

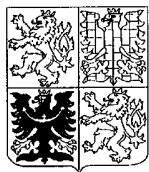
PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2001 -8

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **09.07.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **09.07.1998 24.09.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/194285 1998/269445**

(33) Země priority: **JP JP**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13.06.2001**

(Věstník č. 6/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/JP99/03718**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/02892**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 H 19/067

C 12 P 19/38

A 61 K 31/7068

A 61 P 31/04

(71) Přihlašovatel:

SANKYO COMPANY LIMITED, Tokyo, JP;

(72) Původce:

Inukai Masatoshi, Tokyo, JP;
Kaneko Masakatsu, Tokyo, JP;
Takatsu Toshio, Tokyo, JP;
Hotoda Hitoshi, Tokyo, JP;
Arai Masatoshi, Tokyo, JP;
Miyakoshi Shunichi, Tokyo, JP;
Kizuka Massaki, Tsukuba-shi, JP;
Ogawa Yasumasa, Iwaki-shi, JP;

(74) Zástupce:

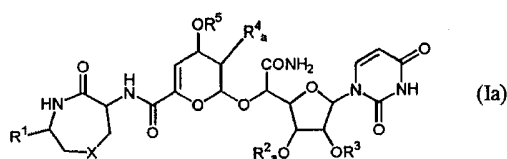
**PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1, Praha 4,
14000;**

(54) Název přihlášky vynálezu:

Nové antimikrobiální sloučeniny

(57) Anotace:

Esterové, etherové a N-alkylkarbamoylové deriváty sloučení obecného vzorce Ia a jejich farmaceuticky přijatelné soli. Sloučeniny vykazují vynikající protibakteriální aktivitu a jsou použitelné pro léčení nebo prevenci bakteriálních infekcí. V obecném vzorci Ia R¹ je vodík nebo methyl; R^{2a} je vodík, chránící skupina pro hydroxyl nebo methyl; R³ je vodík nebo chránící skupina pro hydroxyl; R^{4a} je vodík, hydroxyl nebo chráněný hydroxyl; R⁵ je vodík nebo chránící skupina pro hydroxyl; a X je methylen nebo atom síry.



Nové antimikrobiální sloučeniny

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká sloučenin obecného vzorce I, XI, XII, XIII, XIV, XV nebo XVI a derivátu sloučeniny obecného vzorce Ia, které mají vynikající antibiotickou aktivitu, nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí.

Předkládaný vynález se také týká farmaceutického prostředku obsahujícího sloučeninu, která již byla popsána výše, jako aktivní složku, který je účinný při léčení nebo prevenci infekčních nemocí.

Předkládaný vynález se také týká použití sloučeniny, která již byla popsána výše, pro přípravu léčiva účinného pro léčení nebo prevenci infekčních nemocí.

Předkládaný vynález se týká způsobu, který je účinný pro léčení nebo prevenci infekčních nemocí u teplokrevných živočichů, který zahrnuje podávání farmakologicky účinného množství sloučeniny, která již byla popsána výše, uvedených živočichům.

Předkládaný vynález zahrnuje mikroorganismus schopný produkce sloučenin obecného vzorce I, XI, XII, XIV, XV nebo XVI.

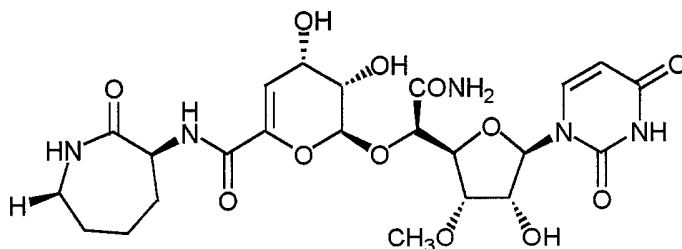
Předkládaný vynález také zahrnuje způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I, XI, XII, XIV, XV nebo XVI za použití uvedeného mikroorganismu.

Dosavadní stav techniky

β -laktamová antibiotika, aminoglykosid, isoniazid nebo rifampicin se běžně používají pro léčení nebo profylaxi mikrobiálních infekcí včetně bacilu tuberkulósy. V současnosti existuje mnoho bakterií, které jsou odolné proti těmto

antibiotikům. Je tedy potřebný vývoj nových sloučenin, které antimikrobiální činidla jiného typu než jsou běžná činidla.

Na druhou stranu je známo, že capuramycin:



capuramycin

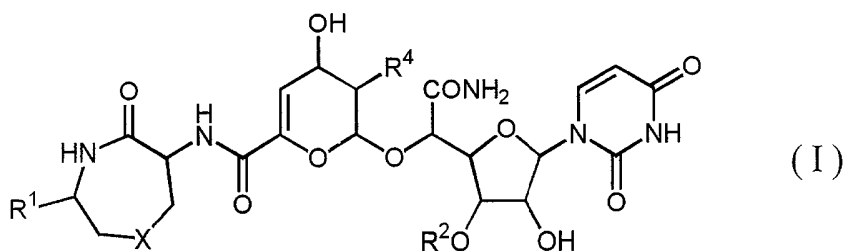
vykazuje aktivitu proti bacilu tuberkulosity (J. Antibiotics, 29 (8), 1047-1053 (1986)).

Nalezli jsme nové sloučeniny obecného vzorce I, XI, XII, XIV, XV nebo XVI, které nevykazují žádnou zkříženou rezistenci k běžným léčivům v kultivačních produktech mikroorganismu. Připravili jsme deriváty výše popsanych sloučenin a capuramycin. Studovali jsme fyziologickou aktivitu těchto derivátů několik let a zjistili jsme, že tyto deriváty vykazují vynikající antibiotickou aktivitu.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu poskytují způsob účinného léčení a prevence infekčních nemocí včetně těch, které způsobují bakterie odolné proti běžným antibiotikům. Sloučeniny obecného vzorce I, XI, XII, XIV, XV nebo XVI jsou také použitelné jako výchozí látky pro přípravu sloučenin podle předkládaného vynálezu, které mají vynikající antibiotickou aktivitu.

Podstata vynálezu

Předkládaný vynález se týká sloučeniny obecného vzorce I:



(ve kterém

R^1 je methyl, R^2 je methyl, R^4 je hydroxyl a X je methylen;

R^1 je methyl, R^2 je vodík, R^4 je hydroxyl a X je methylen;

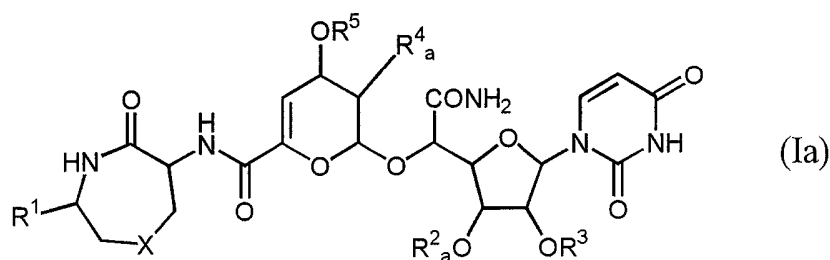
R^1 je methyl, R^2 je methyl, R^4 je vodík a X je methylen;

R^1 je vodík, R^2 je vodík, R^4 je hydroxyl a X je methylen;

nebo

R^1 je methyl, R^2 je methyl, R^4 je hydroxyl a X je atom síry;) nebo její farmaceuticky přijatelné soli;

farmaceuticky přijatelného esteru, etheru nebo N-alkylkarbamoylového derivátu obecného vzorce Ia:



(kde R^1 je vodík nebo methyl, R^2_a je vodík, chránicí skupina hydroxylu nebo methyl, R^3 je vodík nebo chránicí skupina pro hydroxyl, R^4_a je vodík, hydroxyl nebo chráněný hydroxyl, R^5 je vodík nebo chránicí skupina pro hydroxyl a X je methylen nebo atom síry,

za předpokladu, že

pokud X je atom síry,

R^1 je methyl, R^2_a je methyl a R^4_a je hydroxyl nebo chráněný hydroxyl;

pokud X je methylen, R^1 je methyl a R^2_a je vodík,

R^4_a je hydroxyl nebo chráněný hydroxyl nebo

pokud X je methylen a R^1 je vodík,

R^2_a je methyl a R^4_a je hydroxyl nebo chráněný hydroxyl);

nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli.

Předkládaný vynález se také týká farmaceutického prostředku obsahujícího sloučeninu, která již byla popsána výše, jako aktivní složku, který je účinný pro léčení nebo prevenci infekčních nemocí.

Předkládaný vynález zahrnuje použití sloučeniny, která již byla popsána výše, pro přípravu léčiva účinného pro léčení nebo prevenci infekčních nemocí.

Předkládaný vynález se týká způsobu účinného pro léčení nebo prevenci infekčních nemocí u teplokrevných živočichů, který zahrnuje podávání farmakologicky účinného množství sloučeniny, která již byla popsána výše, těmto živočichům.

Předkládaný vynález zahrnuje mikroorganismus schopný produkce sloučeniny obecného vzorce I.

Předkládaný vynález také zahrnuje způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I za použití uvedeného mikroorganismu.

V uvedených vzorcích lze chránicí skupinu z „chránicí skupiny pro hydroxyl“ a „chráněného hydroxylu“ v R^2_a a podobně odstranit chemickým postupem jako je hydrogenolýza, hydrolýza, elektrolýza nebo fotolýza (dále označované jako obecná chránicí skupina) nebo ji lze odstranit biologickým postupem jako je hydrolýza *in vivo* (za předpokladu, že se nejedná o esterový zbytek, jako je acyl). „Chránicí skupinu, kterou lze odstranit biologickým způsobem, jako je hydrolýza *in vivo*“ lze odstranit biologickým způsobem, jako je hydrolýza v lidském těle, čímž se získá odpovídající volná kyselina nebo její sůl. Zda má sloučenina chránicí skupinu odstranitelnou *in vivo* se stanovuje detekcí odpovídající původní sloučeniny nebo její farmaceuticky přijatelné soli v tělesných tekutinách krysy nebo myši, které se podává intravenózní injekcí.

Obecná chránicí skupina je vybrána ze skupiny sestávající z:

„tetrahydropyranylu a tetrahydrothiopyranylu“, jako je tetrahydropyran-2-yl, 3-bromtetrahydropyran-2-yl, 4-methoxytetrahydropyran-4-yl, tetrahydrothiopyran-2-yl a 4-methoxytetrahydrothiopyran-4-yl;

„tetrahydrofuranu a tetrahydrothiofuranu“, jako je tetrahydrofuran-2-yl a tetrahydrothiofuran-2-yl;

„tri(nižší alkyl)silylu“ (dále v tomto dokumentu představuje nižší alkyl skupinu vybranou ze skupiny sestávající z C₁ až C₆ alkylu, jako je methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, terc-butyl, pentyl a hexyl), jako je trimethylsilyl, triethylsilyl, isopropyldimethylsilyl, terc-butyldimethylsilyl, diisopropylmethylsilyl, di(terc-butyl)methylsilyl a triisopropylsilyl;

„silylu substituovaného jedním až dvěma aryly a dvěma nebo jedním nižším alkylem“, jako je difenylmethylsilyl, difenylisopropylsilyl, a diisopropylfenyl-silyl;

„nižšího alkoxy-methylu“ (dále v tomto dokumentu představuje alkoxy skupinu vybranou skupiny sestávající z C₁ až C₆ alkoxy, jako je methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, terc-butoxy, pentyloxy a hexyloxy), jako je methoxymethyl, 1,1-dimethyl--1-methoxymethyl, ethoxymethyl, propoxymethyl, isopropoxymethyl, butoxymethyl a terc-butoxymethyl;

„nižší alkoxy-nižšího alkoxy-methylu“, jako je 2-methoxyethoxyethoxymethyl;

„halogen-nižšího alkoxy-methylu“, jako je 2,2,2-trichlor-ethoxymethyl a bis(2-chlorethoxy)methyl;

„substituovaného ethylu“, například ethyl substituovaný nižším alkoxyem, jako je 1-ethoxyethyl nebo 1-(isopropoxy)-ethyl a například halogenethyl, jako je 2,2,2-trichlorethyl;

„aralkylu“ (aryl je vybrán ze skupiny sestávající z C₆ až C₁₄ arylu, jako je fenyl, naftyl, bifenyl, anthryl a fenanthryl), například nižší alkyl substituovaný 1 až 3 aryly, jako je benzyl, α -naftyl, β -naftyl, difenylmethyl, trifenylmethyl, α -naftyldifenylmethyl a 9-anthrylmethyl, a například nižší alkyl substituovaný 1 až 3 aryly, které jsou substituovány nižším alkylem, nižším alkoxyem, nitroskupinou, halogenem nebo kyanoskupinou, jako je 4-methylbenzyl, 2,4,6-trimethylbenzyl, 3,4,5-trimethylbenzyl, 4-methoxybenzyl,

4-methoxyfenyldifenylmethyl, 2-nitrobenzyl, 4-nitrobenzyl, 4-chlorbenzyl, 4-brombenzyl a 4-kyanobenzyly;

„alkoxykarbonylu“, například nižší alkoxykarbonyl, jako je methoxykarbonyl, ethoxykarbonyl, terc-butoxykarbonyl a isobutoxykarbonyl, a například nižší alkoxykarbonyl substituovaný halogenem nebo tri(nižší alkyl)silylem, jako je 2,2,2-trichloroethoxykarbonyl a 2-trimethylsilylethoxykarbonyl;

„alkenyloxykarbonylu“ (kde tento alkenyl je C_2 až C_6 alkenyl), jako je vinyloxykarbonyl a allyloxykarbonyl; a

„aralkyloxykarbonylu, ve kterém je aryl případně substituovaný jedním až dvěma nižšími alkoxyly nebo nitroskupinami“, jako je benzyloxykarbonyl, 4-methoxybenzyloxykarbonyl, 3,4-dimethoxybenzyloxykarbonyl, 2-nitrobenzyloxykarbonyl a 4-nitrobenzyloxykarbonyl.

Preferovaná „obecná chránicí skupina pro hydroxyl“ je tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, silyl, aralkyl nebo aralkyloxykarbonyl.

Preferovanější „obecná chránicí skupina pro hydroxyl“ je tetrahydropyran-2-yl, 4-methoxytetrahydropyran-4-yl, tetrahydrothiopyran-2-yl, trimethylsilyl, triethylsilyl, terc-butyldimethylsilyl, di(terc-butyl)methylsilyl, difenylmethylsilyl, benzyl, difenylmethyl, trifenylmethyl, 4-methylbenzyl, 4-methoxybenzyl, 2-nitrobenzyl, 4-nitrobenzyl, 4-chlorbenzyl, benzyloxykarbonyl, 4-methoxybenzyloxykarbonyl, 2-nitrobenzyloxykarbonyl nebo 4-nitrobenzyloxykarbonyl.

Nejpreferovanější „obecná chránicí skupina pro hydroxyl“ je trimethylsilyl, terc-butyldimethylsilyl, trifenylmethyl, benzyl nebo 4-methoxybenzyl.

Chránicí skupina pro hydroxyl, kterou lze odstranit biologickými metodami, jako je hydrolýza *in vivo*, je vybrána ze skupiny sestávající z:

„1-alifatický acyloxyl - nižší alkyl“ (dále je v tomto dokumentu acyl vybrán ze skupiny sestávající z C_1 - C_{10}

alkanoylu s přímým nebo rozvětveným řetězcem), jako je formyloxymethyl, acetoxyethyl, dimethylaminoacetoxyethyl, propionyloxymethyl, butyryloxymethyl, pivaloyloxymethyl, valeryloxymethyl, isovaleryloxymethyl, hexanoyloxymethyl, 1-formyloxyethyl, 1-acetoxyethyl, 1-propionyloxyethyl, 1-butyryloxyethyl, 1-pivaloyloxyethyl, 1-valeryloxyethyl, 1-isovaleryloxyethyl, 1-hexanoyloxyethyl, 1-formyloxypropyl, 1-acetoxypropyl, 1-propionyloxypropyl, 1-butyryloxypropyl, 1-pivaloyloxypropyl, 1-valeryloxypropyl, 1-isovaleryloxypropyl, 1-hexanoyloxypropyl, 1-acetoxybutyl, 1-propionyloxybutyl, 1-butyryloxybutyl, 1-pivaloyloxybutyl, 1-acetoxypentyl, 1-propionyloxpentyl, 1-butyryloxpentyl, 1-pivaloyloxpentyl a 1-pivaloyloxyhexyl;

"1-(alifatický-acylthio)-(nižší alkyl)", jako je formylthiomethyl, acetylthiomethyl, dimethylaminoacetylthiomethyl, propionylthiomethyl, butyrylthiomethyl, pivaloylthiomethyl, valerylthiomethyl, isovalerylthiomethyl, hexanoylthiomethyl, 1-formylthioethyl, 1-acetylthioethyl, 1-propionylthioethyl, 1-butyrylthioethyl, 1-pivaloylthioethyl, 1-valerylthioethyl, 1-isovalerylthioethyl, 1-hexanoylthioethyl, 1-formylthiopropyl, 1-acetylthiopropyl, 1-propionylthiopropyl, 1-butyrylthiopropyl, 1-pivaloylthiopropyl, 1-valerylthiopropyl, 1-isovalerylthiopropyl, 1-hexanoylthiopropyl, 1-acetylthiobutyl, 1-propionylthiobutyl, 1-butyrylthiobutyl, 1-pivaloylthiobutyl, 1-acetylthiopentyl, 1-propionylthiopentyl, 1-butyrylthiopentyl, 1-pivaloylthiopentyl a 1-pivaloylthiohexyl;

"1-(cykloalkylkarbonyloxy)-(nižší alkyl)", jako je cyklopentylkarbonyloxymethyl, cyklohexylkarbonyloxymethyl, 1-cyklopentylkarbonyloxyethyl, 1-cyklohexylkarbonyloxyethyl, 1-cyklopentylkarbonyloxypropyl, 1-cyklohexylkarbonyloxypropyl, 1-cyklopentylkarbonyloxybutyl a 1-cyklohexylkarbonyloxybutyl;

"(1-aromatický acyloxyl)-(nižší alkyl) (aromatická skupina je vybrána ze skupiny sestávající z C₆ až C₁₀ arylkarbonylů)", jako je benzoyloxymethyl;

"1-(nižší alkoxykarbonyloxyl)-(nižší alkyl)", jako je methoxykarbonyloxymethyl, ethoxykarbonyloxymethyl, propoxykarbonyloxymethyl, isopropoxykarbonyloxymethyl, butoxykarbonyloxymethyl, isobutoxykarbonyloxymethyl, pentyloxykarbonyloxymethyl, hexyloxykarbonyloxymethyl, 1-(methoxykarbonyloxy)ethyl, 1-(ethoxykarbonyloxy)ethyl, 1-(propoxykarbonyloxy)ethyl, 1-(isopropoxykarbonyloxy)ethyl, 1-(butoxykarbonyloxy)ethyl, 1-(isobutoxykarbonyloxy)ethyl, 1-(terc-butoxykarbonyloxy)ethyl, 1-(pentyloxykarbonyloxy)ethyl, 1-(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-(methoxykarbonyloxy)butyl, 1-(ethoxykarbonyloxy)butyl, 1-(propoxykarbonyloxy)butyl, 1-(isopropoxykarbonyloxy)butyl, 1-(butoxykarbonyloxy)butyl, 1-(isobutoxykarbonyloxy)butyl, 1-(methoxykarbonyloxy)pentyl, 1-(ethoxykarbonyloxy)pentyl, 1-(methoxykarbonyloxy)hexyl a 1-(ethoxykarbonyloxy)hexyl;

"1-(cykloalkyloxykarbonyloxyl)-(nižší alkyl)", jako je cyklopentyloxykarbonyloxymethyl, cyklohexyloxykarbonyloxymethyl, 1-(cyklopentyloxykarbonyloxy)ethyl, 1-(cyklohexyloxykarbonyloxy)ethyl, 1-(cyklopentyloxykarbonyloxy)propyl, 1-(cyklohexyloxykarbonyloxy)propyl, 1-(cyklopentyloxykarbonyloxy)butyl, 1-(cyklohexyloxykarbonyloxy)butyl, 1-(cyklopentyloxykarbonyloxy)pentyl, 1-(cyklohexyloxykarbonyloxy)pentyl, 1-(cyklopentyloxykarbonyloxy)hexyl a 1-(cyklohexyloxykarbonyloxy)hexyl;

"ftalidyl", jako je ftalidyl, dimethylftalidyl a dimethoxyftalidyl;

"oxodioxolenylmethyl", jako je (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 a (5-butyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl;

"karbamoyl";

"karbamoyl substituovaný jedním nebo dvěma nižšími alkyly";

"nižší alkyl-dithioethyl", jako je methyldithioethyl, ethyldithioethyl, propyldithioethyl, butyldithioethyl, pentyldithioethyl a hexyldithioethyl; a

"1-(acyloxy)alkyloxykarbonyl", jako je pivaloyloxymethyl-oxykarbonyl.

Preferovaná „chránicí skupina pro hydroxyl, kterou lze odstranit biologickými postupy jako je hydrolýza *in vivo*“ je vybrána ze skupiny sestávající z 1-(alifatický acyloxyl)-(nižší alkyl), 1-(cykloalkylkarbonyloxy)-(nižší alkyl), 1-(nižší alkoxykarbonyloxy)-(nižší alkyl), 1-(cykloalkyloxykarbonyloxy)-(nižší alkyl), ftalidyl a oxodioxolenylmethyl.

Preferovanější „chránicí skupina pro hydroxyl, kterou lze odstranit biologickými postupy jako je hydrolýza *in vivo*“ je vybrána ze skupiny sestávající z acetoxymethylu, propionyloxymethylu, butyryloxymethylu, pivaloyloxymethylu, valeryloxymethylu, 1-acetoxyethylu, butyryloxyethylu, 1-pivaloyloxyethylu, cyklopentylkarbonyloxymethylu, cyklohexylkarbonyloxymethylu, 1-cyklopentylkarbonyloxyethylu, 1-cyklohexylkarbonyloxyethylu, methoxykarbonyloxymethylu, ethoxykarbonyloxymethylu, propoxykarbonyloxymethylu, isopropoxykarbonyloxymethylu, butoxykarbonyloxymethylu, isobutoxykarbonyloxymethylu, 1-(methoxykarbonyloxy)ethylu,

1-(ethoxykarbonyloxy)ethylu, 1-(isopropoxykarbonyloxy)ethylu, cyklopentyloxykarbonyloxymethylu, cyklohexyloxykarbonyloxymethylu, 1-(cyklopentyloxykarbonyloxy)ethylu, 1-(cyklohexyloxykarbonyloxy)ethylu, ftalidylu, (5-fenyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methylu, [5-(4-methylfenyl)-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methylu, (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methylu a (5-ethyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methylu.

Nejpreferovanější „chránicí skupina pro hydroxyl, kterou lze odstranit biologickými postupy jako je hydrolýza *in vivo*“ je vybrána ze skupiny sestávající z acetoxymethylu, propionyloxymethylu, butyryloxymethylu, pivaloyloxymethylu, valeryloxymethylu, cyklopentylkarbonyloxymethylu, cyklohexylkarbonyloxymethylu, methoxykarbonyloxymethylu, ethoxykarbonyloxymethylu, propoxykarbonyloxymethylu, isopropoxykarbonyloxymethylu, butoxykarbonyloxymethylu, isobutoxykarbonyloxymethylu, cyklopentyloxykarbonyloxymethylu, cyklohexyloxykarbonyloxymethylu, (5-fenyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methylu, [5-(4-methylfenyl)-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methylu, (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methylu a (5-ethyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methylu.

Pojem „farmaceuticky přijatelné esterové, etherové a *N*-alkylkarbamoylové deriváty“ označuje deriváty, které jsou použitelné jako léčivo bez významné toxicity.

Esterový zbytek esterových derivátů je vybrán ze skupiny sestávající z „karbonylu a oxykarbonylu, ke kterému je připojen C₁ až C₂₁ alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem“, ve kterém je alkyl vybrán ze skupiny sestávající z methylu, ethylu, propylu, isopropylu, butylu, isobutylu, sek-butylu, terc-butylu, pentylu, isopentylu, 2-methylbutylu, neopentylu, 1-ethylpropylu, hexylu, isohexylu, 4-methylpentylu, 3-methylpentylu, 2-methylpentylu, 1-methylpentylu, 3,3-dimethylbutylu, 2,2-dimethylbutylu, 1,1-dimethylbutylu, 1,2-dimethylbutylu, 1,3-dimethylbutylu, 2,3-dimethylbutylu, 2-ethylbutylu, heptylu, 1-methylhexylu, 2-methylhexylu,

3-methylhexylu, 4-methylhexylu, 5-methylhexylu,
 1-propylbutylu, 4,4-dimethylpentylu, oktylu, 1-methylheptylu,
 2-methylheptylu, 3-methylheptylu, 4-methylheptylu,
 5-methylheptylu, 6-methylheptylu, 1-propylpentylu,
 2-ethylhexylu, 5,5-dimethylhexylu, nonylu, 3-methyloktylu,
 4-methyloktylu, 5-methyloktylu, 6-methyloktylu,
 1-propylhexylu, 2-ethylheptylu, 6,6-dimethylheptylu, decylu,
 1-methylnonylu, 3-methylnonylu, 8-methylnonylu, 3-ethyloktylu,
 3,7-dimethyloktylu, 7,7-dimethyloktylu, undecylu,
 4,8-dimethylnonylu, dodecylu, tridecylu, tetradecylu,
 pentadecylu, 3,7,11-trimethyldodecylu, hexadecylu, 4,8,12-
 trimethyltridecylu, 1-methylpentadecylu, 14-methylpentadecylu,
 13,13-dimethyltetradecylu, heptadecylu, 15-methylhexadecylu,
 oktadecylu, 1-methylheptadecylu, nonadecylu, ikosylu,
 3,7,11,15-tetramethylhexadecylu a henikosylu;

„karbonylu a oxykarbonylu, ke kterému je připojen C_2 až C_{21} alkenyl nebo alkynyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem“, ve kterém je alkenyl nebo alkynyl vybrán ze skupiny sestávající z ethenylu, 1-propenylu, 2-propenylu, 1-methyl-2-propenylu, 1-methyl-1-propenylu, 2-methyl-1-propenylu, 2-methyl-2-propenylu, 2-ethyl-2-propenylu, 1-butenylu, 2-butenylu, 1-methyl-2-butenylu, 1-methyl-1-butenylu, 3-methyl-2-butenylu, 1-ethyl-2-butenylu, 3-butenylu, 1-methyl-3-butenylu, 2-methyl-3-butenylu, 1-ethyl-3-butenylu, 1-pentenylu, 2-pentenylu, 1-methyl-2-pentenylu, 2-methyl-2-pentenylu, 3-pentenylu, 1-methyl-3-pentenylu, 2-methyl-3-pentenylu, 4-pentenylu, 1-methyl-4-pentenylu, 2-methyl-4-pentenylu, 1-hexenylu, 2-hexenylu, 3-hexenylu, 4-hexenylu, 5-hexenylu, *cis*-3-heptadecenylu, *cis,cis*-8,11-heptadekadienylu, *cis,cis,cis*-8,11,14-heptadekatrienylu, *cis*-10-nonadecenylu, a *cis*-12-ikosenylu;

„karbonylu a oxykarbonylu, ke kterému je připojen C_2 až C_{21} alkenyl nebo alkynyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem“, ve kterém je alkenyl nebo alkynyl vybrán ze skupiny sestávající z

ethynylu, 2-propynylu, 1-methyl-2-propynylu, 2-methyl-2-propynylu, 2-ethyl-2-propynylu, 2-butynylu, 1-methyl-2-butynylu, 2-methyl-2-butynylu, 1-ethyl-2-butynylu, 3-butynylu, 1-methyl-3-butynylu, 2-methyl-3-butynylu, 1-ethyl-3-butynylu, 2-pentynylu, 1-methyl-2-pentynylu, 2-methyl-2-pentynylu, 3-pentynylu, 1-methyl-3-pentynylu, 2-methyl-3-pentynylu, 4-pentynylu, 1-methyl-4-pentynylu, 2-methyl-4-pentynylu, 2-hexynylu, 3-hexynylu, 4-hexynylu a 5-hexynylu;

„karbonylu a oxykarbonylu, ke kterému je připojen C_1 až C_{21} alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem, který nese jeden nebo více substituentů vybraných ze skupiny sestávající z nižšího alkoxyly, halogenu (jedná se například o fluór, chlór, bróm a jód, s výhodou o fluór a chlór) a nitroskupiny“, ve kterém je substituovaný alkyl vybrán ze skupiny sestávající z methoxymethylu, ethoxymethylu, methoxyethylu, ethoxyethylu, trifluormethylu, trichlormethylu, difluormethylu, dichlormethylu, dibrommethylu, fluormethylu, 2,2,2-trifluorethylu, 2,2,2-trichlorethylu, 2-bromethylu, 2-chlorethylu, 2-fluorethylu, 2-jodethylu, 3-chlorpropylu, 4-fluorbutylu, 6-jodhexylu, 2,2-dibromethylu, nitromethylu, dinitromethylu, 1-nitroethylu, 2-nitroethylu a 1,2-dinitroethylu;

„karbonylu a oxykarbonylu, ke kterému je připojen (C_6 až C_{10} aryl)-(C_1 až C_{21}) alkyl, kde aryl případně nese jeden nebo více substituentů vybraných ze skupiny sestávající z nižšího alkyly, nižšího alkoxyly, halogenu a nitroskupiny“, ve kterém je arylalkyl vybrán ze skupiny sestávající z benzylu, α -naftylmethylu, β -naftylmethylu, indenylmethylu, fenanthrenylmethylu, anthracenylmethylu, difenylmethylu, trifenylmethylu, 1-fenethylu, 2-fenethylu, 1-naftylethylu, 2-naftylethylu, 1-fenylpropylu, 2-fenylpropylu, 3-fenylpropylu, 1-naftylpropylu, 2-naftylpropylu, 3-naftylpropylu, 1-fenylbutylu, 2-fenylbutylu, 3-fenylbutylu, 4-fenylbutylu, 1-naftylbutylu, 2-naftylbutylu, 3-naftylbutylu,

4-naftylbutylu, 1-fenylpentylu, 2-fenylpentylu,
 3-fenylpentylu, 4-fenylpentylu, 5-fenylpentylu,
 1-naftylpentylu, 2-naftylpentylu, 3-naftylpentylu,
 4-naftylpentylu, 5-naftylpentylu, 1-fenylhexylu,
 2-fenylhexylu, 3-fenylhexylu, 4-fenylhexylu, 5-fenylhexylu,
 6-fenylhexylu, 1-naftylhexylu, 2-naftylhexylu, 3-naftylhexylu,
 4-naftylhexylu, 5-naftylhexylu a 6-naftylhexylu;

„karbonylu a oxykarbonylu, ke kterému je připojen C₆ až C₁₀ aryl, který případně nese jeden nebo více substituentů vybraných ze skupiny sestávající z nižšího alkyly, nižšího alkoxyly, halogenu a nitroskupiny“, ve kterém je aryl vybrán ze skupiny sestávající z fenylu, naftylu, 2-fluorfenylu, 3-fluorfenylu, 4-fluorfenylu, 2-chlorfenylu, 3-chlorfenylu, 4-chlorfenylu, 2-bromfenylu, 3-bromfenylu, 4-bromfenylu, 3,5-difluorfenylu, 2,5-difluorfenylu, 2,6-difluorfenylu, 2,4-difluorfenylu, 3,5-dibromfenylu, 2,5-dibromfenylu, 2,6-dichlorfenylu, 2,4-dichlorfenylu, 2,3,6-trifluorfenylu, 2,3,4-trifluorfenylu, 3,4,5-trifluorfenylu, 2,5,6-trifluorfenylu, 2,4,6-trifluorfenylu, 2,3,6-tribromfenylu, 2,3,4-tribromfenylu, 3,4,5-tribromfenylu, 2,5,6-trichlorfenylu, 2,4,6-trichlorfenylu, 1-fluor-2-naftylu, 2-fluor-1-naftylu, 3-fluor-1-naftylu, 1-chlor-2-naftylu, 2-chlor-1-naftylu, 3-brom-1-naftylu, 3,8-difluor-1-naftylu, 2,3-difluor-1-naftylu, 4,8-difluor-1-naftylu, 5,6-difluor-1-naftylu, 3,8-dichlor-1-naftylu, 2,3-dichlor-1-naftylu, 4,8-dibrom-1-naftylu, 5,6-dibrom-1-naftylu, 2,3,6-trifluor-1-naftylu, 2,3,4-trifluor-1-naftylu, 3,4,5-trifluor-1-naftylu, 4,5,6-trifluor-1-naftylu, 2,4,8-trifluor-1-naftylu, 2-methylfenylu, 3-methylfenylu, 4-methylfenylu, 2-ethylfenylu, 3-propylfenylu, 4-ethylfenylu, 2-butylfenylu, 3-pentylfenylu, 4-pentylfenylu, 3,5-dimethylfenylu, 2,5-dimethylfenylu, 2,6-dimethylfenylu, 2,4-dimethylfenylu, 3,5-dibutylfenylu, 2,5-dipentylfenylu, 2,6-dipropylmethylfenylu, 2,4-dipropylfenylu, 2,3,6-trimethylfenylu, 2,3,4-trimethylfenylu,

3,4,5-trimethylfenylu, 2,5,6-trimethylfenylu, 2,4,6-trimethylfenylu, 2,3,6-tributylfenylu, 2,3,4-tripentylfenylu, 3,4,5-tributylfenylu, 2,5,6-tripropylmethylfenylu, 2,4,6-tripropylfenylu, 1-methyl-2-naftylu, 2-methyl-1-naftylu, 3-methyl-1-naftylu, 1-ethyl-2-naftylu, 2-propyl-1-naftylu, 3-butyl-1-naftylu, 3,8-dimethyl-1-naftylu, 2,3-dimethyl-1-naftylu, 4,8-dimethyl-1-naftylu, 5,6-dimethyl-1-naftylu, 3,8-diethyl-1-naftylu, 2,3-dipropyl-1-naftylu, 4,8-dipentyl-1-naftylu, 5,6-dibutyl-1-naftylu, 2,3,6-trimethyl-1-naftylu, 2,3,4-trimethyl-1-naftylu, 3,4,5-trimethyl-1-naftylu, 4,5,6-trimethyl-1-naftylu, 2,4,8-trimethyl-1-naftylu, 2-methoxyfenylu, 3-methoxyfenylu, 4-methoxyfenylu, 2-ethoxyfenylu, 3-propoxyfenylu, 4-ethoxyfenylu, 2-butoxyfenylu, 3-pentyloxyfenylu, 4-pentyloxyfenylu, 3,5-dimethoxyfenylu, 2,5-dimethoxyfenylu, 2,6-dimethoxyfenylu, 2,4-dimethoxyfenylu, 3,5-dibutoxyfenylu, 2,5-dipentyloxyfenylu, 2,6-dipropoxymethoxyfenylu, 2,4-dipropoxymethoxyfenylu, 2,3,6-trimethoxyfenylu, 2,3,4-trimethoxyfenylu, 3,4,5-trimethoxyfenylu, 2,5,6-trimethoxyfenylu, 2,4,6-trimethoxyfenylu, 2,3,6-tributoxyfenylu, 2,3,4-tripentyloxyfenylu, 3,4,5-tributoxyfenylu, 2,5,6-tripropoxyfenylu, 2,4,6-tripropoxyfenylu, 1-methoxy-2-naftylu, 2-methoxy-1-naftylu, 3-methoxy-1-naftylu, 1-ethoxy-2-naftylu, 2-propoxy-1-naftylu, 3-butoxy-1-naftylu, 3,8-dimethoxy-1-naftylu, 2,3-dimethoxy-1-naftylu, 4,8-dimethoxy-1-naftylu, 5,6-dimethoxy-1-naftylu, 3,8-diethoxy-1-naftylu, 2,3-dipropoxy-1-naftylu, 4,8-dipentyloxy-1-naftylu, 5,6-dibutoxy-1-naftylu, 2,3,6-trimethoxy-1-naftylu, 2,3,4-trimethoxy-1-naftylu, 3,4,5-trimethoxy-1-naftylu, 4,5,6-trimethoxy-1-naftylu, 2,4,8-trimethoxy-1-naftylu, 2-nitrofenylu, 3-nitrofenylu, 4-nitrofenylu, 3,5-dinitrofenylu, 2,5-dinitrofenylu, 2,6-dinitrofenylu, 2,4-dinitrofenylu, 2,3,6-trinitrofenylu, 2,3,4-trinitrofenylu, 3,4,5-trinitrofenylu, 2,5,6-trinitrofenylu, 2,4,6-trinitrofenylu, 1-nitro-2-naftylu, 2-nitro-1-naftylu, 3-nitro-1-naftylu, 3,8-dinitro-1-naftylu,

2,3-dinitro-1-naftylu, 4,8-dinitro-1-naftylu, 5,6-dinitro-1-naftylu, 2,3,6-trinitro-1-naftylu, 2,3,4-trinitro-1-naftylu, 3,4,5-trinitro-1-naftylu, 4,5,6-trinitro-1-naftylu a 2,4,8-trinitro-1-naftylu;

„karboxy (C_1 až C_{10})alkylkarbonylu“, jako je sukcinoyl, glutaroyl a adipoyl;

„zbytků solí diesterů kyseliny fosforečné, které nezávisle nesou dva nižší alkyly“; a

„zbytků tvořících ester aminokyseliny, která je případně chráněna *terc*-butoxykarbonylem, benzyloxykarbonylem nebo tritylem“ jako je glycin, alanin, valin, leucin, isoleucin, fenylalanin, prolin, tryptofan, glutamin a kyselina glutamová.

Preferovaný esterový zbytek v esterových derivátech je R^6CO- nebo R^6OCO- , kde R^6 je vybráno ze skupiny sestávající z vodíku, C_1 až C_{21} alkylu, C_2 až C_{21} alkenylu nebo alkynylu, který obsahuje 1 až 3 dvojně nebo trojně vazby, C_1 až C_{21} alkylu substituovaného 1 až 4 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z nižšího alkoxyly, halogenu a nitroskupiny; C_1 až C_{21} alkylu substituovaného 1 až 3 C_6 až C_{10} arylu, které jsou případně substituovány 1 až 4 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z nižšího alkylu, nižšího alkoxyly, halogenu a nitroskupiny; a C_6 až C_{10} arylu, který je případně substituován 1 až 4 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z nižšího alkylu, nižšího alkoxyly, halogenu a nitroskupiny.

Preferovanější esterový zbytek v esterových derivátech je R^6CO- nebo R^6OCO- , kde R^6 je vybráno ze skupiny sestávající z vodíku, C_1 až C_{21} alkylu, C_2 až C_{21} alkenylu, který obsahuje 1 až 3 dvojně vazby; C_2 až C_6 alkynylu, který obsahuje jednu trojnou vazbu; C_1 až C_6 alkylu substituovaného 1 až 4 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z C_1 až C_4 alkoxyly, halogenu a nitroskupiny; C_1 až C_6 alkylu substituovaného 1 až 3 C_6 až C_{10} arylu, které jsou případně substituovány 1 až 3 substituenty vybranými ze skupiny

sestávající z C_1 až C_4 alkyly, C_1 až C_4 alkoxyly, halogenu a nitroskupiny; a C_6 až C_{10} arylu, který je případně substituován 1 až 3 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z C_1 až C_4 alkyly, C_1 až C_4 alkoxyly, halogenu a nitroskupiny.

Preferovanější esterový zbytek v esterových derivátech je R^6CO- nebo R^6OCO- , kde R^6 je vybráno ze skupiny sestávající z C_1 až C_{21} alkyly, C_6 až C_{20} alkenylu, který obsahuje 1 až 3 dvojné vazby; C_2 až C_6 alkynylu, který obsahuje jednu trojnou vazbu; C_1 až C_6 alkyly substituovaného jedním substituentem vybraným ze skupiny sestávající z C_1 až C_4 alkoxyly a nitroskupiny; C_1 až C_6 alkyly substituovaného 1 až 3 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z halogenu; C_1 až C_4 alkyly substituovaného 1 až 3 fenylly nebo naftylly, které jsou případně substituovány 1 až 3 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z C_1 až C_4 alkyly, C_1 až C_4 alkoxyly, halogenu a nitroskupiny; a fenylu nebo naftylu, který je případně substituován 1 až 3 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z C_1 až C_4 alkyly, C_1 až C_4 alkoxyly, halogenu a nitroskupiny.

Preferovanější esterový zbytek v esterových derivátech je R^6CO- nebo R^6OCO- , kde R^6 je vybráno ze skupiny sestávající z C_6 až C_{20} alkyly, C_{10} až C_{20} alkenylu, který obsahuje 1 až 3 dvojné vazby; C_3 až C_5 alkynylu, který obsahuje jednu trojnou vazbu; C_1 až C_4 alkyly substituovaného jedním substituentem vybraným ze skupiny sestávající z C_1 až C_4 alkoxyly a nitroskupiny; C_1 až C_4 alkyly substituovaného 1 až 3 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z fluóru a chlóru; C_1 až C_4 alkyly substituovaného 1 až 3 fenylly, které jsou případně substituovány 1 až 2 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z C_1 až C_2 alkyly, C_1 až C_4 alkoxyly, fluóru a chlóru; a fenylu, který je případně substituován 1 až 3 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z C_1 až C_2 alkyly, C_1 až C_4 alkoxyly, fluóru a chlóru.

Preferovanější esterový zbytek v esterových derivátech je R^6CO- nebo R^6OCO- , kde R^6 je vybráno ze skupiny sestávající z C_6

až C_{20} alkyly, C_{10} až C_{20} alkenyly, který obsahuje 1 až 3 dvojné vazby; C_3 až C_5 alkynyly, který obsahuje jednu trojnou vazbu; C_1 až C_4 alkyly substituovaného jedním substituentem vybraným ze skupiny sestávající z C_1 až C_4 alkoxyly, fluóru, chlóru a nitroskupiny; C_1 až C_4 alkyly substituovaného 1 až 3 fenyly, které jsou případně substituovány 1 až 2 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z C_1 až C_2 alkyly, C_1 až C_4 alkoxyly, fluóru a chlóru; a fenylu, který je případně substituován 1 až 3 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z C_1 až C_2 alkyly, C_1 až C_4 alkoxyly, fluóru a chlóru.

Ještě preferovanější esterový zbytek v esterových derivátech je R^6CO- nebo R^6OCO- , kde R^6 je vybráno ze skupiny sestávající z C_6 až C_{20} alkyly, C_{10} až C_{20} alkenyly, který obsahuje 1 až 3 dvojné vazby; C_3 až C_5 alkynyly, který obsahuje jednu trojnou vazbu; C_1 až C_4 alkyly substituovaného jedním substituentem vybraným ze skupiny sestávající z C_1 až C_4 alkoxyly; a C_1 až C_4 alkyly substituovaného 1 nebo 2 fenyly, které jsou případně substituovány 1 až 2 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z C_1 až C_2 alkyly, C_1 až C_4 alkoxyly, fluóru a chlóru.

Nejpreferovanější esterový zbytek v esterových derivátech je R^6CO- nebo R^6OCO- , kde R^6 je vybráno ze skupiny sestávající z C_6 až C_{20} alkyly a C_{10} až C_{20} alkenyly, který obsahuje 1 až 3 dvojné vazby.

Etherový zbytek v etherových derivátech je vybrán ze skupiny sestávající z „ C_1 až C_{21} alkyly s přímým nebo rozvětveným řetězcem“, jako je methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sek-butyl, terc-butyl, pentyl, isopentyl, 2-methylbutyl, neopentyl, 1-ethylpropyl, 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, heptyl, 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-ethyloctyl, 3,7-dimethyloctyl,
 7,7-dimethyloctyl, undecyl, 4,8-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,
 ikosyl, 3,7,11,15-tetramethylhexadecyl a henikosyl;

„C₂ až C₂₁ alkenylu nebo alkynylu s přímým nebo rozvětveným řetězcem“, jako je 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, 5-hexenyl, *cis*-8-heptadecenyl, *cis,cis*-8,11-heptadekadienyl, *cis,cis,cis*-8,11,14-heptadekatrienyl, *cis*-10-nonadecenyl, *cis*-12-ikosenyl, ethynyl, 2-propynyl, 1-methyl-2-propynyl, 2-methyl-2-propynyl, 2-ethyl-2-propynyl, 2-butylnyl, 1-methyl-2-butylnyl, 2-methyl-2-butylnyl, 1-ethyl-2-butylnyl, 3-butylnyl, 1-methyl-3-butylnyl, 2-methyl-3-butylnyl, 1-ethyl-3-butylnyl, 2-pentynyl, 1-methyl-2-pentynyl, 2-methyl-2-pentynyl, 3-pentynyl, 1-methyl-3-pentynyl, 2-methyl-3-pentynyl, 4-pentynyl, 1-methyl-4-pentynyl, 2-methyl-4-pentynyl, 2-hexynyl, 3-hexynyl, 4-hexynyl a 5-hexynyl;

„C₁ až C₂₁ alkyly s přímým nebo rozvětveným řetězcem, který nese jeden nebo více substituentů vybraných ze skupiny sestávající z nižšího alkoxyly, halogenu (například fluóru, chlóru, brómu a jódu, s výhodou fluóru a chlóru) a nitroskupiny“, jako je methoxymethyl, ethoxymethyl, methoxyethyl, ethoxyethyl, 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-fluorbutyl, 6-jodhexyl, 2,2-dibromethyl, nitromethyl, dinitromethyl, 1-nitroethyl, 2-nitroethyl a 1,2-dinitroethyl;

„(C₆ až C₁₀ aryl)-(C₁ až C₂₁) alkyly, kde aryl případně nese jeden nebo více substituentů vybraných ze skupiny sestávající z nižšího alkyly, nižšího alkoxyly, halogenu a nitroskupiny“, jako je benzyl, α-naftylmethyl, β-naftylmethyl, indenylmethyl, fenanthrenylmethyl, anthracenylmethyl, difenylmethyl, trifenylmethyl, 1-fenethyl, 2-fenethyl, 1-naftylethyl, 2-naftylethyl, 1-fenylpropyl, 2-fenylpropyl, 3-fenylpropyl, 1-naftylpropyl, 2-naftylpropyl, 3-naftylpropyl, 1-fenylbutyl, 2-fenylbutyl, 3-fenylbutyl, 4-fenylbutyl, 1-naftylbutyl, 2-naftylbutyl, 3-naftylbutyl, 4-naftylbutyl, 1-fenylpentyl, 2-fenylpentyl, 3-fenylpentyl, 4-fenylpentyl, 5-fenylpentyl, 1-naftylpentyl, 2-naftylpentyl, 3-naftylpentyl, 4-naftylpentyl, 5-naftylpentyl, 1-fenylhexyl, 2-fenylhexyl, 3-fenylhexyl, 4-fenylhexyl, 5-fenylhexyl, 6-fenylhexyl, 1-naftylhexyl, 2-naftylhexyl, 3-naftylhexyl, 4-naftylhexyl, 5-naftylhexyl a 6-naftylhexyl; a

„C₆ až C₁₀ arylu, který případně nese jeden nebo více substituentů vybraných ze skupiny sestávající z nižšího alkyly, nižšího alkoxyly, halogenu a nitroskupiny“, jako je fenyl, naftyl, 2-fluorfenyl, 3-fluorfenyl, 4-fluorfenyl, 2-chlorfenyl, 3-chlorfenyl, 4-chlorfenyl, 2-bromfenyl, 3-bromfenyl, 4-bromfenyl, 3,5-difluorfenyl, 2,5-difluorfenyl, 2,6-difluorfenyl, 2,4-difluorfenyl, 3,5-dibromfenyl,

2,5-dibromfenyl, 2,6-dichlorfenyl, 2,4-dichlorfenyl,
 2,3,6-trifluorfenyl, 2,3,4-trifluorfenyl, 3,4,5-trifluorfenyl,
 2,5,6-trifluorfenyl, 2,4,6-trifluorfenyl, 2,3,6-tribromfenyl,
 2,3,4-tribromfenyl, 3,4,5-tribromfenyl, 2,5,6-trichlorfenyl,
 2,4,6-trichlorfenyl, 1-fluor-2-naftyl, 2-fluor-1-naftyl,
 3-fluor-1-naftyl, 1-chlor-2-naftyl, 2-chlor-1-naftyl, 3-brom-
 -1-naftyl, 3,8-difluor-1-naftyl, 2,3-difluor-1-naftyl,
 4,8-difluor-1-naftyl, 5,6-difluor-1-naftyl, 3,8-dichlor-1-
 -naftyl, 2,3-dichlor-1-naftyl, 4,8-dibrom-1-naftyl,
 5,6-dibrom-1-naftyl, 2,3,6-trifluor-1-naftyl, 2,3,4-trifluor-
 -1-naftyl, 3,4,5-trifluor-1-naftyl, 4,5,6-trifluor-1-naftyl,
 2,4,8-trifluor-1-naftyl, 2-methylfenyl, 3-methylfenyl,
 4-methylfenyl, 2-ethylfenyl, 3-propylfenyl, 4-ethylfenyl,
 2-butylfenyl, 3-pentylfenyl, 4-pentylfenyl, 3,5-dimethylfenyl,
 2,5-dimethylfenyl, 2,6-dimethylfenyl, 2,4-dimethylfenyl,
 3,5-dibutylfenyl, 2,5-dipentylfenyl, 2,6-dipropylmethylfenyl,
 2,4-dipropylfenyl, 2,3,6-trimethylfenyl, 2,3,4-trimethylfenyl,
 3,4,5-trimethylfenyl, 2,5,6-trimethylfenyl, 2,4,6-trimethyl-
 fenyl, 2,3,6-tributylfenyl, 2,3,4-tripentylfenyl, 3,4,5-tri-
 butylfenyl, 2,5,6-tripropylmethylfenyl, 2,4,6-tripropylfenyl,
 1-methyl-2-naftyl, 2-methyl-1-naftyl, 3-methyl-1-naftyl,
 1-ethyl-2-naftyl, 2-propyl-1-naftyl, 3-butyl-1-naftyl,
 3,8-dimethyl-1-naftyl, 2,3-dimethyl-1-naftyl, 4,8-dimethyl-1-
 -naftyl, 5,6-dimethyl-1-naftyl, 3,8-diethyl-1-naftyl,
 2,3-dipropyl-1-naftyl, 4,8-dipentyl-1-naftyl, 5,6-dibutyl-1-
 -naftyl, 2,3,6-trimethyl-1-naftyl, 2,3,4-trimethyl-1-naftyl,
 3,4,5-trimethyl-1-naftyl, 4,5,6-trimethyl-1-naftyl, 2,4,8-tri-
 methyl-1-naftyl, 2-methoxyfenyl, 3-methoxyfenyl, 4-methoxy-
 fenyl, 2-ethoxyfenyl, 3-propoxyfenyl, 4-ethoxyfenyl,
 2-butoxyfenyl, 3-pentoxyfenyl, 4-pentyloxyfenyl, 3,5-di-
 methoxyfenyl, 2,5-dimethoxyfenyl, 2,6-dimethoxyfenyl,
 2,4-dimethoxyfenyl, 3,5-dibutoxyfenyl, 2,5-dipentyloxyfenyl,
 2,6-dipropoxymethoxyfenyl, 2,4-dipropoxyfenyl, 2,3,6-tri-
 methoxyfenyl, 2,3,4-trimethoxyfenyl, 3,4,5-trimethoxyfenyl,

2,5,6-trimethoxyfenyl, 2,4,6-trimethoxyfenyl, 2,3,6-tributoxyfenyl, 2,3,4-tripentyloxyfenyl, 3,4,5-tributoxyfenyl, 2,5,6-tripropoxyfenyl, 2,4,6-tripropoxyfenyl, 1-methoxy-2-naftyl, 2-methoxy-1-naftyl, 3-methoxy-1-naftyl, 1-ethoxy-2-naftyl, 2-propoxy-1-naftyl, 3-butoxy-1-naftyl, 3,8-dimethoxy-1-naftyl, 2,3-dimethoxy-1-naftyl, 4,8-dimethoxy-1-naftyl, 5,6-dimethoxy-1-naftyl, 3,8-diethoxy-1-naftyl, 2,3-dipropoxy-1-naftyl, 4,8-dipentyloxy-1-naftyl, 5,6-dibutoxy-1-naftyl, 2,3,6-trimethoxy-1-naftyl, 2,3,4-trimethoxy-1-naftyl, 3,4,5-trimethoxy-1-naftyl, 4,5,6-trimethoxy-1-naftyl, 2,4,8-trimethoxy-1-naftyl, 2-nitrofenyl, 3-nitrofenyl, 4-nitrofenyl, 3,5-dinitrofenyl, 2,5-dinitrofenyl, 2,6-dinitrofenyl, 2,4-dinitrofenyl, 2,3,6-trinitrofenyl, 2,3,4-trinitrofenyl, 3,4,5-trinitrofenyl, 2,5,6-trinitrofenyl, 2,4,6-trinitrofenyl, 1-nitro-2-naftyl, 2-nitro-1-naftyl, 3-nitro-1-naftyl, 3,8-dinitro-1-naftyl, 2,3-dinitro-1-naftyl, 4,8-dinitro-1-naftyl, 5,6-dinitro-1-naftyl, 2,3,6-trinitro-1-naftyl, 2,3,4-trinitro-1-naftyl, 3,4,5-trinitro-1-naftyl, 4,5,6-trinitro-1-naftyl a 2,4,8-trinitro-1-naftyl.

Preferovaný etherový zbytek v etherových derivátech je vybrán ze skupiny sestávající z C_1 až C_{21} alkyly, C_2 až C_{21} alkenylu nebo alkynylu, který obsahuje 1 až 3 dvojně nebo trojně vazby, C_1 až C_{21} alkyly substituovaného 1 až 4 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z nižšího alkoxyly, halogenu a nitroskupiny; C_1 až C_{21} alkyly substituovaného 1 až 3 C_6 až C_{10} arylu, které jsou případně substituovány 1 až 4 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z nižšího alkyly, nižšího alkoxyly, halogenu a nitroskupiny; a C_6 až C_{10} arylu, který je případně substituován 1 až 4 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z nižšího alkyly, nižšího alkoxyly, halogenu a nitroskupiny.

Preferovanější etherový zbytek v etherových derivátech je vybrán ze skupiny sestávající z C_1 až C_{21} alkyly, C_2 až C_{21} alkenylu, který obsahuje 1 až 3 dvojně vazby, C_2 až C_6

alkynylu, který obsahuje jednu trojnou vazbu; C_1 až C_6 alkylu substituovaného 1 až 4 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z C_1 až C_4 alkoxyly, halogenu a nitroskupiny; C_1 až C_6 alkylu substituovaného 1 až 3 C_6 až C_{10} arylly, které jsou případně substituovány 1 až 3 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z C_1 až C_4 alkylu, C_1 až C_4 alkoxyly, halogenu a nitroskupiny; a C_6 až C_{10} arylu, který je případně substituován 1 až 3 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z C_1 až C_4 alkylu, C_1 až C_4 alkoxyly, halogenu a nitroskupiny.

Preferovanější etherový zbytek v etherových derivátech je vybrán ze skupiny sestávající z C_1 až C_{21} alkylu, C_6 až C_{20} alkenylu, který obsahuje 1 až 3 dvojně vazby, C_2 až C_6 alkynylu, který obsahuje jednu trojnou vazbu; C_1 až C_6 alkylu substituovaného jedním substituentem vybraným ze skupiny sestávající z C_1 až C_4 alkoxyly a nitroskupiny; C_1 až C_6 alkylu substituovaného 1 až 3 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z halogenů; C_1 až C_4 alkylu substituovaného 1 až 3 fenylly nebo naftylly, které jsou případně substituovány 1 až 3 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z C_1 až C_4 alkylu, C_1 až C_4 alkoxyly, halogenu a nitroskupiny; a fenylu nebo naftylu, který je případně substituován 1 až 3 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z C_1 až C_4 alkylu, C_1 až C_4 alkoxyly, halogenu a nitroskupiny.

Preferovanější etherový zbytek v etherových derivátech je vybrán ze skupiny sestávající z C_6 až C_{20} alkylu, C_{10} až C_{20} alkenylu, který obsahuje 1 až 3 dvojně vazby, C_3 až C_5 alkynylu, který obsahuje jednu trojnou vazbu; C_1 až C_4 alkylu substituovaného jedním substituentem vybraným ze skupiny sestávající z C_1 až C_4 alkoxyly a nitroskupiny; C_1 až C_4 alkylu substituovaného 1 až 3 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z fluóru a chlóru; C_1 až C_4 alkylu substituovaného 1 až 3 fenylly, které jsou případně substituovány 1 nebo 2 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z C_1 až C_2

alkylu, C_1 až C_4 alkoxyly, fluóru a chlóru; a fenylu, který je případně substituován 1 až 3 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z C_1 až C_2 alkylu, C_1 až C_4 alkoxyly, fluóru a chlóru.

Preferovanější etherový zbytek v etherových derivátech je vybrán ze skupiny sestávající z C_6 až C_{20} alkylu, C_{10} až C_{20} alkenylu, který obsahuje 1 až 3 dvojně vazby, C_3 až C_5 alkynylu, který obsahuje jednu trojnou vazbu; C_1 až C_4 alkylu substituovaného jedním substituentem vybraným ze skupiny sestávající z C_1 až C_4 alkoxyly, fluóru, chlóru a nitroskupiny; C_1 až C_4 alkylu substituovaného 1 až 3 fenily, které jsou případně substituovány 1 nebo 2 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z C_1 až C_2 alkylu, C_1 až C_4 alkoxyly, fluóru a chlóru; a fenylu, který je případně substituován 1 až 3 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z C_1 až C_2 alkylu, C_1 až C_4 alkoxyly, fluóru a chlóru.

Ještě preferovanější etherový zbytek v etherových derivátech je vybrán ze skupiny sestávající z C_6 až C_{20} alkylu, C_{10} až C_{20} alkenylu, který obsahuje 1 až 3 dvojně vazby, C_3 až C_5 alkynylu, který obsahuje jednu trojnou vazbu; C_1 až C_4 alkylu substituovaného jedním substituentem vybraným ze skupiny sestávající z C_1 až C_4 alkoxyly; a C_1 až C_4 alkylu substituovaného 1 nebo 2 fenily, které jsou případně substituovány 1 nebo 2 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z C_1 až C_2 alkylu, C_1 až C_4 alkoxyly, fluóru a chlóru.

Nejpreferovanější etherový zbytek v etherových derivátech je vybrán ze skupiny sestávající z C_6 až C_{20} alkylu a C_{10} až C_{20} alkenylu, který obsahuje 1 až 3 dvojně vazby.

Alkylový zbytek v *N*-alkylkarbamoylových derivátech je vybrán ze skupiny sestávající z „ C_1 až C_{21} alkylu s přímým nebo rozvětveným řetězcem“, jako je methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sek-butyl, terc-butyl, pentyl, isopentyl, 2-methylbutyl, neopentyl, 1-ethylpropyl, 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, heptyl, 1-methylhexyl, 2-methylhexyl, 3-methylhexyl, 4-methylhexyl, 5-methylhexyl, 1-propylbutyl, 4,4-dimethylpentyl, octyl, 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, 4,8-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, ikosyl, 3,7,11,15-tetramethylhexadecyl a henikosyl;

„C₂ až C₂₁ alkenylu nebo alkynylu s přímým nebo rozvětveným řetězcem“, jako je 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, 5-hexenyl, *cis*-8-heptadecenyl, *cis,cis*-8,11-heptadekadienyl, *cis,cis,cis*-8,11,14-heptadekatrienyl, *cis*-10-nonadecenyl, *cis*-12-ikosenyl, ethynyl, 2-propynyl, 1-methyl-2-propynyl, 2-methyl-2-propynyl, 2-ethyl-2-propynyl, 2-butylnyl, 1-methyl-2-butylnyl, 2-methyl-2-butylnyl, 1-ethyl-2-butylnyl, 3-butylnyl, 1-methyl-3-butylnyl, 2-methyl-3-butylnyl,

1-ethyl-3-butynyl, 2-pentynyl, 1-methyl-2-pentynyl, 2-methyl-2-pentynyl, 3-pentynyl, 1-methyl-3-pentynyl, 2-methyl-3-pentynyl, 4-pentynyl, 1-methyl-4-pentynyl, 2-methyl-4-pentynyl, 2-hexynyl, 3-hexynyl, 4-hexynyl a 5-hexynyl;

„C₁ až C₂₁ alkyly s přímým nebo rozvětveným řetězcem, který nese jeden nebo více substituentů vybraných ze skupiny sestávající z alkoxyly, halogenu (například fluóru, chlóru, brómu a jódu, s výhodou fluóru a chlóru) a nitroskupiny“, jako je methoxymethyl, ethoxymethyl, methoxyethyl, ethoxyethyl, 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-fluorbutyl, 6-jodhexyl, 2,2-dibromethyl, nitromethyl, dinitromethyl, 1-nitroethyl, 2-nitroethyl a 1,2-dinitroethyl; a

„(C₆ až C₁₀ aryl)-(C₁ až C₂₁) alkyly, kde aryl případně nese jeden nebo více substituentů vybraných ze skupiny sestávající z nižšího alkyly, nižšího alkoxyly, halogenu a nitroskupiny“, jako je benzyl, α-naftylmethyl, β-naftylmethyl, indenylmethyl, fenanthrenylmethyl, anthracenylmethyl, difenylmethyl, trifenylmethyl, 1-fenethyl, 2-fenethyl, 1-naftylethyl, 2-naftylethyl, 1-fenylpropyl, 2-fenylpropyl, 3-fenylpropyl, 1-naftylpropyl, 2-naftylpropyl, 3-naftylpropyl, 1-fenylbutyl, 2-fenylbutyl, 3-fenylbutyl, 4-fenylbutyl, 1-naftylbutyl, 2-naftylbutyl, 3-naftylbutyl, 4-naftylbutyl, 1-fenylpentyl, 2-fenylpentyl, 3-fenylpentyl, 4-fenylpentyl, 5-fenylpentyl, 1-naftylpentyl, 2-naftylpentyl, 3-naftylpentyl, 4-naftylpentyl, 5-naftylpentyl, 1-fenylhexyl, 2-fenylhexyl, 3-fenylhexyl, 4-fenylhexyl, 5-fenylhexyl, 6-fenylhexyl, 1-naftylhexyl, 2-naftylhexyl, 3-naftylhexyl, 4-naftylhexyl, 5-naftylhexyl a 6-naftylhexyl.

Preferovaný alkylový zbytek v N-alkylkarbamoylových derivátech je vybrán ze skupiny sestávající z C₁ až C₂₁ alkyly, C₂ až C₂₁ alkenylu nebo alkynylu, který obsahuje 1 až 3 dvojné

nebo trojné vazby, C_1 až C_{21} alkyly substituovaného jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny sestávající z nižšího alkoxyly, halogenu a nitroskupiny; a C_1 až C_{21} alkyly substituovaného 1 až 3 C_6 až C_{10} aryly, které jsou případně substituovány 1 až 4 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z nižšího alkyly, nižšího alkoxyly, halogenu a nitroskupiny.

Preferovanější alkylový zbytek v *N*-alkylkarbamoylových derivátech je vybrán ze skupiny sestávající z C_1 až C_{21} alkyly, C_2 až C_{21} alkenyly, který obsahuje 1 až 3 dvojné vazby, C_2 až C_6 alkynyly, který obsahuje jednu trojnou vazbu; C_1 až C_6 alkyly substituovaného 1 až 4 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z C_1 až C_4 alkoxyly, halogenu a nitroskupiny; C_1 až C_6 alkyly substituovaného 1 až 3 C_6 až C_{10} aryly, které jsou případně substituovány 1 až 3 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z C_1 až C_4 alkyly, C_1 až C_4 alkoxyly, halogenu a nitroskupiny.

Preferovanější alkylový zbytek v *N*-alkylkarbamoylových derivátech je vybrán ze skupiny sestávající z C_1 až C_{21} alkyly, C_6 až C_{20} alkenyly, který obsahuje 1 až 3 dvojné vazby, C_2 až C_6 alkynyly, který obsahuje jednu trojnou vazbu; C_1 až C_6 alkyly substituovaného jedním substituentem vybraným ze skupiny sestávající z C_1 až C_4 alkoxyly a nitroskupiny; C_1 až C_6 alkyly substituovaného 1 až 3 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z halogenů; a C_1 až C_4 alkyly substituovaného 1 až 3 fenyly nebo naftyly, které jsou případně substituovány 1 až 3 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z C_1 až C_4 alkyly, C_1 až C_4 alkoxyly, halogenu a nitroskupiny.

Preferovanější alkylový zbytek v *N*-alkylkarbamoylových derivátech je vybrán ze skupiny sestávající z C_6 až C_{20} alkyly, C_{10} až C_{20} alkenyly, který obsahuje 1 až 3 dvojné vazby, C_3 až C_5 alkynyly, který obsahuje jednu trojnou vazbu; C_1 až C_4 alkyly substituovaného jedním substituentem vybraným ze skupiny sestávající z C_1 až C_4 alkoxyly a nitroskupiny; C_1 až C_4

alkylu substituovaného 1 až 3 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z fluóru a chlóru; a C_1 až C_4 alkylu substituovaného 1 až 3 fenyly, které jsou případně substituovány 1 nebo 2 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z C_1 až C_2 alkylu, C_1 až C_4 alkoxyly, fluóru a chlóru.

Preferovanější alkylový zbytek v *N*-alkylkarbamoylových derivátech je vybrán ze skupiny sestávající z C_6 až C_{20} alkylu, C_{10} až C_{20} alkenylu, který obsahuje 1 až 3 dvojné vazby, C_3 až C_5 alkynylu, který obsahuje jednu trojnou vazbu; C_1 až C_4 alkylu substituovaného jedním substituentem vybraným ze skupiny sestávající z C_1 až C_4 alkoxyly, fluóru, chlóru a nitroskupiny; C_1 až C_4 alkylu substituovaného 1 až 3 fenyly, které jsou případně substituovány 1 nebo 2 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z C_1 až C_2 alkylu, C_1 až C_4 alkoxyly, fluóru a chlóru.

Ještě preferovanější alkylový zbytek v *N*-alkylkarbamoylových derivátech je vybrán ze skupiny sestávající z C_6 až C_{20} alkylu, C_{10} až C_{20} alkenylu, který obsahuje 1 až 3 dvojné vazby, C_3 až C_5 alkynylu, který obsahuje jednu trojnou vazbu; C_1 až C_4 alkylu substituovaného jedním substituentem vybraným ze skupiny sestávající z C_1 až C_4 alkoxyly; a C_1 až C_4 alkylu substituovaného 1 nebo 2 fenyly, které jsou případně substituovány 1 nebo 2 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z C_1 až C_2 alkylu, C_1 až C_4 alkoxyly, fluóru a chlóru.

Nejpreferovanější alkylový zbytek v *N*-alkylkarbamoylových derivátech je vybrán ze skupiny sestávající z C_6 až C_{20} alkylu a C_{10} až C_{20} alkenylu, který obsahuje 1 až 3 dvojné vazby.

Ve sloučenině obecného vzorce Ia je několik funkčních skupin, ke kterým je případně připojena chránicí skupina pro hydroxyl, esterový, etherový a alkylový zbytek. Proto může nezávisle existovat mnoho kombinací chránicích skupin a zbytků případnou kombinací těchto chránicích skupin a zbytků.

Preferovaný farmaceuticky přijatelný esterový derivát sloučeniny obecného vzorce Ia je derivát, který má jeden nebo dva esterové zbytky v pozicích R^2 , R^3 a/nebo R^5 . Preferovanější esterový derivát je derivát, který má jeden nebo dva esterové zbytky v pozicích R^3 a/nebo R^5 . Ještě preferovanější esterový derivát je derivát, který má jeden esterový zbytek v pozici R^3 .

Preferovaný farmaceuticky přijatelný etherový derivát sloučeniny obecného vzorce Ia je derivát, který má jeden nebo dva etherové zbytky v pozicích R^2 , R^3 a/nebo R^5 . Preferovanější etherový derivát je derivát, který má jeden nebo dva etherové zbytky v pozicích R^3 a/nebo R^5 . Ještě preferovanější etherový derivát je derivát, který má jeden etherový zbytek v pozici R^3 .

Preferovaný farmaceuticky přijatelný *N*-alkylkarbamoylový derivát je derivát, který má jeden alkylový zbytek.

Pojem „farmaceuticky přijatelná sůl“ oznamuje, že sůl je použitelná jako léčivo bez znatelné toxicity.

Pokud sloučenina obecného vzorce I, Ia a farmaceuticky přijatelné estery, ethery a *N*-alkylderiváty sloučeniny obecného vzorce Ia mají bazickou skupinu, jako je aminoskupina, lze tyto sloučeniny převést na sůl vzniklou přidávkem kyseliny běžným působením kyseliny. Takové soli vzniklé přidávkem kyseliny zahrnují anorganické soli, jako je hydrochlorid, hydrobromid, síran a fosforečnan; soli s organickými kyselinami, jako je octan, benzoát, oxalát, maleát, fumarát, vinan a citrát; a soli sulfonových kyselin, jako je methansulfonát, benzensulfonát a *p*-toluensulfonát.

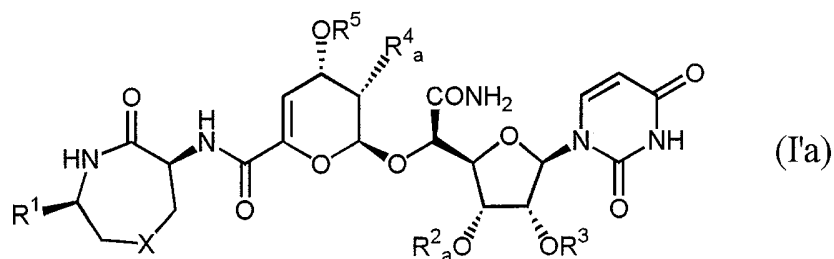
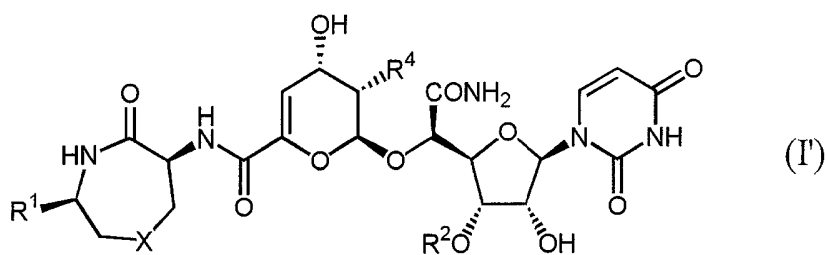
Pokud sloučenina obecného vzorce I a farmaceuticky přijatelné estery, ethery a *N*-alkylderiváty sloučeniny obecného vzorce Ia mají kyselou skupinu, jako je karboxylová skupina, lze tyto sloučeniny převést na sůl vzniklou přidávkem báze běžným působením báze. Takové soli vzniklé přidávkem báze zahrnují soli alkalických kovů, jako je sodná, draselná a litná sůl; soli kovů alkalických zemin, jako je vápenatá a hořečnatá sůl; soli kovů, jako je sůl hliníku, železa, zinku,

mědi, niklu a kobaltu; a kvarterní amoniové soli, jako je amonná sůl.

Pokud je sloučenina obecného vzorce I a farmaceuticky přijatelný derivát sloučeniny obecného vzorce Ia ponechána stát na vzduchu, případně dojde ke pohlčení vody za vzniku hydrátu. Předkládaný vynález zahrnuje takové hydráty. Sloučenina obecného vzorce I a farmaceuticky přijatelný derivát sloučeniny obecného vzorce Ia případně adsorbuje rozpouštědlo tak, že vznikne solvát. Předkládaný vynález zahrnuje takové solváty.

Sloučenina obecného vzorce I a farmaceuticky přijatelný derivát sloučeniny obecného vzorce Ia mají několik asymetrických atomů uhlíku, a proto existují ve formě několika stereoizomerů, jako jsou enantiomery a diastereomery, ve kterých má každý atom uhlíku konfiguraci R nebo S. Sloučenina podle předkládaného vynálezu zahrnuje jednotlivé enantiomery a diastereomery a směsi těchto stereoizomerů ve všech poměrech.

Preferovaná konfigurace sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I' a obecného vzorce I'a:



Preferovaná sloučenina obecného vzorce I je vybrána z následujících sloučenin:

- (1) sloučenina obecného vzorce I, ve které R² je methyl,

(2) sloučenina obecného vzorce I, ve které R^4 je hydroxyl,
 (3) sloučenina obecného vzorce I, ve které X je methylen;
 nebo sloučenina, ve které R^2 , R^4 a X jsou vybrány jako
 kombinace (1), (2) a (3), například:

(4) sloučenina obecného vzorce I, ve které R^4 je hydroxyl
 a X je methylen, a

(5) sloučenina obecného vzorce I, ve které R^2 je methyl,
 R^4 je hydroxyl a X je methylen.

Preferovaná sloučenina obecného vzorce Ia je vybrána
 z následujících sloučenin:

(i) sloučenina obecného vzorce Ia, ve které je chránicí
 skupina pro hydroxyl vybrána ze skupiny sestávající z
 „tetrahydropyranylu nebo tetrahydrothiopyranylu“, „silylu“,
 „aralkylu“, „aralkoxykarbonylu“, „1-(alifatický acyloxyl)-
 (nižší alkyl)“, „1-(cykloalkylkarbonyloxyl)-(nižší alkyl)“,
 „1-(nižší alkoxykarbonyloxyl)-(nižší alkyl)“, „1-(cykloalkyl-
 oxykarbonyloxyl)-(nižší alkyl)“, „ftalidylu“ a „oxodioxolenyl-
 methylu“;

(ii) sloučenina obecného vzorce Ia, ve které je chránicí
 skupina pro hydroxyl vybrána ze skupiny sestávající z
 tetrahydropyran-2-ylu, 4-methoxytetrahydropyran-4-ylu,
 tetrahydrothiopyran-2-ylu, trimethylsilylu, triethylsilylu,
 terc-butyldimethylsilylu, di(terc-butyl)methylsilylu,
 difenylmethylsilylu, benzylu, difenylmethyly, trifenylmethyly,
 4-methylbenzylu, 4-methoxybenzylu, 2-nitrobenzylu,
 4-nitrobenzylu, 4-chlorobenzylu, benzyloxykarbonylu,
 4-methoxybenzyloxykarbonylu, 2-nitrobenzyloxykarbonylu,
 4-nitrobenzyloxykarbonylu, acetoxymethyly, propionyloxy-
 methyly, butyryloxymethyly, pivaloyloxymethyly, valeryloxy-
 methyly, 1-acetoxyethylu, butyryloxyethylu, 1-pivaloyloxy-
 ethyly, cyklopentylkarbonyloxymethyly, cyklohexylkarbonyl-
 oxymethyly, 1-cyklopentylkarbonyloxyethylu, 1-cyklohexyl-
 karbonyloxyethylu, methoxykarbonyloxymethyly, ethoxykarbonyl-
 oxymethyly, propoxykarbonyloxymethyly, isopropoxykarbonyl-

oxymethylu, butoxykarbonyloxymethylu, isobutoxykarbonyloxy-methylu, 1-(methoxykarbonyloxy)ethylu, 1-(ethoxykarbonyloxy)-ethylu, 1-(isopropoxykarbonyloxy)ethylu, cyklopentyloxykarbonyloxymethylu, cyklohexyloxykarbonyloxymethylu, 1-(cyklopentyloxykarbonyloxy)ethylu, 1-(cyklohexyloxykarbonyloxy)-ethylu, ftalidylu, (5-fenyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methylu, [5-(4-methylfenyl)-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl]methylu, (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methylu a (5-ethyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methylu;

(iii) sloučenina obecného vzorce Ia, ve které je chránicí skupina pro hydroxyl vybrána ze skupiny sestávající z trimethylsilylu, terc-butyldimethylsilylu, trifenylmethylu, benzylu, 4-methoxybenzylu, acetoxymethylu, propionyloxymethylu, butyryloxymethylu, pivaloyloxymethylu, valeryloxymethylu, cyklopentylkarbonyloxymethylu, cyklohexylkarbonyloxymethylu, methoxykarbonyloxymethylu, ethoxykarbonyloxymethylu, propoxykarbonyloxymethylu, isopropoxykarbonyloxymethylu, butoxykarbonyloxymethylu, isobutoxykarbonyloxymethylu, cyklopentyloxykarbonyloxymethylu, cyklohexyloxykarbonyloxymethylu, (5-fenyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methylu, [5-(4-methylfenyl)-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl]methylu, (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methylu a (5-ethyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methylu.

Preferovaný esterový derivát sloučeniny obecného vzorce Ia je vybrán z následujících sloučenin:

(iv) esterový derivát sloučeniny obecného vzorce Ia, ve kterém je esterový zbytek R^6CO- nebo R^6OCO- , kde R^6 je vybráno ze skupiny sestávající z vodíku, C_1 až C_{21} alkyly, C_2 až C_{21} alkenylu nebo alkynylu, který obsahuje 1 až 3 dvojně nebo trojně vazby, C_1 až C_{21} alkyly substituovaného 1 až 4 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z nižšího alkoxyly, halogenu a nitroskupiny; C_1 až C_{21} alkyly substituovaného 1 až 3 C_6 až C_{10} aryly, které jsou případně substituovány 1 až 4 substituenty vybranými ze skupiny

sestávající z nižšího alkyly, nižšího alkoxyly, halogenu a nitroskupiny; a C_6 až C_{10} arylu, který je případně substituován 1 až 4 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z nižšího alkyly, nižšího alkoxyly, halogenu a nitroskupiny;

(v) esterový derivát sloučeniny obecného vzorce Ia, ve kterém je esterový zbytek R^6CO- nebo R^6OCO- , kde R^6 je vybráno ze skupiny sestávající z vodíku, C_1 až C_{21} alkyly, C_2 až C_{21} alkenylu, který obsahuje 1 až 3 dvojně vazby; C_2 až C_6 alkynylu, který obsahuje jednu trojnou vazbu; C_1 až C_6 alkyly substituovaného 1 až 4 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z C_1 až C_4 alkoxyly, halogenu a nitroskupiny; C_1 až C_6 alkyly substituovaného 1 až 3 C_6 až C_{10} arylu, které jsou případně substituovány 1 až 3 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z C_1 až C_4 alkyly, C_1 až C_4 alkoxyly, halogenu a nitroskupiny; a C_6 až C_{10} arylu, který je případně substituován 1 až 3 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z C_1 až C_4 alkyly, C_1 až C_4 alkoxyly, halogenu a nitroskupiny;

(vi) esterový derivát sloučeniny obecného vzorce Ia, ve kterém je esterový zbytek R^6CO- nebo R^6OCO- , kde R^6 je vybráno ze skupiny sestávající z C_1 až C_{21} alkyly, C_6 až C_{20} alkenylu, který obsahuje 1 až 3 dvojně vazby; C_2 až C_6 alkynylu, který obsahuje jednu trojnou vazbu; C_1 až C_6 alkyly substituovaného jedním substituentem vybraným ze skupiny sestávající z C_1 až C_4 alkoxyly a nitroskupiny; C_1 až C_6 alkyly substituovaného 1 až 3 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z halogenu; C_1 až C_4 alkyly substituovaného 1 až 3 fenylu nebo naftylu, které jsou případně substituovány 1 až 3 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z C_1 až C_4 alkyly, C_1 až C_4 alkoxyly, halogenu a nitroskupiny; a fenylu nebo naftylu, který je případně substituován 1 až 3 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z C_1 až C_4 alkyly, C_1 až C_4 alkoxyly, halogenu a nitroskupiny.

(vii) esterový derivát sloučeniny obecného vzorce Ia, ve kterém je esterový zbytek R^6CO- nebo R^6OCO- , kde R^6 je vybráno ze skupiny sestávající z C_6 až C_{20} alkylu, C_{10} až C_{20} alkenylu, který obsahuje 1 až 3 dvojné vazby; C_3 až C_5 alkynylu, který obsahuje jednu trojnou vazbu; C_1 až C_4 alkylu substituovaného jedním substituentem vybraným ze skupiny sestávající z C_1 až C_4 alkoxyly a nitroskupiny; C_1 až C_4 alkylu substituovaného 1 až 3 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z fluóru a chlóru; C_1 až C_4 alkylu substituovaného 1 až 3 fenylly, které jsou případně substituovány 1 až 2 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z C_1 až C_2 alkylu, C_1 až C_4 alkoxyly, fluóru a chlóru; a fenylu, který je případně substituován 1 až 3 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z C_1 až C_2 alkylu, C_1 až C_4 alkoxyly, fluóru a chlóru;

(viii) esterový derivát sloučeniny obecného vzorce Ia, ve kterém je esterový zbytek R^6CO- nebo R^6OCO- , kde R^6 je vybráno ze skupiny sestávající z C_6 až C_{20} alkylu, C_{10} až C_{20} alkenylu, který obsahuje 1 až 3 dvojné vazby; C_3 až C_5 alkynylu, který obsahuje jednu trojnou vazbu; C_1 až C_4 alkylu substituovaného jedním substituentem vybraným ze skupiny sestávající z C_1 až C_4 alkoxyly, fluóru, chlóru a nitroskupiny; C_1 až C_4 alkylu substituovaného 1 až 3 fenylly, které jsou případně substituovány 1 až 2 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z C_1 až C_2 alkylu, C_1 až C_4 alkoxyly, fluóru a chlóru; a fenylu, který je případně substituován 1 až 3 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z C_1 až C_2 alkylu, C_1 až C_4 alkoxyly, fluóru a chlóru;

(ix) esterový derivát sloučeniny obecného vzorce Ia, ve kterém je esterový zbytek R^6CO- nebo R^6OCO- , kde R^6 je vybráno ze skupiny sestávající z C_6 až C_{20} alkylu, C_{10} až C_{20} alkenylu, který obsahuje 1 až 3 dvojné vazby; C_3 až C_5 alkynylu, který obsahuje jednu trojnou vazbu; C_1 až C_4 alkylu substituovaného jedním substituentem vybraným ze skupiny sestávající z C_1 až C_4 alkoxyly; a C_1 až C_4 alkylu substituovaného 1 nebo 2 fenylly,

které jsou případně substituovány 1 až 2 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z C_1 až C_2 alkylu, C_1 až C_4 alkoxyly, fluóru a chlóru;

(x) esterový derivát sloučeniny obecného vzorce Ia, ve kterém je esterový zbytek R^6CO- nebo R^6OCO- , kde R^6 je vybráno ze skupiny sestávající z C_6 až C_{20} alkylu a C_{10} až C_{20} alkenylu, který obsahuje 1 až 3 dvojné vazby.

Preferovaný etherový derivát sloučeniny obecného vzorce Ia je vybrán z následujících sloučenin:

(ix) etherový derivát sloučeniny obecného vzorce Ia, ve kterém je etherový zbytek vybrán ze skupiny sestávající z C_1 až C_{21} alkylu, C_2 až C_{21} alkenylu nebo alkynylu, který obsahuje 1 až 3 dvojné nebo trojné vazby, C_1 až C_{21} alkylu substituovaného 1 až 3 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z nižšího alkoxyly, halogenu a nitroskupiny; C_1 až C_{21} alkylu substituovaného 1 až 3 C_6 až C_{10} arylu, které jsou případně substituovány 1 až 4 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z nižšího alkylu, nižšího alkoxyly, halogenu a nitroskupiny; a C_6 až C_{10} arylu, který je případně substituován 1 až 4 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z nižšího alkylu, nižšího alkoxyly, halogenu a nitroskupiny;

(xii) etherový derivát sloučeniny obecného vzorce Ia, ve kterém je etherový zbytek vybrán ze skupiny sestávající z C_1 až C_{21} alkylu, C_2 až C_{21} alkenylu, který obsahuje 1 až 3 dvojné vazby, C_2 až C_6 alkynylu, který obsahuje jednu trojnou vazbu; C_1 až C_6 alkylu substituovaného 1 až 4 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z C_1 až C_4 alkoxyly, halogenu a nitroskupiny; C_1 až C_6 alkylu substituovaného 1 až 3 C_6 až C_{10} arylu, které jsou případně substituovány 1 až 3 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z C_1 až C_4 alkylu, C_1 až C_4 alkoxyly, halogenu a nitroskupiny; a C_6 až C_{10} arylu, který je případně substituován 1 až 3 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z C_1 až C_4 alkylu, C_1 až C_4 alkoxyly, halogenu a nitroskupiny;

(xiii) etherový derivát sloučeniny obecného vzorce Ia, ve kterém je etherový zbytek vybrán ze skupiny sestávající z C_1 až C_{21} alkylu, C_6 až C_{20} alkenylu, který obsahuje 1 až 3 dvojné vazby, C_2 až C_6 alkynylu, který obsahuje jednu trojnou vazbu; C_1 až C_6 alkylu substituovaného jedním substituentem vybraným ze skupiny sestávající z C_1 až C_4 alkoxyly a nitroskupiny; C_1 až C_6 alkylu substituovaného 1 až 3 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z halogenů; C_1 až C_4 alkylu substituovaného 1 až 3 fenylly nebo naftylly, které jsou případně substituovány 1 až 3 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z C_1 až C_4 alkylu, C_1 až C_4 alkoxyly, halogenu a nitroskupiny; a fenylu nebo naftylu, který je případně substituován 1 až 3 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z C_1 až C_4 alkylu, C_1 až C_4 alkoxyly, halogenu a nitroskupiny;

(xiv) etherový derivát sloučeniny obecného vzorce Ia, ve kterém je etherový zbytek vybrán ze skupiny sestávající z C_6 až C_{20} alkylu, C_{10} až C_{20} alkenylu, který obsahuje 1 až 3 dvojné vazby, C_3 až C_5 alkynylu, který obsahuje jednu trojnou vazbu; C_1 až C_4 alkylu substituovaného jedním substituentem vybraným ze skupiny sestávající z C_1 až C_4 alkoxyly a nitroskupiny; C_1 až C_4 alkylu substituovaného 1 až 3 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z fluóru a chlóru; C_1 až C_4 alkylu substituovaného 1 až 3 fenylly, které jsou případně substituovány 1 nebo 2 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z C_1 až C_2 alkylu, C_1 až C_4 alkoxyly, fluóru a chlóru; a fenylu, který je případně substituován 1 až 3 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z C_1 až C_2 alkylu, C_1 až C_4 alkoxyly, fluóru a chlóru;

(xv) etherový derivát sloučeniny obecného vzorce Ia, ve kterém je etherový zbytek vybrán ze skupiny sestávající z C_6 až C_{20} alkylu, C_{10} až C_{20} alkenylu, který obsahuje 1 až 3 dvojné vazby, C_3 až C_5 alkynylu, který obsahuje jednu trojnou vazbu; C_1 až C_4 alkylu substituovaného jedním substituentem vybraným ze skupiny sestávající z C_1 až C_4 alkoxyly, fluóru, chlóru a

nitroskupiny; C_1 až C_4 alkyly substituovaného 1 až 3 fenylly, které jsou případně substituovány 1 nebo 2 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z C_1 až C_2 alkyly, C_1 až C_4 alkoxyly, fluóru a chlóru; a fenylly, který je případně substituován 1 až 3 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z C_1 až C_2 alkyly, C_1 až C_4 alkoxyly, fluóru a chlóru;

(xvi) etherový derivát sloučeniny obecného vzorce Ia, ve kterém je etherový zbytek vybrán ze skupiny sestávající z C_6 až C_{20} alkyly, C_{10} až C_{20} alkenylly, který obsahuje 1 až 3 dvojné vazby, C_3 až C_5 alkynylly, který obsahuje jednu trojnou vazbu; C_1 až C_4 alkyly substituovaného jedním substituentem vybraným ze skupiny sestávající z C_1 až C_4 alkoxyly; a C_1 až C_4 alkyly substituovaného 1 nebo 2 fenylly, které jsou případně substituovány 1 nebo 2 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z C_1 až C_2 alkyly, C_1 až C_4 alkoxyly, fluóru a chlóru;

(xvii) etherový derivát sloučeniny obecného vzorce Ia, ve kterém je etherový zbytek vybrán ze skupiny sestávající z C_6 až C_{20} alkyly a C_{10} až C_{20} alkenylly, který obsahuje 1 až 3 dvojné vazby.

Preferovaný *N*-alkylkarbamoylový derivát sloučeniny obecného vzorce Ia je vybrán z následujících sloučenin:

(xviii) *N*-alkylkarbamoylový derivát sloučeniny obecného vzorce Ia, ve kterém je alkylový zbytek v *N*-alkylkarbamoylovém derivátu vybrán ze skupiny sestávající z C_1 až C_{21} alkyly, C_2 až C_{21} alkenylly nebo alkynylly, který obsahuje 1 až 3 dvojné nebo trojné vazby, C_1 až C_{21} alkyly substituovaného 1 až 4 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z nižšího alkoxyly, halogenu a nitroskupiny; a C_1 až C_{21} alkyly substituovaného 1 až 3 C_6 až C_{10} arylly, které jsou případně substituovány 1 až 4 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z nižšího alkyly, nižšího alkoxyly, halogenu a nitroskupiny;

(xix) *N*-alkylkarbamoylový derivát sloučeniny obecného vzorce Ia, ve kterém je alkylový zbytek v *N*-alkylkarbamoylovém derivátu vybrán ze skupiny sestávající z C_1 až C_{21} alkyly, C_2 až C_{21} alkenylu, který obsahuje 1 až 3 dvojné vazby, C_2 až C_6 alkynylu, který obsahuje jednu trojnou vazbu; C_1 až C_6 alkyly substituovaného 1 až 4 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z C_1 až C_4 alkoxyly, halogenu a nitroskupiny; a C_1 až C_6 alkyly substituovaného 1 až 3 C_6 až C_{10} arylu, které jsou případně substituovány 1 až 3 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z C_1 až C_4 alkyly, C_1 až C_4 alkoxyly, halogenu a nitroskupiny;

(xx) *N*-alkylkarbamoylový derivát sloučeniny obecného vzorce Ia, ve kterém je alkylový zbytek v *N*-alkylkarbamoylovém derivátu vybrán ze skupiny sestávající z C_1 až C_{21} alkyly, C_6 až C_{20} alkenylu, který obsahuje 1 až 3 dvojné vazby, C_2 až C_6 alkynylu, který obsahuje jednu trojnou vazbu; C_1 až C_6 alkyly substituovaného jedním substituentem vybraným ze skupiny sestávající z C_1 až C_4 alkoxyly a nitroskupiny; C_1 až C_6 alkyly substituovaného 1 až 3 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z halogenů; a C_1 až C_4 alkyly substituovaného 1 až 3 fenyly nebo naftyly, které jsou případně substituovány 1 až 3 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z C_1 až C_4 alkyly, C_1 až C_4 alkoxyly, halogenu a nitroskupiny;

(xxi) *N*-alkylkarbamoylový derivát sloučeniny obecného vzorce Ia, ve kterém je alkylový zbytek v *N*-alkylkarbamoylovém derivátu vybrán ze skupiny sestávající z C_6 až C_{20} alkyly, C_{10} až C_{20} alkenylu, který obsahuje 1 až 3 dvojné vazby, C_3 až C_5 alkynylu, který obsahuje jednu trojnou vazbu; C_1 až C_4 alkyly substituovaného jedním substituentem vybraným ze skupiny sestávající z C_1 až C_4 alkoxyly a nitroskupiny; C_1 až C_4 alkyly substituovaného 1 až 3 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z fluóru a chlóru; a C_1 až C_4 alkyly substituovaného 1 až 3 fenyly, které jsou případně substituovány 1 nebo 2 substituenty vybranými ze skupiny

sestávající z C_1 až C_2 alkyly, C_1 až C_4 alkoxyly, fluóru a chlóru;

(xxii) *N*-alkylkarbamoylový derivát sloučeniny obecného vzorce Ia, ve kterém je alkylový zbytek v *N*-alkylkarbamoylovém derivátu vybrán ze skupiny sestávající z C_6 až C_{20} alkyly, C_{10} až C_{20} alkenyly, který obsahuje 1 až 3 dvojné vazby, C_3 až C_5 alkynyly, který obsahuje jednu trojnou vazbu; C_1 až C_4 alkyly substituovaného jedním substituentem vybraným ze skupiny sestávající z C_1 až C_4 alkoxyly, fluóru, chlóru a nitroskupiny; C_1 až C_4 alkyly substituovaného 1 až 3 fenily, které jsou případně substituovány 1 nebo 2 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z C_1 až C_2 alkyly, C_1 až C_4 alkoxyly, fluóru a chlóru;

(xxiii) *N*-alkylkarbamoylový derivát sloučeniny obecného vzorce Ia, ve kterém je alkylový zbytek v *N*-alkylkarbamoylovém derivátu vybrán ze skupiny sestávající z C_6 až C_{20} alkyly, C_{10} až C_{20} alkenyly, který obsahuje 1 až 3 dvojné vazby, C_3 až C_5 alkynyly, který obsahuje jednu trojnou vazbu; C_1 až C_4 alkyly substituovaného jedním substituentem vybraným ze skupiny sestávající z C_1 až C_4 alkoxyly; a C_1 až C_4 alkyly substituovaného 1 nebo 2 fenily, které jsou případně substituovány 1 nebo 2 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z C_1 až C_2 alkyly, C_1 až C_4 alkoxyly, fluóru a chlóru;

(xxiv) *N*-alkylkarbamoylový derivát sloučeniny obecného vzorce Ia, ve kterém je alkylový zbytek v *N*-alkylkarbamoylovém derivátu vybrán ze skupiny sestávající z C_6 až C_{20} alkyly a C_{10} až C_{20} alkenyly, který obsahuje 1 až 3 dvojné vazby.

Preferovanější sloučenina obecného vzorce Ia je vybrána ze skupiny (i) až (iii); skupiny (iv) až (x); skupiny (xi) až (xvii); skupiny (xviii) až (xxvi) v případných kombinacích těchto skupin, například:

(xxv) sloučenina obecného vzorce Ia, ve které chránicí skupina pro hydroxyl je (i) a esterový zbytek je (iv);

(xxvi) sloučenina obecného vzorce Ia, ve které chránicí skupina pro hydroxyl je (ii) a esterový zbytek je (v);

(xxvii) sloučenina obecného vzorce Ia, ve které chránicí skupina pro hydroxyl je (iii) a esterový zbytek je (vi);

(xxviii) sloučenina obecného vzorce Ia, ve které chránicí skupina pro hydroxyl je (i) a esterový zbytek je (xi);

(xxix) sloučenina obecného vzorce Ia, ve které chránicí skupina pro hydroxyl je (ii) a esterový zbytek je (xii);

(xxx) sloučenina obecného vzorce Ia, ve které chránicí skupina pro hydroxyl je (iii) a esterový zbytek je (xiii);

(xxxi) sloučenina obecného vzorce Ia, ve které chránicí skupina pro hydroxyl je (i) a esterový zbytek je (xviii);

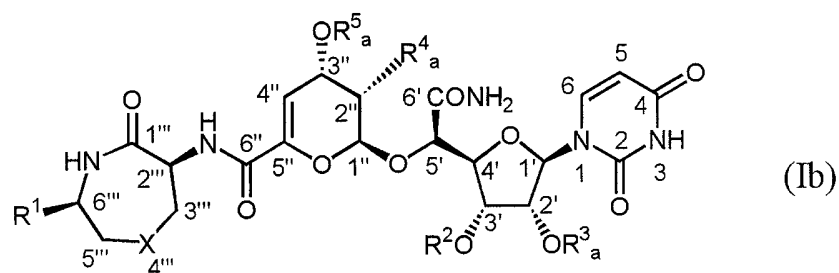
(xxxii) sloučenina obecného vzorce Ia, ve které chránicí skupina pro hydroxyl je (ii) a esterový zbytek je (xix);

(xxxiii) sloučenina obecného vzorce Ia, ve které chránicí skupina pro hydroxyl je (iii) a esterový zbytek je (xx).

Následující tabulky 1 a 2 jsou uvedeny pro ilustraci typických sloučenin obecného vzorce I a obecného vzorce Ia podle předkládaného vynálezu a nejsou míněny jako omezení rámce předkládaného vynálezu.

Tabulka 1

Sloučeniny obecného vzorce Ib:



Ukáz. sl. č.	X	R ¹	R ²	R ³ _a	R ⁴ _a	R ⁵ _a
1	CH ₂	Me	Me	H	OH	H
2	CH ₂	Me	H	H	OH	H
3	CH ₂	Me	Me	H	H	H
4	CH ₂	Me	Me	A7	OH	H
5	CH ₂	Me	Me	A8	OH	H
6	CH ₂	Me	Me	A9	OH	H
7	CH ₂	Me	Me	A10	OH	H
8	CH ₂	Me	Me	A12	OH	H
9	CH ₂	Me	Me	A14	OH	H
10	CH ₂	Me	Me	A15	OH	H
11	CH ₂	Me	Me	A16	OH	H
12	CH ₂	Me	Me	A17	OH	H
13	CH ₂	Me	Me	A18	OH	H
14	CH ₂	Me	Me	A20	OH	H
15	CH ₂	Me	Me	A22	OH	H
16	CH ₂	Me	Me	OLE	OH	H
17	CH ₂	Me	Me	LE	OH	H
18	CH ₂	Me	Me	LEN	OH	H
19	CH ₂	Me	Me	CES	OH	H
20	CH ₂	Me	Me	CDS	OH	H
21	CH ₂	Me	Me	DPP	OH	H
22	CH ₂	Me	Me	TMPP	OH	H

23	CH ₂	Me	Me	NPP	OH	H
24	CH ₂	Me	Me	MPP	OH	H
25	CH ₂	Me	Me	CP	OH	H
26	CH ₂	Me	Me	ND	OH	H
27	CH ₂	Me	Me	TCN	OH	H
28	CH ₂	Me	Me	MP	OH	H
29	CH ₂	Me	Me	CPA	OH	H
30	CH ₂	Me	Me	BZ	OH	H
31	CH ₂	Me	Me	NBZ	OH	H
32	CH ₂	Me	Me	CB	OH	H
33	CH ₂	Me	Me	MB	OH	H
34	CH ₂	Me	Me	EB	OH	H
35	CH ₂	Me	Me	MO	OH	H
36	CH ₂	Me	Me	MD	OH	H
37	CH ₂	Me	Me	MDD	OH	H
38	CH ₂	Me	Me	MTD	OH	H
39	CH ₂	Me	Me	MHD	OH	H
40	CH ₂	Me	Me	DMO	OH	H
41	CH ₂	Me	Me	DMD	OH	H
42	CH ₂	Me	Me	DMDD	OH	H
43	CH ₂	Me	Me	DMTD	OH	H
44	CH ₂	Me	Me	DMHD	OH	H
45	CH ₂	H	H	H	OH	H
46	CH ₂	H	Me	A7	OH	H
47	CH ₂	H	Me	A8	OH	H
48	CH ₂	H	Me	A9	OH	H
49	CH ₂	H	Me	A10	OH	H
50	CH ₂	H	Me	A12	OH	H
51	CH ₂	H	Me	A14	OH	H
52	CH ₂	H	Me	A15	OH	H
53	CH ₂	H	Me	A16	OH	H
54	CH ₂	H	Me	A17	OH	H
55	CH ₂	H	Me	A18	OH	H

56	CH ₂	H	Me	A20	OH	H
57	CH ₂	H	Me	A22	OH	H
58	CH ₂	H	Me	OLE	OH	H
59	CH ₂	H	Me	LE	OH	H
60	CH ₂	H	Me	LEN	OH	H
61	CH ₂	H	Me	CES	OH	H
62	CH ₂	H	Me	CDS	OH	H
63	CH ₂	H	Me	DPP	OH	H
64	CH ₂	H	Me	TMPP	OH	H
65	CH ₂	H	Me	NPP	OH	H
66	CH ₂	H	Me	MPP	OH	H
67	CH ₂	H	Me	CP	OH	H
68	CH ₂	H	Me	ND	OH	H
69	CH ₂	H	Me	TCN	OH	H
70	CH ₂	H	Me	MP	OH	H
71	CH ₂	H	Me	CPA	OH	H
72	CH ₂	H	Me	BZ	OH	H
73	CH ₂	H	Me	NBZ	OH	H
74	CH ₂	H	Me	CB	OH	H
75	CH ₂	H	Me	MB	OH	H
76	CH ₂	H	Me	EB	OH	H
77	CH ₂	H	Me	MO	OH	H
78	CH ₂	H	Me	MD	OH	H
79	CH ₂	H	Me	MDD	OH	H
80	CH ₂	H	Me	MTD	OH	H
81	CH ₂	H	Me	MHD	OH	H
82	CH ₂	H	Me	DMO	OH	H
83	CH ₂	H	Me	DMD	OH	H
84	CH ₂	H	Me	DMDD	OH	H
85	CH ₂	H	Me	DMTD	OH	H
86	CH ₂	H	Me	DMHD	OH	H
87	CH ₂	Me	Me	H	OH	A7
88	CH ₂	Me	Me	H	OH	A8

89	CH ₂	Me	Me	H	OH	A9
90	CH ₂	Me	Me	H	OH	A10
91	CH ₂	Me	Me	H	OH	A12
92	CH ₂	Me	Me	H	OH	A14
93	CH ₂	Me	Me	H	OH	A15
94	CH ₂	Me	Me	H	OH	A16
95	CH ₂	Me	Me	H	OH	A17
96	CH ₂	Me	Me	H	OH	A18
97	CH ₂	Me	Me	H	OH	A20
98	CH ₂	Me	Me	H	OH	A22
99	CH ₂	Me	Me	H	OH	OLE
100	CH ₂	Me	Me	H	OH	LE
101	CH ₂	Me	Me	H	OH	LEN
102	CH ₂	Me	Me	H	OH	CES
103	CH ₂	Me	Me	H	OH	CDS
104	CH ₂	Me	Me	H	OH	DPP
105	CH ₂	Me	Me	H	OH	TMPP
106	CH ₂	Me	Me	H	OH	NPP
107	CH ₂	Me	Me	H	OH	MPP
108	CH ₂	Me	Me	H	OH	CP
109	CH ₂	Me	Me	H	OH	ND
110	CH ₂	Me	Me	H	OH	TCN
111	CH ₂	Me	Me	H	OH	MP
112	CH ₂	Me	Me	H	OH	CPA
113	CH ₂	Me	Me	H	OH	BZ
114	CH ₂	Me	Me	H	OH	NBZ
115	CH ₂	Me	Me	H	OH	CB
116	CH ₂	Me	Me	H	OH	MB
117	CH ₂	Me	Me	H	OH	EB
118	CH ₂	Me	Me	H	OH	MO
119	CH ₂	Me	Me	H	OH	MD
120	CH ₂	Me	Me	H	OH	MDD
121	CH ₂	Me	Me	H	OH	MTD

122	CH ₂	Me	Me	H	OH	MHD
123	CH ₂	Me	Me	H	OH	DMO
124	CH ₂	Me	Me	H	OH	DMD
125	CH ₂	Me	Me	H	OH	DMDD
126	CH ₂	Me	Me	H	OH	DMTD
127	CH ₂	Me	Me	H	OH	DMHD
128	CH ₂	H	Me	H	OH	A7
129	CH ₂	H	Me	H	OH	A8
130	CH ₂	H	Me	H	OH	A9
131	CH ₂	H	Me	H	OH	A10
132	CH ₂	H	Me	H	OH	A12
133	CH ₂	H	Me	H	OH	A14
134	CH ₂	H	Me	H	OH	A15
135	CH ₂	H	Me	H	OH	A16
136	CH ₂	H	Me	H	OH	A17
137	CH ₂	H	Me	H	OH	A18
138	CH ₂	H	Me	H	OH	A20
139	CH ₂	H	Me	H	OH	A22
140	CH ₂	H	Me	H	OH	OLE
141	CH ₂	H	Me	H	OH	LE
142	CH ₂	H	Me	H	OH	LEN
143	CH ₂	H	Me	H	OH	CES
144	CH ₂	H	Me	H	OH	CDS
145	CH ₂	H	Me	H	OH	DPP
146	CH ₂	H	Me	H	OH	TMPP
147	CH ₂	H	Me	H	OH	NPP
148	CH ₂	H	Me	H	OH	MPP
149	CH ₂	H	Me	H	OH	CP
150	CH ₂	H	Me	H	OH	ND
151	CH ₂	H	Me	H	OH	TCN
152	CH ₂	H	Me	H	OH	MP
153	CH ₂	H	Me	H	OH	CPA
154	CH ₂	H	Me	H	OH	BZ

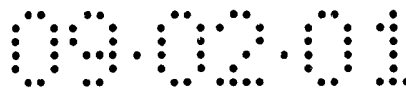
155	CH ₂	H	Me	H	OH	NBZ
156	CH ₂	H	Me	H	OH	CB
157	CH ₂	H	Me	H	OH	MB
158	CH ₂	H	Me	H	OH	EB
159	CH ₂	H	Me	H	OH	MO
160	CH ₂	H	Me	H	OH	MD
161	CH ₂	H	Me	H	OH	MDD
162	CH ₂	H	Me	H	OH	MTD
163	CH ₂	H	Me	H	OH	MHD
164	CH ₂	H	Me	H	OH	DMO
165	CH ₂	H	Me	H	OH	DMD
166	CH ₂	H	Me	H	OH	DMDD
167	CH ₂	H	Me	H	OH	DMTD
168	CH ₂	H	Me	H	OH	DMHD
169	CH ₂	Me	Me	A7	H	H
170	CH ₂	Me	Me	A8	H	H
171	CH ₂	Me	Me	A9	H	H
172	CH ₂	Me	Me	A10	H	H
173	CH ₂	Me	Me	A12	H	H
174	CH ₂	Me	Me	A14	H	H
175	CH ₂	Me	Me	A15	H	H
176	CH ₂	Me	Me	A16	H	H
177	CH ₂	Me	Me	A17	H	H
178	CH ₂	Me	Me	A18	H	H
179	CH ₂	Me	Me	A20	H	H
180	CH ₂	Me	Me	A22	H	H
181	CH ₂	Me	Me	OLE	H	H
182	CH ₂	Me	Me	LE	H	H
183	CH ₂	Me	Me	LEN	H	H
184	CH ₂	Me	Me	CES	H	H
185	CH ₂	Me	Me	CDS	H	H
186	CH ₂	Me	Me	DPP	H	H
187	CH ₂	Me	Me	TMPP	H	H

188	CH ₂	Me	Me	NPP	H	H
189	CH ₂	Me	Me	MPP	H	H
190	CH ₂	Me	Me	CP	H	H
191	CH ₂	Me	Me	ND	H	H
192	CH ₂	Me	Me	TCN	H	H
193	CH ₂	Me	Me	MP	H	H
194	CH ₂	Me	Me	CPA	H	H
195	CH ₂	Me	Me	BZ	H	H
196	CH ₂	Me	Me	NBZ	H	H
197	CH ₂	Me	Me	CB	H	H
198	CH ₂	Me	Me	MB	H	H
199	CH ₂	Me	Me	EB	H	H
200	CH ₂	Me	Me	MO	H	H
201	CH ₂	Me	Me	MD	H	H
202	CH ₂	Me	Me	MDD	H	H
203	CH ₂	Me	Me	MTD	H	H
204	CH ₂	Me	Me	MHD	H	H
205	CH ₂	Me	Me	DMO	H	H
206	CH ₂	Me	Me	DMD	H	H
207	CH ₂	Me	Me	DMDD	H	H
208	CH ₂	Me	Me	DMTD	H	H
209	CH ₂	Me	Me	DMHD	H	H
210	CH ₂	Me	Me	H	H	A7
211	CH ₂	Me	Me	H	H	A8
212	CH ₂	Me	Me	H	H	A9
213	CH ₂	Me	Me	H	H	A10
214	CH ₂	Me	Me	H	H	A12
215	CH ₂	Me	Me	H	H	A14
216	CH ₂	Me	Me	H	H	A15
217	CH ₂	Me	Me	H	H	A16
218	CH ₂	Me	Me	H	H	A17
219	CH ₂	Me	Me	H	H	A18
220	CH ₂	Me	Me	H	H	A20

221	CH ₂	Me	Me	H	H	A22
222	CH ₂	Me	Me	H	H	OLE
223	CH ₂	Me	Me	H	H	LE
224	CH ₂	Me	Me	H	H	LEN
225	CH ₂	Me	Me	H	H	CES
226	CH ₂	Me	Me	H	H	CDS
227	CH ₂	Me	Me	H	H	DPP
228	CH ₂	Me	Me	H	H	TMPP
229	CH ₂	Me	Me	H	H	NPP
230	CH ₂	Me	Me	H	H	MPP
231	CH ₂	Me	Me	H	H	CP
232	CH ₂	Me	Me	H	H	ND
233	CH ₂	Me	Me	H	H	TCN
234	CH ₂	Me	Me	H	H	MP
235	CH ₂	Me	Me	H	H	CPA
236	CH ₂	Me	Me	H	H	BZ
237	CH ₂	Me	Me	H	H	NBZ
238	CH ₂	Me	Me	H	H	CB
239	CH ₂	Me	Me	H	H	MB
240	CH ₂	Me	Me	H	H	EB
241	CH ₂	Me	Me	H	H	MO
242	CH ₂	Me	Me	H	H	MD
243	CH ₂	Me	Me	H	H	MDD
244	CH ₂	Me	Me	H	H	MTD
245	CH ₂	Me	Me	H	H	MHD
246	CH ₂	Me	Me	H	H	DMO
247	CH ₂	Me	Me	H	H	DMD
248	CH ₂	Me	Me	H	H	DMDD
249	CH ₂	Me	Me	H	H	DMTD
250	CH ₂	Me	Me	H	H	DMHD
251	CH ₂	Me	Me	H	A07	A7
252	CH ₂	Me	Me	H	A08	A8
253	CH ₂	Me	Me	H	A09	A9

254	CH ₂	Me	Me	H	AO10	A10
255	CH ₂	Me	Me	H	AO12	A12
256	CH ₂	Me	Me	H	AO14	A14
257	CH ₂	Me	Me	H	AO15	A15
258	CH ₂	Me	Me	H	AO16	A16
259	CH ₂	Me	Me	H	AO17	A17
260	CH ₂	Me	Me	H	AO18	A18
261	CH ₂	Me	Me	H	OLEO	OLE
262	CH ₂	Me	Me	H	LEO	LE
263	CH ₂	Me	Me	H	LENO	LEN
264	CH ₂	Me	Me	H	CESO	CES
265	CH ₂	Me	Me	H	CDSO	CDS
266	CH ₂	Me	Me	H	DPPO	DPP
267	CH ₂	Me	Me	H	TMPPPO	TMPP
268	CH ₂	Me	Me	H	NPPO	NPP
269	CH ₂	Me	Me	H	MPPO	MPP
270	CH ₂	Me	Me	H	CPO	CP
271	CH ₂	Me	Me	H	NDO	ND
272	CH ₂	Me	Me	H	TCNO	TCN
273	CH ₂	Me	Me	H	MPO	MP
274	CH ₂	Me	Me	H	CPAO	CPA
275	CH ₂	Me	Me	H	BZO	BZ
276	CH ₂	Me	Me	H	NBZO	NBZ
277	CH ₂	Me	Me	H	CBO	CB
278	CH ₂	Me	Me	H	MBO	MB
279	CH ₂	Me	Me	H	EBO	EB
280	CH ₂	H	Me	H	AO7	A7
281	CH ₂	H	Me	H	AO8	A8
282	CH ₂	H	Me	H	AO9	A9
283	CH ₂	H	Me	H	AO10	A10
284	CH ₂	H	Me	H	AO12	A12
285	CH ₂	H	Me	H	AO14	A14
286	CH ₂	H	Me	H	AO15	A15

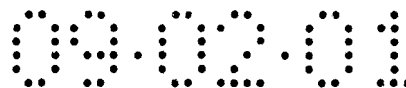
287	CH ₂	H	Me	H	AO16	A16
288	CH ₂	H	Me	H	AO17	A17
289	CH ₂	H	Me	H	AO18	A18
290	CH ₂	H	Me	H	OLEO	OLE
291	CH ₂	H	Me	H	LEO	LE
292	CH ₂	H	Me	H	LENO	LEN
293	CH ₂	H	Me	H	CESO	CES
294	CH ₂	H	Me	H	CDSO	CDS
295	CH ₂	H	Me	H	DPPO	DPP
296	CH ₂	H	Me	H	TMPPPO	TMPP
297	CH ₂	H	Me	H	NPPO	NPP
298	CH ₂	H	Me	H	MPPO	MPP
299	CH ₂	H	Me	H	CPO	CP
300	CH ₂	H	Me	H	NDO	ND
301	CH ₂	H	Me	H	TCNO	TCN
302	CH ₂	H	Me	H	MPO	MP
303	CH ₂	H	Me	H	CPAO	CPA
304	CH ₂	H	Me	H	BZO	BZ
305	CH ₂	H	Me	H	NBZO	NBZ
306	CH ₂	H	Me	H	CBO	CB
307	CH ₂	H	Me	H	MBO	MB
308	CH ₂	H	Me	H	EBO	EB
309	CH ₂	Me	Me	A7	OH	A7
310	CH ₂	Me	Me	A8	OH	A8
311	CH ₂	Me	Me	A9	OH	A9
312	CH ₂	Me	Me	A10	OH	A10
313	CH ₂	Me	Me	A12	OH	A12
314	CH ₂	Me	Me	A14	OH	A14
315	CH ₂	Me	Me	A15	OH	A15
316	CH ₂	Me	Me	A16	OH	A16
317	CH ₂	Me	Me	A17	OH	A17
318	CH ₂	Me	Me	A18	OH	A18
319	CH ₂	Me	Me	OLE	OH	OLE



320	CH ₂	Me	Me	LE	OH	LE
321	CH ₂	Me	Me	LEN	OH	LEN
322	CH ₂	Me	Me	CES	OH	CES
323	CH ₂	Me	Me	CDS	OH	CDS
324	CH ₂	Me	Me	DPP	OH	DPP
325	CH ₂	Me	Me	TMPP	OH	TMPP
326	CH ₂	Me	Me	NPP	OH	NPP
327	CH ₂	Me	Me	MPP	OH	MPP
328	CH ₂	Me	Me	CP	OH	CP
329	CH ₂	Me	Me	ND	OH	ND
330	CH ₂	Me	Me	TCN	OH	TCN
331	CH ₂	Me	Me	MP	OH	MP
332	CH ₂	Me	Me	CPA	OH	CPA
333	CH ₂	Me	Me	BZ	OH	BZ
334	CH ₂	Me	Me	NBZ	OH	NBZ
335	CH ₂	Me	Me	CB	OH	CB
336	CH ₂	Me	Me	MB	OH	MB
337	CH ₂	Me	Me	EB	OH	EB
338	CH ₂	H	Me	A7	OH	A7
339	CH ₂	H	Me	A8	OH	A8
340	CH ₂	H	Me	A9	OH	A9
341	CH ₂	H	Me	A10	OH	A10
342	CH ₂	H	Me	A12	OH	A12
343	CH ₂	H	Me	A14	OH	A14
344	CH ₂	H	Me	A15	OH	A15
345	CH ₂	H	Me	A16	OH	A16
346	CH ₂	H	Me	A17	OH	A17
347	CH ₂	H	Me	A18	OH	A18
348	CH ₂	H	Me	OLE	OH	OLE
349	CH ₂	H	Me	LE	OH	LE
350	CH ₂	H	Me	LEN	OH	LEN
351	CH ₂	H	Me	CES	OH	CES
352	CH ₂	H	Me	CDS	OH	CDS



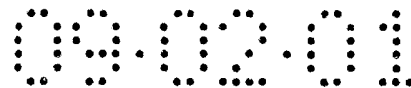
353	CH ₂	H	Me	DPP	OH	DPP
354	CH ₂	H	Me	TMPP	OH	TMPP
355	CH ₂	H	Me	NPP	OH	NPP
356	CH ₂	H	Me	MPP	OH	MPP
357	CH ₂	H	Me	CP	OH	CP
358	CH ₂	H	Me	ND	OH	ND
359	CH ₂	H	Me	TCN	OH	TCN
360	CH ₂	H	Me	MP	OH	MP
361	CH ₂	H	Me	CPA	OH	CPA
362	CH ₂	H	Me	BZ	OH	BZ
363	CH ₂	H	Me	NBZ	OH	NBZ
364	CH ₂	H	Me	CB	OH	CB
365	CH ₂	H	Me	MB	OH	MB
366	CH ₂	H	Me	EB	OH	EB
367	CH ₂	Me	Me	A7	H	A7
368	CH ₂	Me	Me	A8	H	A8
369	CH ₂	Me	Me	A9	H	A9
370	CH ₂	Me	Me	A10	H	A10
371	CH ₂	Me	Me	A12	H	A12
372	CH ₂	Me	Me	A14	H	A14
373	CH ₂	Me	Me	A15	H	A15
374	CH ₂	Me	Me	A16	H	A16
375	CH ₂	Me	Me	A17	H	A17
376	CH ₂	Me	Me	A18	H	A18
377	CH ₂	Me	Me	OLE	H	OLE
378	CH ₂	Me	Me	LE	H	LE
379	CH ₂	Me	Me	LEN	H	LEN
380	CH ₂	Me	Me	CES	H	CES
381	CH ₂	Me	Me	CDS	H	CDS
382	CH ₂	Me	Me	DPP	H	DPP
383	CH ₂	Me	Me	TMPP	H	TMPP
384	CH ₂	Me	Me	NPP	H	NPP
385	CH ₂	Me	Me	MPP	H	MPP



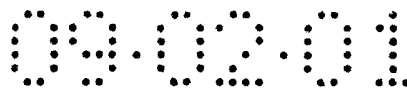
386	CH ₂	Me	Me	CP	H	CP
387	CH ₂	Me	Me	ND	H	ND
388	CH ₂	Me	Me	TCN	H	TCN
389	CH ₂	Me	Me	MP	H	MP
390	CH ₂	Me	Me	CPA	H	CPA
391	CH ₂	Me	Me	BZ	H	BZ
392	CH ₂	Me	Me	NBZ	H	NBZ
393	CH ₂	Me	Me	CB	H	CB
394	CH ₂	Me	Me	MB	H	MB
395	CH ₂	Me	Me	EB	H	EB
396	S	Me	Me	H	OH	H
397	S	Me	Me	A7	OH	H
398	S	Me	Me	A8	OH	H
399	S	Me	Me	A9	OH	H
400	S	Me	Me	A10	OH	H
401	S	Me	Me	A12	OH	H
402	S	Me	Me	A14	OH	H
403	S	Me	Me	A15	OH	H
404	S	Me	Me	A16	OH	H
405	S	Me	Me	A17	OH	H
406	S	Me	Me	A18	OH	H
407	S	Me	Me	A20	OH	H
408	S	Me	Me	A22	OH	H
409	S	Me	Me	OLE	OH	H
410	S	Me	Me	LE	OH	H
411	S	Me	Me	LEN	OH	H
412	S	Me	Me	CES	OH	H
413	S	Me	Me	CDS	OH	H
414	S	Me	Me	DPP	OH	H
415	S	Me	Me	TMPP	OH	H
416	S	Me	Me	NPP	OH	H
417	S	Me	Me	MPP	OH	H
418	S	Me	Me	CP	OH	H



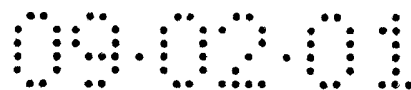
419	S	Me	Me	ND	OH	H
420	S	Me	Me	TCN	OH	H
421	S	Me	Me	MP	OH	H
422	S	Me	Me	CPA	OH	H
423	S	Me	Me	BZ	OH	H
424	S	Me	Me	NBZ	OH	H
425	S	Me	Me	CB	OH	H
426	S	Me	Me	MB	OH	H
427	S	Me	Me	EB	OH	H
428	S	Me	Me	MO	OH	H
429	S	Me	Me	MD	OH	H
430	S	Me	Me	MDD	OH	H
431	S	Me	Me	MTD	OH	H
432	S	Me	Me	MHD	OH	H
433	S	Me	Me	DMO	OH	H
434	S	Me	Me	DMD	OH	H
435	S	Me	Me	DMDD	OH	H
436	S	Me	Me	DMTD	OH	H
437	S	Me	Me	DMHD	OH	H
438	S	Me	Me	H	OH	A7
439	S	Me	Me	H	OH	A8
440	S	Me	Me	H	OH	A9
441	S	Me	Me	H	OH	A10
442	S	Me	Me	H	OH	A12
443	S	Me	Me	H	OH	A14
444	S	Me	Me	H	OH	A15
445	S	Me	Me	H	OH	A16
446	S	Me	Me	H	OH	A17
447	S	Me	Me	H	OH	A18
448	S	Me	Me	H	OH	A20
449	S	Me	Me	H	OH	A22
450	S	Me	Me	H	OH	OLE
451	S	Me	Me	H	OH	LE



452	S	Me	Me	H	OH	LEN
453	S	Me	Me	H	OH	CES
454	S	Me	Me	H	OH	CDS
455	S	Me	Me	H	OH	DPP
456	S	Me	Me	H	OH	TMPP
457	S	Me	Me	H	OH	NPP
458	S	Me	Me	H	OH	MPP
459	S	Me	Me	H	OH	CP
460	S	Me	Me	H	OH	ND
461	S	Me	Me	H	OH	TCN
462	S	Me	Me	H	OH	MP
463	S	Me	Me	H	OH	CPA
464	S	Me	Me	H	OH	BZ
465	S	Me	Me	H	OH	NBZ
466	S	Me	Me	H	OH	CB
467	S	Me	Me	H	OH	MB
468	S	Me	Me	H	OH	EB
469	S	Me	Me	H	OH	MO
470	S	Me	Me	H	OH	MD
471	S	Me	Me	H	OH	MDD
472	S	Me	Me	H	OH	MTD
473	S	Me	Me	H	OH	MHD
474	S	Me	Me	H	OH	DMO
475	S	Me	Me	H	OH	DMD
476	S	Me	Me	H	OH	DMDD
477	S	Me	Me	H	OH	DMTD
478	S	Me	Me	H	OH	DMHD
479	S	Me	Me	H	AO7	A7
480	S	Me	Me	H	AO8	A8
481	S	Me	Me	H	AO9	A9
482	S	Me	Me	H	AO10	A10
483	S	Me	Me	H	AO12	A12
484	S	Me	Me	H	AO14	A14



485	S	Me	Me	H	AO15	A15
486	S	Me	Me	H	AO16	A16
487	S	Me	Me	H	AO17	A17
488	S	Me	Me	H	AO18	A18
489	S	Me	Me	H	OLEO	OLE
490	S	Me	Me	H	LEO	LE
491	S	Me	Me	H	LENO	LEN
492	S	Me	Me	H	CESO	CES
493	S	Me	Me	H	CDSO	CDS
494	S	Me	Me	H	DPPO	DPP
495	S	Me	Me	H	TMPPPO	TMPP
496	S	Me	Me	H	NPPO	NPP
497	S	Me	Me	H	MPPO	MPP
498	S	Me	Me	H	CPO	CP
499	S	Me	Me	H	NDO	ND
500	S	Me	Me	H	TCNO	TCN
501	S	Me	Me	H	MPO	MP
502	S	Me	Me	H	CPAO	CPA
503	S	Me	Me	H	BZO	BZ
504	S	Me	Me	H	NBZO	NBZ
505	S	Me	Me	H	CBO	CB
506	S	Me	Me	H	MBO	MB
507	S	Me	Me	H	EBO	EB
508	S	Me	Me	A7	OH	A7
509	S	Me	Me	A8	OH	A8
510	S	Me	Me	A9	OH	A9
511	S	Me	Me	A10	OH	A10
512	S	Me	Me	A12	OH	A12
513	S	Me	Me	A14	OH	A14
514	S	Me	Me	A15	OH	A15
515	S	Me	Me	A16	OH	A16
516	S	Me	Me	A17	OH	A17
517	S	Me	Me	A18	OH	A18



518	S	Me	Me	OLE	OH	OLE
519	S	Me	Me	LE	OH	LE
520	S	Me	Me	LEN	OH	LEN
521	S	Me	Me	CES	OH	CES
522	S	Me	Me	CDS	OH	CDS
523	S	Me	Me	DPP	OH	DPP
524	S	Me	Me	TMPP	OH	TMPP
525	S	Me	Me	NPP	OH	NPP
526	S	Me	Me	MPP	OH	MPP
527	S	Me	Me	CP	OH	CP
528	S	Me	Me	ND	OH	ND
529	S	Me	Me	TCN	OH	TCN
530	S	Me	Me	MP	OH	MP
531	S	Me	Me	CPA	OH	CPA
532	S	Me	Me	BZ	OH	BZ
533	S	Me	Me	NBZ	OH	NBZ
534	S	Me	Me	CB	OH	CB
535	S	Me	Me	MB	OH	MB
536	S	Me	Me	EB	OH	EB
537	CH ₂	Me	Me	C6OC	OH	H
538	CH ₂	Me	Me	C7OC	OH	H
539	CH ₂	Me	Me	C8OC	OH	H
540	CH ₂	Me	Me	C9OC	OH	H
541	CH ₂	Me	Me	C10OC	OH	H
542	CH ₂	Me	Me	C11OC	OH	H
543	CH ₂	Me	Me	C12OC	OH	H
544	CH ₂	Me	Me	MMA10	OH	H
545	CH ₂	Me	Me	MMA12	OH	H
546	CH ₂	Me	Me	MMA14	OH	H
547	CH ₂	Me	Me	DMA10	OH	H
548	CH ₂	Me	Me	DMA12	OH	H
549	CH ₂	Me	Me	DMA14	OH	H
550	CH ₂	Me	Me	H	OH	C6OC

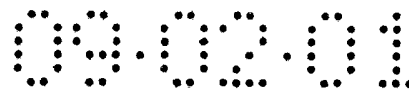
551	CH ₂	Me	Me	H	OH	C7OC
552	CH ₂	Me	Me	H	OH	C8OC
553	CH ₂	Me	Me	H	OH	C9OC
554	CH ₂	Me	Me	H	OH	C10OC
555	CH ₂	Me	Me	H	OH	C11OC
556	CH ₂	Me	Me	H	OH	C12OC
557	CH ₂	Me	Me	H	OH	MMA10
558	CH ₂	Me	Me	H	OH	MMA12
559	CH ₂	Me	Me	H	OH	MMA14
560	CH ₂	Me	Me	H	OH	DMA10
561	CH ₂	Me	Me	H	OH	DMA12
562	CH ₂	Me	Me	H	OH	DMA14
563	CH ₂	H	Me	C6OC	OH	H
564	CH ₂	H	Me	C7OC	OH	H
565	CH ₂	H	Me	C8OC	OH	H
566	CH ₂	H	Me	C9OC	OH	H
567	CH ₂	H	Me	C10OC	OH	H
568	CH ₂	H	Me	C11OC	OH	H
569	CH ₂	H	Me	C12OC	OH	H
570	CH ₂	H	Me	MMA10	OH	H
571	CH ₂	H	Me	MMA12	OH	H
572	CH ₂	H	Me	MMA14	OH	H
573	CH ₂	H	Me	DMA10	OH	H
574	CH ₂	H	Me	DMA12	OH	H
575	CH ₂	H	Me	DMA14	OH	H
576	CH ₂	H	Me	H	OH	C6OC
577	CH ₂	H	Me	H	OH	C7OC
578	CH ₂	H	Me	H	OH	C8OC
579	CH ₂	H	Me	H	OH	C9OC
580	CH ₂	H	Me	H	OH	C10OC
581	CH ₂	H	Me	H	OH	C11OC
582	CH ₂	H	Me	H	OH	C12OC
583	CH ₂	H	Me	H	OH	MMA10

09.02.01

584	CH ₂	H	Me	H	OH	MMA12
585	CH ₂	H	Me	H	OH	MMA14
586	CH ₂	H	Me	H	OH	DMA10
587	CH ₂	H	Me	H	OH	DMA12
588	CH ₂	H	Me	H	OH	DMA14
589	CH ₂	Me	Me	C5	OH	H
590	CH ₂	Me	Me	C6	OH	H
591	CH ₂	Me	Me	C7	OH	H
592	CH ₂	Me	Me	C8	OH	H
593	CH ₂	Me	Me	C9	OH	H
594	CH ₂	Me	Me	C10	OH	H
595	CH ₂	Me	Me	C11	OH	H
596	CH ₂	Me	Me	C12	OH	H
597	CH ₂	Me	Me	C13	OH	H
598	CH ₂	Me	Me	C14	OH	H
599	CH ₂	Me	Me	C15	OH	H
600	CH ₂	Me	Me	C16	OH	H
601	CH ₂	Me	Me	C6	OH	A7
602	CH ₂	Me	Me	C6	OH	A8
603	CH ₂	Me	Me	C6	OH	A9
604	CH ₂	Me	Me	C6	OH	A10
605	CH ₂	Me	Me	C6	OH	A12
606	CH ₂	Me	Me	C6	OH	A14
607	CH ₂	Me	Me	C6	OH	A15
608	CH ₂	Me	Me	C6	OH	A16
609	CH ₂	Me	Me	C6	OH	A17
610	CH ₂	Me	Me	C6	OH	A18
611	CH ₂	Me	Me	C6	OH	OLE
612	CH ₂	Me	Me	C6	OH	LE
613	CH ₂	Me	Me	C6	OH	LEN
614	CH ₂	Me	Me	C6	OH	C6OC
615	CH ₂	Me	Me	C6	OH	C7OC
616	CH ₂	Me	Me	C6	OH	C8OC

09.02.01

617	CH ₂	Me	Me	C6	OH	C9OC
618	CH ₂	Me	Me	C6	OH	C10OC
619	CH ₂	Me	Me	C6	OH	C11OC
620	CH ₂	Me	Me	C6	OH	C12OC
621	CH ₂	Me	Me	C6	OH	MMA10
622	CH ₂	Me	Me	C6	OH	MMA12
623	CH ₂	Me	Me	C6	OH	MMA14
624	CH ₂	Me	Me	C6	OH	DMA10
625	CH ₂	Me	Me	C6	OH	DMA12
626	CH ₂	Me	Me	C6	OH	DMA14
627	CH ₂	Me	Me	C8	OH	A7
628	CH ₂	Me	Me	C8	OH	A8
629	CH ₂	Me	Me	C8	OH	A9
630	CH ₂	Me	Me	C8	OH	A10
631	CH ₂	Me	Me	C8	OH	A12
632	CH ₂	Me	Me	C8	OH	A14
633	CH ₂	Me	Me	C8	OH	A15
634	CH ₂	Me	Me	C8	OH	A16
635	CH ₂	Me	Me	C8	OH	A17
636	CH ₂	Me	Me	C8	OH	A18
637	CH ₂	Me	Me	C8	OH	OLE
638	CH ₂	Me	Me	C8	OH	LE
639	CH ₂	Me	Me	C8	OH	LEN
640	CH ₂	Me	Me	C8	OH	C6OC
641	CH ₂	Me	Me	C8	OH	C7OC
642	CH ₂	Me	Me	C8	OH	C8OC
643	CH ₂	Me	Me	C8	OH	C9OC
644	CH ₂	Me	Me	C8	OH	C10OC
645	CH ₂	Me	Me	C8	OH	C11OC
646	CH ₂	Me	Me	C8	OH	C12OC
647	CH ₂	Me	Me	C8	OH	MMA10
648	CH ₂	Me	Me	C8	OH	MMA12
649	CH ₂	Me	Me	C8	OH	MMA14



650	CH ₂	Me	Me	C8	OH	DMA10
651	CH ₂	Me	Me	C8	OH	DMA12
652	CH ₂	Me	Me	C8	OH	DMA14
653	CH ₂	Me	Me	C10	OH	A7
654	CH ₂	Me	Me	C10	OH	A8
655	CH ₂	Me	Me	C10	OH	A9
656	CH ₂	Me	Me	C10	OH	A10
657	CH ₂	Me	Me	C10	OH	A12
658	CH ₂	Me	Me	C10	OH	A14
659	CH ₂	Me	Me	C10	OH	A15
660	CH ₂	Me	Me	C10	OH	A16
661	CH ₂	Me	Me	C10	OH	A17
662	CH ₂	Me	Me	C10	OH	A18
663	CH ₂	Me	Me	C10	OH	OLE
664	CH ₂	Me	Me	C10	OH	LE
665	CH ₂	Me	Me	C10	OH	LEN
666	CH ₂	Me	Me	C10	OH	C6OC
667	CH ₂	Me	Me	C10	OH	C7OC
668	CH ₂	Me	Me	C10	OH	C8OC
669	CH ₂	Me	Me	C10	OH	C9OC
670	CH ₂	Me	Me	C10	OH	C10OC
671	CH ₂	Me	Me	C10	OH	C11OC
672	CH ₂	Me	Me	C10	OH	C12OC
673	CH ₂	Me	Me	C10	OH	MMA10
674	CH ₂	Me	Me	C10	OH	MMA12
675	CH ₂	Me	Me	C10	OH	MMA14
676	CH ₂	Me	Me	C10	OH	DMA10
677	CH ₂	Me	Me	C10	OH	DMA12
678	CH ₂	Me	Me	C10	OH	DMA14
679	CH ₂	Me	Me	C12	OH	A7
680	CH ₂	Me	Me	C12	OH	A8
681	CH ₂	Me	Me	C12	OH	A9
682	CH ₂	Me	Me	C12	OH	A10

09.02.01

683	CH ₂	Me	Me	C12	OH	A12
684	CH ₂	Me	Me	C12	OH	A14
685	CH ₂	Me	Me	C12	OH	A15
686	CH ₂	Me	Me	C12	OH	A16
687	CH ₂	Me	Me	C12	OH	A17
688	CH ₂	Me	Me	C12	OH	A18
689	CH ₂	Me	Me	C12	OH	OLE
690	CH ₂	Me	Me	C12	OH	LE
691	CH ₂	Me	Me	C12	OH	LEN
692	CH ₂	Me	Me	C12	OH	C6OC
693	CH ₂	Me	Me	C12	OH	C7OC
694	CH ₂	Me	Me	C12	OH	C8OC
695	CH ₂	Me	Me	C12	OH	C9OC
696	CH ₂	Me	Me	C12	OH	C10OC
697	CH ₂	Me	Me	C12	OH	C11OC
698	CH ₂	Me	Me	C12	OH	C12OC
699	CH ₂	Me	Me	C12	OH	MMA10
700	CH ₂	Me	Me	C12	OH	MMA12
701	CH ₂	Me	Me	C12	OH	MMA14
702	CH ₂	Me	Me	C12	OH	DMA10
703	CH ₂	Me	Me	C12	OH	DMA12
704	CH ₂	Me	Me	C12	OH	DMA14
705	CH ₂	H	Me	C5	OH	H
706	CH ₂	H	Me	C6	OH	H
707	CH ₂	H	Me	C7	OH	H
708	CH ₂	H	Me	C8	OH	H
709	CH ₂	H	Me	C9	OH	H
710	CH ₂	H	Me	C10	OH	H
711	CH ₂	H	Me	C11	OH	H
712	CH ₂	H	Me	C12	OH	H
713	CH ₂	H	Me	C13	OH	H
714	CH ₂	H	Me	C14	OH	H
715	CH ₂	H	Me	C15	OH	H

09.02.01

716	CH ₂	H	Me	C16	OH	H
717	CH ₂	H	Me	C6	OH	A7
718	CH ₂	H	Me	C6	OH	A8
719	CH ₂	H	Me	C6	OH	A9
720	CH ₂	H	Me	C6	OH	A10
721	CH ₂	H	Me	C6	OH	A12
722	CH ₂	H	Me	C6	OH	A14
723	CH ₂	H	Me	C6	OH	A15
724	CH ₂	H	Me	C6	OH	A16
725	CH ₂	H	Me	C6	OH	A17
726	CH ₂	H	Me	C6	OH	A18
727	CH ₂	H	Me	C6	OH	OLE
728	CH ₂	H	Me	C6	OH	LE
729	CH ₂	H	Me	C6	OH	LEN
730	CH ₂	H	Me	C6	OH	C6OC
731	CH ₂	H	Me	C6	OH	C7OC
732	CH ₂	H	Me	C6	OH	C8OC
733	CH ₂	H	Me	C6	OH	C9OC
734	CH ₂	H	Me	C6	OH	C10OC
735	CH ₂	H	Me	C6	OH	C11OC
736	CH ₂	H	Me	C6	OH	C12OC
737	CH ₂	H	Me	C6	OH	MMA10
738	CH ₂	H	Me	C6	OH	MMA12
739	CH ₂	H	Me	C6	OH	MMA14
740	CH ₂	H	Me	C6	OH	DMA10
741	CH ₂	H	Me	C6	OH	DMA12
742	CH ₂	H	Me	C6	OH	DMA14
743	CH ₂	H	Me	C8	OH	A7
744	CH ₂	H	Me	C8	OH	A8
745	CH ₂	H	Me	C8	OH	A9
746	CH ₂	H	Me	C8	OH	A10
747	CH ₂	H	Me	C8	OH	A12
748	CH ₂	H	Me	C8	OH	A14

09.02.01

749	CH ₂	H	Me	C8	OH	A15
750	CH ₂	H	Me	C8	OH	A16
751	CH ₂	H	Me	C8	OH	A17
752	CH ₂	H	Me	C8	OH	A18
753	CH ₂	H	Me	C8	OH	OLE
754	CH ₂	H	Me	C8	OH	LE
755	CH ₂	H	Me	C8	OH	LEN
756	CH ₂	H	Me	C8	OH	C6OC
757	CH ₂	H	Me	C8	OH	C7OC
758	CH ₂	H	Me	C8	OH	C8OC
759	CH ₂	H	Me	C8	OH	C9OC
760	CH ₂	H	Me	C8	OH	C10OC
761	CH ₂	H	Me	C8	OH	C11OC
762	CH ₂	H	Me	C8	OH	C12OC
763	CH ₂	H	Me	C8	OH	MMA10
764	CH ₂	H	Me	C8	OH	MMA12
765	CH ₂	H	Me	C8	OH	MMA14
766	CH ₂	H	Me	C8	OH	DMA10
767	CH ₂	H	Me	C8	OH	DMA12
768	CH ₂	H	Me	C8	OH	DMA14
769	CH ₂	H	Me	C10	OH	A7
770	CH ₂	H	Me	C10	OH	A8
771	CH ₂	H	Me	C10	OH	A9
772	CH ₂	H	Me	C10	OH	A10
773	CH ₂	H	Me	C10	OH	A12
774	CH ₂	H	Me	C10	OH	A14
775	CH ₂	H	Me	C10	OH	A15
776	CH ₂	H	Me	C10	OH	A16
777	CH ₂	H	Me	C10	OH	A17
778	CH ₂	H	Me	C10	OH	A18
779	CH ₂	H	Me	C10	OH	OLE
780	CH ₂	H	Me	C10	OH	LE
781	CH ₂	H	Me	C10	OH	LEN

09.02.01

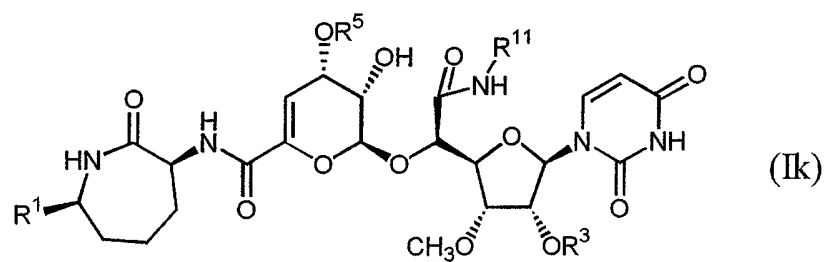
782	CH ₂	H	Me	C10	OH	C6OC
783	CH ₂	H	Me	C10	OH	C7OC
784	CH ₂	H	Me	C10	OH	C8OC
785	CH ₂	H	Me	C10	OH	C9OC
786	CH ₂	H	Me	C10	OH	C10OC
787	CH ₂	H	Me	C10	OH	C11OC
788	CH ₂	H	Me	C10	OH	C12OC
789	CH ₂	H	Me	C10	OH	MMA10
790	CH ₂	H	Me	C10	OH	MMA12
791	CH ₂	H	Me	C10	OH	MMA14
792	CH ₂	H	Me	C10	OH	DMA10
793	CH ₂	H	Me	C10	OH	DMA12
794	CH ₂	H	Me	C10	OH	DMA14
795	CH ₂	H	Me	C12	OH	A7
796	CH ₂	H	Me	C12	OH	A8
797	CH ₂	H	Me	C12	OH	A9
798	CH ₂	H	Me	C12	OH	A10
799	CH ₂	H	Me	C12	OH	A12
800	CH ₂	H	Me	C12	OH	A14
801	CH ₂	H	Me	C12	OH	A15
802	CH ₂	H	Me	C12	OH	A16
803	CH ₂	H	Me	C12	OH	A17
804	CH ₂	H	Me	C12	OH	A18
805	CH ₂	H	Me	C12	OH	OLE
806	CH ₂	H	Me	C12	OH	LE
807	CH ₂	H	Me	C12	OH	LEN
808	CH ₂	H	Me	C12	OH	C6OC
809	CH ₂	H	Me	C12	OH	C7OC
810	CH ₂	H	Me	C12	OH	C8OC
811	CH ₂	H	Me	C12	OH	C9OC
812	CH ₂	H	Me	C12	OH	C10OC
813	CH ₂	H	Me	C12	OH	C11OC
814	CH ₂	H	Me	C12	OH	C12OC

09.02.01

815	CH ₂	H	Me	C12	OH	MMA10
816	CH ₂	H	Me	C12	OH	MMA12
817	CH ₂	H	Me	C12	OH	MMA14
818	CH ₂	H	Me	C12	OH	DMA10
819	CH ₂	H	Me	C12	OH	DMA12
820	CH ₂	H	Me	C12	OH	DMA14

Tabulka 2

Sloučeniny obecného vzorce Ik:



Ukáz. sl. č.	R1	R11	R3	R5
891	Me	Me	H	H
892	Me	Me	A7	H
893	Me	Me	A8	H
894	Me	Me	A9	H
895	Me	Me	A10	H
896	Me	Me	A12	H
897	Me	Me	A14	H
898	Me	Me	A15	H
899	Me	Me	A16	H
900	Me	Me	A17	H
901	Me	Me	A18	H
902	Me	Me	C6OC	H
903	Me	Me	C7OC	H
904	Me	Me	C8OC	H
905	Me	Me	C9OC	H
906	Me	Me	C10OC	H
907	Me	Me	C11OC	H
908	Me	Me	C12OC	H
909	Me	Me	MMA10	H

09.02.01

910	Me	Me	DMA10	H
911	Me	Me	C5	H
912	Me	Me	C6	H
913	Me	Me	C7	H
914	Me	Me	C8	H
915	Me	Me	C9	H
916	Me	Me	C10	H
917	Me	Me	C11	H
918	Me	Me	C12	H
919	Me	Me	C13	H
920	Me	Me	C14	H
921	Me	Me	H	A6
922	Me	Me	H	A7
923	Me	Me	H	A8
924	Me	Me	H	A9
925	Me	Me	H	A10
926	Me	Me	H	A11
927	Me	Me	H	A12
928	Me	Me	H	A13
929	Me	Me	H	A14
930	Me	Me	H	A15
931	Me	Me	H	A16
932	Me	Me	H	A17
933	Me	Me	H	A18
934	Me	Me	H	C6OC
935	Me	Me	H	C7OC
936	Me	Me	H	C8OC
937	Me	Me	H	C9OC
938	Me	Me	H	C10OC
939	Me	Me	H	C11OC
940	Me	Me	H	C12OC
941	Me	C2	H	H
942	Me	C2	A7	H

943	Me	C2	A8	H
944	Me	C2	A9	H
945	Me	C2	A10	H
946	Me	C2	A12	H
947	Me	C2	A14	H
948	Me	C2	A15	H
949	Me	C2	A16	H
950	Me	C2	A17	H
951	Me	C2	A18	H
952	Me	C2	C6OC	H
953	Me	C2	C7OC	H
954	Me	C2	C8OC	H
955	Me	C2	C9OC	H
956	Me	C2	C10OC	H
957	Me	C2	C11OC	H
958	Me	C2	C12OC	H
959	Me	C2	MMA10	H
960	Me	C2	DMA10	H
961	Me	C2	C5	H
962	Me	C2	C6	H
963	Me	C2	C7	H
964	Me	C2	C8	H
965	Me	C2	C9	H
966	Me	C2	C10	H
967	Me	C2	C11	H
968	Me	C2	C12	H
969	Me	C2	C13	H
970	Me	C2	C14	H
971	Me	C2	H	A6
972	Me	C2	H	A7
973	Me	C2	H	A8
974	Me	C2	H	A9
975	Me	C2	H	A10

976	Me	C2	H	A11
977	Me	C2	H	A12
978	Me	C2	H	A13
979	Me	C2	H	A14
980	Me	C2	H	A15
981	Me	C2	H	A16
982	Me	C2	H	A17
983	Me	C2	H	A18
984	Me	C2	H	C6OC
985	Me	C2	H	C7OC
986	Me	C2	H	C8OC
987	Me	C2	H	C9OC
988	Me	C2	H	C10OC
989	Me	C2	H	C11OC
990	Me	C2	H	C12OC
991	Me	C3	H	H
992	Me	C3	A7	H
993	Me	C3	A8	H
994	Me	C3	A9	H
995	Me	C3	A10	H
996	Me	C3	A12	H
997	Me	C3	A14	H
998	Me	C3	A15	H
999	Me	C3	A16	H
1000	Me	C3	A17	H
1001	Me	C3	A18	H
1002	Me	C3	C6OC	H
1003	Me	C3	C7OC	H
1004	Me	C3	C8OC	H
1005	Me	C3	C9OC	H
1006	Me	C3	C10OC	H
1007	Me	C3	C11OC	H
1008	Me	C3	C12OC	H

1009	Me	C3	MMA10	H
1010	Me	C3	DMA10	H
1011	Me	C3	C5	H
1012	Me	C3	C6	H
1013	Me	C3	C7	H
1014	Me	C3	C8	H
1015	Me	C3	C9	H
1016	Me	C3	C10	H
1017	Me	C3	C11	H
1018	Me	C3	C12	H
1019	Me	C3	C13	H
1020	Me	C3	C14	H
1021	Me	C3	H	A6
1022	Me	C3	H	A7
1023	Me	C3	H	A8
1024	Me	C3	H	A9
1025	Me	C3	H	A10
1026	Me	C3	H	A11
1027	Me	C3	H	A12
1028	Me	C3	H	A13
1029	Me	C3	H	A14
1030	Me	C3	H	A15
1031	Me	C3	H	A16
1032	Me	C3	H	A17
1033	Me	C3	H	A18
1034	Me	C3	H	C6OC
1035	Me	C3	H	C7OC
1036	Me	C3	H	C8OC
1037	Me	C3	H	C9OC
1038	Me	C3	H	C10OC
1039	Me	C3	H	C11OC
1040	Me	C3	H	C12OC
1041	Me	C6	H	H

1042	Me	C6	A7	H
1043	Me	C6	A8	H
1044	Me	C6	A9	H
1045	Me	C6	A10	H
1046	Me	C6	A12	H
1047	Me	C6	A14	H
1048	Me	C6	A15	H
1049	Me	C6	A16	H
1050	Me	C6	A17	H
1051	Me	C6	A18	H
1052	Me	C6	C6OC	H
1053	Me	C6	C7OC	H
1054	Me	C6	C8OC	H
1055	Me	C6	C9OC	H
1056	Me	C6	C10OC	H
1057	Me	C6	C11OC	H
1058	Me	C6	C12OC	H
1059	Me	C6	MMA10	H
1060	Me	C6	DMA10	H
1061	Me	C6	C5	H
1062	Me	C6	C6	H
1063	Me	C6	C7	H
1064	Me	C6	C8	H
1065	Me	C6	C9	H
1066	Me	C6	C10	H
1067	Me	C6	C11	H
1068	Me	C6	C12	H
1069	Me	C6	C13	H
1070	Me	C6	C14	H
1071	Me	C6	H	A6
1072	Me	C6	H	A7
1073	Me	C6	H	A8
1074	Me	C6	H	A9

1075	Me	C6	H	A10
1076	Me	C6	H	A11
1077	Me	C6	H	A12
1078	Me	C6	H	A13
1079	Me	C6	H	A14
1080	Me	C6	H	A15
1081	Me	C6	H	A16
1082	Me	C6	H	A17
1083	Me	C6	H	A18
1084	Me	C6	H	C6OC
1085	Me	C6	H	C7OC
1086	Me	C6	H	C8OC
1087	Me	C6	H	C9OC
1088	Me	C6	H	C10OC
1089	Me	C6	H	C11OC
1090	Me	C6	H	C12OC
1091	Me	C12	H	H
1092	Me	C12	A7	H
1093	Me	C12	A8	H
1094	Me	C12	A9	H
1095	Me	C12	A10	H
1096	Me	C12	A12	H
1097	Me	C12	A14	H
1098	Me	C12	A15	H
1099	Me	C12	A16	H
1100	Me	C12	A17	H
1101	Me	C12	A18	H
1102	Me	C12	C6OC	H
1103	Me	C12	C7OC	H
1104	Me	C12	C8OC	H
1105	Me	C12	C9OC	H
1106	Me	C12	C10OC	H
1107	Me	C12	C11OC	H

1108	Me	C12	C120C	H
1109	Me	C12	MMA10	H
1110	Me	C12	DMA10	H
1111	Me	C12	C5	H
1112	Me	C12	C6	H
1113	Me	C12	C7	H
1114	Me	C12	C8	H
1115	Me	C12	C9	H
1116	Me	C12	C10	H
1117	Me	C12	C11	H
1118	Me	C12	C12	H
1119	Me	C12	C13	H
1120	Me	C12	C14	H
1121	Me	C12	H	A6
1122	Me	C12	H	A7
1123	Me	C12	H	A8
1124	Me	C12	H	A9
1125	Me	C12	H	A10
1126	Me	C12	H	A11
1127	Me	C12	H	A12
1128	Me	C12	H	A13
1129	Me	C12	H	A14
1130	Me	C12	H	A15
1131	Me	C12	H	A16
1132	Me	C12	H	A17
1133	Me	C12	H	A18
1134	Me	C12	H	C60C
1135	Me	C12	H	C70C
1136	Me	C12	H	C80C
1137	Me	C12	H	C90C
1138	Me	C12	H	C100C
1139	Me	C12	H	C110C
1140	Me	C12	H	C120C

09.02.01

1141	H	Me	H	H
1142	H	Me	A7	H
1143	H	Me	A8	H
1144	H	Me	A9	H
1145	H	Me	A10	H
1146	H	Me	A12	H
1147	H	Me	A14	H
1148	H	Me	A15	H
1149	H	Me	A16	H
1150	H	Me	A17	H
1151	H	Me	A18	H
1152	H	Me	C60C	H
1153	H	Me	C70C	H
1154	H	Me	C80C	H
1155	H	Me	C90C	H
1156	H	Me	C100C	H
1157	H	Me	C110C	H
1158	H	Me	C120C	H
1159	H	Me	MMA10	H
1160	H	Me	DMA10	H
1161	H	Me	C5	H
1162	H	Me	C6	H
1163	H	Me	C7	H
1164	H	Me	C8	H
1165	H	Me	C9	H
1166	H	Me	C10	H
1167	H	Me	C11	H
1168	H	Me	C12	H
1169	H	Me	C13	H
1170	H	Me	C14	H
1171	H	Me	H	A6
1172	H	Me	H	A7
1173	H	Me	H	A8

1174	H	Me	H	A9
1175	H	Me	H	A10
1176	H	Me	H	A11
1177	H	Me	H	A12
1178	H	Me	H	A13
1179	H	Me	H	A14
1180	H	Me	H	A15
1181	H	Me	H	A16
1182	H	Me	H	A17
1183	H	Me	H	A18
1184	H	Me	H	C6OC
1185	H	Me	H	C7OC
1186	H	Me	H	C8OC
1187	H	Me	H	C9OC
1188	H	Me	H	C10OC
1189	H	Me	H	C11OC
1190	H	Me	H	C12OC
1191	H	C2	H	H
1192	H	C2	A7	H
1193	H	C2	A8	H
1194	H	C2	A9	H
1195	H	C2	A10	H
1196	H	C2	A12	H
1197	H	C2	A14	H
1198	H	C2	A15	H
1199	H	C2	A16	H
1200	H	C2	A17	H
1201	H	C2	A18	H
1202	H	C2	C6OC	H
1203	H	C2	C7OC	H
1204	H	C2	C8OC	H
1205	H	C2	C9OC	H
1206	H	C2	C10OC	H

1207	H	C2	C110C	H
1208	H	C2	C120C	H
1209	H	C2	MMA10	H
1210	H	C2	DMA10	H
1211	H	C2	C5	H
1212	H	C2	C6	H
1213	H	C2	C7	H
1214	H	C2	C8	H
1215	H	C2	C9	H
1216	H	C2	C10	H
1217	H	C2	C11	H
1218	H	C2	C12	H
1219	H	C2	C13	H
1220	H	C2	C14	H
1221	H	C2	H	A6
1222	H	C2	H	A7
1223	H	C2	H	A8
1224	H	C2	H	A9
1225	H	C2	H	A10
1226	H	C2	H	A11
1227	H	C2	H	A12
1228	H	C2	H	A13
1229	H	C2	H	A14
1230	H	C2	H	A15
1231	H	C2	H	A16
1232	H	C2	H	A17
1233	H	C2	H	A18
1234	H	C2	H	C60C
1235	H	C2	H	C70C
1236	H	C2	H	C80C
1237	H	C2	H	C90C
1238	H	C2	H	C100C
1239	H	C2	H	C110C

1240	H	C2	H	C12OC
1241	H	C3	H	H
1242	H	C3	A7	H
1243	H	C3	A8	H
1244	H	C3	A9	H
1245	H	C3	A10	H
1246	H	C3	A12	H
1247	H	C3	A14	H
1248	H	C3	A15	H
1249	H	C3	A16	H
1250	H	C3	A17	H
1251	H	C3	A18	H
1252	H	C3	C6OC	H
1253	H	C3	C7OC	H
1254	H	C3	C8OC	H
1255	H	C3	C9OC	H
1256	H	C3	C10OC	H
1257	H	C3	C11OC	H
1258	H	C3	C12OC	H
1259	H	C3	MMA10	H
1260	H	C3	DMA10	H
1261	H	C3	C5	H
1262	H	C3	C6	H
1263	H	C3	C7	H
1264	H	C3	C8	H
1265	H	C3	C9	H
1266	H	C3	C10	H
1267	H	C3	C11	H
1268	H	C3	C12	H
1269	H	C3	C13	H
1270	H	C3	C14	H
1271	H	C3	H	A6
1272	H	C3	H	A7

1273	H	C3	H	A8
1274	H	C3	H	A9
1275	H	C3	H	A10
1276	H	C3	H	A11
1277	H	C3	H	A12
1278	H	C3	H	A13
1279	H	C3	H	A14
1280	H	C3	H	A15
1281	H	C3	H	A16
1282	H	C3	H	A17
1283	H	C3	H	A18
1284	H	C3	H	C6OC
1285	H	C3	H	C7OC
1286	H	C3	H	C8OC
1287	H	C3	H	C9OC
1288	H	C3	H	C10OC
1289	H	C3	H	C11OC
1290	H	C3	H	C12OC
1291	H	C6	H	H
1292	H	C6	A7	H
1293	H	C6	A8	H
1294	H	C6	A9	H
1295	H	C6	A10	H
1296	H	C6	A12	H
1297	H	C6	A14	H
1298	H	C6	A15	H
1299	H	C6	A16	H
1300	H	C6	A17	H
1301	H	C6	A18	H
1302	H	C6	C6OC	H
1303	H	C6	C7OC	H
1304	H	C6	C8OC	H
1305	H	C6	C9OC	H

1306	H	C6	C100C	H
1307	H	C6	C110C	H
1308	H	C6	C120C	H
1309	H	C6	MMA10	H
1310	H	C6	DMA10	H
1311	H	C6	C5	H
1312	H	C6	C6	H
1313	H	C6	C7	H
1314	H	C6	C8	H
1315	H	C6	C9	H
1316	H	C6	C10	H
1317	H	C6	C11	H
1318	H	C6	C12	H
1319	H	C6	C13	H
1320	H	C6	C14	H
1321	H	C6	H	A6
1322	H	C6	H	A7
1323	H	C6	H	A8
1324	H	C6	H	A9
1325	H	C6	H	A10
1326	H	C6	H	A11
1327	H	C6	H	A12
1328	H	C6	H	A13
1329	H	C6	H	A14
1330	H	C6	H	A15
1331	H	C6	H	A16
1332	H	C6	H	A17
1333	H	C6	H	A18
1334	H	C6	H	C60C
1335	H	C6	H	C70C
1336	H	C6	H	C80C
1337	H	C6	H	C90C
1338	H	C6	H	C100C

1339	H	C6	H	C11OC
1340	H	C6	H	C12OC
1341	H	C12	H	H
1342	H	C12	A7	H
1343	H	C12	A8	H
1344	H	C12	A9	H
1345	H	C12	A10	H
1346	H	C12	A12	H
1347	H	C12	A14	H
1348	H	C12	A15	H
1349	H	C12	A16	H
1350	H	C12	A17	H
1351	H	C12	A18	H
1352	H	C12	C6OC	H
1353	H	C12	C7OC	H
1354	H	C12	C8OC	H
1355	H	C12	C9OC	H
1356	H	C12	C10OC	H
1357	H	C12	C11OC	H
1358	H	C12	C12OC	H
1359	H	C12	MMA10	H
1360	H	C12	DMA10	H
1361	H	C12	C5	H
1362	H	C12	C6	H
1363	H	C12	C7	H
1364	H	C12	C8	H
1365	H	C12	C9	H
1366	H	C12	C10	H
1367	H	C12	C11	H
1368	H	C12	C12	H
1369	H	C12	C13	H
1370	H	C12	C14	H
1371	H	C12	H	A6

09.02.01

1372	H	C12	H	A7
1373	H	C12	H	A8
1374	H	C12	H	A9
1375	H	C12	H	A10
1376	H	C12	H	A11
1377	H	C12	H	A12
1378	H	C12	H	A13
1379	H	C12	H	A14
1380	H	C12	H	A15
1381	H	C12	H	A16
1382	H	C12	H	A17
1383	H	C12	H	A18
1384	H	C12	H	C60C
1385	H	C12	H	C70C
1386	H	C12	H	C80C
1387	H	C12	H	C90C
1388	H	C12	H	C100C
1389	H	C12	H	C110C
1390	H	C12	H	C120C
1391	Me	C4	H	H
1392	Me	C5	H	H
1393	Me	C7	H	H
1394	Me	C8	H	H
1395	Me	C9	H	H
1396	Me	C10	H	H
1397	Me	C11	H	H
1398	Me	C13	H	H
1399	Me	C14	H	H
1400	Me	C15	H	H
1401	Me	C16	H	H
1402	H	C4	H	H
1403	H	C5	H	H
1404	H	C7	H	H

1405	H	C8	H	H
1406	H	C9	H	H
1407	H	C10	H	H
1408	H	C11	H	H
1409	H	C13	H	H
1410	H	C14	H	H
1411	H	C15	H	H
1412	H	C16	H	H

V tabulkách 1 a 2

Ukáz. sl. č. je ukázková sloučenina číslo,

CH₂ is methylen,

Me je methyl,

OH je hydroxyl,

A6 je hexanoyl,

A7 je heptanoyl,

A8 je oktanoyl,

A9 je nonanoyl,

A10 je dekanoyl,

A12 je lauroyl,

A14 je myristoyl,

A15 je pentadecanoyl,

A16 je palmitoyl,

A17 je heptadecanoyl,

A18 je stearoyl,

A20 je arachidoyl,

A22 je behenoyl,

A07 je heptanoyloxyl,

A08 je oktanoyloxyl,

A09 je nonanoyloxyl,

A010 je decanoyloxyl,

A012 je lauroyloxyl,

A014 je myristoyloxyl,

A015 je pentadecanoyloxyl,

AO16 je palmitoyloxyl,
AO17 je heptadekanoyloxyl,
AO18 je stearoyloxyl,
AO20 je arachidoyloxyl,
AO22 je behenoyloxyl,
OLE je oleoyl,
LE je linoleoyl,
LEN je linolenoyl,
CES je *cis*-11-eikosenoyl,
CDS je *cis*-13-dokosenoyl,
DPP je 3,3-difenylpropionyl,
TMPP je 3-(3,4,5-trimethoxyfenyl)propionyl,
NPP je 2-(4-nitrofenyl)propionyl,
MPP je 3-(4-methylfenyl)propionyl,
CP je 3-chloropropionyl,
ND je 12-nitrodekanoyl,
TCN je *trans*-cinnamoyl,
MP je 3-methoxypropionyl,
CPA je 4-chlorfenylacetyl,
BZ je benzoyl,
NBZ je nitrobenzoyl,
CB je 3-chlorbenzoyl,
MB je 2-methoxybenzoyl,
EB je 4-ethylbenzoyl,
OLEO je oleoyloxyl,
LEO je linoleoyloxyl,
LENO je linolenoyloxyl,
CESO je *cis*-11-eikosenoyloxyl,
CDSO je *cis*-13-dokosenoyloxyl,
DPPO je 3,3-difenylpropionyloxyl,
TMPPPO je 3-(3,4,5-trimethoxyfenyl)propionyloxyl,
NPPO je 2-(4-nitrofenyl)propionyloxyl,
MPPO je 3-(4-methylfenyl)propionyloxyl,
CPO je 3-chlorpropionyloxyl,

NDO je 12-nitrodekanoyloxyl,
TCNO je *trans*-cinnamoyloxyl,
MPO je 3-methoxypropionyloxyl,
CPAO je 4-chlorfenylacetyloxyl,
BZO je benzoyloxyl,
NBZO je nitrobenzoyloxyl,
CBO je 3-chlorbenzoyloxyl,
MBO je 2-methoxybenzoyloxyl,
EBO je 4-ethylbenzoyloxyl,
MO je 2-methyloktanoyl,
MD je 2-methyldekanoyl,
MDD je 2-methyldodekanoyl,
MTD je 2-methyltetradekanoyl,
MHD je 2-methylhexadekanoyl,
DMO je 2,2-dimethyloktanoyl,
DMD je 2,2-dimethyldekanoyl,
DMDD je 2,2-dimethyldodekanoyl,
DMTD je 2,2-dimethyltetradekanoyl,
DMHD je 2,2-dimethylhexadekanoyl,
C2 je ethyl,
C3 je propyl,
C4 je butyl,
C5 je pentyl,
C6 je hexyl,
C7 je heptyl,
C8 je octyl,
C9 je nonyl,
C10 je decyl,
C11 je undecyl,
C12 je dodecyl,
C13 je tridecyl,
C14 je tetradecyl,
C15 je pentadecyl,
C16 je hexadecyl,

C6OC je hexyloxykarbonyl,
C7OC je heptyloxykarbonyl,
C8OC je oktyloxykarbonyl,
C9OC je nonyloxykarbonyl,
C10OC je decyloxykarbonyl,
C11OC je undecyloxykarbonyl,
C12OC je dodecyloxykarbonyl,
MMA10 je 2-methyldekanoyl,
MMA12 je 2-methyldodekanoyl,
MMA14 je 2-methyltetradekanoyl,
DMA10 je 2,2-dimethyldekanoyl,
DMA12 je 2,2-dimethyldodekanoyl,
DMA14 je 2,2-dimethyltetradekanoyl.

Ve sloučeninách obecného vzorce Ib:

sloučenina, ve které R^1 je methyl, R^2 je methyl, R^3_a je vodík, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je vodík a X je methylen, představuje A-500359A (ukázková sloučenina číslo 1);

sloučenina, ve které R^1 je methyl, R^2 je vodík, R^3_a je vodík, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je vodík a X je methylen, představuje A-500359C (ukázková sloučenina číslo 2);

sloučenina, ve které R^1 je methyl, R^2 je methyl, R^3_a je vodík, R^4_a je vodík, R^5_a je vodík a X je methylen, představuje A-500359D (ukázková sloučenina číslo 3);

sloučenina, ve které R^1 je vodík, R^2 je vodík, R^3_a je vodík, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je vodík a X je methylen, představuje A-500359G (ukázková sloučenina číslo 45); a

sloučenina, ve které R^1 je methyl, R^2 je methyl, R^3_a je vodík, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je vodík a X je atom síry, představuje A-500359M-2 (ukázková sloučenina číslo 396).

V tabulkách 1 a 2:

preferované sloučeniny zahrnují ukázkové sloučeniny číslo 1 až 254, 280 až 283, 309 až 312, 338 až 341, 367 až 370, 396 až 482, 508 až 513, 537 až 588, 592 až 704, 708 až 820, 891 až

910, 914 až 990, 1091 až 1160, 1164 až 1210, 1214 až 1240, 1341 až 1390, 1394 až 1401 a 1405 až 1412;

preferovanější sloučeniny zahrnují ukázkové sloučeniny číslo 1 až 3, 7 až 11, 45, 49 až 53, 90 až 94, 131 až 135, 172 až 176, 213 až 217, 396, 400 až 404, 537 až 543, 550 až 556, 563 až 569, 576 až 582, 592 až 600, 708 až 716, 891 až 908, 921 až 940, 1091 až 1108, 1121 až 1158, 1171 až 1190, 1341 až 1358 a 1371 až 1390;

nejpreferovanější sloučeniny zahrnují ukázkové sloučeniny číslo 1 až 3, 7 až 11, 45, 49 až 53, 90 až 94, 131 až 135, 537 až 543, 550 až 556, 563 až 569, 576 až 582, 594, 710, 891, 895, 925, 1091, 1141, 1145, 1175 a 1341;

to znamená, že

ukázková sloučenina číslo 1 představuje sloučeninu, ve které R^1 je methyl, R^2 je methyl, R^3_a je vodík, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je vodík a X je methylen;

ukázková sloučenina číslo 2 představuje sloučeninu, ve které R^1 je methyl, R^2 je vodík, R^3_a je vodík, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je vodík a X je methylen;

ukázková sloučenina číslo 3 představuje sloučeninu, ve které R^1 je methyl, R^2 je methyl, R^3_a je vodík, R^4_a je vodík, R^5_a je vodík a X je methylen;

ukázková sloučenina číslo 7 představuje sloučeninu, ve které R^1 je methyl, R^2 je methyl, R^3_a je dekanoyl, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je vodík a X je methylen;

ukázková sloučenina číslo 8 představuje sloučeninu, ve které R^1 je methyl, R^2 je methyl, R^3_a je lauroyl, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je vodík a X je methylen;

ukázková sloučenina číslo 9 představuje sloučeninu, ve které R^1 je methyl, R^2 je methyl, R^3_a je myristoyl, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je vodík a X je methylen;

ukázková sloučenina číslo 10 představuje sloučeninu, ve které R^1 je methyl, R^2 je methyl, R^3_a je pentadekanoyl, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je vodík a X je methylen;

ukázková sloučenina číslo 11 představuje sloučeninu, ve které R^1 je methyl, R^2 je methyl, R^3_a je palmitoyl, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je vodík a X je methylen;

ukázková sloučenina číslo 45 představuje sloučeninu, ve které R^1 je vodík, R^2 je vodík, R^3_a je vodík, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je vodík a X je methylen;

ukázková sloučenina číslo 49 představuje sloučeninu, ve které R^1 je vodík, R^2 je methyl, R^3_a je dekanoyl, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je vodík a X je methylen;

ukázková sloučenina číslo 50 představuje sloučeninu, ve které R^1 je vodík, R^2 je methyl, R^3_a je lauroyl, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je vodík a X je methylen;

ukázková sloučenina číslo 51 představuje sloučeninu, ve které R^1 je vodík, R^2 je methyl, R^3_a je myristoyl, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je vodík a X je methylen;

ukázková sloučenina číslo 52 představuje sloučeninu, ve které R^1 je vodík, R^2 je methyl, R^3_a je pentadekanoyl, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je vodík a X je methylen;

ukázková sloučenina číslo 53 představuje sloučeninu, ve které R^1 je vodík, R^2 je methyl, R^3_a je palmitoyl, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je vodík a X je methylen;

ukázková sloučenina číslo 90 představuje sloučeninu, ve které R^1 je methyl, R^2 je methyl, R^3_a je vodík, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je dekanoyl a X je methylen;

ukázková sloučenina číslo 91 představuje sloučeninu, ve které R^1 je methyl, R^2 je methyl, R^3_a je vodík, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je lauroyl a X je methylen;

ukázková sloučenina číslo 92 představuje sloučeninu, ve které R^1 je methyl, R^2 je methyl, R^3_a je vodík, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je myristoyl a X je methylen;

ukázková sloučenina číslo 93 představuje sloučeninu, ve které R^1 je methyl, R^2 je methyl, R^3_a je vodík, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je pentadekanoyl a X je methylen;

ukázková sloučenina číslo 94 představuje sloučeninu, ve které R^1 je methyl, R^2 je methyl, R^3_a je vodík, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je palmitoyl a X je methylen;

ukázková sloučenina číslo 131 představuje sloučeninu, ve které R^1 je vodík, R^2 je methyl, R^3_a je vodík, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je dekanoyl a X je methylen;

ukázková sloučenina číslo 132 představuje sloučeninu, ve které R^1 je vodík, R^2 je methyl, R^3_a je vodík, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je lauroyl a X je methylen;

ukázková sloučenina číslo 133 představuje sloučeninu, ve které R^1 je vodík, R^2 je methyl, R^3_a je vodík, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je myristoyl a X je methylen;

ukázková sloučenina číslo 134 představuje sloučeninu, ve které R^1 je vodík, R^2 je methyl, R^3_a je vodík, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je pentadekanoyl a X je methylen;

ukázková sloučenina číslo 135 představuje sloučeninu, ve které R^1 je vodík, R^2 je methyl, R^3_a je vodík, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je palmitoyl a X je methylen;

ukázková sloučenina číslo 537 představuje sloučeninu, ve které R^1 je methyl, R^2 je methyl, R^3_a je hexyloxykarbonyl, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je vodík a X je methylen;

ukázková sloučenina číslo 538 představuje sloučeninu, ve které R^1 je methyl, R^2 je methyl, R^3_a je heptyloxykarbonyl, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je vodík a X je methylen;

ukázková sloučenina číslo 539 představuje sloučeninu, ve které R^1 je methyl, R^2 je methyl, R^3_a je oktyloxykarbonyl, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je vodík a X je methylen;

ukázková sloučenina číslo 540 představuje sloučeninu, ve které R^1 je methyl, R^2 je methyl, R^3_a je nonyloxykarbonyl, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je vodík a X je methylen;

ukázková sloučenina číslo 541 představuje sloučeninu, ve které R^1 je methyl, R^2 je methyl, R^3_a je decyloxykarbonyl, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je vodík a X je methylen;

ukázková sloučenina číslo 542 představuje sloučeninu, ve které R^1 je methyl, R^2 je methyl, R^3_a je undecyloxykarbonyl, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je vodík a X je methylen;

ukázková sloučenina číslo 543 představuje sloučeninu, ve které R^1 je methyl, R^2 je methyl, R^3_a je dodecyloxykarbonyl, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je vodík a X je methylen;

ukázková sloučenina číslo 550 představuje sloučeninu, ve které R^1 je methyl, R^2 je methyl, R^3_a je vodík, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je hexyloxykarbonyl a X je methylen;

ukázková sloučenina číslo 551 představuje sloučeninu, ve které R^1 je methyl, R^2 je methyl, R^3_a je vodík, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je heptyloxykarbonyl a X je methylen;

ukázková sloučenina číslo 552 představuje sloučeninu, ve které R^1 je methyl, R^2 je methyl, R^3_a je vodík, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je oktyloxykarbonyl a X je methylen;

ukázková sloučenina číslo 553 představuje sloučeninu, ve které R^1 je methyl, R^2 je methyl, R^3_a je vodík, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je nonyloxykarbonyl a X je methylen;

ukázková sloučenina číslo 554 představuje sloučeninu, ve které R^1 je methyl, R^2 je methyl, R^3_a je vodík, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je decyloxykarbonyl a X je methylen;

ukázková sloučenina číslo 555 představuje sloučeninu, ve které R^1 je methyl, R^2 je methyl, R^3_a je vodík, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je undecyloxykarbonyl a X je methylen;

ukázková sloučenina číslo 556 představuje sloučeninu, ve které R^1 je methyl, R^2 je methyl, R^3_a je vodík, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je dodecyloxykarbonyl a X je methylen;

ukázková sloučenina číslo 563 představuje sloučeninu, ve které R^1 je vodík, R^2 je methyl, R^3_a je hexyloxykarbonyl, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je vodík a X je methylen;

ukázková sloučenina číslo 564 představuje sloučeninu, ve které R^1 je vodík, R^2 je methyl, R^3_a je heptyloxykarbonyl, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je vodík a X je methylen;

ukázková sloučenina číslo 565 představuje sloučeninu, ve které R^1 je vodík, R^2 je methyl, R^3_a je oktyloxykarbonyl, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je vodík a X je methylen;

ukázková sloučenina číslo 566 představuje sloučeninu, ve které R^1 je vodík, R^2 je methyl, R^3_a je nonyloxykarbonyl, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je vodík a X je methylen;

ukázková sloučenina číslo 567 představuje sloučeninu, ve které R^1 je vodík, R^2 je methyl, R^3_a je decyloxykarbonyl, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je vodík a X je methylen;

ukázková sloučenina číslo 568 představuje sloučeninu, ve které R^1 je vodík, R^2 je methyl, R^3_a je undecyloxykarbonyl, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je vodík a X je methylen;

ukázková sloučenina číslo 569 představuje sloučeninu, ve které R^1 je vodík, R^2 je methyl, R^3_a je dodecyloxykarbonyl, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je vodík a X je methylen;

ukázková sloučenina číslo 576 představuje sloučeninu, ve které R^1 je vodík, R^2 je methyl, R^3_a je vodík, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je hexyloxykarbonyl a X je methylen;

ukázková sloučenina číslo 577 představuje sloučeninu, ve které R^1 je vodík, R^2 je methyl, R^3_a je vodík, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je heptyloxykarbonyl a X je methylen;

ukázková sloučenina číslo 578 představuje sloučeninu, ve které R^1 je vodík, R^2 je methyl, R^3_a je vodík, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je oktyloxykarbonyl a X je methylen;

ukázková sloučenina číslo 579 představuje sloučeninu, ve které R^1 je vodík, R^2 je methyl, R^3_a je vodík, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je nonyloxykarbonyl a X je methylen;

ukázková sloučenina číslo 580 představuje sloučeninu, ve které R^1 je vodík, R^2 je methyl, R^3_a je vodík, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je decyloxykarbonyl a X je methylen;

ukázková sloučenina číslo 581 představuje sloučeninu, ve které R^1 je vodík, R^2 je methyl, R^3_a je vodík, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je undecyloxykarbonyl a X je methylen;

ukázková sloučenina číslo 582 představuje sloučeninu, ve které R^1 je vodík, R^2 je methyl, R^3_a je vodík, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je dodecyloxykarbonyl a X je methylen;

ukázková sloučenina číslo 594 představuje sloučeninu, ve které R^1 je methyl, R^2 je methyl, R^3_a je decyl, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je vodík a X je methylen;

ukázková sloučenina číslo 710 představuje sloučeninu, ve které R^1 je vodík, R^2 je methyl, R^3_a je decyl, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je vodík a X je methylen;

ukázková sloučenina číslo 891 představuje sloučeninu, ve které R^1 je methyl, R^{11} je methyl, R^3 je vodík a R^5 je vodík;

ukázková sloučenina číslo 895 představuje sloučeninu, ve které R^1 je methyl, R^{11} je methyl, R^3 je dekanoyl a R^5 je vodík;

ukázková sloučenina číslo 925 představuje sloučeninu, ve které R^1 je methyl, R^{11} je methyl, R^3 je vodík a R^5 je dekanoyl;

ukázková sloučenina číslo 1091 představuje sloučeninu, ve které R^1 je methyl, R^{11} je dodecyl, R^3 je vodík a R^5 je vodík;

ukázková sloučenina číslo 1141 představuje sloučeninu, ve které R^1 je vodík, R^{11} je methyl, R^3 je vodík a R^5 je vodík;

ukázková sloučenina číslo 1145 představuje sloučeninu, ve které R^1 je vodík, R^{11} je methyl, R^3 je dekanyol a R^5 je vodík;

ukázková sloučenina číslo 1175 představuje sloučeninu, ve které R^1 je vodík, R^{11} je methyl, R^3 je vodík a R^5 je dekanoyl;
a

ukázková sloučenina číslo 1341 představuje sloučeninu, ve které R^1 je vodík, R^{11} je dodecyl, R^3 je vodík a R^5 je vodík.

Sloučeniny obecného vzorce I nebo obecného vzorce Ia podle předkládaného vynálezu lze připravit následujícím postupem.

Sloučeniny A-500359A (ukázková sloučenina číslo 1), A-500359C (ukázková sloučenina číslo 2), A-500359D (ukázková sloučenina číslo 3), A-500359G (ukázková sloučenina číslo 45) a A-500359M-2 (ukázková sloučenina číslo 396) podle předkládaného vynálezu, což jsou sloučeniny obecného vzorce I, jsou dostupné kultivací mikroorganismu schopného produkce

popsaných sloučenin, který patří k *Streptomyces* spp., na vhodném médiu a následným získáním sloučeniny z kultivačního roztoku. Kmen *Streptomyces griseus* SANK60196 (který bude dále v tomto dokumentu označován jako „Kmen SANK60196“), preferovaný mikroorganismus schopný produkce sloučenin A-500359A, A-500359C, A-500359D, A-500359G nebo A-500359M-2 byl odebrán a oddělen z půdy z Mt. Tsukuba/Ibaraki-ken způsobem, který je odborníkům známý.

Mykologické vlastnosti Kmenu SANK60196 jsou následující

1) Morfologický vzhled

Kmen SANK60196 vykazoval dále popsaný morfologický vzhled po kultivaci při 28 °C po dobu 14 dnů v médiu specifikovaném mezinárodním projektem *streptomyces* (International Streptomyces Project (který bude dále zkracován jako „ISP“)) (viz Shirling, E.B. a Gottlieb, D., „Int. J. Syst. Bacteriol., 16, 313-340 (1996)“). Pozorováním optickým mikroskopem bylo zjištěno, že substrát mycelií SANK60196 s výhodou rostou a větví se a vykazují žlutošedou, žlutohnědou nebo světle olivovou barvu, ale rozdílný kmen patřící k *Nocardia* spp., nevykazuje štěpení nebo klikaté prodlužování. Aeriální micelia vykazují jednoduché větvení. Forma řetězce spór je přímá nebo rozvětvená a řetězec je tvořen 10 až 50 nebo i více spórami. Pozorování rastrovacím elektronovým mikroskopem bylo zjištěno, že spóra má oválný tvar a má hladkou povrchovou strukturu. Spóra má velikost 0,6 až 0,8 x 0,7 až 1,2 mm. Spóra vzniká pouze v aerálním myceliu. Vznik sporangia, axiální dělení aerálního mycelia, štěpení aerálního mycelia a sklerocium nebyly pozorovány.

2) Růstové charakteristiky na různých kultivačních médiích

Růstové charakteristiky Kmenu SANK60196 na agaru po kultivaci při 28 °C po dobu 14 dnů jsou popsány v následující tabulce 3. V tabulce odpovídá složení média uvedeného spolu s odpovídajícím číslem ISP specifikaci uvedené v ISP. Jednotlivé zkratky R, AM, O a RP označují růst, aerální

mycelium, obrácenou barvu a rozpustný pigment. Barevný tón je popsán podle „Colour Standards, editor Japan Colour Laboratory“. Barevný tón uvedený v závorkách je číslo barvy podle Munsellova systému barev. Světle žlutý rozpustný pigment produkovaný ve vodném - agarovém médiu se mění na bezbarvý v 0,05 M kyselině chlorovodíkové, ale nevykazuje žádné změny v 0,05 M hydroxidu sodném.

Tabulka 3

Povaha média;

Položka: charakteristiky

kvasnicový extrakt - sladový extrakt agar (ISP 2);

R: vynikající, ploché, žlutohnědé (10YR 5/6)

AM: bohatě vytvořené, sametové, světle hnědé (2,5Y 8/2)

O: žlutohnědá (10YR 5/8)

RP: žlutohnědá (10YR 6/8)

ovesný šrot - agar (ISP 3);

R: vynikající, ploché, žlutohnědé (2,5Y 6/6)

AM: bohatě vytvořené, sametové, světle žlutooranžové (5Y 9/2)

O: tmavě žlutá (10Y 5/8)

RP: nevznikl

škrob - anorganická sůl agar (ISP 4);

R: dobrý, ploché, žlutohnědé (2,5Y 6/4)

AM: bohatě vytvořené, sametové, žlutošedé (7,5Y 9/2)

O: žlutohnědá (2,5Y 6/4)

glycerin - asparagin agar (ISP 5);

R: vynikající, ploché, světle žlutohnědé (2,5Y 7/6)

AM: bohatě vytvořené, sametové, žlutošedé (5Y 8/2)

O: světle žlutohnědá (2,5Y 8/6)

RP: nevznikl

pepton - kvasnicový extrakt - železo agar (ISP 6);

R: vynikající, ploché, světle olivová barva (5Y 8/3)

AM: mírně vytvořené, sametové, žlutošedé (5Y 9/1)

O: světle žlutá (5Y 8/6)

RP: nevznikl

tyrosin agar (ISP 7);

R: dobrý, ploché, šedožluté (2,5Y 5/4)

AM: bohatě vytvořené, sametové, světle olivově šedé
(7,5Y 8/2)

O: žlutohnědá (10YR 5/4)

RP: šedožlutohnědá (2,5Y 4/3)

sacharosa - nitrát agar;

R: ne tak dobrý, ploché, světle žluté (5Y 8/6)

AM: bohatě vytvořené, sametové, světle olivově šedé
(7,5Y 8/2)

O: tmavě žlutá (5Y 8/8)

RP: světle žlutá (5Y 9/6)

glukosa - asparagin agar;

R: dobrý, ploché, světle žluté (5Y 9/3)

AM: ne tak dobré, sametové, žlutošedé (5Y 9/1)

O: žlutošedá (7,5YR 9/3)

RP: nevznikl

živný agar (produkt firmy Difco Laboratories);

R: dobrý, ploché, žlutohnědý (2,5Y 8/3)

AM: dobré, sametové, žlutošedé (5Y 9/1)

O: žlutošedá (5Y 9/4)

RP: nevznikl

bramborový extrakt - mrkvový extrakt agar;

R: ne tak dobrý, ploché, žlutošedé (7,5Y 9/2)

AM: ne tak dobré, sametové, žlutošedé (5Y 9/2)

O: žlutošedá (7,5Y 9/3)

RP: žlutošedá (7,5Y 9/3)

vodný agar;

R: ne tak dobrý, ploché, žlutošedé (5Y 9/1)

AM: ne tak dobré, sametové, žlutošedé (5ZY 9/1)

O: žlutošedá (7,5Y 9/4)

RP: světle žlutá (5Y 9/6)

3) Fyziologické charakteristiky

Fyziologické charakteristiky předkládaného kmenu pozorované 2 až 21 dnů po kultivaci při 28 °C jsou uvedeny v tabulce 4. V tabulce je médium 1 kvasnicový extrakt - sladový extrakt agarové médium (ISP 2).

Tabulka 4

Hydrolýza škrobu	pozitivní
rozpouštění želatiny	pozitivní
redukce dusičnanů	pozitivní
srážení mléka	negativní
peptonizace mléka	pozitivní
vznik pigmentu podobného melaminu	pozitivní
rozklad substrátu: kasein	pozitivní
tyrosin	pozitivní
xanthin	negativní
teplotní rozsah růstu (médium 1)	6 °C až 35 °C
optimální teplota růstu (médium 1)	18 °C až 30 °C
růst v přítomnosti soli (médium 1)	10 %

Využitelnost zdroje uhlíku Kmenem SANK60196 pozorované po kultivaci při 28 °C po dobu 14 dnů v médiu Prodham-Gottlieb agar (ISP9) je uvedeno v tabulce 5. V tabulce „+“ znamená využitelný, zatímco „-“ znamená nevyužitelný.

Tabulka 5

D-glukosa	+
L-arabinosa	-
D-xylosa	+
Inositol	-
D-mannitol	+
D-fruktosa	+
L-rhamnosa	-
Sacharosa	-
Rafinosa	-
Kontrola	-

4) Chemotaxonomické vlastnosti

Buněčná stěna uvedeného kmenu byla prozkoumána způsobem podle Hasegawa a kol. (viz Hasegawa, T., a kol., *The Journal of General and Applied Microbiology*, **29**, 319-322 (1983)), což vedlo k detekci L,L-diaminopimelové kyseliny. Hlavní cukerná složka v celých buňkách kmenu podle předkládaného vynálezu byla prozkoumána způsobem podle M.P. Lechevaliera (viz Lechevalier, M.P., *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, **71**, 934-944 (1968)). Nebyla zjištěna žádná charakteristická složka.

Popsané mykologické vlastnosti odhalily, že předkládaný kmen patří k *Streptomyces* spp. mezi aktinomycety. Bylo jasně zjištěno, že předkládaný kmen je významně příbuzný se *Streptomyces griseus*, jako výsledek porovnání s mikroorganismem popsaným v ISP kmenech Shirlingem a Gottliebem (viz Shirling, E.B. a Gottlieb, D., *International Journal of Systematic Bacteriology*, **18**, 68-189 a 279-392 (1966); **19**, 391-512 (1969); **22**, 265-394 (1972)), mikroorganismus popsaný v „The actinomycetes, svazek 2“ napsaném Waksmanem (viz Waksman, S.A., „The actinomycetes 2 (1961)“), s mikroorganismem popsaným v Bergeyově příručce editované Buchananem a Gibbonsem (viz R.E. Buchanan a N.E. Gibbons, „Bergey's Manual of Determinative Bacteriology“, 8. vydání (1974)) s mikroorganismem popsaným v „Bergey's Manual of Systematic Bacteriology“, editovaném Williamsem (viz Williams, S.T. a kol., „Bergey's Manual of Systematic Bacteriology 4 (1989)“) a s mikroorganismem popsaným v současné literatuře o aktinomycetách patřících k *Streptomyces* spp. Nicméně bylo zjištěno, že je odlišný od *Streptomyces griseus*, protože produkuje žlutošedý rozpustný pigment na glycerin - asparagin agarovém médiu a světle žlutohnědý rozpustný pigment na pepton - kvasnicový extrakt - železo agarovém médiu, ale neprodukuje rozpustný pigment ani na bramborový extrakt - mrkvový extrakt agarovém médiu, ani na

vodném agarovém médiu; maximální teplota růstu je 40 °C; a roste v přítomnosti 7 % soli.

Předkládaný kmen, který má takové mykologické charakteristiky, je pokládán za nový kmen odlišný od *Streptomyces griseus*, ale na základě výše popsaných rozdílů je nelze rozlišit. Předkladatelé vynálezu proto identifikovali předkládaný kmen jako *Streptomyces griseus* SANK60196.

Tento kmen byl mezinárodně uložen s Agency of Industrial Science and Technology, Ministerstva mezinárodního obchodu a průmyslu (1-3, Higashi 1-chome, Tsukuba-shi, Ibaraki-ken, 305, Japonsko) 22. února 1996 s přístupovým číslem FERM BP-5420.

Předtím byl proveden popis Kmenu SANK60196. Je známo, že různé vlastnosti aktinomycet nejsou trvalé, ale snadno se mění přírodní nebo syntetickou cestou. Kmen použitelný v předkládaném vynálezu zahrnuje všechny takové varianty. Jinak řečeno, předkládaný vynález zahrnuje všechny kmemy patřící k *Streptomyces spp.* a schopné produkce sloučenin A-500359A, A-500359C, A-500359D, A-500359G nebo A-500359M-2.

Pro kultivaci mikroorganismů schopných produkce sloučenin A-500359A, A-500359C, A-500359D, A-500359G nebo A-500359M-2 podle předkládaného vynálezu lze použít jakékoliv syntetické nebo přírodní médium, pokud obsahuje potřebné substance vybrané ze zdrojů uhlíku, zdrojů dusíku, anorganických iontů a organických zdrojů výživy.

Jako takové zdroje výživy lze použít známé zdroje uhlíku, zdroje dusíku a anorganických solí běžně používané pro kultivaci kmenu eumycet nebo aktinomycet, které jsou využitelné mikroorganismy.

Konkrétní příklady zdrojů uhlíku zahrnují glukosu, fruktosu, maltosu, sacharosu, mannitol, glycerol, dextrin, oves, žito, kukuřičný škrob, brambory, kukuřičnou moučku, sójovou moučku, olej z bavlněných semínek, sladový sirup, teriakum, sójový olej, kyselinu citrónovou a kyselinu vinnou. Lze je použít buď jednotlivě nebo v kombinaci. Přidávané

množství zdroje uhlíku se mění v rozsahu, ale není tímto rozsahem omezeno, 1 % hmotnostní až 10 % hmotnostních.

Jako zdroj dusíku se obvykle používá substance obsahující protein nebo jeho hydrolyzát. Preferované příklady zdrojů dusíku zahrnují sójovou moučku, obilné otruby, arašídovou moučku, moučku z bavlněných semen, kaseinový hydrolyzát, Farmamin, rybí moučku, nálev z namáčení kukuřice, pepton, masový extrakt, lisované kvasnice, sušené kvasnice, kvasnicový extrakt, sladový extrakt, brambory, síran amonný, dusičnan amonný a dusičnan sodný. Preferováno je použití zdroje dusíku buď jednotlivě nebo v kombinaci v množství 0,2 % hmotnostních až 6 % hmotnostních množství média.

Jako výživná anorganická sůl se běžně používají soli jejichž ion je využitelný, jako jsou sodné soli, amonné soli, vápenaté soli, fosforečnanů, síranů, chloridů a uhličitanů. Kromě toho lze použít i stopové prvky, jako je draslík, vápník, kobalt, mangan, železo a hořčík.

Pro produkci sloučeniny A-500359A je zejména účinný přídatek kobaltu nebo extraktu z kvasnic.

Při kultivování mikroorganismu schopného produkce sloučeniny A-500359A, A-500359C, A-500359D, A-500359G nebo A-500359M-2 lze přidat inhibitor biosyntézy antibiotik, aby vznikly použitelné příbuzné sloučeniny. Sloučeninu A500359M-2 lze například produkovat za přídavku *S*-(2-aminoethyl)-*L*-cysteinu nebo jeho soli, což je inhibitor asparatkinasy. Aditivum se přidává tak, aby jeho výsledná koncentrace byla 1 mM až 100 mM. S výhodou použití tak, že konečná koncentrace je 10 mM umožňuje přednostní produkci sloučeniny A-500359M-2.

Do tekuté kultury lze jako protipěňivé činidlo přidat silikonový olej, rostlinný olej nebo tenzid.

Médium použité pro kultivaci Kmenu SANK 60196 tak, aby docházelo k produkci sloučeniny A-500359A, A-500359C, A-500359D, A-500359G nebo A-500359M-2, má s výhodou pH 5,0 až 8,0.

Teplota, která umožňuje Kmenu SANK60196 růst je 12 °C až 36 °C. Preferována je kultivace kmenu při teplotě 18 °C až 28 °C tak, aby vznikla sloučenina A-500359A, A-500359C, A-500359D, A-500359G nebo A-500359M-2, a teplota 19 °C až 23 °C je ještě preferovanější.

Sloučenina A-500359A, A-500359C, A-500359D, A-500359G nebo A-500359M-2 je dostupná aerobní kultivací Kmenu SANK 60196. Pro tento způsob kultivace lze použít běžné pevné kultury, protřepávané kultury a vzduchem míchané kultury.

Pro kultivaci v malém měřítku je preferováno protřepávání kultury po dobu několika dnů při teplotě 19 °C až 23 °C. Kultivace začíná tím, že se pěstuje inokulační kultura v jedno nebo dvoustupňovém procesu v Erlenmeyerově baňce opatřené clonou nebo v běžně vybavené Erlenmeyerově baňce. Zdroj uhlíku a zdroj dusíku lze použít v kombinaci jako médium v inokulační kultuře. Baňku nebo inokulační kulturu lze třepat při teplotě 19 °C až 23 °C po dobu 5 dnů nebo dokud se inokulační kultury v termostatovaném inkubátoru dostatečně nerozrostou. Takto vzrostlé inokulační kultury lze použít pro inokulaci druhého média inokulační kultury nebo produkčního média. Pokud jsou inokulační kultury použity v růstovém mezikroku, ponechají se růst stejným způsobem a pak se jejich část inokuluje do produkčního média. Nádoba, do které se inokulační kultury inokulují se nechá kultivovat za třepání při konstantní teplotě po dobu několika dnů a po ukončení kultivace se kultivační médium v nádobě odstředí a přefiltruje.

Pro kultivaci ve velkém měřítku se na druhou stranu preferuje provedení kultivace v lahvovém fermentoru nebo nádobě vybavené míchadlem a zavzdušňovacím zařízením. Před kultivací v takové nádobě se kultivační médium zahřeje na teplotu 125 °C, aby se sterilizovalo. Po ochlazení se inokulační kultury, které byly popsáným způsobem předpěstovány, inokulují na sterilizované médium. Pak se provede kultivace za provzdušňování a míchání při teplotě

19 °C až 23 °C. Tento způsob je vhodný pro získání velkého množství sloučeniny.

Sloučeninu A-500359M-2 lze produkovat přidáním inhibitoru aspartatkinasy, vodného roztoku S-(2-aminoethyl)-L-cysteinu nebo jeho soli, která byla přefiltrována, sterilizována a přidána do sterilizovaného média na počátku kultivace nebo během kultivace.

Produkci sloučeniny A-500359A, A-500359C, A-500359D, A-500359G nebo A-500359M-2 lze měřit odebráním vzorků z kultivačního média a následně HPLC. Titr sloučeniny A-500359A, A-500359C, A-500359D, A-500359G nebo A-500359M-2 obvykle dosahuje vrcholu během 3 až 9 dnů.

Po ukončení kultivace se buňky oddělí z kultivačního média za pomoci infuzóriové hlinky nebo odstředěním. Sloučenina A-500359A, A-500359C, A-500359D, A-500359G nebo A-500359M-2 přítomná ve filtrátu nebo roztoku po odstředění se čistí za využití jejich fyzikálně chemických charakteristik s tím, že analytická data jsou získávána z HPLC. Sloučenina A-500359A, A-500359C, A-500359D, A-500359G nebo A-500359M-2 přítomná ve filtrátu se čistí za použití jediného adsorbentu nebo kombinace adsorbentů, jako je aktivní uhlí (produkt firmy Waco Pure Chemicals) a adsorbující pryskyřice, jako je „Amberlit XAD-2 nebo XAD-4“ (™; produkt firmy Rohm & Haas) a „Diaion HP-10, HP-20, CHP-20P nebo HP-50, Sepabeads SP205, SP206 nebo SP207 (™; produkt firmy Mitsubishi Chemical). Sloučeninu A-500359A, A-500359C, A-500359D, A-500359G nebo A-500359M-2 v roztoku lze vyčistit přefiltrováním roztoku přes vrstvu adsorbentu nebo vymytím adsorbovaných sloučenin z vrstvy adsorbentu vodným methanolem, vodným acetonem nebo vodným butanolem.

Takto získané sloučeniny A-500359A, A-500359C, A-500359D, A-500359G nebo A-500359M-2 lze vyčistit adsorbční kolonovou chromatografií za použití adsorbentu, jako je silikagel, „Florisil“ (™) nebo „Cosmosil“ (™, produkt firmy Nacalai

Tesque); dělicí kolonovou chromatografií za použití „Sephadex LH-20“ (™, produkt firmy Pharmacia Biotech); gelovou filtrační chromatografií za použití „Toypearl HW40F“ (™, produkt firmy TOSOH Corp.); nebo HPLC za použití kolony s normální fází nebo s reversní fází; a podobně.

Sloučeniny A-500359A, A-500359C, A-500359D, A-500359G nebo A-500359M-2 podle předkládaného vynálezu lze dělit a čistit za použití popsaných separačních a čisticích prostředků, buď jednotlivě nebo v kombinaci, podle potřeby, nebo v některých případech i opakovaně.

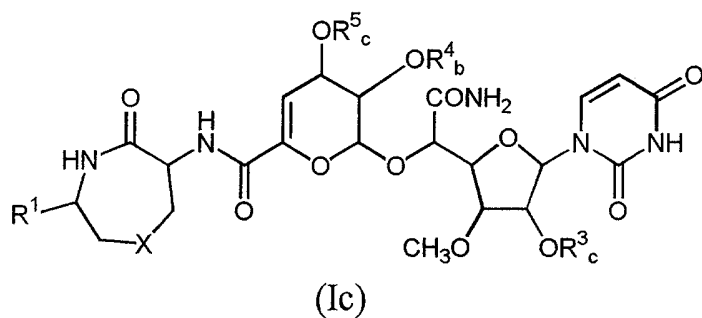
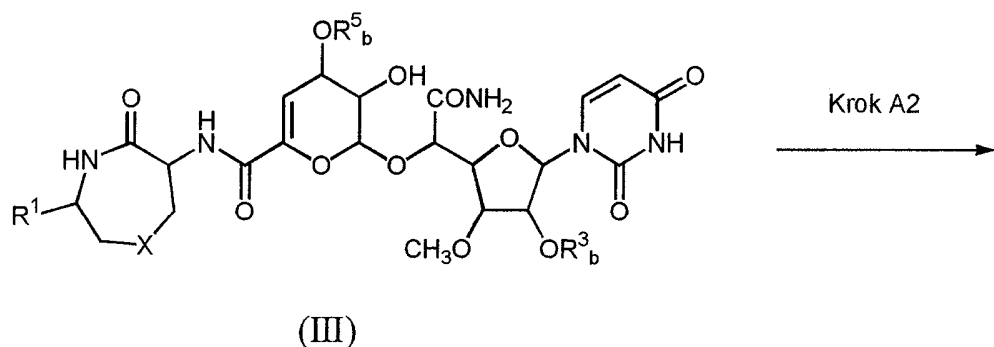
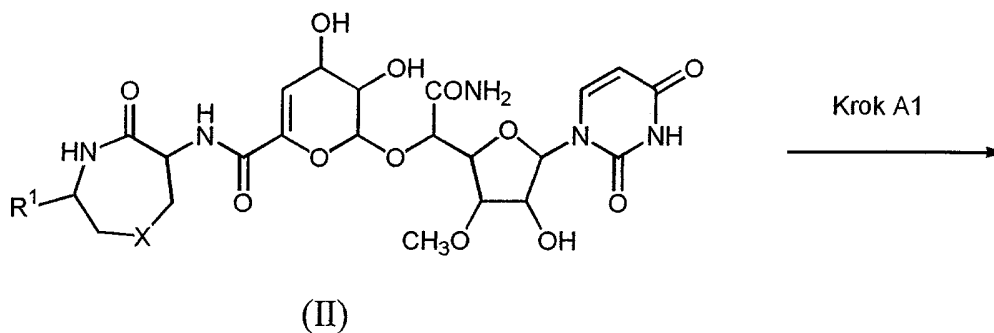
Takto získané sloučeniny A-500359A, A-500359C, A-500359D, A-500359G nebo A-500359M-2 podle předkládaného vynálezu jsou nové sloučeniny, které nebyly dosud v literatuře popsány, ale jejich protibakteriální aktivitu lze stanovit způsobem, který je odborníkům známý.

Esterové deriváty, etherové deriváty a N-alkylkarbamoylové deriváty lze snadno připravit s využitím jednoho z následujících způsobů A až F nebo podle potřeby případně jejich kombinovaných využitím.

Způsob A

Způsob A je pro přípravu esterového derivátu sloučeniny obecného vzorce Ia. Lze připravit sloučeninu obecného vzorce Ic, ve které R^2 je methyl.

Způsob A



kde: R^1 a X mají stejný význam, který již byl uveden výše, R^3_b představuje atom vodíku nebo chránicí skupinu pro hydroxyl, R^3_c představuje atom vodíku, chránicí skupinu pro hydroxyl nebo esterový zbytek, R^4_b představuje atom vodíku, chránicí skupinu pro hydroxyl nebo esterový zbytek, R^5_b představuje atom vodíku nebo chránicí skupinu pro hydroxyl, R^5_c představuje atom vodíku, chránicí skupinu pro hydroxyl nebo esterový zbytek, za předpokladu, že R^3_b a R^4_b nepředstavují zároveň vodík a R^3_c , R^4_b a R^5_c nepředstavují všechny vodík nebo zároveň chránicí skupinu pro hydroxyl.

Krok A1 je určen pro přípravu sloučenin obecného vzorce III a spočívá v chránění hydroxylové skupiny sloučeniny obecného vzorce II.

Ačkoliv se krok chránění hydroxylové skupiny liší v závislosti na druhu chránicí skupiny, provádí se způsobem dobře známým v syntetické organické chemii.

Pokud je chránicí skupina pro hydroxyl „silyl“, „alkoxymethyl“, „substituovaný ethyl“, „aralkyl“, „alkoxykarbonyl“, „alkenyloxykarbonyl“, „aralkyloxykarbonyl“, „1-(alifatický acyloxy)-nižší alkyl“, „1-(alifatický acylthio)-nižší alkyl“, „1-(cykloalkylkarbonyloxy)-nižší alkyl“, „1-(aromatický acyloxy)-nižší alkyl“, „1-(nižší alkoxykarbonyloxy)-nižší alkyl“, „1-(cykloalkyloxykarbonyloxy)-nižší alkyl“, „ftalidyl“, „oxodioxolenylmethyl“, „karbamoyl substituovaný dvěma nižšími alkyly“, „1-(nižší alkoxykarbonyloxy)-nižší alkyl“, „nižší alkyl-dithioethyl“ nebo „1-(acyloxy)-alkyloxykarbonyl“, pak se tento krok provádí tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II s halogenidem požadované chránicí skupiny pro hydroxyl v inertním rozpouštědle v přítomnosti báze.

Příklady halogenidů chránících skupin pro hydroxyl použitelných v uvedené reakci zahrnují trimethylsilylchlorid, triethylsilylchlorid, *terc*-butyldimethylsilylchlorid, *terc*-butyldimethylsilylbromid, methyldi-*terc*-butylsilylchlorid, methyldi-*terc*-butylsilylbromid, difenylmethylsilylchlorid, difenylmethylsilylbromid, methoxymethylchlorid, 2-methoxyethoxymethylchlorid, 2,2,2-trichloroethoxymethylchlorid, 1-ethoxyethylchlorid, benzylchlorid, benzylbromid, α -naftylmethylchlorid, difenylmethylchlorid, difenylmethylbromid, trifenylmethylchlorid, 4-methylbenzylchlorid, 4-methoxybenzylchlorid, 4-nitrobenzylchlorid, 4-chlorbenzylchlorid, methoxykarbonylchlorid, ethoxykarbonylchlorid, 2,2,2-trichloroethoxykarbonylchlorid, vinyloxykarbonylchlorid, allyloxykarbonylchlorid, benzyloxykarbonylchlorid, benzyloxykarbonylbromid, 4-methoxybenzyloxykarbonylchlorid, 4-nitrobenzyloxykarbonylchlorid, acetoxymethylchlorid, propionyloxymethylchlorid, butyryloxymethylchlorid, pivaloyloxymethylchlorid,

pivaloyloxymethylbromid, valeryloxymethylchlorid, 1-acetoxyethylchlorid, butyryloxyethylchlorid, 1-pivaloyloxyethylchlorid, cyklopentylkarbonyloxymethylchlorid, cyklohexylkarbonyloxymethylchlorid, 1-cyklopentylkarbonyloxyethylchlorid, 1-cyklohexylkarbonyloxyethylchlorid, methoxykarbonyloxymethylchlorid, methoxykarbonyloxymethylbromid, ethoxykarbonyloxymethylchlorid, propoxykarbonyloxymethylchlorid, isopropoxykarbonyloxymethylchlorid, butoxykarbonyloxymethylchlorid, isobutoxykarbonyloxymethylchlorid, 1-(methoxykarbonyloxy)ethylchlorid, 1-(methoxykarbonyloxy)ethylbromid, 1-(ethoxykarbonyloxy)ethylchlorid, 1-(isopropoxykarbonyloxy)ethylchlorid, cyklopentyloxykarbonyloxymethylchlorid, cyklohexyloxykarbonyloxymethylchlorid, 1-(cyklopentyloxykarbonyloxy)ethylchlorid, 1-(cyklohexyloxykarbonyloxy)ethylchlorid, ftalidylchlorid, ftalidylbromid, (5-fenyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methylchlorid, [5-(4-methylfenyl)-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl]methylchlorid, (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methylchlorid, (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methylbromid, (5-ethyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methylchlorid, dimethylkarbamoylchlorid, diethylkarbamoylchlorid, methyldithioethylchlorid, ethyldithioethylchlorid a pivaloyloxymethyloxykarbonylchlorid, z nichž jsou preferovány triethylsilylchlorid, terc-butyldimethylsilylchlorid, terc-butyldimethylsilylbromid, benzylchlorid, benzylbromid, trifenylmethylchlorid, 4-methoxybenzylchlorid, 2,2,2-trichlorethoxykarbonylchlorid, allyloxykarbonylchlorid, benzyloxykarbonylchlorid, benzyloxykarbonylbromid, acetoxymethylchlorid a pivaloyloxymethylchlorid.

Příklady bází zahrnují hydroxidy alkalických kovů, jako je hydroxid litný, hydroxid sodný a hydroxid draselný, uhličitany alkalických kovů, jako je uhličitan litný, uhličitan sodný a uhličitan draselýn, hydrogenuhličitany alkalických kovů, jako je hydrogenuhličitan sodný a hydrogenuhličitan draselný, alkoxidy alkalických kovů, jako je methoxid litný, methoxid

sodný, ethoxid sodný a terc-butoxid draselný, a organické aminy, jako je triethylamin, tributylamin, *N*-methylnmorpholin, pyridin, 4-dimethylaminopyridin, pikolin, lutidin, kolidin, 1,5-diazabicyklo[4.3.0]-5-none a 1,8-diazabicyklo[5.4.0]-7-undecen. Z nich jsou preferovány organické aminy a z nich jsou zejména preferovány triethylamin, tributylamin, pyridin a lutidin. Při použití organického aminu v tekuté formě ve velkém přebytku, tento amin případně také slouží jako rozpouštědlo.

Neexistuje žádné konkrétní omezení týkající se inertního rozpouštědla použitého pro uvedenou reakci, za předpokladu, že reakci nijak neovlivňuje. Příklady zahrnují uhlovodíky, jako je hexan, benzen a toluen, halogenované uhlovodíky, jako je dichlormethan, chloroform, chlorid uhličitý a 1,2-dichlorethan, ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran a dioxan, ketony, jako je aceton a ethylmethylketon, nitrily, jako je acetonitril, amidy, jako je *N,N*-dimethylformamid, *N,N*-dimethylacetamid, *N*-methyl-2-pyrrolidon a hexamethylfosforamid, a sulfoxidy, jako je dimethylsulfoxid; a jejich směsi. Z nich jsou preferovány uhlovodíky a amidy.

Ačkoliv teplota reakce se liší podle povahy výchozí sloučeniny obecného vzorce II, halogenidu a rozpouštědla, obvykle je v rozsahu $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ (s výhodou $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $50\text{ }^{\circ}\text{C}$). Ačkoliv se doba reakce mění s teplotou reakce, je v rozsahu 30 minut až 5 dnů (s výhodou 1 den až 3 dny).

Pokud je chránicí skupina pro hydroxyl „tetrahydropyranyl nebo tetrahydrothiopyranyl“ nebo „tetrahydrofuranyl nebo tetrahydrothiofuranyl“, sloučeniny obecného vzorce II se nechá reagovat s cyklickým etherem, jako je dihydropyran, 3-bromdihydropyran, 4-methoxydihydropyran, dihydrothiopyran, 4-methoxydihydrothiopyran, dihydrofuran nebo dihydrothiofuran v inertním rozpouštědle v přítomnosti kyseliny.

Příklady kyselin použitelných v uvedené reakci zahrnují anorganické kyseliny, jako je chlorovodík, kyselina dusičná, kyselina chlorovodíková a kyselina sírová a organické kyseliny, jako je kyselina octová, kyselina trifluoroctová, kyselina methansulfonová a kyselina *p*-toluensulfonová, z nichž jsou preferovány chlorovodík, kyselina chlorovodíková a kyselina sírová a kyselina trifluoroctová s tím, že zejména preferovaný je chlorovodík a kyselina chlorovodíková.

Příklady inertních rozpouštědel použitelných v uvedené reakci (která reakci neovlivňují) zahrnují uhlovodíky, jako je hexan, benzen a toluen, halogenované uhlovodíky, jako je dichlormethan, chloroform, chlorid uhličitý a 1,2-dichlor-ethan, ethery, jako je ether, tetrahydrofuran a dioxan, ketony, jako je aceton a ethylmethyleketon, nitrily, jako je acetonitril, amidy, jako je *N,N*-dimethylformamid, *N,N*-dimethylacetamid, *N*-methyl-2-pyrrolidon a hexamethylfosforamid, a sulfoxidy, jako je dimethylsulfoxid; a jejich směsi. Z nich jsou preferovány uhlovodíky a ethery.

Ačkoliv teplota reakce se liší podle povahy výchozí sloučeniny obecného vzorce II, cyklického etheru a rozpouštědla, obvykle je v rozsahu -10°C až 100°C (s výhodou 0°C až 50°C). Ačkoliv se doba reakce mění s teplotou reakce, je v rozsahu 30 minut až 5 dnů (s výhodou 1 den až 3 dny).

Pokud je chránicí skupina pro hydroxyl „karbamoyl“ nebo „karbamoyl substituovaný jedním nižším alkylem“, nechá se sloučenina obecného vzorce II reagovat s isokyanátem nebo (nižší alkyl)isokyanátem, jako je methylisokyanát nebo ethylisokyanát v inertním rozpouštědle v přítomnosti nebo bez přítomnosti báze.

Preferované příklady bází použitelných v uvedené reakci zahrnují organické aminy, jejichž příklady již byly uvedeny výše s tím, že zejména preferovány jsou triethylamin, tributylamin, pyridin a lutidin.

Neexistuje žádné konkrétní omezení týkající se inertního rozpouštědla použitého pro uvedenou reakci, za předpokladu, že reakci nijak neovlivňuje. Příklady zahrnují uhlovodíky, jako je hexan, benzen a toluen, halogenované uhlovodíky, jako je dichlormethan, chloroform, chlorid uhličitý a 1,2-dichlorethan, ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran a dioxan, ketony, jako je aceton a ethylmethylketon, nitrily, jako je acetonitril, amidy, jako je *N,N*-dimethylformamid, *N,N*-dimethylacetamid, *N*-methyl-2-pyrrolidon a hexamethylfosforamid, a sulfoxidy, jako je dimethylsulfoxid; a jejich směsi. Z nich jsou preferovány uhlovodíky a ethery.

Ačkoliv teplota reakce se liší podle povahy výchozí sloučeniny obecného vzorce II, halogenidu a rozpouštědla, obvykle je v rozsahu $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ (s výhodou $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $50\text{ }^{\circ}\text{C}$). Ačkoliv se doba reakce mění s teplotou reakce, je v rozsahu 30 minut až 5 dnů (s výhodou 1 den až 3 dny).

Po ukončení reakce se požadovaná sloučenina z každé reakce získává z reakční směsi způsobem, který je odborníkům známý. Požadovanou sloučeninu lze získat, například, odfiltrováním jakéhokoliv nerozpustného podílu, podle potřeby, a následným oddestilováním rozpouštědla za sníženého tlaku; nebo oddestilováním rozpouštědla za sníženého tlaku, přidáním vody k odparku, extrakcí vzniklé směsi organickým rozpouštědlem nemísícím se s vodou, jako je ethylacetát, vysušením bezvodým síranem hořečnatým a podobně a oddestilováním rozpouštědla. Pokud je to nutné lze výsledný produkt dále čistit způsoby, které jsou odborníkům známe, například krystalizací, kolonovou chromatografií a podobně.

Krok A2 je určen pro přípravu sloučeniny obecného vzorce Ic. Tento krok spočívá v esterifikaci sloučeniny obecného vzorce III a, pokud je to žádoucí, v odstranění chránicí skupiny pro hydroxyl z esterifikované sloučeniny.

Esterifikace se provádí tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce III s halogenidem kyseliny nebo anhydridem kyseliny, který má požadovaný esterový zbytek, v inertním rozpouštědle v přítomnosti báze.

Příklady halogenidů kyselin nebo anhydridů kyselin použitých pro uvedenou reakci zahrnují sloučeniny R^6CO-Y , $R^6CO_2CO_2R^9$, $R^6CO-O-COR^6$ a R^6OCO-Y (kde R^6 odpovídá definici, která již byla uvedena výše, Y je halogen, s výhodou chlór nebo bróm, R^9 představuje C_1 až C_4 alkyl (s výhodou ethyl nebo isopropyl); směsný anhydrid kyseliny mravenčí a kyseliny octové, cyklické anhydridy kyselin, jako je anhydrid kyseliny jantarové, anhydrid kyseliny glutarové a anhydrid kyseliny adipové; a činidla zavádějící ester kyseliny fosforečné, jako je $(R^7O)_2PO-Y$ (kde Y odpovídá definici, která již byla uvedena výše a R^7 je nižší alkyl), z nichž jsou preferovány R^6CO-Y , $R^6CO_2CO_2R^9$, $R^6CO-O-COR^6$ a R^6OCO-Y (kde R^6 , Y a R^9 odpovídá definici, která již byla uvedena výše).

Příklady bází zahrnují hydroxidy alkalických kovů, jako je hydroxid litný, hydroxid sodný a hydroxid draselný, uhličitany alkalických kovů, jako je uhličitán litný, uhličitán sodný a uhličitán draselný, hydrogenuhličitany alkalických kovů, jako je hydrogenuhličitán sodný a hydrogenuhličitán draselný, alkoxidy alkalických kovů, jako je methoxid litný, methoxid sodný, ethoxid sodný a terc-butoxid draselný, a organické aminy, jako je triethylamin, tributylamin, *N*-methylnmorpholin, pyridin, 4-dimethylaminopyridin, pikolin, lutidin, kolidin, 1,5-diazabicyklo[4.3.0]-5-none a 1,8-diazabicyklo[5.4.0]-7-undecen. Z nich jsou preferovány organické aminy a z nich jsou zejména preferovány triethylamin, tributylamin, pyridin a lutidin. Při použití organického aminu v tekuté formě ve velkém přebytku, tento amin případně také slouží jako rozpouštědlo.

Pokud je esterifikační reakce reakcí, kdy dochází k zavedení esteru kyseliny fosforečné, lze ji také provést

tak, že se nechá sloučenina obecného vzorce III reagovat s fosfitem, který nese požadovaný esterový zbytek v inertním rozpouštědle v přítomnosti kyseliny nebo báze, a pak se reakční směs oxiduje oxidačním činidlem na odpovídající ester kyseliny fosforečné.

Jako fosfit se používá $(R^7O)_2-P-Z$, kde R^7 představuje C_6 až C_{20} alkyl a Z představuje halogen nebo sloučeninu $-N(R^8)_2$ (kde R^8 představuje nižší C_6 až C_{20} alkyl).

Pokud je Z halogen, pak se jako katalyzátor používá báze a příklady použitelných bází jsou stejné jako ty, které již byly uvedeny výše. Pokud Z není halogen, pak se jako katalyzátor používá kyselina. Lze použít jakoukoliv kyselinu za předpokladu, že je kyselá alespoň jako kyselina octová. Preferován je tetrazol.

Příklady oxidačního činidla zahrnují *meta*-chlorperoxybenzoovou kyselinu, *tert*-butylhydroperoxid a kyselinu peroxyoctovou, z nichž je preferována kyselina *meta*-chlorperoxybenzoová.

Neexistuje žádné konkrétní omezení týkající se inertního rozpouštědla použitého pro uvedenou reakci, za předpokladu, že reakci nijak neovlivňuje. Příklady zahrnují uhlovodíky, jako je hexan, benzen a toluen, halogenované uhlovodíky, jako je dichlormethan, chloroform, chlorid uhličitý a 1,2-dichlorethan, ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran a dioxan, ketony, jako je aceton a ethylmethylketon, nitrily, jako je acetonitril, amidy, jako je *N,N*-dimethylformamid, *N,N*-dimethylacetamid, *N*-methyl-2-pyrrolidon a hexamethylfosforamid, a sulfoxidy, jako je dimethylsulfoxid; a jejich směsi. Z nich jsou preferovány uhlovodíky a amidy.

Ačkoliv teplota reakce se liší podle povahy výchozí sloučeniny obecného vzorce III, fosfitu a rozpouštědla, obvykle je v rozsahu $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ (s výhodou $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ až

50 °C). Ačkoliv se doba reakce mění s teplotou reakce, je v rozsahu 10 minut až 2 dnů (s výhodou 30 minut až 10 hodin).

Esterifikaci lze také provést tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce III s karboxylovou kyselinou, která nese požadovaný esterový zbytek, v inertním rozpouštědle v přítomnosti kondenzačního činidla.

Příklady kondenzačního činidla použitelného v uvedené reakci zahrnují karbodiimidy, jako je dicyklohexylkarbodiimid, karbonyldiimidazol a hydrochlorid 1-(*N,N*-dimethylaminopropyl)-3-methylkarbodiimidu, z nichž je preferován dicyklohexylkarbodiimid.

Neexistuje žádné konkrétní omezení týkající se inertního rozpouštědla použitého pro uvedenou reakci, za předpokladu, že reakci nijak neovlivňuje. Příklady zahrnují uhlovodíky, jako je hexan, benzen a toluen, halogenované uhlovodíky, jako je dichlormethan, chloroform, chlorid uhličitý a 1,2-dichlorethan, ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran a dioxan, ketony, jako je aceton a ethylmethylketon, nitrily, jako je acetonitril, amidy, jako je *N,N*-dimethylformamid, *N,N*-dimethylacetamid, *N*-methyl-2-pyrrolidon a hexamethylfosforamid, a sulfoxidy, jako je dimethylsulfoxid; a jejich směsi. Z nich jsou preferovány uhlovodíky a amidy.

Ačkoliv se teplota reakce liší podle povahy výchozí sloučeniny obecného vzorce III, karboxylové kyseliny a rozpouštědla, obvykle je v rozsahu -10 °C až 100 °C (s výhodou 0 °C až 50 °C). Ačkoliv se doba reakce mění s teplotou reakce, je v rozsahu 10 minut až 2 dnů (s výhodou 30 minut až 10 hodin).

Po ukončení reakce se požadovaná sloučenina z každé reakce získává z reakční směsi způsobem, který je odborníkům známý. Požadovanou sloučeninu lze získat, například, odfiltrováním jakéhokoliv nerozpustného podílu, podle potřeby, a následným oddestilováním rozpouštědla za sníženého tlaku; nebo

oddestilováním rozpouštědla za sníženého tlaku, přidáním vody k odparku, extrakcí vzniklé směsi organickým rozpouštědlem nemísícím se s vodou, jako je ethylacetát, vysušením bezvodým síranem hořečnatým a podobně a oddestilováním rozpouštědla. Pokud je to nutné lze výsledný produkt dále čistit způsoby, které jsou odborníkům známe, například krystalizací, kolonovou chromatografií a podobně.

Ačkoliv konkrétní odstranění chránicí skupiny pro hydroxyl záleží na druhu chránicí skupiny, provádí se postupy dobře známými v syntetické organické chemii.

Pokud je chránicí skupina pro hydroxyl „aralkyl“ nebo aralkyloxykarbonyl“ provádí se odstranění chránicí skupiny tak, že se na odpovídající sloučeninu působí redukčním činidlem (včetně katalytické redukce) nebo oxidačním činidlem v inertním rozpouštědle.

Neexistuje žádné konkrétní omezení týkající se inertního rozpouštědla použitého pro odstranění chránicí skupiny katalytickou redukcí, za předpokladu, že reakci nijak neovlivňuje. Příklady zahrnují alkoholy, jako je methanol, ethanol, ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran a dioxan, aromatické uhlovodíky, jako je toluen, benzen a xylen a alifatické uhlovodíky, jako je hexan a cyklohexan a estery, jako je ethylacetát a propylacetát a alifatické kyseliny, jako je kyselina octová; a směsi uvedených organických rozpouštědel a vody, z nichž jsou preferovány alkoholy.

I když neexistuje žádné konkrétní omezení pro katalyzátor použitelný v uvedené reakci (za předpokladu, že se běžně používá pro katalytickou redukci), příklady zahrnují palladium na uhlí, Raneyův nikl, oxid platičitý, platinovou čerň, rhodium na oxidu hlinitém, [trifenylfosfin-rhodium]chlorid a palladium na síranu barnatém, z nichž je preferováno palladium na uhlí.

I když neexistuje žádné konkrétní omezení pro tlak vodíku, obvykle je v rozsahu jedno až desetinásobku atmosférického tlaku (s výhodou jedno až trojnásobku atmosférického tlaku).

Ačkoliv se teplota reakce liší podle povahy výchozí sloučeniny, rozpouštědla a katalyzátoru, obvykle je v rozsahu $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ (s výhodou $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $50\text{ }^{\circ}\text{C}$) a doba reakce je obvykle v rozsahu 30 minut až 10 hodin (s výhodou 1 hodina až 5 hodin).

Neexistuje žádné konkrétní omezení týkající se inertního rozpouštědla použitého pro odstranění chránicí skupiny, za předpokladu, že reakci nijak neovlivňuje. Příklady zahrnují ketony, jako je aceton, halogenované uhlovodíky, jako je dichlormethan, chloroform a chlorid uhličitý, nitrily, jako je acetonitril, ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran a dioxan, amidy, jako je dimethylformamid, dimethylacetamid a hexamethylfosforamid a sulfoxidy, jako je dimethylsulfoxid; a jejich směsi. Z nich jsou preferovány amidy a sulfoxidy.

Neexistuje žádné konkrétní omezení týkající se oxidačního činidla použitelného v uvedené reakci, za předpokladu, že reakci nijak neovlivňuje. Příklady zahrnují peroxysíran alkalických kovů, jako je peroxysíran draselý a peroxysíran sodný, dusičnan amonoceritý a 2,3-dichlor-5,6-dikyano-*p*-benzochinon (DDQ), z nichž jsou preferovány dusičnan amonoceritý a 2,3-dichlor-5,6-dikyano-*p*-benzochinon.

Ačkoliv se teplota reakce liší podle povahy výchozí sloučeniny, rozpouštědla a katalyzátoru, obvykle je v rozsahu $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ (s výhodou $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $50\text{ }^{\circ}\text{C}$) a doba reakce je obvykle v rozsahu 10 minut až 24 hodin (s výhodou 30 minut až 10 hodin).

Pokud je chránicí skupina pro hydroxyl „*terc*-butyl“, „*terc*-butoxykarbonyl“, „alkoxymethyl“, „tetrahydropyranyl nebo tetrahydrothiopyranyl“ nebo „tetrahydrofuranlyl nebo tetrahydrothiofuranlyl“ provádí se odstranění chránicí skupiny

tak, že se odpovídající sloučenina nechá reagovat s kyselinou v inertním rozpouštědle.

Neexistuje žádné konkrétní omezení týkající se inertního rozpouštědla použitého pro odstranění chránicí skupiny, za předpokladu, že reakci nijak neovlivňuje. Příklady zahrnují uhlovodíky, jako je hexan a benzen, halogenované uhlovodíky, jako je dichlormethan, chloroform a chlorid uhličitý, estery, jako je ethylacetát, ketony, jako je aceton a ethylmethyleketon, alkoholy, jako je methanol a ethanol, ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran a dioxan; a jejich směsi s vodou. Z nich jsou preferovány estery, ethery a halogenované uhlovodíky.

Příklady kyselin použitelných v uvedené reakci zahrnují anorganické kyseliny, jako je chlorovodík, kyselina dusičná, kyselina chlorovodíková a kyselina sírová, organické kyseliny, jako je kyselina octová, kyselina trifluoroctová, kyselina methansulfonová a kyselina p-toluensulfonová a Lewisovy kyseliny, jako je fluorid boritý, z nichž jsou preferovány anorganické kyseliny a organické kyseliny a chlorovodík, kyselina sírová a kyselina trifluoroctová jsou zejména preferované.

Teplota reakce je obvykle v rozsahu $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ (s výhodou $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $50\text{ }^{\circ}\text{C}$). Ačkoliv je doba reakce různá podle teploty reakce, obvykle je v rozsahu 5 minut až 48 hodin (s výhodou 30 minut až 10 hodin).

Pokud je chránicí skupina pro hydroxyl „silyl“, provádí se odstranění chránicí skupiny tak, že se odpovídající sloučenina nechá reagovat se sloučeninou obsahující fluoridový anion, jako je tetrabutylamonium-fluorid, v inertním rozpouštědle.

Neexistuje žádné konkrétní omezení týkající se inertního rozpouštědla použitého v uvedené reakci, za předpokladu, že reakci nijak neovlivňuje. Příklady zahrnují uhlovodíky, jako je hexan a benzen, halogenované uhlovodíky, jako je dichlormethan, chloroform a chlorid uhličitý, estery, jako je

ethylacetát, ketony, jako je aceton a ethylmethylnketon, a ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran a dioxan; a jejich směsi s vodou. Z nich jsou preferovány ethery.

I když neexistuje žádné konkrétní omezení týkající se teploty reakce nebo doby reakce, teplota reakce je obvykle v rozsahu $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ (s výhodou $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $30\text{ }^{\circ}\text{C}$) a doba reakce je obvykle v rozsahu 2 hodin až 24 hodiny (s výhodou 10 hodin až 18 hodin).

Po ukončení reakce se požadovaná sloučenina z této reakce získává z reakční směsi způsobem, který je odborníkům známý. Požadovanou sloučeninu lze získat, například, neutralizací reakční směsi podle potřeby, odfiltrováním jakéhokoli nerozpustného podílu, přidáním organického rozpouštědla nemísícího se s vodou, jako je ethylacetát, k filtrátu, promytím výsledné směsi vodou a oddestilováním rozpouštědla. Pokud je to nutné lze výsledný produkt dále čistit způsoby, které jsou odborníkům známe, například krystalizací, kolonovou chromatografií a podobně.

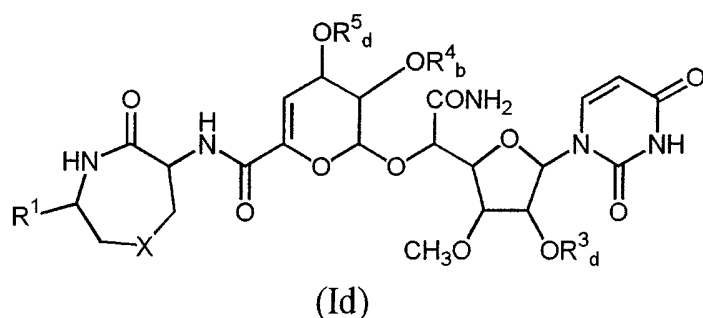
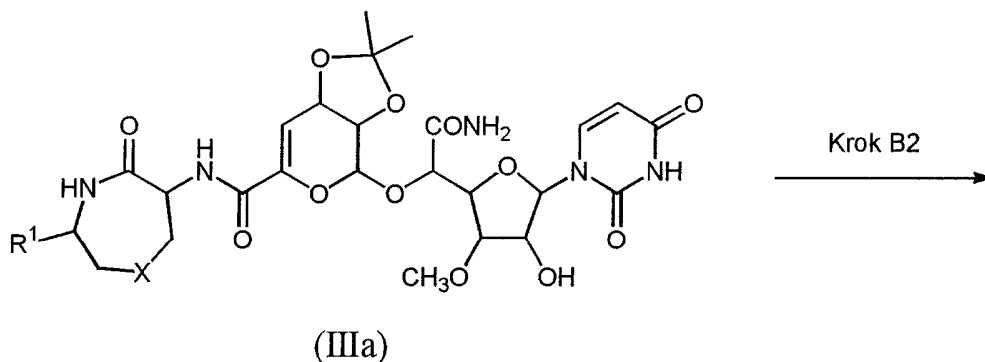
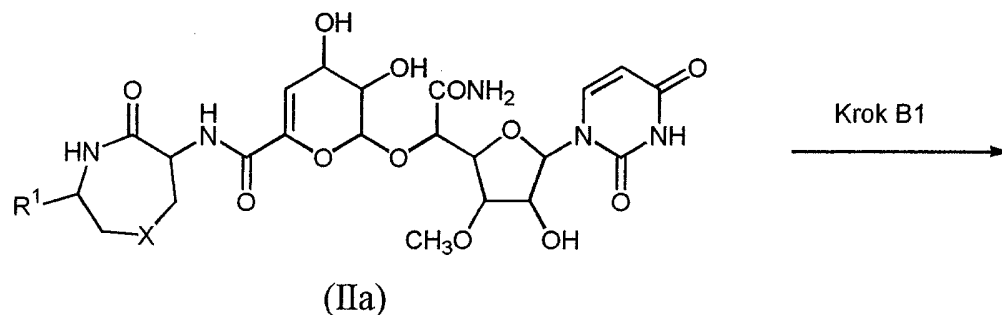
Pokud je to žádoucí, lze hydroxylovou skupinu výsledné sloučeniny esterifikovat nebo ochránit.

Esterifikace sloučeniny obecného vzorce II za použití jednoho až tří molárních ekvivalentů esterifikačního činidla vede ke směsi sloučenin, které mají esterifikovány jednu až tři hydroxylové skupiny. Oddělením sloučeniny ze směsi kolonovou chromatografií a podobně a následných chráněním hydroxylové skupiny, pokud je to žádoucí, lze také získat sloučeninu obecného vzorce Ic.

Způsob B

Způsob B je určený pro přípravu esterového derivátu sloučeniny obecného vzorce Ia. Při tomto způsobu se připravuje sloučenina obecného vzorce Id, ve které R^2 je methyl, -O-esterový zbytek je přítomen v pozici 2'-, hydroxyl nebo -O-esterový zbytek je přítomen v pozici 2"- a hydroxyl nebo -O-esterový zbytek je přítomen v pozici 3"-.

Způsob B



kde: R^1 a X odpovídají definici, která již byla uvedena, R^3_d představuje esterový zbytek, R^4_b představuje vodík nebo esterový zbytek a R^5_d představuje vodík nebo esterový zbytek.

Krok B1 je krokem přípravy sloučeniny obecného vzorce IIIa. Tento krok se provádí tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce IIa s acetonidovým činidlem v inertním rozpouštědle v přítomnosti kyselého katalyzátoru.

Příklady acetonidového činidla použitelného v uvedené reakci zahrnují aceton, methoxyisopren a 2,2-dimethoxypropan, z nichž jsou preferovány aceton a 2,2-dimethoxypropan.

Příklady kyselého katalyzátoru použitelného v uvedené reakci zahrnují anorganické kyseliny, jako je chlorovodík,

kyselina dusičná, kyselina chlorovodíková a kyselina sírová, organické kyseliny, jako je kyselina octová, kyselina trifluoroctová, kyselina methansulfonová a kyselina *p*-toluensulfonová, Lewisovy kyseliny, jako je fluorid boritý a kyselé pryskyřice, jako je „Amberlyst 15“, z nichž jsou preferovány organické kyseliny a kyselé pryskyřice s tím, že preferovanější jsou kyselina *p*-toluensulfonová a „Amberlyst 15“.

Teplota reakce je obvykle v rozsahu $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ (s výhodou $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $50\text{ }^{\circ}\text{C}$). Ačkoliv je doba reakce různá podle teploty reakce, obvykle je v rozsahu 1 hodiny až 7 dnů (s výhodou 10 hodin až 3 dny).

Po ukončení reakce se požadovaná sloučenina z této reakce získává z reakční směsi způsobem, který je odborníkům známý. Požadovanou sloučeninu lze získat, například, neutralizací reakční směsi podle potřeby, odfiltrováním jakéhokoli nerozpustného podílu, přidáním organického rozpouštědla nemísícího se s vodou, jako je ethylacetát, k filtrátu, promytím výsledné směsi vodou a oddestilováním rozpouštědla. Pokud je to nutné lze výsledný produkt dále čistit způsoby, které jsou odborníkům známe, například krystalizací, kolonovou chromatografií a podobně.

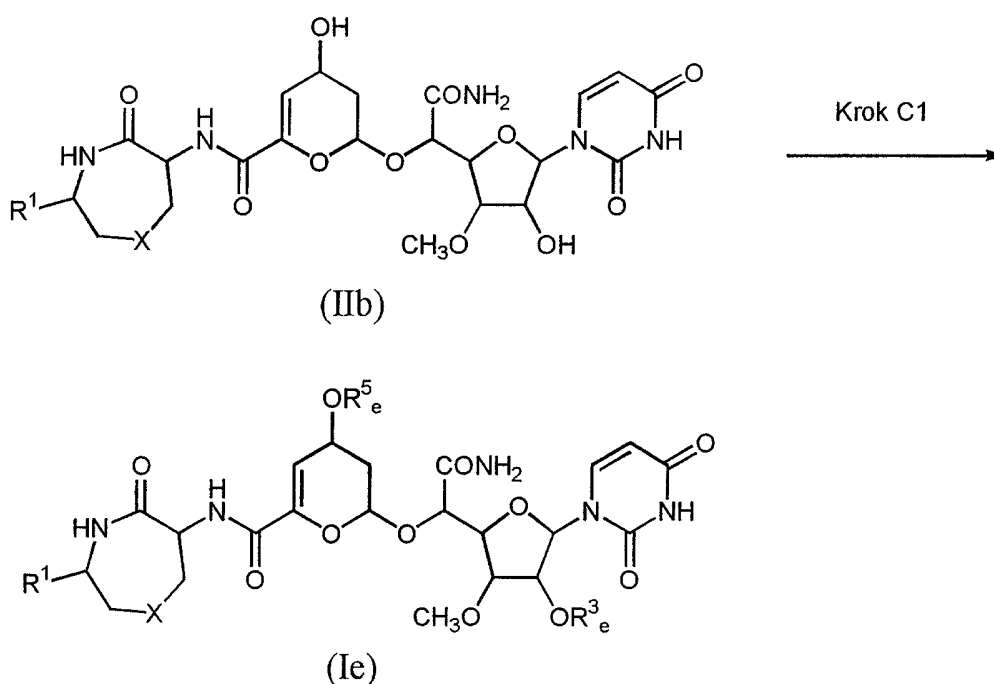
Krok B2 je krokem přípravy sloučeniny obecného vzorce Id. Tento krok se provádí tak, že se esterifikuje sloučenina obecného vzorce IIIa, z esterifikované sloučeniny se odstraní isopropylidenová skupina a pak, pokud je to žádoucí, se esterifikuje hydroxylová skupina.

Esterifikace se provádí stejně jako odpovídající reakce popsaná v kroku A2, zatímco reakce odstranění isopropylidenové skupiny se provádí tak, že se nechá reagovat odpovídající sloučenina s kyselinou, jako v kroku B1 za použití inertního rozpouštědla, vody, alkoholu, jako je methanol nebo ethanol nebo vodný alkohol.

Způsob C

Způsob C je určený pro přípravu esterového derivátu sloučeniny obecného vzorce Ia. Při tomto způsobu se připravuje sloučenina obecného vzorce Ie, ve které R^2 je methyl, chráněná nebo nechráněná hydroxylová skupina nebo -O- esterový zbytek je přítomen v pozici 2"- a chráněná nebo nechráněná hydroxylová skupina nebo -O- esterový zbytek je přítomen v pozici 3"-.

Způsob C



kde: R^1 a X odpovídají definici, která již byla uvedena, R^3_e představuje vodík, chránicí skupinu pro hydroxyl nebo esterový zbytek a R^5_e představuje vodík, chránicí skupinu pro hydroxyl nebo esterový zbytek, za předpokladu, že R^3_e a R^5_e nepředstavují vodík nebo chránicí skupinu pro hydroxyl.

Krok C1 je krokem přípravy sloučeniny obecného vzorce Ie a tento krok se provádí tak, že se esterifikuje sloučenina obecného vzorce IIb a, pokud je to žádoucí, ochrání se hydroxylová skupina.

Esterifikace se provádí jako v případě odpovídající reakce popsané v kroku A2. Směs monoesterů lze získat použitím esterifikačního činidla v množství jednoho molárního

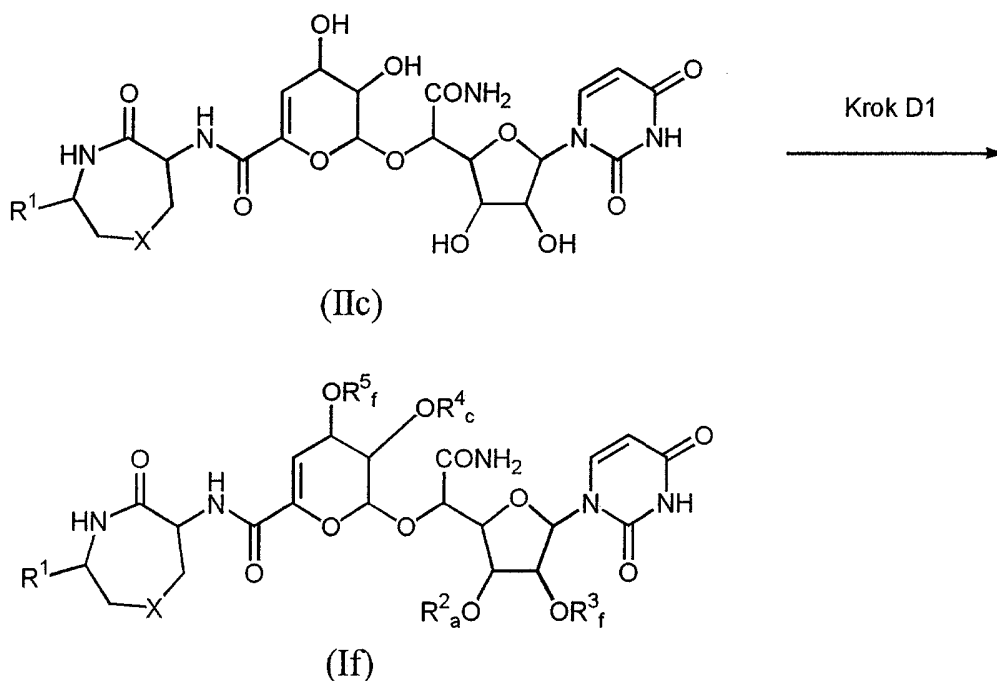
ekvivalentu. Tuto směs lze snadno dělit kolonovou chromatografií a podobně. Použití esterifikačního činidla v množství dvou molárních ekvivalentů vede k diesteru.

Reakce chránění hydroxyly se provádí stejným způsobem jako je popsáno v kroku A1.

Způsob D

Způsob D je určený pro přípravu esterového derivátu sloučeniny obecného vzorce Ia. Při tomto způsobu se připravuje sloučenina obecného vzorce If, která má chráněnou nebo nechráněnou hydroxylovou skupinu nebo esterový zbytek v pozici 2'-, chráněnou nebo nechráněnou hydroxylovou skupinu nebo -O- esterový zbytek v pozici 2"- a chráněnou nebo nechráněnou hydroxylovou skupinu nebo -O- esterový zbytek v pozici 3"-.

Způsob D



kde: R^1 a X odpovídají definici, která již byla uvedena, R^2_a představuje vodík, chránící skupinu pro hydroxyl nebo esterový zbytek, R^3_f představuje vodík, chránící skupinu pro hydroxyl nebo esterový zbytek, R^4_c představuje vodík, chránící skupinu pro hydroxyl nebo esterový zbytek a R^5_f představuje vodík, chránící skupinu pro hydroxyl nebo esterový zbytek, za



předpokladu, že všechny R^2_a , R^3_f , R^4_c a R^5_f najednou nepředstavují vodík nebo chránicí skupinu pro hydroxyl.

Krok D1 je krokem přípravy sloučeniny obecného vzorce If. Provádí se tak, že se chrání diolová část sloučeniny obecného vzorce IIc isopropylidenem, výsledná sloučenina se esterifikuje, z esterifikované sloučeniny se odstraní isopropylidenová skupina a pak se provede esterifikace nebo ochránění hydroxylové skupiny, pokud je to žádoucí.

Chránění diolové části isopropylidenem se provádí stejným způsobem jako v kroku B1. Použití jednoho molárního ekvivalentu vede ke směsi sloučeniny chráněné v pozicích 2'- a 3'- a sloučeniny chráněné v pozicích 2"- a 3"-. Výsledná směs se snadno dělí, například kolonovou chromatografií.

Esterifikace se provádí podobným způsobem jako odpovídající reakce v kroku A2. Použití esterifikačního činidla v množství jednoho molárního ekvivalentu vede ke směsi monoesterů. Tato směs se snadno dělí, například kolonovou chromatografií. Použití esterifikačního činidla v množství dvou molárních ekvivalentů vede k diesteru.

Reakce odstranění isopropylidenu se provádí stejným způsobem jako odpovídající reakce v kroku B2.

Esterifikace výsledné sloučeniny, která se provádí podle potřeby, se provádí stejným způsobem jako odpovídající reakce v kroku A2. Použití esterifikačního činidla v množství jednoho molárního ekvivalentu vede ke směsi monoesterů. Tato směs se snadno dělí, například kolonovou chromatografií. Použití esterifikačního činidla v množství dvou molárních ekvivalentů vede k diesteru. Reakce chránění hydroxylové skupiny u takto získané sloučeniny se provádí stejným způsobem jako v kroku A1. Použití chránicího činidla v množství jednoho molárního ekvivalentu vede ke směsi sloučenin, které mají chráněnou jednu hydroxylovou skupinu. Tato směs se snadno dělí, například kolonovou chromatografií. Použití chránicího

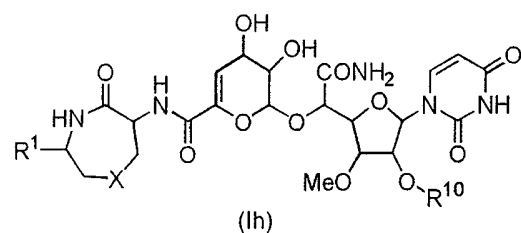
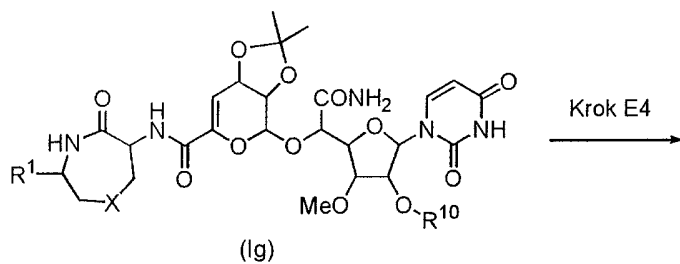
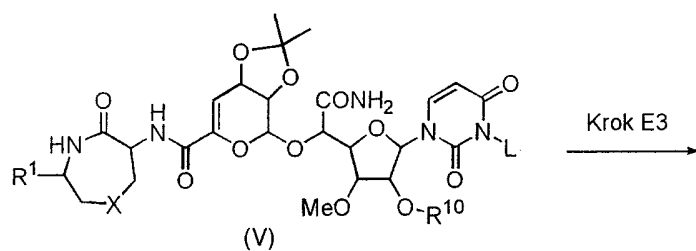
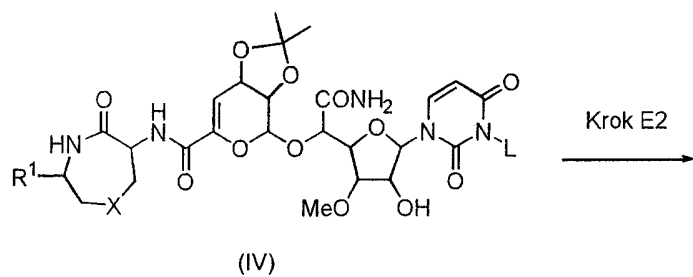
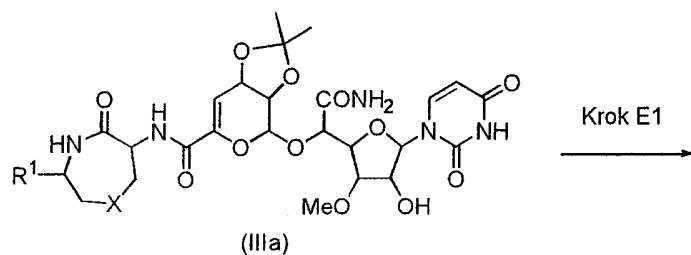
čínidla v množství dvou molárních ekvivalentů vede ke sloučenině, která má chráněné dvě hydroxylové skupiny.

Sloučeninu obecného vzorce If lze také získat esterifikací sloučeniny obecného vzorce IIc jedním až čtyřmi ekvivalenty esterifikačního čínidla, dělením výsledné směsi, například kolonovou chromatografií a, pokud je to žádoucí, ochráněním hydroxylové skupiny.

Způsob E

Způsob E je určený pro přípravu etherového derivátu obecného vzorce Ig a Ih od sloučeniny obecného vzorce Ia.

Způsob E



kde: R^1 a X odpovídají definici, která již byla uvedena,
 R^{10} představuje etherový zbytek, který již byl popsán a L

představuje chránicí skupinu pro atom dusíku uracilového zbytku.

Krok E1 je krokem přípravy sloučeniny obecného vzorce IV, který se provádí tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce IIIa s alkylačním chránicím činidlem obecného vzorce LY (kde L a Y odpovídají definici, která již byla uvedena) v inertním rozpouštědle v přítomnosti báze.

Příklady alkylačního chránicího činidla (LY) použitelného v uvedené reakci zahrnují 4-methoxybenzyloxymethylchlorid, pivaloyloxymethylchlorid a acetoxymethylchlorid, z nichž je preferován 4-methoxybenzyloxymethylchlorid.

Příklady bází použitelných v uvedené reakci zahrnují terciární aminy, jako je 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en (DBU) a 1,5-diazabicyklo[4.3.0]non-5-en (DBN) a hydridy alkalických kovů, jako je hydrid sodný a hydrid draselný, z nichž je preferován 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en (DBU).

Příklady rozpouštědla použitelného v uvedené reakci zahrnují ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran a dioxan, a amidy, jako je *N,N*-dimethylformamid a *N,N*-dimethylacetamid, z nichž je preferován *N,N*-dimethylformamid.

Teplota reakce je obvykle v rozsahu -30 °C až 100 °C (s výhodou -10 °C až 30 °C). Ačkoliv je doba reakce různá podle teploty reakce, obvykle je v rozsahu 30 minut až 1 den (s výhodou 1 hodina až 5 hodin).

Po ukončení reakce se požadovaná sloučenina z této reakce získává z reakční směsi způsobem, který je odborníkům známý. Požadovanou sloučeninu lze získat, například, neutralizací reakční směsi podle potřeby, odfiltrováním jakéhokoliv nerozpustného podílu, přidáním organického rozpouštědla nemísícího se s vodou, jako je ethylacetát nebo dichlormethan, k filtrátu, promytím výsledné směsi zředěným roztokem kyseliny chlorovodíkové, vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného nebo nasyceným roztokem chloridu sodného, vysušením bezvodým síranem hořečnatým nebo bezvodým síranem sodným a

oddestilováním rozpouštědla. Pokud je to nutné lze výsledný produkt dále čistit způsoby, které jsou odborníkům známé, například krystalizací, srážením, kolonovou chromatografií a podobně.

Krok E2 je krokem přípravy sloučeniny obecného vzorce V tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce IV s alkylačním činidlem, které nese požadovaný etherový zbytek, v inertním rozpouštědle v přítomnosti báze.

Příklady alkylačních činidel použitelných v uvedené reakci zahrnují alkylhalogenidy a alkyltrifláty, z nichž je preferován alkyljodid.

Příklady bází použitelných v uvedené reakci zahrnují terciární aminy, jako je 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en (DBU) a 1,5-diazabicyklo[4.3.0]non-5-en (DBN) a hydridy alkalických kovů, jako je hydrid sodný a hydrid draselný, z nichž je preferován hydrid sodný.

Příklady rozpouštědla použitelného v uvedené reakci zahrnují ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran a dioxan, a amidy, jako je *N,N*-dimethylformamid a *N,N*-dimethylacetamid, z nichž je preferován *N,N*-dimethylformamid.

Teplota reakce je obvykle v rozsahu $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ (s výhodou $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $30\text{ }^{\circ}\text{C}$). Ačkoliv je doba reakce různá podle teploty reakce, obvykle je v rozsahu 1 hodina až 2 dny (s výhodou 1 hodina až 10 hodin).

Po ukončení reakce se požadovaná sloučenina z této reakce získává z reakční směsi způsobem, který je odborníkům známý. Požadovanou sloučeninu lze získat, například, neutralizací reakční směsi podle potřeby, odfiltrováním jakéhokoliv nerozpustného podílu, přidáním organického rozpouštědla nemísícího se s vodou, jako je ethylacetát nebo dichlormethan, k filtrátu, promytím výsledné směsi zředěným roztokem kyseliny chlorovodíkové, vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného nebo nasyceným roztokem chloridu sodného, vysušením bezvodým síranem hořečnatým nebo bezvodým síranem sodným a

oddestilováním rozpouštědla. Pokud je to nutné lze výsledný produkt dále čistit způsoby, které jsou odborníkům známé, například krystalizací, srážením, kolonovou chromatografií a podobně.

Krok E3 je krokem přípravy sloučeniny obecného vzorce Ig tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce V s činidlem schopným odstranění chránicí skupiny z chráněného uracilového zbytku v inertním rozpouštědle.

Pokud chránicí skupina obsažená v uracilovém zbytku sloučeniny obecného vzorce V je 4-methoxybenzyloxymethyl, příklady použitelných činidel pro odstranění této chránicí skupiny jsou 2,3-dichlor-5,6-dikyano-1,4-benzochinone (DDQ) nebo dusičnan amonnoceričitý (s výhodou 2,3-dichlor-5,6-dikyano-1,4-benzochinone (DDQ)), zatímco příklady použitelného rozpouštědla zahrnují vodu, alkoholy, jako je methanol a ethanol a halogenované uhlovodíky, jako je dichlormethan a chloroform, a jejich směsi (s výhodou směsné rozpouštědlo dichlormethan a voda). Teplota reakce je obvykle v rozsahu 0 °C až 150 °C (s výhodou 10 °C až 100 °C). Ačkoliv je doba reakce různá podle teploty reakce, obvykle je v rozsahu 1 hodina až 2 dny (s výhodou 1 hodina až 10 hodin).

Pokud chránicí skupina obsažená v uracilovém zbytku sloučeniny obecného vzorce V je pivaloyloxymethyl nebo acetoxymethyl, příklady použitelných činidel pro odstranění této chránicí skupiny jsou hydroxidy alkalických kovů, jako je hydroxid sodný a hydroxid draselný, uhličitany alkalických kovů, jako je uhličitán sodný a uhličitán draselný, vodný amoniak a aminy, jako je methylamin a ethylamin (s výhodou hydroxid sodný nebo uhličitán draselný). Příklady rozpouštědel zahrnují vodu, alkoholy, jako je methanol a ethanol, ethery, jako je dioxan a tetrahydrofuran a jejich směsi (s výhodou směsné rozpouštědlo alkoholů a etherů s vodou). Teplota reakce je obvykle v rozsahu 0 °C až 100 °C (s výhodou 10 °C až 50 °C). Ačkoliv je doba reakce různá podle teploty reakce,

obvykle je v rozsahu 10 minut až 1 den (s výhodou 1 hodina až 10 hodin).

Po ukončení reakce se požadovaná sloučenina z této reakce získává z reakční směsi způsobem, který je odborníkům známý. Požadovanou sloučeninu lze získat, například, neutralizací reakční směsi podle potřeby, odfiltrováním jakéhokoliv nerozpustného podílu, přidáním organického rozpouštědla nemísícího se s vodou, jako je ethylacetát nebo dichlormethan, k filtrátu, promytím výsledné směsi zředěným roztokem kyseliny chlorovodíkové, vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného nebo nasyceným roztokem chloridu sodného, vysušením bezvodým síranem hořečnatým nebo bezvodým síranem sodným a oddestilováním rozpouštědla. Pokud je to nutné lze výsledný produkt dále čistit způsoby, které jsou odborníkům známe, například krystalizací, srážením, kolonovou chromatografií a podobně.

Krok E3 je krokem přípravy sloučeniny obecného vzorce Ih tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce Ig s kyselým katalyzátorem v inertním rozpouštědle.

Příklady kyselého katalyzátoru zahrnují anorganické kyseliny, jako je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová a kyselina dusičná, organické kyseliny, jako je kyselina octová, kyselina trifluoroctová, kyselina trichloroctová, kyselina methansulfonová a kyselina p-toluensulfonová, Lewisovy kyseliny, jako je fluorid boritý a kyselé pryskyřice, jako je „Amberlyst 15“, z nichž jsou preferovány kyselina octová, kyselina trifluoroctová, kyselina p-toluensulfonová a „Amberlyst 15“.

Příklady rozpouštědel zahrnují vodu, alkoholy, jako je methanol a ethanol a ethery, jako je dioxan a tetrahydrofuran a směsná rozpouštědla alkoholu nebo etheru s vodou, z nichž je preferován methanol.

Teplota reakce je obvykle v rozsahu 0 °C až 150 °C (s výhodou 10 °C až 80 °C). Ačkoliv je doba reakce různá podle

teploty reakce, obvykle je v rozsahu 1 hodiny až 2 dnů (s výhodou 3 hodiny až 1 den).

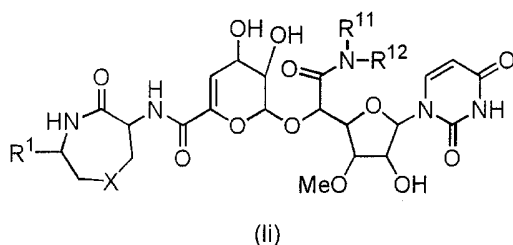
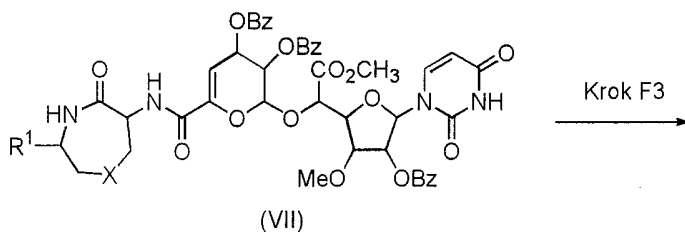
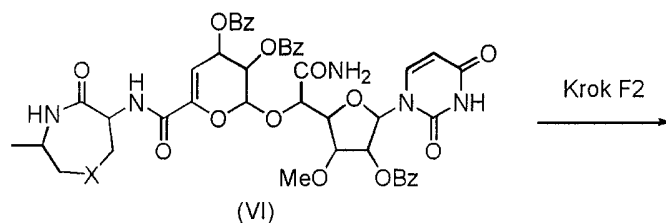
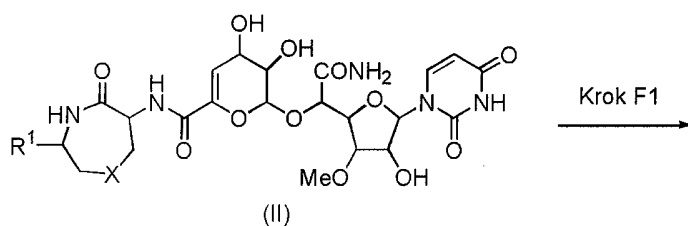
Po ukončení reakce se požadovaná sloučenina z této reakce získává z reakční směsi způsobem, který je odborníkům známý. Požadovanou sloučeninu lze získat, například, neutralizací reakční směsi podle potřeby, odfiltrováním jakéhokoliv nerozpustného podílu, přidáním organického rozpouštědla nemísícího se s vodou, jako je ethylacetát nebo dichlormethan, k filtrátu, promytím výsledné směsi zředěným roztokem kyseliny chlorovodíkové, vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného, podle potřeby, a oddestilováním rozpouštědla. Pokud je to nutné lze výsledný produkt dále čistit způsoby, které jsou odborníkům známe, například krystalizací, srážením, kolonovou chromatografií a podobně.

Takto získanou sloučeninu obecného vzorce Ih lze převést na odpovídající sloučeninu s chráněnou hydroxylovou skupinou, esterový derivát nebo N-alkylkarbamoylový derivát jakýmkoliv z popsaných způsobů A až D a dále popsaným způsobem F.

Způsob F

Způsob F je určený pro přípravu N-alkylkarbamoylového derivátu sloučeniny obecného vzorce Ia podle předkládaného vynálezu.

Způsob F



kde: R^1 a X odpovídají definicím, které již byly uvedeny výše, R^{11} a R^{12} každé nezávisle představují N -alkylový zbytek z N -alkylkarbamoylové skupiny, která již byla popsána výše, a Bz představuje benzoyl.

Krok F1 je krokem přípravy sloučeniny obecného vzorce VI tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II s benzoylačním činidlem v inertním rozpouštědle v přítomnosti báze.

Příklady benzoylačního činidla zahrnují benzoylchlorid, benzoylbromid a anhydrid kyseliny benzoové, z nichž je preferován anhydrid kyseliny benzoové.

Příklady bází použitelných v uvedené reakci zahrnují organické aminy, jako je triethylamin, 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en (DBU) a 1,5-diazabicyklo[4.3.0]non-5-en (DBN), pyridin a 4-dimethylaminopyridin a hydridy alkalických kovů, jako je hydrid sodný a hydrid draselný, z nichž je preferován pyridin a 4-dimethylaminopyridin.

Příklady rozpouštědla použitelného v uvedené reakci zahrnují ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran a dioxan, amidy, jako je *N,N*-dimethylformamid a *N,N*-dimethylacetamid, halogenované uhlovodíky, jako je dichlormethan a chloroform, a pyridin, z nichž je preferován pyridin.

Teplota reakce je obvykle v rozsahu $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ (s výhodou $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $30\text{ }^{\circ}\text{C}$). Ačkoliv je doba reakce různá podle teploty reakce, obvykle je v rozsahu 30 minut až 1 den (s výhodou 1 hodina až 10 hodin).

Po ukončení reakce se požadovaná sloučenina z této reakce získává z reakční směsi způsobem, který je odborníkům známý. Požadovanou sloučeninu lze získat, například, neutralizací reakční směsi podle potřeby, odfiltrováním jakéhokoliv nerozpustného podílu, přidáním organického rozpouštědla nemísícího se s vodou, jako je ethylacetát nebo dichlormethan, k filtrátu, promytím výsledné směsi zředěným roztokem kyseliny chlorovodíkové, vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného nebo nasyceným roztokem chloridu sodného, vysušením bezvodým síranem hořečnatým nebo bezvodým síranem sodným a oddestilováním rozpouštědla. Pokud je to nutné lze výsledný produkt dále čistit způsoby, které jsou odborníkům známe, například krystalizací, srážením, kolonovou chromatografií a podobně.

Krok F2 je krokem přípravy sloučeniny obecného vzorce VII tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce VI kyselinou nitrosylsírovou při teplotě $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ v inerním směsném rozpouštědle dichlormethanu a vody a pak se

nechá reagovat diazomethan s reakční směsí při teplotě 0 °C až 30 °C v dichlormethanu.

Po ukončení reakce se požadovaná sloučenina z této reakce získává z reakční směsi způsobem, který je odborníkům známý. Požadovanou sloučeninu lze získat, například, neutralizací reakční směsi podle potřeby, odfiltrováním jakéhokoli nerozpustného podílu, přidáním organického rozpouštědla nemísícího se s vodou, jako je ethylacetát nebo dichlormethan, k filtrátu, promytím výsledné směsi zředěným roztokem kyseliny chlorovodíkové, vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysušením bezvodým síranem hořečnatým nebo bezvodým síranem sodným a oddestilováním rozpouštědla. Pokud je to nutné lze výsledný produkt dále čistit způsoby, které jsou odborníkům známe, například krystalizací, srážením, kolonovou chromatografií a podobně.

Krok F3 je krokem přípravy sloučeniny obecného vzorce II tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce VII s aminem v inertním rozpouštědle.

Příklady rozpouštědla použitelného v uvedené reakci zahrnují vodu, alkoholy, jako je methanol a ethanol, a amidy, jako je *N,N*-dimethylformamid a *N,N*-dimethyl-acetamid, z nichž jsou preferovány alkoholy.

Teplota reakce je obvykle v rozsahu 0 °C až 100 °C (s výhodou 10 °C až 60 °C). Ačkoliv je doba reakce různá podle teploty reakce, obvykle je v rozsahu 30 minut až 1 den (s výhodou 1 hodina až 10 hodin).

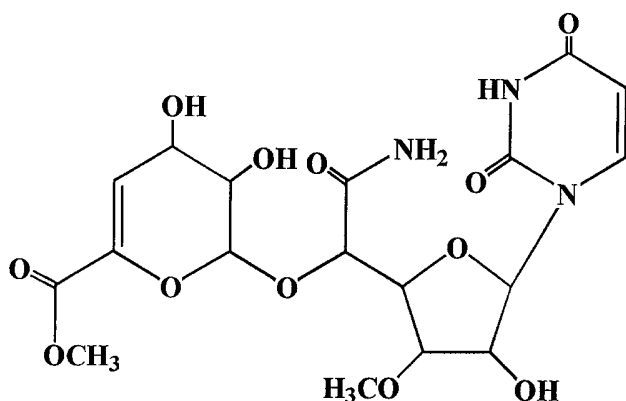
Po ukončení reakce se požadovaná sloučenina z této reakce získává z reakční směsi způsobem, který je odborníkům známý. Požadovanou sloučeninu lze získat, například, neutralizací reakční směsi podle potřeby, odfiltrováním jakéhokoli nerozpustného podílu, přidáním organického rozpouštědla nemísícího se s vodou, jako je ethylacetát nebo dichlormethan, k filtrátu, promytím výsledné směsi zředěným roztokem kyseliny

chlorovodíkové, vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysušením bezvodým síranem hořečnatým nebo bezvodým síranem sodným a oddestilováním rozpouštědla. Pokud je to nutné lze výsledný produkt dále čistit způsoby, které jsou odborníkům známe, například krystalizací, srážením, kolonovou chromatografií a podobně.

Takto získanou sloučeninu obecného vzorce Ii lze převést na odpovídající sloučeninu s chráněnou hydroxylovou skupinou, esterový derivát nebo etherový derivát jakýmkoliv z popsaných způsobů A až E.

Předkládaný vynález také poskytuje:

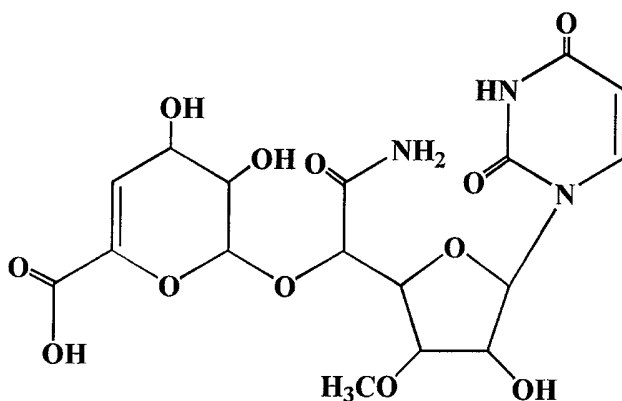
(1) sloučeninu A-500359E strukturního vzorce IX:



(XI)

nebo její sůl;

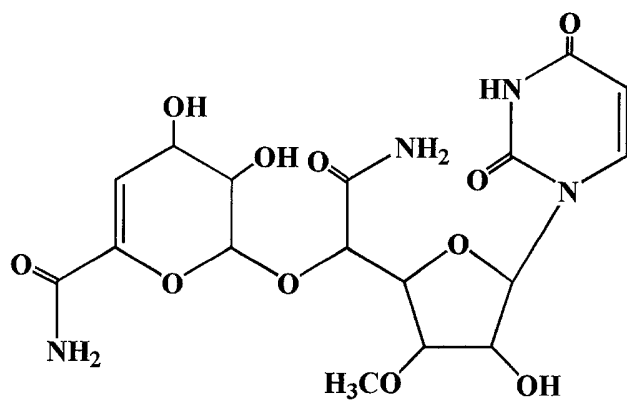
(2) sloučeninu A-500359F strukturního vzorce XII:



(XII)

nebo její sůl;

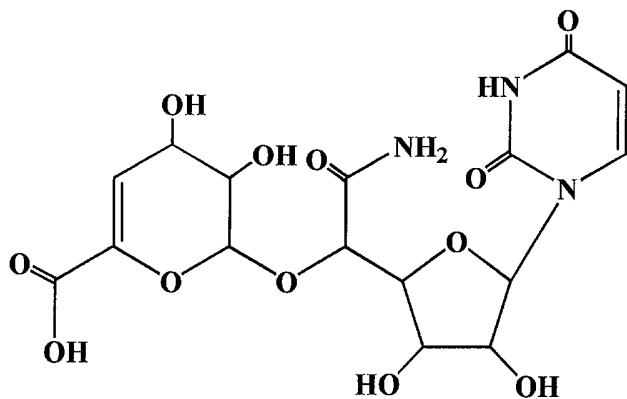
(3) amidový derivát sloučeniny A-500359F strukturního vzorce XIII:



(XIII)

nebo jeho sůl;

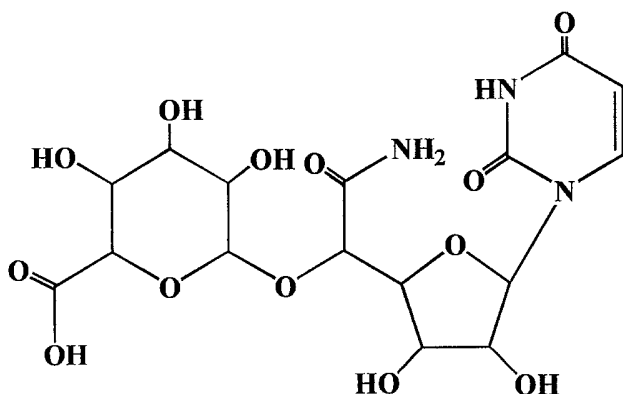
(4) sloučeninu A-500359H strukturního vzorce XIV:



(XIV)

nebo její sůl;

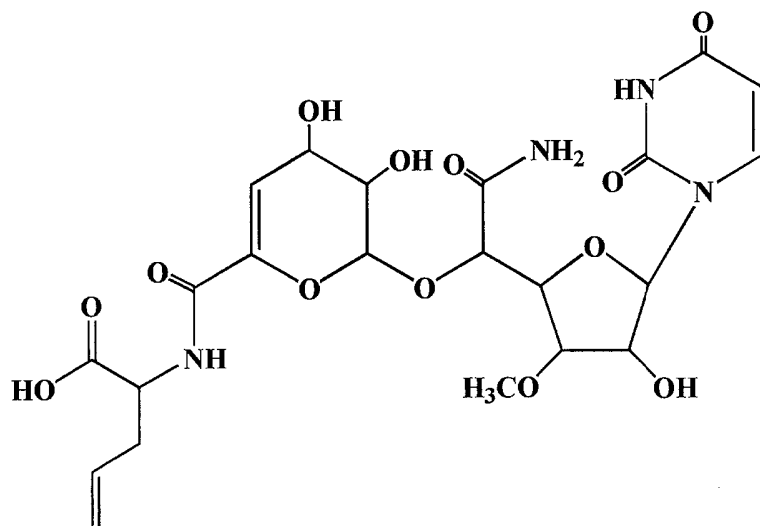
(5) sloučeninu A-500359J strukturního vzorce XV:



(XV)

nebo její sůl;

(6) sloučeninu A-500359M-3 strukturního vzorce XVI:



(XVI)

nebo její sůl;

(7) způsob přípravy sloučeniny popsané v bodě (1), (2), (4) nebo (5) tak, že se kultivuje mikroorganismus schopný produkce uvedené sloučeniny, který patří k *Streptomyces spp.*, a sloučenina se získává z kultivačního média;

(8) způsob popsaný v bodě (7), ve kterém mikroorganismus patřící k *Streptomyces spp.* a schopný produkce uvedené sloučeniny je *Streptomyces griseus* SANK60196 (FERM BP-5420) a je schopný produkce sloučenin popsaných v bodech (1), (2), (4) nebo (5);

(9) mikroorganismus patřící k *Streptomyces* spp., který je schopný produkce sloučenin popsaných v bodech (1), (2), (4) nebo (5);

(10) mikroorganismus popsaný v bodě (9), který je *Streptomyces griseus* SANK60196 (FERM BP-5420);

(11) způsob přípravy sloučenin popsaných v bodech (1), (2), (4) nebo (5) spočívající v kultivaci mikroorganismu (který patří k *Streptomyces* spp. a je schopný produkce uvedené sloučeniny) za použití, jednotlivě nebo v kombinaci, S-(2-aminoethyl)-L-cysteinu, jeho solí a L-allylglycinu jako aditiva k médiu a odebrání sloučeniny popsané v bodech (1), (2), (4) nebo (6) z kultivačního média;

(12) prostředek pro léčení nebo prevenci infekčních nemocí, který obsahuje sloučeninu popsanou v bodech (1), (2), (3), (4), (5) nebo (6) nebo její farmakologicky přijatelnou sůl jako účinnou složku;

(13) použití sloučeniny popsané v bodech (1), (2), (3), (4), (5) nebo (6) nebo její farmakologicky přijatelné soli pro přípravu léčiva pro léčení nebo prevenci infekčních nemocí; a

(14) způsob léčení nebo prevence infekčních nemocí, který zahrnuje podávání, teplokrevným živočichům, farmakologicky účinného množství sloučeniny popsané v bodech (1), (2), (3), (4), (5) nebo (6) nebo její farmakologicky přijatelné soli.

Sloučeniny strukturních vzorců (XI), (XII), (XIII), (XIV), (XV) a (XVI) podle předkládaného vynálezu jsou produkovány v kultivačním médiu *Streptomyces griseus* kmen SANK60196, který patří k *Streptomyces* spp. a byl oddělen z půdy odebrané z Mt. Tsukuba/Igaraki-ken; nebo jsou produkovány mikrobiální přeměnou v procesu kultivace nebo chemickou konverzí v izolaci a procesu čištění.

Sloučenina A-500359E strukturního vzorce XI, sloučenina A-500359F strukturního vzorce XII, amidový derivát sloučeniny A-500359F strukturního vzorce XIII, sloučenina A-500359H strukturního vzorce XIV, sloučenina A-500359J strukturního

vzorci XV a sloučenina A-500359M-3 strukturního vzorce XVI podle předkládaného vynálezu všechny obsahují asymetrické atomy uhlíku a každá proto existuje jako různé optické izomery. V předkládaném vynálezu jsou všechny izomery sloučeniny A-500359E, sloučeniny A-500359F, amidového derivátu sloučeniny A-500359F, sloučeniny A-500359H, sloučeniny A-500359J a sloučeniny A-500359M-3 reprezentovány stejným vzorcem, ale předkládaný vynález zahrnuje všechny izomery včetně racemických sloučenin a také jejich směsi. Pokud je použita stereospecifická syntéza nebo jsou jako výchozí látky použity opticky aktivní sloučeniny, izomer každé ze sloučeniny A-500359E, sloučeniny A-500359F, amidového derivátu sloučeniny A-500359F, sloučeniny A-500359H, sloučeniny A-500359J a sloučeniny A-500359M-3 lze připravit přímo nebo, pokud je připraven ve formě směsi, lze každý izomer získat způsobem, který je odborníkovi známý.

Sloučeninu A-500359E, sloučeninu A-500359F, amidový derivát sloučeniny A-500359F, sloučeninu A-500359H, sloučeninu A-500359J a sloučeninu A-500359M-3 podle předkládaného vynálezu lze postupem, který je odborníkům známý, převést na odpovídající sůl. Předkládaný vynález zahrnuje takové soli sloučeniny A-500359F, sloučeniny A-500359H, sloučeniny A-500359J a sloučeniny A-500359M-3. Neexistuje žádné konkrétní omezení povahy soli jakékoliv sloučeniny A-500359F, sloučeniny A-500359H, sloučeniny A-500359J a sloučeniny A-500359M-3, za předpokladu, že je lékařsky použitelná a farmakologicky přijatelná. Pokud je sůl sloučeniny A-500359F, sloučeniny A-500359H, sloučeniny A-500359J a sloučeniny A-500359M-3 použita pro jiné účely než jako léčivo, například, jako meziprodukt, pak nejsou žádná omezení. Preferované příklady takových solí zahrnují soli alkalických kovů, jako je sodná sůl, draselná sůl nebo litná sůl, soli kovů alkalických zemin, jako je vápenatá sůl nebo hořečnatá sůl, soli kovů, jako je hlinitá sůl, sůl železa, zinečnatá sůl, sůl mědi, sůl niklu

nebo sůl kobaltu, anorganické soli, jako je amonná sůl, soli s organickými aminy, jako je terc-oktylamínová sůl, dibenzylaminová sůl, morfolinová sůl, glukosaminová sůl, fenylglycinalkylesterová sůl, ethylendiamínová sůl, N-methylglukaminová sůl, guanidinová sůl, diethylaminová sůl, triethylaminová sůl, dicyklohexylaminová sůl, N,N'-dibenzylethylendiamínová sůl, chlorprokainová sůl, prokainová sůl, diethanolaminová sůl, N-benzylfenethylaminová sůl, piperazinová sůl a tetramethylamonná sůl nebo tris(hydroxymethyl)aminomethanová sůl a soli s aminokyselinami, jako je glycinová sůl, lysinová sůl, argininová sůl, ornithinová sůl nebo asparaginová sůl. Preferovanější jsou soli s výhodou použitelné jako farmakologicky přijatelné soli, jako je sodná sůl, draselná sůl a amonná sůl.

Sloučenina A-500359E, sloučenina A-500359F, amidový derivát sloučeniny A-500359F, sloučenina A-500359H, sloučenina A-500359J a sloučenina A-500359M-3 podle předkládaného vynálezu a jejich soli existují také jako solváty. Například když se ponechají stát na vzduchu nebo se krystalizují, adsorbuje se do nich voda nebo vznikne hydrát. Takový solvát také spadá do předkládaného vynálezu.

Předkládaný vynález také zahrnuje všechny sloučeniny, tak zvané proléky, které mohou být převedeny na sloučeninu A-500359E, sloučeninu A-500359F, amidový derivát sloučeniny A-500359F, sloučeninu A-500359H, sloučeninu A-500359J nebo sloučeninu A-500359M-3 metabolismem *in vivo*.

Sloučenina A-500359E, sloučenina A-500359F, sloučenina A-500359H, sloučenina A-500359J a sloučenina A-500359M-3 podle předkládaného vynálezu strukturních vzorců (XI), (XII), (XIV), (XV) a (XVI) jsou dostupné kultivací, ve vhodném médiu, mikroorganismu, který patří k *Streptomyces spp.*, a získává se z kultivačního roztoku. Kmen *Streptomyces griseus* SANK60196 (který bude dále v tomto dokumentu označován jako „Kmen

SANK60196"), preferovaný jako mikroorganismus schopný produkce sloučenin A-500359E, A-500359F, A-500359H, A-500359J a A-500359M-3 se odebírá a odděluje z půdy z Mt. Tsukubasan/Ibaraki Prefecture běžným způsobem. Kmen SANK60196 má biologické vlastnosti, které již byly popsány výše.

Různé vlastnosti aktinomycet patřících k *Streptomyces* spp., jako je Kmen SANK60196, nejsou stálé, ale jak je dobře známo, snadno se přirozeně nebo uměle mění. Kmeny použitelné v předkládaném vynálezu zahrnují všechny takové varianty. Předkládaný vynález zahrnuje všechny kmeny patřící k *Streptomyces* spp. a schopné produkce sloučeniny A-500359F, sloučeniny A-500359F, sloučeniny A-500359H, sloučeniny A-500359J nebo sloučeniny A-500359M-3.

Pro kultivaci mikroorganismů schopných produkce sloučeniny A-500359E, sloučeniny A-500359F, sloučeniny A-500359H, sloučeniny A-500359J nebo sloučeniny A-500359M-3 lze použít jakékoliv syntetické nebo přírodní médium, pokud obsahuje potřebné zdroje vybrané ze zdrojů uhlíku, zdrojů dusíku, anorganických iontů a organických zdrojů výživy, podle potřeby.

Příklady takových zdrojů výživy použitelných v předkládaném vynálezu jsou známé zdroje uhlíku, zdroje dusíku a anorganických solí běžně používané pro kultivaci kmenu mykocet nebo aktinomycet a které jsou využitelné mikroorganismy.

Konkrétní příklady zdrojů uhlíku zahrnují glukosu, fruktosu, maltosu, sacharosu, mannitol, glycerol, dextrin, oves, žito, kukuřičný škrob, brambory, kukuřičnou moučku, sójovou moučku, olej z bavlňených semínek, sladový sirup, sirup, sójový olej, kyselinu citrónovou a kyselinu vinnou. Lze je použít buď jednotlivě nebo v kombinaci. Přidávané množství zdroje uhlíku se mění v rozsahu, ale není tímto rozsahem omezeno, 1 % hmotnostní až 10 % hmotnostních.

Jako zdroj dusíku se obvykle používá substance obsahující protein nebo jeho hydrolyzát. Preferované příklady zdrojů dusíku zahrnují sójovou moučku, obilné otruby, arašídovou moučku, moučku z bavlněných semen, odstředěné mléko, kaseinový hydrolyzát, Farmamin (produkt firmy Sheffield Chemical), rybí moučku, nálev z namáčení kukuřice, pepton, masový extrakt, lisované kvasnice, sušené kvasnice, kvasnicový extrakt, sladový extrakt, brambory, síran amonný, dusičnan amonný a dusičnan sodný. Preferováno je použití zdroje dusíku buď jednotlivě nebo v kombinaci v množství 0,2 % hmotnostních až 6 % hmotnostních množství média.

Jako výživná anorganická sůl se běžně používají soli jejichž ion je využitelný, jako jsou sodné soli, amonné soli, vápenaté soli, fosforečnanů, síranů, chloridů a uhličitanů. Kromě toho lze použít i stopové prvky, jako je draslík, vápník, kobalt, mangan, železo a hořčík.

Pro produkci sloučeniny A-500359E, sloučeniny A-500359F, sloučeniny A-500359H nebo sloučeniny A-500359J je zejména účinný přídatek kobaltu, odstředěného mléka nebo extraktu z kvasnic.

Při kultivování mikroorganismu schopného produkce sloučeniny A-500359E, sloučeniny A-500359F a sloučeniny A-500359H lze přidat inhibitor biosyntézy antibiotik. Sloučeninu A500359E, sloučeninu A500359F a sloučeninu A-500359H lze například produkovat za přídavku *S*-(2-aminoethyl)-*L*-cysteinu nebo jeho soli, což je inhibitor asparatkinasy, a to jednotlivě nebo v kombinaci s kobaltem, odstředěným mlékem a extraktem z kvasnic, jako aditivum k médiu. Například, použití popsaného aditiva v kombinaci s odstředěným mlékem zlepší produkci sloučeniny A-500359E, sloučeniny A-500359F a sloučeniny A-500359H. Aditivum se přidává tak, aby jeho výsledná koncentrace byla 1 mM až 100 mM. Pro produkci sloučeniny A-500359E, sloučeniny

A-500359F a sloučeniny A-500359H je preferována finální koncentrace 10 mM.

Použití popsaného aditiva v kombinaci s aminokyselinou nebo její solí umožňuje produkovat použitelné sloučeniny příbuzné ke sloučenině A-500359F a sloučenině A-500359H. Zejména je použitím v kombinaci s *L*-allylglycinem nebo jeho solí dostupná sloučenina A-500359M-3 strukturního vzorce XVI. *L*-allylglycin se přidává tak, aby jeho výsledná koncentrace byla 1 mM až 100 mM. Pro produkci sloučeniny A-500359M-3 je preferována finální koncentrace 10 mM.

Do tekuté kultury lze jako protipěňivé činidlo přidat silikonový olej, rostlinný olej, tenzid a podobně.

Médium použité pro kultivaci Kmenu SANK 60196 tak, aby docházelo k produkci sloučeniny A-500359E, A-500359F, A-500359H nebo A-500359J, má s výhodou pH 5,0 až 8,0.

Ačkoliv teplota, která umožňuje Kmenu SANK60196 růst je 12 °C až 36 °C, kmen je s výhodou kultivován při teplotě 18 °C až 28 °C, ještě výhodněji 19 °C až 23 °C tak, aby vznikla sloučenina A-500359E, sloučenina A-500359F, sloučenina A-500359F, sloučenina A-500359H a sloučenina A-500359J.

Aby byla získána sloučenina A-500359E, sloučenina A-500359F, sloučenina A-500359H, sloučenina A-500359J a sloučenina A-500359M-3 lze použít aerobní kulturu Kmenu SANK60196. Příklady takového způsobu kultivace zahrnují běžně používané aerobní kultury, jako je pevná kultura, protřepávaná kultura a vzduchem míchaná kultura.

Pro kultivaci v malém měřítku je preferováno protřepávání kultury po dobu několika dnů při teplotě 19 °C až 23 °C. Kultivace začíná tím, že se pěstuje inokulační kultura v jedno nebo dvoustupňovém procesu v Erlenmeyerově baňce opatřené clonou nebo v běžně vybavené Erlenmeyerově baňce. Zdroj uhlíku a zdroj dusíku lze použít v kombinaci jako médium v inokulační kultuře. Baňku nebo inokulační kulturu lze třepat při teplotě 19 °C až 23 °C po dobu 5 dnů nebo dokud se inokulační kultury

v termostatovaném inkubátoru dostatečně nerozrostou. Takto vzrostlé inokulační kultury lze použít pro inokulaci druhého média inokulační kultury nebo produkčního média. Pokud jsou inokulační kultury použity v růstovém mezikroku, ponechají se růst stejným způsobem a pak se jejich část inokuluje do produkčního média. Nádoba, do které se inokulační kultury inokulují se nechá kultivovat za třepání při konstantní teplotě po dobu několika dnů a po ukončení kultivace se kultivační médium v nádobě odstředí nebo přefiltruje.

Pro kultivaci ve velkém měřítku se na druhou stranu preferuje provedení kultivace v lahvovém fermentoru nebo nádobě vybavené míchadlem a zavzdušňovacím zařízením. Před kultivací v takové nádobě se kultivační médium zahřeje na teplotu 121 °C až 130 °C, aby se sterilizovalo. Po ochlazení se inokulační kultury, které byly popsáným způsobem předpěstovány, inokulují na sterilizované médium. Pak se provede kultivace za provzdušňování a míchání při teplotě 19 °C až 23 °C. Tento způsob je vhodný pro přípravu velkého množství sloučenin.

Sloučeninu A-500359E, A-500359F nebo A-500359H lze také produkovat přidáním inhibitoru aspartatkinasy, vodného roztoku S-(2-aminoethyl)-L-cysteinu nebo jeho soli, která byla přefiltrována, sterilizována a přidána do sterilizovaného média na počátku kultivace nebo během kultivace.

Sloučeninu A-500359M-3 lze produkovat tak, že se zvlášť nebo najednou přidají vodný roztok S-(2-aminoethyl)-L-cysteinu nebo jeho soli a L-allylglycinu nebo jeho soli, které byly přefiltrovány, sterilizovány a přidány do sterilizovaného média na počátku kultivace nebo během kultivace.

Produkci sloučeniny A-500359E, A-500359F, A-500359H, A-500359J a A-500359M-3 kultivací lze měřit odebráním vzorků z kultivačního média a následnou analýzou na HPLC. Titr sloučeniny A-500359E, A-500359F, A-500359H, A-500359J a A-500359M-3 obvykle dosahuje vrcholu během 3 až 15 dnů.

Po ukončení kultivace se buňky oddělí z kultivačního média za pomoci infuzóriové hlínky nebo odstředěním a sloučenina A-500359E, A-500359F, A-500359H, A-500359J a A-500359M-3 přítomná ve filtrátu nebo roztoku po odstředění se čistí za využití jejich fyzikálně chemických charakteristik s tím, že analytická data jsou získávána z HPLC. Jako infuzóriová hlínka je preferován „Celite 545“ (produkt firmy Celite Corporation). Sloučenina A-500359E, A-500359F, A-500359H, A-500359J a A-500359M-3 přítomná ve filtrátu se čistí za použití jediného adsorbentu nebo kombinace adsorbentů, jako je aktivní uhlí nebo adsorbující pryskyřice, jako je „Amberlit XAD-2 nebo XAD-4“ (produkt firmy Rohm & Haas) a „Diaion HP-10, HP-20, CHP-20P, HP-50 nebo SP207“ (produkty firmy Mitsubishi Chemical). Sloučeninu A-500359E, A-500359F, A-500359H, A-500359J a A-500359M-3 lze vyčistit přefiltrováním roztoku obsahujícího sloučeninu A-500359E, A-500359F, A-500359H, A-500359J a A-500359M-3 přes vrstvu adsorbentu, který již byl popsán výše, a odstraněním nečistot, které se do něho adsorbovaly z roztoku, nebo vymytím adsorbované sloučeniny A-500359E, A-500359F, A-500359H, A-500359J a A-500359M-3 vodným methanolem, vodným acetonem, vodným butanolem, vodným amoniakem, vodným methanolem obsahujícím amoniak nebo vodným acetonem obsahujícím amoniak. Pokud je jako eluent použit roztok obsahující amoniak, získá se po vymytí z kolony nebo po odpaření amidový derivát sloučeniny A-500359F.

Takto získanou sloučeninu A-500359E, sloučeninu A-500359F, amidový derivát sloučeniny A-500359F, sloučeninu A-500359H, sloučeninu A-500359J a sloučeninu A-500359M-3 lze vyčistit adsorbční kolonovou chromatografií za použití silikagelu, „Florisil“ nebo „Cosmosil“ (produkt firmy Nacalai Tesque) nebo „Diaion CHP-20P nebo SP207“ (produkt firmy Mitsubishi Chemical); gelovou filtrační chromatografií za použití „Sephadex LH-20“ (produkt firmy Pharmacia Biotech) nebo „Toypearl HW40F“ (produkt firmy TOSOH Corporation); aniontově

výměnnou chromatografií za použití „Dowex 1 nebo SBR-P“ (produkt firmy Dow Chemical) nebo „Diaion PA316“ (produkt firmy Mitsubishi Chemical); HPLC za použití kolony s normální fází nebo s reversní fází; a podobně.

Sloučenina A-500359E, sloučenina A-500359F, amidový derivát sloučeniny A-500359F, sloučenina A-500359H, sloučenina A-500359J a sloučenina A-500359M-3 podle předkládaného vynálezu lze dělit a čistit za použití popsaných separačních a čisticích prostředků, buď jednotlivě nebo v kombinaci, podle potřeby, nebo v některých případech i opakovaně.

Sloučeninu A-500359F lze získat hydrolýzou sloučeniny A-500359E. Například se hydrolýza s výhodou provádí za bazických podmínek, s výhodou ve vodném bazickém roztoku.

Příklady bazických sloučenin použitelných pro hydrolýzu zahrnují hydroxidy alkalických kovů a soli slabých kyselin s alkalickými kovy, jako je hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydroxid litný, octan sodný, uhličitan sodný, uhličitan draselný a hydrogenuhličitan sodný; hydroxidy kovů alkalických zemin a soli slabých kyselin s kovy alkalických zemin, jako je hydroxid vápenatý, hydroxid hořečnatý a octan hořečnatý; anorganické bazické sloučeniny a bazické soli anorganických sloučenin, jako je amoniak; organické aminy a jejich bazické soli, jako je terc-oktylamin, dibenzylamin, morfolin, glukosamin, alkylester fenylglycinu, ethylendiamin, N-methylglukamin, guanidin, diethylamin, triethylamin, dicyklohexylamin, N,N'-dibenzylethylendiamin, chlorprokain, prokain, diethanolamin, N-benzylfenethylamin, piperazin, tetramethylamonium a tris(hydroxymethyl)aminomethan. Také lze použít bazický pufr obsahující ion alkalického kovu, ion kovu alkalických zemin, anorganický ion, jako je amoniak, nebo organický aminový ion výše uvedených bazických sloučenin. Preferovány jsou hydroxidy alkalických kovů, z nichž je zejména preferován hydroxid sodný. Konkrétně se sloučenina

A-500359F snadno získá hydrolýzou sloučeniny A-500359E za použití hydroxidu sodného.

Koncentrace bazické sloučeniny použité v popsané reakci jsou s výhodou v rozsahu 0,001 M až 1 M, výhodněji 0,3 M až 0,1 M. Teplota reakce je s výhodou $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $40\text{ }^{\circ}\text{C}$, ještě výhodněji $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $30\text{ }^{\circ}\text{C}$. Doba reakce je s výhodou 30 sekund až 15 hodin, ještě výhodněji 30 minut až 2 hodiny.

Použití vodného amoniaku jako báze vede k amidovému derivátu sloučeniny A-500359F spolu se sloučeninou A-500359F, ale tyto sloučeniny lze oddělit a vyčistit výše popsaným způsobem.

Amidový derivát sloučeniny A-500359F lze vyrobit tak, že se nechá reagovat sloučenina A-500359E s amoniakem v rozpouštědle.

Příklady rozpouštědel zahrnují vodu a alkoholy, jako je ethanol a methanol, z nichž preferována je voda a methanol.

Do roztoku sloučeniny lze zavést plynný amoniak, ale obvykle se používá roztok amoniaku ve vodě nebo v alkoholu, jako je methanol nebo ethanol. S výhodou se používá vodný nebo methanolvý roztok.

Pokud se používá vodný amoniak, pak je jeho koncentrace v rozsahu 0,1 M až 1 M, výhodněji 0,3 M až 0,7 M. Teplota reakce je s výhodou $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $40\text{ }^{\circ}\text{C}$, ještě výhodněji $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $30\text{ }^{\circ}\text{C}$. Doba reakce je s výhodou 30 minut až 15 hodin a ještě výhodněji 1 hodina až 4 hodiny.

Pokud se použije vodný amoniak, pak kromě požadovaného amidového derivátu sloučeniny A-500359F vzniká hydrolýzou esteru sloučenina A-500359F. Tyto sloučeniny lze nicméně oddělit a vyčistit výše popsanými způsoby.

Amidový derivát sloučeniny A-500359F lze také vyrobit tak, že se nechá reagovat sloučenina A-500359F s methylačním činidlem v rozpouštědle, čímž se převede na odpovídající methylester, což je sloučenina A-500359E, a pak se nechá reagovat s amoniakem postupem, který již byl popsán výše.

Příklady methylačních činidel zahrnují diazomethan a kyselinu dimethylsírovou, z nichž je preferován diazomethan. Methylační činidlo pro přeměnu sloučeniny A-500359F na sloučeninu A-500359E se s výhodou přidává v množství 1 ekvivalentu až 5 ekvivalentů, s výhodou v množství 1,5 ekvivalentu až 2 ekvivalentů.

Příklady rozpouštědel použitelných pro uvedenou reakci zahrnují vodu a alkoholy, jako je methanol a ethanol, z nichž je preferována voda a methanol.

Teplota reakce je s výhodou $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $40\text{ }^{\circ}\text{C}$, ještě výhodněji $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $30\text{ }^{\circ}\text{C}$. Doba reakce je s výhodou 30 minut až 15 hodin, ještě výhodněji 1 hodina až 2 hodiny.

Po ukončení reakce se sloučenina A-500359F, sloučenina A-500359E a amidový derivát sloučeniny A-500359F izolují z reakční směsi prostředky vybranými podle potřeby z prostředků popsanych výše jako dělicí a čisticí prostředky pro sloučeninu A-500359E, sloučeninu A-500359F, amidový derivát sloučeniny A-500359F, sloučeninu A-500359H, sloučeninu A-500359J a sloučeninu A-500359M-3.

Typické postupy přípravy sloučeniny A-500359E, sloučeniny A-500359F, amidového derivátu sloučeniny A-500359F, sloučeniny A-500359H, sloučeniny A-500359J a sloučeniny A500359M-3 byly popsány výše, ale postupy přípravy nejsou tímto výčtem nijak omezeny a lze použít i jiné postupy známé odborníkům v dané problematice.

Sloučenina A-500359E, sloučenina A-500359F, amidový derivát sloučeniny A-500359F, sloučenina A-500359H, sloučenina A-500359J a sloučenina A500359M-3 podle předkládaného vynálezu, které jsou takto dostupné, jsou nové sloučeniny, které dosud v literatuře nebyly popsány. Jejich obecnou inhibiční aktivitu proti růstu gram pozitivních bakterií nebo gram negativních bakterií lze určit diskovým testem na normálním agarovém médiu (produkt firmy Eiken Chemical) nebo srdečně infuzním agarovém médiu (produkt firmy Difco

Laboratories). Inhibiční aktivitu proti růstu *Mycobacteria*, gram pozitivní baktérii patřící k *Actinomycetales*, lze na určit na stejných médiích s přidavkem glycerinu.

Typický způsob hodnocení biologické aktivity sloučeniny A-500359E, sloučeniny A-500359F, amidového derivátu sloučeniny A-500359F, sloučeniny A-500359H, sloučeniny A-500359J a sloučeniny A500359M-3 byl již popsán, ale způsob hodnocení není tímto postupem nijak omezen, ale stejně dobře lze použít i jiné způsoby hodnocení, které jsou odborníkům v dané problematice známy.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu nebo jejich farmakologicky přijatelné soli lze podávat různými způsoby. Příklady zahrnují orální podávání za použití tablet, kapslí, granulí, prášky, sirupy a podobně; a parenterální podávání za použití injekcí (intravenózních, intramuskulárních nebo subkutánních), kapek, čípků a podobně. Tyto preparáty lze připravit běžným způsobem tak, že se k léčivu přidají běžně používané nosiče známé v technikách farmaceutických výrob jako excipient, pojivo, dezintegrátor, mazivo, látka korigující smyslově nepříjemné vlastnosti léku, adjuvans pro solubilizaci, suspenzační činidlo, potahovací činidlo a/nebo podobně.

Pro výrobu tablet lze použít různé nosiče, které se běžně používají v této oblasti. Příklady zahrnují excipienty, jako je laktosa, sacharosa, chlorid sodný, glukosa, močovina, škrob, uhličitan vápenatý, kaolin, krystalická celulosa a kyselina křemičitá; pojiva, jako je voda, ethanol, propanol, jednoduchý sirup, roztok glukosy, roztok škrobu, roztok želatiny karboxymethylcelulosa, šelak, methylcelulosa, fosforečnan draselný a polyvinylpyrrolidon; dezintegrátory, jako je suchý škrob, alginát sodný, agarový prášek, laminaranový prášek, dihydrogenuhlíčan sodný, uhličitan vápenatý, polyoxyethylensorbitanový ester mastné kyseliny, laurylsulfát sodný, monoglycerid kyseliny stearové, škrob a

laktosa; činidla potlačující dezintegraci, jako je sacharosa, stearin, kakaové máslo a hydrogenovaný olej; látky usnadňující absorpci, jako jsou amonné soli a laurylsulfát sodný; zvlhčovačla, jako je glycerin a škrob; adsorbenty, jako je škrob, laktosa, kaolin, bentonit a koloidní kyselina křemičitá; a maziva, jako je čištěný talek, stearáty, prášková kyselina boritá a polyethylenglykol. Tablety lze podle potřeby vyrobit jako cukrem potažené tablety, želatinou potažené tablety, tablety s enterosolventním potahováním, filmem potažené tablety nebo tablety s dvojitou nebo vícenásobnou vrstvou.

Pro výrobu prášků lze použít různé nosiče, které se běžně používají v této oblasti. Příklady zahrnují excipienty, jako je glukosa, laktosa, kakaové máslo, škrob, ztužený rostlinný olej, kaolin a talek; pojiva, jako je prášek z arabské gumy, prášek z tragakantu, želatina a ethanol; a dezintegrátory, jako je laminaranový agar.

Pro výrobu čípků lze použít různé nosiče, které se běžně používají v této oblasti. Příklady zahrnují polyethylenglykol, kakaové máslo, vyšší alkoholy a jejich estery, želatinu a polosyntetické glyceridy.

Pro výrobu injekcí jsou preferovány sterilní roztoky nebo suspenze, které jsou isotonické s krví. Roztoky, emulze nebo suspenze lze vyrobit za použití jakéhokoli ředidla, které se běžně používá v této oblasti. Příklady zahrnují vodu, ethanol, propylenglykol, ethoxylovaná isostearylalkohol, polyoxylovaný isostearylalkohol a polyoxyethylensorbitanový ester mastné kyseliny. Také je možné do farmaceutického prostředku použít sůl, glukosu nebo glycerin v množství, které postačuje ke vzniku isotonického roztoku, nebo přidat běžně používané adjuvans pro solubilizaci, pufr a/nebo podobně.

Pokud je to nutné, lze přidat barvivo, ochranný prostředek, příchut', sladidlo nebo jiná léčiva.

Neexistuje žádné konkrétní omezení ohledně způsobu podávání popsaného farmaceutického prostředku a určí se v závislosti na dávkovací formě, věku, pohlaví a dalším stavu pacienta, kterému se prostředek bude podávat, a na vážnosti onemocnění pacienta. Například tablety, prášky, roztoky, suspenze, emulze, granule nebo kapsle se podávají orálně. Injekce se podávají intravenózně buď samostatně nebo jako směs s běžně používanou náhražkou v tekutině, jako je glukosa nebo aminokyselina. Pokud je to nutné, podávají se intramuskulárně, subkutánně, intrakutánně nebo intraperitoneálně. Čípek se podává rektálně.

Aškoliv se dávka farmaceutického prostředku liší v závislosti na stavu, věku a hmotnosti pacienta, způsobu podávání a dávkovací formě, denní dávka je s výhodou 2000 mg (s výhodou 100 mg) jako horní limit až 0,1 mg (s výhodou 1 mg, ještě výhodněji 10 mg) jako dolní limit na dospělého. Lze je podávat jednou nebo v několika dílech denně v závislosti na okolnostech.

Příklady provedení vynálezu

Nejlepší způsob provedení vynálezu

Předkládaný vynález bude dále konkrétněji popsán na příkladech, příkladech testování a příkladech přípravku. Je ovšem třeba mít stále na mysli, že předkládaný vynález není těmito příklady nijak omezen. Způsob přípravy capuramycinu, jako známé látky, bude popsán dále.

Příklad preparace 1: Capuramycin

1) Kultivace *Streptomyces griseus* Kmen SANK 60196 (FERM BP-5420)

Do každé ze čtyř Erlenmeyerových baněk o objemu 2 l (předkvasné nádoby) obsahující 400 ml média pro inokulační kulturu, které má dále uvedené složení, byly naočkovány čtyři kličky Kmenu SANK 60196 a následně bylo vše třepáno na rotační

třepačce při teplotě 28 °C a 210 otáčkách za minutu (dále bude zkracováno jako ot./min). Inokulační kultura byla takto kultivována 5 dnů.

Médium pro inokulační kulturu

Maltosa	30 g
Masový extrakt	5 g
Polypepton	5 g
Chlorid sodný	5 g
<u>CaCO₃</u>	<u>3 g</u>
Vodovodní voda	1000 ml

pH před sterilizací: 7,4

Sterilizace: při 121 °C po dobu 30 minut.

Kultivace byla provedena následujícím způsobem. Inokulační kultura byla naočkována v množství 2 % objemová do každého ze čtyř fermentorů o objemu 30 l, kdy v každém z nich bylo 15 l sterilizovaného média pro hlavní kultivaci, které má dále uvedené složení, a kultivace probíhala po dobu 8 dnů při teplotě 28 °C za provzdušňování a protřepávání.

Hlavní kultivační médium

Glukosa	30 g
Masový extrakt	5 g
Polypepton	5 g
Chlorid sodný	5 g
CoCl ₂ •6H ₂ O	50 mg
CaCO ₃	3 mg
Protipěnové činidlo	50 mg
<u>(„CB442“; produkt firmy NOF Corporation)</u>	
Vodovodní voda	1000 ml

pH před sterilizací: 7,4

Sterilizace: při 121 °C po dobu 30 minut.

2) Izolace a čištění capuramycinu

Po ukončení kultivace byl kultivační nálev (52 l) získaný podle bodu 1) přefiltrován za pomoci „Celite 545“ (produkt firmy Celite Co.) přidanému v množství 4 % objemová. Filtrát

(50 l) byl nanesen na kolonu „Diaion HP-20“ (produkt firmy Mitsubishi Chemical; 12 l). Pak byla kolona promyta 18 l destilované vody a adsorbovaná látka byla vymyta 50 l 10% roztoku acetonu ve vodě, vyjádřeno v procentech objemových. Získaný roztok byl odpařen pomocí „Evapor“, čímž bylo získáno 15 l koncentráту.

Po čištění, které bude popsáno dále, byla aktivní složka z každé frakce zkontrolována na HPLC za následujících podmínek.

Kolona: „Senshu Pak ODS-H-2151“ 6 (průměr) x 150 mm (produkt firmy Senshu Scientific Co., Ltd.)

Rozpouštědlo: 8% roztok acetonitrilu v 0,04% kyselině trifluoroctové ve vodě, vyjádřeno v procentech objemových

Průtok: 1,0 ml/min

Detekce: UV při 210 nm

Výsledný koncentrát byl nanesen na kolonu „Diaion CHP-20P“ (produkt firmy Mitsubishi Chemical; 8 l). Kolona byla postupně promyta 16 l 10% roztoku methanolu ve vodě, vyjádřeno v procentech objemových, a 16 l 20% roztoku methanolu ve vodě, vyjádřeno v procentech objemových, a následovalo postupné vymytí aktivní látky pomocí 16 l 30% roztoku methanolu ve vodě, vyjádřeno v procentech objemových, a 24 l 40% roztoku methanolu ve vodě, vyjádřeno v procentech objemových.

Při kolonové chromatografii na koloně „Diaion CHP-20P“ byl pík při retenčním čase 17,1 minuty, podle výše popsané HPLC analýzy, detekován při 0 l až 8 l části (která bude dále označována jako „frakce A“) 30% roztoku methanolu ve vodě, vyjádřeno v procentech objemových; píky při retenčních časech 13,7 minuty, 17,1 minuty a 22,6 minuty, podle výše popsané HPLC analýzy, byly detekovány při 8 l až 16 l části (která bude dále označována jako „frakce B“) 30% roztoku methanolu ve vodě, vyjádřeno v procentech objemových; a pík při retenčním čase 22,6 minuty, podle výše popsané HPLC analýzy, byl detekován při 0 l až 12 l části (která bude dále označována

jako „frakce C“) 40% roztoku methanolu ve vodě, vyjádřeno v procentech objemových. Tyto frakce byly koncentrovány za použití „Evapor“ tak, že bylo získáno 8,5 l frakce A, 8,5 l frakce B a 12,5 l frakce C ve formě koncentráту.

Podíl 16 l až 24 l části (která bude dále označována jako „frakce D“) 40% roztoku methanolu ve vodě, vyjádřeno v procentech objemových, byl odpařen za použití „Evapor“ a lyofilizovány, čímž bylo získáno 4,7 g frakce D ve formě surového práškového produktu.

Frakce B byla opět nanesena na kolonu „Diaion CHP-20P (1,5 l). Po promytí kolony 3 l 10% roztoku methanolu ve vodě, vyjádřeno v procentech objemových, byl adsorbovaný materiál vymyt postupně 3 l 20% roztoku methanolu ve vodě, vyjádřeno v procentech objemových, 3 l 30% roztoku methanolu ve vodě, vyjádřeno v procentech objemových, a 3 l 40% roztoku methanolu ve vodě, vyjádřeno v procentech objemových. Ve frakci (která bude dále označována jako „frakce E“) 0,5 l až 3 l 20% roztoku methanolu ve vodě, vyjádřeno v procentech objemových, a 0 l až 1 l 30% roztoku methanolu ve vodě, vyjádřeno v procentech objemových, byl zjištěn hlavně pík s retenčním časem 17,1 minuty, podle výše popsané HPLC analýzy; ve frakci (která bude dále označována jako „frakce F“) 1 l až 3 l 30% roztoku methanolu ve vodě, vyjádřeno v procentech objemových, a 0 l až 0,5 l 40% roztoku methanolu ve vodě, vyjádřeno v procentech objemových, byl zjištěn hlavně pík s retenčním časem 13,7 minuty, podle výše popsané HPLC analýzy; a ve frakci (která bude dále označována jako „frakce G“) 0,5 l až 3 l 40% roztoku methanolu ve vodě, vyjádřeno v procentech objemových, byl zjištěn hlavně pík s retenčním časem 22,6 minuty, podle výše popsané HPLC analýzy.

Frakce A byla spojena s frakcí E (dohromady byly tyto frakce označeny jako „frakce H“) a frakce C byla spojena s frakcí G (dohromady byly tyto frakce označeny jako „frakce I“). Frakce F, H a I byly odpařeny na „Evapor“ a

lyofilizovány, čímž bylo získáno 16,2 g frakce H, 33,6 g frakce I a 8,6 g frakce F, všech ve formě surových práškových produktů.

Výsledný surový práškový produkt frakce H (16,2 g) byl rozpuštěn ve 250 ml deionizované vody. Výsledný roztok byl nanesen na kolonu „Toyperl HW-40F“ (produkt firmy TOSOH Corporation; 4 l) a následně vymýván deionizovanou vodou. Po jímání frakcí o objemu 75 ml byla aktivní látka o retenčním času 17,1 minuty, podle výše popsané HPLC analýzy, vymyta ve frakcích číslo 41 až číslo 63. Tyto frakce byly spojeny a odpařeny pomocí „Evapor“ na objem 820 ml a tento koncentrát byl lyofilizován, čímž bylo získáno 6,4 g surového práškového produktu.

Takto získaný práškový produkt byl rozpuštěn ve 400 ml vody. Podíly o objemu 80 ml z výsledného roztoku byly nanesený na HPLC kolonu (YMC-Pack ODS R-3105-20 (100 (průměr) x 500 mm; produkt firmy YMC Co., Ltd.)) promývané 6% roztokem acetonitrilu ve vodě, vyjádřeno v procentech objemových, a vzorek byl vymyt stejnou mobilní fází průtokem 200 ml/min. Byla zjišťována absorpce aktivní látky při 210 nm v ultrafialové oblasti a pík vymývaný při retenčním času 105 minut až 205 minut byl odebrán v pěti frakcích, každé o objemu 400 ml.

Výsledné frakce byly spojeny a odpařeny pomocí „Evapor“ na objem 330 ml a lyofilizovány, čímž bylo získáno 3,6 g látky v čisté formě. Strukturní analýzou byla tato látka identifikována jako capuramycin, známé antibiotikum.

Příklad 1

Příprava A-500359A (ukázková sloučenina č. 1)

Surový práškový produkt (33,6 g) z frakce I získané v příkladu preparace 1 byl rozpuštěn ve 450 ml deionizované vody. Výsledný roztok byl nanesen na kolonu „Toyperl HW-40F“ (8 l) a kolona pak byla promývána deionizovanou vodou.

Výsledkem dělení frakcí na 150 ml podíly bylo, že aktivní látka vykazující retenční čas 22,6 minut, podle HPLC analýzy, byla vymyta ve frakcích číslo 47 až číslo 73. Tyto frakce byly spojeny, odpařeny pomocí „Evapor“ na objem 1,5 l a lyofilizovány, čímž bylo získáno 25 g surového práškového produktu.

Výsledný surový práškový produkt (25 g) byl rozpuštěn ve 300 ml deionizované vody. Výsledný roztok byl nanesen na kolonu „Cosmosil 140C18-OPN“ (produkt firmy Nacalai Tesque; 1,5 l). Po promytí kolony 3 l deionizované vody a 12 l 1% roztoku acetonitrilu ve vodě, vyjádřeno v procentech objemových, byla aktivní sloučenina vymyta 6 l 10% roztoku acetonitrilu ve vodě, vyjádřeno v procentech objemových. Výsledná frakce byla odpařena pomocí „Evapor“ na objem 840 ml a nerozpustné podíly byly z koncentráту odpařeny. Filtrát byl lyofilizován, čímž bylo získáno 20 g látky A-500359A v čisté formě. Následující údaje jsou fyzikálně chemické vlastnosti výsledné látky.

- 1) Vzhled látky: bílý prášek.
- 2) Rozpustnost: rozpustná ve vodě a v methanolu, nerozpustná v normálním hexanu a v chloroformu.
- 3) Sumární molekulový vzorec: $C_{14}H_{33}N_5O_{12}$.
- 4) Molekulová hmotnost: 583 (měřeno hmotnostní spektrometrií FAB).
- 5) Přesná hmotnost $[M+H^+]$ změřená vysokorozlišovací hmotnostní spektrometrií FAB je následující:
nalezeno: 584,2189
vypočteno: 584,2205
- 6) Ultrafialové absorpční spektrum: ultrafialové absorpční spektrum měřené ve vodě vykazuje následující maximum absorpce:
257 nm (ϵ 10 300)
- 7) Optická otáčivost: optická otáčivost měřená v methanolu má následující hodnotu:
 $[\alpha]_D^{20}$: +94,7° (c = 1,00 v methanolu)

8) Infračervené absorpční spektrum: infračervené absorpční spektrum měřené v tabletě bromidu draselného (KBr) má následující maxima absorpce:

3380, 2940, 1690, 1520, 1460, 1430, 1390, 1270, 1110, 1060 cm^{-1} .

9) Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance bylo měřeno v deuterovaném methanolu s tetramethylsilanem jako vnitřním standardem. Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance je následující:

1,22 (3H,d,J=6,7Hz), 1,29 (1H,m), 1,49 (1H,m), 1,78 (1H,m), 1,87 (1H,m), 1,92 (1H,m), 2,01 (1H,m), 3,44 (3H,s), 3,58 (1H,m), 3,86 (1H,široký t,J=4,6Hz), 3,96 (1H,ddd,J=0,7, 4,5, 5,7Hz), 4,30 (1H,t,J=5,2Hz), 4,37 (1H,t,J=4,1Hz), 4,56 (1H,dd,J=2,0, 11,9Hz), 4,58 (1H,dd,J=2,0, 4,3Hz), 4,67 (1H,d,J=2,0Hz), 5,23 (1H,d,J=5,8Hz), 5,72 (1H,d,J=8,1Hz), 5,88 (1H,d,J=5,2Hz), 6,02 (1H,široký dd,J=0,7, 3,9Hz), 7,91 (1H,d,J=8,1Hz) ppm.

10) Spektrum ^{13}C nukleární magnetické rezonance bylo měřeno v deuterovaném methanolu s tetramethylsilanem jako vnitřním standardem. Spektrum ^{13}C nukleární magnetické rezonance je následující:

22,2(q), 28,4(t), 32,1(t), 37,9(t), 50,1(d), 53,5(d), 58,8(q), 63,6(d), 68,8(d), 74,6(d), 79,2(d), 81,1(d), 83,6(d), 90,4(d), 101,3(d), 102,9(d), 109,3(d), 142,0(d), 144,4(s), 152,4(s), 161,9(s), 166,1(s), 173,5(s), 175,3(s) ppm.

11) HPLC

Kolona: „Senshu Pak ODS-H-2151“, 6 (průměr) x 150 mm (produkt firmy Senshu Scientific Co. Ltd.)

Rozpouštědlo: 8% roztok acetonitrilu ve vodě, vyjádřeno v procentech objemových

Průtok: 1,0 ml/min

Detekce: 210 nm UV

Retenční čas: 20 minut.

Příklad 2

Příprava A-500359C (ukázková sloučenina č. 2)

Surový práškový produkt (8,6 g) z frakce F byl rozpuštěn v 500 ml deionizované vody. Výsledný roztok byl nanesen na kolonu „Toyperl HW-40F“ (8,5 l) a kolona pak byla promývána deionizovanou vodou. Výsledkem dělení frakcí na 150 ml podíly bylo, že aktivní látka vykazující retenční čas 13,7 minut, podle HPLC analýzy, byla vymyta ve frakcích číslo 44 až číslo 82. Tyto frakce byly spojeny, odpařeny pomocí „Evapor“ na objem 900 ml a lyofilizovány, čímž bylo získáno 2,2 g surového práškového produktu.

Výsledný surový práškový produkt (2,2 g) byl rozpuštěn ve 150 ml deionizované vody. Výsledný roztok byl nanesen na kolonu „Cosmosil 140C18-OPN“ (produkt firmy Nacalai Tesque; 1,5 l). Po promytí kolony 3 l deionizované vody, 3 l 0,5% roztoku acetonitrilu ve vodě, vyjádřeno v procentech objemových, 3 l 1% roztoku acetonitrilu ve vodě, vyjádřeno v procentech objemových, a 15 l 2% roztoku acetonitrilu ve vodě, vyjádřeno v procentech objemových, byla aktivní sloučenina vymyta 10 l 4% roztoku acetonitrilu ve vodě, vyjádřeno v procentech objemových. Výsledná frakce byla odpařena pomocí „Evapor“ na objem 500 ml a lyofilizována, čímž bylo získáno 550 mg surového práškového produktu.

Surový práškový produkt byl rozpuštěn v 80 ml deionizované vody. Výsledný roztok byl nanesen na HPLC kolonu (YMC-Pack ODS R-3105-20 (100 (průměr) x 500 mm; produkt firmy YMC)) promývané 6% roztokem acetonitrilu ve vodě, vyjádřeno v procentech objemových, a vzorek byl vymyt stejnou mobilní fází průtokem 200 ml/min. Byla zjišťována absorpce aktivní látky při 210 nm v ultrafialové oblasti a pík vymývaný při retenčním času 167 minut až 180 minut byl odebrán.

Výsledné frakce byly odpařeny na objem 50 ml pomocí „Evapor“ a následně lyofilizovány, čímž bylo získáno 210 mg

sloučeniny A-500359C v čisté formě. Následující údaje jsou fyzikálně chemické vlastnosti výsledné látky.

1) Vzhled látky: bílý prášek.

2) Rozpustnost: rozpustná ve vodě, slabě v methanolu, nerozpustná v normálním hexanu a v chloroformu.

3) Sumární molekulový vzorec: $C_{23}H_{31}N_5O_{12}$.

4) Molekulová hmotnost: 569 (měřeno hmotnostní spektrometrií FAB).

5) Přesná hmotnost $[M+H]^+$ změřená vysokorozlišovací hmotnostní spektrometrií FAB je následující:

nalezeno: 570,2034

vypočteno: 570,2049

6) Ultrafialové absorpční spektrum: ultrafialové absorpční spektrum měřené ve vodě vykazuje následující maximum absorpce:

257 nm (ϵ 10 700)

7) Optická otáčivost: optická otáčivost měřená ve vodě má následující hodnotu:

$[\alpha]_D^{20}$: $+89^\circ$ ($c = 0,44$ ve vodě)

8) Infračervené absorpční spektrum: infračervené absorpční spektrum měřené v tabletě bromidu draselného (KBr) má následující maxima absorpce:

3390, 2930, 1690, 1520, 1460, 1430, 1390, 1270, 1110, 1060 cm^{-1} .

9) Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance bylo měřeno v oxidu deuteria se signálem vody 4,75 ppm. Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance je následující:

1,20 (3H,d,J=6,7Hz), 1,29 (1H,m), 1,62 (1H,m), 1,72 (1H,m), 1,75 (1H,m), 1,90 (1H,m), 1,92 (1H,m), 3,65 (1H,m), 4,11 (1H,dd,J=5,2, 6,3Hz), 4,15 (1H,ddd,J=1,4, 4,2, 4,3Hz), 4,18 (1H,dd,J=3,3, 5,2Hz), 4,43 (1H,dd,J=2,1, 6,3Hz), 4,49 (1H,dd,J=3,0, 4,4Hz), 4,62 (1H,dd,J=1,7, 10,8Hz), 4,76 (1H,d,J=2,1Hz), 5,36 (1H,d,J=4,0Hz), 5,77 (1H,d,J=3,3Hz), 5,84 (1H,d,J=8,1Hz), 5,98 (1H,široký dd,J=1,3, 3,0Hz), 7,72 (1H,d,J=8,1Hz) ppm.

10) Spektrum ^{13}C nukleární magnetické rezonance bylo měřeno v oxidu deuteria s 1,4-dioxanem (67,4 ppm) jako vnitřním standardem. Spektrum ^{13}C nukleární magnetické rezonance je následující:

21,0(q), 26,8(t), 29,4(t), 35,4(t), 48,9(d), 52,6(d), 61,9(d), 65,3(d), 69,4(d), 73,8(d), 76,7(d), 83,1(d), 89,7(d), 100,1(d), 101,9(d), 109,1(d), 141,0(d), 141,8(s), 151,6(s), 161,7(s), 166,4(s), 173,5(s), 175,8(s) ppm.

11) HPLC

Kolona: „Senshu Pak ODS-H-2151“, 6 (průměr) x 150 mm (produkt firmy Senshu Scientific Co. Ltd.)

Rozpouštědlo: 8% roztok acetonitrilu ve vodě, vyjádřeno v procentech objemových

Průtok: 1,0 ml/min

Detekce: 210 nm UV

Retenční čas: 13 minut.

Příklad 3

Příprava A-500359D (ukázková sloučenina č. 3)

Podíl 800 mg surového práškového produktu z frakce D byl rozpuštěn v 10 ml deionizované vody. Podíl 500 μl z tohoto roztoku byl nanesen na HPLC kolonu („Senshu Pak Pegasil ODS“ (20 (průměr) x 250 mm, produkt firmy Senshu Scientific)) promývané mobilní fází sestávající z acetonitrilu, methanolu a 0,04% roztoku kyseliny trifluoroctové ve vodě, vyjádřeno v procentech objemových, v objemovém poměru 3 : 21 : 76, a vzorek byl vymyt stejnou mobilní fází průtokem 9 ml/min. Byla zjišťována absorpce aktivní látky při 210 nm v ultrafialové oblasti a pík vymývaný při retenčním čase 35 minut až 37 minut byl odebrán. Tento postup byl dvacetkrát zopakován, čímž byly získány konečné frakce (po 10 ml).

Prášek (15 mg) získaný odpařením frakcí odebraných mezi 35 minutou až 38 minutou a lyofilizací koncentráту byly opět chromatografovány na stejné HPLC koloně a pak odpařeny a

lyofilizovány, čímž bylo získáno 7 mg sloučeniny A-500359D v čisté formě.

Následující údaje jsou fyzikálně chemické vlastnosti výsledné látky.

1) Vzhled látky: bílý prášek.

2) Rozpustnost: rozpustná ve vodě a v methanolu, nerozpustná v normálním hexanu a v chloroformu.

3) Sumární molekulový vzorec: $C_{24}H_{33}N_5O_{11}$.

4) Molekulová hmotnost: 569 (měřeno hmotnostní spektrometrií FAB).

5) Přesná hmotnost $[M+H^+]$ změřená vysokorozlišovací hmotnostní spektrometrií FAB je následující:

nalezeno: 568,2239

vypočteno: 568,2254

6) Ultrafialové absorpční spektrum: ultrafialové absorpční spektrum měřené ve vodě vykazuje následující maximum absorpce:

244 nm (ϵ 10 000)

7) Optická otáčivost: optická otáčivost měřená ve vodě má následující hodnotu:

$[\alpha]_D^{20}$: $+68^\circ$ ($c = 0,69$ ve vodě)

8) Infračervené absorpční spektrum: infračervené absorpční spektrum měřené v tabletě bromidu draselného (KBr) má následující maxima absorpce:

3397, 2925, 1683, 1514, 1461, 1432, 1385, 1265, 1205, 1095, 1061 cm^{-1} .

9) Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance bylo měřeno v oxidu deuteria se signálem vody 4,75 ppm. Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance je následující:

1,12 (3H,d,J=8,1Hz), 1,17 (1H,m), 1,40 (1H,m), 1,67 (1H,m), 1,80 (1H,m), 1,88 (1H,m), 1,90 (1H,m), 2,33 (1H,m), 3,24 (3H,s), 3,50 (1H,m), 3,57 (1H,t,J=4,7Hz), 4,08 (1H,t,J=4,8Hz), 4,37 (m), 4,40 (m), 4,46 (1H,široký d,J=10,7Hz), 4,50 (1H,d,J=2,0Hz), 5,30 (1H,br,s), 5,64

(1H,d,J=8,1Hz), 5,73 (1H,d,J=4,8Hz), 5,97 (1H,d,J=2,4Hz), 7,77 (1H,d,J=8,1) ppm.

10) Spektrum ^{13}C nukleární magnetické rezonance bylo měřeno v deuterovaném methanolu se signálem methanolu 49,15 ppm. Spektrum ^{13}C nukleární magnetické rezonance je následující:

22,3(q), 28,6(t), 32,3(t), 35,8(t), 38,0(t), 50,2(d), 53,6(d), 58,8(q), 60,7(d), 74,7(d), 77,7(d), 80,9(d), 83,8(d), 90,7(d), 99,5(d), 103,0(d), 112,3(d), 142,0(d), 144,1(d), 152,4(s), 162,4(s), 166,3(s), 173,6(s), 175,5(s) ppm.

11) HPLC

Kolona: „Cosmosil 5C18-MS“, 4,6 (průměr) x 150 mm (produkt firmy Nacalai Tesque)

Rozpouštědlo: směs acetonitrilu, methanolu a 0,04% roztoku kyseliny trifluoroctové ve vodě, vyjádřeno v procentech objemových, v objemovém poměru 3 : 21 : 76

Průtok: 1,0 ml/min

Detekce: 210 nm UV

Retenční čas: 9,2 minut.

Příklad 4

Kultivace *Streptomyces griseus* Kmen SANK 60196 (FERM BP-5420)

Do každé ze tří Erlenmeyerových baněk o objemu 2 l (předkvasné nádoby) obsahující 500 ml média o složení uvedeném dále byly za sterilních podmínek naočkovány čtyři kličky Kmenu SANK 60196 a následně bylo vše třepáno na rotační třepačce při teplotě 23 °C a 210 ot./min. Inokulační kultura byla takto kultivována po dobu 5 dnů.

Médium pro inokulační kulturu

Maltosa	30 g
Masový extrakt	5 g
Chlorid sodný	5 g
CaCO ₃	3 g

Protipěnové činidlo 50 mg
(„CB442“)

Vodovodní voda 1000 ml

pH před sterilizací: 7,4

Sterilizace: při 121 °C po dobu 30 minut.

Kultivace byla provedena následujícím způsobem. Inokulační kultura byla naočkována v množství 3 % objemová do každého ze dvou fermentorů o objemu 30 l, kdy v každém z nich bylo 15 l sterilizovaného média pro hlavní kultivaci, které má dále uvedené složení. Jeden den po začátku kultivace při teplotě 23 °C byl přidán přefiltrovaný a sterilizovaný hydrochlorid S-(2-aminoethyl)-L-cysteinu tak, že výsledná koncentrace byla 8 mM, a kultivace pak probíhala po dobu 7 dnů za provzdušňování a protřepávání.

Kultivační médium

Maltosa	30 g
Kvasnicový extrakt	5 g
(produkt firmy Difco Laboratories)	
Masový extrakt	5 g
Polypepton	5 g
Chlorid sodný	5 g
Hexahydrát chloridu kobaltnatého	0,5 g
CaCO ₃	3 g
Protipěnové činidlo	50 mg
(CB442)	

Vodovodní voda 1000 ml

pH před sterilizací: 7,4

Sterilizace: při 121 °C po dobu 30 minut.

Příklad 5

Příprava A-500359G (ukázková sloučenina číslo 45)

Po ukončení kultivace byl kultivační nálev (28 l) získaný v příkladu 4 přefiltrován za pomoci „Celite 545“.

Po čištění, které bude popsáno dále, byla aktivní složka z každé frakce zkontrolována na HPLC za následujících podmínek.

Kolona: „Senshu Pak ODS-H-2151“ 6 (průměr) x 150 mm (produkt firmy Senshu Scientific Co., Ltd.)

Rozpouštědlo: 8% roztok acetonitrilu v 0,04% kyselině trifluoroctové ve vodě, vyjádřeno v procentech objemových

Průtok: 1,5 ml/min

Detekce: UV při 210 nm

Retenční čas: 13,6 minut

Výsledný filtrát (37 l) byl nanesen na kolonu „Diaion HP-20“ (5,5 l). Kolona byla postupně promyta 11 l deionizované vody a aktivní látka byla vymyta 11 l 10% roztoku acetonu ve vodě, vyjádřeno v procentech objemových. Výsledné frakce byly odpařeny, aby byl odstraněn aceton. Odparek byl lyofilizován, čímž bylo získáno 40 g surového produktu.

Výsledný surový práškový produkt byl rozpuštěn v 1 l destilované vody a nanesen na kolonu „Diaion CHP-20P“ (3 l). Kolona pak byla promyta 6 l destilované vody a adsorbovaná látka byla postupně vymyta 6 l 5% roztoku methanolu ve vodě, vyjádřeno v procentech objemových, 6 l 10% roztoku methanolu ve vodě, vyjádřeno v procentech objemových, a 15% roztoku methanolu ve vodě, vyjádřeno v procentech objemových. Frakce 15% roztoku methanolu ve vodě, vyjádřeno v procentech objemových, byly odpařeny, aby byl odstraněn methanol. Odparek byl lyofilizován, čímž bylo získáno 1,27 g prášku.

Surový práškový produkt byl rozpuštěn ve 30 ml destilované vody a výsledný roztok byl nanesen na kolonu „Toyoparl HW40F“ (500 ml) a kolona pak byla promývána deionizovanou vodou. Výsledkem dělení frakcí na 10 ml podíly bylo, že aktivní látka vykazující retenční čas 4,6 minut, podle HPLC analýzy, byla vymyta ve frakcích číslo 41 až číslo 46. Tyto frakce byly odpařeny a lyofilizovány, čímž bylo získáno 134 mg prášku.

Výsledný prášek byl rozpuštěn ve 3 ml vody a podíl 750 μ l z tohoto roztoku byl nanesen na HPLC kolonu („Senshu Pak ODS-H-5251“ (20 mm x 250 mm, produkt firmy Senshu Scientific)) promývané mobilní fází 4% roztok acetonitrilu ve vodě, vyjádřeno v procentech objemových, obsahující 0,04 % objemových kyseliny trifluoroctové. Kolona pak byla promývána stejnou mobilní fází průtokem 10 ml/min. Byla zjišťována absorpce aktivní látky při 210 nm v ultrafialové oblasti a pík vymývaný při retenčním času 27 minut až 30 minut byl odebrán. Tento postup byl čtyřikrát zopakován.

Tyto frakce vymyté mezi 27 minutou až 30 minutou byly odpařeny a lyofilizovány, čímž bylo získáno 20 mg prášku. Výsledný prášek byl rozpuštěn v 1,6 ml vody a podíly 800 μ l výsledného roztoku byly opět nanесeny na stejnou HPLC kolonu, na které byl jako mobilní fáze použit 5% roztok acetonitrilu ve vodě, vyjádřeno v procentech objemových, obsahující 0,04 % objemových kyseliny trifluoroctové. Kolona byla promývána průtokem 10 ml/min. Byla zjišťována absorpce aktivní látky při 210 nm v ultrafialové oblasti a pík vymývaný při retenčním času 19 minut až 20 minut byl odebrán. Frakce byly odpařeny a lyofilizovány, čímž bylo získáno 14 mg sloučeniny A-500359G v čisté formě. Tato látka má následující fyzikálně chemické vlastnosti.

1) Vzhled látky: bílý prášek.

2) Rozpustnost: rozpustná ve vodě, mírně rozpustná v methanolu, nerozpustná v normálním hexanu a v chloroformu.

3) Sumární molekulový vzorec: $C_{22}H_{29}N_5O_{12}$.

4) Molekulová hmotnost: 555 (měřeno hmotnostní spektrometrií FAB).

5) Přesná hmotnost $[M+H^+]$ změřená vysokorozlišovací hmotnostní spektrometrií FAB je následující:

nalezeno: 556,1891

vypočteno: 556,1890

6) Ultrafialové absorpční spektrum: ultrafialové absorpční spektrum měřené ve vodě vykazuje následující maximum absorpce:

257 nm (ϵ 10 000)

7) Optická otáčivost: optická otáčivost měřená ve vodě má následující hodnotu:

$[\alpha]_D^{20}$: +109° ($c = 0,72$ ve vodě)

8) Infračervené absorpční spektrum: infračervené absorpční spektrum měřené v tabletě bromidu draselného (KBr) má následující maxima absorpce:

3367, 2931, 1684, 1518, 1482, 1464, 1436, 1408, 1385, 1335, 1272, 1205, 1177, 1114, 1063 cm^{-1} .

9) Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance bylo měřeno v oxidu deuteria se signálem vody 4,75 ppm. Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance je následující:

1,37 (1H, m), 1,65 (1H, m), 1,71 (1H, m), 1,79 (1H, m), 1,92 (1H, m), 1,98 (1H, m), 3,29 (1H, m), 3,36 (1H, m), 4,10 (1H, dd, $J=5,0, 6,5$ Hz), 4,14 (1H, dt, $J=1,5, 4,4$ Hz), 4,17 (1H, dd, $J=3,2, 5,0$ Hz), 4,41 (1H, dd, $J=2,1, 6,5$ Hz), 4,47 (1H, dd, $J=2,9, 4,4$ Hz), 4,61 (1H, dd, $J=1,8, 11,4$ Hz), 4,78 (1H), 5,35 (1H, d, $J=4,1$ Hz), 5,75 (1H, d, $J=3,2$ Hz), 5,82 (1H, d, $J=8,2$ Hz), 5,97 (1H, dd, $J=1,5, 2,9$ Hz), 7,71 (1H, d, $J=8,2$ Hz) ppm.

10) Spektrum ^{13}C nukleární magnetické rezonance bylo měřeno v oxidu deuteria s 1,4-dioxanem (67,4 ppm) jako interním standardem. Spektrum ^{13}C nukleární magnetické rezonance je následující:

28,2 (t), 28,4 (t), 30,5 (t), 42,2 (t), 53,3 (d), 62,7 (d), 66,1 (d), 70,2 (d), 74,5 (d), 77,5 (d), 83,9 (d), 90,5 (d), 100,9 (d), 102,7 (d), 109,9 (d), 141,8 (d), 142,7 (s), 152,2 (s), 162,6 (s), 166,9 (s), 174,3 (s), 177,6 (s) ppm.

11) HPLC

Kolona: „Senshu Pak ODS-H-2151“, 6 (průměr) x 150 mm (produkt firmy Senshu Scientific Co., Ltd.)

Rozpouštědlo: 8% roztok acetonitrilu v 0,04% kyselině trifluoroctové ve vodě, vyjádřeno v procentech objemových

Průtok: 1,5 ml/min

Detekce: 210 nm UV

Retenční čas: 4,6 minut.

Příklad 6

Kultivace *Streptomyces griseus* Kmen SANK 60196
(FERM BP-5420)

Do každé ze čtyř Erlenmeyerových baněk o objemu 2 l (předkvasné nádoby) obsahující 500 ml média o složení uvedeném dále byly za sterilních podmínek naočkovány čtyři kličky Kmenu SANK 60196 a následně bylo vše třepáno na rotační třepačce při teplotě 23 °C a 210 ot./min. Inokulační kultura byla takto kultivována po dobu 3 dnů.

Médium pro inokulační kulturu

Maltosa	30 g
Masový extrakt	5 g
Polyepton	5 g
Chlorid sodný	5 g
CaCO ₃	3 g
Protipěnové činidlo („CB442“)	50 mg

Vodovodní voda	1000 ml
----------------	---------

pH před sterilizací: 7,4

Sterilizace: při 121 °C po dobu 30 minut.

Kultivace byla provedena následujícím způsobem. Inokulační kultura byla naočkována v množství 3 % objemová do každého ze dvou fermentorů o objemu 30 l, kdy v každém z nich bylo 15 l sterilizovaného média pro hlavní kultivaci, které má dále uvedené složení. Šest hodin po začátku kultivace při teplotě 23 °C byl přidán přefiltrovaný a sterilizovaný hydrochlorid S-(2-aminoethyl)-L-cysteinu tak, že výsledná koncentrace byla

10 mM, a kultivace pak probíhala po dobu 6 dnů za provzdušňování a protřepávání.

Kultivační médium

Maltosa	30 g
Kvasničový extrakt	5 g
(produkt firmy Difco Laboratories)	
Masový extrakt	5 g
Polypepton	5 g
Chlorid sodný	5 g
CaCO ₃	3 g
Protipěnové činidlo	50 mg
(CB442)	

Vodovodní voda 1000 ml

pH před sterilizací: 7,4

Sterilizace: při 121 °C po dobu 30 minut.

Příklad 7

Příprava A-500359 M-2 (ukázková sloučenina číslo 396)

Po ukončení kultivace byl kultivační nálev (30 l) získaný v příkladu 6 přefiltrován za pomoci „Celite 545“.

Po čištění, které bude popsáno dále, byla aktivní složka z každé frakce zkontrolována na HPLC za následujících podmínek.

Kolona: „Senshu Pak ODS-H-2151“ 6(průměr) x 150 mm (produkt firmy Senshu Scientific Co., Ltd.)

Rozpouštědlo: 8% roztok acetonitrilu v 0,04% kyselině trifluoroctové ve vodě, vyjádřeno v procentech objemových

Průtok: 1,5 ml/min

Detekce: UV při 210 nm

Retenční čas: 13,6 minut

Výsledný filtrát (30 l) byl nanesen na kolonu „Diaion HP-20“ (6 l). Kolona byla postupně promyta 12 l deionizované vody a adsorbovaná látka byla vymyta 10% roztokem acetonu ve vodě, vyjádřeno v procentech objemových. Frakce odebrané mezi

12 l a 24 l byly odpařeny, aby byl odstraněn aceton. Odparek byl lyofilizován, čímž bylo získáno 12 g surového práškového produktu.

Výsledný surový práškový produkt byl rozpuštěn v 650 ml destilované vody. Tento roztok pak byl nanesen na kolonu „Diaion CHP-20P“ (1 l). Kolona pak byla promyta 2 l destilované vody a adsorbovaná látka byla postupně vymyta 2 l 20% roztoku methanolu ve vodě, vyjádřeno v procentech objemových, a 4 l 30% roztoku methanolu ve vodě, vyjádřeno v procentech objemových. Frakce 2 l až 4 l 30% roztoku methanolu ve vodě, vyjádřeno v procentech objemových, byly odpařeny, aby byl odstraněn methanol. Odparek byl lyofilizován, čímž bylo získáno 2,8 g prášku.

Surový práškový produkt byl rozpuštěn v 50 ml destilované vody a výsledný roztok byl nanesen na kolonu „Toyoparl HW40F“ (500 ml) a kolona pak byla promývána destilovanou vodou. Frakce byly děleny na 12 ml podíly. Aktivní látka vykazující retenční čas 13,6 minut, podle HPLC analýzy, byla vymyta ve frakcích číslo 40 až číslo 47. Tyto frakce byly odpařeny a lyofilizovány, čímž bylo získáno 841 mg prášku.

Výsledný prášek byl rozpuštěn ve 23 ml vody a podíl 1 ml z tohoto roztoku byl nanesen na HPLC kolonu („Senshu Pak ODS-H-5251“ (20 mm x 250 mm, produkt firmy Senshu Scientific)) promývané vodou obsahující 0,04 % objemových kyseliny trifluoroctové, 4 % objemová acetonitrilu a 10 % objemových methanolu. Kolona pak byla promývána stejnou mobilní fází průtokem 10 ml/min. Byla zjišťována absorpce aktivní látky při 210 nm v ultrafialové oblasti a pík vymývaný při retenčním času 23 minut až 26 minut byl odebrán a tento postup byl zopakován dvacetkrát.

Tyto frakce vymyté mezi 23 minutou až 26 minutou byly odpařeny a lyofilizovány, čímž bylo získáno 421 mg prášku. Výsledný prášek byl rozpuštěn ve 40 ml vody a opět nanesen na stejnou HPLC kolonu, na které byla jako mobilní fáze použita

voda obsahující 0,04 % objemových kyseliny trifluoroctové a 7 % objemových acetonitrilu. Kolona byla promývána průtokem 10 ml/min. Byla zjišťována absorpce aktivní látky při 210 nm v ultrafialové oblasti a pík vymývaný při retenčním času 33 minut až 35 minut byl odebrán, přičemž tento postup byl zopakován čtyřicetkrát. Frakce byly odpařeny a lyofilizovány, čímž bylo získáno 190 mg sloučeniny A-500359 M-2 v čisté formě.

Tato látka má následující fyzikálně chemické vlastnosti.

1) Vzhled látky: bílý prášek.

2) Rozpustnost: rozpustná ve vodě a v methanolu, nerozpustná v normálním hexanu a v chloroformu.

3) Sumární molekulový vzorec: $C_{23}H_{31}N_5O_{12}S$.

4) Molekulová hmotnost: 601 (měřeno hmotnostní spektrometrií FAB).

5) Přesná hmotnost $[M+H]^+$ změřená vysokorozlišovací hmotnostní spektrometrií FAB je následující:

nalezeno: 602,1779

vypočteno: 602,1769

6) Ultrafialové absorpční spektrum: ultrafialové absorpční spektrum měřené ve vodě vykazuje následující maximum absorpce:

244 nm (ϵ 14 000)

7) Optická otáčivost: optická otáčivost měřená ve vodě má následující hodnotu:

$[\alpha]_D^{20}$: $+58^\circ$ ($c = 0,39$ ve vodě)

8) Infračervené absorpční spektrum: infračervené absorpční spektrum měřené v tabletě bromidu draselného (KBr) má následující maxima absorpce:

3390, 2937, 1683, 1510, 1461, 1432, 1411, 1344, 1268, 1206, 1179, 1135, 1071, 1023 cm^{-1} .

9) Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance bylo měřeno v oxidu deuteria se signálem vody 4,75 ppm. Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance je následující:

1,30 (3H,d,J=6,8Hz), 2,63 (2H,m), 2,76 (1H,dd,J=2,9, 14,4Hz), 2,84 (1H,dd,J=8,8, 14,4Hz), 3,28 (3H,s), 3,73 (1H,dd,J=5,0, 6,5Hz), 3,98 (1H,m), 4,19 (1H,ddd,J=1,5, 3,5, 4,4Hz), 4,38 (1H,dd,J=3,2, 5,0Hz), 4,47 (1H,dd,J=2,6, 6,5Hz), 4,50 (1H,dd,2,6, 4,4Hz), 4,73 (1H,d,J=2,6Hz), 5,02 (1H,dd,J=2,9, 8,8Hz), 5,39 (1H,d,J=3,5Hz), 5,75 (1H,d,J=3,2Hz), 5,85 (1H,d,J=8,1Hz), 6,03 (1H,dd,J=1,5, 2,6Hz), 7,74 (1H,d,J=8,1Hz) ppm.

10) Spektrum ^{13}C nukleární magnetické rezonance bylo měřeno v oxidu deuteria s 1,4-dioxanem (67,4 ppm) jako interním standardem. Spektrum ^{13}C nukleární magnetické rezonance je následující:

21,3(q), 30,0(t), 36,3(t), 53,2(d), 55,9(d), 58,6(q), 62,7(d), 65,7(d), 72,7(d), 76,5(d), 78,9(d), 82,4(d), 91,1(d), 100,3(d), 102,7(d), 110,6(d), 141,9(d), 142,3(s), 152,1(s), 162,3(s), 166,9(s), 173,8(s), 174,5(s) ppm.

11) HPLC

Kolona: „Senshu Pak ODS-H-2151“, 6 (průměr) x 150 mm (produkt firmy Senshu Scientific Co., Ltd.)

Rozpouštědlo: 8% roztok acetonitrilu v 0,04% kyselině trifluoroctové ve vodě, vyjádřeno v procentech objemových

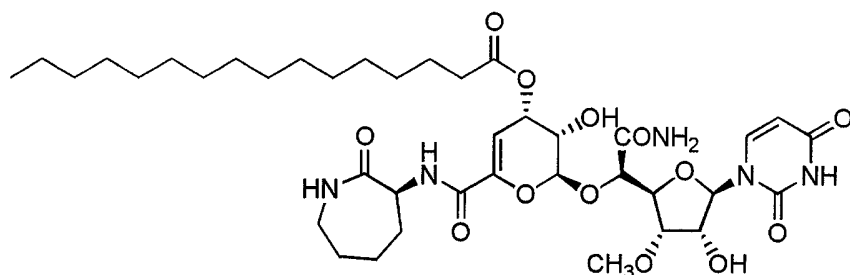
Průtok: 1,5 ml/min

Detekce: 210 nm UV

Retenční čas: 14,4 minut.

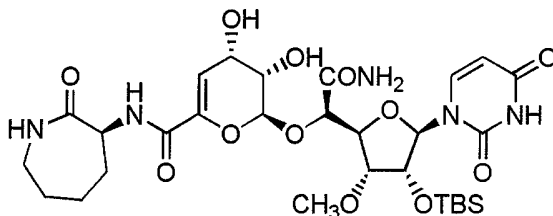
V následujících příkladech Me znamená methyl, TBS znamená *terc*-butyldimethylsilyl, THF znamená tetrahydrofuran, TBAF znamená tetrabutylamonium-fluorid, DMAP znamená 4-(dimethyl-amino)pyridin a WSC znamená hydrochlorid 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimid.

Příklad 8 (ukázková sloučenina číslo 135)



(8-1)

Capuramycin (2 g) byl dvakrát vysušen azeotropickou destilací s pyridinem a rozpuštěn ve 34 ml pyridinu. K výslednému roztoku byl přidán *terc*-butyldimethylsilylchlorid (1,59 g) a vzniklá reakční směs byla míchána za laboratorní teploty. O tři dny později bylo rozpouštědlo oddestilováno za sníženého tlaku. Odparek byl rozpuštěn ve 200 ml ethylacetátu. Výsledný roztok byl promyt 200 ml nasyceného roztoku chloridu sodného a vysušen bezvodým síranem hořečnatým. Odparek získaný oddestilováním rozpouštědla za sníženého tlaku byl nanesen na silikagelovou kolonu (300 g), která byla vymyta mobilní fází gradientem methylenchloridu s methanolem (97 : 3 až 90 : 10, objemově), čímž bylo získáno 474,6 mg následující sloučeniny.



1) Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance bylo měřeno v deuterovaném methanolu s tetramethylsilanem jako vnitřním standardem. Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance je následující:

$\delta = 7,99$ (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), $6,02$ (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), $5,88$ (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), $5,74$ (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), $5,23$ (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), $4,69$ (s, 1H), $4,61$ (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), $4,51$ (d, $J = 11$ Hz, 1H), $4,41$ (t, $J = 4,7$ Hz, 1H), $4,36$ (t, $J = 4,6$ Hz, 1H), $3,90$ (m, 1H), $3,85$ (m, 1H), $3,47$ (s, 3H),

3,30-3,20 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,54-1,28 (m, 2H), 0,86 (s, 9H), 0,05 (s, 6H) ppm.

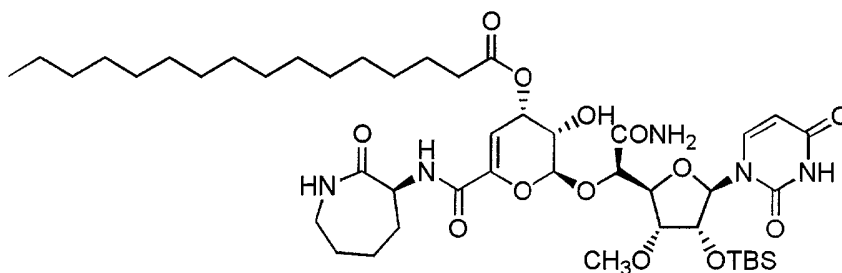
2) Infračervené absorpční spektrum:

Infračervené absorpční spektrum bylo měřeno v tabletě bromidu draselného (KBr) a má následující absorpční maxima:

3368, 2931, 2858, 1687, 1510, 1473, 1463, 1436, 1385, 1334, 1266, 1145, 1101, 1064 cm^{-1} .

(8-2)

Ve 3 ml pyridinu bylo rozpuštěno 100 mg sloučeniny získané v příkladu (8-1) a 2 mg DMAP. K výslednému roztoku bylo přidáno 145 mg anhydridu kyseliny palmitové a výsledná reakční směs byla míchána za laboratorní teploty. Po čtyřiceti minutách bylo rozpouštědlo oddestilováno za sníženého tlaku a odparek byl rozpuštěn ve 20 ml ethylacetátu. Výsledný roztok byl promyt 20 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného ve vodě a vysušen bezvodým síranem hořečnatým. Odparek získaný oddestilováním rozpouštědla za sníženého tlaku byl nanesen na silikagelovou kolonu (14 g), která byla vymyta mobilní fází gradientem methylenchloridu s methanolem (98 : 2 až 95 : 5, objemově), čímž bylo získáno 42,7 mg následující sloučeniny.



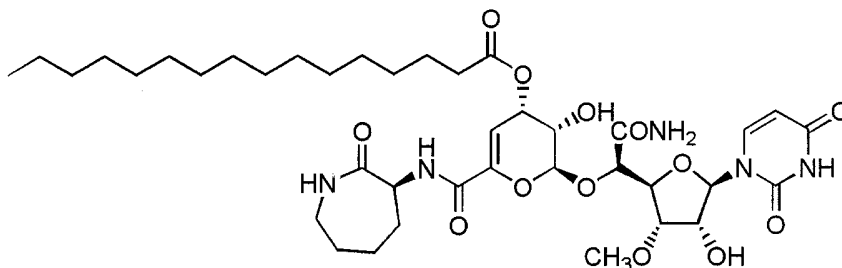
1) Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance bylo měřeno v deuterovaném chloroformu s tetramethylsilanem jako vnitřním standardem. Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance je následující:

δ = 9,17 (široký s, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,47 (široký s, 1H), 6,58 (široký s, 1H), 6,04 (m, 2H), 5,78 (m, 2H), 5,58 (m, 1H), 5,12 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,64 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,50 (m, 2H), 4,06 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,27

(m, 3H), 2,37 (m, 2H), 2,16-1,10 (m, 32H), 0,88 (m, 12H), 0,06 (s, 6H) ppm.

(8-3)

V 53 μ l THF bylo rozpuštěno 41 mg sloučeniny získané v příkladu (8-2). Pak bylo přidáno 53 μ l 1 M roztoku TBAF v THF a výsledná reakční směs byla míchána za laboratorní teploty. Po čtyřech hodinách bylo rozpouštědlo oddestilováno za sníženého tlaku. Odparek byl nanesen na silikagelovou kolonu (6 g), která byla vymyta mobilní fází gradientem methylenchloridu s methanolem (96 : 4 až 94 : 6, objemově), čímž bylo získáno 16,3 mg následující sloučeniny, která je požadovanou sloučeninou příkladu 8.



1) Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance bylo měřeno v deuterovaném methanolu s tetramethylsilanem jako vnitřním standardem. Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance je následující:

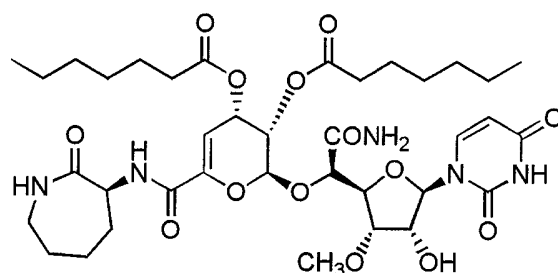
δ = 7,76 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,88 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 5,79 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,72 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,42 (m, 1H), 5,21 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,54-4,46 (m, 2H), 4,17 (m, 2H), 3,71 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,18 (m, 2H), 2,33 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,98-0,79 (m, 35H) ppm.

2) Infračervené absorpční spektrum:

Infračervené absorpční spektrum bylo měřeno v tabletě bromidu draselného (KBr) a má následující absorpční maxima:

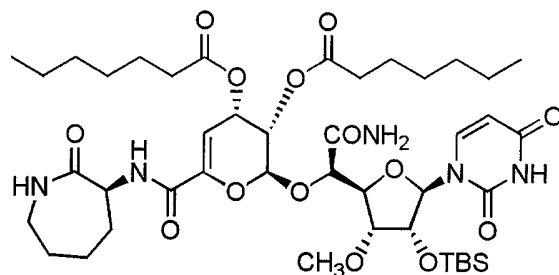
3379, 2925, 2855, 1690, 1507, 1462, 1384, 1334, 1262, 1115 cm^{-1} .

Příklad 9 (ukázková sloučenina číslo 280)



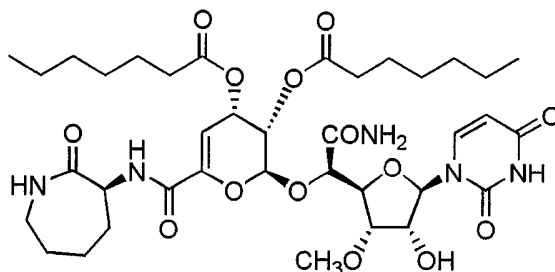
(9-1)

Ve 4,5 ml pyridinu bylo rozpuštěno 150 mg sloučeniny získané v příkladu (8-1), 69 μ l anhydridu kyseliny heptanové a 3 mg DMAP. Výsledný roztok byl ponechán zreagovat stejným způsobem jako v příkladu (8-2), čímž bylo získáno 286 mg následující sloučeniny.



(9-2)

Ve 250 μ l THF bylo rozpuštěno 286 mg sloučeniny získané v příkladu (9-1). Pak bylo přidáno 250 μ l 1 M roztoku TBAF v THF. Výsledná reakční směs byla ponechána zreagovat stejným způsobem jako v příkladu (8-3), čímž bylo získáno 96,3 mg následující sloučeniny, která je požadovanou sloučeninou příkladu 9.



1) Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance bylo měřeno v deuterovaném methanolu s tetramethylsilanem jako vnitřním standardem. Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance je následující:

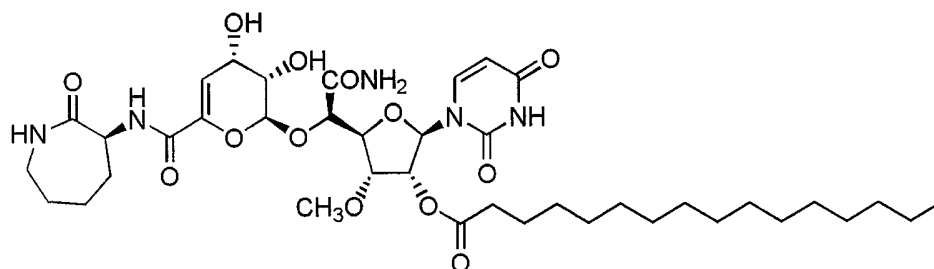
$\delta = 7,76$ (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), $5,88$ (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), $5,79$ (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), $5,72$ (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), $5,42$ (m, 1H), $5,21$ (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), $4,61$ (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), $4,54-4,46$ (m, 2H), $4,17$ (m, 2H), $3,71$ (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), $3,32$ (s, 3H), $3,18$ (m, 2H), $2,33$ (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), $1,98-0,79$ (m, 35H) ppm.

2) Infračervené absorpční spektrum:

Infračervené absorpční spektrum bylo měřeno v tabletě bromidu draselného (KBr) a má následující absorpční maxima:

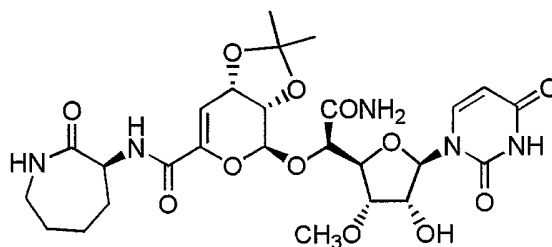
3379 , 2925 , 2855 , 1690 , 1507 , 1462 , 1384 , 1334 , 1262 , 1115 cm^{-1} .

Příklad 10 (ukázková sloučenina číslo 53)



(10-1)

Uvedená sloučenina byla syntetizována postupem podle japonské patentové přihlášky Kokai Hei 5-148293. Konkrétně byl 1 g capuramycinu rozpuštěn ve 175 ml acetonu. K výslednému roztoku bylo přidáno 9,2 ml 2,2-dimethoxypropanu a 253 mg „Amberlyst 15 (H^+)“. Výsledná reakční směs byla míchána za laboratorní teploty. Po dvou dnech byl „Amberlyst 15 (H^+)“ odfiltrován a rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku. Odparek byl rozpuštěn v 7 ml chloroformu a bylo k němu přidáno 30 ml hexanu. Takto vysrážené bílé krystaly byly odfiltrovány a naneseny na silikagelovou kolonu (40 g), která byla vymyta mobilní fází směsí methylenchloridu s methanolem (92 : 8, objemově), čímž bylo získáno 582,7 mg následující sloučeniny.

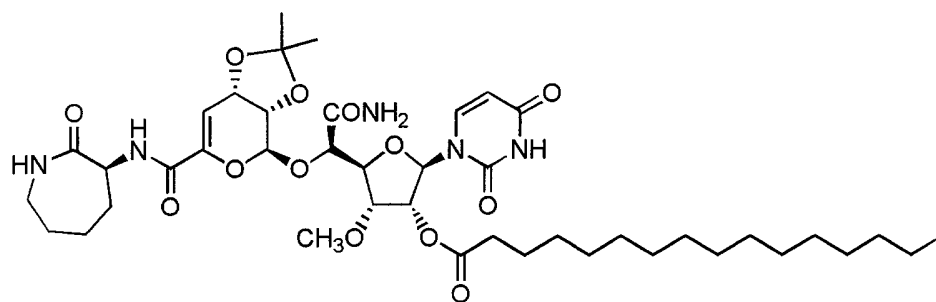


1) Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance bylo měřeno v deuterovaném chloroformu s tetramethylsilanem jako vnitřním standardem. Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance je následující:

$\delta = 9,69$ (široký s, 1H), $7,93$ (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), $7,74$ (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), $7,30$ (široký s, 1H), $7,03$ (m, 1H), $6,34$ (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), $6,12$ (široký s, 1H), $5,92$ (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), $5,73$ (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), $4,82$ (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), $4,74$ (m, 1H), $4,69$ (m, 1H), $4,60$ (m, 1H), $4,53$ (m, 1H), $4,32$ (m, 1H), $4,13$ (t, $J = 6,5$ Hz, 1H), $4,02$ (m, 1H), $3,69$ (m, 1H), $3,50$ (s, 3H), $3,28$ (m, 2H), $2,18-1,70$ (m, 6H), $1,49$ (s, 3H), $1,45$ (s, 3H) ppm.

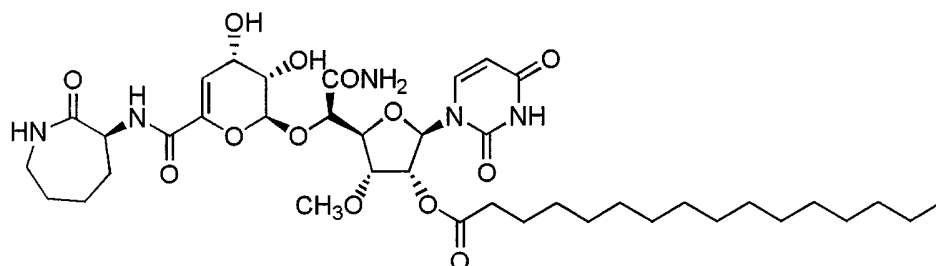
(10-2)

Ve 3 ml pyridinu bylo rozpuštěno 100 mg sloučeniny získané v příkladu (10-1), 243 mg anhydridu kyseliny palmitové a 2 mg DMAP. Výsledný roztok byl míchán za laboratorní teploty. Po jedné hodině byl přidán 1 ml methanolu, čímž byla reakce ukončena. Pak bylo rozpouštědlo oddestilováno za sníženého tlaku. Odparek byl rozpuštěn ve 100 ml ethylacetátu. Po promytí 100 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného ve vodě byl roztok vysušen bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo bylo oddestilováno za sníženého tlaku. Z odparku byl pyridin odstraněn azeotropickou destilací s toluenem, čímž byla získána surová směs obsahující následující sloučeninu. Tato směs byla bez dalšího čištění použita do následující reakce (10-3).



(10-3)

V 10 ml methanolu bylo rozpuštěno celé množství směsi získané v příkladu (10-2). K výslednému roztoku bylo přidáno 100 mg „Amberlyst 15 (H⁺)“ a výsledná reakční směs byla míchána po dobu 47 hodin za laboratorní teploty a po dobu 4 hodin při teplotě 80 °C. Po přefiltrování přes křemelinu bylo rozpouštědlo oddestilováno za sníženého tlaku. Odparek byl nanesen na silikagelovou kolonu (5 g), která byla vymyta mobilní fází gradientem methylenchloridu s methanolem (95 : 5 až 93 : 7, objemově), čímž bylo získáno 84,9 mg následující sloučeniny, která je požadovanou sloučeninou příkladu 10.



1) Spektrum ¹H nukleární magnetické rezonance bylo měřeno v deuterovaném methanolu s tetramethylsilanem jako vnitřním standardem. Spektrum ¹H nukleární magnetické rezonance je následující:

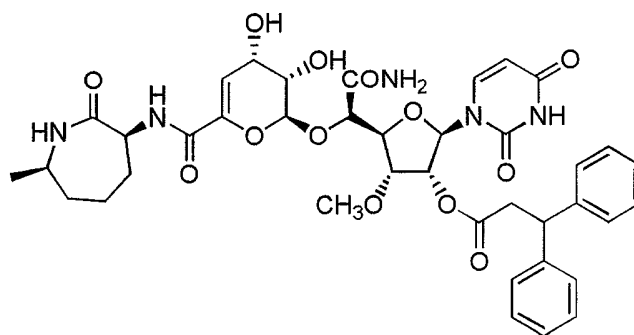
$\delta = 7,94$ (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), $6,01$ (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), $5,98$ (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), $5,72$ (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), $5,42$ (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), $5,24$ (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), $4,68$ (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), $4,55$ (m, 2H), $4,42$ (t, $J = 4,1$ Hz, 1H), $4,05$ (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), $3,98$ (t, $J = 4,7$ Hz, 1H), $3,38$ (s, 3H), $3,25$ (m, 2H), $2,37$ (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), $2,01$ (m, 2H), $1,84$ (m, 2H), $1,63-1,15$ (m, 28H), $0,90$ (t, $J = 6,8$ Hz, 3H) ppm.

2) Infračervené absorpční spektrum:

Infračervené absorpční spektrum bylo měřeno v tabletě bromidu draselného (KBr) a má následující absorpční maxima:

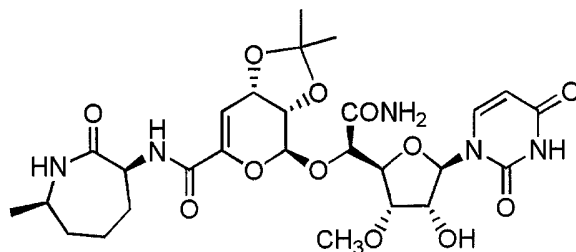
3380, 2925, 1854, 1686, 1509, 1466, 1384, 1334, 1270, 1146, 1112, 1062 cm^{-1} .

Příklad 11 (ukázková sloučenina číslo 21)



(11-1)

V 1,5 l acetonu bylo rozpuštěno 8,5 g A-500359A. K výslednému roztoku bylo přidáno 72,7 ml 2,2-dimethoxypropanu a 2 g „Amberlyst 15 (H^+)“. Výsledná reakční směs byla míchána za laboratorní teploty. Po třech dnech byl „Amberlyst 15 (H^+)“ odfiltrován a rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku. Odparek byl rozpuštěn v 50 ml chloroformu a bylo k němu přidáno 200 ml hexanu. Takto vysrážené bílé krystaly byly odfiltrovány a naneseny na silikagelovou kolonu (400 g), která byla vymyta mobilní fází směsí methylenchloridu s methanolem (91 : 9, objemově), čímž bylo získáno 8,83 g následující sloučeniny.



1) Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance bylo měřeno v deuterovaném chloroformu s tetramethylsilanem jako vnitřním standardem. Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance je následující:

δ = 9,90 (široký s, 1H), 7,93 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,30 (široký s, 1H), 6,63 (m, 1H), 6,33 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 6,14 (široký s, 1H), 5,93 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 5,73 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,70 (m, 2H), 4,61 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,12 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 2,18-1,20 (m, 15H) ppm.

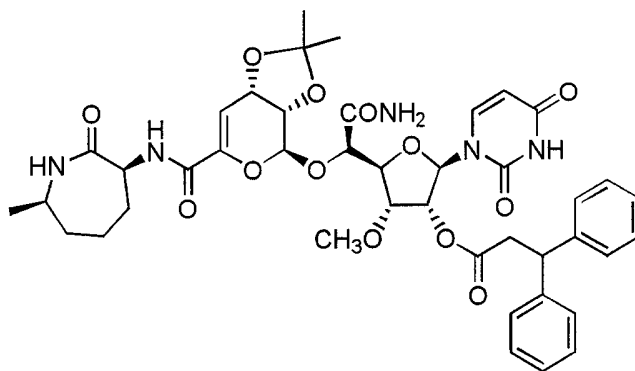
2) Infračervené absorpční spektrum:

Infračervené absorpční spektrum bylo měřeno v tabletě bromidu draselného (KBr) a má následující absorpční maxima:

3389, 2986, 2935, 1692, 1509, 1458, 1432, 1383, 1338, 1269, 1252, 1219, 1167, 1118, 1080, 1064, 1012 cm^{-1} .

(11-2)

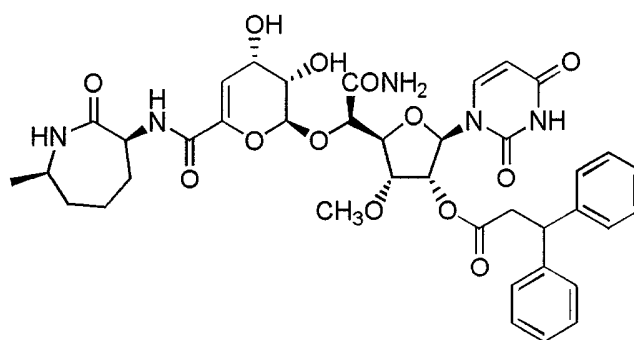
Ve 2 ml THF bylo rozpuštěno 125 mg sloučeniny získané v příkladu (11-1), 68 mg kyseliny 3,3-difenylpropionové, 6 mg DMAP a 58 mg WSC. Po dvou hodinách bylo rozpouštědlo oddestilováno za sníženého tlaku. Odparek byl rozpuštěn ve 20 ml dichlormethanu. Výsledný roztok byl postupně promyt 20 ml roztoku hydrogenuhličitanu sodného ve vodě a 20 ml 0,01 M kyseliny chlorovodíkové a pak byl vysušen bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo bylo oddestilováno za sníženého tlaku, čímž byla získána surová směs obsahující následující sloučeninu. Tato směs byla bez dalšího čištění použita do následující reakce (11-3).



(11-3)

V 5 ml methanolu bylo rozpuštěno celé množství směsi získané v příkladu (11-2). K výslednému roztoku bylo přidáno

120 mg „Amberlyst 15 (H⁺)“ a výsledná reakční směs byla míchána po dobu 3 hodin při teplotě 80 °C. Po přefiltrování přes křemelinu bylo rozpouštědlo oddestilováno za sníženého tlaku. Odparek byl nanesen na silikagelovou kolonu (15 g), která byla vymyta mobilní fází gradientem methylenchloridu s methanolem (94 : 6 až 92 : 8, objemově), čímž bylo získáno 107 mg následující sloučeniny, která je požadovanou sloučeninou příkladu 11.



1) Spektrum ¹H nukleární magnetické rezonance bylo měřeno v deuterovaném methanolu s tetramethylsilanem jako vnitřním standardem. Spektrum ¹H nukleární magnetické rezonance je následující:

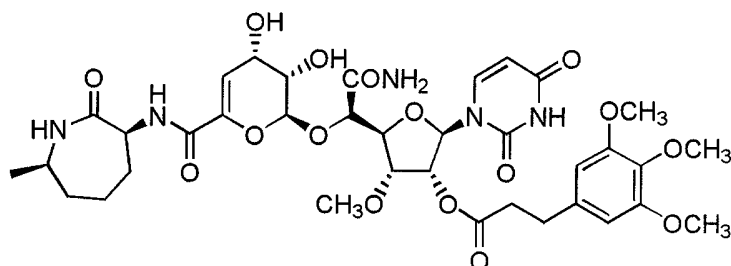
$\delta = 7,77$ (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,24 (m, 8H), 7,14 (m, 2H), 6,00 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 5,90 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 5,65 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 5,27 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 5,20 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 4,65 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 4,50 (m, 3H), 4,38 (t, $J = 4,0$ Hz, 1H), 4,00 (t, $J = 4,6$ Hz, 1H), 3,93 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 3,14 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 2,05-1,75 (m, 4H), 1,48 (m, 1H), 1,25 (m, 1H), 1,22 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H) ppm.

2) Infračervené absorpční spektrum:

Infračervené absorpční spektrum bylo měřeno v tabletě bromidu draselného (KBr) a má následující absorpční maxima:

3380, 2930, 1690, 1510, 1455, 1431, 1384, 1336, 1267, 1149, 1108, 1081, 1062 cm⁻¹.

Příklad 12 (ukázková sloučenina číslo 22)



Reakce byla provedena stejným způsobem jako v příkladu 11 s tím, že bylo použito 125 mg sloučeniny získané v příkladu (11-1) a 72 mg kyseliny 3-(3,4,5-trimethoxyfenyl)propionové, čímž bylo získáno 113,6 mg následující sloučeniny, která je požadovanou sloučeninou příkladu 12.

1) Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance bylo měřeno v deuterovaném methanolu s tetramethylsilanem jako vnitřním standardem. Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance je následující:

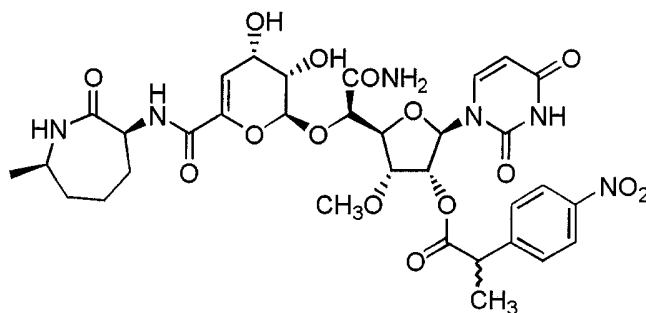
$\delta = 7,92$ (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), $6,53$ (s, 2H), $6,01$ (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), $5,91$ (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), $5,71$ (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), $5,45$ (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), $5,24$ (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), $4,67$ (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), $4,52$ (m, 2H), $4,42$ (t, $J = 4,1$ Hz, 1H), $4,01$ (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), $3,97$ (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), $3,81$ (s, 6H), $3,71$ (s, 3H), $3,57$ (m, 1H), $3,29$ (s, 3H), $2,87$ (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), $2,72$ (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), $2,05$ - $1,75$ (m, 4H), $1,48$ (m, 1H), $1,25$ (m, 1H), $1,21$ (d, $J = 6,6$ Hz, 3H) ppm.

2) Infračervené absorpční spektrum:

Infračervené absorpční spektrum bylo měřeno v tabletě bromidu draselného (KBr) a má následující absorpční maxima:

3388, 2933, 1692, 1591, 1509, 1458, 1424, 1384, 1335, 1268, 1239, 1127 cm^{-1} .

Příklad 13 (ukázková sloučenina číslo 23)



Reakce byla provedena stejným způsobem jako v příkladu 11 s tím, že bylo použito 125 mg sloučeniny získané v příkladu (11-1) a 59 mg kyseliny 2-(4-nitrofenyl)propionové, čímž bylo získáno 121,4 mg následující sloučeniny, která je požadovanou sloučeninou příkladu 13.

1) Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance bylo měřeno v deuterovaném methanolu s tetramethylsilanem jako vnitřním standardem. Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance je následující:

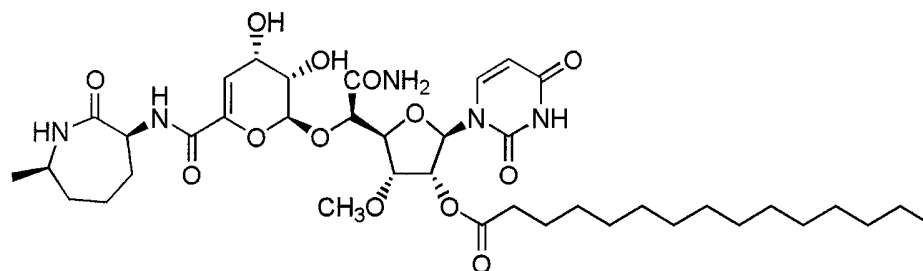
$\delta = 8,22$ (m, 2H), $7,92$ (m, 1H), $7,55$ (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), $5,97$ (m, 2H), $5,72$ (m, 1H), $5,43$ (m, 1H), $5,22$ (m, 1H), $4,68$ - $4,38$ (m, 4H), $4,08$ - $3,90$ (m, 3H), $3,57$ (m, 1H), $3,33$ (m, 1,5H), $3,12$ (s, 1,5H), $2,05$ - $1,75$ (m, 4H), $1,48$ (m, 4H), $1,30$ (m, 1H), $1,22$ (d, $J = 6,6$ Hz, 3H) ppm.

2) Infračervené absorpční spektrum:

Infračervené absorpční spektrum bylo měřeno v tabletě bromidu draselného (KBr) a má následující absorpční maxima:

3383 , 2931 , 1691 , 1606 , 1521 , 1458 , 1431 , 1384 , 1348 , 1269 , 1237 , 1205 , 1151 , 1108 , 1077 , 1020 cm^{-1} .

Příklad 14 (ukázková sloučenina číslo 10)



Reakce byla provedena stejným způsobem jako v příkladu 11 s tím, že bylo použito 125 mg sloučeniny získané v příkladu (11-1), 145 mg kyseliny pentadekanové, 12 mg DMAP a 116 mg WSC, čímž bylo získáno 103,2 mg následující sloučeniny, která je požadovanou sloučeninou příkladu 14.

1) Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance bylo měřeno v deuterovaném methanolu s tetramethylsilanem jako vnitřním standardem. Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance je následující:

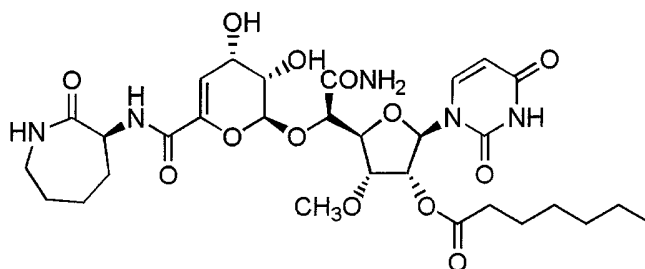
$\delta = 7,95$ (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), $6,01$ (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), $5,97$ (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), $5,72$ (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), $5,44$ (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), $5,24$ (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), $4,68$ (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), $4,55$ (m, 2H), $4,42$ (t, $J = 4,1$ Hz, 1H), $4,06$ (t, $J = 4,7$ Hz, 1H), $3,97$ (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), $3,57$ (m, 1H), $3,38$ (s, 3H), $2,37$ (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), $2,05$ - $1,75$ (m, 4H), $1,63$ - $1,15$ (m, 29H), $0,90$ (t, $J = 6,8$ Hz, 3H) ppm.

2) Infračervené absorpční spektrum:

Infračervené absorpční spektrum bylo měřeno v tabletě bromidu draselného (KBr) a má následující absorpční maxima:

3391 , 2925 , 2854 , 1686 , 1510 , 1460 , 1430 , 1384 , 1337 , 1270 , 1235 , 1146 , 1109 , 1061 , 1021 , 978 cm^{-1} .

Příklad 15 (ukázková sloučenina číslo 46)



Reakce byla provedena stejným způsobem jako v příkladu 10 s tím, že bylo použito 100 mg sloučeniny získané v příkladu (10-1) a 129 μl anhydridu kyseliny heptanové, čímž bylo získáno 63,7 mg uvedené sloučeniny, která je požadovanou sloučeninou příkladu 15.

1) Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance bylo měřeno v deuterovaném methanolu s tetramethylsilanem jako vnitřním standardem. Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance je následující:

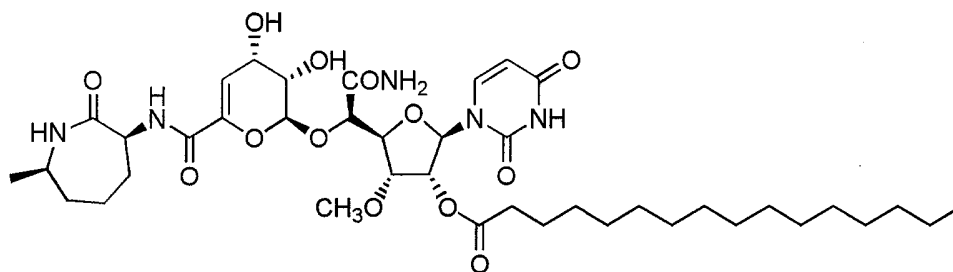
$\delta = 7,94$ (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), $6,01$ (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), $5,97$ (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), $5,72$ (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), $5,42$ (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), $5,24$ (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), $4,68$ (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), $4,55$ (m, 2H), $4,42$ (t, $J = 4,2$ Hz, 1H), $4,04$ (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), $3,98$ (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), $3,37$ (s, 3H), $3,25$ (m, 2H), $2,37$ (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), $2,00$ (m, 2H), $1,83$ (m, 2H), $1,63$ - $1,25$ (m, 10H), $0,90$ (t, $J = 6,8$ Hz, 3H) ppm.

2) Infračervené absorpční spektrum:

Infračervené absorpční spektrum bylo měřeno v tabletě bromidu draselného (KBr) a má následující absorpční maxima:

3382 , 2930 , 2858 , 1687 , 1510 , 1462 , 1384 , 1334 , 1269 , 1236 , 1156 , 1109 , 1062 cm^{-1} .

Příklad 16 (ukázková sloučenina číslo 11)



Reakce byla provedena stejným způsobem jako v příkladu 10 s tím, že bylo použito 100 mg sloučeniny získané v příkladu (11-1), 158 mg anhydridu kyseliny palmitové a 2 ml DMAP, čímž bylo získáno 93,4 mg uvedené sloučeniny, která je požadovanou sloučeninou příkladu 16.

1) Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance bylo měřeno v deuterovaném methanolu s tetramethylsilanem jako vnitřním standardem. Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance je následující:

$\delta = 7,95$ (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), $6,01$ (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), $5,98$ (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), $5,72$ (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), $5,44$ (t,

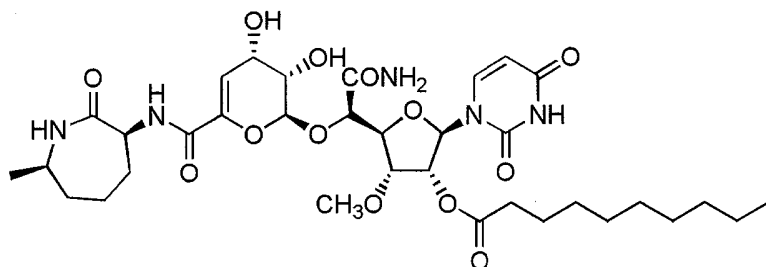
$J = 4,9$ Hz, 1H), 5,24 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,68 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 4,55 (m, 2H), 4,41 (t, $J = 4,2$ Hz, 1H), 4,06 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 3,97 (t, $J = 4,7$ Hz, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,37 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,05-1,75 (m, 4H), 1,63-1,20 (m, 31H), 0,90 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H) ppm.

2) Infračervené absorpční spektrum:

Infračervené absorpční spektrum bylo měřeno v tabletě bromidu draselného (KBr) a má následující absorpční maxima:

3390, 2925, 2854, 1744, 1689, 1509, 1459, 1432, 1384, 1337, 1269, 1235, 1147, 1111, 1062, 1021 cm^{-1} .

Příklad 17 (ukázková sloučenina číslo 7)



Reakce byla provedena stejným způsobem jako v příkladu 10 s tím, že bylo použito 100 mg sloučeniny získané v příkladu (11-1) a 177 μl anhydridu kyseliny dekanové, čímž bylo získáno 62,2 mg uvedené sloučeniny, která je požadovanou sloučeninou příkladu 17.

1) Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance bylo měřeno v deuterovaném methanolu s tetramethylsilanem jako vnitřním standardem. Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance je následující:

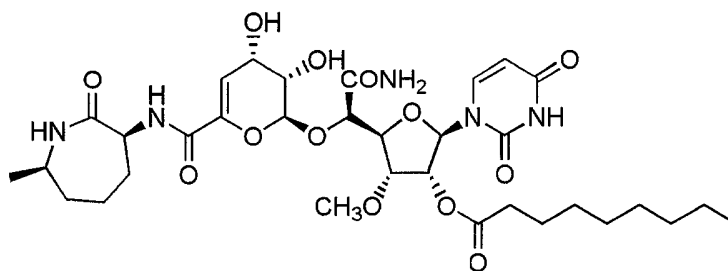
$\delta = 7,95$ (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,01 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 5,97 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 5,72 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 5,44 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 5,24 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 4,68 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 4,55 (m, 2H), 4,41 (t, $J = 4,1$ Hz, 1H), 4,06 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 3,97 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,37 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,05-1,75 (m, 4H), 1,63-1,20 (m, 19H), 0,90 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H) ppm.

2) Infračervené absorpční spektrum:

Infračervené absorpční spektrum bylo měřeno v tabletě bromidu draselného (KBr) a má následující absorpční maxima:

3390, 2927, 2855, 1689, 1510, 1459, 1430, 1384, 1336, 1269, 1151, 1109, 1062, 1022 cm^{-1} .

Příklad 18 (ukázková sloučenina číslo 6)



Reakce byla provedena stejným způsobem jako v příkladu 10 s tím, že bylo použito 100 mg sloučeniny získané v příkladu (11-1) a 160 μl anhydridu kyseliny pelargonové, čímž bylo získáno 59,9 mg uvedené sloučeniny.

1) Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance bylo měřeno v deuterovaném methanolu s tetramethylsilanem jako vnitřním standardem. Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance je následující:

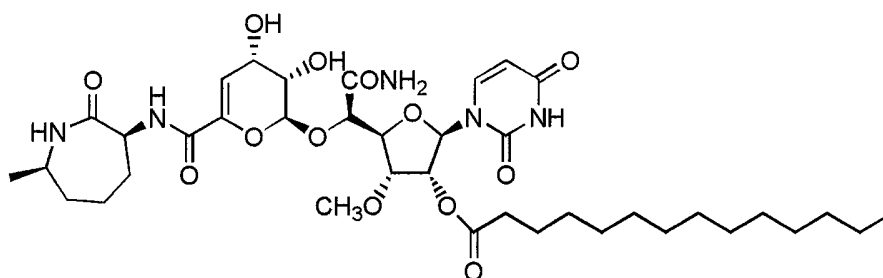
$\delta = 7,95$ (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), $6,01$ (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), $5,97$ (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), $5,72$ (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), $5,44$ (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), $5,24$ (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), $4,68$ (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), $4,55$ (m, 2H), $4,42$ (t, $J = 4,1$ Hz, 1H), $4,06$ (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), $3,97$ (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), $3,58$ (m, 1H), $3,38$ (s, 3H), $2,37$ (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), $2,05$ - $1,75$ (m, 4H), $1,63$ - $1,20$ (m, 17H), $0,90$ (t, $J = 6,6$ Hz, 3H) ppm.

2) Infračervené absorpční spektrum:

Infračervené absorpční spektrum bylo měřeno v tabletě bromidu draselného (KBr) a má následující absorpční maxima:

3389, 2928, 2856, 1688, 1510, 1459, 1384, 1336, 1269, 1153, 1108, 1061, 1023 cm^{-1} .

Příklad 19 (ukázková sloučenina číslo 9)



Reakce byla provedena stejným způsobem jako v příkladu 10 s tím, že bylo použito 100 mg sloučeniny získané v příkladu (11-1) a 105 mg anhydridu kyseliny myristové, čímž bylo získáno 81,6 mg uvedené sloučeniny.

1) Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance bylo měřeno v deuterovaném methanolu s tetramethylsilanem jako vnitřním standardem. Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance je následující:

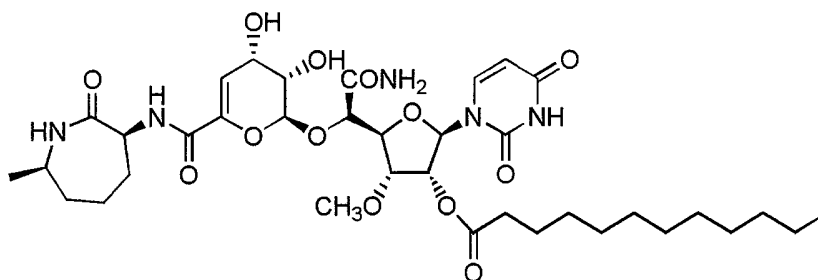
$\delta = 7,95$ (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), $6,01$ (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), $5,97$ (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), $5,72$ (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), $5,44$ (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), $5,24$ (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), $4,68$ (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), $4,55$ (m, 2H), $4,42$ (t, $J = 4,1$ Hz, 1H), $4,06$ (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), $3,97$ (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), $3,58$ (m, 1H), $3,38$ (s, 3H), $2,37$ (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), $2,05$ - $1,75$ (m, 4H), $1,63$ - $1,20$ (m, 27H), $0,90$ (t, $J = 6,6$ Hz, 3H) ppm.

2) Infračervené absorpční spektrum:

Infračervené absorpční spektrum bylo měřeno v tabletě bromidu draselného (KBr) a má následující absorpční maxima:

3389 , 2925 , 2854 , 1689 , 1509 , 1459 , 1384 , 1337 , 1269 , 1148 , 1110 , 1062 , 1022 cm^{-1} .

Příklad 20 (ukázková sloučenina číslo 8)



Reakce byla provedena stejným způsobem jako v příkladu 10 s tím, že bylo použito 100 mg sloučeniny získané v příkladu (11-1) a 91 mg anhydridu kyseliny laurové, čímž bylo získáno 69,7 mg uvedené sloučeniny.

1) Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance bylo měřeno v deuterovaném methanolu s tetramethylsilanem jako vnitřním standardem. Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance je následující:

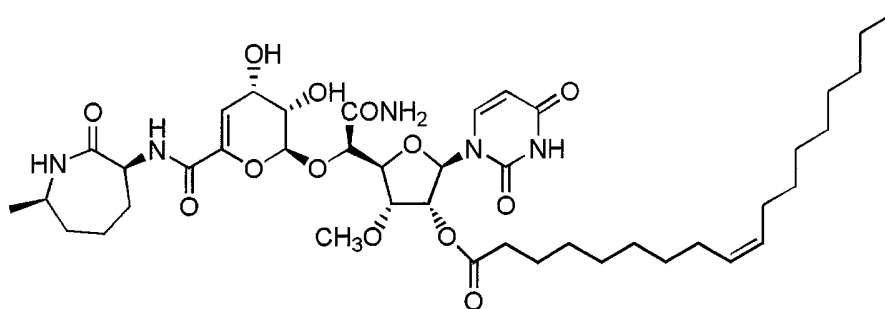
$\delta = 7,95$ (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), $6,01$ (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), $5,97$ (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), $5,72$ (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), $5,44$ (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), $5,24$ (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), $4,69$ (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), $4,55$ (m, 2H), $4,42$ (t, $J = 4,1$ Hz, 1H), $4,07$ (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), $3,97$ (t, $J = 4,7$ Hz, 1H), $3,58$ (m, 1H), $3,38$ (s, 3H), $2,37$ (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), $2,05$ - $1,75$ (m, 4H), $1,63$ - $1,20$ (m, 23H), $0,90$ (t, $J = 7,0$ Hz, 3H) ppm.

2) Infračervené absorpční spektrum:

Infračervené absorpční spektrum bylo měřeno v tabletě bromidu draselného (KBr) a má následující absorpční maxima:

3389 , 2926 , 2855 , 1689 , 1509 , 1459 , 1384 , 1336 , 1269 , 1149 , 1110 , 1062 , 1022 cm^{-1} .

Příklad 21 (ukázková sloučenina číslo 16)



Reakce byla provedena stejným způsobem jako v příkladu 11 s tím, že bylo použito 100 mg sloučeniny získané v příkladu (11-1) a 92,2 ml kyseliny olejové, čímž bylo získáno 70,9 mg uvedené sloučeniny.

1) Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance bylo měřeno v deuterovaném methanolu s tetramethylsilanem jako vnitřním

standardem. Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance je následující:

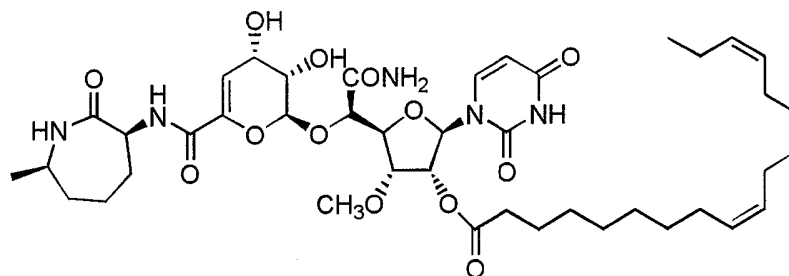
$\delta = 7,95$ (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), $6,01$ (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), $5,97$ (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), $5,72$ (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), $5,44$ (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), $5,34$ (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), $5,24$ (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), $4,68$ (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), $4,55$ (m, 2H), $4,42$ (t, $J = 4,1$ Hz, 1H), $4,07$ (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), $3,97$ (t, $J = 4,7$ Hz, 1H), $3,58$ (m, 1H), $3,38$ (s, 3H), $2,37$ (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), $2,05$ - $1,75$ (m, 8H), $1,60$ (m, 2H), $1,49$ (m, 1H), $1,33$ (m, 21H), $1,22$ (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), $0,89$ (t, $J = 7,0$ Hz, 3H) ppm.

2) Infračervené absorpční spektrum:

Infračervené absorpční spektrum bylo měřeno v tabletě bromidu draselného (KBr) a má následující absorpční maxima:

3391 , 2926 , 2855 , 1688 , 1509 , 1459 , 1431 , 1384 , 1336 , 1269 , 1145 , 1109 , 1061 , 1022 cm^{-1} .

Příklad 22 (ukázková sloučenina číslo 18)



Reakce byla provedena stejným způsobem jako v příkladu 10 s tím, že bylo použito 100 mg sloučeniny získané v příkladu (11-1) a 259 mg anhydridu kyseliny olejové, čímž bylo získáno 65 mg uvedené sloučeniny.

1) Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance bylo měřeno v deuterovaném methanolu s tetramethylsilanem jako vnitřním standardem. Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance je následující:

$\delta = 7,95$ (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), $6,01$ (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), $5,97$ (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), $5,72$ (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), $5,45$ (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), $5,34$ (m, 6H), $5,24$ (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), $4,68$

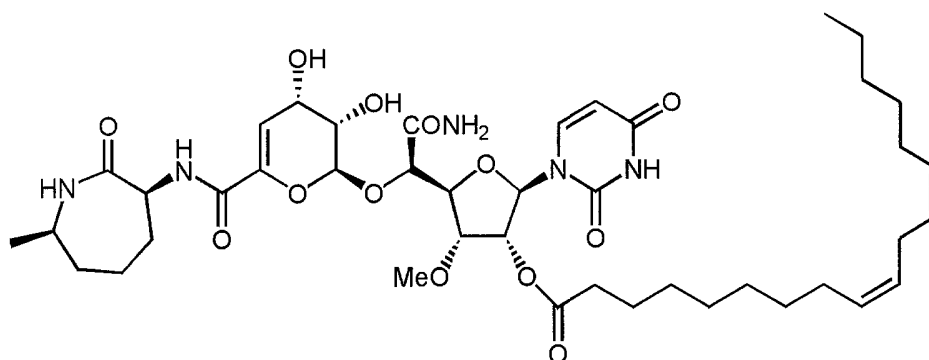
(d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 4,55 (m, 2H), 4,41 (t, $J = 4,2$ Hz, 1H), 4,07 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 3,97 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,81 (t, $J = 5,9$ Hz, 4H), 2,38 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,10-1,75 (m, 8H), 1,60 (m, 2H), 1,49 (m, 1H), 1,32 (m, 9H), 1,22 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 0,97 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H) ppm.

2) Infračervené absorpční spektrum:

Infračervené absorpční spektrum bylo měřeno v tabletě bromidu draselného (KBr) a má následující absorpční maxima:

3389, 3011, 2928, 2855, 1688, 1509, 1459, 1430, 1385, 1337, 1269, 1144, 1108, 1061, 1022 cm^{-1} .

Příklad 23 (ukázková sloučenina číslo 17)



Reakce byla provedena stejným způsobem jako v příkladu 10 s tím, že bylo použito 150 mg sloučeniny získané v příkladu (11-1) a 326 mg anhydridu kyseliny linoleové, čímž bylo získáno 80,5 mg uvedené sloučeniny.

1) Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance bylo měřeno v deuterovaném methanolu s tetramethylsilanem jako vnitřním standardem. Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance je následující:

$\delta = 7,95$ (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,01 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 5,97 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 5,72 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 5,45 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 5,35 (m, 4H), 5,24 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,68 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 4,55 (m, 2H), 4,41 (t, $J = 4,2$ Hz, 1H), 4,07 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 3,97 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,77 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,38 (t, $J =$

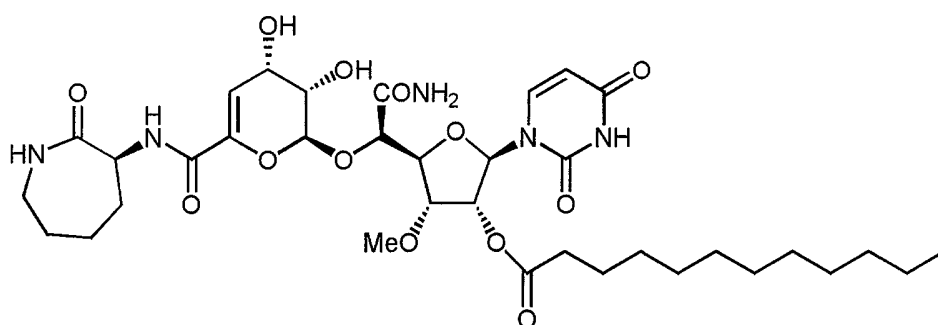
7,3 Hz, 2H), 2,10-1,75 (m, 8H), 1,60 (m, 2H), 1,49 (m, 1H), 1,32 (m, 15H), 1,22 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 0,97 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H) ppm.

2) Infračervené absorpční spektrum:

Infračervené absorpční spektrum bylo měřeno v tabletě bromidu draselného (KBr) a má následující absorpční maxima:

3388, 3009, 2928, 2856, 1687, 1510, 1459, 1430, 1384, 1337, 1270, 1144, 1108, 1061, 1021 cm^{-1} .

Příklad 24 (ukázková sloučenina číslo 50)



Reakce byla provedena stejným způsobem jako v příkladu 10 s tím, že bylo použito 100 mg sloučeniny získané v příkladu (10-1) a 125,5 mg anhydridu kyseliny laurové, čímž bylo získáno 78,3 mg uvedené sloučeniny.

1) Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance bylo měřeno v deuterovaném methanolu s tetramethylsilanem jako vnitřním standardem. Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance je následující:

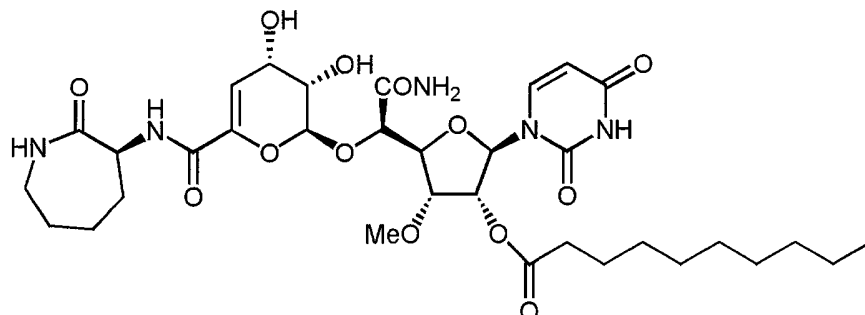
$\delta = 7,95$ (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), $6,01$ (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), $5,97$ (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), $5,72$ (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), $5,42$ (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), $5,24$ (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), $4,68$ (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), $4,55$ (m, 2H), $4,42$ (t, $J = 4,1$ Hz, 1H), $4,04$ (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), $3,98$ (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), $3,37$ (s, 3H), $3,25$ (m, 2H), $2,37$ (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), $2,00$ (m, 2H), $1,84$ (m, 2H), $1,64-1,25$ (m, 20H), $0,90$ (t, $J = 6,8$ Hz, 3H) ppm.

2) Infračervené absorpční spektrum:

Infračervené absorpční spektrum bylo měřeno v tabletě bromidu draselného (KBr) a má následující absorpční maxima:

3381, 2926, 2855, 1689, 1509, 1462, 1436, 1383, 1333, 1269, 1149, 1111, 1063 cm^{-1} .

Příklad 25 (ukázková sloučenina číslo 49)



Reakce byla provedena stejným způsobem jako v příkladu 10 s tím, že bylo použito 150 mg sloučeniny získané v příkladu (10-1) a 181 μl anhydridu kyseliny dekanové, čímž bylo získáno 124,3 mg uvedené sloučeniny.

1) Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance bylo měřeno v deuterovaném methanolu s tetramethylsilanem jako vnitřním standardem. Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance je následující:

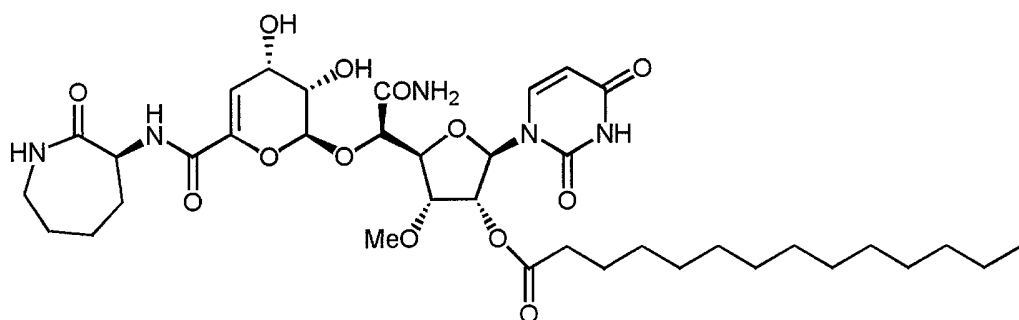
$\delta = 7,94$ (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), $6,01$ (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), $5,97$ (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), $5,72$ (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), $5,42$ (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), $5,24$ (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), $4,68$ (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), $4,55$ (m, 2H), $4,42$ (t, $J = 4,2$ Hz, 1H), $4,04$ (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), $3,98$ (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), $3,37$ (s, 3H), $3,25$ (m, 2H), $2,37$ (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), $2,00$ (m, 2H), $1,84$ (m, 2H), $1,64$ - $1,25$ (m, 16H), $0,90$ (t, $J = 6,8$ Hz, 3H) ppm.

2) Infračervené absorpční spektrum:

Infračervené absorpční spektrum bylo měřeno v tabletě bromidu draselného (KBr) a má následující absorpční maxima:

3378, 2927, 2856, 1689, 1509, 1462, 1436, 1383, 1333, 1270, 1151, 1111, 1063 cm^{-1} .

Příklad 26 (ukázková sloučenina číslo 51)



Reakce byla provedena stejným způsobem jako v příkladu 10 s tím, že bylo použito 100 mg sloučeniny získané v příkladu (10-1) a 181 mg anhydridu kyseliny myristové, čímž bylo získáno 67,5 mg uvedené sloučeniny.

1) Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance bylo měřeno v deuterovaném methanolu s tetramethylsilanem jako vnitřním standardem. Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance je následující:

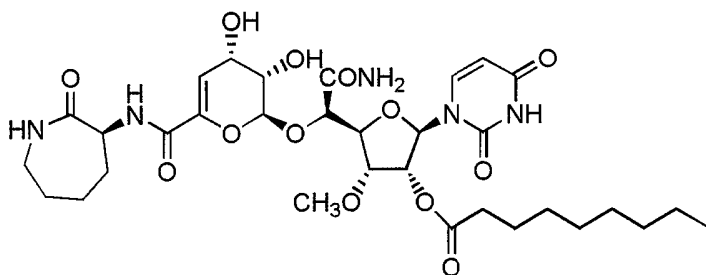
$\delta = 7,94$ (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), $6,01$ (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), $5,97$ (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), $5,72$ (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), $5,42$ (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), $5,24$ (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), $4,68$ (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), $4,55$ (m, 2H), $4,42$ (t, $J = 4,1$ Hz, 1H), $4,04$ (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), $3,98$ (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), $3,37$ (s, 3H), $3,25$ (m, 2H), $2,37$ (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), $2,00$ (m, 2H), $1,84$ (m, 2H), $1,64$ - $1,25$ (m, 24H), $0,90$ (t, $J = 6,8$ Hz, 3H) ppm.

2) Infračervené absorpční spektrum:

Infračervené absorpční spektrum bylo měřeno v tabletě bromidu draselného (KBr) a má následující absorpční maxima:

3378 , 2926 , 2855 , 1689 , 1509 , 1464 , 1435 , 1383 , 1333 , 1269 , 1147 , 1111 , 1063 cm^{-1} .

Příklad 27 (ukázková sloučenina číslo 48)



Reakce byla provedena stejným způsobem jako v příkladu 10 s tím, že bylo použito 150 mg sloučeniny získané v příkladu (10-1) a 163 μ l anhydridu kyseliny pelargonové, čímž bylo získáno 93,5 mg uvedené sloučeniny.

1) Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance bylo měřeno v deuterovaném methanolu s tetramethylsilanem jako vnitřním standardem. Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance je následující:

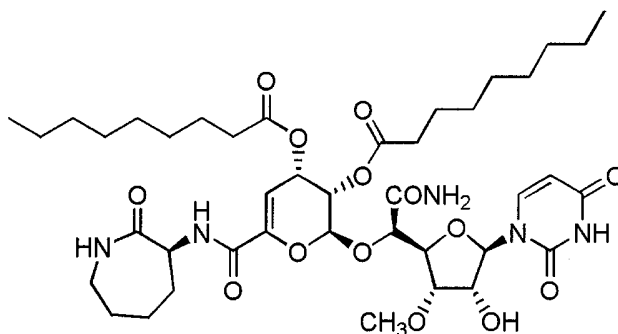
$\delta = 7,94$ (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), $6,01$ (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), $5,97$ (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), $5,72$ (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), $5,42$ (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), $5,24$ (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), $4,68$ (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), $4,55$ (m, 2H), $4,42$ (t, $J = 4,2$ Hz, 1H), $4,04$ (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), $3,98$ (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), $3,37$ (s, 3H), $3,25$ (m, 2H), $2,37$ (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), $2,00$ (m, 2H), $1,84$ (m, 2H), $1,64$ - $1,25$ (m, 14H), $0,90$ (t, $J = 6,8$ Hz, 3H) ppm.

2) Infračervené absorpční spektrum:

Infračervené absorpční spektrum bylo měřeno v tabletě bromidu draselného (KBr) a má následující absorpční maxima:

3376 , 2927 , 2856 , 1690 , 1509 , 1461 , 1436 , 1379 , 1334 , 1264 , 1150 , 1108 , 1064 cm^{-1} .

Příklad 28 (ukázková sloučenina číslo 282)



Reakce byla provedena stejným způsobem jako v příkladu 9 s tím, že bylo použito 243 mg sloučeniny získané v příkladu (8-1) a 130 μ l anhydridu kyseliny pelargonové, čímž bylo získáno 145,5 mg uvedené sloučeniny.

1) Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance bylo měřeno v deuterovaném methanolu s tetramethylsilanem jako vnitřním standardem. Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance je následující:

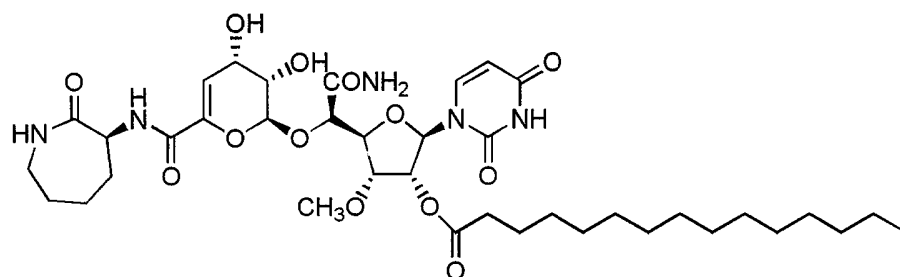
$\delta = 7,72$ (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), $5,99$ (t, $J = 2,5$ Hz, 1H), $5,88$ (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), $5,81$ (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), $5,72$ (m, 1H), $5,64$ (m, 1H), $5,45$ (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), $4,68$ (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), $4,58$ (dd, $J = 1,0$ a $10,9$ Hz, 1H), $4,46$ (dd, $J = 2,2$ a $5,2$ Hz, 1H), $4,18$ (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), $3,65$ (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), $3,34$ (s, 3H), $3,25$ (m, 2H), $2,37$ (m, 4H), $2,03$ (m, 2H), $1,85$ (m, 2H), $1,62$ (m, 5H), $1,32$ (m, 21H), $0,90$ (m, 6H) ppm.

2) Infračervené absorpční spektrum:

Infračervené absorpční spektrum bylo měřeno v tabletě bromidu draselného (KBr) a má následující absorpční maxima:

3369, 2927, 2856, 1749, 1693, 1508, 1461, 1380, 1335, 1270, 1258, 1143, 1115, 1067 cm^{-1} .

Příklad 29 (ukázková sloučenina číslo 52)



Reakce byla provedena stejným způsobem jako v příkladu 11 s tím, že bylo použito 153,7 mg sloučeniny získané v příkladu (10-1) a 122,2 mg kyseliny pentadekanové, čímž bylo získáno 102,8 mg uvedené sloučeniny.

1) Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance bylo měřeno v deuterovaném methanolu s tetramethylsilanem jako vnitřním standardem. Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance je následující:

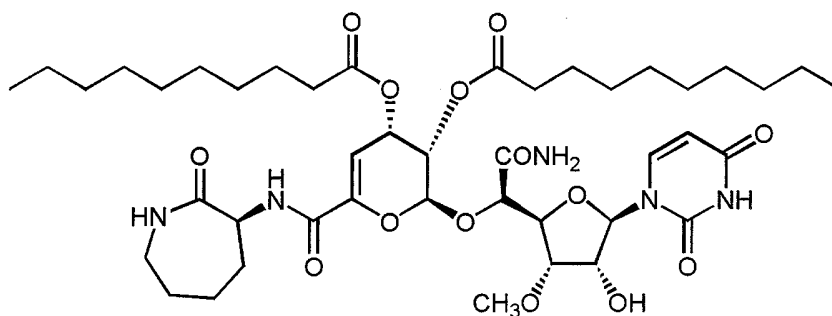
$\delta = 7,94$ (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), $6,01$ (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), $5,97$ (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), $5,72$ (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), $5,42$ (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), $5,24$ (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), $4,68$ (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), $4,55$ (m, 2H), $4,42$ (t, $J = 4,1$ Hz, 1H), $4,04$ (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), $3,98$ (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), $3,37$ (s, 3H), $3,25$ (m, 2H), $2,37$ (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), $2,00$ (m, 2H), $1,84$ (m, 2H), $1,64$ - $1,25$ (m, 26H), $0,90$ (t, $J = 6,8$ Hz, 3H) ppm.

2) Infračervené absorpční spektrum:

Infračervené absorpční spektrum bylo měřeno v tabletě bromidu draselného (KBr) a má následující absorpční maxima:

3383, 2925, 2854, 1688, 1509, 1465, 1436, 1384, 1334, 1270, 1147, 1112, 1063 cm^{-1} .

Příklad 30 (ukázková sloučenina číslo 283)



Reakce byla provedena stejným způsobem jako v příkladu 9 s tím, že místo anhydridu kyseliny heptanové byl použit anhydrid kyseliny dekanové, čímž bylo získáno 40,6 mg uvedené sloučeniny.

1) Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance bylo měřeno v deuterovaném methanolu s tetramethylsilanem jako vnitřním standardem. Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance je následující:

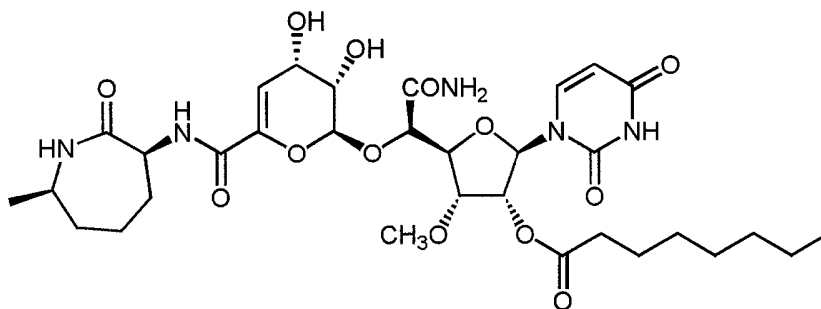
$\delta = 7,72$ (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), $5,99$ (m, 1H), $5,87$ (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), $5,81$ (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), $5,72$ (m, 1H), $5,64$ (m, 1H), $5,45$ (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), $4,68$ (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), $4,57$ (m, 1H), $4,46$ (dd, $J = 2,1$ a $5,4$ Hz, 1H), $4,18$ (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), $3,65$ (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), $3,33$ (s, 3H), $3,25$ (m, 2H), $2,36$ (m, 4H), $2,02$ (m, 2H), $1,85$ (m, 2H), $1,70$ - $1,25$ (m, 30H), $0,90$ (t, $J = 6,3$ Hz, 6H) ppm.

2) Infračervené absorpční spektrum:

Infračervené absorpční spektrum bylo měřeno v tabletě bromidu draselného (KBr) a má následující absorpční maxima:

3375 , 2926 , 2854 , 1747 , 1691 , 1507 , 1463 , 1380 , 1334 , 1267 , 1247 , 1142 , 1115 , 1066 cm^{-1} .

Příklad 31 (ukázková sloučenina číslo 5)



Reakce byla provedena stejným způsobem jako v příkladu 10 s tím, že bylo použito 187 mg sloučeniny získané v příkladu (11-1) a 267 μ l anhydridu kyseliny oktanové, čímž bylo získáno 115 mg uvedené sloučeniny.

1) Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance bylo měřeno v deuterovaném methanolu s tetramethylsilanem jako vnitřním standardem. Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance je následující:

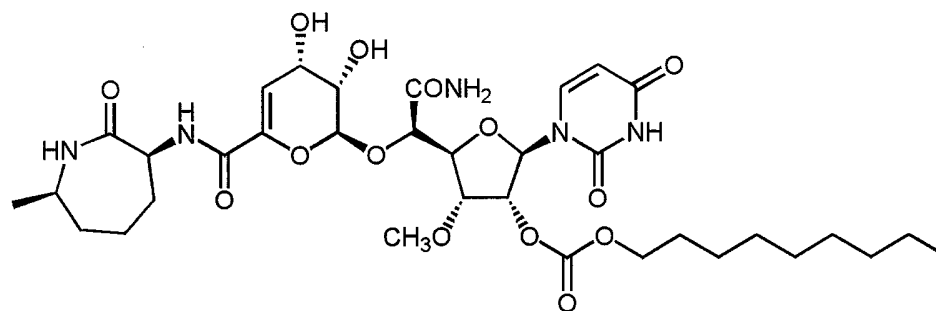
$\delta = 7,95$ (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), $6,01$ (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), $5,97$ (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), $5,72$ (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), $5,44$ (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), $5,23$ (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), $4,68$ (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), $4,56$ (m, 1H), $4,52$ (m, 1H), $4,42$ (t, $J = 4,1$ Hz, 1H), $4,06$ (t, $J = 4,7$ Hz, 1H), $3,97$ (t, $J = 5,1$ Hz, 1H), $3,57$ (m, 1H), $3,38$ (s, 3H), $2,37$ (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), $2,05$ - $1,75$ (m, 4H), $1,60$ (m, 2H), $1,48$ (m, 1H), $1,32$ (m, 9H), $1,21$ (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), $0,90$ (t, $J = 6,6$ Hz, 3H) ppm.

2) Infračervené absorpční spektrum:

Infračervené absorpční spektrum bylo měřeno v tabletě bromidu draselného (KBr) a má následující absorpční maxima:

3399, 2930, 2857, 1686, 1511, 1459, 1430, 1385, 1335, 1268, 1231, 1152, 1107, 1061, 1022 cm^{-1} .

Příklad 32 (ukázková sloučenina číslo 540)



Ve 3 ml pyridinu bylo rozpuštěno 125 mg sloučeniny získané v příkladu (11-1), 170 μ l nonylchloroformiátu, 147 mg dimethylaminopyridinu a 3 mg 4-pyridylpyridinu. Výsledný roztok byl míchán za laboratorní teploty. Po třech hodinách bylo rozpouštědlo oddestilováno za sníženého tlaku. Odparek byl pak rozpuštěn v 60 ml ethylacetátu. Po promytí 60 ml nasyceného roztoku NaHCO_3 ve vodě a 60 ml nasyceného roztoku chloridu sodného byl roztok vysušen bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo bylo oddestilováno za sníženého tlaku a odparek pak byl rozpuštěn ve 4 ml methanolu. K výslednému roztoku bylo přidáno 200 mg „Amberlyst 15“ a vše bylo zahříváno k varu pod zpětným chladičem. Po třech hodinách byly nerozpustné podíly odfiltrovány a rozpouštědlo bylo oddestilováno za sníženého tlaku. Odparek byl nanesen na silikagelovou kolonu (8 g), která byla vymyta mobilní fází 5% methanolem v methylenchloridu (vyjádřeno v procentech objemových), čímž bylo získáno 108 mg požadované sloučeniny.

1) Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance bylo měřeno v deuterovaném methanolu s tetramethylsilanem jako vnitřním standardem. Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance je následující:

$\delta = 7,94$ (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), $6,01$ (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), $5,98$ (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), $5,71$ (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), $5,32$ (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), $5,23$ (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), $4,68$ (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), $4,56$ (m, 1H), $4,52$ (m, 1H), $4,41$ (t, $J = 4,2$ Hz, 1H), $4,13$ (m, 3H), $3,97$ (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), $3,57$ (m, 1H), $3,40$ (s, 3H), $2,05$ – $1,75$ (m, 4H), $1,65$ (m, 2H), $1,48$ (m, 1H),

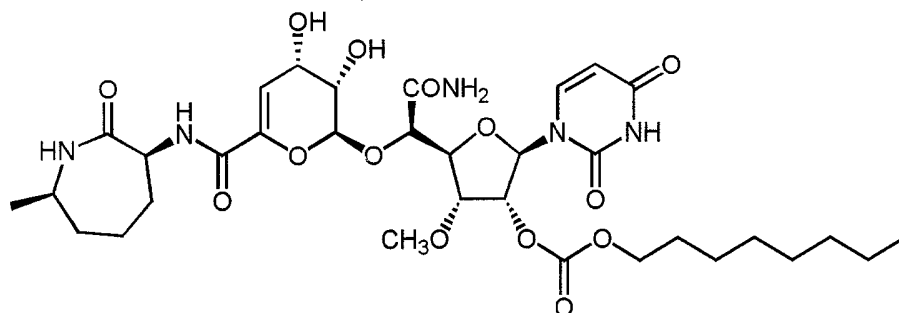
1,32 (m, 13H), 1,22 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 0,90 (t, $J = 6,6$ Hz, 3H) ppm.

2) Infračervené absorpční spektrum:

Infračervené absorpční spektrum bylo měřeno v tabletě bromidu draselného (KBr) a má následující absorpční maxima:

3385, 2929, 2855, 1753, 1691, 1510, 1458, 1431, 1393, 1259, 1144, 1101, 1076, 1021 cm^{-1} .

Příklad 33 (ukázková sloučenina číslo 539)



Reakce byla provedena stejným způsobem jako v příkladu 32 s tím, že místo nonylchloroformiátu bylo použito 157 μl oktylchloroformiátu, čímž bylo získáno 91 mg uvedené sloučeniny.

1) Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance bylo měřeno v deuterovaném methanolu s tetramethylsilanem jako vnitřním standardem. Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance je následující:

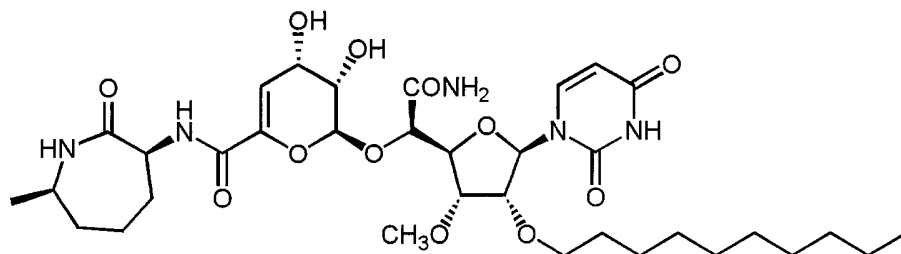
$\delta = 7,94$ (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,01 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 5,98 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 5,71 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 5,32 (t, $J = 4,6$ Hz, 1H), 5,24 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,69 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,41 (t, $J = 4,0$ Hz, 1H), 4,13 (m, 3H), 3,97 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,05-1,75 (m, 4H), 1,65 (m, 2H), 1,48 (m, 1H), 1,32 (m, 11H), 1,22 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 0,90 (t, $J = 6,6$ Hz, 3H) ppm.

2) Infračervené absorpční spektrum:

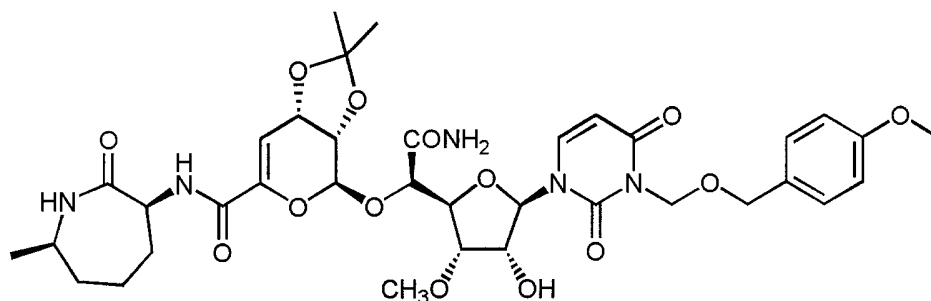
Infračervené absorpční spektrum bylo měřeno v tabletě bromidu draselného (KBr) a má následující absorpční maxima:

3387, 2929, 2856, 1752, 1689, 1510, 1458, 1431, 1392, 1335, 1260, 1143, 1101, 1073, 1021 cm^{-1} .

Příklad 34 (ukázková sloučenina číslo 594)



(34-1)



V 50 ml dimethylformamidu (DMF) bylo rozpuštěno 4,57 g sloučeniny získané v příkladu (11-1) a 2,2 ml 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecenu (DBU). K tomuto roztoku byl přidán roztok získaný rozpuštěním 2,45 g 4-methoxybenzylchlormethyl-etheru v 50 ml DMF. Výsledná reakční směs byla míchána za laboratorní teploty. Po 2,5 h bylo rozpouštědlo oddestilováno za sníženého tlaku. Odparek byl rozpuštěn ve 300 ml dichlormethanu. Výsledný roztok byl postupně promyt 300 ml 0,01 M kyseliny chlorovodíkové, 300 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 300 ml nasyceného roztoku chloridu sodného a pak vysušen bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo bylo oddestilováno za sníženého tlaku a odparek byl nanesen na silikagelovou kolonu (200 g), která byla vymyta mobilní fází 3% methanolem v methylenchloridu (vyjádřeno v procentech objemových), čímž bylo získáno 4,80 g požadované sloučeniny.

1) Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance bylo měřeno v deuterovaném chloroformu s tetramethylsilanem jako vnitřním

standardem. Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance je následující:

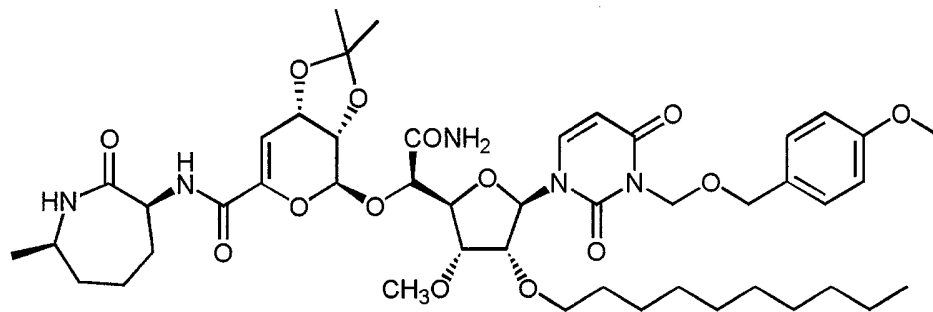
$\delta = 7,85$ (m, 1H), $7,69$ (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), $7,32$ (m, 2H), $7,15$ (m, 2H), $6,85$ (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), $6,37$ (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), $6,06$ (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), $5,82$ (m, 1H), $5,75$ (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), $5,70$ (m, 1H), $5,44$ (m, 2H), $4,73$ (m, 3H), $4,61$ (s, 2H), $4,57$ (s, 1H), $4,45$ (m, 1H), $4,25$ (m, 1H), $4,03$ (m, 2H), $3,79$ (s, 3H), $3,56$ (s, 3H), $3,53$ (m, 1H), $3,28$ (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), $2,35$ (s, 2H), $2,15$ (m, 1H), $2,02$ – $1,75$ (m, 4H), $1,49$ (s, 3H), $1,42$ (s, 3H), $1,30$ (m, 2H), $1,23$ (d, $J = 6,6$ Hz, 3H) ppm.

2) Infračervené absorpční spektrum:

Infračervené absorpční spektrum bylo měřeno v tabletě bromidu draselného (KBr) a má následující absorpční maxima:

3387 , 3105 , 2984 , 2935 , 1669 , 1612 , 1514 , 1457 , 1383 , 1361 , 1300 , 1248 , 1219 , 1169 , 1114 , 1079 , 1064 , 1012 cm^{-1} .

(34-2)



V 5 ml DMF bylo rozpuštěno 773 mg sloučeniny získané v příkladu (34-1). Výsledný roztok byl míchán při teplotě 0°C pod proudem dusíku. Do této reakční směsi bylo přidáno 60 mg NaH (60%, vyjádřeno v procentech hmotnostních). Po dvou minutách bylo přidáno 2,13 ml 1-joddekanu. Po pěti minutách byla teplota ponechána vzrůst na laboratorní teplotu a reakční směs pak byla míchána ještě dalších 25 minut. Pak bylo za sníženého tlaku oddestilováno rozpouštědlo. Odparek byl rozpuštěn ve 250 ml dichlormethanu. Výsledný roztok byl postupně promyt 300 ml 0,01 M kyseliny chlorovodíkové, 300 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 300 ml

nasyceného roztoku chloridu sodného a pak vysušen bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo bylo oddestilováno za sníženého tlaku a odparek byl nanesen na silikagelovou kolonu (200 g), která byla vymyta mobilní fází 2% methanolem v methylenchloridu (vyjádřeno v procentech objemových), čímž bylo získáno 395 mg požadované sloučeniny.

1) Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance bylo měřeno v deuterovaném chloroformu s tetramethylsilanem jako vnitřním standardem. Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance je následující:

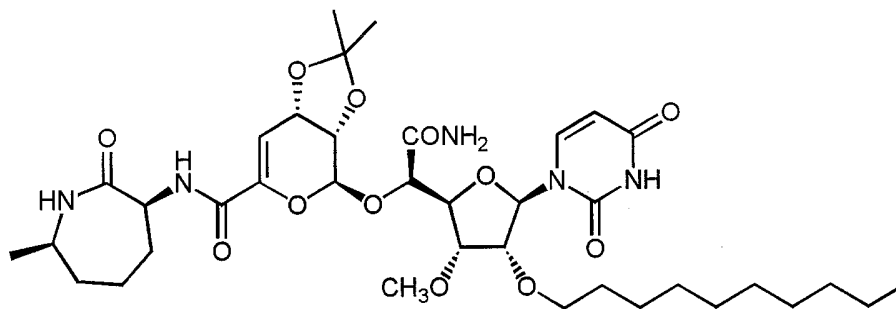
$\delta = 7,89$ (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), $7,75$ (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), $7,31$ (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), $7,13$ (br s, 1H), $6,86$ (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), $6,37$ (m, 1H), $5,95$ (s, 1H), $5,75$ (br s, 1H), $5,70$ (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), $5,57$ (m, 1H), $5,45$ (s, 2H), $4,78$ (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), $4,74$ (m, 2H), $4,63$ (s, 2H), $4,55$ (s, 1H), $4,46$ (m, 1H), $4,05$ (m, 2H), $3,95$ (m, 1H), $3,79$ (s, 3H), $3,62$ (m, 1H), $3,51$ (m, 1H), $3,43$ (s, 3H), $4,09$ (m, 1H), $1,98$ (m, 1H), $1,86$ (m, 1H), $1,77$ (m, 1H), $1,49$ (s, 3H), $1,44$ (s, 3H), $1,40$ - $1,20$ (m, 18H), $1,19$ (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), $0,88$ (t, $J = 6,6$ Hz, 3H) ppm.

2) Infračervené absorpční spektrum:

Infračervené absorpční spektrum bylo měřeno v tabletě bromidu draselného (KBr) a má následující absorpční maxima:

3386, 3102, 2928, 2855, 1713, 1670, 1613, 1587, 1514, 1456, 1382, 1359, 1338, 1300, 1271, 1248, 1220, 1167, 1112, 1066, 1013 cm^{-1} .

(34-3)



V 5 ml dichlormethanu bylo rozpuštěno 390 mg sloučeniny získané v příkladu (34-2). K výslednému roztoku bylo přidáno 276 μ l vody a 484 mg 2,3-dichlor-5,6-dikyano-1,4-benzochinonu a vzniklá reakční směs byla míchána za laboratorní teploty. Po 75 minutách byly nerozpustné podíly odfiltrovány. Filtrát byl zředěn 200 ml dichlormethanu a postupně promyt 200 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 200 ml nasyceného roztoku chloridu sodného a pak vysušen bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo bylo oddestilováno za sníženého tlaku a odparek byl nanesen na silikagelovou kolonu (50 g), která byla vymyta mobilní fází 5% methanolem v methylenchloridu (vyjádřeno v procentech objemových), čímž bylo získáno 278 mg požadované sloučeniny.

1) Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance bylo měřeno v deuterovaném chloroformu s tetramethylsilanem jako vnitřním standardem. Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance je následující:

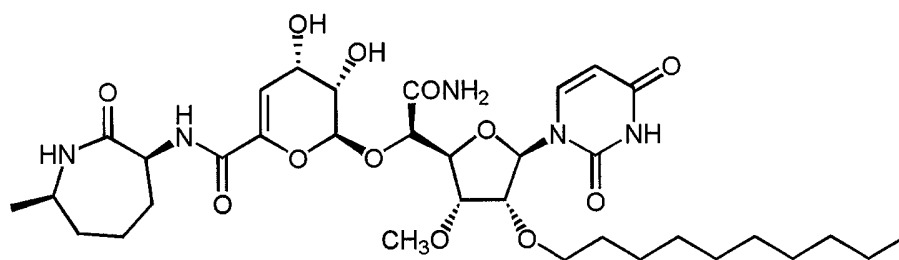
$\delta = 9,30$ (br s, 1H), 7,99 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,19 (br s, 1H), 6,36 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 5,98 (br s, 1H), 5,85 (br s, 1H), 5,81 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 5,69 (dd, $J = 2,2$ a 8,1 Hz, 1H), 4,74 (m, 2H), 4,60 (m, 2H), 4,28 (t, $J = 4,7$ Hz, 1H), 4,12 (t, $J = 6,2$ Hz, 1H), 4,07 (t, $J = 4,7$ Hz, 1H), 3,59 (m, 3H), 4,43 (s, 3H), 2,10-1,73 (m, 4H), 1,60 (m, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,23 (m, 19H), 0,88 (t, $J = 6,6$ Hz, 3H) ppm.

2) Infračervené absorpční spektrum:

Infračervené absorpční spektrum bylo měřeno v tabletě bromidu draselného (KBr) a má následující absorpční maxima:

3387, 3227, 3098, 2928, 2855, 1692, 1506, 1457, 1431, 1382, 1337, 1296, 1268, 1250, 1235, 1220, 1166, 1121, 1082, 1065, 1013 cm^{-1} .

(34-4)



V 15 ml methanolu bylo rozpuštěno 273 mg sloučeniny získané v příkladu (34-3). K výslednému roztoku bylo přidáno 260 mg „Amberlyst 15“ a vzniklá reakční směs byla míchána při teplotě 80 °C. Po 4 hodinách a 20 minutách byly nerozpustné podíly odfiltrovány. Z filtrátu bylo rozpouštědlo oddestilováno za sníženého tlaku a odparek byl nanesen na silikagelovou kolonu (15 g), která byla vymyta mobilní fází 5% methanolem v methylenchloridu (vyjádřeno v procentech objemových), čímž bylo získáno 176 mg požadované sloučeniny.

1) Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance bylo měřeno v deuterovaném chloroformu s tetramethylsilanem jako vnitřním standardem. Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance je následující:

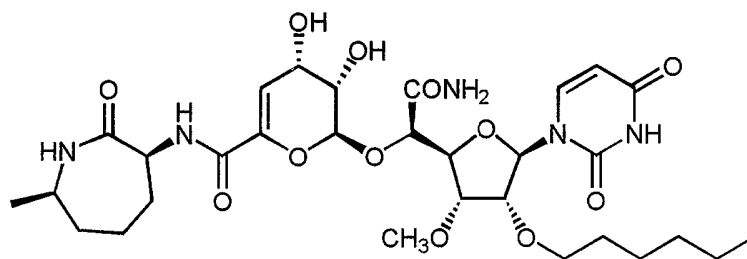
$\delta = 7,95$ (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), $6,02$ (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), $5,92$ (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), $5,72$ (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), $5,23$ (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), $4,67$ (s, 1H), $4,59$ (m, 1H), $4,52$ (m, 1H), $4,38$ (t, $J = 4,2$ Hz, 1H), $4,08$ (t, $J = 4,6$ Hz, 1H), $3,98$ (t, $J = 4,7$ Hz, 1H), $3,94$ (t, $J = 4,7$ Hz, 1H), $3,58$ (m, 3H), $3,40$ (s, 3H), $2,05$ – $1,75$ (m, 4H), $1,52$ (m, 3H), $1,25$ (m, 18H), $0,89$ (t, $J = 6,6$ Hz, 3H) ppm.

2) Infračervené absorpční spektrum:

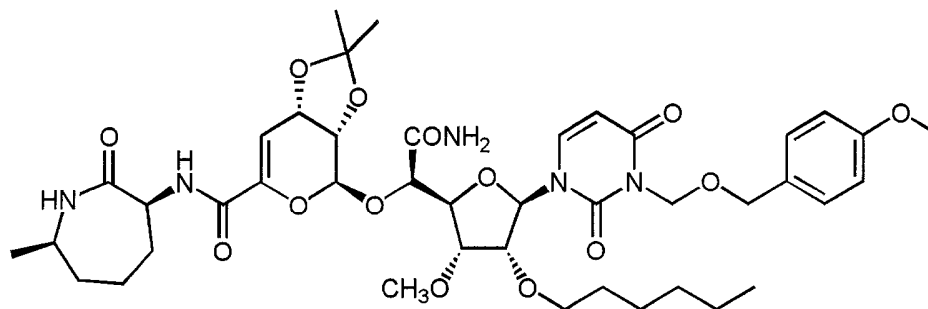
Infračervené absorpční spektrum bylo měřeno v tabletě bromidu draselného (KBr) a má následující absorpční maxima:

3391 , 3099 , 2927 , 2854 , 1686 , 1509 , 1458 , 1431 , 1385 , 1335 , 1269 , 1132 , 1099 , 1063 , 1020 cm^{-1} .

Příklad 35 (ukázková sloučenina číslo 590)



(35-1)



Stejným způsobem jako v příkladu (34-2) s tím rozdílem, že místo 1-joddekanu bylo použito 1,48 ml 1-jodhexanu, bylo získáno 460 mg požadované sloučeniny.

1) Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance bylo měřeno v deuterovaném chloroformu s tetramethylsilanem jako vnitřním standardem. Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance je následující:

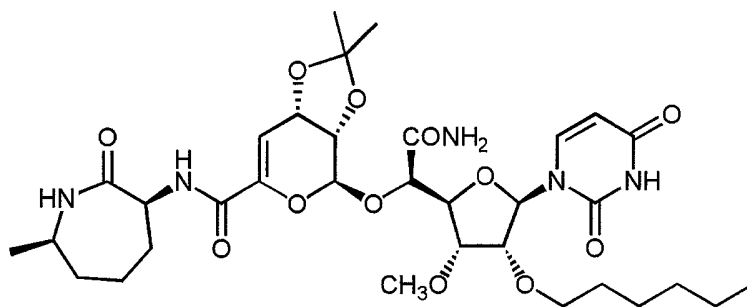
$\delta = 7,91$ (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), $7,24$ (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), $6,85$ (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), $6,18$ (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), $5,92$ (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), $5,74$ (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), $5,42$ (s, 2H), $5,11$ (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), $4,80$ (m, 1H), $4,70$ (m, 1H), $4,55$ (m, 3H), $4,37$ (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), $4,08$ (t, $J = 4,3$ Hz, 1H), $3,94$ (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), $3,76$ (s, 3H), $3,60$ (m, 3H), $3,41$ (s, 3H), $2,05$ - $1,75$ (m, 4H), $1,55$ (m, 3H), $1,43$ (s, 6H), $1,25$ (m, 8H), $1,19$ (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), $0,88$ (t, $J = 6,6$ Hz, 3H) ppm.

2) Infračervené absorpční spektrum:

Infračervené absorpční spektrum bylo měřeno v tabletě bromidu draselného (KBr) a má následující absorpční maxima:

3381, 3103, 2933, 2871, 2859, 1670, 1613, 1587, 1514, 1455, 1383, 1359, 1300, 1271, 1249, 1220, 1167, 1130, 1112, 1066, 1013 cm^{-1} .

(35-2)



Reakce byla provedena stejným způsobem jako v příkladu (34-3) za použití 458 mg sloučeniny získané v příkladu (35-1), čímž bylo získáno 313 mg požadované sloučeniny.

1) Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance bylo měřeno v deuterovaném chloroformu s tetramethylsilanem jako vnitřním standardem. Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance je následující:

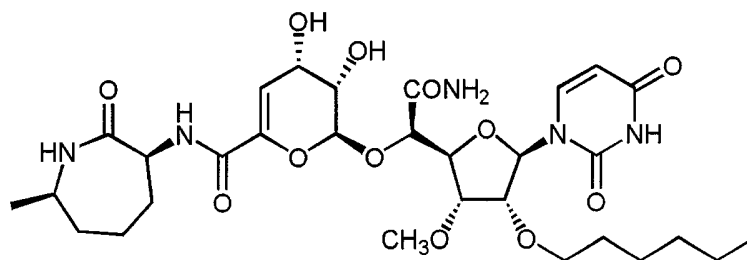
$\delta = 9,28$ (br s, 1H), 7,99 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,19 (br s, 1H), 6,36 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 5,98 (br s, 1H), 5,85 (br s, 1H), 5,81 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 5,69 (dd, $J = 2,2$ a 8,1 Hz, 1H), 4,74 (m, 2H), 4,60 (m, 3H), 4,28 (t, $J = 4,7$ Hz, 1H), 4,12 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,07 (t, $J = 4,7$ Hz, 1H), 3,59 (m, 3H), 4,42 (s, 3H), 2,10-1,73 (m, 4H), 1,60 (m, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,23 (m, 11H), 0,87 (t, $J = 6,6$ Hz, 3H) ppm.

2) Infračervené absorpční spektrum:

Infračervené absorpční spektrum bylo měřeno v tabletě bromidu draselného (KBr) a má následující absorpční maxima:

3386, 3097, 2933, 2872, 2859, 1692, 1507, 1457, 1432, 1383, 1337, 1268, 1235, 1220, 1166, 1129, 1082, 1065, 1012 cm^{-1} .

(35-3)



V 15 ml methanolu bylo rozpuštěno 273 mg sloučeniny získané v příkladu (35-2). K výslednému roztoku bylo přidáno 260 mg „Amberlyst 15“ a vzniklá reakční směs byla míchána při teplotě 80 °C. Po 4 hodinách a 20 minutách byly nerozpustné podíly odfiltrovány. Z filtrátu bylo rozpouštědlo oddestilováno za sníženého tlaku a odparek byl nanesen na silikagelovou kolonu (15 g), která byla vymyta mobilní fází 5% methanolem v methylenchloridu (vyjádřeno v procentech objemových), čímž bylo získáno 176 mg požadované sloučeniny.

1) Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance bylo měřeno v deuterovaném chloroformu s tetramethylsilanem jako vnitřním standardem. Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance je následující:

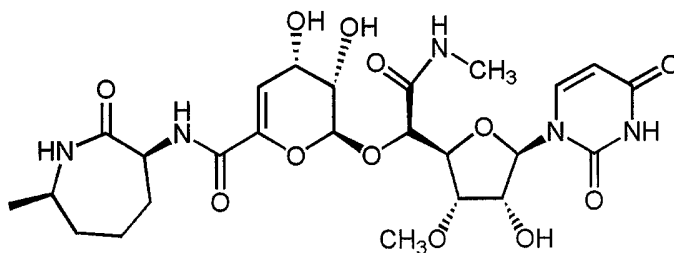
$\delta = 7,95$ (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), $6,01$ (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), $5,92$ (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), $5,72$ (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), $5,23$ (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), $4,66$ (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), $4,59$ (m, 1H), $4,50$ (m, 1H), $4,38$ (t, $J = 3,9$ Hz, 1H), $4,08$ (t, $J = 4,7$ Hz, 1H), $3,99$ (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), $3,93$ (t, $J = 4,7$ Hz, 1H), $3,58$ (m, 3H), $3,40$ (s, 3H), $2,05$ – $1,75$ (m, 4H), $1,52$ (m, 3H), $1,25$ (m, 7H), $1,22$ (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), $0,89$ (t, $J = 6,6$ Hz, 3H) ppm.

2) Infračervené absorpční spektrum:

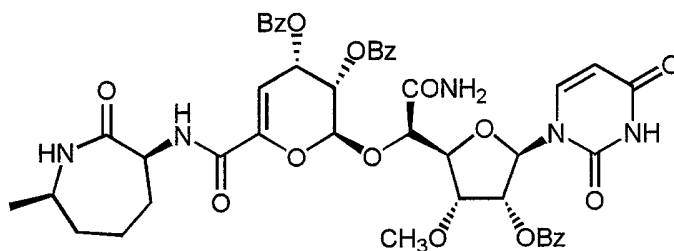
Infračervené absorpční spektrum bylo měřeno v tabletě bromidu draselného (KBr) a má následující absorpční maxima:

3387 , 3098 , 2931 , 2859 , 1687 , 1509 , 1458 , 1431 , 1385 , 1335 , 1268 , 1131 , 1098 , 1063 , 1020 cm^{-1} .

Příklad 36 (ukázková sloučenina číslo 891)



(36-1)

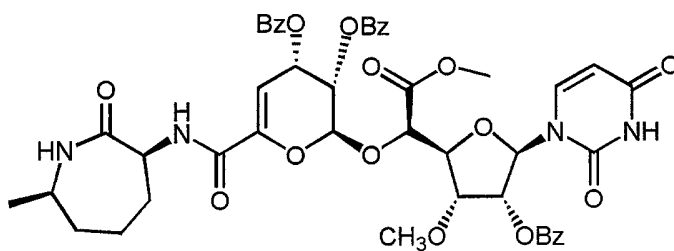


V pyridinu bylo rozpuštěno 300 mg sloučeniny A-500359A. Do vzniklého roztoku bylo přidáno 696 mg anhydridu kyseliny benzoové a 6,4 mg dimethylaminopyridinu. Výsledná reakční směs byla míchána za laboratorní teploty. Po čtyřech hodinách bylo rozpouštědlo oddestilováno za sníženého tlaku a odparek byl rozpuštěn ve 200 ml ethylacetátu. Výsledný roztok byl postupně promyt 200 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 200 ml nasyceného roztoku chloridu sodného a pak vysušen bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo bylo oddestilováno za sníženého tlaku a odparek byl nanesen na silikagelovou kolonu (50 g), která byla vymyta mobilní fází 3% methanolem v methylenchloridu (vyjádřeno v procentech objemových), čímž bylo získáno 423 mg požadované sloučeniny.

1) Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance bylo měřeno v deuterovaném chloroformu s tetramethylsilanem jako vnitřním standardem. Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance je následující:

$\delta = 9,40$ (br s, 1H), $8,06$ (m, 4H), $7,92$ (m, 4H), $7,55$ (m, 5H), $7,40$ (m, 5H), $7,15$ (br s, 1H), $6,45$ (br s, 1H), $6,32$ (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), $6,13$ (m, 1H), $6,09$ (br s, 1H), $5,96$ (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), $5,83$ (m, 2H), $5,62$ (m, 2H), $4,69$ (m, 1H), $4,61$ (m, 1H), $4,56$ (m, 1H), $4,36$ (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), $3,54$ (m, 1H), $3,34$ (s, 3H), $2,12$ (m, 1H), $2,00-1,50$ (m, 4H), $1,32$ (m, 1H), $1,24$ (d, $J = 6,6$ Hz, 3H) ppm.

(36-2)



V 6,3 ml dichlormethanu bylo rozpuštěno 418 mg sloučeniny získané v příkladu (36-1). Do vzniklého roztoku bylo přidáno 5 ml vody a vše bylo mícháno za laboratorní teploty. Do této reakční směsi bylo postupně během 30 minut přidáno 4,74 g kyseliny nitrosylsírové. Po míchání po dobu dalších 10 minut byla reakční směs zředěna 30 ml dichlormethanu. Organická vrstva byla oddělena a promyta 10 ml vody a 10 ml nasyceného roztoku chloridu sodného a rozpouštědlo pak bylo oddestilováno za sníženého tlaku. Odparek byl rozpuštěn v 10 ml dichlormethanu. Do vzniklého roztoku byl přidán roztok diazomethanu v diethyletheru připravený smícháním 144 mg *N*-methyl-*N*-nitrosomočoviny, 90 mg hydroxidu draselného, 2,8 ml diethyletheru a 2,8 ml vody, a výsledná reakční směs byla míchána za laboratorní teploty. Po jedné hodině bylo rozpouštědlo oddestilováno za sníženého tlaku. Odparek byl nanesen na silikagelovou kolonu (20 g), která byla vymyta mobilní fází 1,5% methanolem v methylenchloridu (vyjádřeno v procentech objemových), čímž bylo získáno 99 mg požadované sloučeniny.

1) Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance bylo měřeno v deuterovaném chloroformu s tetramethylsilanem jako vnitřním standardem. Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance je následující:

$\delta = 8,28$ (s, 1H), 8,06 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,99 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,95 (m, 3H), 7,60-7,32 (m, 11H), 6,33 (s, 1H), 6,20 (t, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,06 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 5,94 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 5,88 (t, $J = 4,0$ Hz, 1H), 5,70 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 5,54 (m, 2H), 4,79 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,17

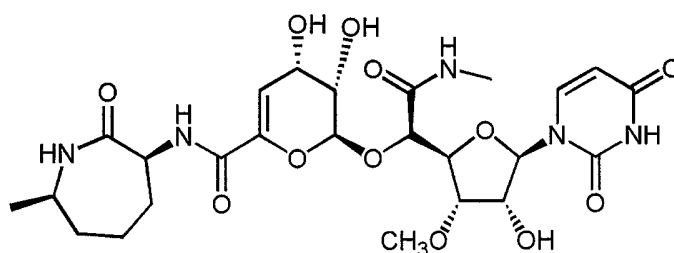
(t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,80 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,19 (m, 1H), 2,02-1,75 (m, 3H), 1,52 (m, 1H), 1,32 (m, 1H), 1,24 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H) ppm.

2) Infračervené absorpční spektrum:

Infračervené absorpční spektrum bylo měřeno v tabletě bromidu draselného (KBr) a má následující absorpční maxima:

3388, 3093, 3069, 2933, 2855, 1729, 1697, 1658, 1602, 1584, 1551, 1509, 1452, 1383, 1336, 1315, 1270, 1177, 1115, 1070, 1026 cm^{-1} .

(36-3)

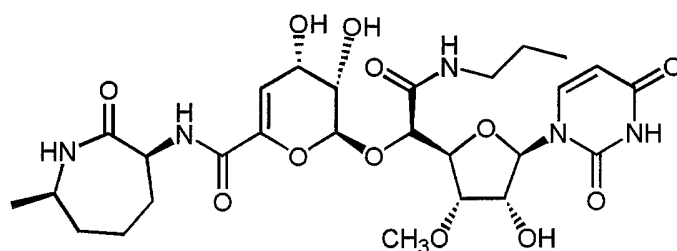


Ve 2 ml 40% methyaminu v methanolu (vyjádřeno v procentech objemových) bylo rozpuštěno 98 mg sloučeniny získané v příkladu (36-2). Výsledný roztok byl hermeticky uzavřen a pak míchán. Po čtyřiceti pěti minutách bylo rozpouštědlo oddestilováno za sníženého tlaku. Odparek byl podroben preparativní HPLC na reversní fázi (Inertsil Prep-ODS) mobilní fází 16% acetonitrilu ve vodě (vyjádřeno v procentech objemových), čímž bylo získáno 30 mg požadované sloučeniny.

1) Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance bylo měřeno v deuterovaném methanolu s tetramethylsilanem jako vnitřním standardem. Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance je následující:

$\delta = 7,86$ (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,98 (m, 1H), 5,83 (m, 1H), 5,74 (dd, $J = 2,9$ a 8,1 Hz, 1H), 5,24 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 4,73 (dd, $J = 2,1$ a 10,9 Hz, 1H), 4,50 (m, 2H), 4,38 (t, $J = 4,0$ Hz, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,04 (m, 2H), 3,75 (m, 1H), 3,39 (d, $J = 2,8$ Hz, 3H), 2,74 (d, $J = 2,4$ Hz, 3H), 1,65 (m, 1H), 1,25 (m, 2H), 1,00 (m, 3H), 0,92 (m, 1H), 0,75 (m, 2H) ppm.

Příklad 37 (ukázková sloučenina číslo 991)



Reakce byla provedena stejným způsobem jako v příkladu (36-3) za použití 120 mg sloučeniny získané v příkladu (36-2), 0,4 ml 1-propylaminu a 2 ml methanolu, čímž bylo získáno 16 mg požadované sloučeniny.

1) Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance bylo měřeno v deuterovaném methanolu s tetramethylsilanem jako vnitřním standardem. Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance je následující:

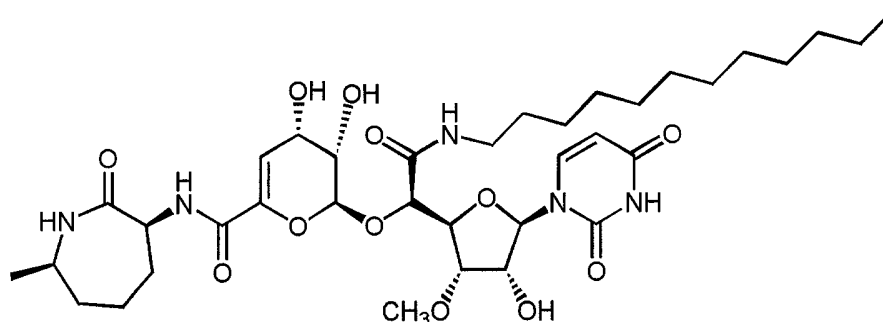
$\delta = 7,91$ (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), $6,02$ (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), $5,89$ (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), $5,72$ (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), $5,16$ (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), $4,67$ (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), $4,55$ (m, 2H), $4,37$ (t, $J = 4,3$ Hz, 1H), $4,33$ (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), $3,92$ (m, 2H), $3,60$ (m, 1H), $3,45$ (s, 3H), $3,25$ (m, 2H), $2,05$ – $1,75$ (m, 4H), $1,53$ (m, 3H), $1,25$ (m, 1H), $1,22$ (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), $0,91$ (t, $J = 7,5$ Hz, 3H) ppm.

2) Infračervené absorpční spektrum:

Infračervené absorpční spektrum bylo měřeno v tabletě bromidu draselného (KBr) a má následující absorpční maxima:

3369, 3098, 2964, 2934, 2878, 1683, 1515, 1459, 1432, 1385, 1335, 1269, 1140, 1080, 1062, 1022, 981 cm^{-1} .

Příklad 38 (ukázková sloučenina číslo 1091)



Reakce byla provedena stejným způsobem jako v příkladu (36-3) za použití 270 mg sloučeniny získané v příkladu (36-2), 1,92 g dodecylaminu a 6,9 ml methanolu, čímž bylo získáno 15 mg požadované sloučeniny.

1) Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance bylo měřeno v deuterovaném methanolu s tetramethylsilanem jako vnitřním standardem. Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance je následující:

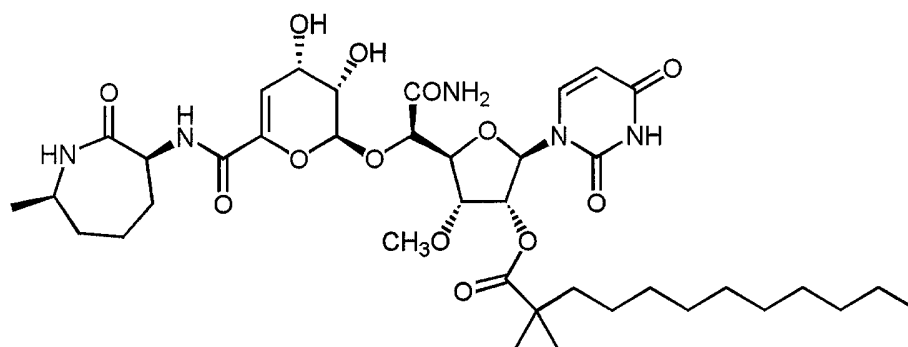
$\delta = 7,92$ (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), $6,02$ (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), $5,91$ (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), $5,73$ (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), $5,15$ (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), $4,67$ (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), $4,55$ (m, 2H), $4,36$ (t, $J = 4,4$ Hz, 1H), $4,32$ (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), $3,92$ (m, 2H), $3,60$ (m, 1H), $3,47$ (s, 3H), $3,35$ (m, 1H), $3,20$ (m, 1H), $2,05$ – $1,75$ (m, 4H), $1,50$ (m, 3H), $1,28$ (m, 19H), $1,22$ (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), $0,89$ (t, $J = 6,6$ Hz, 3H) ppm.

2) Infračervené absorpční spektrum:

Infračervené absorpční spektrum bylo měřeno v tabletě bromidu draselného (KBr) a má následující absorpční maxima:

3351, 3098, 2926, 2854, 1685, 1512, 1459, 1432, 1385, 1335, 1264, 1139, 1090, 1063, 1022, 993 cm^{-1} .

Příklad 39 (ukázková sloučenina číslo 548)



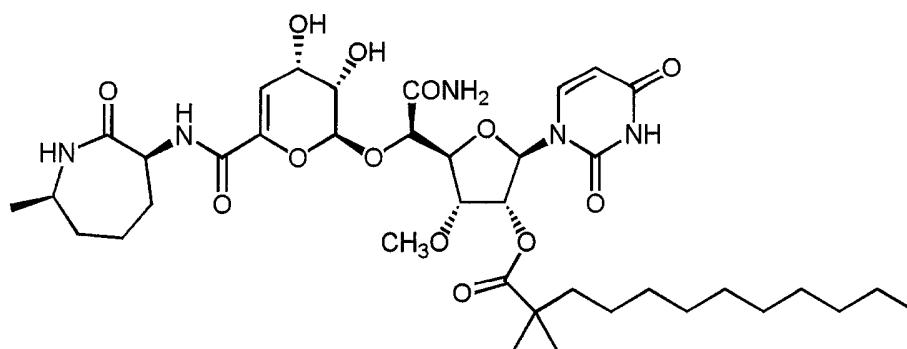
CCCCCCCCCCCCCCCC(C)(C)C(=O)OC[C@H]1O[C@@H](C(=O)N[C@@H]2[C@@H](CO[C@@H]2[C@H](OC(=O)N[C@@H]3C[C@@H](C)CCNC3=O)C4=CC(OC[C@H]5C=C(C(OC5(C)(C)C)O)C4=O)C(=O)N)O[C@H]1C

1) Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance bylo měřeno v deuterovaném methanolu s tetramethylsilanem jako vnitřním standardem. Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance je následující:

$$\delta = 7,90 \text{ (d, } J = 8,1 \text{ Hz, 1H), } 6,16 \text{ (d, } J = 3,7 \text{ Hz, 1H), } 6,03 \text{ (d, } J = 5,4 \text{ Hz, 1H), } 5,72 \text{ (d, } J = 8,1 \text{ Hz, 1H), } 5,32 \text{ (t,}$$

$J = 5,2 \text{ Hz}$, 1H), 5,14 (d, $J = 5,3 \text{ Hz}$, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,75 (d, $J = 2,1 \text{ Hz}$, 1H), 4,59-4,55 (m, 2H), 4,38 (t, $J = 5,8 \text{ Hz}$, 1H), 4,05 (t, $J = 4,4 \text{ Hz}$, 1H), 3,64-3,55 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,01-1,77 (m, 4H), 1,59-1,47 (m, 3H), 1,45 (s, 6H), 1,34-1,10 (m, 26H), 0,89 (t, $J = 6,7 \text{ Hz}$, 3H) ppm.

(39-2)



Ke 125 mg sloučeniny získané v příkladu (39-1) bylo přidáno 50 ml 5% kyseliny trifluoroctové v dochlormethanu (vyjádřeno v procentech objemových) a výsledná reakční směs byla míchána po dobu 5 hodin za laboratorní teploty. Po odpaření reakční směsi a azeotropické destilaci s toluenem bylo získáno 147 mg surového produktu. Výsledný produkt byl čištěn tenkovrstvou chromatografií (mobilní fáze 8% methanol v dichlormethanu, vyjádřeno v procentech objemových), čímž bylo získáno 64,8 mg požadované sloučeniny ve formě bílého prášku.

1) Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance bylo měřeno v deuterovaném methanolu s tetramethylsilanem jako vnitřním standardem. Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance je následující:

$\delta = 7,95$ (d, $J = 8,1 \text{ Hz}$, 1H), 6,02 (d, $J = 3,9 \text{ Hz}$, 1H), 5,98 (d, $J = 4,8 \text{ Hz}$, 1H), 5,71 (d, $J = 8,1 \text{ Hz}$, 1H), 5,39 (t, $J = 4,8 \text{ Hz}$, 1H), 5,24 (d, $J = 5,4 \text{ Hz}$, 1H), 4,69 (d, $J = 2,1 \text{ Hz}$, 1H), 4,57-4,56 (m, 1H), 4,54-4,50 (m, 1H), 4,42 (t, $J = 4,1 \text{ Hz}$, 1H), 4,06 (t, $J = 4,8 \text{ Hz}$, 1H), 3,98 (t, $J = 4,9 \text{ Hz}$, 1H), 3,61-3,53 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,04-1,76 (m,

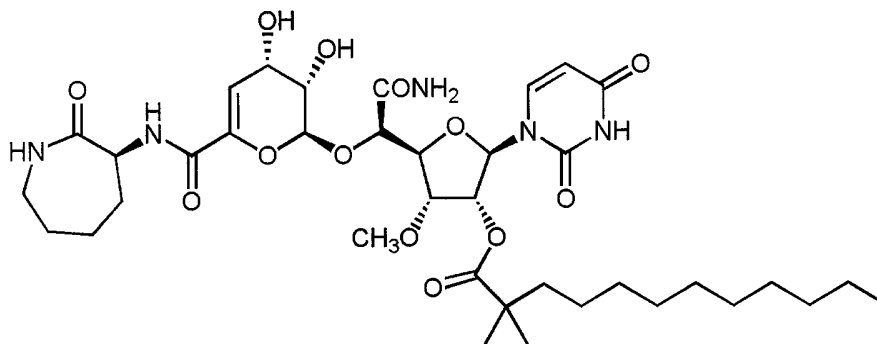
4H), 1,56-1,43 (m, 2H), 1,33-1,16 (m, 27H), 0,89 (t, J = 6,8 Hz, 3H) ppm.

2) Infračervené absorpční spektrum:

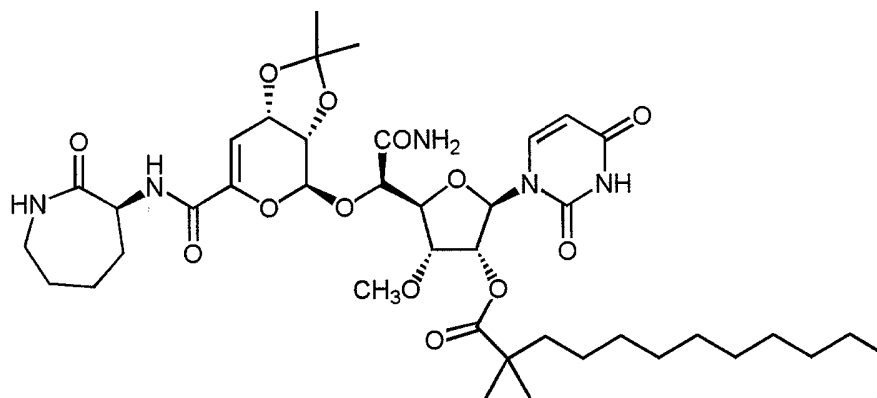
Infračervené absorpční spektrum bylo měřeno v tabletě bromidu draselného (KBr) a má následující absorpční maxima:

3390, 2927, 2854, 1688, 1510, 1459, 1387, 1336, 1269, 1144, 1108, 1062 cm^{-1} .

Příklad 40 (ukázková sloučenina číslo 574)



(40-1)



Stejným způsobem jako v příkladu (39-1) s tím rozdílem, že místo sloučeniny získané v příkladu (11-1) bylo použito 122 mg sloučeniny získané v příkladu (10-1), byla provedena reakce, čímž bylo získáno 126,9 mg požadované sloučeniny ve formě bílého prášku.

1) Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance bylo měřeno v deuterovaném methanolu s tetramethylsilanem jako vnitřním standardem. Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance je následující:

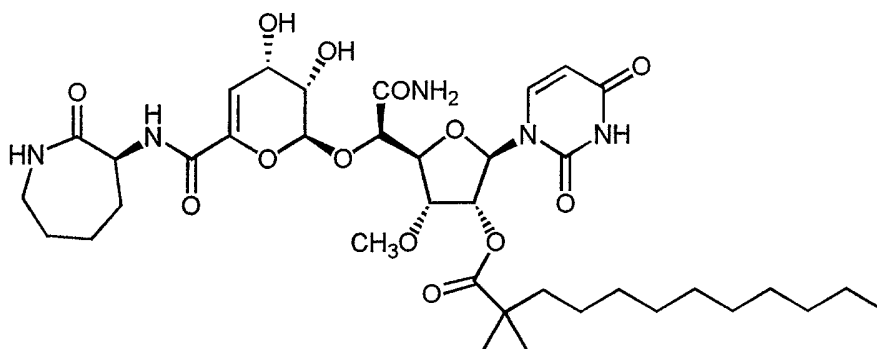
$\delta = 7,90$ (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), $6,16$ (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), $6,03$ (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), $5,72$ (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), $5,30$ (t, $J = 5,3$ Hz, 1H), $5,15$ (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), $4,90$ (m, 1H), $4,75$ (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), $4,59-4,57$ (m, 2H), $4,39$ (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), $4,03$ (t, $J = 4,4$ Hz, 1H), $3,39$ (s, 3H), $3,31-3,28$ (m, 2H), $2,02$ (d, $J = 11$ Hz, 2H), $1,87-1,77$ (m, 2H), $1,60-1,49$ (m, 2H), $1,44$ (s, 6H), $1,40-1,20$ (m, 18H), $1,17$ (s, 6H), $0,89$ (t, $J = 6,9$ Hz, 3H) ppm.

2) Infračervené absorpční spektrum:

Infračervené absorpční spektrum bylo měřeno v tabletě bromidu draselného (KBr) a má následující absorpční maxima:

$3377, 2929, 2856, 1695, 1507, 1459, 1382, 1334, 1269, 1140, 1116, 1064 \text{ cm}^{-1}$.

(40-2)



Stejným způsobem jako v příkladu (39-2) s tím rozdílem, že místo sloučeniny získané v příkladu (39-1) bylo použito $95,3$ mg sloučeniny získané v příkladu (40-1), byla provedena reakce, čímž bylo získáno $72,4$ mg požadované sloučeniny ve formě bílého prášku.

1) Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance bylo měřeno v deuterovaném methanolu s tetramethylsilanem jako vnitřním standardem. Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance je následující:

$\delta = 7,95$ (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), $6,02$ (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), $5,98$ (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), $5,72$ (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), $5,37$ (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), $5,24$ (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), $4,68$ (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), $4,57-4,52$ (m, 2H), $4,42$ (t, $J = 4,1$ Hz, 1H), $4,04$

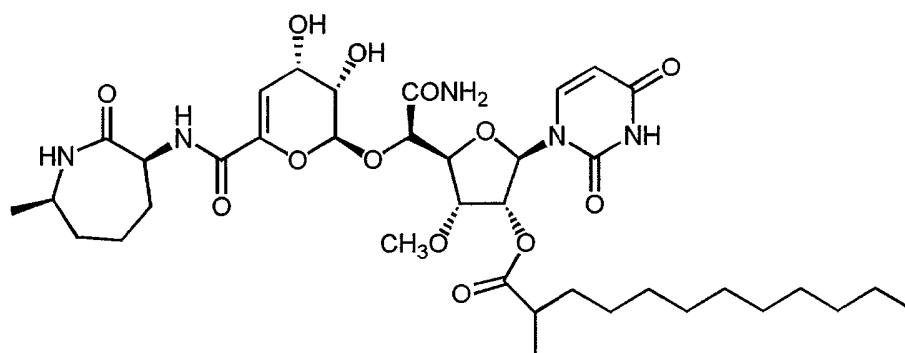
(t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 3,98 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,27-3,22 (m, 2H), 2,04-1,89 (m, 2H), 1,86-1,77 (m, 2H), 1,58-1,46 (m, 2H), 1,43-1,19 (m, 18H), 1,16 (d, $J = 6,2$ Hz, 6H), 0,89 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H) ppm.

2) Infračervené absorpční spektrum:

Infračervené absorpční spektrum bylo měřeno v tabletě bromidu draselného (KBr) a má následující absorpční maxima:

3369, 2927, 2854, 1689, 1509, 1463, 1389, 1332, 1269, 1143, 1110, 1062 cm^{-1} .

Příklad 41 (ukázková sloučenina číslo 545)



Stejným způsobem jako v příkladu 25 s tím rozdílem, že místo 2,2-dimethyldodekanoylchloridu byl použit 2-methyldodekanoylchlorid (syntetizovaný chlorací 2-methyldodekanové kyseliny, která byla syntetizována postupem popsáným v Organic Synthesis, 4, 616, provedené způsobem popsáným B.D. Roth a kol., Journal of Medicinal Chemistry, 35, 1609-1617 (1992), byla provedena reakce, čímž bylo získáno 82,5 mg požadované sloučeniny ve formě bílého prášku.

1) Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance bylo měřeno v deuterovaném methanolu s tetramethylsilanem jako vnitřním standardem. Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance je následující:

$\delta = 7,96$ (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,01 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 5,98 (dd, $J = 4,5$ a 3,4 Hz, 1H), 5,71 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 5,46-5,43 (m, 1H), 5,24 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,68 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 4,57 (dd, $J = 4,8$ and 1,7 Hz, 1H), 4,52 (dd, $J =$

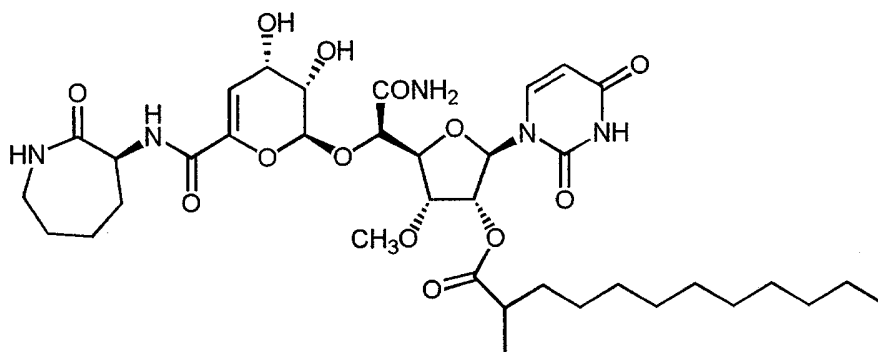
11 a 1,5 Hz, 1H), 4,42 (t, $J = 4,1$ Hz, 1H), 4,08-4,05 (m, 1H), 3,97 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), 3,61-3,54 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,53-2,48 (m, 1H), 2,04-1,37 (m, 6H), 1,28 (s, 18H), 1,22 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,15-1,13 (m, 3H), 0,89 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H) ppm.

2) Infračervené absorpční spektrum:

Infračervené absorpční spektrum bylo měřeno v tabletě bromidu draselného (KBr) a má následující absorpční maxima:

3389, 2927, 2854, 1689, 1510, 1459, 1384, 1335, 1269, 1145, 1108, 1061 cm^{-1} .

Příklad 42 (ukázková sloučenina číslo 571)



Stejným způsobem jako v příkladu 40 s tím rozdílem, že místo 2,2-dimethyldodekanoylchloridu byl použit 2-methyldodekanoylchlorid, byla provedena reakce, čímž bylo získáno 77,5 mg požadované sloučeniny ve formě bílého prášku.

1) Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance bylo měřeno v deuterovaném methanolu s tetramethylsilanem jako vnitřním standardem. Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance je následující:

$\delta = 7,95$ (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,01 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 5,98 (dd, $J = 4,5$ and 3,6 Hz, 1H), 5,72 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 5,44-5,40 (m, 1H), 5,24 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,68 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 4,57-4,52 (m, 2H), 4,42 (t, $J = 4,1$ Hz, 1H), 4,04 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 3,98 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,29-3,23 (m, 2H), 2,23-2,48 (m, 1H), 2,03-1,99 (m, 2H),

1,89-1,76 (m, 2H), 1,67-1,32 (m, 2H), 1,28 (s, 18H), 1,15-1,13 (m, 3H), 0,89 (t, J = 6,8 Hz, 3H) ppm.

2) Infračervené absorpční spektrum:

Infračervené absorpční spektrum bylo měřeno v tabletě bromidu draselného (KBr) a má následující absorpční maxima:

3369, 2927, 2854, 1689, 1509, 1461, 1382, 1333, 1269, 1144, 1110, 1062 cm^{-1} .

Příklad 43

Kultivace *Streptomyces griseus* Kmen SANK 60196 (FERM BP-5420)

Do každé ze čtyř Erlenmeyerových baněk o objemu 2 l (předkvasné nádoby) obsahující 500 ml média o složení uvedeném dále byly za sterilních podmínek naočkovány čtyři kličky Kmenu SANK 60196 a následně bylo vše třepáno na rotační třepačce při teplotě 23 °C a 210 ot./min. Inokulační kultura byla takto kultivována po dobu 3 dnů.

Médium pro inokulační kulturu; obsahuje následující složky v 1000 ml vodovodní vody:

Maltosa	30 g
Masový extrakt	5 g
Polypepton	5 g
Chlorid sodný	5 g
Uhličitan vápenatý	3 g
Protipěnové činidlo „CB442“	50 mg
(produkt firmy NOF Corporation)	

Po upravení pH na hodnotu 7,4 byla provedena sterilizace při 121 °C po dobu 30 minut.

Kultivace byla provedena následujícím způsobem. Inokulační kultura byla naočkována v množství 3 % objemová do každého ze dvou fermentorů o objemu 30 l, kdy v každém z nich bylo 15 l kultivačního média. Šest hodin po začátku kultivace při teplotě 23 °C byl přidán přefiltrovaný a sterilizovaný hydrochlorid S-(2-aminoethyl)-L-cysteinu tak, že výsledná

koncentrace byla 10 mM, a kultivace pak probíhala po dobu 6 dnů za provzdušňování a protřepávání.

Kultivační médium; obsahuje následující složky v 1000 ml vodovodní vody:

Maltosa	30 g
Kvasnicový extrakt	5 g
(produkt firmy Difco Laboratories)	
Masový extrakt	5 g
Polypepton	5 g
Chlorid sodný	5 g
Uhličitan vápenatý	3 g
Protipěnové činidlo „CB442“	50 mg
(produkt firmy NOF Corporation)	

Po upravení pH na hodnotu 7,4 byla provedena sterilizace při 121 °C po dobu 30 minut.

Příklad 44

Čištění sloučeniny A-500359E

Kultivační nálev (30 l) získaný v příkladu 43 byl přefiltrován za pomoci „Celite 545“ (produkt firmy Celite Corporation).

Po čištění, které bude popsáno dále, byla aktivní složka z každé frakce zkontrolována na HPLC za následujících analytických podmínek.

Kolona: „Senshu Pak ODS-H-2151“ 6(průměr) x 150 mm (produkt firmy Senshu Scientific Co., Ltd.)

Rozpouštědlo: 4% roztok acetonitrilu v 0,04% kyselině trifluoroctové ve vodě, vyjádřeno v procentech objemových

Průtok: 1,0 ml/min

Detekce: UV při 210 nm

Retenční čas: 21,2 minut

Výsledný filtrát (30 l) byl nanesen na kolonu „Diaion HP-20“ (6 l) (produkt firmy Mitsubishi Chemical). Kolona byla promyta 12 l deionizované vody a neadsorbovaná frakce a

promývací frakce byly spojeny (tato spojená frakce bude dále označována jako „nadsorbovaná promývací frakce“). Adsorbovaná látka byla vymyta 12 l 10% roztoku acetonu ve vodě, vyjádřeno v procentech objemových. Odebraná frakce byla odpařena, aby byl odstraněn aceton a lyofilizována, čímž bylo získáno 39 g surového práškového produktu.

Výsledný surový práškový produkt byl rozpuštěn ve 200 ml deionizované vody a tento roztok pak byl nanesen na kolonu „Diaion CHP-20P“ (2 l) (produkt firmy Mitsubishi Chemical). Kolona pak byla promyta 4 l deionizované vody a 4 l 10% roztoku methanolu ve vodě, vyjádřeno v procentech objemových, a adsorbovaná látka byla postupně vymyta 4 l 15% roztoku methanolu ve vodě, vyjádřeno v procentech objemových, a 4 l 20% roztoku methanolu ve vodě, vyjádřeno v procentech objemových. Frakce 2 l až 4 l 15% roztoku methanolu ve vodě, vyjádřeno v procentech objemových, a celá frakce 20% roztoku methanolu ve vodě, vyjádřeno v procentech objemových, byly spojeny a odpařeny. Po odstranění methanolu, byl odparek lyofilizován, čímž bylo získáno 8,9 g prášku.

Výsledný prášek byl rozpuštěn ve 200 ml deionizované vody a výsledný roztok byl nanesen na kolonu „Toypearl HW40F“ (1 l) (produkt firmy TOSOH Corporation) a kolona pak byla promývána deionizovanou vodou. Frakce byly děleny na 100 ml podíly, přičemž aktivní látka vykazující retenční čas 21,2 minut, podle HPLC analýzy, byla vymyta ve frakcích číslo 5 až číslo 10. Tyto frakce byly odpařeny a lyofilizovány, čímž bylo získáno 2,7 g prášku.

Výsledný prášek byl rozpuštěn ve 200 ml deionizované vody a nanesen na HPLC kolonu („YMC-Pack ODS-1050-20-SR“ (100 mm x 500 mm, produkt firmy YMC)) promývané vodou obsahující 0,04 % objemových kyseliny trifluoroctové a 4 % objemová acetonitrilu. Kolona pak byla promývána stejnou mobilní fází průtokem 208 ml/min. Frakce byly děleny na 1 l podíly, přičemž aktivní látka byla vymyta ve frakcích číslo 6 a 7.

Tyto frakce byly spojeny a po odpaření pomocí „Evapor“ (produkt firmy Okawara Seisakujo) a lyofilizovány, čímž bylo získáno 99 mg prášku. Výsledný prášek byl suspendován v 5 ml destilované vody a nerozpustné podíly byly odfiltrovány. Filtrát byl na rotační odparce odpařen na objem 2 ml a lyofilizován, čímž bylo získáno 87 mg sloučeniny A-500359E jako čistého produktu.

Sloučenina A-500359E má následující fyzikálně chemické vlastnosti.

- 1) Vzhled látky: bílý prášek.
- 2) Rozpustnost: rozpustná ve vodě, mírně rozpustná v methanolu, nerozpustná v normálním hexanu a v chloroformu.
- 3) Sumární molekulový vzorec: $C_{18}H_{23}N_3O_{12}$.
- 4) Molekulová hmotnost: 473 (měřeno hmotnostní spektrometrií FAB).
- 5) Přesná hmotnost $[M+H^+]$ změřená vysokorozlišovací hmotnostní spektrometrií FAB je následující:
nalezeno: 474,1349
vypočteno: 474,1359
- 6) Ultrafialové absorpční spektrum: ultrafialové absorpční spektrum měřené ve vodě vykazuje následující maximum absorpce:
251 nm (ϵ 10 000)
- 7) Optická otáčivost: optická otáčivost měřená ve vodě má následující hodnotu:
 $[\alpha]_D^{20}$: +115° ($c = 0,28$)
- 8) Infračervené absorpční spektrum: infračervené absorpční spektrum měřené v tabletě bromidu draselného (KBr) má následující maxima absorpce:
3410, 2955, 1683, 1464, 1441, 1396, 1309, 1267, 1206, 1138, 1115, 1088, 1062, 1023 cm^{-1} .
- 9) Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance bylo měřeno v deuterovaném dimethylsulfoxidu s tetramethylsilanem jako interním standardem. Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance je následující:

3,24 (3H, s), 3,52 (1H, dd, $J=4,5, 6,1\text{Hz}$), 3,72 (3H, s), 3,98 (1H, m), 4,10 (1H, m), 4,25 (1H, m), 4,29 (1H, d, $J = 2,0\text{ Hz}$), 4,33 (1H, dd, $J = 2,0, 6,1\text{ Hz}$), 5,05 (1H, d, $J = 3,9\text{ Hz}$), 5,16 (1H, d, $J = 6,8\text{ Hz}$), 5,45 (1H, d, $J = 4,2\text{ Hz}$), 5,54 (1H, d, $J = 5,9\text{ Hz}$), 5,61 (1H, d, $J = 3,3\text{ Hz}$), 5,61 (1H, d, $J = 8,1\text{ Hz}$), 5,93 (1H, dd, $J = 1,3, 2,9\text{ Hz}$), 7,56 (1H, široký s), 7,69 (1H, široký s), 7,74 (1H, d, $J = 8,1\text{ Hz}$) ppm.

10) Spektrum ^{13}C nukleární magnetické rezonance bylo měřeno v deuterovaném dimethylsulfoxidu s tetramethylsilanem jako interním standardem. Spektrum ^{13}C nukleární magnetické rezonance je následující:

52,0 (q), 57,3 (q), 61,5 (d), 64,9 (d), 72,1 (d), 75,4 (d), 78,2 (d), 81,3 (d), 89,0 (d), 99,2 (d), 101,2 (d), 114,2 (d), 139,2 (s), 139,8 (d), 150,3 (s), 161,8 (s), 163,1 (s), 170,1 (s) ppm.

11) HPLC analýza:

Kolona: „Senshu Pak ODS-H-2151“

6 (průměr) x 150 mm (produkt firmy Senshu Scientific Co., Ltd.)

Rozpouštědlo: 4% roztok acetonitrilu v 0,04% kyselině trifluoroctové ve vodě, vyjádřeno v procentech objemových

Průtok: 1,0 ml/min

Detekce: 210 nm UV

Retenční čas: 21 minut.

Příklad 45

Čištění sloučenin A-500359F a A-500359H

Po čištění, které bude popsáno dále, byla aktivní složka z každé frakce zkontrolována na HPLC za následujících analytických podmínek.

Kolona: „Senshu Pak ODS-H-2151“ 6(průměr) x 150 mm (produkt firmy Senshu Scientific Co., Ltd.)

Rozpouštědlo: 0,04% roztok kyseliny trifluoroctové ve vodě, vyjádřeno v procentech objemových

Průtok: 1,5 ml/min

Detekce: UV při 210 nm

Retenční čas: 8 minut (sloučenina A-500359H)

18 minut (sloučenina A-500359F)

Hodnota pH 42 l neadsorbované promývací frakce získané v příkladu 44 byla upravena pomocí 6 M hydroxidu sodného na 9 a tato frakce byla nanесena na kolonu „Diaion PA316 (CI)“ (8,5 l) (produkt firmy Mitsubishi Chemical). Kolona byla promyta 27 l deionizované vody a adsorbovaná látka pak byla vymyta 27 l 0,1 M kyseliny chlorovodíkové.

Hodnota pH odebrané frakce byla upravena pomocí 6 M hydroxidu sodného na 7 a pak byla nanесena na kolonu s aktivním uhlím (2 l). Kolona byla promyta 8 l deionizované vody a aktivní látka byla vymyta 8 l 0,5 M amoniaku obsahujícího 10% objemových acetonu. Odpařením a lyofilizací výsledného roztoku bylo získáno 28 g prášku.

Výsledný prášek byl rozpuštěn ve 400 ml destilované vody. Po upravení pH na hodnotu 3,0, byl výsledný roztok nanесen na kolonu (2 l) („Diaion CHP-20P“ (produkt firmy Mitsubishi Chemical)), která byla předtím promyta vodou. Neadsorbovaná tekutina a promývací frakce byly spojeny, odpařeny a lyofilizovány, čímž bylo získáno 12 g viskózní látky.

Tato viskózní látka byla rozpuštěna ve 200 ml vody. Po upravení pH na hodnotu 3,3 pomocí kyseliny trifluoroctové byl výsledný roztok nanесen na kolonu (1 l) („Diaion CHP-20P“ (produkt firmy Mitsubishi Chemical)), která byla předtím promyta 0,04% roztokem kyseliny trifluoroctové ve vodě, vyjádřeno v procentech objemových. Po promytí 2 l stejné mobilní fáze a odebrání frakce (frakce H) vymyté mezi 0,8 l a 1,4 l byla mobilní fáze změněna na 2 l destilované vody. Odpařením a lyofilizací 2 l frakce (frakce F) vymyté destilovanou vodou bylo získáno 605 mg prášku.

600 ml frakce H bylo zředěno destilovanou vodou na objem 1 l a její pH bylo upraveno na hodnotu 2,8 pomocí kyseliny

trifluoroctové a výsledný roztok pak byl opět nanesen na kolonu „Diaion CHP-20P“ (1 l) (produkt firmy Mitsubishi Chemical), která byla předtím promyta 0,04% roztokem kyseliny trifluoroctové ve vodě, vyjádřeno v procentech objemových. Kolona pak byla promyta 2,2 l 0,04% roztoku kyseliny trifluoroctové ve vodě, vyjádřeno v procentech objemových. Frakce 8 až 11 získané dělením na frakce o objemu 200 ml byly odpařeny a lyofilizovány, čímž bylo získáno 233 mg prášku.

100 mg podíl výsledného prášku byl rozpuštěn v 5 ml vody a 1 ml podíly výsledného roztoku byly nanesený na HPLC kolonu („Senshu Pak ODS-H-5251“ (20 (průměr) x 250 mm; produkt firmy Senshu Scientific)), která byla předtím promyta 0,04% roztokem kyseliny trifluoroctové ve vodě, vyjádřeno v procentech objemových. Kolona pak byla vymývána stejnou mobilní fází průtokem 10 ml/min. Byla kontrolována absorpce v ultrafialové oblasti při 210 nm, jímán byl pík vymytý při retenčním času 14 minut až 16 minut a celý postup byl opakován pětkrát. Takto získané frakce byly odpařeny na rotační odparce a lyofilizovány, čímž bylo získáno 23 mg sloučeniny A-500359H jako čistého produktu.

V 15 ml vody bylo rozpuštěno 605 mg lyofilizovaného prášku frakce F a 1 ml podíly výsledného roztoku byly nanesený na HPLC kolonu („Senshu Pak ODS-H-5251“ 20 (průměr) x 250 mm (produkt firmy Senshu Scientific)), která byla předtím promyta 0,04% roztokem kyseliny trifluoroctové ve vodě, vyjádřeno v procentech objemových. Kolona pak byla vymývána stejnou mobilní fází průtokem 10 ml/min. Byla kontrolována absorpce v ultrafialové oblasti při 210 nm, jímán byl pík vymytý při retenčním času 29 minut až 31 minut a celý postup byl opakován patnáctkrát. Takto získané frakce byly odpařeny na rotační odparce a lyofilizovány, čímž bylo získáno 134 mg sloučeniny A-500359F jako čistého produktu.

Sloučenina A-500359F má následující fyzikálně chemické vlastnosti.

- 1) Vzhled látky: bílý prášek.
- 2) Rozpustnost: rozpustná ve vodě, mírně rozpustná v methanolu, nerozpustná v normálním hexanu a v chloroformu.
- 3) Sumární molekulový vzorec: $C_{17}H_{21}N_3O_{12}$.
- 4) Molekulová hmotnost: 459 (měřeno hmotnostní spektrometrií FAB).
- 5) Přesná hmotnost $[M+H]^+$ změřená vysokorozlišovací hmotnostní spektrometrií FAB je následující:
nalezeno: 460,1201
vypočteno: 460,1203
- 6) Ultrafialové absorpční spektrum: ultrafialové absorpční spektrum měřené ve vodě vykazuje následující maximum absorpce:
262 nm (ϵ 7 000)
- 7) Optická otáčivost: optická otáčivost měřená ve vodě má následující hodnotu:
 $[\alpha]_D^{20}$: +111° ($c = 0,41$)
- 8) Infračervené absorpční spektrum: infračervené absorpční spektrum měřené v tabletě bromidu draselného (KBr) má následující maxima absorpce:
3391, 2941, 1684, 1466, 1400, 1333, 1269, 1205, 1137, 1115, 1062, 1020 cm^{-1} .
- 9) Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance bylo měřeno v oxidu deuteria se signálem vody 4,75 ppm. Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance je následující:
3,37 (3H, s), 3,79 (1H, dd, $J = 5,1, 6,4$ Hz), 4,17 (1H, ddd, $J = 1,6, 3,4, 4,6$ Hz), 4,38 (1H, dd, $J = 3,5, 5,1$ Hz), 4,48 (1H, dd, $J = 2,4, 6,4$ Hz), 4,49 (1H, ddd, $J = 0,6, 2,7, 4,6$ Hz), 4,69 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 5,32 (1H, dd, $J = 0,6, 3,4$ Hz), 5,77 (1H, d, $J = 3,5$ Hz), 5,90 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,11 (1H, dd, $J = 1,6, 2,7$ Hz), 7,75 (1H, d, $J = 8,1$ Hz) ppm.
- 10) Spektrum ^{13}C nukleární magnetické rezonance bylo měřeno v oxidu deuteria s 1,4-dioxanem (67,4 ppm) jako interním standardem. Spektrum ^{13}C nukleární magnetické rezonance je následující:

58,6 (q), 62,7 (d), 65,5 (d), 72,7 (d), 76,3 (d), 78,8 (d), 91,2 (d), 100,0 (d), 102,7 (d), 114,8 (d), 140,7 (s), 141,9 (d), 152,1 (s), 165,4 (s), 167,0 (s), 173,9 (s) ppm.

11) HPLC analýza:

Kolona: „Senshu Pak ODS-H-2151“

6 (průměr) x 150 mm (produkt firmy Senshu Scientific Co., Ltd.)

Rozpouštědlo: 0,04% kyselina trifluoroctová ve vodě, vyjádřeno v procentech objemových

Průtok: 1,5 ml/min

Detekce: 210 nm UV

Retenční čas: 18 minut.

Sloučenina A-500359H má následující fyzikálně chemické vlastnosti.

1) Vzhled látky: bílý prášek.

2) Rozpustnost: rozpustná ve vodě, mírně rozpustná v methanolu, nerozpustná v normálním hexanu a v chloroformu.

3) Sumární molekulový vzorec: $C_{16}H_{19}N_3O_{12}$.

4) Molekulová hmotnost: 445.

5) Přesná hmotnost $[M+H]^+$ změřená vysokorozlišovací hmotnostní spektrometrií FAB je následující:

nalezeno: 446,1025

vypočteno: 446,1047

6) Ultrafialové absorpční spektrum: ultrafialové absorpční spektrum měřené ve vodě vykazuje následující maximum absorpce:

262 nm (ϵ 7 400)

7) Optická otáčivost: optická otáčivost měřená ve vodě má následující hodnotu:

$[\alpha]_D^{20}$: +115° (c = 0,33)

8) Infračervené absorpční spektrum: infračervené absorpční spektrum měřené v tabletě bromidu draselného (KBr) má následující maxima absorpce:

3361, 2934, 1683, 1467, 1403, 1336, 1270, 1206, 1114, 1090, 1058, 1021 cm^{-1} .

9) Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance bylo měřeno v oxidu deuteria se signálem vody 4,75 ppm. Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance je následující:

4,13 (široký t, $J = 5,4$ Hz), 4,15-4,19 (2H), 4,43 (1H, dd, $J = 2,5, 5,8$ Hz), 4,48 (1H, dd, $J = 2,9, 4,7$ Hz), 4,72 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 5,31 (1H, d, $J = 4,0$ Hz), 5,80 (1H, d, $J = 4,0$ Hz), 5,89 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,12 (1H, dd, $J = 1,4, 2,9$ Hz), 7,75 (1H, d, $J = 8,3$ Hz) ppm.

10) Spektrum ^{13}C nukleární magnetické rezonance bylo měřeno v oxidu deuteria s 1,4-dioxanem (67,4 ppm) jako interním standardem. Spektrum ^{13}C nukleární magnetické rezonance je následující:

62,8 (d), 65,8 (d), 70,3 (d), 74,6 (d), 77,0 (d), 84,2 (d), 90,3 (d), 100,3 (d), 102,9 (d), 113,9 (d), 141,2 (s), 141,9 (d), 152,2 (s), 165,9 (s), 167,0 (s), 174,2 (s) ppm.

11) HPLC analýza:

Kolona: „Senshu Pak ODS-H-2151“

6 (průměr) x 150 mm (produkt firmy Senshu Scientific Co., Ltd.)

Rozpouštědlo: 0,04% kyselina trifluoroctová ve vodě, vyjádřeno v procentech objemových

Průtok: 1,5 ml/min

Detekce: 210 nm UV

Retenční čas: 8 minut.

Příklad 46

Kultivace *Streptomyces griseus* Kmen SANK 60196 (FERM BP-5420)

Do každé ze čtyř Erlenmeyerových baněk o objemu 2 l (předkvasné nádoby) obsahující 500 ml média o složení uvedeném dále byly za sterilních podmínek naočkovány čtyři kličky Kmenu SANK 60196. Tyto nádoby pak byly třepány na rotační třepačce při teplotě 23 °C a 210 ot./min, a tak byla kultivována inokulační kultura po dobu 3 dnů.

Médium pro inokulační kulturu obsahuje následující složky v 1000 ml vodovodní vody.

Glukosa	20 g
Rozpustný škrob	10 g
Lisované kvasnice	9 g
Masový extrakt	5 g
Polypepton	5 g
Chlorid sodný	5 g
Uhličitan vápenatý	3 g
Protipěnové činidlo „CB442“	50 mg
(produkt firmy NOF Corporation)	

Po upravení pH na hodnotu 7,4 byla provedena sterilizace při 121 °C po dobu 30 minut.

Takto získaná první inokulační kultura byla inokulována v množství 3 % objemová do nádoby o objemu 60 l obsahující 30 l média pro inokulační kulturu a druhá inokulační kultura tak byla kultivována za provzdušňování a třepání při teplotě 23 °C po dobu 24 hodin.

Kultivace byla provedena následujícím způsobem. Druhá inokulační kultura byla naočkována v množství 3 % objemová do dvou fermentorů o objemu 600 l, kdy v každém z nich bylo 400 l kultivačního média a kultivace pak probíhala po dobu 6 dnů za provzdušňování a protřepávání při teplotě 23 °C.

Kultivační médium obsahuje následující složky v 1000 ml vodovodní vody.

Glukosa	20 g
Rozpustný škrob	10 g
Lisované kvasnice	9 g
Masový extrakt	5 g
Polypepton	5 g
Chlorid sodný	5 g
Uhličitan vápenatý	3 g
Protipěnové činidlo „CB442“	50 mg
(produkt firmy NOF Corporation)	

Po upravení pH na hodnotu 7,4 byla provedena sterilizace při 125 °C po dobu 20 minut.

Příklad 47

Čištění sloučeniny A-500359E

Kultivační nálev (810 l) získaný v příkladu 46 byl přefiltrován za pomoci „Celite 545“ (produkt firmy Celite Corporation).

Po čištění, které bude popsáno dále, byla aktivní složka z každé frakce zkontrolována na HPLC za následujících analytických podmínek.

Kolona: „YMC-Pak ODS-A A-312“ 6 (průměr) x 150 mm (produkt firmy YMC)

Rozpouštědlo: 4% roztok acetonitrilu v 0,04% kyselině trifluoroctové ve vodě, vyjádřeno v procentech objemových

Průtok: 1,0 ml/min

Detekce: UV při 210 nm

Retenční čas: 19,8 minut

Výsledný filtrát (800 l) byl nanesen na kolonu „Diaion HP-20P“ (160 l) (produkt firmy Mitsubishi Chemical). Kolona byla promyta 640 l deionizované vody a neadsorbovaná frakce a promývací frakce byly spojeny (neadsorbovaná promývací frakce). Adsorbovaná látka byla vymyta 348 l 10% roztoku acetonu ve vodě, vyjádřeno v procentech objemových.

Po odpaření odebrané frakce na objem 10 l byl odparek nanesen na kolonu „Diaion CHP-20P“ (2 l) (produkt firmy Mitsubishi Chemical). Kolona pak byla promyta 90 l deionizované vody, 100 l 10% roztoku methanolu ve vodě, vyjádřeno v procentech objemových, a 100 l 15% roztoku methanolu ve vodě, vyjádřeno v procentech objemových. Adsorbovaná látka byla vymyta 100 l 20% roztoku methanolu ve vodě, vyjádřeno v procentech objemových.

Po odpaření frakce 20% roztoku methanolu ve vodě, vyjádřeno v procentech objemových, na objem 5 l byl odparek

nanesen na kolonu „Toyperl HW40F“ (22 l) (produkt firmy TOSOH Corporation). Kolona pak byla promývána deionizovanou vodou a frakce byly děleny na 5 l podíly. Aktivní látka vykazující retenční čas 19,8 minut, podle HPLC analýzy, byla vymyta ve frakcích číslo 3 až číslo 6. Tyto frakce byly odpařeny na objem 5,8 l a lyofilizovány, čímž bylo získáno 55,8 g prášku.

Výsledný prášek byl rozpuštěn v 1,2 l deionizované vody. Podíl 200 ml výsledného roztoku byl nanesen na HPLC kolonu („YMC-Pack ODS-1050-20-SR“ (100 mm x 500 mm, produkt firmy YMC)) předem promyté vodou obsahující 0,04 % objemových kyseliny trifluoroctové a 4 % objemová acetonitrilu. Kolona pak byla promývána stejnou mobilní fází průtokem 200 ml/min. Aktivní látka měla retenční čas 105 minut až 124 minut. tento postup byl opakován šestkrát. Takto získané frakce byly spojeny, odpařeny pomocí „Evapor“ a pak lyofilizovány, čímž bylo získáno 24,2 g sloučeniny A-500359E jako čistého produktu.

Příklad 48

Čištění sloučenin A-500359F a A-500359H

Po čištění, které bude popsáno dále, byla aktivní frakce zkontrolována na HPLC za použití následující kolony a následujících analytických podmínek.

Kolona: „YMC-Pak ODS-A A-312“ 6(průměr) x 150 mm (produkt firmy YMC)

Rozpouštědlo: 0,04% kyselina trifluoroctová ve vodě, vyjádřeno v procentech objemových

Průtok: 1,5 ml/min

Detekce: UV při 210 nm

Retenční čas: 7,7 minut (sloučenina A-500359H)

16,6 minut (sloučenina A-500359F)

Neadsorbovaná promývací frakce (1370 l) získaná v příkladu 47 byla nanesena na kolonu s aktivním uhlím (65 l). Kolona byla promyta 260 l deionizované vody a aktivní látka byla

vymyta 270 l 0,5 M amoniaku obsahujícího 10% objemových acetonu. Po odpaření výsledného roztoku na objem 40 l a upravení pH na hodnotu 2,4 pomocí kyseliny trifluoroctové byl roztok nanesen na kolonu (45 l) („Diaion CHP-20P“ (produkt firmy Mitsubishi Chemical)), která byla předtím promyta 0,04% roztokem kyseliny trifluoroctové ve vodě, vyjádřeno v procentech objemových. Promýváním stejnou mobilní fází byla získána první frakce (frakce H) vymytá mezi 0 l a 47 l a druhá frakce (frakce F) vymytá mezi 47 l a 91 l. Frakce H byla odpařena na objem 1,5 l a frakce F byla po odpaření a lyofilizaci získána jako 287 g prášku.

Odparek frakce H byl naředěn deionizovanou vodou na objem 3,2 l. 160 ml podíl z tohoto roztoku byl nanesen na HPLC kolonu („YMC-Pack ODS-1050-20-SR“ (100 mm x 500 mm, produkt firmy YMC)) předem promytou vodou obsahující 0,04 % objemových kyseliny trifluoroctové. Kolona pak byla promývána stejnou mobilní fází průtokem 200 ml/min. Byla kontrolována absorpce v ultrafialové oblasti při 210 nm a jímán byl pík vymytý při retenčním času 67 minut až 72 minut. Tento postup byl opakován dvacetkrát. Takto získané frakce byly odpařeny pomocí „Evapor“ (produkt firmy Okawara Seisakujo) a lyofilizovány, čímž bylo získáno 5,9 g sloučeniny A-500359H jako čistého produktu.

Podíl 277 g z frakce F v práškové formě byl rozpuštěn v 50 l deionizované vody a pH upraveno na hodnotu 2,2 pomocí kyseliny trifluoroctové. Roztok pak byl opět nanesen na kolonu (45 l) („Diaion CHP-20P“ (produkt firmy Mitsubishi Chemical)), která byla předtím promyta 0,04% roztokem kyseliny trifluoroctové ve vodě, vyjádřeno v procentech objemových. Po promytí 97 l stejné mobilní fáze byla aktivní látka vymyta 120 l deionizované vody. Frakce vymytá deionizovanou vodou byla odpařena a lyofilizována, čímž bylo získáno 75,6 g frakce F ve formě lyofilizovaného prášku.

Výsledný lyofilizovaný prášek frakce F byl rozpuštěn ve 4 l vody. 150 ml podíl výsledného roztoku byl nanesen na HPLC

kolonu („YMC-Pack ODS-1050-20-SR“ (100 mm x 500 mm, produkt firmy YMC)), která byla předtím promyta vodou obsahující 0,04 % objemových kyseliny trifluoroctové a 0,5 % objemových acetonitrilu a kolona pak byla vymývána stejnou mobilní fází průtokem 200 ml/min. Byla kontrolována absorpce v ultrafialové oblasti při 210 nm a jímán byl pík vymytý při retenčním času 88 minut až 97 minut. Tento postup byl opakován dvacetšedmkrát. Takto získané frakce byly odpařeny a lyofilizovány, čímž bylo získáno 19,2 g sloučeniny A-500359F jako čistého produktu.

Příklad 49

Způsob přípravy sloučeniny A-500359F a amidu sloučeniny A-500359F (chemickou přeměnou sloučeniny A-500359E pomocí amoniaku)

Sloučenina A-500359E (75 mg) získaná v příkladu 44 byla rozpuštěna ve 2 ml 0,5 M amoniaku. Výsledný roztok byl ponechán stát po dobu 2 hodin za laboratorní teploty. Po ukončení reakce byla reakční směs lyofilizována, čímž bylo získáno 78 mg prášku.

Výsledný prášek byl rozpuštěn v 1 ml 0,04% roztoku kyseliny trifluoroctové ve vodě, vyjádřeno v procentech objemových. Podíl 100 μ l tohoto roztoku bylo naneseno na HPLC kolonu („Capcellpak UG 120Å“, 20 (průměr) x 250 mm; produkt firmy Shiseido) předem promytou vodou obsahující 0,04 % objemových kyseliny trifluoroctové a kolona pak byla promývána stejnou mobilní fází průtokem 10 ml/min. Byla kontrolována absorpce v ultrafialové oblasti při 210 nm, jímány byly píky vymyté při retenčním času 21 minut až 22 minut a při retenčním času 31 minut až 33 minut a tento postup byl opakován desetkrát.

Frakce vymyté při retenčním času 21 minut až 22 minut byly odpařeny na rotační vakuové odparce a lyofilizovány, čímž bylo

získáno 14 mg amidového derivátu sloučeniny A-500359F jako čistého produktu.

Frakce vymyté při retenčním čase 31 minut až 33 minut byly odpařeny na rotační vakuové odparce a lyofilizovány, čímž bylo získáno 50 mg sloučeniny A-500359F jako čistého produktu.

Amidový derivát sloučeniny A-500359F má následující fyzikálně chemické vlastnosti:

- 1) Vzhled látky: bílý prášek.
- 2) Rozpustnost: rozpustná ve vodě, mírně rozpustná v methanolu, nerozpustná v normálním hexanu a v chloroformu.
- 3) Sumární molekulový vzorec: $C_{17}H_{22}N_4O_{11}$.
- 4) Molekulová hmotnost: 458 (měřeno hmotnostní spektrometrií FAB).
- 5) Přesná hmotnost $[M+H^+]$ změřená vysokorozlišovací hmotnostní spektrometrií FAB je následující:
nalezeno: 459,1328
vypočteno: 459,1364
- 6) Ultrafialové absorpční spektrum: ultrafialové absorpční spektrum měřené ve vodě vykazuje následující maximum absorpce:
258 nm (ϵ 7 500)
- 7) Optická otáčivost: optická otáčivost měřená ve vodě má následující hodnotu:
 $[\alpha]_D^{20}$: +119° (c = 0,87)
- 8) Infračervené absorpční spektrum: infračervené absorpční spektrum měřené v tabletě bromidu draselného (KBr) má následující maxima absorpce:
3339, 2943, 1686, 1598, 1495, 1402, 1337, 1272, 1205, 1136, 1115, 1060, 1019 cm^{-1} .
- 9) Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance bylo měřeno v oxidu deuteria se signálem vody 4,75 ppm. Spektrum ^1H nukleární magnetické rezonance je následující:
3,30 (3H, s) 3,67 (1H, dd, J = 5,0, 6,8 Hz), 4,17 (1H, ddd, J = 1,8, 2,9, 4,4 Hz), 4,35 (1H, dd, J = 3,2, 5,0 Hz), 4,43 (1H, dd, J = 2,3, 6,8 Hz), 4,45 (1H, dd, J = 2,4,

4,4 Hz), 4,66 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 5,35 (1H, d, $J = 2,9$ Hz), 5,71 (1H, d, $J = 3,2$ Hz), 5,85 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 5,97 (1H, dd, $J = 1,8, 2,4$ Hz), 7,71 (1H, d, $J = 8,1$ Hz) ppm.

10) Spektrum ^{13}C nukleární magnetické rezonance bylo měřeno v oxidu deuteria s 1,4-dioxanem (67,4 ppm) jako interním standardem. Spektrum ^{13}C nukleární magnetické rezonance je následující:

58,6 (q), 62,7 (d), 65,3 (d), 72,6 (d), 75,7 (d), 78,7 (d), 82,3 (d), 91,3 (d), 99,8 (d), 102,7 (d), 110,8 (d), 141,9 (d), 142,3 (s), 152,1 (s), 166,0 (s), 167,0 (s) ppm.

11) HPLC analýza:

Kolona: „Senshu Pak ODS-H-2151“

6 (průměr) x 150 mm (produkt firmy Senshu Scientific Co., Ltd.)

Rozpouštědlo: 0,04% kyselina trifluoroctová ve vodě, vyjádřeno v procentech objemových

Průtok: 1,5 ml/min

Detekce: 210 nm UV

Retenční čas: 11 minut.

Příklad 50

Příprava sloučeniny A-500359F (hydrolýza sloučeniny A-500359E hydroxidem sodným)

Sloučenina A-500359E (4,4 mg) získaná v příkladu 44 byla rozpuštěna v 0,5 ml destilované vody. Nejprve bylo po kapkách přidáno 0,5 ml 0,02 M roztoku hydroxidu sodného ve vodě a pak bylo po kapkách přidán 1 ml 0,1 M roztoku hydroxidu sodného ve vodě. Výsledná reakční směs byla ponechána stát po dobu 50 minut za laboratorní teploty. Pak byla reakční směs neutralizována 1 M kyselinou chlorovodíkovou a pak nanesena na kolonu aktivního uhlí (2 ml). Kolona byla promyta 8 ml destilované vody a reakční substance pak byla vymyta 8 ml 0,5 M amoniaku obsahujícího 10 % objemových acetonu.

Po odpaření vymyté frakce na objem 700 µl byl odparek nanesen na HPLC kolonu („Senshu Pak ODS-H-4251“ 10 (průměr) x 250 mm (produkt firmy Senshu Scientific)), která byla předtím promyta 0,04% roztokem kyseliny trifluoroctové ve vodě, vyjádřeno v procentech objemových a kolona pak byla vymývána stejnou mobilní fází průtokem 4 ml/min. Byla kontrolována absorpce v ultrafialové oblasti při 210 nm a jímán byl pík vymytý při retenčním času 25 minut až 30 minut. Tento postup byl opakován třikrát. Takto získané frakce byly odpařeny na rotační odparce a lyofilizovány, čímž bylo získáno 2,6 mg sloučeniny A-500359F jako čistého produktu.

Příklad 51

Kultivace *Streptomyces griseus* Kmen SANK 60196
(FERM BP-5420)

Jedna klička kmenu SANK60196 byla sterilizována před naočkováním do Erlenmeyerovy baňky o objemu 500 ml (předkvasné nádoby) obsahující 100 ml média o složení uvedeném dále. Inokulační kultura byla takto kultivována po dobu 3 dnů za třepání nádoby na rotační třepačce při teplotě 23 °C a 210 ot./min.

Médium pro inokulační kulturu obsahuje následující složky v 1000 ml vodovodní vody.

Maltosa	30 g
Masový extrakt	5 g
Polypepton	5 g
Chlorid sodný	5 g
Uhličitan vápenatý	3 g
Protipěnové činidlo „CB442“	50 mg

Po upravení pH na hodnotu 7,4 byla provedena sterilizace při 121 °C po dobu 30 minut.

Kultivace pak byla provedena následujícím způsobem. Konkrétně byla inokulační kultura inokulována v množství 3 % objemová do každé z deseti Erlenmeyerových baněk o objemu

500 ml, které obsahovaly každá 100 ml sterilizovaného média o následujícím složení. Kultivace pak probíhala po dobu 11 dnů za protřepávání na rotační třepačce při teplotě 23 °C a 210 ot./min.

Kultivační médium obsahuje následující složky v 1000 ml vodovodní vody.

Glukosa	50 g
Masový extrakt	4 g
Polypepton	3 g
Odstředěné mléko	10 g
Nálev po namáčení kukuřice	10 g
Chlorid sodný	5 g
Protipěnové činidlo „CB442“	50 mg

Po upravení pH na hodnotu 7,4 byla provedena sterilizace při 125 °C po dobu 30 minut.

Příklad 52

Čištění sloučeniny A-500359J

Po čištění, které bude popsáno dále, byla aktivní složka z každé frakce zkontrolována na HPLC za následujících analytických podmínek.

Kolona: „Pegasil ODS“ 6(průměr) x 150 mm (produkt firmy Senshu Scientific Co., Ltd.)

Rozpouštědlo: 0,04 % objemových kyseliny trifluoroctové ve vodě

Průtok: 1,0 ml/min

Detekce: UV při 260 nm

Retenční čas: 5,57 minut

Kultivační nálev získaný v příkladu 51 byl přefiltrován za pomoci „Celite 545“ (produkt firmy Celite Corporation), přidaném v množství 5 % hmotnostních vztažených na objem. Výsledný filtrát (1 l) byl nanesen na kolonu „Diaion HP-20P“ (200 ml). Kolona byla promyta destilovanou vodou (500 ml). Po té, co bylo pH neadsorbované promývací frakce upraveno pomocí

6 M hydroxidu sodného na hodnotu 9, byla tato frakce nanášena na kolonu (100 ml) „Dowex SBR-P (OH⁻)“. Kolona byla promyta destilovanou vodou (300 ml) a adsorbovaná látka byla vymyta 300 ml 1 M kyseliny chlorovodíkové. Po upravení pH vymyté frakce pomocí hydroxidu sodného na hodnotu 7 byl výsledný roztok nanášen na kolonu aktivního uhlí (50 ml). Kolona byla promyta destilovanou vodou (100 ml) a aktivní látka byla vymyta 60% roztokem acetonu ve vodě, vyjádřeno v procentech objemových (200 ml). Odpařením a lyofilizací vymytého roztoku bylo získáno 558 mg prášku. Prášek byl rozpuštěn v 5 ml destilované vody a podíly 500 µl vzniklého roztoku byly nanášeny na HPLC kolonu („Senshu Pack Pegasil ODS“ 20 (průměr) x 250 mm (produkt firmy Senshu Scientific)), která byla předtím promyta 0,05% roztokem kyseliny trifluoroctové ve vodě, vyjádřeno v procentech objemových. Kolona pak byla vymývána stejnou mobilní fází průtokem 10,0 ml/min. Byla kontrolována absorpce v ultrafialové oblasti při 260 nm a jímán byl pík vymytý při retenčním čase 11,1 minut. Tento postup byl opakován desetkrát. Takto získané frakce byly odpařeny na rotační odparce a lyofilizovány, čímž bylo získáno 16,2 mg sloučeniny A-500359J jako čistého produktu.

Sloučenina A-500359J má následující fyzikálně chemické vlastnosti:

- 1) Vzhled látky: bílý prášek.
- 2) Rozpustnost: rozpustná ve vodě, mírně rozpustná v methanolu, nerozpustná v normálním hexanu a v chloroformu.
- 3) Sumární molekulový vzorec: C₁₆H₂₁N₃O₁₃.
- 4) Molekulová hmotnost: 463 (měřeno hmotnostní spektrometrií FAB).
- 5) Přesná hmotnost [M+H⁺] změřená vysokorozlišovací hmotnostní spektrometrií FAB je následující:
nalezeno: 462,0996
vypočteno: 462,1006

6) Ultrafialové absorpční spektrum: ultrafialové absorpční spektrum měřené ve vodě vykazuje následující maximum absorpce:

194 nm (ϵ 8 800), 262 nm (ϵ 10 000)

7) Optická otáčivost: optická otáčivost měřená ve vodě má následující hodnotu:

$[\alpha]_D^{20}$: +83° ($c = 0,1$, H₂O)

8) Infračervené absorpční spektrum: infračervené absorpční spektrum měřené v tabletě bromidu draselného (KBr) má následující maxima absorpce:

3372, 2931, 1684, 1467, 1407, 1273, 1204, 1107, 1058 cm⁻¹.

9) Spektrum ¹H nukleární magnetické rezonance bylo měřeno v oxidu deuteria s 1,4-dioxanem (3,53 ppm) jako vnitřním standardem. Spektrum ¹H nukleární magnetické rezonance je následující:

3,75 (1H, t, $J = 3,4$ Hz), 3,83 (1H, ddd, $J = 1,4, 1,9, 3,4$ Hz), 4,02 (1H, ddd, $J = 1,4, 1,7, 3,4$ Hz), 4,05 (1H, dd, $J = 5,3, 5,6$ Hz), 4,11 (1H, t, $J = 5,6$ Hz), 4,13 (1H, dd, $J = 3,1, 5,6$ Hz), 4,30 (1H, d, $J = 5,3$ Hz), 4,33 (1H, d, $J = 1,7$ Hz), 4,90 (1H, d, $J = 1,9$ Hz), 5,50 (1H, d, $J = 3,1$ Hz), 5,7 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,6 (1H, d, $J = 8,2$ Hz) ppm.

10) Spektrum ¹³C nukleární magnetické rezonance bylo měřeno v oxidu deuteria s 1,4-dioxanem (67,4 ppm) jako interním standardem. Spektrum ¹³C nukleární magnetické rezonance je následující:

64,4 (d), 68,8 (d), 68,9 (d), 69,7 (d), 71,4 (d), 73,0 (d), 75,4 (d), 82,8 (d), 90,7 (d), 99,2 (d), 101,7 (d), 141,6 (d), 151,0 (s), 165,9 (s), 171,9 (s), 172,6 (s) ppm.

11) HPLC analýza:

Kolona: „Senshu Pak ODS-H-2151“

6 (průměr) x 150 mm (produkt firmy Senshu Scientific Co., Ltd.)

Rozpouštědlo: 0,05% kyselina trifluoroctová ve vodě, vyjádřeno v procentech objemových

Průtok: 1,0 ml/min

Detekce: 260 nm UV

Retenční čas: 5,57 minut.

Příklad 53

Kultivace *Streptomyces griseus* Kmen SANK 60196
(FERM BP-5420)

Jedna klička kmenu SANK60196 byla sterilizována před naočkováním do Erlenmeyerovy baňky o objemu 500 ml (předkvasné nádoby) obsahující 100 ml média o složení uvedeném dále. Inokulační kultura byla takto kultivována po dobu 3 dnů za třepání nádoby na rotační třepačce při teplotě 23 °C a 210 ot./min.

Médium pro inokulační kulturu obsahuje následující složky v 1000 ml vodovodní vody.

Maltosa	30 g
Masový extrakt	5 g
Polypepton	5 g
Chlorid sodný	5 g
Uhličitan vápenatý	3 g
Protipěnové činidlo „CB442“	50 mg

Po upravení pH na hodnotu 7,4 byla provedena sterilizace při 121 °C po dobu 30 minut.

Kultivace pak byla provedena následujícím způsobem. Konkrétně byla inokulační kultura inokulována v množství 3 % objemová do každé z deseti Erlenmeyerových baněk o objemu 500 ml, které obsahovaly každá 100 ml sterilizovaného média o následujícím složení. Kultivace pak probíhala za protřepávání na rotační třepačce při teplotě 23 °C a 210 ot./min. Po šesti hodinách kultivace byl přidán sterilizovaný hydrochlorid *S*-(2-aminoethyl)-*L*-cysteinu a *L*-allylglycin tak, aby jejich výsledná koncentrace byla 10 mM. Kultivace pak pokračovala po dobu 7 dnů.

Kultivační médium obsahuje následující složky v 1000 ml vodovodní vody.

Maltosa	50 g
Kvasnicový extrakt	5 g
(produkt firmy Difco Laboratories)	
Masový extrakt	5 g
Polypepton	4 g
Chlorid sodný	5 g
Uhličitan vápenatý	3 g
Protipěnové činidlo „CB442“	50 mg

Po upravení pH na hodnotu 7,4 byla provedena sterilizace při 125 °C po dobu 30 minut.

Příklad 54

Čištění sloučeniny A-500359M-3

Kultivační nálev (1 l) získaný v příkladu 53 byl odstředován při 3000 ot./min po dobu 20 minut a výsledný roztok nad usazeninou byl čištěn.

Po čištění, které bude popsáno dále, byla aktivní složka z každé frakce zkontrolována na HPLC za následujících analytických podmínek.

Kolona: „Pegasil ODS“ 6(průměr) x 150 mm (produkt firmy Senshu Scientific Co., Ltd.)

Rozpouštědlo: 7,2 % objemových acetonitrilu v 0,05% roztoku kyseliny trifluoroctové ve vodě, vyjádřeno v procentech objemových

Průtok: 1,0 ml/min

Detekce: UV při 260 nm

Retenční čas: 10,1 minut

Po upravení pH roztoku nad usazeninou pomocí kyseliny trifluoroctové na hodnotu 3 byl výsledný roztok (1 l) nanesen na kolonu „Diaion HP-20“ (200 ml), která byla předem promyta 0,05% roztokem kyseliny trifluoroctové ve vodě, vyjádřeno v procentech objemových. Kolona pak byla promyta stejnou

mobilní fázi (500 ml) a destilovanou vodou (500 ml). Frakce vymytá destilovanou vodou (500 ml) byla odpařena a lyofilizována, čímž bylo získáno 230 mg surového práškového produktu.

Surový práškový produkt byl rozpuštěn ve 2 ml destilované vody a podíly 500 μ l vzniklého roztoku byly nanесeny na HPLC kolonu („Pegasil ODS“, μ m, 20 (průměr) x 250 mm (produkt firmy Senshu Scientific)), která byla předtím promyta 7% roztokem acetonitrilu, vyjádřeno v procentech objemových, v 0,05% roztoku kyseliny trifluoroctové ve vodě, vyjádřeno v procentech objemových.

Kolona pak byla vymývána stejnou mobilní fází průtokem 10,0 ml/min a byla kontrolována absorpce v ultrafialové oblasti při 210 nm a jímán byl pík vymytý při retenčním čase 28,0 minut. Tento postup byl opakován čtyřikrát a získané frakce byly spojeny, odpařeny a lyofilizovány, čímž bylo získáno 11,1 mg sloučeniny A-500359M-3 jako čistého produktu.

Sloučenina A-500359M-3 má následující fyzikálně chemické vlastnosti:

- 1) Vzhled látky: bílý prášek.
- 2) Rozpustnost: rozpustná ve vodě a v methanolu, nerozpustná v normálním hexanu a v chloroformu.
- 3) Sumární molekulový vzorec: $C_{22}H_{28}N_4O_{13}$.
- 4) Molekulová hmotnost: 556 (měřeno hmotnostní spektrometrií FAB).
- 5) Přesná hmotnost $[M+H^+]$ změřená vysokorozlišovací hmotnostní spektrometrií FAB je následující:
nalezeno: 557,1754
vypočteno: 557,1731
- 6) Ultrafialové absorpční spektrum: ultrafialové absorpční spektrum měřené ve vodě vykazuje následující maximum absorpce:
236 nm (ϵ 10 000)
- 7) Optická otáčivost: optická otáčivost měřená ve vodě má následující hodnotu:

$[\alpha]_D^{20}$: +92° (c = 0,1, H₂O)

8) Infračervené absorpční spektrum: infračervené absorpční spektrum měřené v tabletě bromidu draselného (KBr) má následující maxima absorpce:

3407, 2938, 1684, 1524, 1465, 1399, 1385, 1335, 1268, 1205, 1139, 1118, 1095, 1063, 1021 cm⁻¹.

9) Spektrum ¹H nukleární magnetické rezonance bylo měřeno v oxidu deuteria s 1,4-dioxanem jako vnitřním standardem. Spektrum ¹H nukleární magnetické rezonance je následující:

2,44 (1H, ddd, J = 4,3, 7,3, 13,3 Hz), 2,52 (1H, ddd, J = 4,3, 7,5, 13,3 Hz), 3,27 (3H, s), 3,66 (1H, t, J = 5,5 Hz), 4,17 (1H, ddd, J = 1,1, 2,5, 3,1 Hz), 4,32 (1H, dd, J = 3,7, 5,5 Hz), 4,33 (1H, t, J = 4,3 Hz), 4,45 (1H, m), 4,46 (1H, m), 4,73 (1H překryto HDO), 5,07 (1H, d, J = 10,2 Hz), 5,36 (1H, d, J = 3,1 Hz), 5,51 (1H, d, J = 17,1 Hz), 5,58 (1H, d, J = 8,1 Hz), 5,73 (1H, m), 5,74 (1H, d, J = 3,7 Hz), 5,95 (1H, dd, J = 1,1, 1,9 Hz), 7,72 (1H, d, J = 8,1 Hz) ppm.

10) Spektrum ¹³C nukleární magnetické rezonance bylo měřeno v oxidu deuteria s 1,4-dioxanem (67,4 ppm) jako interním standardem. Spektrum ¹³C nukleární magnetické rezonance je následující:

37,1 (t), 55,4 (d), 58,6 (q), 62,6 (d), 65,3 (d), 72,6 (d), 75,7 (d), 78,9 (d), 82,4 (d), 90,6 (d), 99,8 (d), 102,6 (d), 109,9 (d), 119,0 (t), 134,0 (d), 141,7 (d), 142,2 (s), 152,0 (s), 162,3 (s), 166,8 (s), 173,6 (s), 177,6 (s) ppm.

11) HPLC analýza:

Kolona: „Pegasil ODS“

6 (průměr) x 150 mm (produkt firmy Senshu Scientific Co., Ltd.)

Rozpouštědlo: 7,2 % objemových acetonitrilu v 0,05% roztoku kyseliny trifluoroctové ve vodě, vyjádřeno v procentech objemových

Průtok: 1,0 ml/min

Detekce: 260 nm UV

Retenční čas: 10,1 minut.

Test 1

Antibakteriální aktivita

(1) Minimální inhibiční koncentrace

Minimální inhibiční koncentrace sloučenin podle předkládaného vynálezu proti *Mycobacterium smegmatis* Kmen SANK 75075 byla stanovena následujícím postupem. Koncentrace testované sloučeniny byla upravena čtyřnásobným ředěním z výchozí koncentrace 1000 µg/ml (1000 µg/ml, 250 µg/ml, 62 µg/ml a 15 µg/ml). Podíl 1 ml z ředěného vzorku po každém ředění byl nanesen na Petriho misku („Terumo Petri dish“, 90 mm x 20 mm). Pak bylo přidáno živné agarové médium (9 ml, produkt firmy Eiken Chemical) obsahující 5 % objemových glycerolu a vše bylo promícháno, aby vzniklo deskové médium. Testovaný mikroorganismus *Mycobacterium smegmatis* Kmen SANK 75075 byl předem kultivován přes noc při teplotě 37 °C na trypto-sójovém médiu (produkt firmy Eiken Chemical) obsahujícím 5 % objemových glycerolu. V den testování byl roztok mikroorganismu stokrát zředěn trypto-sójovým médiem a jedna klička zředěné kultury byla naproužkována do deskového média. Po kultivaci při teplotě 37 °C po dobu 18 hodin, byla stanovena minimální koncentrace testované látky inhibující růst mikroorganismu. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 6.

Tabulka 6

Antibakteriální aktivita proti *Mycobacterium smegmatis*
Kmen SANK 75075

Ukázková sloučenina číslo	Minimální inhibiční koncentrace (µg/ml)
1	6,2
7	6,2
8	1,5
9	3,1
10	6,2

11	6,2
16	6,2
17	6,2
18	3,1
50	3,1
51	1,5
52	3,1
53	1,5
135	1,5
282	6,2
548	6,2
891	6,2
1091	6,2
Capuramycin	12,5

Byla stanovena minimální inhibiční koncentrace sloučeniny obecného vzorce Ia podle předkládaného vynálezu proti *Mycobacterium avium* Kmen NIHJ1605. Konkrétně byl Tween 80 (0,1 % objemových) přidán do nálevu Middleblook 7H9. Po sterilizaci v autoklávu bylo přidáno obohacení Middleblook ADC (20 % objemových). Do každé z mikrotestovacích zkumavek bylo nalito 0,8 ml výsledné směsi. Do každé z testovacích zkumavek byl přidán 0,1 ml podíl každé ze sloučenin podle předkládaného vynálezu zředěné dvakrát (který bude dále označován jako „médiu obsahující léčivo“). Stranou byla do testovací zkumavky obsahující Tween 80 a skleněné kuličky přidána kolonie obsahující *Mycobacterium avium* Kmen NIHJ1605 předkultivovaný na vaječném médiu Tween po dobu 10 dnů až 14 dnů. Po dostatečném promíchání byl přidán nálev Middleblook 7H9, čímž vznikl jednotný roztok mikroorganismu. Roztok mikroorganismu byl upraven na $OD_{625nm} = 0,10$ (počet živých buněk: 1×10^8 CFU/ml) a pak stokrát zředěn. Podíl 0,1 ml výsledného roztoku mikroorganismu byl naočkován do média obsahujícího léčivo, které již bylo popsáno výše

(výsledný počet živých buněk: 1×10^5 CFU/ml), a následně aerobně kultivováno po dobu 6 dnů při teplotě 37 °C. Minimální množství léčiva, při kterém nebyla na dně testovací zkumavky rozeznatelná žádná kolonie o průměru 1 mm nebo větším, bylo stanoveno jako MIC ($\mu\text{g/ml}$). Výsledky jsou uvedeny v tabulce 7.

Tabulka 7

Antibakteriální aktivita proti *Mycobacterium avium*
NIHJ 1605

Ukázková sloučenina číslo	Minimální inhibiční koncentrace ($\mu\text{g/ml}$)
539	0,25
571	1
594	1
Capuramycin	8

(2) Diskový test

Tak zvaný diskový test byl proveden za použití 40 μg testované látky na papírový disk o průměru 8 mm. Sloučenina A-500359M-2 (ukázková sloučenina číslo 396) vykazuje inhibiční zónu o průměru 14 mm proti *Bacillus subtilis* PCI 219, o průměru 30 mm proti *Mycobacterium smegmatis* SANK 75075 a o průměru 25 mm proti *Klebsiella pneumoniae* PCI 602.

Tak zvaný diskový test („Experimental Agricultural Chemistry“, editor Agricultural Chemistry Class / Agriculture Dept. / Tokyo Univ., 3. vydání, svazek II, vydaná Asakura Shoten v roce 1978) byl proveden za použití 40 μg testované látky na papírový disk o průměru 8 mm. Sloučenina A-500359E vykazuje inhibiční kruh o průměru 12 mm proti *Mycobacterium smegmatis* SANK 75075, amidový derivát sloučeniny A-500359F vykazuje inhibiční kruh o průměru 12 mm a sloučenina A-500359M-3 také vykazuje inhibiční kruh o průměru 12 mm.

Příklad prostředku 1

Kapsule

A-500359A nebo C	100 mg
Laktosa	100 mg
Kukuřičný škrob	148,8 mg
Stearát hořečnatý	1,2 mg
Celkové množství	350 mg

Kapsule byla získána smícháním prášků v uvedeném množství, prosetím výsledné směsi přes síto 60 mesh a pak naplněním výsledného prášku do želatinové kapsule.

Příklad prostředku 2

Kapsule byly získány smícháním 100 mg sloučeniny A-500359E, sloučeniny A-500359F, amidového derivátu sloučeniny A-500359F, sloučeniny A-500359H, sloučeniny A-500359J nebo sloučeniny A-500359M-3, 100 mg laktosy, 148,8 mg kukuřičného škrobu a 1,2 mg stearátu hořečnatého (celkem 350 mg) v práškové formě, prosetím výsledné směsi přes síto 60 mesh a naplněním výsledného prášku do želatinové kapsule.

Text toxicity

Sloučenina A-500359A podle předkládaného vynálezu nevykazuje žádnou toxicitu při intravenózním podávání myši v množství 500 mg/kg).

Popsané výsledky ukazují, že sloučeniny podle předkládaného vynálezu obecného vzorce I, XI, XII, XIII, XIV, XV a XVI, různé deriváty sloučeniny obecného vzorce Ia a jejich farmakologicky přijatelné soli vykazují vynikající antibakteriální aktivity proti různým bakteriím včetně *Mycobacteria* tak, že jsou použitelné při prevenci nebo léčení infekčních nemocí způsobených těmito bakteriemi. *Streptomyces griseus* SANK60196 (FERM BP-5420) je použitelný jako bakterie produkující sloučeniny obecných vzorců I, XI, XII, XIV, XV

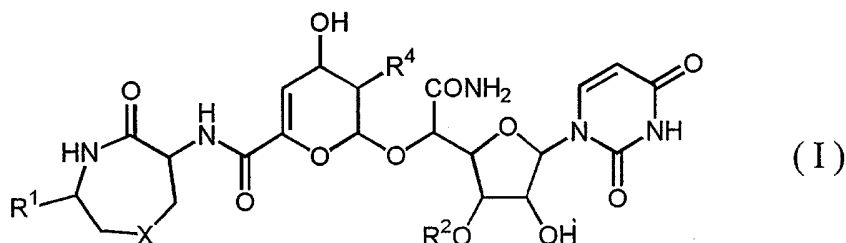
nebo XVI. Sloučeniny podle předkládaného vynálezu obecných vzorců I, XI, XIII, XIV, XV nebo XVI jsou také použitelné jako výchozí látky pro syntézu derivátů pro přípravu prevence nebo léčení různých infekčních nemocí přeměnou postupy organické chemie nebo bakteriální přeměnou.

Průmyslová využitelnost

Prostředky podle předkládaného vynálezu jsou průmyslově využitelné pro výrobu léčiv.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelná sůl:



ve kterém

R^1 je methyl, R^2 je methyl, R^4 je hydroxyl a X je methylen;

R^1 je methyl, R^2 je vodík, R^4 je hydroxyl a X je methylen;

R^1 je methyl, R^2 je methyl, R^4 je vodík a X je methylen;

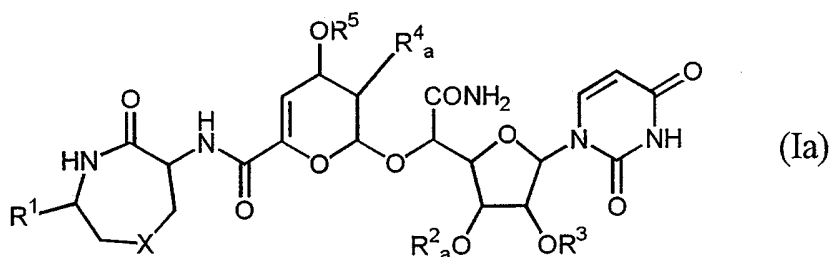
R^1 je vodík, R^2 je vodík, R^4 je hydroxyl a X je methylen;

nebo

R^1 je methyl, R^2 je methyl, R^4 je hydroxyl a X je atom síry.

2. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 1 nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, ve které R^1 je methyl, R^2 je methyl, R^4 je hydroxyl a X je methylen.

3. Farmaceuticky přijatelný ester, ether nebo N-alkylkarbamoylový derivát sloučeniny obecného vzorce Ia nebo její farmaceuticky přijatelná sůl:



ve kterém R^1 je vodík nebo methyl;

R^2_a je vodík, chránicí skupina pro hydroxyl nebo methyl;

R^3 je vodík nebo chránicí skupina pro hydroxyl;

R^4_a je vodík, hydroxyl nebo chráněný hydroxyl;

R^5 je vodík nebo chránicí skupina pro hydroxyl; a

X je methylen nebo atom síry,

za předpokladu, že:

pokud X je atom síry,

R^1 je methyl, R_a^2 je methyl a R_a^4 je hydroxyl nebo chráněný hydroxyl;

pokud X je methylen, R^1 je methyl a R_a^2 je vodík,

R_a^4 je hydroxyl nebo chráněný hydroxyl nebo
pokud X je methylen a R^1 je vodík,

R_a^2 je methyl a R_a^4 je hydroxyl nebo chráněný hydroxyl;

a že:

pokud X je methylen, R^1 je vodík, R_a^2 je methyl a R^3 je vodík nebo fenoxithiokarbonyl, R_a^4 a R^5 netvoří dohromady $-O-C(CH_3)_2-$;

a že vyloučena je sloučenina, ve které X je methylen, R^1 je atom vodíku, R_a^2 je methyl, R^3 je pivaloyl, R_a^4 je acetoxyl a R^5 je acetyl.

4. Sloučenina obecného vzorce Ia podle nároku 3, ve které je chránicí skupina pro hydroxyl vybrána ze skupiny sestávající z tetrahydropyranylu, tetrahydrothiopyranylu, silylu, aralkylu, aralkyloxykarbonylu, 1-(alifatický acyloxyl)-(nižší alkyl), 1-(cykloalkylkarbonyloxyl)-(nižší alkyl), 1-(nižší alkoxykarbonyloxyl)-(nižší alkyl), 1-(cykloalkyloxykarbonyloxyl)-(nižší alkyl), ftalidilu a oxodioxolenylmethyly.

5. Sloučenina obecného vzorce Ia podle nároku 3, ve které je chránicí skupina pro hydroxyl vybrána ze skupiny sestávající z tetrahydropyran-2-ylu, 4-methoxytetrahydropyran-4-ylu, tetrahydrothiopyran-2-ylu, trimethylsilylu, triethylsilylu, terc-butyldimethylsilylu, di(terc-butyl)methylsilylu, difenylmethylsilylu, benzylu, difenylmethyly, trifenylmethyly, 4-methylbenzylu, 4-methoxybenzylu, 2-nitrobenzylu, 4-nitrobenzylu, 4-chlorbenzylu, benzyloxykarbonylu, 4-methoxybenzyloxykarbonylu, 2-nitrobenzyloxykarbonylu, 4-nitrobenzyloxykarbonylu, acetoxymethyly, propionyloxymethyly, butyryloxy-methyly, pivaloyloxymethyly, valeryloxymethyly, 1-acetoxyethylu, butyryloxyethylu, 1-pivaloyloxyethylu, cyklopentyl-

karbonyloxymethylu, cyklohexylkarbonyloxymethylu, 1-cyklo-pentylkarbonyloxyethylu, 1-cyklohexylkarbonyloxyethylu, methoxykarbonyloxymethylu, ethoxykarbonyloxymethylu, propoxykarbonyloxymethylu, isopropoxykarbonyloxymethylu, butoxykarbonyloxymethylu, isobutoxykarbonyloxymethylu, 1-(methoxykarbonyloxy)ethylu, 1-(ethoxykarbonyloxy)ethylu, 1-(isopropoxykarbonyloxy)ethylu, cyklopentyloxykarbonyloxy-methylu, cyklohexyloxykarbonyloxymethylu, 1-(cyklopentyloxykarbonyloxy)ethylu, 1-(cyklohexyloxykarbonyloxy)ethylu, ftalidylu, (5-fenyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methylu, [5-(4-methylfenyl)-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl]methylu, (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methylu a (5-ethyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methylu.

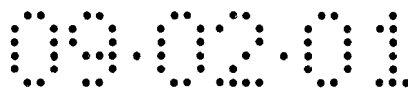
6. Sloučenina obecného vzorce Ia podle nároku 3, ve které je chránicí skupina pro hydroxyl vybrána ze skupiny sestávající z trimethylsilylu, terc-butyldimethylsilylu, tri-fenylmethylu, benzylu, 4-methoxybenzylu, acetoxymethylu, propionyloxymethylu, butyryloxymethylu, pivaloyloxymethylu, valeryloxymethylu, cyklopentylkarbonyloxymethylu, cyklohexylkarbonyloxymethylu, methoxykarbonyloxymethylu, ethoxykarbonyloxymethylu, propoxykarbonyloxymethylu, isopropoxykarbonyloxymethylu, butoxykarbonyloxymethylu, isobutoxykarbonyloxymethylu, cyklopentyloxykarbonyloxymethylu, cyklohexyloxykarbonyloxymethylu, (5-fenyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methylu, [5-(4-methylfenyl)-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl]methylu, (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methylu a (5-ethyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methylu.

7. Esterový derivát sloučeniny obecného vzorce Ia podle kteréhokoli z nároků 3 až 6, ve kterém je esterový zbytek R^6CO- nebo R^6OCO- , kde R^6 je vybráno ze skupiny sestávající z vodíku; C_1 až C_{21} alkyly; C_2 až C_{21} alkenylu nebo alkynylu obsahujícího 1 až 3 dvojně nebo trojně; C_1 až C_{21} alkyly substituovaného 1 až 4 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z nižšího alkoxyly, halogenu a nitroskupiny; C_1 až

C₂₁ alkylu substituovaného 1 až 3 C₆ až C₁₀ aryly, které jsou případně substituovány 1 až 4 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z nižšího alkylu, nižšího alkoxyly, halogenu a nitroskupiny; a C₆ až C₁₀ arylu, který je případně substituován 1 až 4 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z nižšího alkylu, nižšího alkoxyly, halogenu a nitroskupiny.

8. Esterový derivát sloučeniny obecného vzorce Ia podle kteréhokoliv z nároků 3 až 6, ve kterém je esterový zbytek R⁶CO- nebo R⁶OCO-, kde R⁶ je vybráno ze skupiny sestávající z vodíku; C₁ až C₂₁ alkylu; C₂ až C₂₁ alkenylu, který obsahuje 1 až 3 dvojně vazby; C₂ až C₆ alkynylu, který obsahuje jednu trojnou vazbu; C₁ až C₆ alkylu substituovaného 1 až 4 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z C₁ až C₄ alkoxyly, halogenu a nitroskupiny; C₁ až C₆ alkylu substituovaného 1 až 3 C₆ až C₁₀ aryly, které jsou případně substituovány 1 až 3 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z C₁ až C₄ alkylu, C₁ až C₄ alkoxyly, halogenu a nitroskupiny; a C₆ až C₁₀ arylu, který je případně substituován 1 až 3 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z C₁ až C₄ alkylu, C₁ až C₄ alkoxyly, halogenu a nitroskupiny.

9. Esterový derivát sloučeniny obecného vzorce Ia podle kteréhokoliv z nároků 3 až 6, ve kterém je esterový zbytek R⁶CO- nebo R⁶OCO-, kde R⁶ je vybráno ze skupiny sestávající z C₁ až C₂₁ alkylu; C₆ až C₂₀ alkenylu, který obsahuje 1 až 3 dvojně vazby; C₂ až C₆ alkynylu, který obsahuje jednu trojnou vazbu; C₁ až C₆ alkylu substituovaného jedním substituentem vybraným ze skupiny sestávající z C₁ až C₄ alkoxyly a nitroskupiny; C₁ až C₆ alkylu substituovaného 1 až 3 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z halogenu; C₁ až C₄ alkylu substituovaného 1 až 3 fenylly nebo naftylly, které jsou případně substituovány 1 až 3 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z C₁ až C₄ alkylu, C₁ až C₄ alkoxyly, halogenu a nitroskupiny; a fenylu nebo naftylu, který je případně substituován 1 až 3

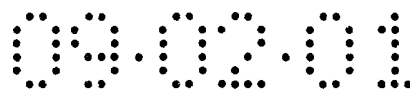


substituenty vybranými ze skupiny sestávající z C_1 až C_4 alkyly, C_1 až C_4 alkoxyly, halogenu a nitroskupiny.

10. Esterový derivát sloučeniny obecného vzorce Ia podle kteréhokoliv z nároků 3 až 6, ve kterém je esterový zbytek R^6CO- nebo R^6OCO- , kde R^6 je vybráno ze skupiny sestávající z C_6 až C_{20} alkyly; C_{10} až C_{20} alkenylu, který obsahuje 1 až 3 dvojné vazby; C_3 až C_5 alkynylu, který obsahuje jednu trojnou vazbu; C_1 až C_4 alkyly substituovaného jedním substituentem vybraným ze skupiny sestávající z C_1 až C_4 alkoxyly a nitroskupiny; C_1 až C_4 alkyly substituovaného 1 až 3 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z fluóru a chlóru; C_1 až C_4 alkyly substituovaného 1 až 3 fenylly, které jsou případně substituovány 1 nebo 2 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z C_1 až C_2 alkyly, C_1 až C_4 alkoxyly, fluóru a chlóru; a fenylu, který je případně substituován 1 až 3 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z C_1 až C_2 alkyly, C_1 až C_4 alkoxyly, fluóru a chlóru.

11. Esterový derivát sloučeniny obecného vzorce Ia podle kteréhokoliv z nároků 3 až 6, ve kterém je esterový zbytek R^6CO- nebo R^6OCO- , kde R^6 je vybráno ze skupiny sestávající z C_6 až C_{20} alkyly; C_{10} až C_{20} alkenylu, který obsahuje 1 až 3 dvojné vazby; C_3 až C_5 alkynylu, který obsahuje jednu trojnou vazbu; C_1 až C_4 alkyly substituovaného jedním substituentem vybraným ze skupiny sestávající z C_1 až C_4 alkoxyly, fluóru, chlóru a nitroskupiny; C_1 až C_4 alkyly substituovaného 1 až 3 fenylly, které jsou případně substituovány 1 nebo 2 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z C_1 až C_2 alkyly, C_1 až C_4 alkoxyly, fluóru a chlóru; a fenylu, který je případně substituován 1 až 3 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z C_1 až C_2 alkyly, C_1 až C_4 alkoxyly, fluóru a chlóru.

12. Esterový derivát sloučeniny obecného vzorce Ia podle kteréhokoliv z nároků 3 až 6, ve kterém je esterový zbytek R^6CO- nebo R^6OCO- , kde R^6 je vybráno ze skupiny sestávající z C_6



až C_{20} alkylu; C_{10} až C_{20} alkenylu, který obsahuje 1 až 3 dvojně vazby; C_3 až C_5 alkynylu, který obsahuje jednu trojnou vazbu; C_1 až C_4 alkylu substituovaného jedním substituentem vybraným ze skupiny sestávající z C_1 až C_4 alkoxyly; a C_1 až C_4 alkylu substituovaného 1 nebo 2 fenyly, které jsou případně substituovány 1 nebo 2 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z C_1 až C_2 alkylu, C_1 až C_4 alkoxyly, fluóru a chlóru.

13. Esterový derivát sloučeniny obecného vzorce Ia podle kteréhokoliv z nároků 3 až 6, ve kterém je esterový zbytek R^6CO- nebo R^6OCO- , kde R^6 je vybráno ze skupiny sestávající z C_6 až C_{20} alkylu a C_{10} až C_{20} alkenylu, který obsahuje 1 až 3 dvojně vazby.

14. Etherový derivát sloučeniny obecného vzorce Ia podle kteréhokoliv z nároků 3 až 6, ve kterém je etherový zbytek vybrán ze skupiny sestávající z C_1 až C_{21} alkylu; C_2 až C_{21} alkenylu nebo alkynylu, který obsahuje 1 až 3 dvojně nebo trojně vazby; C_1 až C_{21} alkylu substituovaného 1 až 4 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z nižšího alkoxyly, halogenu a nitroskupiny; C_1 až C_{21} alkylu substituovaného 1 až 3 C_6 až C_{10} arylu, které jsou případně substituovány 1 až 4 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z nižšího alkylu, nižšího alkoxyly, halogenu a nitroskupiny; a C_6 až C_{10} arylu, který je případně substituován 1 až 4 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z nižšího alkylu, nižšího alkoxyly, halogenu a nitroskupiny.

15. Etherový derivát sloučeniny obecného vzorce Ia podle kteréhokoliv z nároků 3 až 6, ve kterém je etherový zbytek vybrán ze skupiny sestávající z C_1 až C_{21} alkylu; C_2 až C_{21} alkenylu, který obsahuje 1 až 3 dvojně vazby; C_2 až C_6 alkynylu, který obsahuje jednu trojnou vazbu; C_1 až C_6 alkylu substituovaného 1 až 4 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z C_1 až C_4 alkoxyly, halogenu a nitroskupiny; C_1 až C_6 alkylu substituovaného 1 až 3 C_6 až C_{10} arylu, které jsou

případně substituovány 1 až 3 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z C_1 až C_4 alkyly, C_1 až C_4 alkoxyly, halogenu a nitroskupiny; a C_6 až C_{10} arylu, který je případně substituován 1 až 3 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z C_1 až C_4 alkyly, C_1 až C_4 alkoxyly, halogenu a nitroskupiny.

16. Etherový derivát sloučeniny obecného vzorce Ia podle kteréhokoliv z nároků 3 až 6, ve kterém je etherový zbytek vybrán ze skupiny sestávající z C_1 až C_{21} alkyly; C_6 až C_{20} alkenylu, který obsahuje 1 až 3 dvojné vazby; C_2 až C_6 alkynylu, který obsahuje jednu trojnou vazbu; C_1 až C_6 alkyly substituovaného jedním substituentem vybraným ze skupiny sestávající z C_1 až C_4 alkoxyly a nitroskupiny; C_1 až C_6 alkyly substituovaného 1 až 3 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z halogenů; C_1 až C_4 alkyly substituovaného 1 až 3 fenyly nebo naftyly, které jsou případně substituovány 1 až 3 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z C_1 až C_4 alkyly, C_1 až C_4 alkoxyly, halogenu a nitroskupiny; a fenylu nebo naftyly, který je případně substituován 1 až 3 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z C_1 až C_4 alkyly, C_1 až C_4 alkoxyly, halogenu a nitroskupiny.

17. Etherový derivát sloučeniny obecného vzorce Ia podle kteréhokoliv z nároků 3 až 6, ve kterém je etherový zbytek vybrán ze skupiny sestávající z C_6 až C_{20} alkyly; C_{10} až C_{20} alkenylu, který obsahuje 1 až 3 dvojné vazby; C_3 až C_5 alkynylu, který obsahuje jednu trojnou vazbu; C_1 až C_4 alkyly substituovaného jedním substituentem vybraným ze skupiny sestávající z C_1 až C_4 alkoxyly a nitroskupiny; C_1 až C_4 alkyly substituovaného 1 až 3 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z fluóru a chlóru; C_1 až C_4 alkyly substituovaného 1 až 3 fenyly, které jsou případně substituovány 1 nebo 2 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z C_1 až C_2 alkyly, C_1 až C_4 alkoxyly, fluóru a chlóru; a fenylu, který je případně substituován 1 až 3 substituenty vybranými ze skupiny

sestávající z C_1 až C_2 alkyly, C_1 až C_4 alkoxyly, fluóru a chlóru.

18. Etherový derivát sloučeniny obecného vzorce Ia podle kteréhokoliv z nároků 3 až 6, ve kterém je etherový zbytek vybrán ze skupiny sestávající z C_6 až C_{20} alkyly; C_{10} až C_{20} alkenyly, který obsahuje 1 až 3 dvojné vazby; C_3 až C_5 alkynyly, který obsahuje jednu trojnou vazbu; C_1 až C_4 alkyly substituovaného jedním substituentem vybraným ze skupiny sestávající z C_1 až C_4 alkoxyly, fluóru, chlóru a nitroskupiny; C_1 až C_4 alkyly substituovaného 1 až 3 fenyly, které jsou případně substituovány 1 nebo 2 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z C_1 až C_2 alkyly, C_1 až C_4 alkoxyly, fluóru a chlóru; a fenylu, který je případně substituován 1 až 3 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z C_1 až C_2 alkyly, C_1 až C_4 alkoxyly, fluóru a chlóru.

19. Etherový derivát sloučeniny obecného vzorce Ia podle kteréhokoliv z nároků 3 až 6, ve kterém je etherový zbytek vybrán ze skupiny sestávající z C_6 až C_{20} alkyly, C_{10} až C_{20} alkenyly, který obsahuje 1 až 3 dvojné vazby, C_3 až C_5 alkynyly, který obsahuje jednu trojnou vazbu; C_1 až C_4 alkyly substituovaného jedním substituentem vybraným ze skupiny sestávající z C_1 až C_4 alkoxyly; a C_1 až C_4 alkyly substituovaného 1 nebo 2 fenyly, které jsou případně substituovány 1 nebo 2 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z C_1 až C_2 alkyly, C_1 až C_4 alkoxyly, fluóru a chlóru.

20. Etherový derivát sloučeniny obecného vzorce Ia podle kteréhokoliv z nároků 3 až 6, ve kterém je etherový zbytek vybrán ze skupiny sestávající z C_6 až C_{20} alkyly a C_{10} až C_{20} alkenyly, který obsahuje 1 až 3 dvojné vazby.

21. N-alkylkarbamoylový derivát sloučeniny obecného vzorce Ia podle kteréhokoliv z nároků 3 až 6, ve kterém je alkyl vybrán ze skupiny sestávající z C_1 až C_{21} alkyly; C_2 až C_{21} alkenyly nebo alkynyly, který obsahuje 1 až 3 nenasycené

vazby; C_1 až C_{21} alkyly substituovaného jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny sestávající z nižšího alkoxyly, halogenu a nitroskupiny; a C_1 až C_{21} alkyly substituovaného 1 až 3 C_6 až C_{10} aryly, které jsou případně substituovány 1 až 4 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z nižšího alkyly, nižšího alkoxyly, halogenu a nitroskupiny.

22. *N*-alkylkarbamoylový derivát sloučeniny obecného vzorce Ia podle kteréhokoliv z nároků 3 až 6, ve kterém je alkyl vybrán ze skupiny sestávající z C_1 až C_{21} alkyly; C_2 až C_{21} alkenyly, který obsahuje 1 až 3 dvojné vazby; C_2 až C_6 alkynyly, který obsahuje jednu trojnou vazbu; C_1 až C_6 alkyly substituovaného 1 až 4 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z C_1 až C_4 alkoxyly, halogenu a nitroskupiny; C_1 až C_6 alkyly substituovaného 1 až 3 C_6 až C_{10} aryly, které jsou případně substituovány 1 až 3 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z C_1 až C_4 alkyly, C_1 až C_4 alkoxyly, halogenu a nitroskupiny.

23. *N*-alkylkarbamoylový derivát sloučeniny obecného vzorce Ia podle kteréhokoliv z nároků 3 až 6, ve kterém je alkyl vybrán ze skupiny sestávající z C_1 až C_{21} alkyly; C_6 až C_{20} alkenyly, který obsahuje 1 až 3 dvojné vazby; C_2 až C_6 alkynyly, který obsahuje jednu trojnou vazbu; C_1 až C_6 alkyly substituovaného jedním substituentem vybraným ze skupiny sestávající z C_1 až C_4 alkoxyly a nitroskupiny; C_1 až C_6 alkyly substituovaného 1 až 3 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z halogenů; a C_1 až C_4 alkyly substituovaného 1 až 3 fenyly nebo naftyly, které jsou případně substituovány 1 až 3 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z C_1 až C_4 alkyly, C_1 až C_4 alkoxyly, halogenu a nitroskupiny.

24. *N*-alkylkarbamoylový derivát sloučeniny obecného vzorce Ia podle kteréhokoliv z nároků 3 až 6, ve kterém je alkyl vybrán ze skupiny sestávající z C_6 až C_{20} alkyly; C_{10} až C_{20} alkenyly; který obsahuje 1 až 3 dvojné vazby, C_3 až C_5

alkynylu, který obsahuje jednu trojnou vazbu; C_1 až C_4 alkyly substituovaného jedním substituentem vybraným ze skupiny sestávající z C_1 až C_4 alkoxyly a nitroskupiny; C_1 až C_4 alkyly substituovaného 1 až 3 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z fluóru a chlóru; a C_1 až C_4 alkyly substituovaného 1 až 3 fenyly, které jsou případně substituovány 1 nebo 2 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z C_1 až C_2 alkyly, C_1 až C_4 alkoxyly, fluóru a chlóru.

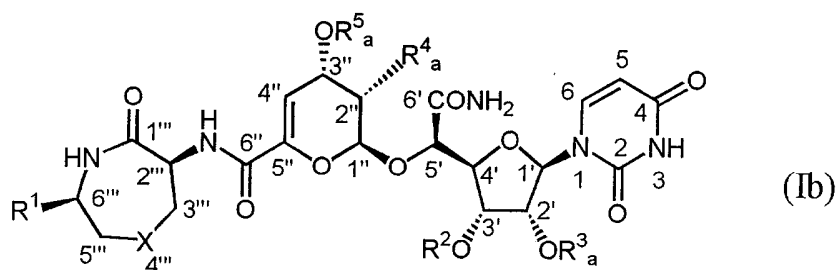
25. *N*-alkylkarbamoylový derivát sloučeniny obecného vzorce Ia podle kteréhokoliv z nároků 3 až 6, ve kterém je alkyl vybrán ze skupiny sestávající z C_6 až C_{20} alkyly; C_{10} až C_{20} alkenylu, který obsahuje 1 až 3 dvojné vazby; C_3 až C_5 alkynylu, který obsahuje jednu trojnou vazbu; C_1 až C_4 alkyly substituovaného jedním substituentem vybraným ze skupiny sestávající z C_1 až C_4 alkoxyly, fluóru, chlóru a nitroskupiny; C_1 až C_4 alkyly substituovaného 1 až 3 fenyly, které jsou případně substituovány 1 nebo 2 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z C_1 až C_2 alkyly, C_1 až C_4 alkoxyly, fluóru a chlóru.

26. *N*-alkylkarbamoylový derivát sloučeniny obecného vzorce Ia podle kteréhokoliv z nároků 3 až 6, ve kterém je alkyl vybrán ze skupiny sestávající z C_6 až C_{20} alkyly, C_{10} až C_{20} alkenylu, který obsahuje 1 až 3 dvojné vazby, C_3 až C_5 alkynylu, který obsahuje jednu trojnou vazbu; C_1 až C_4 alkyly substituovaného jedním substituentem vybraným ze skupiny sestávající z C_1 až C_4 alkoxyly; a C_1 až C_4 alkyly substituovaného 1 nebo 2 fenyly, které jsou případně substituovány 1 nebo 2 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z C_1 až C_2 alkyly, C_1 až C_4 alkoxyly, fluóru a chlóru.

27. *N*-alkylkarbamoylový derivát sloučeniny obecného vzorce Ia podle kteréhokoliv z nároků 3 až 6, ve kterém je alkyl

vybrán ze skupiny sestávající z C_6 až C_{20} alkyly a C_{10} až C_{20} alkenylu, který obsahuje 1 až 3 dvojně vazby.

28. Sloučenina obecného vzorce Ib vybraná ze skupiny sestávající z následujících sloučenin nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí:



sloučenina, ve které R^1 je methyl, R^2 je methyl, R^3_a je vodík, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je vodík a X je methylen;

sloučenina, ve které R^1 je methyl, R^2 je vodík, R^3_a je vodík, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je vodík a X je methylen;

sloučenina, ve které R^1 je methyl, R^2 je methyl, R^3_a je vodík, R^4_a je vodík, R^5_a je vodík a X je methylen;

sloučenina, ve které R^1 je methyl, R^2 je methyl, R^3_a je dekanoyl, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je vodík a X je methylen;

sloučenina, ve které R^1 je methyl, R^2 je methyl, R^3_a je lauroyl, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je vodík a X je methylen;

sloučenina, ve které R^1 je methyl, R^2 je methyl, R^3_a je myristoyl, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je vodík a X je methylen;

sloučenina, ve které R^1 je methyl, R^2 je methyl, R^3_a je pentadekanoyl, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je vodík a X je methylen;

sloučenina, ve které R^1 je methyl, R^2 je methyl, R^3_a je palmitoyl, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je vodík a X je methylen;

sloučenina, ve které R^1 je vodík, R^2 je vodík, R^3_a je vodík, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je vodík a X je methylen;

sloučenina, ve které R^1 je vodík, R^2 je methyl, R^3_a je dekanoyl, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je vodík a X je methylen;

sloučenina, ve které R^1 je vodík, R^2 je methyl, R^3_a je lauroyl, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je vodík a X je methylen;

sloučenina, ve které R^1 je vodík, R^2 je methyl, R^3_a je myristoyl, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je vodík a X je methylen;

sloučenina, ve které R^1 je vodík, R^2 je methyl, R^3_a je pentadekanoyl, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je vodík a X je methylen;

sloučenina, ve které R^1 je vodík, R^2 je methyl, R^3_a je palmitoyl, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je vodík a X je methylen;

sloučenina, ve které R^1 je methyl, R^2 je methyl, R^3_a je vodík, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je dekanoyl a X je methylen;

sloučenina, ve které R^1 je methyl, R^2 je methyl, R^3_a je vodík, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je lauroyl a X je methylen;

sloučenina, ve které R^1 je methyl, R^2 je methyl, R^3_a je vodík, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je myristoyl a X je methylen;

sloučenina, ve které R^1 je methyl, R^2 je methyl, R^3_a je vodík, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je pentadekanoyl a X je methylen;

sloučenina, ve které R^1 je methyl, R^2 je methyl, R^3_a je vodík, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je palmitoyl a X je methylen;

sloučenina, ve které R^1 je vodík, R^2 je methyl, R^3_a je vodík, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je dekanoyl a X je methylen;

sloučenina, ve které R^1 je vodík, R^2 je methyl, R^3_a je vodík, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je lauroyl a X je methylen;

sloučenina, ve které R^1 je vodík, R^2 je methyl, R^3_a je vodík, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je myristoyl a X je methylen;

sloučenina, ve které R^1 je vodík, R^2 je methyl, R^3_a je vodík, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je pentadekanoyl a X je methylen;

sloučenina, ve které R^1 je vodík, R^2 je methyl, R^3_a je vodík, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je palmitoyl a X je methylen;

sloučenina, ve které R^1 je methyl, R^2 je methyl, R^3_a je hexyloxykarbonyl, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je vodík a X je methylen;

sloučenina, ve které R^1 je methyl, R^2 je methyl, R^3_a je heptyloxykarbonyl, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je vodík a X je methylen;

sloučenina, ve které R^1 je methyl, R^2 je methyl, R^3_a je oktyloxykarbonyl, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je vodík a X je methylen;

sloučenina, ve které R^1 je methyl, R^2 je methyl, R^3_a je nonyloxykarbonyl, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je vodík a X je methylen;

sloučenina, ve které R^1 je methyl, R^2 je methyl, R^3_a je decyloxykarbonyl, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je vodík a X je methylen;

sloučenina, ve které R^1 je methyl, R^2 je methyl, R^3_a je undecyloxykarbonyl, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je vodík a X je methylen;

sloučenina, ve které R^1 je methyl, R^2 je methyl, R^3_a je dodecyloxykarbonyl, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je vodík a X je methylen;

sloučenina, ve které R^1 je methyl, R^2 je methyl, R^3_a je vodík, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je hexyloxykarbonyl a X je methylen;

sloučenina, ve které R^1 je methyl, R^2 je methyl, R^3_a je vodík, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je heptyloxykarbonyl a X je methylen;

sloučenina, ve které R^1 je methyl, R^2 je methyl, R^3_a je vodík, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je oktyloxykarbonyl a X je methylen;

sloučenina, ve které R^1 je methyl, R^2 je methyl, R^3_a je vodík, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je nonyloxykarbonyl a X je methylen;

sloučenina, ve které R^1 je methyl, R^2 je methyl, R^3_a je vodík, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je decyloxykarbonyl a X je methylen;

sloučenina, ve které R^1 je methyl, R^2 je methyl, R^3_a je vodík, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je undecyloxykarbonyl a X je methylen;

sloučenina, ve které R^1 je methyl, R^2 je methyl, R^3_a je vodík, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je dodecyloxykarbonyl a X je methylen;

sloučenina, ve které R^1 je vodík, R^2 je methyl, R^3_a je hexyloxykarbonyl, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je vodík a X je methylen;

sloučenina, ve které R^1 je vodík, R^2 je methyl, R^3_a je heptyloxykarbonyl, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je vodík a X je methylen;

sloučenina, ve které R^1 je vodík, R^2 je methyl, R^3_a je oktyloxykarbonyl, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je vodík a X je methylen;

sloučenina, ve které R^1 je vodík, R^2 je methyl, R^3_a je nonyloxykarbonyl, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je vodík a X je methylen;

sloučenina, ve které R^1 je vodík, R^2 je methyl, R^3_a je decyloxykarbonyl, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je vodík a X je methylen;

sloučenina, ve které R^1 je vodík, R^2 je methyl, R^3_a je undecyloxykarbonyl, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je vodík a X je methylen;

sloučenina, ve které R^1 je vodík, R^2 je methyl, R^3_a je dodecyloxykarbonyl, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je vodík a X je methylen;

sloučenina, ve které R^1 je vodík, R^2 je methyl, R^3_a je vodík, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je hexyloxykarbonyl a X je methylen;

sloučenina, ve které R^1 je vodík, R^2 je methyl, R^3_a je vodík, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je heptyloxykarbonyl a X je methylen;

sloučenina, ve které R^1 je vodík, R^2 je methyl, R^3_a je vodík, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je oktyloxykarbonyl a X je methylen;

sloučenina, ve které R^1 je vodík, R^2 je methyl, R^3_a je vodík, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je nonyloxykarbonyl a X je methylen;

sloučenina, ve které R^1 je vodík, R^2 je methyl, R^3_a je vodík, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je decyloxykarbonyl a X je methylen;

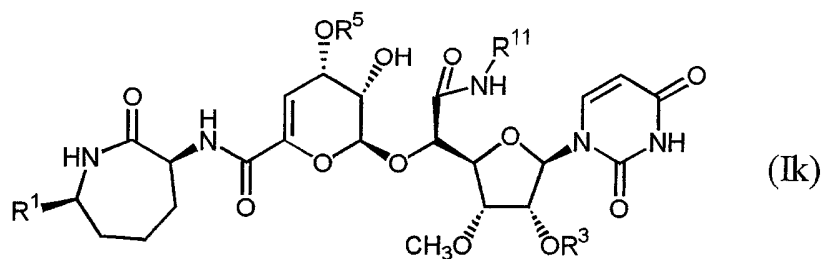
sloučenina, ve které R^1 je vodík, R^2 je methyl, R^3_a je vodík, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je undecyloxykarbonyl a X je methylen;

sloučenina, ve které R^1 je vodík, R^2 je methyl, R^3_a je vodík, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je dodecyloxykarbonyl a X je methylen;

sloučenina, ve které R^1 je methyl, R^2 je methyl, R^3_a je decyl, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je vodík a X je methylen; a

sloučenina, ve které R^1 je vodík, R^2 je methyl, R^3_a je decyl, R^4_a je hydroxyl, R^5_a je vodík a X je methylen.

29. Sloučenina obecného vzorce Ik vybraná ze skupiny sestávající z následujících sloučenin nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí:



sloučenina, ve které R^1 je methyl, R^{11} je methyl, R^3 je vodík a R^5 je vodík;

sloučenina, ve které R^1 je methyl, R^{11} je methyl, R^3 je dekanoyl a R^5 je vodík;

sloučenina, ve které R^1 je methyl, R^{11} je methyl, R^3 je vodík a R^5 je dekanoyl;

sloučenina, ve které R^1 je methyl, R^{11} je dodecyl, R^3 je vodík a R^5 je vodík;

sloučenina, ve které R^1 je vodík, R^{11} je methyl, R^3 je vodík a R^5 je vodík;

sloučenina, ve které R^1 je vodík, R^{11} je methyl, R^3 je dekanoyl a R^5 je vodík;

sloučenina, ve které R^1 je vodík, R^{11} je methyl, R^3 je vodík a R^5 je dekanoyl; a

sloučenina, ve které R^1 je vodík, R^{11} je dodecyl, R^3 je vodík a R^5 je vodík.

30. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje farmakologicky aktivní sloučeninu spolu s nosičem nebo ředidlem, kde tato farmakologicky aktivní sloučenina je sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 29 nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

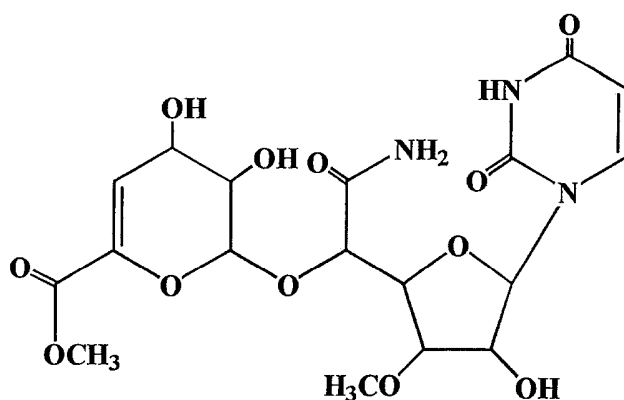
31. Použití sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 29 nebo její farmaceuticky přijatelné soli pro výrobu léčiva pro léčení nebo prevenci bakteriální infekce.

32. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 29 nebo její farmaceuticky přijatelná sůl určená pro použití jako léčivo.

33. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 29 nebo její farmaceuticky přijatelná sůl určená pro použití při léčení nebo prevence bakteriální infekce.

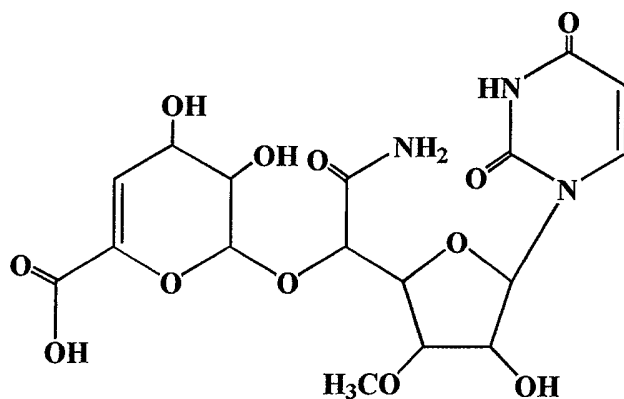
34. *Streptomyces griseus* SANK60196 (FERM BP-5420).

35. Sloučenina A-500359E strukturního vzorce XI nebo její sůl:



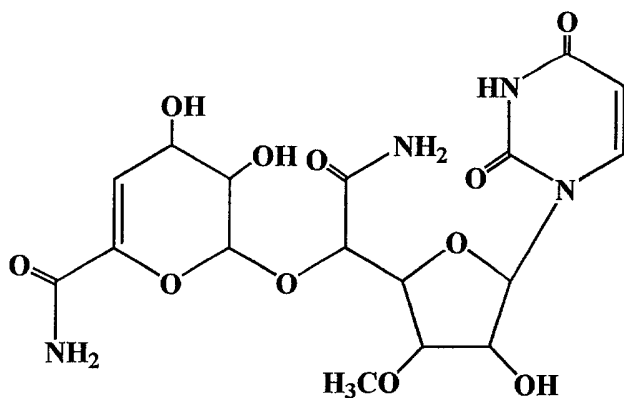
(XI)

36. Sloučenina A-500359F strukturního vzorce XII nebo její sůl:



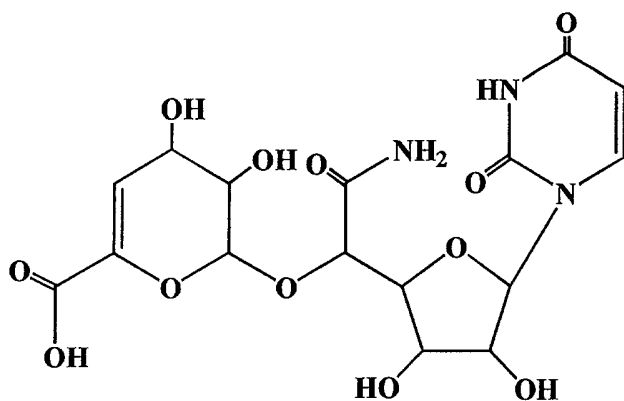
(XII)

37. Amidový derivát sloučeniny A-500359F strukturního vzorce XIII nebo jeho sůl:



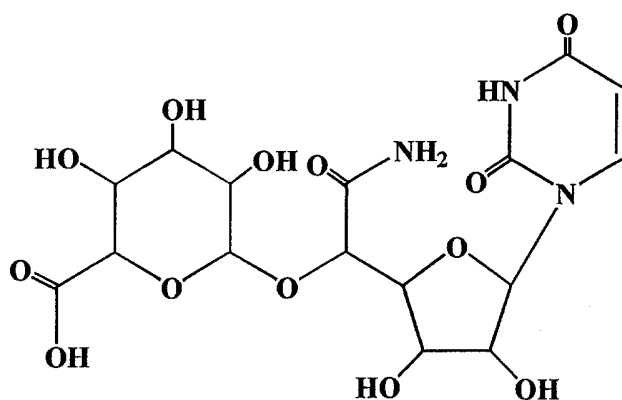
(XIII)

38. Sloučenina A-500359H strukturního vzorce XIV nebo její sůl:



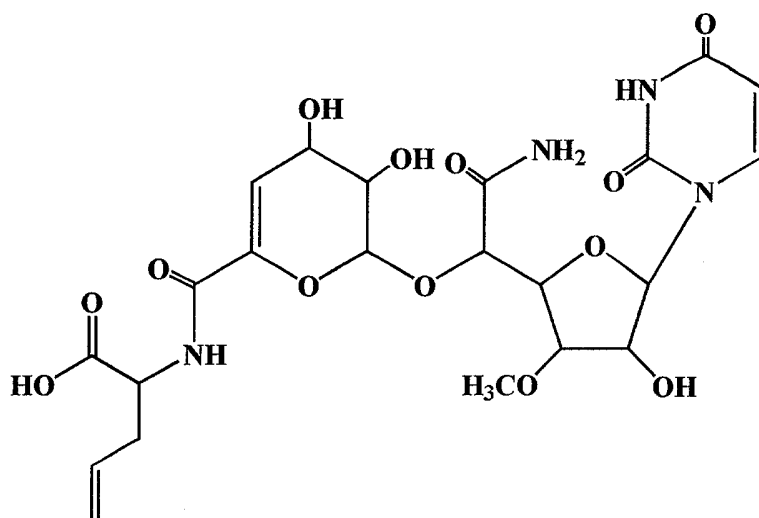
(XIV)

39. Sloučenina A-500359J strukturního vzorce XV nebo její sůl:



(XV)

40. Sloučenina A-500359M-3 strukturního vzorce XVI nebo její sůl:



(XVI)

41. Způsob přípravy sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 35, 36, 38 nebo 39 kultivací, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje (i) kultivaci mikroorganismu rodu *Streptomyces* a (ii) izolaci sloučeniny z kultivačních produktů.

42. Způsob podle nároku 41, v y z n a č u j í c í s e t í m, že kmen mikroorganismu je *Streptomyces griseus* SANK60196; FERM BP-5420.

43. Kmen *Streptomyces*, v y z n a č u j í c í s e t í m, že je schopný produkce sloučeniny podle nároku 35, 36, 38 nebo 39.

44. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje účinné množství farmakologicky aktivní sloučeniny spolu s nosičem nebo ředidlem, kde tato farmakologicky aktivní sloučenina je sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 35 až 40 nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

45. Použití sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 35 až 40 nebo její farmaceuticky přijatelné soli pro výrobu léčiva pro léčení nebo prevenci bakteriální infekce.

46. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 35 až 40 určená pro použití jako léčivo.

47. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 35 až 40 nebo její farmaceuticky přijatelná sůl určená pro použití při léčení nebo prevence bakteriální infekce.