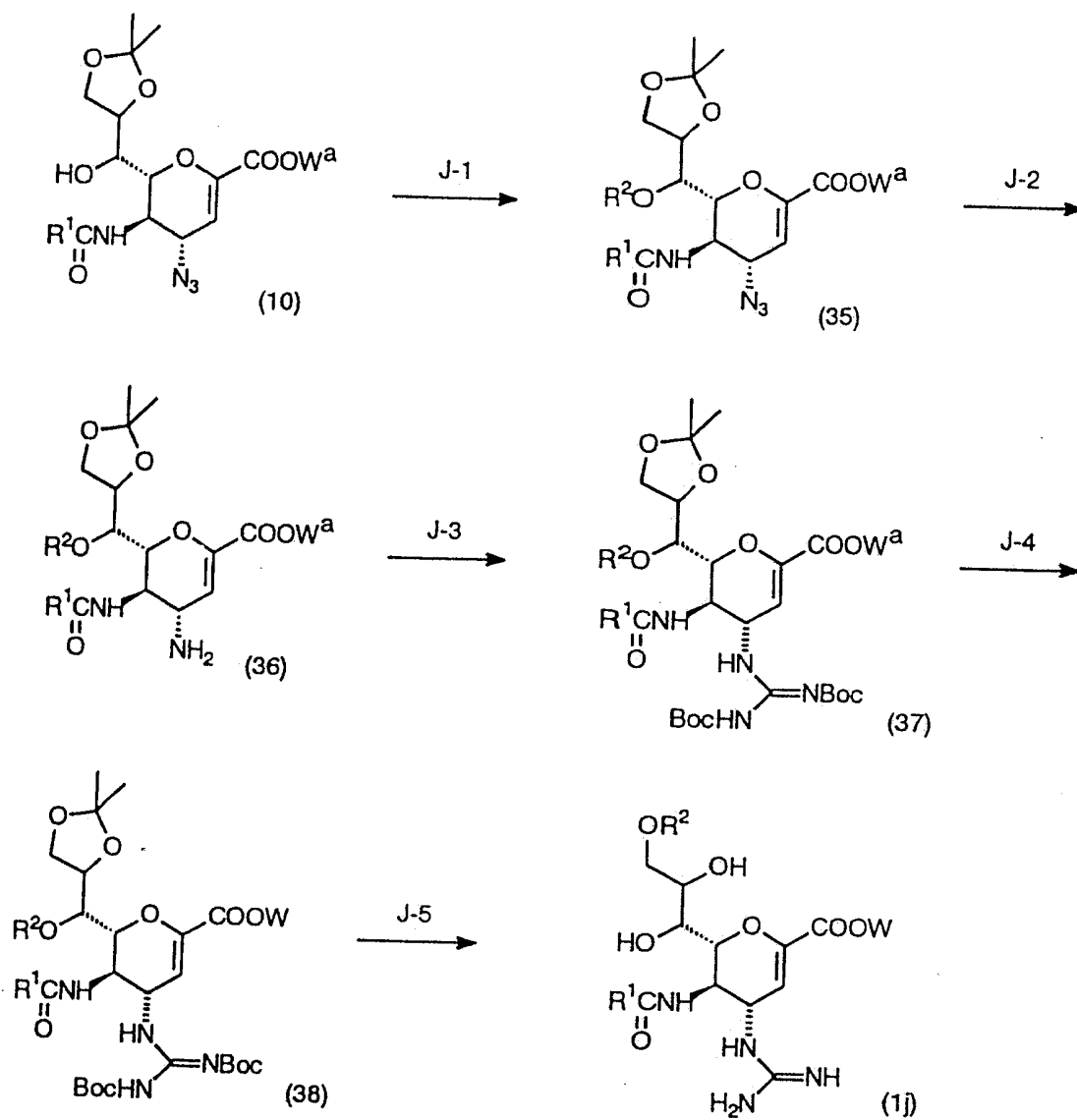
Transesterifikace, hydrolýza, chránění nebo esterifikace

V kroku H-10 se provádí 1) substituce methylu na methylkarboxylátu jiným esterovým zbytkem, 2) hydrolýza methylkarboxylátu nebo 3) zavedení chránicí skupiny na karboxyl nebo esterový zbytek po hydrolýze z bodu 2), dle volby.

Tento krok se provádí stejně jako výše popsany krok D-3.

Sloučeninu 1 předkládaného vynálezu lze připravit i jinými postupy než postupy uvedenými výše. Konkrétně lze připravit předkládanou sloučeninu 1 změněným pořadím kroků v postupech A až H, dle situace. Například lze připravit předkládanou sloučeninu 1 postupem J uvedeným níže, ze sloučeniny 10 získané jako intermediát v postupu D.

Postup J



Krok J-1

Krok J-1 se provádí v případě nutnosti a slouží k přípravě sloučeniny 35 zavedením vhodné acylové skupiny do sloučeniny 10 v inertním rozpouštědle.

Tento krok se provádí stejně jako výše popsany krok C-1.

Krok J-2

V kroku J-2 se připraví sloučenina 36 redukcí sloučeniny 35 v inertním rozpouštědle.

Tento krok se provádí stejně jako výše popsany krok D-4.

Krok J-3

V kroku J-3 se připraví sloučenina 37 reakcí sloučeniny 36 s N,N'-di-t-butoxykarbonylthiomocovinou v inertním rozpouštědle za přítomnosti baze a chloridu rtuťnatého.

Tento krok se provádí stejně jako výše popsany krok A-1.

Krok J-4

Krok J-4 se provádí v případě nutnosti a slouží k přípravě sloučeniny 38 odštěpením chránicí skupiny ze sloučeniny 37.

Způsob eliminace chránicí skupiny závisí na typu chránicí skupiny a lze volit standartní postup, např. postupy popsané v *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2. vyd., (1991, Green et al.).

V případě difenylmethylové chránicí skupiny lze volit katalytickou redukcí a použít kyselinu octovou a trifluorooctovou nebo komplex BF₃.etherát.

V případě benzylové chránicí skupiny na karboxylu lze volit katalytickou redukcí, v případě alkylové chránicí skupiny jako je methyl nebo ethyl se provádí hydrolýza.

Krok J-5

V kroku J-5 se připraví předkládaná sloučenina 1j odštěpením t-butoxykarbonylové skupiny a isopropylidenové skupiny ze sloučeniny 38 v inertním rozpouštědle.

Tento krok se provádí stejně jako výše popsany krok E-2.



Sloučeninu kyseliny neuraminové 1 připravenou výše uvedenými postupy nebo její sůl, lze v případě nutnosti převést na farmaceuticky přijatelnou sůl.

Sloučenina kyseliny neuraminové 1 předkládaného vynálezu podléhá *in vivo* hydrolýze vlivem přítomných hydroláz a vykazuje vynikající inhibiční účinek na replikaci viru a inhibiční účinek na sialidázu. Dále sloučenina kyseliny neuraminové 1 vykazala při podání myším infikovaným virem chřipky lepší terapeutický účinek než Sloučenina A (GG-167) popsaná v dokumentu W091/16320 (Japonská PCT přihláška (Kokai) No. Hei 5-507068. Proto je sloučenina kyseliny neuraminové 1 předkládaného vynálezu použitelná při terapii nebo prevenci (výhodně terapii) virových infekcí (výhodně chřipkových virových infekcí).

Sloučeninu kyseliny neuraminové 1 předkládaného vynálezu lze podávat např. perorálně nebo intranasálně ve formě roztoků jako kapalně přípravky, vodné kapalně přípravky obsahující organické rozpouštědlo, atd., ve formě aerosolu, práškové formě, atd. Kapalně přípravky a kapalně přípravky obsahující organické rozpouštědlo se připravují dobře známými postupy a využívají purifikovanou vodu, farmaceuticky přijatelná organická rozpouštědla (např. ethanol, propylenglykol, PEG 400, atd.) a stabilizátory (paraoxybenzoáty jako methylparaben a propylparaben; alkoholy jako chlorbutanol, benzylalkohol a fenylethylalkohol; benzalkonium chlorid; fenoly jako fenol a kresol; thimerosal, kyselina dehydrooctová, atd.). Aerosoly se připravují dobře známými postupy a využívají jako nosných plynů různé druhy freonů a dusíkatých plynů, a povrchově aktivní činidlo, např. lecitin. Prášky se připravují dobře známými postupy a využívají excipienty (např. organické excipienty jako jsou cukry, např. laktóza, sacharóza, glukóza, mannit a sorbit; škroby např. obilný, bramborový, α -škrob, dextrin a karboxymethylový škrob; cellulózy, např. krystalickou celulózu, nízko-substituovanou hydroxy-

propylcelulózu, hydroxypropylcelulózu, hydroxypropylmethylcelulózu, karboxymethylcelulózu, vápenatou sůl karboxymethylcelulózy a vnitřně zesíťovanou sodnou sůl karboxymethylcelulózy; arabská guma; dextran a Pullulan a anorganické excipienty jako jsou křemičitany, např. lehký křemičitanový anhydrid, syntetický hlinito-křemičitan a hlinito-metakřemičitan hořečnatý; fosforečnany, např. fosforečnan vápenatý; uhličitany, např. uhličitan vápenatý a sírany, např. síran vápenatý), lubrikanty (např. kys. stearová, kovové soli kys. stearové, např. vápenatá a hořečnatá; talek, koloidní oxid křemičitý; vosky jako včelí vosk a spermacet; kys. boritá; kys. adipová; sírany jako síroan sodný; glykol; kys. fumarová; benzoát sodný; DL-leucin; sodná sůl mastné kyseliny; laurylsulfáty jako laurylsulfát sodný a laurylsulfát hořečnatý; kyseliny křemičité např. anhydrid a hydrát; a výše uvedené škroby), stabilizátory (paraoxybenzoáty jako methylparaben a propylparaben; alkoholy jako chlorbutanol, benzylalkohol a fenylethylalkohol; benzalkonium chlorid; fenoly jako fenol a kresol; thimerosal; kys. dehydrooctová a sorbová), korigenty (např. sladidla, octy, parfémové atd. běžné přísady), ředidla, apod.

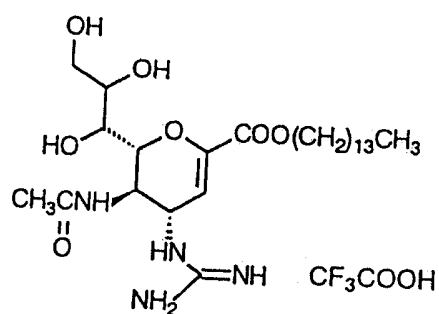
Dávka účinné složky závisí na celkovém stavu onemocnění, věku pacienta, cestě podání atd. Např. v případě roztoků je vhodné podávat účinnou složku v množství 0,1 mg (výhodně 1 mg) až 1000 mg (výhodně 500 mg); v případě prášků je vhodné podávat účinnou složku v množství 0,1 mg (výhodně 1 mg) až 1000 mg (výhodně 500 mg); v případě aerosolů je vhodné podávat účinnou složku v množství 0,1 mg (výhodně 1 mg) až 1000 mg (výhodně 500 mg); jednou nebo několikrát denně, podle stavu onemocnění.

Příklady provedení vynálezu

Dále je vynález podrobněji vysvětlen na Příkladech, Příkladech příprav a Příkladech příprav lékové formy. Uváděné příklady v žádném směru vynález nevymezují.

Příklad 1

Sůl trifluoroctové kyseliny a myristyl 5-acetamido-2,3,4,5-tetradeoxy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranózoátu (E8, sloučenina 88)



i) Methyl 5-acetamido-4-azido-2,3,4,5-tetradeoxy-8,9-O-isopropyliden-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranózoát (E3)

Methyl 5-acetamido-7,8,9-tri-O-acetyl-4-azido-2,3,4,5-tetradeoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranózoát (E1) (syntetizovaný podle Mark von Itzstein *et al.*, Carbohydr. Res., 244, 181-185 (1993) a Carbohydr. Res., 259, 293-299 (1993) (1,3 g; 2,8 mmol) byl rozpuštěn v methanolu (26 ml, 20x objem) při laboratorní teplotě a za stejných podmínek přidáno katalytické množství methoxidu sodného. Směs byla míchána 1 h. Po zkončení reakce byla reakční směs neutralizována, přidán Dowex-50x8 (H^+). Dále byla reakční směs přefiltrována a ionex promyt methanolem. Filtrát byl spojen a oddestilován za sníženého tlaku, odparek byl

chromatografován na sloupci silikagelu (Kieselgel 60, 60 g, ethylacetát:2-propanol:voda = 2:2:1) s výtěžkem 440 mg (100 %) sloučeniny E4 jako bílé pevné látky.

Rf 0,3 (methylenchlorid:methanol = 5:1)

Sloučenina E2 (580 mg; 1,8 mmol) byla rozpuštěna v acetonu (29 ml, 50x objem) při laboratorní teplotě a postupně přidán 2,2-dimethoxypropan (0,7 ml; 5,2 mmol) a DL-10-kamforsulfonová kyselina (42 mg; 0,18 mmol) za chlazení ledem. Reakční směs byla dále a míchána při laboratorní teplotě 1 h. Po zkončení reakce byla reakční směs neutralizována triethylaminem, oddestilována za sníženého tlaku a zbytek chromatografován na sloupci silikagelu (Kieselgel 60, 60 g, benzen:acetonitril = 1:1) s výtěžkem 540 mg (84 %) sloučeniny E3 jako bílé pevné látky.

Rf 0,3 (benzen:acetonitril = 1:1).

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm):

5,97 (1H, d, J=2,4 Hz), 5,63 (1H, d, J=7,1 Hz), 4,36 (1H, ddd, J=7,9; 6,4; 4,8 Hz), 4,30-4,00 (6H, m), 3,81 (3H, s), 3,57 (1H, dd, J=7,9; 5,3 Hz), 2,12 (3H, s), 1,40 (3H, s), 1,36 (3H, s);

[α]_D²⁴ = +122,4° (c=1,0; CHCl₃).

ii) 5-Acetamido-4-azido-2,3,4,5-tetradeoxy-8,9-O-isopropyliden-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranózoát (E4)

Sloučenina E3 (460 mg; 1,2 mmol) byla rozpuštěna v methanolu (24 ml, 30x objem) při laboratorní teplotě a postupně přidán 1 M hydroxid sodný (2,9 ml; 1,4 mmol) při laboratorní teplotě. Směs byla míchána při laboratorní teplotě 1 h. Po zkončení reakce byla reakční směs neutralizována, přidán Dowex-50W. Dále byla reakční směs přefiltrována a ionex promyt vodou. Filtrát byl spojen a oddestilován za sníženého tlaku, odparek byl chromatografován na sloupci silikagelu (Kieselgel 60, 60 g, ethylacetát:2-propanol:voda = 2:2:1) s výtěžkem 440 mg (100 %) sloučeniny E4 jako bílé pevné látky.

Rf 0,25 (ethylacetát:2-propanol:voda = 5:2:1)

¹H-NMR (270 MHz, CD₃OD, TMS) δ (ppm):

5,72 (1H, d, $J=2,1$ Hz), 4,37 (1H, dt, $J=8,8$; 5,5 Hz), 4,27 (1H, dd, $J=6,9$; 1,4 Hz), 4,20-4,04 (3H, m), 4,00 (1H, dd, $J=8,8$; 5,0 Hz), 3,54 (1H, d, $J=8,8$ Hz), 2,03 (3H, s), 1,37 (3H, s), 1,32 (3H, s);

$[\alpha]_D^{24} = +43,4^\circ$ ($c=0,53$; MeOH).

iii) Myristyl 5-acetamido-4-azido-2,3,4,5-tetradecoxy-8,9-O-isopropyliden-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranózoát (E5)

Sloučenina E4 (460 mg; 1,2 mmol), myristylalkohol (530 mg; 2,5 mmol) a 2-brom-1-ethylpyridinium tetrafluorborát (510 mg; 1,9 mmol) byly rozpuštěny ve formamidu (22 ml, 50x objem). Postupně byl přidán tri-n-butylamin (0,9 ml; 3,4 mmol) a směs byla míchána na olejové lázni při 50 °C, 6 h. Reakční směs byla zředěna ethylacetátem a nasyceným solným roztokem, vodná fáze extrahována ethylacetátem. Organická fáze byla sušena síranem hořečnatým, přefiltrována a rozpouštědla odpařena za sníženého tlaku. Odparek byl chromatografován na sloupci silikagelu (Kieselgel 60, 100 g, benzen:ethylacetát = 1:1) s výtěžkem 190 mg (28 %) titulní sloučeniny E5 jako bílé pevné látky.

R_f 0,4 (benzen:ethylacetát = 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm):

5,95 (1H, d, $J=2,4$ Hz), 5,60 (1H, d, $J=7,0$ Hz), 4,36 (1H, dt, $J=7,7$; 5,7 Hz), 4,30-4,00 (8H, m), 3,58 (1H, d, $J=7,7$ Hz), 2,12 (3H, s), 1,69 (2H, kvintet, $J=6,3$ Hz), 1,40 (3H, s), 1,35 (3H, s), 1,26 (22H, bs), 0,88 (3H, t, $J=6,3$ Hz);

$[\alpha]_D^{24} = +84,3^\circ$ ($c=0,54$; CHCl_3).

iv) Myristyl 5-acetamido-4-amino-2,3,4,5-tetradecoxy-8,9-O-isopropyliden-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranózoát (E6)

Sloučenina E5 (134 mg; 0,24 mmol) byla rozpuštěna v ethanolu (6,7 ml, 50x objem) při laboratorní teplotě. Postupně byl přidán Lindlarův katalyzátor (47 mg; 0,35x objem) při laboratorní teplotě a směs byla míchána při laboratorní teplotě ve vodíkové atmosféře (100 kPa) 2 h. Po zkončení

05.04.99

reakce byla reakční směs přefiltrována filtrační zbytek promyt ethanolem. Filtrát byl oddestilován za sníženého tlaku. Odparek byl chromatografován na sloupci silikagelu (Kieselgel 60, 60 g, ethylacetát:2-propanol:voda = 5:2:1) s výtěžkem 110 mg (88 %) titulní sloučeniny E6 jako bílé pevné látky.

Rf 0,28 (ethylacetát:2-propanol:voda = 8:2:1)

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD , TMS) δ (ppm):

5,93 (1H, d, $J=2,6$ Hz), 4,31 (1H, kvintet, $J=6,9$ Hz), 4,23-3,93 (5H, m), 3,88 (1H, t, $J=9,0$ Hz), 3,67-3,50 (2H, m), 2,05 (3H, s), 1,68 (2H, kvintet, $J=8,1$ Hz), 1,37 (3H, s), 1,33 (3H, s), 1,27 (22H, bs), 0,88 (3H, t, $J=8,1$ Hz);

v) Myristyl 5-acetamido-4-(N,N'-bis-t-butoxykarbonyl)guanidino-2,3,4,5-tetradecoxy-8,9-O-isopropyliden-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranózoát (E7)

Sloučenina E6 (110 mg; 0,21 mmol), N,N'-bis-t-butoxykarbonylthiomochovina (72 mg; 0,26 mmol) a triethylamin (0,8 ml; 0,57 mmol) byly rozpuštěny v dimethylformamidu (22 ml, 50x objem) při laboratorní teplotě. Postupně byl přidán chlorid rtuťnatý (70,5 mg; 0,26 mmol) za chlazení ledem. Směs byla míchána při laboratorní teplotě 2 h. Reakční směs byla zředěna ethylacetátem a přefiltrována přes Celit, filtr promyt ethylacetátem. Filtrát byl promyt nasyceným solným roztokem, vodná fáze extrahována ethylacetátem. Organická fáze byla sušena síranem hořečnatým, přefiltrována a rozpouštědla odpařena za sníženého tlaku. Odparek byl chromatografován na sloupci silikagelu (Kieselgel 60, 100 g, hexan:ethylacetát = 3:2) s výtěžkem 120 mg (71 %) titulní sloučeniny E7 jako bílé pevné látky.

Rf 0,4 (hexan:ethylacetát = 3:2)

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm):

11,4 (1H, s), 8,63 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 7,99 (1H, d, $J=4,8$ Hz), 5,78 (1H, d, $J=2,4$ Hz), 5,32 (1H, d, $J=4,4$ Hz), 5,14 (1H, tt, $J=7,8$; 1,6 Hz), 4,40 (1H, dt, $J=10,6$, 4,8 Hz), 4,33-3,90 (6H, m), 3,52 (1H, dd, $J=8,7$; 3,9 Hz), 2,02 (3H, s), 1,64 (2H, m), 1,52 (9H, s), 1,49 (9H, s), 1,43 (3H, s), 1,36 (3H, s), 1,26 (22H, bs), 0,88 (3H, t, $J=6,7$ Hz);

$[\alpha]_D^{24} = -20,9^\circ$ ($c=0,58$; CHCl_3).

vi) Sůl trifluoroctové kyseliny a myristyl 5-acetamido-2,3,4,5-tetradecoxy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranózoátu (E8)

Sloučenina E7 (84 mg; 0,11 mmol) byla rozpuštěna v methylenchloridu (4,7 ml, 50x objem) při laboratorní teplotě. Postupně byla přidána kyselina trifluoroctová (0,85 ml; 10x objem) při laboratorní teplotě. Směs byla míchána při laboratorní teplotě 22 h. Po zkončení reakce byla reakční směs odpařena za sníženého tlaku. Odparek byl chromatografován na sloupci silikagelu (Kieselgel 60, 15 g, ethylacetát:2-propanol:voda = 8:2:1) s výtěžkem 82 mg (88 %) titulní sloučeniny E8 jako bílé pevné látky.

Rf 0,6 (ethylacetát:2-propanol:voda = 8:2:1)

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm):

5,83 (1H, d, $J=2,7$ Hz), 4,44 (1H, dd, $J=9,0$; 2,7 Hz), 4,38 (1H, dd, $J=9,0$; <1 Hz), 4,18 (2H, t, $J=6,2$ Hz), 4,17 (1H, t, $J=9,0$ Hz), 3,90-3,74 (2H, m), 3,68 (1H, dd, $J=12,0$; 4,5 Hz), 3,65 (1H, d, $J=9,0$ Hz), 1,99 (3H, s), 1,67 (2H, kvintet, $J=6,2$ Hz), 1,26 (24H, bs), 0,87 (3H, t, $J=6,2$ Hz);

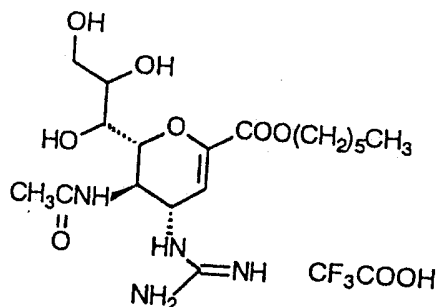
FAB-MS (positive): 529 ($\text{M}+\text{H}^+$);

HR-MS vypočteno pro $\text{C}_{26}\text{H}_{49}\text{N}_4\text{O}_7$: 529,3597,

nalezeno : 529,3605 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Příklad 2

Sůl trifluoroctové kyseliny a hexyl 5-acetamido-2,3,4,5-tetradeoxy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranózoátu (E12, sloučenina 87)



i) Hexyl 5-acetamido-4-azido-2,3,4,5-tetradeoxy-8,9-O-isopropyliden-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranózoát (E9)

Sloučenina E4 (940 mg; 2,6 mmol), 1-hexanol (0,66 g; 5,3 mmol) a 2-brom-1-ethylpyridinium tetrafluorborát (1,1 g; 4,0 mmol) byly rozpuštěny v dimethylformamidu (47 ml, 50x objem) při laboratorní teplotě. Postupně byl přidán tri-n-butylamin (1,9 ml; 8,0 mmol) a směs byla míchána na olejové lázni při 50 °C, 6 h. Reakční směs byla zředěna ethylacetátem a nasyceným solným roztokem, vodná fáze extrahována ethylacetátem. Organická fáze byla sušena síranem hořečnatým, přefiltrována a rozpouštědla odpařena za sníženého tlaku. Odparek byl chromatografován na sloupci silikagelu (Kieselgel 60, 150 g, benzen:acetonitril = 2:1) s výtěžkem 560 mg (44 %) titulní sloučeniny E9 jako nahnědlé pevné látky.

R_f 0,43 (benzen:acetonitril = 2:1)

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm):

6,53 (1H, d, J=6,9 Hz), 5,92 (1H, d, J=2,5 Hz), 4,48 (1H, bs), 4,41-4,29 (2H, m), 4,24-4,00 (7H, m), 3,63 (1H, bd, J=7,3 Hz), 1,7 (2H, kvintet, J=6,5 Hz), 1,40 (3H, s), 1,35 (9H, bs), 1,30 (3H, s), 0,89 (3H, t, J=6,5 Hz);

[α]_D²⁴ = +8° (c=0,4; CHCl₃).

ii) Hexyl 5-acetamido-4-(N,N'-bis-t-butoxykarbonyl)guanidino-2,3,4,5-tetradeoxy-8,9-O-isopropyliden-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranózoát (E11)

Sloučenina E9 (533 mg; 1,1 mmol) byla rozpuštěna v ethanolu (25 ml, 50x objem) při laboratorní teplotě. Postupně byl přidán Lindlarův katalyzátor (190 mg; 0,35x objem) při laboratorní teplotě a směs byla míchána při laboratorní teplotě ve vodíkové atmosféře (100 kPa) 2,5 h. Po zakončení reakce byla reakční směs přefiltrována filtrační zbytek promyt ethanolem. Filtrát byl oddestilován za sníženého tlaku. Odparek byl chromatografován na sloupci silikagelu (Kieselgel 60, 50 g, ethylacetát:2-propanol:voda = 5:2:1) s výtěžkem 303 mg (60 %) titulní sloučeniny E10 jako nahnědlé pevné pěny.

Rf 0,44 (ethylacetát:2-propanol:voda = 5:2:1)

Sloučenina E10 (290 mg; 0,63 mmol), N,N'-bis-t-butoxykarbonylthiomochovina (210 mg; 0,75 mmol) a triethylamin (0,22 ml; 1,6 mmol) byly rozpuštěny v dimethylformamidu (15 ml, 50x objem) při laboratorní teplotě. Postupně byl přidán chlorid rtuťnatý (220 mg; 0,8 mmol) za chlazení ledem. Směs byla míchána při laboratorní teplotě 2 h. Reakční směs byla zředěna ethylacetátem a přefiltrována přes Celit, filtr promyt ethylacetátem. Filtrát byl promyt nasyceným solným roztokem, vodná fáze extrahována ethylacetátem. Organická fáze byla sušena síranem hořečnatým, přefiltrována a rozpouštědla odpařena za sníženého tlaku. Odparek byl chromatografován na sloupci silikagelu (Kieselgel 60, 75 g, hexan:ethylacetát = 1:1) s výtěžkem 273 mg (66 %) titulní sloučeniny E11 jako bílé pevné látky.

Rf 0,38 (benzen:ethylacetát = 5:1)

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm):

11,4 (1H, s), 8,64 (1H, d, $J=7,7$ Hz), 7,99 (1H, d, $J=4,7$ Hz), 5,78 (1H, d, $J=2,4$ Hz), 5,33 (1H, d, $J=4,4$ Hz), 5,14 (1H, tt, $J=7,9$; <1 Hz), 4,40 (1H, dt, $J=7,8$, 5,7 Hz), 4,23-3,90 (7H, m), 3,51 (1H, dd, $J=8,2$; 4,5 Hz), 2,01 (3H, s), 1,68 (2H, kvintet, $J=6,4$), 1,51 (9H, s), 1,49 (9H, s), 1,43

(3H, s), 1,36 (3H, s), 1,35-1,20 (6H, m), 0,89 (3H, t, $J=6,4$ Hz);

$[\alpha]_D^{24} = -22,0^\circ$ ($c=0,5$; CHCl_3).

iii) Sůl trifluoroctové kyseliny a hexyl 5-acetamido-2,3,4,5-tetradexy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranózoátu (E12)

Sloučenina E11 (158 mg; 0,24 mmol) byla rozpuštěna v methylenchloridu (8,0 ml, 50x objem) při laboratorní teplotě. Postupně byla přidána kyselina trifluoroctová (1,6 ml; 10x objem) při laboratorní teplotě. Směs byla míchána při laboratorní teplotě 18 h. Po zkončení reakce byla reakční směs odpařena za sníženého tlaku. Odparek byl chromatografován na sloupci silikagelu (Kieselgel 60, 15 g, ethylacetát:2-propanol:voda = 5:2:1) s výtěžkem 155 mg (100 %) titulní sloučeniny E12 jako bílé pevné látky.

Rf 0,8 (ethylacetát:2-propanol:voda = 5:2:1)

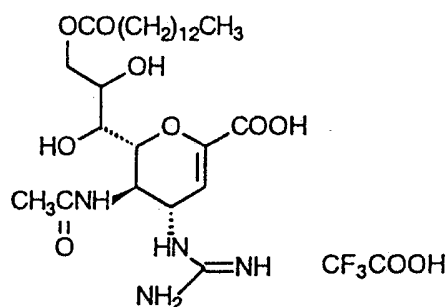
$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm):

5,94 (1H, d, $J=2,4$ Hz), 4,46 (1H, dd, $J=9,3$; 2,4 Hz), 4,38 (1H, dd, $J=10,4$; 1,3 Hz), 4,20 (2H, t, $J=9,3$ Hz), 4,20 (2H, t, $J=6,2$ Hz), 3,91-3,76 (2H, m), 3,66 (1H, bd, $J=9,3$ Hz), 3,61 (1H, dd, $J=12,5$; 6,3 Hz), 1,97 (3H, s), 1,63 (2H, kvintet, $J=6,3$ Hz), 1,40-1,10 (6H, m), 0,80 (3H, t, $J=6,3$ Hz);

$[\alpha]_D^{24} = +18,1^\circ$ ($c=0,48$; CHCl_3).

Příklad 3

Sůl trifluorooctové kyseliny a 5-acetamido-2,3,4,5-tetradeoxy-4-guanidino-9-O-myristoyl-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranózové kyseliny (E17, sloučenina 41)



i) Methyl 5-acetamido-4-azido-2,3,4,5-tetradeoxy-8,9-O-isopropyliden-7-O-myristoyl-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranózoát (E13)

Sloučenina E3 (61 mg; 0,16 mmol) byla rozpuštěna v methylenchloridu (3,0 ml, 50x objem) při laboratorní teplotě. Postupně byl přidán myristoyl chlorid (0,54 ml; 0,2 mmol) a 4-dimethylaminopyridin (24,1 mg; 0,2 mmol) za chlazení ledem. Směs byla míchána při laboratorní teplotě 30 min. Dále byl přidán triethylamin (0,028 ml; 0,2 mmol) při laboratorní teplotě a směs byla míchána 6 h. Po zakončení reakce byla reakční směs byla zředěna methanolem a míchána ještě 30 min. Dále byl přidán ethylacetát a nasycený solný roztok. Organická fáze byla sušena síranem hořečnatým, přefiltrována a rozpouštědla odpařena za sníženého tlaku. Odparek byl chromatografován na sloupci silikagelu (Kieselgel 60, 15 g, benzen:ethylacetát = 1:1) s výtěžkem 70 mg (74 %) titulní sloučeniny E13 jako bezbarvého transparentního syrupu.

Rf 0,42 (benzen:ethylacetát = 2:1)

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm):

5,95 (1H, d, $J=2,7$ Hz), 5,88 (1H, d, $J=7,9$ Hz), 5,35

(1H, dd, $J=6,0$; 1,8 Hz), 4,80 (1H, dd, $J=9,1$, 2,7 Hz), 4,71 (1H, dd, $J=9,1$; 2,7 Hz), 4,39 (1H, q, $J=6,0$ Hz), 4,14 (1H, dd, $J=8,8$; 6,0 Hz), 3,95 (1H, dd, $J=8,8$; 6,0 Hz), 3,81 (3H, s), 3,45 (1H, ddd, $J=10,5$; 9,1; 7,9 Hz), 2,41 (1H, t, $J=7,5$ Hz), 2,39 (1H, t, $J=7,5$ Hz), 2,02 (3H, s), 1,63 (2H, kvintet, $J=7,5$ Hz), 1,37 (3H, s), 1,35 (3H, s), 1,26 (20H, s), 0,88 (3H, t, $J=7,5$ Hz).

ii) Methyl 5-acetamido-4-amino-2,3,4,5-tetradecoxy-8,9-O-isopropyliden-7-O-myristoyl-D-glycero-D-galakto-non-2-eno-pyranózoát (E14)

Sloučenina E13 (70 mg; 0,12 mmol) byla rozpuštěna v ethanolu (3,5 ml, 50x objem) při laboratorní teplotě. Postupně byl přidán Lindlarův katalyzátor (25 mg; 0,35x objem) při laboratorní teplotě a směs byla míchána při laboratorní teplotě ve vodíkové atmosféře (100 kPa) 1,5 h. Po zkončení reakce byla reakční směs přefiltrována filtrační zbytek promyt ethanolem. Filtrát byl oddestilován za sníženého tlaku. Odparek byl chromatografován na sloupci silikagelu (Kieselgel 60, 15 g, ethylacetát:2-propanol:voda = 5:2:1) s výtěžkem 57 mg (84 %) titulní sloučeniny E14 jako bílé pevné látky.

Rf 0,49 (methylenchlorid: methanol = 10:1);

5,94 (1H, d, $J=2,4$ Hz), 5,42 (1H, dd, $J=4,7$; 1,8 Hz), 4,39 (1H, dt, $J=7,1$; 6,0 Hz), 4,18 (1H, dd, $J=9,5$; 1,6 Hz), 4,14 (1H, dd, $J=8,7$; 6,4 Hz), 3,93 (1H, dd, $J=8,7$; 6,4 Hz), 3,87 (1H, t, $J=9,5$), 3,78 (3H, s), 3,44 (1H, dd, $J=9,5$; 2,4 Hz), 2,35 (2H, q, $J=7,3$ Hz), 1,94 (3H, s), 1,60 (2H, kvintet, $J=7,3$ Hz), 1,32 (3H, s), 1,27 (20H, s), 0,88 (3H, t, $J=7,3$ Hz).

iii) Methyl 5-acetamido-4-(N,N'-bis-t-butoxykarbonyl)guanidino-2,3,4,5-tetradecoxy-8,9-O-isopropyliden-7-O-myristoyl-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranózoát (E15)

Sloučenina E14 (57 mg; 0,1 mmol), N,N'-bis-t-butoxykarbonylthiomocovina (34 mg; 0,12 mmol) a triethylamin (0,035 ml; 0,25 mmol) byly rozpuštěny v dimethylformamidu (28 ml, 50x objem) při laboratorní teplotě. Postupně byl

přidán chlorid rtuťnatý (35 mg; 0,13 mmol) za chlazení ledem. Směs byla míchána při laboratorní teplotě 2 h. Reakční směs byla zředěna ethylacetátem a přefiltrována přes Celit, filtr promyt ethylacetátem. Filtrát byl promyt nasyceným solným roztokem, vodná fáze extrahována ethylacetátem. Organická fáze byla sušena síranem hořečnatým, přefiltrována a rozpouštědla odpařena za sníženého tlaku. Odparek byl chromatografován na sloupci silikagelu (Kieselgel 60, 15 g, hexan:ethylacetát = 2:1) s výtěžkem 75 mg (100 %) titulní sloučeniny E15 jako bezbarvého transparentního syrupu.

Rf 0,33 (hexan:ethylacetát = 2:1)

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm):

11,4 (1H, s), 8,64 (1H, d, $J=8,7$ Hz), 6,06 (1H, d, $J=8,7$ Hz), 5,88 (1H, d, $J=2,4$ Hz), 5,37 (1H, dd, $J=6,4$; 1,5 Hz), 5,15 (1H, dt, $J=8,7$; 2,4 Hz), 4,38 (1H, q, $J=6,4$ Hz), 4,28 (1H, dd, $J=8,7$; 1,5 Hz), 4,23 (1H, t, $J=8,7$ Hz), 4,10 (1H, dd, $J=9,6$; 6,4 Hz), 3,95 (1H, dd, $J=9,6$; 6,4 Hz), 3,80 (3H, s), 2,453 (1H, dt, $J=16,0$; 7,5 Hz), 2,33 (1H, dt, $J=16,0$; 7,5 Hz), 1,87 (3H, s), 1,61 (2H, kvintet, $J=7,5$), 1,49 (9H, s), 1,48 (9H, s), 1,38 (3H, s), 1,35 (3H, s), 1,25 (20H, bs), 0,88 (3H, t, $J=7,5$ Hz).

iv) 5-Acetamido-4-(N,N'-bis-t-butoxykarbonyl)guanidino-2,3,4,5-tetradeoxy-8,9-O-isopropyliden-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranózoát (E16)

Sloučenina E15 (51 mg; 0,07 mmol) byla rozpuštěna ve směsi methanolu (2 ml, 40x objem) a vody (0,5 ml, 10x objem) a byl přidán hydroxid lithný (3,3 mg; 0,078 mmol) při laboratorní teplotě. Směs byla míchána při laboratorní teplotě 8 h. Po zkončení reakce byla reakční směs neutralizována, přidán Dowex-50W. Dále byla reakční směs přefiltrována a ionex promyt methanolem. Filtrát byl spojen a oddestilován za sníženého tlaku, odparek byl chromatografován na sloupci silikagelu (Kieselgel 60, 60 g, ethylacetát:2-propanol:voda = 10:2:1) s výtěžkem 33 mg (66 %) sloučeniny E16 jako bílé pevné látky.

Rf 0,45 (methylenchlorid:methanol = 10:1);

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD , TMS) δ (ppm):

11,4 (1H, s), 8,48 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 6,31 (1H, tupý s), 5,90 (1H, bs), 5,30 (1H, bs), 5,10 (1H, bs), 4,60-3,30 (7H, m), 2,48 (1H, dt, $J=13,5$; 6,5 Hz), 2,32 (1H, dt, $J=13,5$; 6,5 Hz), 1,88 (3H, s), 1,60 (2H, kvintet, $J=6,5$), 1,48 (18H, s), 1,39 (3H, s), 1,37 (3H, s), 1,25 (20H, bs), 0,88 (3H, t, $J=6,5$ Hz).

v) Sůl trifluoroctové kyseliny a 5-acetamido-2,3,4,5-tetradeoxy-4-guanidino-9-O-myristoyl-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranózové kyseliny (E17)

Sloučenina E16 (33 mg; 0,046 mmol) byla rozpuštěna v methylenchloridu (1,6 ml, 50x objem) při laboratorní teplotě. Postupně byla přidána kyselina trifluoroctová (0,6 ml; 10x objem) při laboratorní teplotě. Směs byla míchána při laboratorní teplotě 22 h. Po zkončení reakce byla reakční směs odpařena za sníženého tlaku. Odparek byl chromatografován na sloupci silikagelu (Kieselgel 60, 5 g, 2-propanol:voda = 5:1) s výtěžkem 30 mg (84 %) titulní sloučeniny E17 jako nažloutlé pevné látky.

Rf 0,4 (2-propanol:voda = 5:1)

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm):

5,63 (1H, d, $J=2,3$ Hz), 4,49 (1H, dd, $J=9,3$; 2,3 Hz), 4,39 (1H, d, $J=10,6$ Hz), 4,25-4,00 (4H, m), 3,77 (1H, d, $J=9,3$ Hz), 2,36 (2H, t, $J=7,4$ Hz), 1,92 (3H, s), 1,70-1,50 (2H, bs), 0,90 (3H, t, $J=7,4$ Hz);

FAB-MS (positive): 543 ($\text{M}+\text{H}^+$);

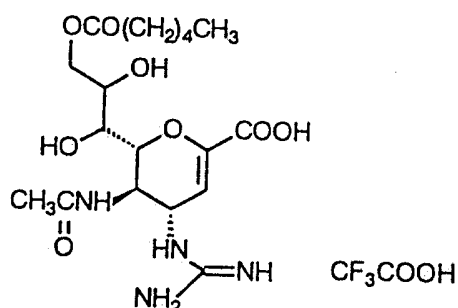
HR-MS vypočteno pro $\text{C}_{26}\text{H}_{47}\text{N}_4\text{O}_8$: 543,3378,

nalezeno : 553,3412 ($\text{M}+\text{H}^+$).

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +25^\circ$ ($c=0,12$; MeOH).

Příklad 4

Sůl trifluoroctové kyseliny a 5-acetamido-2,3,4,5-tetradeoxy-4-guanidino-9-O-hexanoyl-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranózové kyseliny (E22, sloučenina 36)



i) Methyl 5-acetamido-4-azido-2,3,4,5-tetra-deoxy-8,9-O-isopropyliden-7-O-hexanoyl-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranózoát (E18)

Sloučenina E3 (270 mg; 0,73 mmol) byla rozpuštěna v methylenchloridu (13,5 ml, 50x objem) při laboratorní teplotě. Postupně byl přidán hexanoyl chlorid (0,14 ml; 1 mmol) a 4-dimethylaminopyridin (110 mg; 0,9 mmol) za chlazení ledem. Směs byla míchána při laboratorní teplotě 30 min. Dále byl přidán triethylamin (0,13 ml; 0,9 mmol) při laboratorní teplotě a směs byla míchána 19 h. Po zakončení reakce byla reakční směs byla zředěna methanolem a míchána ještě 30 min. Dále byl přidán ethylacetát a nasycený solný roztok. Organická fáze byla sušena síranem hořečnatým, přefiltrována a rozpouštědla odpařena za sníženého tlaku. Odparek byl chromatografován na sloupci silikagelu (Kieselgel 60, 75 g, benzen:ethylacetát = 1:1) s výtěžkem 220 mg (74 %) titulní sloučeniny E18 jako bezbarvého transparentního syruhu.

Rf 0,45 (benzen:ethylacetát = 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm):

6,11 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 5,95 (1H, d, $J=2,6$ Hz), 5,38 (1H, d, $J=5,3$; 2,0 Hz), 4,69 (1H, dd, $J=9,2$; 2,6 Hz), 4,65 (1H, dd, $J=10,6$; 2,0 Hz), 4,38 (1H, q, $J=5,5$ Hz), 4,14 (1H, dd, $J=9,5$; 5,5 Hz), 3,95 (1H, dd, $J=9,5$; 5,4 Hz), 3,81 (3H, s), 3,59 (1H, ddd, $J=10,6$; 9,2; 8,0 Hz), 2,44 (1H, dt, $J=15,9$; 7,4 Hz), 2,36 (1H, dt, $J=15,9$; 7,4 Hz), 2,01 (3H, s),

1,64 (2H, kvintet, $J=7,4$ Hz), 1,37 (3H, s), 1,35 (3H, s), 1,35-1,30 (4H, m), 0,90 (3H, t, $J=7,4$ Hz).

$[\alpha]_D^{24} = +94,3^\circ$ ($c=0,35$; CHCl_3).

ii) Methyl 5-acetamido-4-(N,N'-bis-t-butoxykarbonyl)guanidino-2,3,4,5-tetradexy-8,9-O-isopropyliden-7-O-hexanoyl-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranózoát (E20)

Sloučenina E18 (190 mg; 0,41 mmol) byla rozpuštěna v ethanolu (9,3 ml, 50x objem) při laboratorní teplotě. Postupně byl přidán Lindlarův katalyzátor (70 mg; 0,38x objem) při laboratorní teplotě a směs byla míchána při laboratorní teplotě ve vodíkové atmosféře (100 kPa) 2,5 h. Po zkončení reakce byla reakční směs přefiltrována, filtrační zbytek promyt ethanolem. Filtrát byl oddestilován za sníženého tlaku. Odparek byl chromatografován na sloupci silikagelu (Kieselgel 60, 60 g, ethylacetát:2-propanol:voda = 5:2:1) s výtěžkem 140 mg (80 %) titulní sloučeniny E19 jako nažloutlé pevné látky.

Rf 0,4 (ethylacetát:2-propanol:voda = 5:2:1);

Sloučenina E19 (140 mg; 0,3 mmol), N,N'-bis-t-butoxykarbonylthiomochovina (120 mg; 0,43 mmol) a triethylamin (0,12 ml; 0,86 mmol) byly rozpuštěny v dimethylformamidu (7 ml, 50x objem) při laboratorní teplotě. Postupně byl přidán chlorid rtuťnatý (110 mg; 0,41 mmol) za chlazení ledem. Směs byla míchána při laboratorní teplotě 1,5 h. Reakční směs byla zředěna ethylacetátem a přefiltrována přes Celit, filtr promyt ethylacetátem. Filtrát byl promyt nasyceným solným roztokem, vodná fáze extrahována ethylacetátem. Organická fáze byla sušena síranem hořečnatým, přefiltrována a rozpouštědla odpařena za sníženého tlaku. Odparek byl chromatografován na sloupci silikagelu (Kieselgel 60, 50 g, benzen:ethylacetát = 3:1) s výtěžkem 220 mg (100 %) titulní sloučeniny E20 jako bílé pevné pěny.

Rf 0,5 (benzen:ethylacetát = 3:1)

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm):

11,4 (1H, s), 8,46 (1H, d, $J=8,7$ Hz), 5,97 (1H, d,

$J=8,7$ Hz), 5,88 (1H, d, $J=2,3$ Hz), 5,37 (1H, dd, $J=6,3$; 1,6 Hz), 5,15 (1H, dt, $J=8,7$; 2,3 Hz), 4,37 (1H, q, $J=6,4$ Hz), 4,29 (1H, dd, $J=8,7$; 1,5 Hz), 4,24 (1H, t, $J=8,7$ Hz), 4,11 (1H, dd, $J=8,8$; 6,4 Hz), 3,96 (1H, dd, $J=8,8$; 6,4 Hz), 3,81 (3H, s), 2,46 (1H, dt, $J=15,9$; 7,4 Hz), 2,33 (1H, dt, $J=15,9$; 7,4 Hz), 1,88 (3H, s), 1,70-1,50 (2H, m), 1,49 (9H, s), 1,48 (9H, s), 1,38 (3H, s), 1,37 (3H, s), 1,40-1,25 (4H, m), 0,89 (3H, t, $J=7,4$ Hz).

$[\alpha]_D^{24} = -28,3^\circ$ ($c=0,4$; CHCl_3).

iii) 5-Acetamido-4-(N,N'-bis-*t*-butoxykarbonyl)guanidino-2,3,4,5-tetradecoxy-8,9-O-isopropyliden-7-O-hexanoyl-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranózová kyselina (E21)

Sloučenina E20 (180 mg; 0,26 mmol) byla rozpuštěna ve směsi methanolu (10,8 ml, 60x objem) a vody (1,8 ml, 10x objem) a byl přidán hydroxid lithný monohydrát (12 mg; 0,29 mmol) při laboratorní teplotě. Směs byla míchána při laboratorní teplotě 17 h. Po zkončení reakce byla reakční směs neutralizována, přidán Dowex-50W. Dále byla reakční směs přefiltrována a ionex promyt methanolem. Filtrát byl spojen a oddestilován za sníženého tlaku, odparek byl chromatografován na sloupci silikagelu (Kieselgel 60, 50 g, methylenchlorid:methanol = 10:1) s výtěžkem 130 mg (75 %) sloučeniny E21 jako bílé pevné pěny.

R_f 0,24 (methylenchlorid:methanol = 10:1);

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD , TMS) δ (ppm):

11,4 (1H, bs), 8,52 (1H, bs), 5,95 (2H, bs), 5,32 (1H, bs), 5,15 (1H, bs), 4,60-4,10 (3H, m), 3,95 (1H, bs), 2,70-2,20 (2H, m), 1,89 (3H, m), 1,75-1,00 (28H, m), 0,85 (3H, m).

iv) Sůl trifluoroctové kyseliny a 5-acetamido-2,3,4,5-tetradecoxy-4-guanidino-9-O-hexanoyl-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranózové kyseliny (E22)

Sloučenina E21 (95 mg; 0,15 mmol) byla rozpuštěna v methylenchloridu (4,8 ml, 50x objem) při laboratorní

teplotě. Postupně byla přidána kyselina trifluoroctová (0,95 ml; 10x objem) při laboratorní teplotě. Směs byla míchána při laboratorní teplotě 4,5 h. Po zkončení reakce byla reakční směs odpařena za sníženého tlaku. Odparek byl chromatografován na sloupci silikagelu (Kieselgel 60, 20 g, ethylacetát:2-propanol:voda = 4:2:1) s výtěžkem 54 mg (57 %) titulní sloučeniny E22 jako bílé pevné látky.

Rf 0,3 (ethylacetát:2-propanol:voda = 4:2:1)

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm):

5,53 (1H, d, $J=2,2$ Hz), 4,50-4,00 (6H, m), 3,59 (1H, d, $J=9,2$ Hz), 2,35 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 2,01 (3H, s), 1,70-1,50 (2H, m), 1,40-1,20 (4H, m), 0,91 (3H, t, $J=7,5$ Hz);

IR (KBr) (cm^{-1}) 3333, 1665, 1617, 1401, 1385, 1176;

FAB-MS (positive): 431 ($\text{M}+\text{H}^+$);

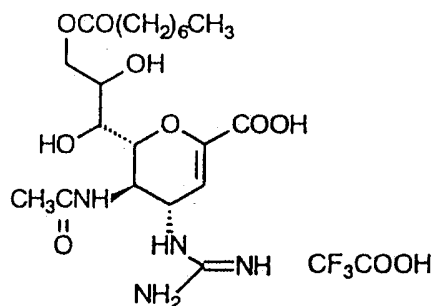
HR-MS vypočteno pro $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_8$: 431,2165,

nalezeno : 431,2125 ($\text{M}+\text{H}^+$).

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +29^\circ$ ($c=0,2$; MeOH).

Příklad 5

Sůl trifluoroctové kyseliny a 5-acetamido-2,3,4,5-tetradeoxy-4-guanidino-9-O-oktanoyl-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranózové kyseliny (E27, sloučenina 38)



i) Methyl 5-acetamido-4-azido-2,3,4,5-tetradecoxy-8,9-O-iso-propyliden-7-O-oktanoyl-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranózoát (E23)

Sloučenina E3 (185 mg; 0,5 mmol) byla rozpuštěna v methylenchloridu (5,0 ml) při laboratorní teplotě. Postupně byl přidán oktanoyl chlorid (0,132 ml; 0,75 mmol) a 4-dimethylaminopyridin (91 mg; 0,75 mmol) za chlazení ledem. Směs byla míchána při laboratorní teplotě 30 min. Dále byl přidán triethylamin (0,104 ml; 0,75 mmol) při laboratorní teplotě a směs byla míchána 6 h. Po zkončení reakce byla reakční směs byla zředěna methanolem a míchána ještě 30 min. Dále byl přidán ethylacetát a nasycený solný roztok. Organická fáze byla sušena síranem hořečnatým, přefiltrována a rozpouštědla odpařena za sníženého tlaku. Odparek byl chromatografován na sloupci silikagelu (Kieselgel 60, methylenchlorid:methanol = 50:1) s výtěžkem 150 mg (64 %) titulní sloučeniny E23 jako bezbarvého transparentního syruhu.

Rf 0,45 (methylenchlorid:methanol = 20:1)

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm):

5,95 (1H, d, $J=2,7$ Hz), 5,88 (1H, d, $J=7,9$ Hz), 5,35 (1H, dd, $J=6,0$; 1,8 Hz), 4,80 (1H, dd, $J=9,1$; 2,7 Hz), 4,71 (1H, dd, $J=10,5$; 1,8 Hz), 4,39 (1H, q, $J=6,0$ Hz), 4,14 (1H, dd, $J=8,8$; 6,0 Hz), 4,395 (1H, dd, $J=8,8$; 6,0 Hz), 3,81 (3H, s), 3,45 (1H, ddd, $J=10,5$; 9,1; 7,9 Hz), 2,41 (1H, t, $J=7,5$ Hz), 2,39 (1H, t, $J=7,5$ Hz), 2,02 (3H, s), 1,63 (2H, kvintet, $J=7,5$ Hz), 1,37 (3H, s), 1,35 (3H, s), 1,26 (8H, s), 0,88 (3H, t, $J=7,5$ Hz).

ii) Methyl 5-acetamido-4-amino-2,3,4,5-tetradecoxy-8,9-O-isopropyliden-7-O-oktanoyl-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranózoát (E24)

Sloučenina E23 (130 mg; 0,28 mmol) byla rozpuštěna v ethanolu (6,0 ml) při laboratorní teplotě. Postupně byl přidán Lindlarův katalyzátor (46 mg; 0,35x objem) při laboratorní teplotě a směs byla míchána při laboratorní teplotě ve vodíkové atmosféře (100 kPa) 1,5 h. Po zkončení reakce byla reakční směs přefiltrována, filtrační zbytek

promyt ethanolem. Filtrát byl oddestilován za sníženého tlaku. Odparek byl chromatografován na sloupci silikagelu (Kieselgel 60, 15 g, ethylacetát:2-propanol:voda = 5:2:1) s výtěžkem 95 mg (77 %) titulní sloučeniny E24 jako bílé pevné látky.

Rf 0,35 (n-hexan:ethylacetát = 2:1);

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD , TMS) δ (ppm):

5,94 (1H, d, $J=2,4$ Hz), 5,42 (1H, dd, $J=4,7$; 1,8 Hz), 4,39 (1H, dt, $J=7,1$; 6,0 Hz), 4,18 (1H, dd, $J=9,5$; 1,6 Hz), 4,14 (1H, dd, $J=8,7$; 6,4 Hz), 3,93 (1H, dd, $J=8,7$; 6,4 Hz), 3,87 (1H, t, $J=9,5$), 3,78 (3H, s), 3,44 (1H, dd, $J=9,5$; 2,4 Hz), 2,35 (2H, q, $J=7,3$ Hz), 1,94 (3H, s), 1,60 (2H, kvintet, $J=7,3$ Hz), 1,32 (3H, s), 1,31 (8H, s), 0,88 (3H, t, $J=7,3$ Hz).

iii) Methyl 5-acetamido-4-(N,N'-bis-t-butoxykarbonyl)guanidino-2,3,4,5-tetradecoxy-8,9-O-isopropyliden-7-O-oktanoyl-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranózoát (E25)

Sloučenina E24 (90 mg; 0,2 mmol), N,N'-bis-t-butoxykarbonylthiomočovina (83 mg; 0,30 mmol) a triethylamin (0,035 ml; 0,25 mmol) byly rozpuštěny v dimethylformamidu (5 ml) při laboratorní teplotě. Postupně byl přidán chlorid rtuťnatý (82 mg; 0,30 mmol) za chlazení ledem. Směs byla míchána při laboratorní teplotě 2 h. Reakční směs byla zředěna ethylacetátem a přefiltrována přes Celit, filtr promyt ethylacetátem. Filtrát byl promyt nasyceným solným roztokem, vodná fáze extrahována ethylacetátem. Organická fáze byla sušena síranem hořečnatým, přefiltrována a rozpouštědla odpařena za sníženého tlaku. Odparek byl chromatografován na sloupci silikagelu (Kieselgel 60, 15 g, hexan:ethylacetát = 2:1) s výtěžkem 120 mg (88 %) titulní sloučeniny E25 jako bezbarvého transparentního syrupu.

Rf 0,30 (hexan:ethylacetát = 2:1)

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm):

11,4 (1H, s), 8,46 (1H, d, $J=8,7$ Hz), 6,06 (1H, d, $J=8,7$ Hz), 5,88 (1H, d, $J=2,4$ Hz), 5,37 (1H, dd, $J=6,4$; 1,5 Hz), 5,15 (1H, dt, $J=8,7$; 2,4 Hz), 4,38 (1H, q, $J=6,4$ Hz), 4,28 (1H, dd, $J=8,7$; 1,5 Hz), 4,23 (1H, t,

$J=8,7$ Hz), 4,10 (1H, dd, $J=9,6$; 6,4 Hz), 3,95 (1H, dd, $J=9,6$; 6,4 Hz), 3,80 (3H, s), 2,453 (1H, dt, $J=16,0$; 7,5 Hz), 2,33 (1H, dt, $J=16,0$; 7,5 Hz), 1,87 (3H, s), 1,61 (2H, kvintet, $J=7,5$ Hz), 1,49 (9H, s), 1,48 (9H, s), 1,38 (3H, s), 1,35 (3H, s), 1,25 (8H, bs), 0,88 (3H, t, $J=7,5$ Hz).

iv) 5-Acetamido-4-(N,N'-bis-*t*-butoxykarbonyl)guanidino-2,3,4,5-tetradexy-8,9-O-isopropyliden-7-O-oktanoyl-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranózová kyselina (E26)

Sloučenina E25 (100 mg; 0,15 mmol) byla rozpuštěna ve směsi methanolu (4 ml, 40x objem) a vody (1 ml, 10x objem) a byl přidán hydroxid lithný monohydrát (7,0 mg; 0,165 mmol) při laboratorní teplotě. Směs byla míchána při laboratorní teplotě 8 h. Po zkončení reakce byla reakční směs neutralizována, přidán Dowex-50W. Dále byla reakční směs přefiltrována a ionex promyt methanolem. Filtrát byl spojen a oddestilován za sníženého tlaku, odparek byl chromatografován na sloupci silikagelu (Kieselgel 60, ethylacetát:2-propanol:voda = 10:2:1) s výtěžkem 56 mg (56 %) sloučeniny E26 jako bílé pevné látky.

Rf 0,35 (methylenchlorid:methanol = 10:1);

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD , TMS) δ (ppm):

11,4 (1H, s), 8,48 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 6,31 (1H, tupý s), 5,90 (1H, bs), 5,30 (1H, bs), 5,10 (1H, bs), 4,60-3,30 (7H, m), 2,48 (1H, dt, $J=13,5$; 6,5 Hz), 2,32 (1H, dt, $J=13,5$; 6,5 Hz), 1,88 (3H, s), 1,60 (2H, kvintet, $J=6,5$), 1,48 (18H, s), 1,39 (3H, s), 1,37 (3H, s), 1,25 (8H, bs), 0,88 (3H, t, $J=6,5$ Hz).

v) Sůl trifluoroctové kyseliny a 5-acetamido-2,3,4,5-tetradexy-4-guanidino-9-O-oktanoyl-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranózové kyseliny (E27)

Sloučenina E26 (50 mg; 0,075 mmol) byla rozpuštěna v methylenchloridu (3 ml, 50x objem) při laboratorní teplotě. Postupně byla přidána kyselina trifluoroctová (1 ml; 10x objem) při laboratorní teplotě. Směs byla míchána při

laboratorní teplotě 22 h. Po zkončení reakce byla reakční směs odpařena za sníženého tlaku. Odparek byl chromatografován na sloupci silikagelu (Kieselgel 60, 5 g, 2-propanol:voda = 5:1) s výtěžkem 38 mg (88 %) titulní sloučeniny E27 jako nažloutlé pevné látky.

Rf 0,3 (2-propanol:voda = 5:1)

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm):

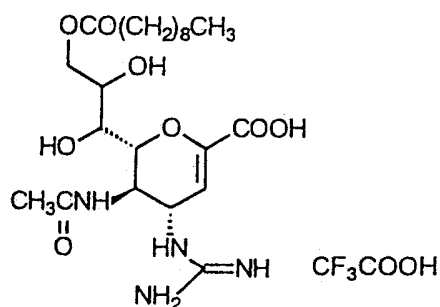
5,55 (1H, bs), 4,40-4,10 (7H, m), 3,65 (1H, d, $J=9,0$ Hz), 2,36 (2H, t, $J=7,0$ Hz), 2,00 (3H, s), 1,70-1,50 (2H, m), 1,30 (8H, bs), 0,90 (3H, t, $J=7,0$ Hz);

FAB-MS (positive): 459 ($\text{M}+\text{H}^+$);

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +19,2^\circ$ ($c=0,26$; MeOH).

Příklad 6

Sůl trifluoroctové kyseliny a 5-acetamido-2,3,4,5-tetradeoxy-4-guanidino-9-O-dekanoyl-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranózové kyseliny (E32, sloučenina 39)



i) Methyl 5-acetamido-4-azido-2,3,4,5-tetradeoxy-8,9-O-isopropyliden-7-O-dekanoyl-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranózoát (E28)

Sloučenina E3 (214 mg; 0,58 mmol) byla rozpuštěna v methylenchloridu (6,0 ml) při laboratorní teplotě. Postupně

byl přidán dekanoyl chlorid (0,152 ml; 0,87 mmol) a 4-dimethylaminopyridin (106 mg; 0,87 mmol) za chlazení ledem. Směs byla míchána při laboratorní teplotě 30 min. Dále byl přidán triethylamin (0,12 ml; 0,87 mmol) při laboratorní teplotě a směs byla míchána 6 h. Po zkončení reakce byla reakční směs byla zředěna methanolem a míchána ještě 30 min. Dále byl přidán ethylacetát a nasycený solný roztok. Organická fáze byla sušena síranem hořečnatým, přefiltrována a rozpouštědla odpařena za sníženého tlaku. Odparek byl chromatografován na sloupci silikagelu (Kieselgel 60, methylenchlorid:methanol = 50:1) s výtěžkem 180 mg (63 %) titulní sloučeniny E28 jako bezbarvého transparentního syruhu.

Rf 0,56 (methylenchlorid:methanol = 20:1)

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm):

5,95 (1H, d, $J=2,7$ Hz), 5,88 (1H, d, $J=7,9$ Hz), 5,35 (1H, dd, $J=6,0$; 1,8 Hz), 4,80 (1H, dd, $J=9,1$; 2,7 Hz), 4,71 (1H, dd, $J=10,5$; 1,8 Hz), 4,39 (1H, q, $J=6,0$ Hz), 4,14 (1H, dd, $J=8,8$; 6,0 Hz), 3,945 (1H, dd, $J=8,8$; 6,0 Hz), 3,81 (3H, s), 3,45 (1H, ddd, $J=10,5$; 9,1; 7,9 Hz), 2,41 (1H, t, $J=7,5$ Hz), 2,39 (1H, t, $J=7,5$ Hz), 2,02 (3H, s), 1,63 (2H, kvintet, $J=7,5$ Hz), 1,37 (3H, s), 1,35 (3H, s), 1,26 (12H, s), 0,88 (3H, t, $J=7,5$ Hz).

ii) Methyl 5-acetamido-4-amino-2,3,4,5-tetradecoxy-8,9-O-isopropyliden-7-O-dekanoyl-D-glycero-D-galakto-non-2-eno-pyranózoát (E29)

Sloučenina E28 (170 mg; 0,32 mmol) byla rozpuštěna v ethanolu (10,0 ml) při laboratorní teplotě. Postupně byl přidán Lindlarův katalyzátor (60 mg; 0,35x objem) při laboratorní teplotě a směs byla míchána při laboratorní teplotě ve vodíkové atmosféře (100 kPa) 1,5 h. Po zkončení reakce byla reakční směs přefiltrována, filtrační zbytek promyt ethanolem. Filtrát byl oddestilován za sníženého tlaku. Odparek byl chromatografován na sloupci silikagelu (Kieselgel 60, 15 g, ethylacetát:2-propanol:voda = 5:2:1) s výtěžkem 120 mg (80 %) titulní sloučeniny E29 jako bílé pevné látky.

Rf 0,40 (n-hexan:ethylacetát = 2:1);

05.04.99

¹H-NMR (270 MHz, CD₃OD, TMS) δ (ppm):

5,94 (1H, d, J=2,4 Hz), 5,42 (1H, dd, J=4,7; 1,8 Hz), 4,39 (1H, dt, J=7,1; 6,0 Hz), 4,18 (1H, dd, J=9,5; 1,6 Hz), 4,14 (1H, dd, J=8,7; 6,4 Hz), 3,93 (1H, dd, J=8,7; 6,4 Hz), 3,87 (1H, t, J=9,5), 3,78 (3H, s), 3,44 (1H, dd, J=9,5; 2,4 Hz), 2,35 (2H, q, J=7,3 Hz), 1,94 (3H, s), 1,60 (2H, kvintet, J=7,3 Hz), 1,32 (3H, s), 1,31 (3H, s), 1,27 (12H, s), 0,88 (3H, t, J=7,3 Hz).

iii) Methyl 5-acetamido-4-(N,N'-bis-t-butoxykarbonyl)guanidino-2,3,4,5-tetradexoxy-8,9-O-isopropyliden-7-O-dekanoyl-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranózoát (E30)

Sloučenina E29 (100 mg; 0,21 mmol), N,N'-bis-t-butoxykarbonylthiomočovina (87 mg; 0,31 mmol) a triethylamin (0,087 ml; 0,63 mmol) byly rozpuštěny v dimethylformamidu (5 ml) při laboratorní teplotě. Postupně byl přidán chlorid rtuťnatý (84 mg; 0,31 mmol) za chlazení ledem. Směs byla míchána při laboratorní teplotě 2 h. Reakční směs byla zředěna ethylacetátem a přefiltrována přes Celit, filtr promyt ethylacetátem. Filtrát byl promyt nasyceným solným roztokem, vodná fáze extrahována ethylacetátem. Organická fáze byla sušena síranem hořečnatým, přefiltrována a rozpouštědla odpařena za sníženého tlaku. Odparek byl chromatografován na sloupci silikagelu (Kieselgel 60, hexan:ethylacetát = 2:1) s výtěžkem 120 mg (87 %) titulní sloučeniny E30 jako bezbarvého transparentního syruhu.

Rf 0,30 (hexan:ethylacetát = 2:1)

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm):

11,4 (1H, s), 8,46 (1H, d, J=8,7 Hz), 6,06 (1H, d, J=8,7 Hz), 5,88 (1H, d, J=2,4 Hz), 5,37 (1H, dd, J=6,4; 1,5 Hz), 5,15 (1H, dt, J=8,7; 2,4 Hz), 4,38 (1H, q, J=6,4 Hz), 4,28 (1H, dd, J=8,7; 1,5 Hz), 4,23 (1H, t, J=8,7 Hz), 4,10 (1H, dd, J=9,6; 6,4 Hz), 3,95 (1H, dd, J=9,6; 6,4 Hz), 3,80 (3H, s), 2,453 (1H, dt, J=16,0; 7,5 Hz), 2,33 (1H, dt, J=16,0; 7,5 Hz), 1,87 (3H, s), 1,61 (2H, kvintet, J=7,5 Hz), 1,49 (9H, s), 1,48 (9H, s), 1,38 (3H, s), 1,35 (3H, s), 1,25 (8H, bs), 0,88 (3H, t, J=7,5 Hz).

iv) 5-Acetamido-4-(N,N'-bis-t-butoxykarbonyl)guanidino-2,3,4,5-tetradeoxy-8,9-O-isopropyliden-7-O-dekanoyl-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranózová kyselina (E31)

Sloučenina E30 (100 mg; 0,14 mmol) byla rozpuštěna ve směsi methanolu (4 ml, 40x objem) a vody (1 ml, 10x objem) a byl přidán hydroxid lithný monohydrát (6,5 mg; 0,154 mmol) při laboratorní teplotě. Směs byla míchána při laboratorní teplotě 8 h. Po zakončení reakce byla reakční směs neutralizována, přidán Dowex-50W. Dále byla reakční směs přefiltrována a ionex promyt methanolem. Filtrát byl spojen a oddestilován za sníženého tlaku, odparek byl chromatografován na sloupci silikagelu (Kieselgel 60, ethylacetát:2-propanol:voda = 10:2:1) s výtěžkem 53 mg (55 %) sloučeniny E31 jako bílé pevné látky.

Rf 0,38 (methylenchlorid:methanol = 10:1);

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD , TMS) δ (ppm):

11,4 (1H, s), 8,48 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 6,31 (1H, tupý s), 5,90 (1H, bs), 5,30 (1H, bs), 5,10 (1H, bs), 4,60-3,30 (7H, m), 2,48 (1H, dt, $J=13,5$; 6,5 Hz), 2,32 (1H, dt, $J=13,5$; 6,5 Hz), 1,88 (3H, s), 1,60 (2H, kvintet, $J=6,5$), 1,48 (18H, s), 1,39 (3H, s), 1,37 (3H, s), 1,25 (12H, bs), 0,88 (3H, t, $J=6,5$ Hz).

v) Sůl trifluoroctové kyseliny a 5-acetamido-2,3,4,5-tetradeoxy-4-guanidino-9-O-dekanoyl-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranózové kyseliny (E27)

Sloučenina E31 (40 mg; 0,057 mmol) byla rozpuštěna v methylenchloridu (3 ml, 50x objem) při laboratorní teplotě. Postupně byla přidána kyselina trifluoroctová (1 ml; 10x objem) při laboratorní teplotě. Směs byla míchána při laboratorní teplotě 22 h. Po zakončení reakce byla reakční směs odpařena za sníženého tlaku. Odparek byl chromatografován na sloupci silikagelu (Kieselgel 60, 5 g, 2-propanol:voda = 5:1) s výtěžkem 30 mg (87 %) titulní sloučeniny E31 jako nažloutlé pevné látky.

Rf 0,3 (2-propanol:voda = 5:1)

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm):

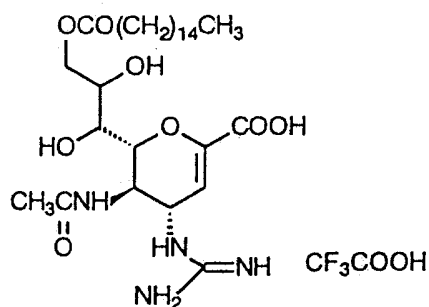
5,55 (1H, bs), 4,40-4,10 (7H, m), 3,65 (1H, d, $J=9,0$ Hz), 2,36 (2H, t, $J=7,0$ Hz), 2,00 (3H, s), 1,70-1,50 (2H, m), 1,30 (12H, bs), 0,90 (3H, t, $J=7,0$ Hz);

FAB-MS (positive): 487 ($\text{M}+\text{H}^+$);

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +17,2^\circ$ ($c=0,15$; MeOH).

Příklad 7

Sůl trifluoroctové kyseliny a 5-acetamido-2,3,4,5-tetradeoxy-4-guanidino-9-O-palmitoyl-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranózové kyseliny (E37, sloučenina 42)



i) Methyl 5-acetamido-4-azido-2,3,4,5-tetradeoxy-8,9-O-isopropyliden-7-O-palmitoyl-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranózoát (E33)

Sloučenina E3 (1,35 g; 3,66 mmol) byla rozpuštěna v methylenchloridu (10 ml) při laboratorní teplotě. Postupně byl přidán palmitoyl chlorid (1,88 ml; 6,22 mmol) a 4-dimethylaminopyridin (759 mg; 6,22 mmol) za chlazení ledem. Směs byla míchána při laboratorní teplotě 30 min. Dále byl přidán triethylamin (0,86 ml; 6,21 mmol) při laboratorní teplotě a směs byla míchána 15 h. Po zakončení reakce byla

reakční směs byla zředěna methanolem a míchána ještě 30 min. Dále byl přidán ethylacetát a nasycený solný roztok. Organická fáze byla sušena síranem hořečnatým, přefiltrována a rozpouštědla odpařena za sníženého tlaku. Odparek byl chromatografován na sloupci silikagelu (Kieselgel 60, n-hexan:ethylacetát = 2:1) s výtěžkem 1,42 g (64 %) titulní sloučeniny E33 jako bezbarvé pěny.

Rf 0,53 (n-hexan:ethylacetát = 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm):

5,95 (1H, d, $J=2,7$ Hz), 5,88 (1H, d, $J=7,9$ Hz), 5,35 (1H, dd, $J=6,0$; 1,8 Hz), 4,80 (1H, dd, $J=9,1$; 2,7 Hz), 4,71 (1H, dd, $J=10,5$; 1,8 Hz), 4,39 (1H, q, $J=6,0$ Hz), 4,14 (1H, dd, $J=8,8$; 6,0 Hz), 3,945 (1H, dd, $J=8,8$; 6,0 Hz), 3,81 (3H, s), 3,45 (1H, ddd, $J=10,5$; 9,1; 7,9 Hz), 2,41 (1H, t, $J=7,5$ Hz), 2,39 (1H, t, $J=7,5$ Hz), 2,02 (3H, s), 1,63 (2H, kvintet, $J=7,5$ Hz), 1,37 (3H, s), 1,35 (3H, s), 1,26 (24H, s), 0,88 (3H, t, $J=7,5$ Hz).

ii) Methyl 5-acetamido-4-amino-2,3,4,5-tetradecoxy-8,9-0-isopropyliden-7-O-palmitoyl-D-glycero-D-galakto-non-2-eno-pyranózoát (E34)

Sloučenina E33 (1,42 g; 2,34 mmol) byla rozpuštěna v ethanolu (15 ml) při laboratorní teplotě. Postupně byl přidán Lindlarův katalyzátor (477 mg; 0,34x objem) při laboratorní teplotě a směs byla míchána při laboratorní teplotě ve vodíkové atmosféře (100 kPa) 2 h. Po zkončení reakce byla reakční směs přefiltrována, filtrační zbytek promyt ethanolem. Filtrát byl oddestilován za sníženého tlaku. Odparek byl chromatografován na sloupci silikagelu (Kieselgel 60, 15 g, ethylacetát:methanol = 10:1) s výtěžkem 1,16 g (85 %) titulní sloučeniny E34 jako bezbarvé pěny.

Rf 0,18 (ethylacetát:methanol = 5:1);

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD , TMS) δ (ppm):

5,94 (1H, d, $J=2,4$ Hz), 5,42 (1H, dd, $J=4,7$; 1,8 Hz), 4,39 (1H, dt, $J=7,1$; 6,0 Hz), 4,18 (1H, dd, $J=9,5$; 1,6 Hz), 4,14 (1H, dd, $J=8,7$; 6,4 Hz), 3,93 (1H, dd, $J=8,7$; 6,4 Hz), 3,87 (1H, t, $J=9,5$), 3,78 (3H, s), 3,44 (1H, dd, $J=9,5$;

2,4 Hz), 2,35 (2H, q, $J=7,3$ Hz), 1,94 (3H, s), 1,60 (2H, kvintet, $J=7,3$ Hz), 1,32 (3H, s), 1,27 (24H, s), 0,88 (3H, t, $J=7,3$ Hz).

iii) Methyl 5-acetamido-4-(N,N'-bis-t-butoxykarbonyl)guanidino-2,3,4,5-tetradexy-8,9-O-isopropyliden-7-O-palmitoyl-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranózoát (E35)

Sloučenina E34 (1,16 g; 2,0 mmol), N,N'-bis-t-butoxykarbonylthiomochovina (828 mg; 2,99 mmol) a triethylamin (0,42 ml; 3,03 mmol) byly rozpuštěny v dimethylformamidu (12 ml) při laboratorní teplotě. Postupně byl přidán chlorid rtuťnatý (813 mg; 2,99 mmol) za chlazení ledem. Směs byla míchána při laboratorní teplotě 2 h. Reakční směs byla zředěna ethylacetátem a přefiltrována přes Celit, filtr promyt ethylacetátem. Filtrát byl promyt nasyceným solným roztokem, vodná fáze extrahována ethylacetátem. Organická fáze byla sušena síranem hořečnatým, přefiltrována a rozpouštědla odpařena za sníženého tlaku. Odparek byl chromatografován na sloupci silikagelu (Kieselgel 60, 15 g, hexan:ethylacetát = 2:1) s výtěžkem 1,0 g (61 %) titulní sloučeniny E35 jako bezbarvé pěny.

Rf 0,52 (hexan:ethylacetát = 2:1)

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm):

11,4 (1H, s), 8,46 (1H, d, $J=8,7$ Hz), 6,06 (1H, d, $J=8,7$ Hz), 5,88 (1H, d, $J=2,4$ Hz), 5,37 (1H, dd, $J=6,4$; 1,5 Hz), 5,15 (1H, dt, $J=8,7$; 2,4 Hz), 4,38 (1H, q, $J=6,4$ Hz), 4,28 (1H, dd, $J=8,7$; 1,5 Hz), 4,23 (1H, t, $J=8,7$ Hz), 4,10 (1H, dd, $J=9,6$; 6,4 Hz), 3,95 (1H, dd, $J=9,6$; 6,4 Hz), 3,80 (3H, s), 2,453 (1H, dt, $J=16,0$; 7,5 Hz), 2,33 (1H, dt, $J=16,0$; 7,5 Hz), 1,87 (3H, s), 1,61 (2H, kvintet, $J=7,5$ Hz), 1,49 (9H, s), 1,48 (9H, s), 1,38 (3H, s), 1,35 (3H, s), 1,25 (24H, bs), 0,88 (3H, t, $J=7,5$ Hz).

iv) 5-Acetamido-4-(N,N'-bis-t-butoxykarbonyl)guanidino-2,3,4,5-tetradexy-8,9-O-isopropyliden-7-O-palmitoyl-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranózová kyselina (E36)

Sloučenina E35 (61 mg; 0,07 mmol) byla rozpuštěna ve

směsi methanolu (1,2 ml, 40x objem) a vody (0,15 ml, 10x objem) a byl přidán hydroxid lithný monohydrát (3,4 mg; 0,08 mmol) při laboratorní teplotě. Směs byla míchána při laboratorní teplotě 3 h. Po zkončení reakce byla reakční směs neutralizována, přidán Dowex-50W. Dále byla reakční směs přefiltrována a ionex promyt methanolem. Filtrát byl spojen a oddestilován za sníženého tlaku, odparek byl chromatografován na sloupci silikagelu (Kieselgel 60, ethylacetát:methanol = 10:1) s výtěžkem 33 mg (55 %) sloučeniny E36 jako bezbarvé pěny.

Rf 0,61 (ethylacetát:methanol = 10:1);

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD , TMS) δ (ppm):

11,4 (1H, s), 8,48 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 6,31 (1H, tupý s), 5,90 (1H, bs), 5,30 (1H, bs), 5,10 (1H, bs), 4,60-3,30 (7H, m), 2,48 (1H, dt, $J=13,5$; 6,5 Hz), 2,32 (1H, dt, $J=13,5$; 6,5 Hz), 1,88 (3H, s), 1,60 (2H, kvintet, $J=6,5$), 1,48 (24H, s), 1,39 (3H, s), 1,37 (3H, s), 1,25 (8H, bs), 0,88 (3H, t, $J=6,5$ Hz).

v) Sůl trifluoroctové kyseliny a 5-acetamido-2,3,4,5-tetradeoxy-4-guanidino-9-O-palmitoyl-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranózové kyseliny (E37)

Sloučenina E36 (289 mg; 0,36 mmol) byla rozpuštěna v methylenchloridu (3 ml, 50x objem) při laboratorní teplotě. Postupně byla přidána kyselina trifluoroctová (1 ml; 10x objem) při laboratorní teplotě. Směs byla míchána při laboratorní teplotě 22 h. Po zkončení reakce byla reakční směs odpařena za sníženého tlaku. Odparek byl chromatografován na sloupci silikagelu (Kieselgel 60, 5 g, ethylacetát:2-propanol:voda = 5:2:1) s výtěžkem 206 mg (84 %) titulní sloučeniny E37 jako bezbarvé pěny.

Rf 0,44 (2-propanol:voda = 5:1)

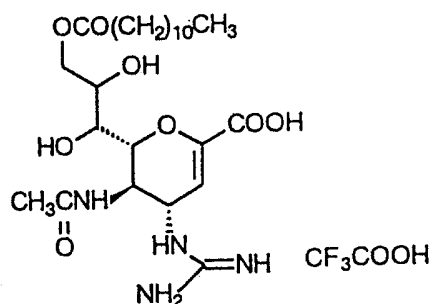
$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm):

5,55 (1H, bs), 4,40-4,10 (7H, m), 3,65 (1H, d, $J=9,0$ Hz), 2,36 (2H, t, $J=7,0$ Hz), 2,00 (3H, s), 1,70-1,50 (2H, m), 1,30 (24H, bs), 0,90 (3H, t, $J=7,0$ Hz);

FAB-MS (positive): 571 ($M+H^+$);
 $[\alpha]_D^{24} = +18,5^\circ$ ($c=0,12$; MeOH).

Příklad 8

Sůl trifluoroctové kyseliny a 5-acetamido-2,3,4,5-tetradeoxy-4-guanidino-9-O-dodekanoyl-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranózové kyseliny (E42, sloučenina 40)



i) Methyl 5-acetamido-4-azido-2,3,4,5-tetradeoxy-8,9-O-isopropyliden-7-O-dodekanoyl-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranózoát (E38)

Sloučenina E3 (1,07 g; 2,89 mmol) byla rozpuštěna v methylenchloridu (11 ml) při laboratorní teplotě. Postupně byl přidán dodekanoyl chlorid (529 mg; 4,33 mmol) a 4-dimethylaminopyridin (529 mg; 4,33 mmol) za chlazení ledem. Směs byla míchána při laboratorní teplotě 30 min. Dále byl přidán triethylamin (0,6 ml; 4,33 mmol) při laboratorní teplotě a směs byla míchána 2,5 h. Po zkončení reakce byla reakční směs byla zředěna methanolem a míchána ještě 30 min. Dále byl přidán ethylacetát a nasycený solný roztok. Organická fáze byla sušena síranem hořečnatým, přefiltrována a rozpouštědla odpařena za sníženého tlaku. Odparek byl chromatografován na sloupci silikagelu (Kieselgel 60,

n-hexan:ethylacetát = 2:1) s výtěžkem 1,07 g (67 %) titulní sloučeniny E38 jako bezbarvé pěny.

Rf 0,44 (n-hexan:ethylacetát = 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm):

5,95 (1H, d, $J=2,7$ Hz), 5,88 (1H, d, $J=7,9$ Hz), 5,35 (1H, dd, $J=6,0$; 1,8 Hz), 4,80 (1H, dd, $J=9,1$; 2,7 Hz), 4,71 (1H, dd, $J=10,5$; 1,8 Hz), 4,39 (1H, q, $J=6,0$ Hz), 4,14 (1H, dd, $J=8,8$; 6,0 Hz), 3,945 (1H, dd, $J=8,8$; 6,0 Hz), 3,81 (3H, s), 3,45 (1H, ddd, $J=10,5$; 9,1; 7,9 Hz), 2,41 (1H, t, $J=7,5$ Hz), 2,39 (1H, t, $J=7,5$ Hz), 2,02 (3H, s), 1,63 (2H, kvintet, $J=7,5$ Hz), 1,37 (3H, s), 1,35 (3H, s), 1,26 (16H, s), 0,88 (3H, t, $J=7,5$ Hz).

ii) Methyl 5-acetamido-4-amino-2,3,4,5-tetradecoxy-8,9-O-isopropyliden-7-O-dodekanoyl-D-glycero-D-galakto-non-2-eno-pyranózoát (E39)

Sloučenina E38 (1,06 g; 1,92 mmol) byla rozpuštěna v ethanolu (10 ml) při laboratorní teplotě. Postupně byl přidán Lindlarův katalyzátor (353 mg; 0,33x objem) při laboratorní teplotě a směs byla míchána při laboratorní teplotě ve vodíkové atmosféře (100 kPa) 1,5 h. Po zkončení reakce byla reakční směs přefiltrována, filtrační zbytek promyt ethanolem. Filtrát byl oddestilován za sníženého tlaku. Odparek byl chromatografován na sloupci silikagelu (Kieselgel 60, 15 g, ethylacetát:methanol = 5:1) s výtěžkem 871 mg (86 %) titulní sloučeniny E39 jako bezbarvé pěny.

Rf 0,36 (ethylacetát:methanol = 5:1);

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD , TMS) δ (ppm):

5,94 (1H, d, $J=2,4$ Hz), 5,42 (1H, dd, $J=4,7$; 1,8 Hz), 4,39 (1H, dt, $J=7,1$; 6,0 Hz), 4,18 (1H, dd, $J=9,5$; 1,6 Hz), 4,14 (1H, dd, $J=8,7$; 6,4 Hz), 3,93 (1H, dd, $J=8,7$; 6,4 Hz), 3,87 (1H, t, $J=9,5$), 3,78 (3H, s), 3,44 (1H, dd, $J=9,5$; 2,4 Hz), 2,35 (2H, q, $J=7,3$ Hz), 1,94 (3H, s), 1,60 (2H, kvintet, $J=7,3$ Hz), 1,32 (3H, s), 1,27 (16H, s), 0,88 (3H, t, $J=7,3$ Hz).

iii) Methyl 5-acetamido-4-(N,N'-bis-t-butoxykarbonyl)guani-

dino-2,3,4,5-tetradeoxy-8,9-O-isopropyliden-7-O-dodekanoyl-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranózoát (E40)

Sloučenina E39 (868 mg; 1,65 mmol), N,N'-bis-t-butoxykarbonylthiomochovina (940 mg; 3,4 mmol) a triethylamin (0,95 ml; 6,90 mmol) byly rozpuštěny v dimethylformamidu (10 ml) při laboratorní teplotě. Postupně byl přidán chlorid rtuťnatý (926 mg; 3,4 mmol) za chlazení ledem. Směs byla míchána při laboratorní teplotě 2 h. Reakční směs byla zředěna ethylacetátem a přefiltrována přes Celit, filtr promyt ethylacetátem. Filtrát byl promyt nasyceným solným roztokem, vodná fáze extrahována ethylacetátem. Organická fáze byla sušena síranem hořečnatým, přefiltrována a rozpouštědla odpařena za sníženého tlaku. Odparek byl chromatografován na sloupci silikagelu (Kieselgel 60, 15 g, hexan:ethylacetát = 2:1) s výtěžkem 1,3 g (100 %) titulní sloučeniny E40 jako bezbarvé pěny.

Rf 0,52 (hexan:ethylacetát = 2:1)

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm):

11,4 (1H, s), 8,46 (1H, d, $J=8,7$ Hz), 6,06 (1H, d, $J=8,7$ Hz), 5,88 (1H, d, $J=2,4$ Hz), 5,37 (1H, dd, $J=6,4$; 1,5 Hz), 5,15 (1H, dt, $J=8,7$; 2,4 Hz), 4,38 (1H, q, $J=6,4$ Hz), 4,28 (1H, dd, $J=8,7$; 1,5 Hz), 4,23 (1H, t, $J=8,7$ Hz), 4,10 (1H, dd, $J=9,6$; 6,4 Hz), 3,95 (1H, dd, $J=9,6$; 6,4 Hz), 3,80 (3H, s), 2,453 (1H, dt, $J=16,0$; 7,5 Hz), 2,33 (1H, dt, $J=16,0$; 7,5 Hz), 1,87 (3H, s), 1,61 (2H, kvintet, $J=7,5$ Hz), 1,49 (9H, s), 1,48 (9H, s), 1,38 (3H, s), 1,35 (3H, s), 1,25 (16H, bs), 0,88 (3H, t, $J=7,5$ Hz).

iv) 5-Acetamido-4-(N,N'-bis-t-butoxykarbonyl)guanidino-2,3,4,5-tetradeoxy-8,9-O-isopropyliden-7-O-dodekanoyl-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranózová kyselina (E41)

Sloučenina E40 (100 mg; 0,15 mmol) byla rozpuštěna ve směsi methanolu (4 ml, 40x objem) a vody (1 ml, 10x objem) a byl přidán hydroxid lithný monohydrát (7 mg; 0,165 mmol) při laboratorní teplotě. Směs byla míchána při laboratorní teplotě 8 h. Po zkončení reakce byla reakční směs neutralizována, přidán Dowex-50W. Dále byla reakční směs přefiltrována a ionex

promyt methanolem. Filtrát byl spojen a oddestilován za sníženého tlaku, odparek byl chromatografován na sloupci silikagelu (Kieselgel 60, ethylacetát:2-propanol:voda = 10:2:1) s výtěžkem 56 mg (65 %) sloučeniny E41 jako bezbarvé pěny.

Rf 0,61 (ethylacetát:methanol = 10:1);

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD , TMS) δ (ppm):

11,4 (1H, s), 8,48 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 6,31 (1H, tupý s), 5,90 (1H, bs), 5,30 (1H, bs), 5,10 (1H, bs), 4,60-3,30 (7H, m), 2,48 (1H, dt, $J=13,5$; 6,5 Hz), 2,32 (1H, dt, $J=13,5$; 6,5 Hz), 1,88 (3H, s), 1,60 (2H, kvintet, $J=6,5$), 1,48 (18H, s), 1,39 (3H, s), 1,37 (3H, s), 1,25 (8H, bs), 0,88 (3H, t, $J=6,5$ Hz).

v) Sůl trifluoroctové kyseliny a 5-acetamido-2,3,4,5-tetradeoxy-4-guanidino-9-O-dodekanoyl-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranózové kyseliny (E42)

Sloučenina E41 (50 mg; 0,075 mmol) byla rozpuštěna v methylenchloridu (3 ml, 50x objem) při laboratorní teplotě. Postupně byla přidána kyselina trifluoroctová (1 ml; 10x objem) při laboratorní teplotě. Směs byla míchána při laboratorní teplotě 22 h. Po skončení reakce byla reakční směs odpařena za sníženého tlaku. Odparek byl chromatografován na sloupci silikagelu (Kieselgel 60, 5 g, 2-propanol:voda = 5:1) s výtěžkem 38 mg (88 %) titulní sloučeniny E42 jako nažloutlé pevné látky.

Rf 0,3 (2-propanol:voda = 5:1)

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm):

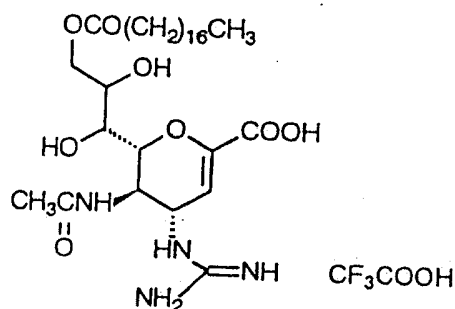
5,55 (1H, bs), 4,40-4,10 (7H, m), 3,65 (1H, d, $J=9,0$ Hz), 2,36 (2H, t, $J=7,0$ Hz), 2,00 (3H, s), 1,70-1,50 (2H, m), 1,30 (8H, bs), 0,90 (3H, t, $J=7,0$ Hz);

FAB-MS (positive): 515 ($\text{M}+\text{H}^+$);

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +20,5^\circ$ ($c=0,08$; MeOH).

Příklad 9

Sůl trifluorooctové kyseliny a 5-acetamido-
-2,3,4,5-tetradeoxy-4-guanidino-9-O-oktadekanoyl-D-glycero-D-
-galakto-non-2-enopyranózové kyseliny (E47, sloučenina 43)



1) Methyl 5-acetamido-4-azido-2,3,4,5-tetradeoxy-8,9-O-isopropyliden-7-O-oktadekanoyl-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranózoát (E43)

Sloučenina E3 (1,10 g; 2,98 mmol) byla rozpuštěna v methylenchloridu (11 ml) při laboratorní teplotě. Postupně byl přidán stearoyl chlorid (1,70 ml; 5,03 mmol) a 4-dimethylaminopyridin (620 mg; 5,07 mmol) za chlazení ledem. Směs byla míchána při laboratorní teplotě 30 min. Dále byl přidán triethylamin (0,7 ml; 5,05 mmol) při laboratorní teplotě a směs byla míchána 15 h. Po zkončení reakce byla reakční směs byla zředěna methanolem a míchána ještě 30 min. Dále byl přidán ethylacetát a nasycený solný roztok. Organická fáze byla sušena síranem hořečnatým, přefiltrována a rozpouštědla odpařena za sníženého tlaku. Odparek byl chromatografován na sloupci silikagelu (Kieselgel 60, n-hexan:ethylacetát = 2:1) s výtěžkem 1,21 g (64 %) titulní sloučeniny E43 jako bezbarvé pěny.

Rf 0,51 (n-hexan:ethylacetát = 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm):

5,95 (1H, d, $J=2,7$ Hz), 5,88 (1H, d, $J=7,9$ Hz), 5,35 (1H, dd, $J=6,0$; 1,8 Hz), 4,80 (1H, dd, $J=9,1$; 2,7 Hz), 4,71 (1H, dd, $J=10,5$; 1,8 Hz), 4,39 (1H, q, $J=6,0$ Hz), 4,14 (1H, dd, $J=8,8$; 6,0 Hz), 3,945 (1H, dd, $J=8,8$; 6,0 Hz), 3,81 (3H, s), 3,45 (1H, ddd, $J=10,5$; 9,1; 7,9 Hz), 2,41 (1H, t, $J=7,5$ Hz), 2,39 (1H, t, $J=7,5$ Hz), 2,02 (3H, s), 1,63 (2H, kvintet, $J=7,5$ Hz), 1,37 (3H, s), 1,35 (3H, s), 1,26 (28H, s), 0,88 (3H, t, $J=7,5$ Hz).

ii) Methyl 5-acetamido-4-amino-2,3,4,5-tetradecoxy-8,9-O-isopropyliden-7-O-oktadekanoyl-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranózoát (E44)

Sloučenina E43 (1,20 g; 1,88 mmol) byla rozpuštěna v ethanolu (12 ml) při laboratorní teplotě. Postupně byl přidán Lindlarův katalyzátor (399 mg; 0,33x objem) při laboratorní teplotě a směs byla míchána při laboratorní teplotě ve vodíkové atmosféře (100 kPa) 3 h. Po zkončení reakce byla reakční směs přefiltrována, filtrační zbytek promyt ethanolem. Filtrát byl oddestilován za sníženého tlaku. Odparek byl chromatografován na sloupci silikagelu (Kieselgel 60, 15 g, ethylacetát:methanol = 10:1) s výtěžkem 942 mg (80 %) titulní sloučeniny E44 jako bezbarvé pěny.

Rf 0,37 (ethylacetát:methanol = 4:1);

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD , TMS) δ (ppm):

5,94 (1H, d, $J=2,4$ Hz), 5,42 (1H, dd, $J=4,7$; 1,8 Hz), 4,39 (1H, dt, $J=7,1$; 6,0 Hz), 4,18 (1H, dd, $J=9,5$; 1,6 Hz), 4,14 (1H, dd, $J=8,7$; 6,4 Hz), 3,93 (1H, dd, $J=8,7$; 6,4 Hz), 3,87 (1H, t, $J=9,5$), 3,78 (3H, s), 3,44 (1H, dd, $J=9,5$; 2,4 Hz), 2,35 (2H, q, $J=7,3$ Hz), 1,94 (3H, s), 1,60 (2H, kvintet, $J=7,3$ Hz), 1,32 (3H, s), 1,31 (3H, s), 1,27 (28H, s), 0,88 (3H, t, $J=7,3$ Hz).

iii) Methyl 5-acetamido-4-(N,N'-bis-t-butoxykarbonyl)guanidino-2,3,4,5-tetradecoxy-8,9-O-isopropyliden-7-O-oktadekanoyl-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranózoát (E45)

Sloučenina E44 (916 mg; 1,50 mmol), N,N'-bis-t-butoxykarbonylthiomočovina (0,27 ml; 1,95 mmol)

05.04.99

a triethylamin (0,27 ml; 1,95 mmol) byly rozpuštěny v dimethylformamidu (12 ml) při laboratorní teplotě. Postupně byl přidán chlorid rtuťnatý (529 mg; 1,95 mmol) za chlazení ledem. Směs byla míchána při laboratorní teplotě 4 h. Reakční směs byla zředěna ethylacetátem a přefiltrována přes Celit, filtr promyt ethylacetátem. Filtrát byl promyt nasyceným solným roztokem, vodná fáze extrahována ethylacetátem. Organická fáze byla sušena síranem hořečnatým, přefiltrována a rozpouštědla odpařena za sníženého tlaku. Odparek byl chromatografován na sloupci silikagelu (Kieselgel 60, 15 g, hexan:ethylacetát = 2:1) s výtěžkem 750 mg (59 %) titulní sloučeniny E45 jako bezbarvé pěny.

Rf 0,29 (hexan:ethylacetát = 2:1)

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm):

11,4 (1H, s), 8,46 (1H, d, J=8,7 Hz), 6,06 (1H, d, J=8,7 Hz), 5,88 (1H, d, J=2,4 Hz), 5,37 (1H, dd, J=6,4; 1,5 Hz), 5,15 (1H, dt, J=8,7; 2,4 Hz), 4,38 (1H, q, J=6,4 Hz), 4,28 (1H, dd, J=8,7; 1,5 Hz), 4,23 (1H, t, J=8,7 Hz), 4,10 (1H, dd, J=9,6; 6,4 Hz), 3,95 (1H, dd, J=9,6; 6,4 Hz), 3,80 (3H, s), 2,453 (1H, dt, J=16,0; 7,5 Hz), 2,33 (1H, dt, J=16,0; 7,5 Hz), 1,87 (3H, s), 1,61 (2H, kvintet, J=7,5 Hz), 1,49 (9H, s), 1,48 (9H, s), 1,38 (3H, s), 1,35 (3H, s), 1,25 (28H, bs), 0,88 (3H, t, J=7,5 Hz).

iv) 5-Acetamido-4-(N,N'-bis-t-butoxykarbonyl)guanidino-2,3,4,5-tetradeoxy-8,9-O-isopropyliden-7-O-oktadekanoyl-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranózová kyselina (E46)

Sloučenina E45 (741 mg; 0,87 mmol) byla rozpuštěna ve směsi methanolu (15 ml) a vody (1,5 ml) a byl přidán hydroxid lithný monohydrát (38 mg; 0,91 mmol) při laboratorní teplotě. Směs byla míchána při laboratorní teplotě 6 h. Po zkončení reakce byla reakční směs neutralizována roztokem 4N HCl v dioxanu. Reakční směs byla odpařena za sníženého tlaku a odparek chromatografován na sloupci silikagelu (Kieselgel 60, ethylacetát:methanol = 10:1) s výtěžkem 430 mg (59 %) sloučeniny E16 jako bezbarvé pěny.

Rf 0,40 (ethylacetát:methanol = 5:1);

05.04.99

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD , TMS) δ (ppm):

11,4 (1H, s), 8,48 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 6,31 (1H, tupý s), 5,90 (1H, bs), 5,30 (1H, bs), 5,10 (1H, bs), 4,60-3,30 (7H, m), 2,48 (1H, dt, $J=13,5$; 6,5 Hz), 2,32 (1H, dt, $J=13,5$; 6,5 Hz), 1,88 (3H, s), 1,60 (2H, kvintet, $J=6,5$), 1,48 (24H, s), 1,39 (3H, s), 1,37 (3H, s), 1,25 (28H, bs), 0,88 (3H, t, $J=6,5$ Hz).

v) Sůl trifluoroctové kyseliny a 5-acetamido-2,3,4,5-tetradeoxy-4-guanidino-9-O-oktadekanoyl-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranózové kyseliny (E47)

Sloučenina E46 (422 mg; 0,50 mmol) byla rozpuštěna v methylenchloridu (3 ml) při laboratorní teplotě. Postupně byla přidána kyselina trifluoroctová (1 ml) při laboratorní teplotě. Směs byla míchána při laboratorní teplotě 22 h. Po zakončení reakce byla reakční směs odpařena za sníženého tlaku. Odparek byl chromatografován na sloupci silikagelu (Kieselgel 60, 5 g, ethylacetát:2-propanol:voda = 5:2:1) s výtěžkem 300 mg (84 %) titulní sloučeniny E47 jako bezbarvé pěny.

Rf 0,44 (2-propanol:voda = 5:1)

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm):

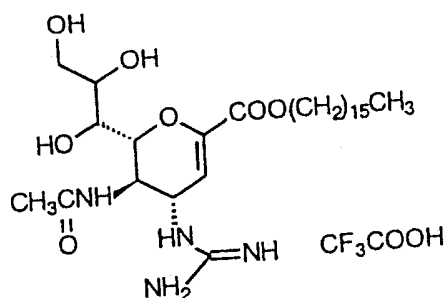
5,55 (1H, bs), 4,40-4,10 (7H, m), 3,65 (1H, d, $J=9,0$ Hz), 2,36 (2H, t, $J=7,0$ Hz), 2,00 (3H, s), 1,70-1,50 (2H, m), 1,30 (28H, bs), 0,90 (3H, t, $J=7,0$ Hz);

FAB-MS (positive): 599 ($\text{M}+\text{H}^+$);

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +19,8^\circ$ ($c=0,15$; MeOH).

Příklad 10

Sůl trifluoroctové kyseliny a cetyl 5-acetamido-
-2,3,4,5-tetradeoxy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-
-enopyranózoátu (E48, sloučenina 89)



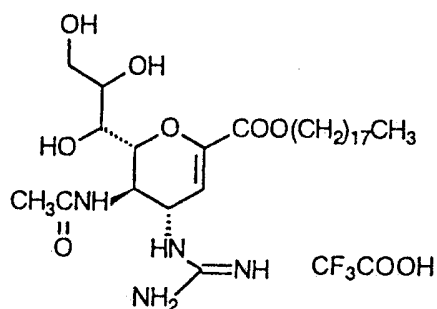
Sloučenina byla připravena analogickým postupem dle příkladu 1, místo myristyl alkoholu byl použit cetyl alkohol.

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm):

5,83 (1H, d, $J=2,7$ Hz), 4,44 (1H, dd, $J=9,0$; 2,7 Hz),
4,38 (1H, dd, $J=9,0$; <1 Hz), 4,18 (2H, t, $J=6,2$ Hz), 4,17
(1H, t, $J=9,0$ Hz), 3,90-3,74 (2H, m), 3,68 (1H, dd, $J=12,0$;
4,5 Hz), 3,65 (1H, d, $J=9,0$ Hz), 1,99 (3H, s), 1,67 (2H,
kvintet, $J=6,2$ Hz), 1,26 (28H, bs), 0,87 (3H, t, $J=6,2$ Hz).

Příklad 11

Sůl trifluoroctové kyseliny a stearyl 5-acetamido-
-2,3,4,5-tetradeoxy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-
-enopyranózoátu (E49, sloučenina 91)



Sloučenina byla připravena analogickým postupem dle příkladu 1, místo myristyl alkoholu byl použit stearyl alkohol.

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm):

5,83 (1H, d, $J=2,7$ Hz), 4,44 (1H, dd, $J=9,0$; 2,7 Hz), 4,38 (1H, dd, $J=9,0$; <1 Hz), 4,18 (2H, t, $J=6,2$ Hz), 4,17 (1H, t, $J=9,0$ Hz), 3,90-3,74 (2H, m), 3,68 (1H, dd, $J=12,0$; 4,5 Hz), 3,65 (1H, d, $J=9,0$ Hz), 1,99 (3H, s), 1,67 (2H, kvintet, $J=6,2$ Hz), 1,26 (32H, bs), 0,87 (3H, t, $J=6,2$ Hz).

Příklad přípravy 1

Byl připraven vodný roztok o složení: sloučenina příkladu 4 (10 % hmotn.), benzalkonium chlorid (0,04 % hmotn.), fenylethylalkohol (0,40 % hmotn.) a purifikovaná voda (89,56 % hmotn.).

Příklad přípravy 2

Byl připraven vodný roztok s organickým rozpouštědlem

o složení: sloučenina příkladu 4 (10 % hmotn.), benzalkonium chlorid (0,04 % hmotn.), polyethylenglykol 400 (10 % hmotn.), propylenglykol (30 % hmotn.) a purifikovaná voda (39,96 % hmotn.).

Příklad přípravy 3

Byl připraven suchý prášek o složení: sloučenina příkladu 4 (40 % hmotn.) a laktóza (60 % hmotn.).

Příklad přípravy 4

Byl připraven aerosol o složení: sloučenina příkladu 4 (10 % hmotn.), lecitin (0,5 % hmotn.), Freon 11 (34,5 % hmotn.) a Freon 12 (55 % hmotn.).

Příklad testu 1

Inhibice sialidázy chřipkového viru

Do myši průdušnice (BALB/C, samice, 5 až 6 týdnů staré, tělesná hmotnost 20 g) byla za anestezie zavedena kanyla a injikován fyziologický roztok pufrovaný fosfátovým pufrem (0,5 ml). Promývací roztok byl odsát z plic a postup třikrát opakován. Byly připraveny směsi obsahující 1 μmol testované sloučeniny, množství promývacího roztoku z plic obsahující 0,01 mg proteinů a fyziologický roztok pufrovaný fosfátovým pufrem a tyto směsi o konečném objemu 100 μl byly inkubovány při 37 °C 1 až 3 dny. Po odebrání 10 μl vzorků z připravených reakčních směsí byla provedena sialidázová reakce v 32,5 mmol.l^{-1} 2-(N-morfolino)ethansulfonátovém pufru (pH 6,5) obsahujícím 40 mmol.l^{-1} CaCl_2 , jako zdroj sialidázy chřipkový virus A/PR/8/34 (ekvivalent 5×10^5 jednotek vytvářejících plak) a jako substrát 0,1 mmol.l^{-1} 4-methylumbelliferyl-N-acetyl- α -D-neuraminát amonný. Intenzita fluorescence 4-methylumbelliferonu uvolněného reakcí byla měřena při excitační vlnové délce 360 nm a 460 nm. Rovněž byla vypracována křivka závislosti koncentrace na inhibici

05.04.99

vycházející z výsledků analogických pokusů, využívajících místo testovaných sloučenin Sloučeninu A (GG-167) v různých koncentracích. Ve vztahu k této křivce se pak udává množství testované sloučeniny s určitou inhibiční aktivitou na sialidázu.

Ačkoliv předkládané sloučeniny nevykazují přímou inhibiční aktivitu na sialidázu, vykazují inhibiční účinky v biologickém materiálu obsahujícím hydrolázu (např. promývací roztok z myších plic) podobné účinkům Sloučeniny A.

Příklad testu 2

Léčba infekce na myších, pokus-1

Byl připraven roztok obsahující 500 pfu (jednotky vytvářející plak) myšího chřipkového viru kmene A/PR/8/34 v 50 $\mu\text{mol.l}^{-1}$ fosfátovém pufru obsahujícím 0,42% bovinní serum albumin a tímto roztokem intranasálně infikovány myši (BALB/C, samice, 5 až 6 týdnů staré, 20 g). Byly připraveny dávkové roztoky 0,6 $\mu\text{mol/kg/50 ul}$ suspendováním testovaných předkládaných sloučenin ve fyziologickém roztoku a intranasálně podávány zvířatům celkem 3x, tj. 4 h před, 4 h po a 17 h po infikování virem. Test byl prováděn na skupinách po 7 nebo 8 zvířatech a výsledky byly vyjádřeny jako počet přeživších zvířat úměrný k počtu testovaných zvířat 6, 8 a 10 dní po infikování. Jako srovnávací sloučenina byla použita Sloučenina A (GG-167).

Tabulka 2

	6. den	8. den	10. den
Fyziologický roztok	1/7	0/7	0/7
Sloučenina A	7/7	3/7	0/7
Sloučenina Př. 1	8/8	5/8	3/8
Sloučenina Př. 2	8/8	2/8	1/8

Ve skupině léčené sloučeninou A uhynula po 10 dnech od infikování všechna zvířata, naproti tomu, ve skupině léčené sloučeninou příkladu 1 nebo 2 přežilo 3 nebo 1 zvíře. Tyto výsledky naznačují, že předkládané sloučeniny příkladu 1 nebo 2 mají lepší terapeutické účinky proti chřipce než sloučenina A.

Příklad testu 3

Léčba infekce na myších, pokus-2

Byl připraven roztok obsahující 500 pfu (jednotky vytvářející plak) myšího chřipkového viru kmene A/PR/8/34 v 50 $\mu\text{mol.l}^{-1}$ fosfátovém pufru obsahujícím 0,42% bovinní serum albumin a tímto roztokem intranasálně infikovány myši (BALB/C, samice, 5 až 6 týdnů staré, 20 g). Byly připraveny dávkové roztoky 0,9 $\mu\text{mol/kg/50 ul}$ suspendováním testovaných předkládaných sloučenin ve fyziologickém roztoku a intranasálně podávány zvířatům celkem 3x, tj. 4 h před, 4 h po a 17 h po infikování virem. Test byl prováděn na skupinách po 4 až 12 zvířatech a výsledky byly vyjádřeny jako počet přeživších zvířat úměrný k počtu testovaných zvířat 8 a 10 dní po infikování. Jako srovnávací sloučenina byla použita Sloučenina A (GG-167).

Tabulka 3

	8. den	10. den
Fyziologický roztok	0/4	0/4
Sloučenina A	0/8	0/8
Sloučenina Př. 1	4/12	2/12
Sloučenina Př. 10	10/12	5/12
Sloučenina Př. 11	11/11	5/11

Ve skupině léčené sloučeninou A uhynula po 10 dnech od infikování všechna zvířata, naproti tomu ve skupině léčené

sloučeninou příkladu 1, 10 nebo 11 přežilo 2 až 5 zvířat. Tyto výsledky naznačují, že předkládané sloučeniny příkladu 1, 10 a 11 mají lepší terapeutické účinky proti chřipce než sloučenina A.

Příklad testu 4

Léčba infekce na myších, pokus-3

Byl připraven roztok obsahující 500 pfu (jednotky vytvářející plak) myšího chřipkového viru kmene A/PR/8/34 v 50 $\mu\text{mol.l}^{-1}$ fosfátovém pufru obsahujícím 0,42% bovinní serum albumin a tímto roztokem intranasálně infikovány myši (BALB/C, samice, 5 až 6 týdnů staré, 20 g). Byly připraveny dávkové roztoky 0,3 $\mu\text{mol/kg/50 ul}$ suspendováním testovaných předkládaných sloučenin ve fyziologickém roztoku a intranasálně podávány zvířatům celkem 3x, tj. 4 h před, 4 h po a 17 h po infikování virem. Test byl prováděn na skupinách po 10 nebo 11 zvířatech a výsledky byly vyjádřeny jako počet přeživších zvířat úměrný k počtu testovaných zvířat 6 a 8 dní po infikování. Jako srovnávací sloučenina byla použita Sloučenina A (GG-167).

Tabulka 4

	6. den	8. den
Fyziologický roztok	0/10	0/10
Sloučenina A	10/10	1/10
Sloučenina Př. 3	10/10	10/10
Sloučenina Př. 4	10/10	6/10
Sloučenina Př. 5	11/11	10/11
Sloučenina Př. 6	11/11	10/11
Sloučenina Př. 7	10/10	3/10
Sloučenina Př. 8	11/11	2/11
Sloučenina Př. 9	10/10	4/10

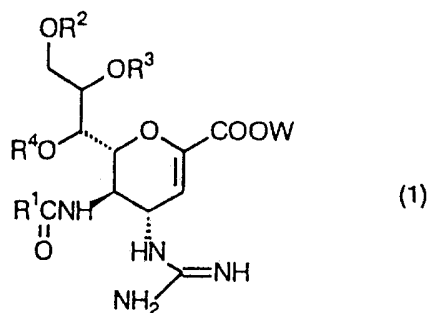
05.04.99

Ve skupině léčené sloučeninou A přežilo po 10 dnech od infikování pouze 1 zvíře, naproti tomu, ve skupině léčené sloučeninou příkladů 3 až 9 přežilo 2 až 10 zvířat. Tyto výsledky naznačují, že předkládané sloučeniny příkladů 3 až 9 mají lepší terapeutické účinky proti chřipce než sloučenina A.

Průmyslová využitelnost

Sloučeniny kyseliny neuraminové 1, předkládaného vynálezu, podléhají *in vivo* hydrolýze působením hydrolázy a vykazují vynikající inhibiční účinky na replikaci viru a inhibiční účinky na sialidázu. Sloučeniny kyseliny neuraminové 1 vykazují při podání myším infikovaným chřipkovým virem lepší terapeutické účinky, než Sloučenina A popsaná v WO91/16320 (Japonská PCT přihláška (Kokai) No. Hei 5-507068). Proto jsou sloučeniny kyseliny neuraminové 1 předkládaného vynálezu použitelné při terapii nebo prevenci (výhodně terapii) virových infekcí (výhodně virové chřipky).

1. Sloučenina obecného vzorce 1:



[kde R¹ je methyl, případně substituovaný halogenem; R², R³ a R⁴ jsou stejné nebo odlišné a jsou H, alifatický C₃₋₂₅ acyl a W je H nebo esterový zbytek, za podmínky, že je vyloučen případ, kdy R¹ je methyl a R², R³, R⁴ a W jsou současně H], nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

2. Sloučenina podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že R¹ je methyl případně substituovaný fluorem, nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

3. Sloučenina podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že R¹ je methyl, monofluormethyl nebo difluormethyl, nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

4. Sloučenina podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že R¹ je methyl, nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

5. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4, v y z n a č u j í c í s e t í m , že R^2 je H nebo alifatický C_6-25 acyl, nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

6. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4, v y z n a č u j í c í s e t í m , že R^2 je H nebo alifatický C₆-20 acyl, nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

7. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4, v y z n a č u j í c í s e t í m , že R^2 je H nebo hexanoyl, oktanoyl, dekanoyl, dodekanoyl, myristoyl, palmitoyl nebo stearoyl, nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

8. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 7, v y z n a č u j í c í s e t í m , že R^3 je H nebo alifatický C₆-25 acyl, nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

9. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 7, v y z n a č u j í c í s e t í m , že R^3 je H nebo alifatický C₆-20 acyl, nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

10. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 7, v y z n a č u j í c í s e t í m , že R^3 je H nebo hexanoyl, oktanoyl, dekanoyl, dodekanoyl, myristoyl, palmitoyl nebo stearoyl, nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

11. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 10, v y z n a č u j í c í s e t í m , že R^4 je H nebo alifatický C₆-25 acyl, nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

12. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 10, v y z n a č u j í c í s e t í m , že R^4 je H nebo alifatický C₆-20 acyl, nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

13. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 10, v y z n a č u j í c í s e t í m , že R^4 je H nebo hexanoyl, oktanoyl, dekanoyl, dodekanoyl, myristoyl, palmitoyl nebo stearoyl, nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

14. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4, v y z n a č u j í c í s e t í m , že R^2 je alifatický

C₃₋₂₅ acyl a R³ a R⁴ jsou současně H, nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

15. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4, v y z n a č u j í c í s e t í m , že R² je alifatický C₆₋₂₅ acyl a R³ a R⁴ jsou současně H, nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

16. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4, v y z n a č u j í c í s e t í m , že R² je alifatický C₆₋₂₀ acyl a R³ a R⁴ jsou současně H, nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

17. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4, v y z n a č u j í c í s e t í m , že R² je hexanoyl, oktanoyl, dekanoyl, dodekanoyl, myristoyl, palmitoyl nebo stearoyl a R³ a R⁴ jsou současně H, nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

18. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 17, v y z n a č u j í c í s e t í m , že W je H nebo C₁₋₁₈ alkyl, nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

19. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 17, v y z n a č u j í c í s e t í m , že W je H, nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

20. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 17, v y z n a č u j í c í s e t í m , že W je esterový zbytek, nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

21. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 17, v y z n a č u j í c í s e t í m , že W je C₆₋₁₈ alkyl, nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

22. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4, v y z n a č u j í c í s e t í m , že R², R³ a R⁴ jsou

současně H a W je esterový zbytek, nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

23. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4, v y z n a č u j í c í s e t í m , že R^2 , R^3 a R^4 jsou současně H a W je C_6-18 alkyl, nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

24. Sloučenina podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že R^1 je methyl případně substituovaný fluorem, R^2 je alifatický C_3-25 acyl, R^3 a R^4 jsou současně H a W je H nebo esterový zbytek, nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

25. Sloučenina podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že R^1 je methyl, R^2 je alifatický C_6-25 acyl, R^3 a R^4 jsou současně H a W je H nebo C_1-18 alkyl, nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

26. Sloučenina podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že R^1 je methyl, R^2 je alifatický C_6-20 acyl, R^3 , R^4 a W jsou současně H, nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

27. Sloučenina podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že R^1 je methyl případně substituovaný fluorem, R^2 , R^3 , R^4 jsou současně H a W je esterový zbytek, nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

28. Sloučenina podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že R^1 je methyl, R^2 , R^3 , R^4 jsou současně H a W je C_6-18 alkyl, nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

29. Sloučenina podle nároku 1 volená ze skupiny látek:

5-acetamido-2,3,4,5-tetradexy-4-guanidino-9-O-
-hexanoyl-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranózá kyselina
5-acetamido-2,3,4,5-tetradexy-4-guanidino-9-O-
-oktanoyl-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranózá kyselina

5-acetamido-2,3,4,5-tetradexy-4-guanidino-9-O-
 -dekanoyl-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranózá kyselina
 5-acetamido-2,3,4,5-tetradexy-4-guanidino-9-O-
 -dodekanoyl-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranózá kyselina
 5-acetamido-2,3,4,5-tetradexy-4-guanidino-9-O-
 -myristoyl-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranózá kyselina
 5-acetamido-2,3,4,5-tetradexy-4-guanidino-9-O-
 -palmitoyl-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranózá kyselina
 5-acetamido-2,3,4,5-tetradexy-4-guanidino-9-O-
 -stearoyl-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranózá kyselina
 hexyl 5-acetamido-2,3,4,5-tetradexy-4-guanidino-
 -D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranózá
 myristyl 5-acetamido-2,3,4,5-tetradexy-4-guanidino-
 -D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranózá
 cetyl 5-acetamido-2,3,4,5-tetradexy-4-guanidino-
 -D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranózá
 stearyl 5-acetamido-2,3,4,5-tetradexy-4-guanidino-
 -D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranózá

30. Přípravek na léčbu nebo prevenci virových infekcí, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje jako účinnou složku sloučeninu podle kteréhokoliv z nároků 1 až 29, nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl.

31. Použití sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 29, nebo její farmaceuticky přijatelné soli při přípravě farmaceutického přípravku na léčbu nebo prevenci virových infekcí.

32. Způsob léčby nebo prevence virového onemocnění, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje podání farmaceuticky účinného množství sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 29, nebo její farmaceuticky přijatelné soli.