

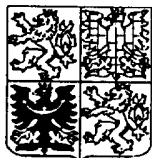
PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

285 583

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **3185-90**

(22) Přihlášeno: **26. 06. 90**

(30) Právo přednosti:

11. 12. 89 JP 89/321153

20. 02. 90 JP 90/37339

(40) Zveřejněno: **16. 06. 99**

(Věstník č. 6/99)

(47) Uděleno: **19. 07. 99**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **15. 09. 99**

(Věstník č. 9/99)

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 H 13/06

A 61 K 31/70

(73) Majitel patentu:

SANKYO COMPANY LIMITED, Tokyo, JP;

(72) Původce vynálezu:

Shiozaki Masao, Tokyo, JP;

Ishida Noboru, Tokyo, JP;

Kobayashi Tomowo, Tokyo, JP;

Hiraoka Tetsuo, Tokyo, JP;

Arai Masami, Tokyo, JP;

Akamatsu Yuzuru, Tokyo, JP;

Nishijima Masahiro, Tokyo, JP;

(74) Zástupce:

PATENTSERVIS Praha, Jívanská 1/1273,

Praha 4, 14021;

(54) Název vynálezu:

**Analogy lipídu A s imunopodněčující
a antitumorovou aktivitou,
farmaceutický prostředek je obsahující
a způsob jejich přípravy**

(57) Anotace:

Analogy lipídu A s imunopodněčující a antitumoro-
vou aktivitou, obecného vzorce I, ve kterém

R¹ znamená hydroxyskupinu, atom fluoru nebo sku-
pinu vzorce -OP(O)(OH)₂,

R² a **R³** znamená případně substituovaný tetradeka-
noyl,

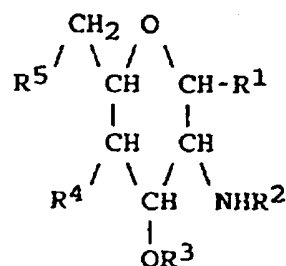
R⁴ znamená hydroxyskupinu nebo skupinu vzorce
-OP(O)(OH)₂, přičemž alespoň jeden ze substituentů

R¹ a **R⁴** znamená skupinu vzorce -OP(O)(OH)₂,

R⁵ znamená hydroxyskupinu nebo atom fluoru

a farmaceuticky přijatelné soli.

Farmaceutický prostředek obsahující tyto analogy
jako aktivní složku a způsob výroby těchto analogů.



(I)

Analogy lipidu A s imunopodněující a antitumorovou aktivitou, farmaceutický prostředek je obsahující a způsob jejich přípravy

5 Oblast techniky

Tento vynález se týká řady nových monosacharidových sloučenin, které jsou analogy známého lipidu A a v nichž bylo zjištěno, že mají imunoaktivační a protinádorovou účinnost. Tento vynález se týká také způsobů přípravy těchto nových sloučenin a způsobů a prostředků, které
10 používají tyto sloučeniny pro léčení, profylaxi, diagnózu a podporu pacientů, kteří trpí imunodeficienčními nemocemi a poruchami a pro inhibici růstu nádorů.

Dosavadní stav techniky

15 Poslední vnější vrstva buněčné stěny gramnegativních bakterií získaných z druhu enterobakterií, jako je například *Escherichia coli*, obsahuje toxickou složku (endotoxin), který není sekretován mimo bakterii. Tento endotoxin vykazuje vedle svých endotoxických účinků různé biologické účinnosti: například je imunoaktivant, aktivuje makrofágy, indukuje mitogenezi, způsobuje
20 pyrogenezi a může způsobovat nekrózu nádorů. Zvyšuje také produkci protilátek a indukuje produkci TNF (tumor necrosing factor; nádorový nekrotický faktor). Oboje poslední má důležité funkce v imunitních systémech živočichů, zvláště u člověka. Existuje tedy značný zájem o tyto možné prekursor sloučenin, které mohou být cenné při léčení, profylaxi, podpoře nebo při diagnóze onemocnění a poruch, které pocházejí nebo jsou důsledkem nedostatků v imunitním
25 systému lidí a dalších živočichů.

Z literatury je známo, že endotoxin obsahuje lipopolysacharid a že centrum účinnosti této endotoxicity se nachází v části, která je nyní známa jako „lipid A“. Dále je známo, že monosacharidy známé jako „lipid X“ a „lipid Y“, což jsou biosyntetické prekursor lipidu A,
30 mohou být získány z mutantu *E. coli* a že tyto monosacharidy vykazují podobné účinnosti jako lipid A, i když slabší.

Byly tedy syntetizovány různé deriváty monosacharidu lipidu A, lipidu X a lipidu Y a neredukující cukerná část lipidu A a byly studovány jejich účinnosti /viz například Imoto a spol.:
35 Tetrahedron Letters 26, 1545 (1985) a nebo Kiso a spol.: Carbohydrate Research 162,127 (1987)/.

Avšak jelikož tyto deriváty jsou bakteriální endotoxiny per se, může jejich použití jako léčiva ještě zhoršit problémy, včetně indukce letální toxicity, exotermní aktivity, leukopenie a auto-
40 imunitních onemocnění. Existuje tedy potřeba sloučeniny tohoto typu, která by nezněla toxicitu přírodních sloučenin, ale která by si zachovávala svoji žádoucí aktivitu.

Bylo uděláno několik pokusů, kterými se měly získat takové sloučeniny, které by splňovaly tyto požadavky. Například lipid X popsán ve světovém patentu 84/04526 s imunostimulačními
45 účinnostmi a četné sacharidové deriváty popsán v anglickém patentu č. 2 211 503 jsou uvedeny jako užitečné modulatory antimikrobiální rezistence, pro zvýšení imunitní odpovědi, pro prevenci endotoxického šoku a pro léčení maligních nádorů a zánětů. Ze sloučenin známých do dnešního dne, se za nejaktivnější považuje sloučenina známá jako GLA-60, která byla popsána například v J. Carbohydrate Chemistry 6(4), 625 až 638 (1987) a Carbohydrate Research. 162,
50 127 až 140 (1987).

Podstata vynálezu

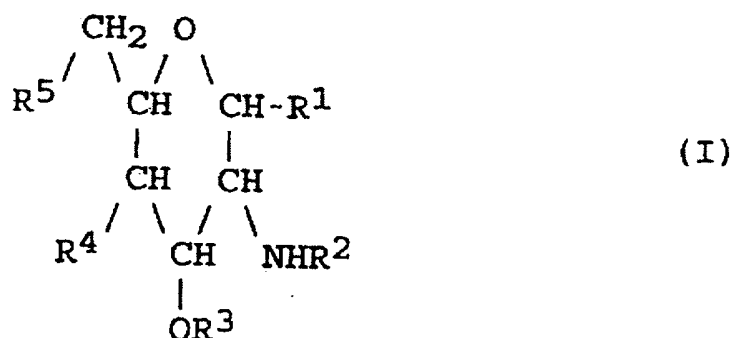
Byla objevena série sacharidových derivátů, které jsou analogy monosacharidového lipidu A a které mají shora uvedené typy účinností, které jsou při nejhorším srovnatelné s účinností GLA-60 a které jsou v mnoha případech podstatně lepší než účinnosti GLA-60. Jsou to tedy pravděpodobně nejúčinnější známé sloučeniny tohoto typu.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu se liší od sloučenin známých z literatury přítomností alespoň jednoho atomu halogenu, s výhodou atomu fluoru, na jednom nebo více jistých specifických vybraných místech v molekule.

Předmětem tohoto vynálezu je tedy získání řady nových sloučenin, které mají účinnost typu lipidu A.

Dalším předmětem tohoto vynálezu jsou prostředky pro léčení, profylaxi, diagnózu a podporu pacientů trpících onemocněními a poruchami, které pocházejí od nádorů a nedostatků v imunním systému, které používají sloučeniny podle tohoto vynálezu.

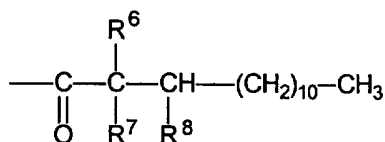
Těchto prostředků se podle tohoto vynálezu dosáhne pomocí nových sloučenin obecného vzorce I



ve kterém

R^1 znamená hydroxyskupinu, atom fluoru nebo skupinu vzorce $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$

R^2 znamená skupinu obecného vzorce

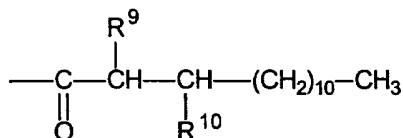


ve kterém

R^6 a R^7 jsou stejné nebo rozdílné a znamenají atom vodíku nebo atom fluoru a

R^8 znamená atom vodíku, hydroxyskupinu nebo tetradekanoyloxyskupinu,

R^3 znamená skupinu obecného vzorce



ve kterém

5 R^9 znamená atom vodíku nebo atom fluoru a

R^{10} znamená atom vodíku, hydroxyskupinu, tetradekanoyloxyskupinu nebo 2,2-difluortetradekanoyloxyskupinu.

10 R^4 znamená hydroxyskupinu nebo skupinu vzorce ---OP(O)(OH)_2 ,

příčemž alespoň jeden ze substituentů R^1 a R^4 znamená skupinu vzorce ---OP(O)(OH)_2 ,

15 R^5 znamená hydroxyskupinu nebo atom fluoru, za předpokladu, že s výjimkou případu, kdy alespoň jeden ze substituentů R^1 a R^5 znamená atom fluoru, buď

alespoň jeden ze substituentů R^2 a R^3 má (i) alespoň jeden fluorový substituent a (ii) alespoň jeden substituent vybraný ze skupiny zahrnující atomy fluoru, hydroxyskupiny a tetradekanoyloxyskupiny a nebo alespoň jeden ze substituentů R^2 a R^3 je substituovaný alespoň jednou tetradekanoyloxyskupinou substituovanou fluorem

a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

25 Tento vynález se také týká prostředku pro léčení, profylaxi, diagnózu a podporu pacientů, kteří trpí onemocněními a poruchami pocházejícími nebo majícími za důsledek nádory nebo nedostatečnosti imunitního systému. Shora uvedený prostředek se vyznačuje tím, že obsahuje alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl ve směsi s farmaceuticky přijatelným nosičem, ředidlem nebo excipientem.

30 Ze sloučenin podle tohoto vynálezu jsou výhodné ty sloučeniny, v nichž:

A) R^1 znamená hydroxylovou skupinu nebo skupinu vzorce ---OP(O)(OH)_2 a R^4 znamená skupinu vzorce ---OP(O)(OH)_2 a

35 R^5 znamená hydroxylovou skupinu,

B) jedna ze skupin R^1 a R^5 znamená hydroxylovou skupinu a druhá skupina znamená atom fluoru,

40 R^4 znamená skupinu vzorce ---OP(O)(OH)_2 .

Výhodnější jsou:

45 C) sloučeniny shora definované pod ad A) a ad B), v nichž má glukopyranový zbytek D-konfiguraci.

Ještě výhodnější jsou ty sloučeniny, v nichž:

50 D) jedna ze skupin R^1 a R^4 znamená skupinu vzorce ---OP(O)(OH)_2 a druhá ze skupin R^1 a R^4 znamená hydroxylovou skupinu nebo skupinu vzorce ---OP(O)(OH)_2 ,

E) jedna ze skupin R^1 a R^4 znamená hydroxyskupinu nebo skupinu vzorce $-OP(O)(OH)_2$ a druhá znamená hydroxyskupinu,

5 R^5 znamená hydroxyskupinu,

F) R^1 znamená hydroxylovou skupinu a

R^5 znamená atom fluoru.

10

Sloučeniny obecného vzorce I mohou také tvořit soli s kationty, jako například s atomy kovů, zvláště s atomy alkalických kovů, jako jsou například atomy sodíku a draslíku, atomy kovů alkalických zemin, jako je například atom vápníku a jiných kovů, jako jsou například železo, hořčík, hliník a kobalt,

15

s amonnou skupinou,

s kationty odvozenými od trialkylaminu, jako je například triethylamin nebo trimethylamin, nebo od jiných organických bází, jako je například prokain, dibenzylamin, fenethylamin, 2-fenylethylbenzylamin, ethanolamin, diethanolamin, polyhydroxyalkylamin nebo N-methylglukosamin a

20

s bazickými aminokyselinami, jako jsou například lysin, arginin, ornithin nebo histidin.

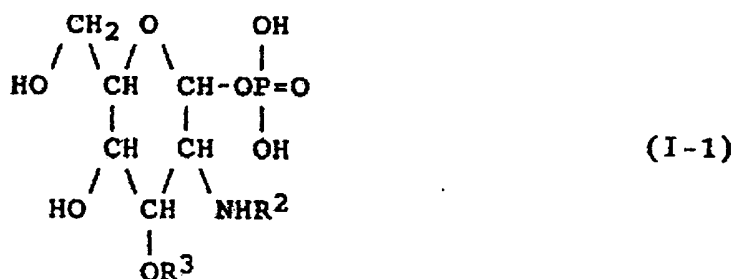
Ze shora uvedených jsou výhodné soli alkalických kovů nebo minerálních kyselin.

25

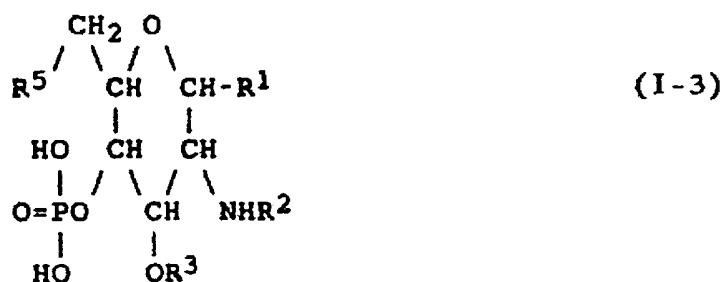
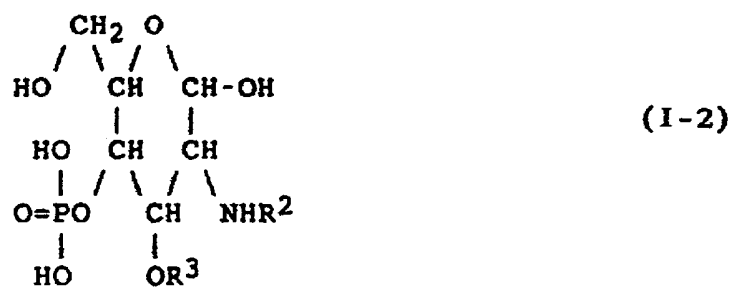
Sloučeniny podle tohoto vynálezu obsahují alespoň jeden asymetrický atom uhlíku v molekule, mohou jich však obsahovat několik. Sloučeniny podle tohoto vynálezu tedy mohou tvořit optické izomery s (R)-konfigurací nebo (S)-konfigurací. I když tyto izomery podle tohoto vynálezu jsou zde všechny reprezentovány jediným molekulárním vzorcem, tento vynález zahrnuje také jak jednotlivé izolované izomery, tak směsi, včetně jejich racemátů. Jestliže se používají techniky stereoskopických syntéz, mohou se individuální izomery připravovat přímo. Na druhé straně, jestliže se připravuje směs izomerů, mohou se jednotlivé izomery získávat konvenčními štěpicími technikami.

30

35 Příklady specifických sloučenin podle tohoto vynálezu jsou následující obecné vzorce I-1 až I-3, v nichž substituenty znamenají jak uvedeno v odpovídajících tabulkách 1 až 3 (tj. tabulka 1 se týká sloučenin obecných vzorců I-1, tabulka 2 se týká sloučenin obecných vzorců I-2 a tabulka 3 se týká sloučenin obecných vzorců I-3).



40



Tabulka 1

5

slouč. číslo	R ²	R ³
1-3	-COCH ₂ CH(OH)C ₁₁ H ₂₃	-COCHFCH(OH)C ₁₁ H ₂₃
1-8	-COCH ₂ CH(OH)C ₁₁ H ₂₃	-COCHFCH(OH)C ₁₁ H ₂₃
1-16	-COCH ₂ CH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃	-COCHFCH(OH)C ₁₁ H ₂₃
1-21	-COCH ₂ CH(OH)C ₁₁ H ₂₃	-COCHFCH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃
1-43	-COCHF.CH(OH)C ₁₁ H ₂₃	-COCH ₂ CH(OH)C ₁₁ H ₂₃
1-65	-COCHF.CH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃	-COCH ₂ CH(OH)C ₁₁ H ₂₃
1-72	-COCHF.CH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃	-COCH ₂ CH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃
1-74	-COCHF.CH(OH)C ₁₁ H ₂₃	-COCH ₂ CH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃
1-105	-COCF ₂ CH(OH)C ₁₁ H ₂₃	-COCH ₂ CH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃
1-107	-COCF ₂ CH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃	-COCH ₂ CH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃
1-108	-COCH ₂ CH(OCOCF ₂ C ₁₂ H ₂₅)C ₁₁ H ₂₃	-COCH ₂ CH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃

Tabulka 2

slouč. číslo	R ²	R ³
2-3	-COCH ₂ CH(OH)C ₁₁ H ₂₃	-COCHFCH(OH)C ₁₁ H ₂₃
2-14	-COCH ₂ CH(OH)C ₁₁ H ₂₃	-COCHFCH(OH)C ₁₁ H ₂₃
2-27	-COCH ₂ CH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃	-COCHFCH(OH)C ₁₁ H ₂₃
2-38	-COCH ₂ CH(OH)C ₁₁ H ₂₃	-COCHFCH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃
2-45	-COCHF.CH(OH)C ₁₁ H ₂₃	-COCH ₂ CH(OH)C ₁₁ H ₂₃
2-47	-COCHF.CH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃	-COCH ₂ CH(OH)C ₁₁ H ₂₃
2-48	-COCHF.CH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃	-COCH ₂ CH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃
2-49	-COCHF.CH(OH)C ₁₁ H ₂₃	-COCH ₂ CH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃
2-50	-COCF ₂ CH(OH)C ₁₁ H ₂₃	-COCH ₂ CH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃
2-57	-COCF ₂ CH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃	-COCH ₂ CH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃
2-59	-COCHFCH(OH)C ₁₁ H ₂₃	-COCHFCH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃
2-63	-COCHFCH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃	-COCHFCH(OH)C ₁₁ H ₂₃
2-65	-COCHFCH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃	-COCHFCH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃
2-66	-COCH ₂ CH(OH)C ₁₁ H ₂₃	-COCH ₂ CH(OCOCF ₂ C ₁₂ H ₂₅)C ₁₁ H ₂₃
2-67	-COCH ₂ CH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃	-COCH ₂ CH(OCOCF ₂ C ₁₂ H ₂₅)C ₁₁ H ₂₃
2-96	-COCF ₂ CH(OH)C ₁₁ H ₂₃	-COCH ₂ CH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃
2-98	-COCF ₂ CH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃	-COCH ₂ CH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃
2-99	-COCH ₂ CH(OCOCF ₂ C ₁₂ H ₂₅)C ₁₁ H ₂₃	-COCH ₂ CH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃
2-118	-COCHFCH(OH)C ₁₁ H ₂₃	-COC ₁₃ H ₂₇)
2-119	-COCHFCH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃	-COC ₁₃ H ₂₇)

Tabulka 3

slouč. číslo	R ¹	R ⁵	R ²	R ³
3-1	F	OH	-COCH ₂ CH(OH)C ₁₁ H ₂₃	-COCH ₂ CH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃
3-2	OH	F	-COCH ₂ CH(OH)C ₁₁ H ₂₃	-COCH ₂ CH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃
3-3	F	OH	-COCHFCH(OH)C ₁₁ H ₂₃	-COCH ₂ CH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃
3-4	OH	F	-COCHFCH(OH)C ₁₁ H ₂₃	-COCH ₂ CH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃
3-5	F	OH	-COCF ₂ CH(OH)C ₁₁ H ₂₃	-COCH ₂ CH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃
3-6	OH	F	-COCF ₂ CH(OH)C ₁₁ H ₂₃	-COCH ₂ CH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃
3-9	F	OH	-COCH ₂ CH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃	-COCH ₂ CH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃
3-10	OH	F	-COCH ₂ CH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃	-COCH ₂ CH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃
3-21	F	OH	-COCH ₂ CH(OH)C ₁₁ H ₂₃	-COCH ₂ CH(OH)C ₁₁ H ₂₃
3-22	OH	F	-COCH ₂ CH(OH)C ₁₁ H ₂₃	-COCH ₂ CH(OH)C ₁₁ H ₂₃
3-23	F	OH	-COCFCH(OH)C ₁₁ H ₂₃	-COCH ₂ CH(OH)C ₁₁ H ₂₃
3-24	OH	F	-COCFCH(OH)C ₁₁ H ₂₃	-COCH ₂ CH(OH)C ₁₁ H ₂₃
3-25	F	OH	-COCF ₂ CH(OH)C ₁₁ H ₂₃	-COCH ₂ CH(OH)C ₁₁ H ₂₃
3-26	OH	F	-COCF ₂ CH(OH)C ₁₁ H ₂₃	-COCH ₂ CH(OH)C ₁₁ H ₂₃
3-29	F	OH	-COCH ₂ CH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃	-COCH ₂ CH(OH)C ₁₁ H ₂₃
3-30	OH	F	-COCH ₂ CH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃	-COCH ₂ CH(OH)C ₁₁ H ₂₃
3-31	F	OH	-COCH ₂ CH(OH)C ₁₁ H ₂₃	-COCHFCH(OH)C ₁₁ H ₂₃
3-32	OH	F	-COCH ₂ CH(OH)C ₁₁ H ₂₃	-COCHFCH(OH)C ₁₁ H ₂₃
3-33	F	OH	-COCFCH(OH)C ₁₁ H ₂₃	-COCHFCH(OH)C ₁₁ H ₂₃
3-34	OH	F	-COCFCH(OH)C ₁₁ H ₂₃	-COCHFCH(OH)C ₁₁ H ₂₃
3-35	F	OH	-COCF ₂ CH(OH)C ₁₁ H ₂₃	-COCHFCH(OH)C ₁₁ H ₂₃

Tabulka 3 - pokračování

slouč. číslo	R ¹	R ⁵	R ²	R ³
3-36	OH	F	-COCF ₂ CH(OH)C ₁₁ H ₂₃	-COCHFCH(OH)C ₁₁ H ₂₃
3-39	F	OH	-COCH ₂ CH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃	-COCHFCH(OH)C ₁₁ H ₂₃
3-40	OH	F	-COCH ₂ CH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃	-COCHFCH(OH)C ₁₁ H ₂₃
3-51	F	OH	-COCH ₂ CH(OH)C ₁₁ H ₂₃	-COCHFCH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃
3-52	OH	F	-COCH ₂ CH(OH)C ₁₁ H ₂₃	-COCHFCH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃
3-53	F	OH	-COCHFCH(OH)C ₁₁ H ₂₃	-COCHFCH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃
3-54	OH	F	-COCHFCH(OH)C ₁₁ H ₂₃	-COCHFCH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃
3-55	F	OH	-COCF ₂ CH(OH)C ₁₁ H ₂₃	-COCHFCH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃
3-56	OH	F	-COCF ₂ CH(OH)C ₁₁ H ₂₃	-COCHFCH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃
3-59	F	OH	-COCH ₂ CH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃	-COCHFCH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃
3-60	OH	F	-COCH ₂ CH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃	-COCHFCH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃
3-81	OH	F	-COCH ₂ CH(OH)C ₁₁ H ₂₃	-COCH ₂ CH(OH)C ₁₁ H ₂₃
3-82	OH	F	-COCHFCH(OH)C ₁₁ H ₂₃	-COCH ₂ CH(OH)C ₁₁ H ₂₃
3-83	OH	F	-COCF ₂ CH(OH)C ₁₁ H ₂₃	-COCH ₂ CH(OH)C ₁₁ H ₂₃
3-86	OH	F	-COCHFCH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃	-COCH ₂ CH(OH)C ₁₁ H ₂₃
3-87	OH	F	-COCHFCH(OCOC ₁₁ H ₂₃)C ₁₁ H ₂₃	-COCH ₂ CH(OH)C ₁₁ H ₂₃
3-88	OH	F	-COCF ₂ CH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃	-COCH ₂ CH(OH)C ₁₁ H ₂₃
3-89	OH	F	-COCF ₂ CH(OCOC ₁₁ H ₂₃)C ₁₁ H ₂₃	-COCH ₂ CH(OH)C ₁₁ H ₂₃
3-91	OH	F	-COCH ₂ CHFC ₁₁ H ₂₃	-COCH ₂ CH(OH)C ₁₁ H ₂₃
3-92	OH	F	-COCH ₂ CH(OH)C ₁₁ H ₂₃	-COCHFCH(OH)C ₁₁ H ₂₃
3-93	OH	F	-COCHFCH(OH)C ₁₁ H ₂₃	-COCHFCH(OH)C ₁₁ H ₂₃
3-94	OH	F	-COCF ₂ CH(OH)C ₁₁ H ₂₃	-COCHFCH(OH)C ₁₁ H ₂₃
3-97	OH	F	-COCHFCH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃	-COCHFCH(OH)C ₁₁ H ₂₃
3-98	OH	F	-COCHFCH(OCOC ₁₁ H ₂₃)C ₁₁ H ₂₃	-COCHFCH(OH)C ₁₁ H ₂₃
3-99	OH	F	-COCF ₂ CH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃	-COCHFCH(OH)C ₁₁ H ₂₃
3-102	OH	F	-COCH ₂ CHFC ₁₁ H ₂₃	-COCHFCH(OH)C ₁₁ H ₂₃
3-125	OH	F	-COCF ₂ CH(OH)C ₁₁ H ₂₃	-COCH ₂ CH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃
3-136	OH	F	-COCH ₂ CH(OH)C ₁₁ H ₂₃	-COCHFCH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃
3-137	OH	F	-COCHFCH(OH)C ₁₁ H ₂₃	-COCHFCH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃
3-138	OH	F	-COCF ₂ CH(OH)C ₁₁ H ₂₃	-COCHFCH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃
3-141	OH	F	-COCHFCH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃	-COCHFCH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃
3-143	OH	F	-COCF ₂ CH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃	-COCHFCH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃
3-146	OH	F	-COCH ₂ CHFC ₁₁ H ₂₃	-COCHFCH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃
3-158	OH	F	-COCH ₂ CH(OH)C ₁₁ H ₂₃	-COC ₁₃ H ₂₇
3-159	OH	F	-COCHFCH(OH)C ₁₁ H ₂₃	-COC ₁₃ H ₂₇
3-160	OH	F	-COCF ₂ CH(OH)C ₁₁ H ₂₃	-COC ₁₃ H ₂₇
3-163	OH	F	-COCHFCH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃	-COC ₁₃ H ₂₇
3-165	OH	F	-COCF ₂ CH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃	-COC ₁₃ H ₂₇
3-168	OH	F	-COCH ₂ CHFC ₁₁ H ₂₃	-COC ₁₃ H ₂₇
3-169	OH	F	-COCH ₂ CH(OH)C ₁₁ H ₂₃	-COCH ₂ CHFC ₁₁ H ₂₃
3-170	OH	F	-COCHFCH(OH)C ₁₁ H ₂₃	-COCH ₂ CHFC ₁₁ H ₂₃
3-171	OH	F	-COCF ₂ CH(OH)C ₁₁ H ₂₃	-COCH ₂ CHFC ₁₁ H ₂₃
3-174	OH	F	-COCHFCH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃	-COCH ₂ CHFC ₁₁ H ₂₃
3-176	OH	F	-COCF ₂ CH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃	-COCH ₂ CHFC ₁₁ H ₂₃
3-179	OH	F	-COCH ₂ CHFC ₁₁ H ₂₃	-COCH ₂ CHFC ₁₁ H ₂₃
3-180	F	OH	-COCH ₂ CH(OH)C ₁₁ H ₂₃	-COCH ₂ CH(OH)C ₁₁ H ₂₃
3-181	F	OH	-COCHFCH(OH)C ₁₁ H ₂₃	-COCH ₂ CH(OH)C ₁₁ H ₂₃
3-182	F	OH	-COCF ₂ CH(OH)C ₁₁ H ₂₃	-COCH ₂ CH(OH)C ₁₁ H ₂₃

Tabulka 3 - pokračování

slouč. číslo	R ¹	R ⁵	R ²	R ³
3-185	F	OH	-COCHFCH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃	-COCH ₂ CH(OH)C ₁₁ H ₂₃
3-187	F	OH	-COCF ₂ CH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃	-COCH ₂ CH(OH)C ₁₁ H ₂₃
3-190	F	OH	-COCH ₂ CHFC ₁₁ H ₂₃	-COCH ₂ CH(OH)C ₁₁ H ₂₃
3-191	F	OH	-COCH ₂ CH(OH)C ₁₁ H ₂₃	-COCHFCH(OH)C ₁₁ H ₂₃
3-192	F	OH	-COCHFCH(OH)C ₁₁ H ₂₃	-COCHFCH(OH)C ₁₁ H ₂₃
3-193	F	OH	-COCF ₂ CH(OH)C ₁₁ H ₂₃	-COCHFCH(OH)C ₁₁ H ₂₃
3-196	F	OH	-COCHFCH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃	-COCHFCH(OH)C ₁₁ H ₂₃
3-198	F	OH	-COCF ₂ CH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃	-COCHFCH(OH)C ₁₁ H ₂₃
3-201	F	OH	-COCH ₂ CHFC ₁₁ H ₂₃	-COCHFCH(OH)C ₁₁ H ₂₃
3-235	F	OH	-COCH ₂ CH(OH)C ₁₁ H ₂₃	-COCHFCH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃
3-236	F	OH	-COCHFCH(OH)C ₁₁ H ₂₃	-COCHFCH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃
3-237	F	OH	-COCF ₂ CH(OH)C ₁₁ H ₂₃	-COCHFCH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃
3-240	F	OH	-COCHFCH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃	-COCHFCH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃
3-242	F	OH	-COCF ₂ CH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃	-COCHFCH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃
3-245	F	OH	-COCH ₂ CHFC ₁₁ H ₂₃	-COCHFCH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃
3-246	F	OH	-COCH ₂ CH(OH)C ₁₁ H ₂₃	-COCHFCH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃
3-257	F	OH	-COCH ₂ CH(OH)C ₁₁ H ₂₃	-COC ₁₃ H ₂₇
3-258	F	OH	-COCHFCH(OH)C ₁₁ H ₂₃	-COC ₁₃ H ₂₇
3-259	F	OH	-COCF ₂ CH(OH)C ₁₁ H ₂₃	-COC ₁₃ H ₂₇
3-262	F	OH	-COCHFCH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃	-COC ₁₃ H ₂₇
3-264	F	OH	-COCF ₂ CH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃	-COC ₁₃ H ₂₇
3-267	F	OH	-COCH ₂ CHFC ₁₁ H ₂₃	-COC ₁₃ H ₂₇
3-268	F	OH	-COCH ₂ CH(OH)C ₁₁ H ₂₃	-COCH ₂ CHFC ₁₁ H ₂₃
3-269	F	OH	-COCHFCH(OH)C ₁₁ H ₂₃	-COCH ₂ CHFC ₁₁ H ₂₃
3-270	F	OH	-COCF ₂ CH(OH)C ₁₁ H ₂₃	-COCH ₂ CHFC ₁₁ H ₂₃
3-273	F	OH	-COCHFCH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃	-COCH ₂ CHFC ₁₁ H ₂₃
3-275	F	OH	-COCF ₂ CH(OCOC ₁₃ H ₂₇)C ₁₁ H ₂₃	-COCH ₂ CHFC ₁₁ H ₂₃
3-278	F	OH	-COCH ₂ CHFC ₁₁ H ₂₃	-COCH ₂ CHFC ₁₁ H ₂₃

5 Ze shora uvedených sloučenin jsou výhodné sloučeniny následujících čísel: 1-8, 1-16, 1-54, 1-65, 1-72, 1-74, 1-105, 1-107, 2-3, 2-14, 2-38, 2-59, 2-66, 2-96, 2-98, 2-99, 3-2, 3-4, 3-6, 3-10, 3-30, 3-32, 3-36, 3-52, 3-54, 3-56, 3-89, 3-92, 3-97, 3-125, 3-143, 3-158, 3-163 a 3-176. Výhodnější jsou sloučeniny č.: 1-21, 1-54, 1-74, 1-105, 2-14, 2-38, 3-2, 2-59, 2-66, 2-96, 3-4, 3-6, 3-52, 3-56 a 3-158.

10 Nejvýhodnější jsou sloučeniny č.:

2-38. 2-Deoxy-2-(2'-fluor-3'-hydroxytetradekanoylamino)-3-0-/3''-(tetradekanoyloxy)-tetradekanoyl/glukopyranosyl-4-fosfát,

15 2-66. 2-Deoxy-2-(3'-hydroxytetradekanoylamino)-3-0-/3''-(2,2-difluortetradekanoyloxy)-tetradekanoyl/glukopyranosyl-4-fosfát, zvláště pak jeho 2-deoxy-2-/(3'R)-3'-hydroxytetradekanoylamino/-3-0-/3''-(2,2-difluortetradekanoyloxy)tetradekanoyl/-D-glukopyranosyl-4-fosfát,

20 2-96. 2-Deoxy-2-(2',2'-difluor-3'-hydroxytetradekanoylamino)-3-0-(3-tetradekanoyloxy-tetradekanoyl)glukopyranosyl-4-fosfát, zvláště jeho 2-deoxy-2-/(R)-2',2'-difluor-3'-hydroxy-tetradekanoylamino/-3-0-/(R)-3-tetradekanoyloxytetradekanoyl/-D-glukopyranosyl-4-fosfát

a 2-deoxy-2-/(S)-2',2'-difluor-3'-hydroxytetradekanoylamino/-3-0-/(R)-3-tetradekanoyloxytetradekanoyl/-D-glukopyranosyl-4-fosfát,

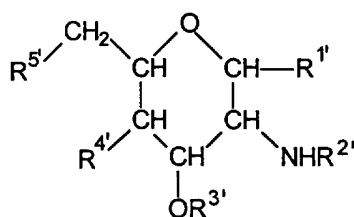
3-2. 2,6-Dideoxy-6-fluor-2-(3'-hydroxytetradekanoylamino)-3-0-(3''-tetradekanoyloxytetradekanoyl)glukopyranosyl-4-fosfát, zvláště jeho isomer 2,6-dideoxy-6-fluor-2-/(R)-3'-hydroxytetradekanoylamino/-3-0-/(R)-3''-tetradekanoyloxytetradekanoyl/-D-glukopyranosyl-4-fosfát,

10 3-125. 2,6-Dideoxy-6-fluor-2-(2'',2''-difluor-3'-hydroxytetradekanoylamino)-3-0-(3''-tetradekanoyloxytetradekanoyl)-glukopyranosyl-4-fosfát.

V případě všech shora uvedených sloučenin, včetně těch, které jsou uvedeny jako výhodné, výhodnější a nejvýhodnější, je výhodný isomer s D-konfigurací.

15 Sloučeniny podle tohoto vynálezu se mohou připravovat různými postupy dobře známými odborníkům zabývajícími se přípravami sloučenin tohoto typu. Lze použít jakékoliv z těchto známých postupů, přičemž tyto postupy jsou součástí tohoto vynálezu. Obecně se tyto sloučeniny připravují:

20 a) reakcí sloučeniny obecného vzorce II



(II),

25 v němž

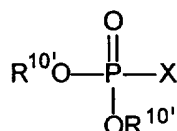
jedna ze skupiny R^{1'} a R^{4'} znamená hydroxylovou skupinu a druhá znamená v případě skupiny R^{1'} chráněnou hydroxylovou skupinu nebo atom fluoru nebo v případě skupiny R^{4'} skupinu vzorce -OP(=O)(OH)₂ nebo chráněnou hydroxylovou skupinu,

30

R^{2'} a R^{3'} znamenají nezávisle na sobě skupinu, která je vybrána ze skupiny sestávající ze skupin R² a skupin R³, ze skupin R² a R³, v nichž je jakákoliv reaktivní skupina chráněna z chránících skupin hydroxylové a aminové skupiny,

35 R^{5'} znamená chráněnou hydroxylovou skupinu nebo atom fluoru,

se sloučeninou obecného vzorce III



(III),

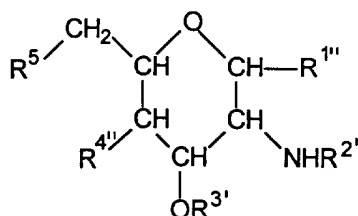
40

v němž

skupiny R^{10'} jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny sestávající z chránících skupin kyseliny fosforečné a X znamená atom halogenu,

5

za vzniku sloučeniny obecného vzorce IV



(IV),

10

v nichž

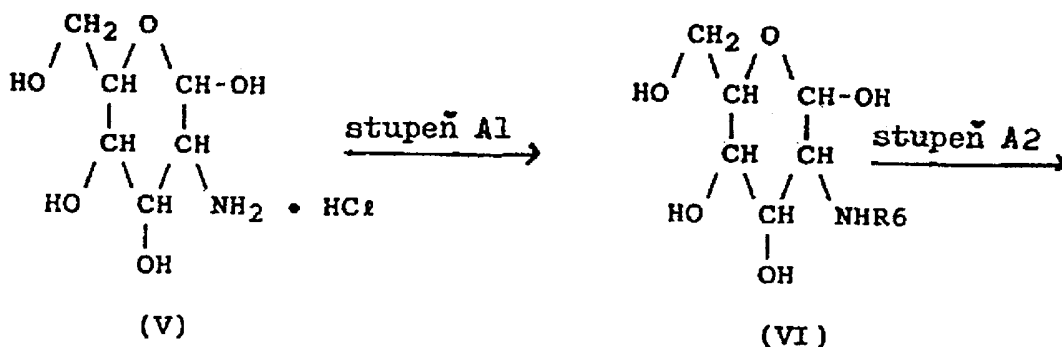
15 jedna ze skupin R^{1''} a R^{4''} znamená skupinu vzorce -OP(=O)(OR¹⁰)₂, v němž R¹⁰ znamená jak shora uvedeno a druhá znamená v případě skupiny R^{1''} chráněnou hydroxylovou skupinu nebo atom fluoru nebo v případě skupiny R^{4''} chráněnou hydroxylovou skupinu a R², R³ a R⁵ znamenají jak shora uvedeno,

a potom, jestliže je to žádoucí, odstraní se chránicí skupiny a popřípadě se nahradí kterákoliv jedna nebo více skupin $R^{1''}, R^{2''}, R^{3''}, R^{4''}$ a $R^{5''}$ kteroukoliv skupinou R^1, R^2, R^3, R^4 a R^5 ze shora uvedené definice obecného vzorce I,

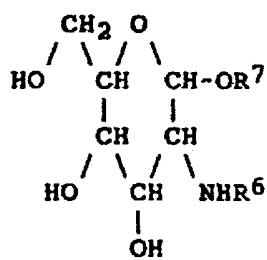
popřípadě se připraví sůl produktu.

25 Podrobněji se sloučeniny podle toho vynálezu mohou připravovat reakcemi uvedenými v následujících reakčních schématech A až E podle toho, která sloučenina se má připravit.

Reakční schéma A

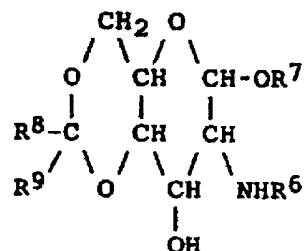


30



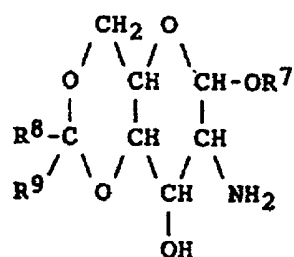
(VII)

stupeň A3
→



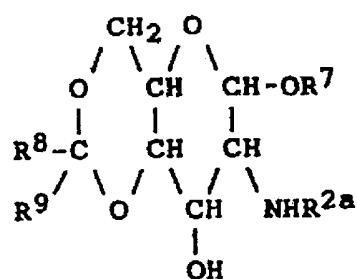
(VIII)

stupeň A4
→



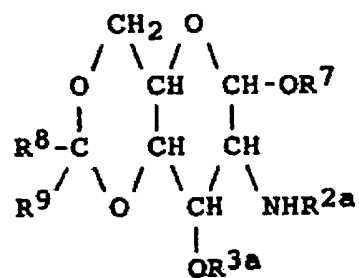
(IX)

stupeň A5
→



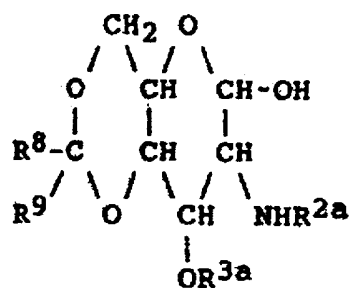
(X)

stupeň A6
→



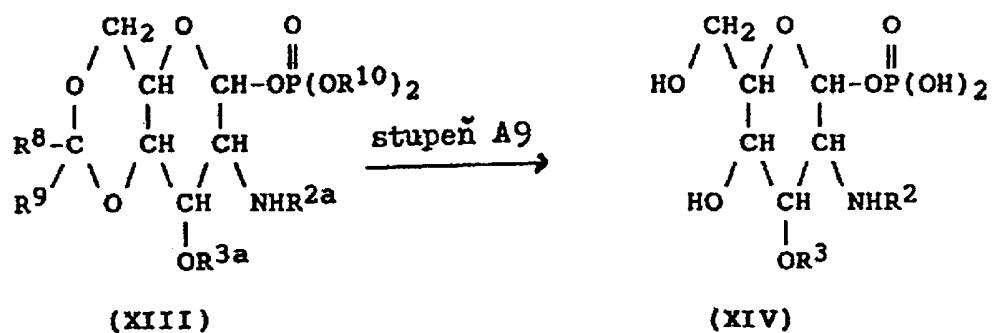
(XI)

stupeň A7
→

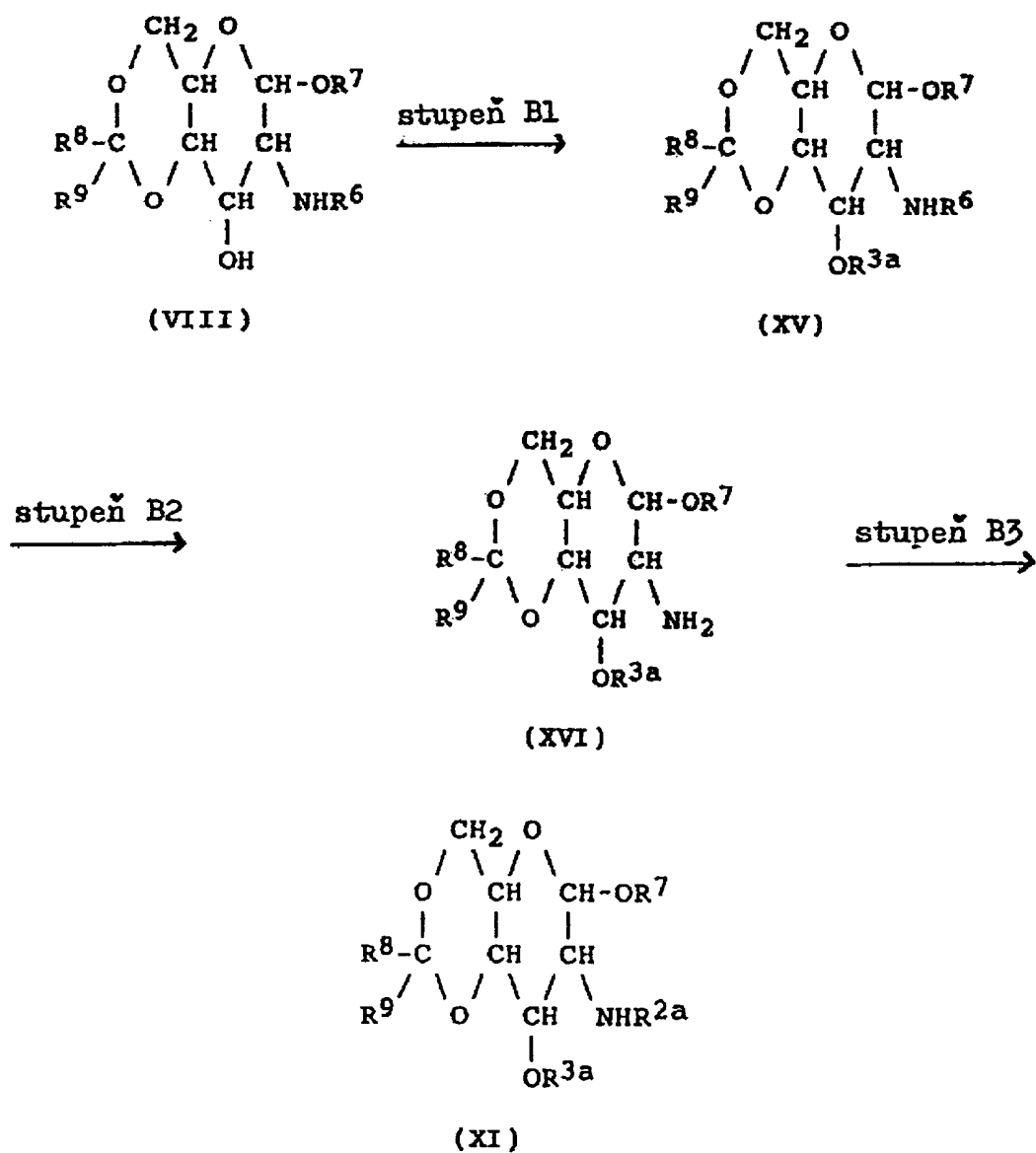


(XII)

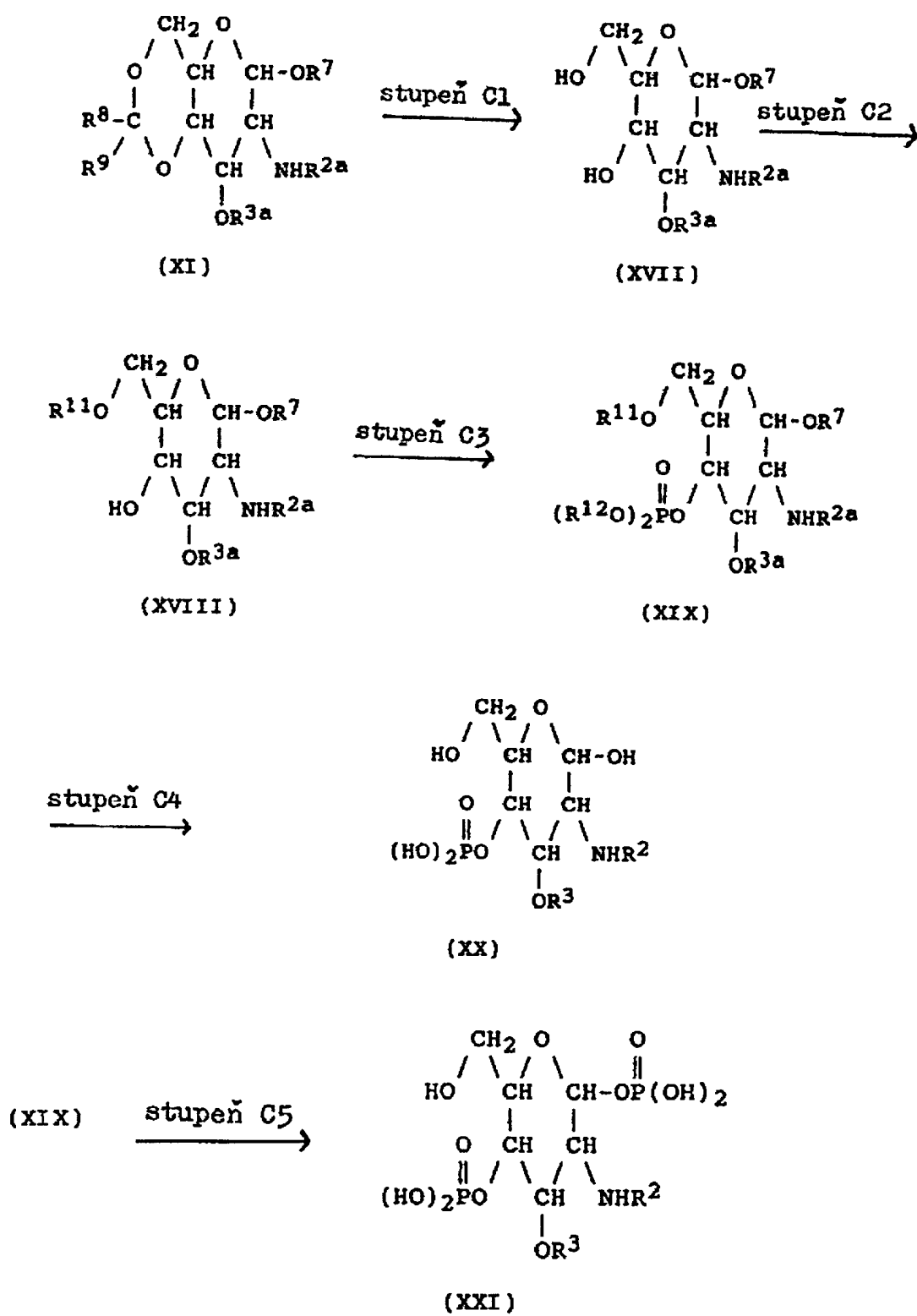
stupeň A8
→



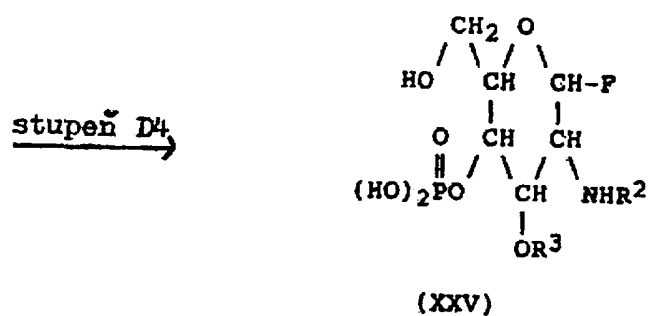
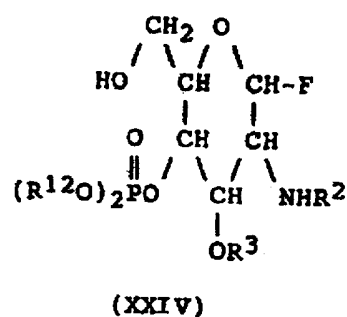
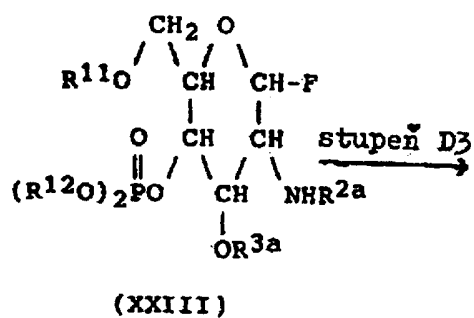
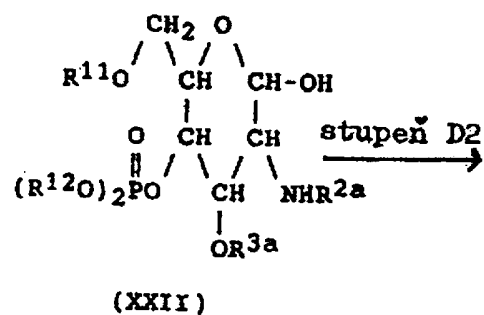
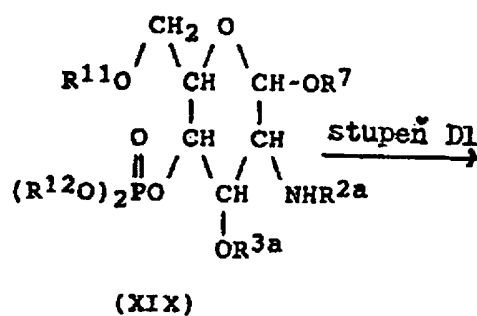
Reakční schéma B



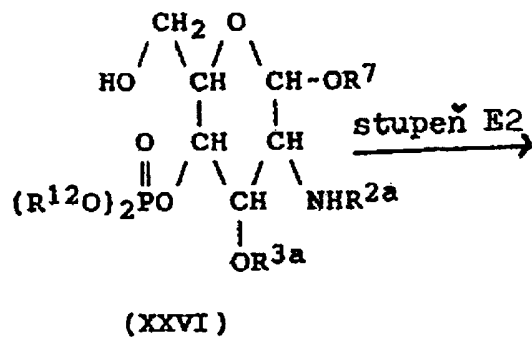
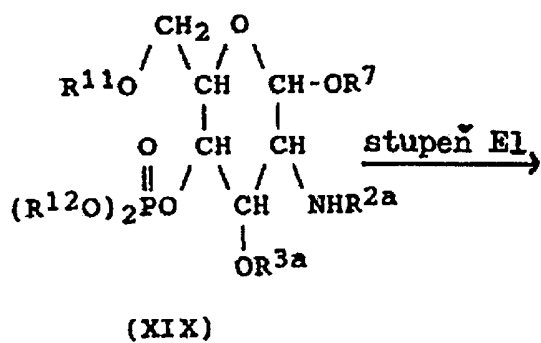
Reakční schéma C

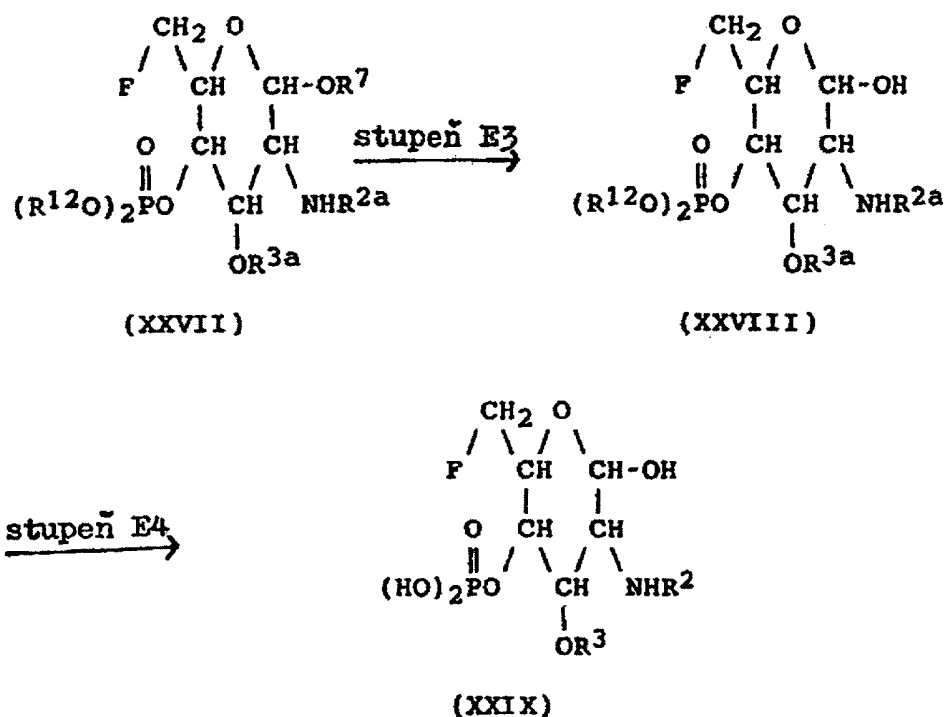


Reakční schéma D



Reakční schéma E





Ve shora uvedených vzorcích:

5 R^2 a R^3 znamenají jak shora uvedeno,

R^{2a} a R^{3a} znamenají nezávisle na sobě jakoukoliv skupinu shora definovanou pro skupinu R^2 a R^3 až na ty případy, kdy je reaktivní skupina chráněna.

10 $\text{R}^{6'}$ znamená chránicí skupinu aminové skupiny, jako je například alifatická acylová skupina, jejíž příklady jsou uvedeny níže, aromatická acylová skupina, jejíž příklady jsou uvedeny níže, alkoxykarbonylová skupina, jejíž příklady byly shora uvedeny, alkenyloxykarbonylová skupina, jejíž příklady byly shora uvedeny, aralkyloxykarbonylová skupina, jejíž příklady byly shora uvedeny, silylová skupina, jejíž příklady byly shora uvedeny nebo aralkylová skupina, jejíž příklady byly shora uvedeny. S výhodou znamená trifluoracetyllovou skupinu,

$\text{R}^{7'}$ a R^{11} mohou nezávisle na sobě znamenat chránicí skupinu hydroxylové skupiny, jak bylo shora uvedeno u R^1 , R^4 a R^5 ,

20 $\text{R}^{8'}$ a $\text{R}^{9'}$ mohou nezávisle na sobě znamenat alkylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem s jedním až šesti atomy uhlíku jako je například methylová, ethylová, propylová, isopropylová, butylová, isobutylová, sek.butylová, terc.butylová, pentylová, isopentylová, 2-methylbutylová, neopentylová, hexylová, 4-methylpentylová, 3-methylpentylová, 2-methylpentylová, 3,3-dimethylbutylová, 2,2-dimethylbutylová, 1,1-dimethylbutylová, 1,2-dimethylbutylová, 1,3-dimethylbutylová nebo 2,3-dimethylbutylová skupina, nebo arylovou skupinu s pěti až dvanácti atomy uhlíku, s výhodou se šesti až deseti atomy uhlíku, jako je například fenylová nebo naftylová skupina, která může být buď nesubstituovaná nebo může na kruhu nést jeden až čtyři substituenty, přičemž tyto substituenty jsou vybrány ze skupiny sestávající z aminových skupin, nitroskupin, kyanových skupin, karboxyskupin

25 (které mohou být esterifikovány shora uvedenými nižšími alkylovými skupinami, halogenovými nižšími alkylovými skupinami dále uvedenými nebo arylalkylovými skupinami, jejichž

30

příklady jsou níže uvedeny), karbamoylových skupin, atomů halogenu, nižších alkylových skupin, halogenovaných nižších alkylových skupin (jako jsou například trifluormethylová skupina, trichlormethylová, difluormethylová, dichlormethylová, dibrommethylová, fluor-methylová, 2,2,2-trichlorethylová, 2,2,2-trifluorethylová, 2-bromethylová, 2-chlor-
 5 ethylová, 2-fluorethylová a 2,2-dibromethylová skupina) a alifatických acylových skupin, jejichž příklady byly shora uvedeny, s výhodou znamenají atom halogenu nebo halogeno-
 vanou nižší alkylovou skupinu a

$R^{10'}$ a R^{12} mohou nezávisle na sobě znamenat chránicí skupinu fosforylové skupiny nebo fosfo-
 10 nové skupiny, jako jsou například arylové skupiny nebo aralkylové skupiny, jejichž příklady
 jsou uvedeny níže.

Hydroxyl–chránicí skupina, uvedená výše, je vybraná ze skupiny sestávající z:

15 alifatických karboxylových acylových skupin s jedním až dvaceti atomy uhlíku, které mohou mít
 skupiny s přímým nebo rozvětveným řetězcem, výhodněji skupiny se dvěma až dvaceti atomy
 uhlíku, nejvýhodněji skupiny se šesti až dvaceti atomy uhlíku, například alkylkarbonylové
 skupiny, jako je například formylová, acetylová, propionylová, butyrylová, isobutyrylová,
 20 pivaloylová, valerylová, isovalerylová, oktanoylová, lauroylová, tridekanoylová, tetradekanoylo-
 vá, palmitoylová a steroylová skupina, alkenylkarbonylové skupiny, jako je například
 akryloylová, methakrylová a 2-methyl-2-butenoylová skupina /zvláště (E)-2-methyl-2-
 butenoylový isomer/ a alkynyl–karbonylové skupiny, jako je například propiolylová skupina,
 v případě nenasycených skupin je minimální počet atomů uhlíku 3,

25 halogenovaných alifatických acylových skupin se dvěma až šesti atomy uhlíku, v nichž alifatická
 acylová část může znamenat jakoukoliv z acylových skupin, jejichž příklady byly shora uvedeny,
 se dvěma až šesti atomy uhlíku, která je substituována alespoň jedním atomem halogenu (např.
 atomem chloru, bromu, fluoru nebo jódu), s výhodou jedním až třemi atomy halogenu. Mezi
 příklady takových skupin patří chloracetylová skupina, dichloracetylová skupina, trichlor-
 30 acetylová skupina a trifluoracetylová skupina,

alkoxyskupinu substituovaných acylových skupin s alkoxyskupinou nebo alkoxyskupinami
 s jedním až šesti atomy uhlíku a s acylovou skupinou se dvěma až šesti atomy uhlíku, mohou mít
 dva nebo více substituentů, ale výhodný je jenom jediný substituent; příklady takových
 35 alkoxyskupin jsou methoxyskupina, ethoxyskupina, propoxyskupina, isopropoxyskupina,
 butoxyskupina, pentyloxyskupina a hexyloxyskupina, mezi příklady acylových skupin patří
 acetylová, propionylová, butyrylová, isobutyrylová, valerylová, isovalerylová, pivaloylová
 a hexanoylová skupina, mezi příklady alkoxyskupinou substituovaných acylových skupin patří
 methoxyacetylová, ethoxyacetylová, propoxyacetylová, 3-methoxypropionylová, 4-methoxy-
 40 butyrylová, 5-methoxyvalerylová, 6-methoxyhexanoylová, 3-ethoxypropionylová, 4-ethoxy-
 butyrylová, 5-ethoxyvalerylová, 6-ethoxyhexanoylová a 6-hexyloxyhexanoylová skupina,

aromatických acylových skupin s aromatickou skupinou se šesti až čtrnácti atomy uhlíku, která je
 buď nesubstituována nebo je substituována alespoň jedním substituentem, s výhodou jedním až
 45 čtyřmi a ještě výhodněji jedním až třemi substituenty vybranými ze skupiny sestávající ze
 substituentů (b) uvedených níže; příklady takových acylových skupin jsou: nesubstituované
 skupiny, jako je například benzoylová, α -naftoylová a β -naftoylová skupina, atomem halogenu
 substituované skupiny, jako je například 2-brombenzoylová skupina a 4-chlorbenzoylová
 skupina, alkylovou skupinou substituované skupiny, jako jsou například 4-anisoylová skupina,
 50 nitroskupinou substituované skupiny, jako je například 4-nitrobenzoylová a 2-nitrobenzoylová
 skupina, alkoxykarbonylovou skupinou substituované skupiny, jako je například 2-(methoxy-
 karbonyl)benzoylová skupina a arylovou skupinou substituované skupiny, jako je například 4-
 fenylbenzoylová skupina,

skupin obecného vzorce Het–, v němž Het– znamená heterocyklickou skupinu s pěti až šesti atomy v kruhu, z nichž jeden až tři atomy znamenají heteroatomy, které jsou vybrány ze skupiny sestávající z atomu dusíku, atomu kyslíku a atomu síry, uvedená heterocyklická skupina buď
 5 není substituována nebo je substituována alespoň jedním substituentem, s výhodou pouze jedním substituentem, který je vybrán ze skupiny sestávající ze substituentů (c) uvedených níže; mezi příklady takových nesubstituovaných skupin patří pyranová skupina, furanová skupina, pyridinová skupina, piperazinová skupina, piperidinová skupina, tetrahydropyranová skupina (např. tetrahydropyran(2)–ová skupina), tetrahydrothiopyranová skupina (např. tetrahydrothiopyran–2–ylová skupina), tetrahydrofuranová skupina (např. tetrahydrofuran–2–ylová skupina) a tetrahydrothienylová skupina (např. tetrahydrothien–2–ylová skupina); příklady takových substituovaných skupin zahrnují 3–brom–tetrahydropyran–2–ylovou skupinu, 4–methoxytetrahydropyran–4–ylovou skupinu a 4–methoxytetrahydrothien–4–ylovou skupinu, z nichž jsou výhodné tetrahydropyranová skupina, tetrahydrothiopyranová skupina, tetrahydrofuranová skupina a tetrahydrothienylová skupina a substituované ekvivalenty,

silylové skupiny obecného vzorce $R^aR^bR^cSi-$, kde R^a , R^b a R^c nezávisle na sobě znamenají skupinu, která je vybrána ze skupiny sestávající z alkylových skupin s jedním až šesti atomy uhlíku (např. methylová, ethylová, propylová, isopropylová, butylová, isobutylová, sek.butylová, pentylová, isopentylová, 2–methyl–butylová, hexylová, isohexylová a 2–methylpentylová skupina) a karbocyklických aryllových skupin se šesti až deseti atomy uhlíku (s výhodou fenylové skupiny), kde uvedené aryllové skupiny buď nejsou substituovány nebo jsou substituovány alespoň jedním substituentem vybraným ze skupiny sestávající ze substituentů (b) uvedených níže (např. těch aryllových skupin, jejichž příklady jsou uvedeny výše); mezi příklady substituovaných silylových skupin patří trialkylsilylové skupiny (takové jako je například trimethylsilylová skupina, triethylsilylová skupina, isopropylidimethylsilylová skupina, terc.butylidimethylsilylová skupina, methylidisopropylsilylová skupina, methyl–terc.butylsilylová skupina a triisopropylsilylová skupina) a tri–substituované silylové skupiny substituované jednou nebo dvěma aryllovými skupinami a odpovídajícím počtem dvou nebo jedné alkylové skupiny (jako je například difenylmethylsilylová skupina, difenyl–terc.butylsilylová skupina, difenylisopropylsilylová skupina a fenyldiisopropylsilylová skupina),

alkoxyalkylových skupin s alkoxykupinou a s alkylovou skupinou nezávisle na sobě s jedním až šesti atomy uhlíku, s výhodou s jedním až čtyřmi atomy uhlíku; příklady alkylových skupin jsou
 35 shora uvedeny, příklady alkoxykupin jsou alkoxykupiny, jejichž příklady byly uvedeny v souvislosti s alkoxykupinou substituovanými acylovými skupinami, například alkoxy–methylové skupiny, jako je například methoxymethylová skupina, ethoxymethylová skupina, propoxymethylová skupina, isopropoxymethylová skupina, butoxymethylová skupina, pentyloxymethylová skupina, isopentyloxymethylová skupina, 2–methylbutoxymethylová skupina, hexyloxymethylová skupina, isohexyloxymethylová skupina a 2–methylpentyloxy–methylová skupina, alkoxyethylové skupiny, jako je například 1– a 2–methoxyethylová skupina, 1– a 2–ethoxyethylová skupina, 1– a 2–propoxyethylová skupina, 1– a 2–isopropoxyethylová skupina, 1– a 2–butoxyethylová skupina, 1– a 2–isobutoxyethylová skupina, 1– a 2–sek.butoxyethylová skupina, 1– a 2–pentyloxyethylová skupina, 1– a 2–isopentyloxyethylová skupina, 1– a 2–methylbutoxyethylová skupina, 1– a 2–hexyloxyethylová skupina, 1– a 2–isohexylethylová skupina a 1– a 2–(2–methylpentyloxy)ethylová skupina a alkoxypropylové skupiny, jako je například 1,1–dimethyl–1–methoxymethylová skupina, methoxypropylová skupina a 1–methyl–1–methoxyethylová skupina,

50 aralkylových skupin s alkylovou skupinou s jedním až šesti atomy uhlíku substituovanou jedním až třemi aryllovými substituenty, kde aryllová skupina buď není substituována nebo je substituována alespoň jedním substituentem, který je vybrán ze skupiny sestávající ze substituentů (b) uvedených níže, jestliže aryllová skupina je substituována, pak s výhodou jedním až čtyřmi, výhodněji jedním až třemi substituenty, například aryllová skupina znamená

benzylovou, fenethylovou, 1-fenylethylovou, 3-fenylpropylovou, α -naftylmethylovou, β -naftylmethylovou, difenylmethylovou, trifenylmethylovou, α -naftylidifenylmethylovou, 9-anthrylmethylovou, 4-methylbenzylovou, 2,4,6-trimethylbenzylovou, 3,4,5-trimethylbenzylovou, 4-methoxybenzylovou, 4-methoxyfenyldifenylmethylovou, 2-nitrobenzylovou, 4-nitrobenzylovou, 4-chlorbenzylovou, 4-brombenzylovou, 4-kyanobenzylovou, 4-kyanofenyldifenylmethylovou, bis(2-nitrofenyl)methylovou a piperonylovou skupinu,

alkoxykarbonylových skupin s alkoxy skupinou s jedním až šesti atomy uhlíku, s výhodou s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, jako je například methoxykarbonylová, ethoxykarbonylová, propoxykarbonylová, isopropoxykarbonylová, butoxykarbonylová, isobutoxykarbonylová, sek.butoxykarbonylová, terc.butoxykarbonylová, pentyloxykarbonylová, isopentyloxykarbonylová, 2-methylbutoxykarbonylová, hexyloxykarbonylová, isohexyloxykarbonylová a 2-methylpentyloxykarbonylová skupina,

substituovaných alkoxykarbonylových skupin s alkoxy skupinou s jedním až šesti, s výhodou s jedním až čtyřmi atomy uhlíku se substituentem, který je vybrán ze skupiny sestávající ze substituentů (d) uvedených níže, s výhodou znamená atom halogenu nebo silylovou skupinu, v zásadě zde neexistuje žádné omezení, pokud jde o počet substituentů vyjma toho, které je diktováno počtem substituovatelných poloh; obecně je však výhodný počet od jednoho do tří substituentů; alkoxykarbonylová část může znamenat kteroukoliv nesubstituovanou alkoxykarbonylovou skupinu shora uvedenou, mezi příklady substituovaných skupin patří 2,2,2-trichlorethoxykarbonylová skupina a 2-trimethylsilylethoxykarbonylová skupina,

alkenyloxykarbonylových skupin s alkenylovou skupinou se dvěma až šesti atomy uhlíku, s výhodou se dvěma až čtyřmi atomy uhlíku, výhodněji se dvěma nebo třemi atomy uhlíku; mezi příklady takových skupin patří vinyloxykarbonylová skupina a allyloxykarbonylová skupina,

alkenylových skupin se dvěma až šesti atomy uhlíku, zvláště se dvěma až čtyřmi atomy uhlíku, jako je například vinylová a allylová skupina,

karboxyskupinou substituovaných alifatických karboxylových acylových skupin s acylovou skupinou s jedním až šesti atomy uhlíku (se třemi až šesti atomy uhlíku v případě, že tato skupina je nenasycená), která je substituována karboxyskupinou nebo má navíc alespoň jeden hydroxylový substituent; příklady acylových skupin jsou takové acylové skupiny s jedním až šesti atomy uhlíku, jejichž příklady jsou uvedeny níže; specifickými příklady substituovaných skupin jsou 3-karboxypropionová skupina, 3-karboxy-3-hydroxypropionyllová skupina a 3-karboxy-akryloylová skupina,

acyloxymethoxykarbonylových skupin, v nichž acylová skupina znamená karboxylovou acylovou skupinu s jedním až šesti atomy uhlíku; acylová skupina může znamenat jakoukoliv z těch acylových skupin, jejichž příklady jsou níže uvedeny s jedním až šesti atomy uhlíku, specifickými příklady této skupiny jsou pivaloyloxymethoxykarbonylové skupiny,

aralkyloxykarbonylových skupin s aralkylovou skupinou, jejíž alkylová skupina znamená skupinu s jedním až šesti atomy uhlíku, která je substituována jednou až třemi arylovými skupinami, přičemž uvedená arylová skupina buď není substituována nebo je substituována alespoň jedním substituentem, který je vybrán ze skupiny sestávající ze substituentů (b) uvedených níže, s výhodou s jedním nebo dvěma nižšími alkoxy- nebo nitrosubstituenty; aralkylová skupina takových skupin byla na příkladech ukázána výše, mezi příklady aralkyloxykarbonylových skupin patří benzyloxykarbonylová skupina, 4-methoxybenzyloxykarbonylová skupina, 3,4-dimethoxybenzyloxykarbonylová skupina, 2-nitrobenzyloxykarbonylová skupina a 4-nitrobenzyloxykarbonylová skupina,

alkoxyalkoxymethylových skupin s alkoxy skupinou nezávisle na sobě znamenající skupinu s jedním až šesti atomy uhlíku, s výhodou s jedním až čtyřmi atomy uhlíku s tím, že výhodné je, když celkový počet atomů uhlíku v obou alkoxy skupinách dohromady nepřesáhne počet sedm, výhodněji nepřesáhne počet čtyři; příklady takových alkoxy skupin byly shora uvedeny, příklady alkoxyalkoxymethylových skupin jsou 3-methoxythoxymethylová skupina a 2-ethoxyethoxymethylová skupina,

methylových skupin substituovaných jedním, dvěma nebo třemi, s výhodou jedním nebo dvěma, halogenalkoxy substituenty s alkoxy skupinou s jedním až šesti atomy uhlíku, které jsou substituovány alespoň jedním atomem halogenu (například atomem chloru); neexistuje žádné omezení, pokud jde o počet substituentů s tím, že počet substituentů je dán počtem substituovatelných poloh, obecně je výhodné, jestliže počet substituentů dosahuje jeden až tři atomy halogenu jako substituenty na každé alkoxy skupině, příklady takových skupin jsou 2,2,2-trichlorethoxymethylová skupina a bis(2-chlorethoxy)methylová skupina,

halogenethylových skupin s ethylovou skupinou substituovanou alespoň jedním atomem halogenu (například atomem chloru, fluoru, bromu nebo jódu, s výhodou atomem chloru nebo bromu); opět zde neexistuje žádné omezení, pokud jde o počet atomů halogenů jako substituentů, jediným omezením je počet substituovatelných poloh, obvykle je však výhodné, jestliže jsou přítomny jeden až tři atomy halogenu jako substituenty; příklady takových skupin může být 2,2,2-trichlorethylová skupina,

arylselenylethylových skupin s arylovou skupinou znamenající karbocyklickou arylovou skupinu se šesti až čtrnácti atomy uhlíku, přičemž tato arylová skupina buď není substituována nebo je substituována alespoň jedním substituentem vybraným ze skupiny sestávající ze substituentů (b) uvedených níže (například ony arylové skupiny, jejichž příklady byly shora uvedeny, s výhodou fenylová skupina, která může být substituována, s výhodou je však nesubstituována); příkladem takové výhodné skupiny je 2-(fenylselenyl)ethylová skupina.

Mezi příklady skupin a atomů patřících mezi substituenty (b) patří:

atomy halogenu, jako je například atom chloru, fluoru, bromu a jódu, s výhodou atom fluoru a chloru,

alkylové skupiny s jedním až šesti atomy uhlíku, jako je například methylová skupina, ethylová, propylová, isopropylová, butylová, isobutylová, sek.butylová, terc.butylová, pentylová, isopentylová, 2-methylbutylová, neopentylová, hexylová, isohexylová, 2-methylpentylová, 4-methylpentylová, 3-methylpentylová, 3,3-dimethylbutylová, 2,2-dimethylbutylová, 1,1-dimethylbutylová, 1,2-dimethylbutylová, 1,3-dimethylbutylová a 2,3-dimethylbutylová skupina,

atomem halogenu substituované alkylové skupiny s jedním až šesti atomy uhlíku, kde alkylová skupina může znamenat jakoukoliv skupinu z těch, jejichž příklady jsou shora uvedeny, přičemž tato alkylová skupina může nést jeden až pět atomů halogenu jako substituenty (s tím, že existuje dostatek substituovatelných poloh), jako je například trifluormethylová skupina, trichlormethylová, difluormethylová, dichlormethylová, dibrommethylová, fluormethylová, 2,2,2-trichlorethylová, 2,2,2-trifluorethylová, 2-bromethylová, 2-chlorethylová, 2-fluorethylová a 2,2-dibromethylová skupina,

alkoxy skupiny s jedním až šesti atomy uhlíku, jako je například methoxy skupina, ethoxy skupina, propoxy skupina, isopropoxy skupina, butoxy skupina, isobutoxy skupina, sek.butoxy skupina, terc.butoxy skupina, pentyloxy skupina, isopentyloxy skupina, 2-methylbutoxy skupina, neopentyl-oxy skupina, hexyloxy skupina, isohexyloxy skupina, 4-methylpentyloxy skupina, 3-methylpentyloxy skupina, 3,3-dimethylbutoxy skupina, 2,2-dimethylbutoxy skupina, 1,1-dimethylbutoxy skupina, 1,2-dimethylbutoxy skupina, 1,3-dimethylbutoxy skupina a 2,3-dimethylbutoxy skupina,

nitroskupiny,

alkoxykarbonylové skupiny s alkoxy skupinou s jedním až šesti atomy uhlíku, jako je například methoxykarbonylová, ethoxykarbonylová, propoxykarbonylová, isopropoxykarbonylová, butoxykarbonylová, isobutoxykarbonylová, sek.butoxykarbonylová, terc.butoxykarbonylová, pentyloxykarbonylová, isopentyloxykarbonylová, 2-methylbutoxykarbonylová, neopentyloxykarbonylová, hexylkarbonylová, isohexyloxykarbonylová, 4-methyloentylkarbonylová, 3-methylpentyloxykarbonylová, 2-methylpentyloxykarbonylová, 3,3-dimethylbutyloxykarbonylová, 2,2-dimethylbutoxykarbonylová, 1,1-dimethylbutoxykarbonylová, 1,2-dimethylbutoxykarbonylová, 1,3-dimethylbutoxykarbonylová a 2,3-dimethylbutoxykarbonylová skupina,

arylové skupiny se šesti až čtrnácti atomy uhlíku, které buď nejsou substituovány nebo jsou substituovány alespoň jedním substituentem, který je vybrán ze skupiny substituentů (b) shora uvedených a jejichž příklady jsou zde uvedeny až na arylové skupiny,

kyanové skupiny,

alkylendioxy skupiny s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, jako je například methylendioxy skupina, ethylendioxy skupina a propylendioxy skupina,

dvojmocné alifatické uhlovodíkové skupiny s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, jako je například methylenová, dimethylenová, propylenová a trimethylenová skupina,

skupiny obecného vzorce $-NR^dR^e$, v němž R^d a R^e znamenají nezávisle na sobě skupinu, která je vybrána ze skupiny sestávající z atomů vodíku a alkylových skupin s jedním až šesti atomy uhlíku, s výhodou jedním až čtyřmi atomy uhlíku, jako je například aminová skupina, methylaminová, ethylaminová, propylaminová, isopropylaminová, butylaminová, isobutylaminová, sek.butylaminová, terc.butylaminová, pentylaminová, hexylaminová, dimethylaminová, diethylaminová, dipropylaminová, diisopropylaminová, dibutylaminová, diisobutylaminová, methyl-ethylaminová, methylpropylaminová, methylisopropylaminová, methylbutylaminová, methylisobutylaminová, methyl-sek.butylaminová, methyl-terc.butylaminová, ethylpropylaminová a ethylbutylaminová skupina,

halogenalkoxykarbonylové skupiny s alkoxy skupinou s jedním až šesti atomy uhlíku, jako je například trifluormethoxykarbonylová skupina, trichlormethoxykarbonylová, difluormethoxykarbonylová, dichlormethoxykarbonylová, dibrommethoxykarbonylová, fluormethoxykarbonylová, 2,2,2-trichlorethoxykarbonylová, 2,2,2-trifluorethoxykarbonylová, 2-bromethoxykarbonylová, 2-chlorethoxykarbonylová, 2-fluorethoxykarbonylová a 2,2-dibrommethoxykarbonylová skupina,

aralkyloxykarbonylové skupiny, v nichž aralkylová skupina znamená alkylovou skupinu s jedním až šesti atomy uhlíku, která je substituována jednou až třemi arylovými skupinami, přičemž uvedené arylové skupiny buď nejsou substituovány nebo jsou substituovány alespoň jedním substituentem, který je vybrán ze skupiny sestávající ze substituentů (b) uvedených, zde

skupiny obecného vzorce $-CO-NR^dR^e$, v němž R^d a R^e znamenají jak shora uvedeno, jako například karbamoylovou skupinu, methylkarbamoylovou skupinu, ethylkarbamoylovou, propylkarbamoylovou, isopropylkarbamoylovou, butylkarbamoylovou, isobutylkarbamoylovou, sek.butylkarbamoylovou, terc.butylkarbamoylovou, pentylkarbamoylovou, hexylkarbamoylovou, dimethylkarbamoylovou, diethylkarbamoylovou, dipropylkarbamoylovou, diisopropylkarbamoylovou, dibutylkarbamoylovou, diisobutylkarbamoylovou, methylethylkarbamoylovou, methylpropylkarbamoylovou, methylisopropylkarbamoylovou, methylbutylkarbamoylovou, methyl-

isobutylkarbamoylovou, methylsek.butylkarbamoylovou, methylterc.butylkarbamoylovou, ethylpropylkarbamoylovou a ethylbutylkarbamoylovou skupinu a konečně

- 5 alifatické acylové skupiny s jedním až dvaceti atomy uhlíku, jako jsou například ty, které byly shora uvedeny v souvislosti s chránicími skupinami hydroxylové skupiny.

Substituenty (c) a (d) jsou definovány jak následuje:

substituenty (c) znamenají:

10

atomy halogenu, alkylové skupiny s jedním až šesti atomy uhlíku, atomem halogenu substituované alkylové skupiny s jedním až šesti atomy uhlíku, alkoxy skupiny s jedním až šesti atomy uhlíku, arylové skupiny se šesti až čtrnácti atomy uhlíku, které buď nejsou substituovány nebo jsou substituovány alespoň jedním substituentem vybraným ze skupiny sestávající ze substituentů (b) uvedených zde výše jiných než arylových skupin a atomů kyslíku,

15

substituenty (d) znamenají:

20

atomy halogenů, skupiny obecného vzorce $R^aR^bR^cSi-O-$, v němž R^a , R^b a R^c znamenají jak shora uvedeno a alkanoyloxyskupiny s alkanoylovou skupinou s jedním až šesti atomy uhlíku.

Příklady různých skupin a atomů, které patří mezi substituenty (c) a (d), jsou uvedeny jako odpovídající skupiny a atomy substituentů (b).

25

Ve stupni A reakčního schématu A se hydrochlorid glukosaminu obecného vzorce V nechá zreagovat s kyselinou odpovídající chráněné aminové skupině R^6 nebo s reaktivním derivátem této kyseliny. Povaha činidla se vybere podle povahy skupiny R^6 , kterou si přejeme zavést. V případě výhodné trifluoracetylové skupiny je činidlem kyselina trifluoroctová nebo její reaktivní derivát. Jestliže je tímto činidlem volná kyselina, jako je například kyselina trifluoroctová, reakce se s výhodou provádí za přítomnosti kondenzačního činidla, jako je například dicyklohexylkarbodiimid (DCC). Jestliže se jako činidlo používá anhydrid kyseliny, jako je například anhydrid kyseliny trifluoroctové, reakce se s výhodou provádí za přítomnosti organické báze, jako je například triethylamin, diisopropylethylamin, N-methylmorfolin, pyridin, 4-(N,N-dimethylamino)pyridin (DMAP), N,N-dimethylanilin, 1,5-diazabicyklo[4.3.0]non-5-en (DEN), 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan (DABCO) nebo 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en (DEU). Jestliže se jako činidlo používá ester, například ester kyseliny trifluoroctové, jako je například ethylester kyseliny trifluoroctové, reakce se s výhodou provádí za přítomnosti jedné ze shora uvedených organických bází. Reakcí se v tomto stupni připravuje amid obecného vzorce VI.

30

35

40

Reakce se normálně a s výhodou provádí za přítomnosti rozpouštědla. Neexistuje žádné zvláštní omezení, pokud jde o povahu rozpouštědla, vyjma toho, že nesmí mít nepříznivý vliv na reakci nebo na reakční činidla a že může do jistého stupně rozpouštět výchozí materiály. Mezi příklady vhodných rozpouštědel patří: halogenové uhlovodíky, zvláště halogenované alifatické uhlovodíky, jako je například methylenchlorid a chloroform, ethery, jako je například diethylether, tetrahydrofuran, dioxan a dimethoxyethan, alkoholy, jako je například methanol, ethanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol a isoamylalkohol, amidy, zvláště amidy mastných kyselin, jako je například dimethylformamid, dimethylacetamid, hexamethylfosfortriamid a podobné, a sulfoxidy, jako je například dimethylsulfoxid.

45

50

Reakce se může provádět v širokém rozmezí teplot. Přesná reakční teplota není pro tento vynález rozhodující. Obecně je výhodné provádět reakci při teplotě mezi 0 °C a 100 °C, s výhodou za teploty místnosti. Také reakční doba se může pohybovat v širokém rozmezí, což závisí na mnoha faktorech, zvláště na reakční teplotě a na povaze použitých reakčních činidel a na rozpouštědle.

Jestliže se však reakce nechá probíhat za shora uvedených výhodných reakčních podmínek, obvykle postačuje doba od 0,1 do 24 hodin.

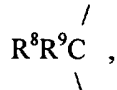
5 Ve stupni A2 na reakčním schématu A se glykosidová vazba tvoří reakcí amidu obecného vzorce VI s alkoholem obecného vzorce R^7OH (kde R^7 znamená jak shora uvedeno, například methanol, ethanol, benzylalkohol nebo allylalkohol) za přítomnosti kyselého katalyzátoru. Připraví se tak sloučenina obecného vzorce VII.

10 Alkohol obecného vzorce R^7OH se s výhodou používá ve velkém nadbytku a slouží pak jako reakční rozpouštědlo.

Pokud jde o kyselinu, která se používá jako katalyzátor, neexistuje žádné zvláštní omezení až na to, že funguje jako kyselina a nesmí mít žádný škodlivý účinek na reakci nebo na reakční činidla. Mezi výhodné kyseliny patří: minerální kyseliny, jako je například kyselina chlorovodíková nebo kyselina sírová, a organické kyseliny, zvláště organické sulfonové kyseliny, jako je například kyselina p-toluensulfonová. Jestliže je to žádoucí, mohou se tyto kyseliny používat v hydratovaném stavu.

20 Reakce probíhá v širokém rozmezí teplot. Pro tento vynález není rozhodující reakční teplota. Obecně se zjišťuje, že je výhodné provádět reakci při teplotě od 0 °C do 200 °C, s výhodou při teplotě varu reakčního prostředí pod zpětným chladičem. Doba, která je pro reakci potřeba, se také může pohybovat v širokém rozmezí. Tato doba závisí na mnoha faktorech, zvláště na reakční teplotě a na povaze použitých činidel a rozpouštědel. Jestliže se reakce provádí za shora uvedených výhodných podmínek, pak je obvykle postačující 0,1 až 24 hodin.

25 Ve stupni A3 reakčního schématu A se diol obecného vzorce VII, připravený jak shora uvedeno, chrání zavedením skupiny obecného vzorce



30 například isopropylidenové skupiny, benzylidenové skupiny nebo ethylidenové skupiny, do polohy 4 a do polohy 6 sloučeniny obecného vzorce VII. K této reakci dochází v rozpouštědle a za přítomnosti katalyzátoru. Připraví se tak sloučenina obecného vzorce VIII.

35 Neexistuje žádné omezení povahy použitých reakčních činidel v tomto stupni při chránění diolu. Jakékoliv činidlo, které se obvykle používá pro chránění diolu, se může také používat zde. Mezi výhodné příklady patří: deriváty aldehydů, jako je například benzaldehyd, deriváty ketonů, jako je například aceton, a dimethoxy-sloučeniny, jako je například 2,2-dimethoxypropan nebo dimethylacetal benzaldehydu.

40 Neexistuje žádné zvláštní omezení pokud jde o povahu použitého rozpouštědla s tím, že nemá žádný nepříznivý vliv na reakci nebo na používaná reakční činidla. Mezi příklady vhodných rozpouštědel patří: halogenové uhlovodíky, zvláště halogenované alifatické uhlovodíky, jako je například methylenchlorid nebo chloroform, ethery, jako je například dioxan nebo tetrahydrofuran, alifatické uhlovodíky, jako je například hexan nebo pentan, aromatické uhlovodíky, jako je například benzen nebo toluen, estery, jako je například ethylacetát, a polární rozpouštědla, například amidy, jako je například dimethylformamid, a ketony, jako je například aceton.

50 Neexistuje žádné zvláštní omezení pokud jde o povahu použitého katalyzátoru s tím, že se předpokládá, že nemá nepříznivý vliv na reakci nebo na používaná reakční činidla. Jakákoliv kyselina, která se obvykle používá v reakcích tohoto typu, se může používat i zde. Mezi příklady patří organické kyseliny, zvláště organické sulfonové kyseliny, a jejich soli, jako je například p-toluensulfonová kyselina, kamforsulfonová kyselina a pyridinium-p-toluensulfonát, anorganické katalyzátory, jako je například kyselina chlorovodíková, a Lewisovy kyseliny, jako je například chlorid zinečnatý, chlorid hlinitý a chlorid cíničitý.

Reakce probíhá v širokém rozmezí teplot. Pro tento vynález není rozhodující reakční teplota. Obecně se zjišťuje, že je výhodné provádět reakci při teplotě 0 °C až 100 °C. Doba, kterou je potřeba pro reakci, se také může pohybovat v širokém rozmezí. Tato doba závisí na mnoha faktorech, zvláště na reakční teplotě a na povaze použitých činidel a rozpouštědel. Jestliže se reakce provádí za shora uvedených výhodných podmínek, pak je obvykle postačující 0,1 až 24 hodin.

Ve stupni 4 reakčního schématu A se ze sloučeniny obecného vzorce VIII odstraňuje skupina R⁶. Připravuje se tak sloučenina obecného vzorce IX.

Pro odstranění této chránicí skupiny lze použít mnoha reakcí. Povaha reakce závisí na povaze chránicí skupiny, například jak je to ilustrováno níže. Například jestliže se jako skupina R⁶ používá allylová skupina, obvykle ji lze eliminovat reakcí sloučeniny obecného vzorce VIII se sloučeninou, která generuje anion fluoru, jako je například tetrabutylamoniumfluorid. Reakce se s výhodou provádí v rozpouštědle. Neexistuje žádné zvláštní omezení pokud jde o povahu rozpouštědla za předpokladu, že nemá žádný nepříznivý vliv na reakci nebo na používaná reakční činidla. Mezi příklady vhodných rozpouštědel patří ethery, jako je například tetrahydrofuran a dioxan.

Reakce probíhá v širokém rozmezí teplot. Pro tento vynález není rozhodující reakční teplota. Obecně se zjišťuje, že je výhodné provádět reakci při teplotě místnosti. Doba, která je potřebná pro reakci, se také může pohybovat v širokém rozmezí. Tato doba závisí na mnoha faktorech, zvláště na reakční teplotě a na povaze použitých činidel a rozpouštědel. Jestliže se reakce provádí za shora uvedených výhodných podmínek, pak je obvykle postačující dobou deset minut až 18 hodin.

Jestliže skupina R⁶ znamená alifatickou acylovou skupinu, aromatickou acylovou skupinu nebo alkoxykarbonylovou skupinu, lze ji eliminovat reakcí sloučeniny obecného vzorce VIII a bázi za přítomnosti vodného rozpouštědla nebo redukci. Neexistuje žádné zvláštní omezení pokud jde o povahu použitého rozpouštědla za předpokladu, že neovlivňuje jiné části molekuly. Jakákoliv báze, která se obvykle používá v reakcích tohoto typu, se může používat i zde. Mezi příklady vhodných bází patří uhličitany alkalických kovů, jako je například uhličitán sodný nebo uhličitán draselný, hydroxidy alkalických kovů, jako je například hydroxid sodný nebo hydroxid draselný, a koncentrovaný methanolicý amoniak. Reakce se s výhodou provádí za přítomnosti rozpouštědla. Není žádné zvláštní omezení pokud jde o povahu rozpouštědla za předpokladu, že rozpouštědlo nemá nepříznivý účinek na reakci nebo na používaná reakční činidla. Lze použít jakékoliv rozpouštědlo, které se obvykle používá pro hydrolytické reakce. Mezi příklady vhodných rozpouštědel patří: voda, směs vody a organického rozpouštědla, jako je například alkohol (například methanol, ethanol nebo isopropanol) nebo ether (například tetrahydrofuran nebo dioxan).

Reakce probíhá v širokém rozmezí teplot. Pro tento vynález není rozhodující reakční teplota. Obecně je výhodné, když se reakce provádí za teplot od 0 °C do 150 °C, aby se zabránilo vedlejším reakcím. Doba, která je potřebná pro reakci, se také může pohybovat v širokém rozmezí. Tato doba závisí na mnoha faktorech, zvláště na reakční teplotě a na povaze použitých činidel a rozpouštědel. Jestliže se reakce provádí za shora uvedených výhodných podmínek, pak je obvykle postačující doba od jedné do deseti hodin.

Odstranění skupiny R⁶ redukcí se může provádět použitím redukčních činidel, jako je například konvenční způsob s tetrahydroboritanem sodným.

Jestliže skupina R⁶ znamená aralkylovou skupinu nebo aralkyloxykarbonylovou skupinu, eliminace skupiny se s výhodou provádí katalytickou redukcí za teploty místnosti s použitím

katalyzátoru, jako je například platina nebo paladium na uhlí. Tato reakce se s výhodou provádí za přítomnosti rozpouštědel. Neexistuje žádné zvláštní omezení pokud jde o povahu použitého rozpouštědla za předpokladu, že toto rozpouštědlo nemá nepříznivý vliv na reakci nebo na používaná reakční činidla. Mezi příklady vhodných rozpouštědel patří: alkoholy, jako je například diethylether, tetrahydrofuran nebo dioxan, aromatické uhlovodíky, jako je například toluen, benzen nebo xylen, alifatické uhlovodíky, jako je například hexan nebo propylacetát, mastné kyseliny, jako je například kyselina octová, a směsi kteréhokoliv takového jednoho nebo více činidel (organických rozpouštědel) s vodou. Pro tuto redukci lze použít jakýkoliv katalyzátor používaný pro redukční reakce. Výhodnými příklady katalyzátorů jsou paladium na uhlí, Raneyův nikl, oxid platičitý, platinová čern, rhodium na oxidu hlinitém, trifenyfosfin-rhodoniumchlorid a paladium na síranu barnatém.

Reakční tlak není rozhodující, obvykle se však pohybuje mezi 0,1 MPa a 1 MPa.

Reakce se může provádět v širokém rozmezí teplot. Přesná reakční teplota není pro tento vynález rozhodující. Obecně bylo zjištěno, že je výhodné provádět reakce při teplotě od 0 °C do 100 °C. Doba, která je potřebná pro reakci, se může také pohybovat v širokém rozmezí. Tato doba závisí na mnoha faktorech, zvláště na reakční teplotě, na typu katalyzátoru a na povaze reakčních činidel. Jestliže se však reakce provádí za shora uvedených výhodných podmínek, obvykle bude postačující doba od pěti minut do 24 hodin.

Jestliže skupina R^6 znamená alkenyloxykarbonylovou skupinu, obvykle dochází k eliminaci za stejných podmínek, které byly použity pro eliminaci v případě, když skupina R^6 znamená alifatickou acylovou skupinu, aromatickou acylovou skupinu nebo nižší alkoxykarbonylovou skupinu. Je třeba poznamenat, že jestliže skupina R^6 znamená allyloxykarbonylovou skupinu, eliminace se zvláště výhodně provádí pomocí paladia, trifenyfosfinu nebo tetrakarbonylniklu, jelikož tyto reakce mohou probíhat s co nejmenším množstvím vedlejších reakcí.

Ve stupni A5 reakčního schématu se aminová část v poloze 2 sloučenin obecného vzorce IX acyluje, s výhodou 1,0 a 1,1 ekvivalentu jednoho z acylačních činidel níže popsaných, připraví se tak sloučenina obecného vzorce X.

Acylace se může provádět tak, že se aminová část nechá zreagovat s karboxylovou kyselinou obecného vzorce $R^{2a}OH$ (v němž R^{2a} znamená jak shora uvedeno) za přítomnosti kondenzačního činidla, jako je například dicyklohexylkarbodiimid (DCC) nebo karbonyldiimidazol nebo s aktivovaným acylačním činidlem obecného vzorce $R^{2a}Y$ (v němž R^{2a} znamená jak shora uvedeno a Y znamená odcházející skupinu, například skupinu obecného vzorce OR^{2a} , atom halogenu (jako je například atom chloru, bromu nebo jodu), alifatickou acyloskupinu (jako je alkylkarbonyloxyskupina, například acetoxyskupina nebo propionyloxyskupina, halogenovaná alkylkarbonyloxyskupina, například chloracetoxyskupina, dichloracetoxyskupina, trichloracetoxyskupina nebo trifluoracetoxyskupina, nižší alkoxyalkylkarbonyloxyskupina, například methoxyacetoxyskupina, nebo nenasycená alkylkarbonyloxyskupina, například (E)-2-methyl-2-butenyloxyskupina), aromatickou acyloxyskupinu (jako je například arylkarbonyloxyskupina, například benzyloxyskupina, halogenovaná arylkarbonyloxyskupina, například 2-brombenzyloxyskupina nebo 4-chlorbenzyloxyskupina, nižší alkylovaná arylkarbonyloxyskupina, například 2,4,6-trimethylbenzyloxyskupina nebo 4-toluoyloxyskupina, nižší alkoxylovaná arylkarbonyloxyskupina, například 4-anisolyloxyskupina, nitrovaná arylkarbonyloxyskupina, například 4-nitrobenzyloxy nebo 2-nitrobenzyloxyskupina), trihalogenmethoxykupina (jako je například trichlormethoxykupina), nižší alkansulfonyloxyskupinu (jako je například methansulfonyloxy nebo ethansulfonyloxyskupina), halogenovanou nižší alkansulfonyloxyskupinu (jako je například trifluormethansulfonyloxyskupinu nebo pentafluorethansulfonyloxyskupinu), arylsulfonyloxyskupinu (jako je například benzensulfonyloxyskupina nebo p-toluensulfonyloxyskupina). Reakce se s výhodou provádí v rozpouštědle za přítomnosti báze.

Neexistuje žádné zvláštní omezení pokud jde o povahu použitého rozpouštědla za předpokladu, že nemá žádný nepříznivý vliv na reakci nebo na činidla používaná v reakci. Mezi příklady vhodných rozpouštědel patří halogenované uhlovodíky, zvláště halogenované alifatické uhlovodíky, jako je například methylenchlorid, chloroform nebo tetrachlormethan, ethery, jako je například diethylether, dioxan nebo tetrahydrofuran, alifatické uhlovodíky, jako je například hexan, aromatické uhlovodíky, jako je například benzen nebo toluen, estery, jako je například ethylacetát, a polární rozpouštědla, včetně sulfoxidů, jako je například dimethylsulfoxid, a amidů, jako je například dimethylformamid.

Neexistuje žádné zvláštní omezení pokud jde o povahu používané báze. V této reakci lze použít jakoukoliv bázi, která se obvykle používá v bázích tohoto typu. Mezi výhodné příklady patří organická báze, jako je například triethylamin, pyridin, DEU, DEN, N,N-dimethylanilin, N,N-diethylanilin, N,N-dimethylaminopyridin apod.

Reakce se může provádět v širokém rozmezí teplot. Přesná reakční teplota není pro tento vynález rozhodující. Obecně bylo zjištěno, že je výhodné provádět reakci při teplotě 0 °C až 100 °C, s výhodou při 20 až 50 °C. Doba, která je potřebná pro reakci, se může také pohybovat v širokém rozmezí. Tato doba závisí na mnoha faktorech, zvláště na reakční teplotě a na povaze reakčních činidel. Jestliže se však reakce provádí za shora uvedených podmínek, obvykle bude postačující doba jedné desetiny hodiny až 24 hodin.

Ve stupni A6 reakčního schématu A je hydroxylová část v poloze 3 sloučeniny obecného vzorce X modifikována skupinou R^{3a}. Získá se tak sloučenina obecného vzorce XI. Tato reakce je v podstatě stejná a může se provádět za stejných podmínek a za použití stejných reakčních činidel jako acylace aminové části ve stupni A5.

Ve stupni A7 reakčního schématu A se eliminuje chránicí skupina v poloze 1 sloučeniny obecného vzorce XI. Připraví se tak sloučenina obecného vzorce XII.

Povaha reakce, která se používá pro odstranění chránicí skupiny, bude ovšem záviset na povaze chránicí skupiny samotné. Lze zde použít jakoukoliv reakci pro odstranění chránicí skupiny ve sloučeninách tohoto typu, která je známa odborníkům.

Například, jestliže skupina R⁷ znamená silylovou skupinu, aralkyloxykarbonylovou skupinu, aralkylovou skupinu, alifatickou acylovou skupinu, aromatickou acylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, alkoxy-methylovou skupinu nebo substituovanou ethylovou skupinu, eliminace se provádí stejným způsobem, jako v případě, kdy skupina R⁶ se eliminuje podle stupně A4.

Jestliže skupina R⁷ znamená tetrahydropyranylovou skupinu, tetrahydrofuranovou skupinu, tetrahydrothiopyranylovou skupinu, tetrahydrothienylovou skupinu nebo vinylovou skupinu, lze ji snadno odstraňovat reakcí sloučeniny obecného vzorce XI s kyselinou v rozpouštědle. Neexistuje žádné zvláštní omezení pokud jde o povahu kyseliny, která se zde používá. Mezi výhodné příklady patří kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina p-toluensulfonová a kyselina octová.

Reakce se obvykle provádí v přítomnosti rozpouštědla. Neexistuje žádné zvláštní omezení pokud jde o povahu použitého rozpouštědla za předpokladu, že nemá žádný nepříznivý vliv na reakci nebo na činidla používaná v reakci. Mezi příklady vhodných rozpouštědel patří: organická rozpouštědla, jako jsou například alkoholy (například methanol nebo ethanol), ethery (například tetrahydrofuran nebo dioxan) a směsi kteréhokoliv jednoho nebo více takových organických rozpouštědel s vodou.

Reakce se může provádět v širokém rozmezí teplot. Přesná reakční teplota není pro tento vynález rozhodující. Obecně bylo zjištěno, že je výhodné provádět reakci při teplotě od 0 °C do 50 °C. Doba, která je potřebná pro reakci, se může také pohybovat v širokém rozmezí. Tato doba závisí na mnoha faktorech, zvláště na reakční teplotě a na povaze reakčních činidel. Jestliže se však
 5 reakce provádí za shora uvedených výhodných podmínek, obvykle bude postačovat doba od deseti minut do osmnácti hodin.

Jestliže skupina R⁷ znamená alkenyloxykarbonylovou skupinu, lze ji eliminovat reakcí s bázi za stejných podmínek, které se používají pro eliminační reakci v případě, že skupina R⁷ znamená
 10 alifatickou acylovou skupinu, aromatickou acylovou skupinu nebo alkoxykarbonylovou skupinu. Mělo by být uvedeno, že jestliže skupina R⁷ znamená alkyloxykarbonylovou skupinu, eliminace se s výhodou provádí pomocí paladia a trifenyfosfinu nebo tetrakarbonylniklu, neboť tato reakce se může provádět takto s nejméně vedlejšími reakcemi.

Jestliže skupina R⁷ znamená allylovou skupinu, lze ji s výhodou eliminovat reakcí sloučeniny obecného vzorce XI v rozpouštědle za přítomnosti katalyzátoru. Přesune se tak dvojná vazba a tato skupina se převede na skupinu enoetherového typu. Okamžitě následuje přidání pyridinu–jodu–vody nebo organické kyseliny, jako je například koncentrovaná kyselina chlorovodíková nebo kyselina sírová.
 15

Reakce se obvykle a s výhodou provádí v přítomnosti rozpouštědla. Neexistuje žádné zvláštní omezení pokud jde o povahu rozpouštědla za předpokladu, že použité rozpouštědlo nemá nepříznivý vliv na reakci nebo na činidla používaná v reakci. Mezi příklady vhodných rozpouštědel patří: halogenované uhlovodíky, zvláště halogenované alifatické uhlovodíky, jako
 25 je například methylenchlorid, chloroform nebo tetrachlormethan, ethery, jako je například diethylether, dioxan nebo tetrahydrofuran, alifatické uhlovodíky, jako je například hexan, aromatické uhlovodíky, jako je například benzen nebo toluen, estery, jako je například ethylacetát, a polární rozpouštědla, jako jsou například sulfoxidy, jako dimethylsulfoxid, a mastné kyseliny, respektive amidy mastných kyselin, jako je například dimethylformamid.
 30

Mezi příklady katalyzátorů, které se mohou používat, patří katalyzátory, o nichž je známo, že jsou schopny pohybovat dvojnou vazbou, jako jsou například paladiové katalyzátory, například chlorid paladnatý a octan paladnatý, rhodiové katalyzátory, například 1,5–cyklooktadien–bis(methyldifenylfosfin)rhodium–hexafluorofosfát a octan rhodia, a iridiové katalyzátory, například 1,5–cyklooktadien–bis(methyldifenylfosfin)iridium–hexafluorofosfát. Reakce se obvykle
 35 provádí v přítomnosti rozpouštědla.

Reakce se může provádět v širokém rozmezí teplot. Přesná reakční teplota není pro tento vynález rozhodující. Obecně bylo zjištěno, že je výhodné provádět reakci při teplotě od 0 °C do 100 °C. Doba, která je potřebná pro reakci, se může také pohybovat v širokém rozmezí. Tato doba závisí na mnoha faktorech, zvláště na reakční teplotě a na povaze reakčních činidel. Jestliže se však
 40 reakce provádí za shora uvedených výhodných podmínek, obvykle bude postačující doba od jedné do pěti hodin.

Ve stupni A8 reakčního schématu A se hydroxylová skupina v poloze 1 takto získané sloučeniny obecného vzorce XII fosforyluje. Připraví se tak sloučenina obecného vzorce XIII.
 45

Fosforylace se může provádět tak, že se účinkem bázi v rozpouštědle vytvoří anion a tento anion se pak nechá zreagovat s fosforylačním činidlem.
 50

Neexistuje žádné zvláštní omezení pokud jde o povahu použitého rozpouštědla za předpokladu, že nemá žádný nepříznivý vliv na reakci nebo na reakční činidla. Mezi příklady vhodných rozpouštědel patří: ethery, jako je například diethylether, dioxan, tetrahydrofuran, a halogenované alifatické uhlovodíky, jako je například dichlormethan.

Neexistuje žádné zvláštní omezení pokud jde o povahu použité báze za předpokladu, že báze je schopna tvořit anion. Lze zde použít jakoukoliv bázi, která se obvykle používá pro reakce tohoto typu. Mezi výhodné příklady patří: sloučeniny lithia, jako je například butyllithium a fenyl-
 5 lithium, a organické báze, jako je například DBU, DEN, DMAD, triethylamin a pyridin.

Používaným fosforylačním činidlem může být jakékoliv činidlo, které se obvykle používá pro fosforylaci, jako je například dibenzylchlorfosfát nebo difenylchlorfosfát.

10 Reakce se může provádět v širokém rozmezí teplot. Přesná reakční teplota není pro tento vynález rozhodující. Obecně bylo zjištěno, že je výhodné, jestliže se reakce provádí při teplotě -78°C až 50°C , s výhodou od -78°C do teploty místnosti. Doba, která je potřebná pro reakci, se může také pohybovat v širokém rozmezí. Tato doba závisí na mnoha faktorech, zvláště na reakční teplotě a na povaze reakčních činidel a rozpouštědel. Jestliže se však reakce provádí ze shora
 15 uvedených výhodných podmínek, obvykle bude postačující doba od deseti minut do 24 hodin.

Ve stupni A9 reakčního schématu A se odstraní chránicí skupiny sloučeniny obecného vzorce XIV. Jestliže je to žádoucí, odstraní se také jakákoliv chránicí skupina v této sloučenině nebo skupina R^{3a} .
 20

Povaha reakce používaná pro odstranění chránicí skupiny zbytku kyseliny fosforečné a chránicí skupiny hydroxylové skupiny bude záviset hlavně na povaze chránicí skupiny. Žádoucí eliminační reakce se mohou provádět v jakémkoliv pořadí. Jestliže je to žádoucí, chránicí skupiny zbytku kyseliny fosforečné se mohou odstranit současně s chránicími skupinami
 25 hydroxylových skupin. Je však výhodné, jestliže se chránicí skupiny zbytku kyseliny fosforečné R^{10} odstraňují nakonec - kvůli snadnému zacházení.

Například jestliže skupina R^{10} znamená aralkylovou skupinu, jako je například benzylová skupina, všechny chránicí skupiny lze odstranit najednou katalytickou redukcí za přítomnosti
 30 paladia na uhlí při teplotě -78°C až 25°C , včetně případu, kdy hydroxylové skupiny R^{2a} a/nebo R^{3a} mají chránicí skupinu. Jestliže skupina R^{10} znamená aralkylovou skupinu, jako je například fenyllová skupina, odstranění chránicí skupiny lze provést katalytickou redukcí za přítomnosti paladia na uhlí a následující katalytickou redukcí za přítomnosti oxidu platičitého jako katalyzátoru.

35 V případě chránicí skupiny obsahující skupinu R^8 nebo skupinu R^9 , lze chránicí skupinu odstranit případně (například jako v případě acetonidu) vyčištěním chromatografií na silikagelu. Chránicí skupinu lze však výhodněji odstranit v rozpouštědle (jako je například vodná kyselina octová, ether, například tetrahydrofuran nebo dioxan, nebo alkohol, například ethanol nebo
 40 methanol) při 0 až 100°C s použitím katalyzátoru, jako je například zředěná kyselina chlorovodíková, zředěná kyselina sírová nebo p-toluensulfonová kyselina.

Jestliže se má získat ve vodě rozpustná sůl kyseliny fosforečné, sloučenina obecného vzorce XIV se nejdříve promyje anorganickou kyselinou zředěnou vodou (jako je například zředěná kyselina
 45 chlorovodíková) a potom se rozpustí v rozpouštědle (jako je například chloroform), načež se přidá báze.

Reakční schémata B až E ilustrují variace příprav různých produktů nebo příprav meziproduktů různými cestami.
 50

Ve stupni B1 reakčního schématu B se hydroxylová skupina v poloze 3 sloučeniny obecného vzorce VIII, která se připraví podle stupně A3, acyluje skupinou R^{3a} . Připraví se tak sloučenina obecného vzorce XV. Acylace je v podstatě stejná reakce jako je popsáno ve stupni A5 a může se provádět stejnými reakčními činidly a za stejných reakčních podmínek.

Ve stupni B2 reakčního schématu B se odstraní chránicí skupina R^6 aminové skupiny v poloze 2 sloučeniny obecného vzorce XV. Připraví se tak sloučenina obecného vzorce XVI stejným způsobem jako je popsáno shora pro stupeň A4.

5

Ve stupni B3 reakčního schématu B se aminová skupina v poloze 2 sloučeniny obecného vzorce XVI modifikuje skupinou R^{2a} podle postupu popsaného ve stupni A5 při přípravě sloučenin obecného vzorce XI.

- 10 Takto připravená sloučenina obecného vzorce XI se pak může podrobit postupům popsaným ve stupních A7 až A9. Připraví se tak sloučenina obecného vzorce XIV.

- 15 Ve stupni C1 reakčního schématu C se odstraní hydroxylové skupiny v polohách 4 a 6 sloučeniny obecného vzorce XI. Připraví se tak sloučenina obecného vzorce XVII. To lze provést postupy popsanými ve stupni A9.

Ve stupni C2 reakčního schématu C se hydroxylová skupina v poloze 6 sloučeniny obecného vzorce XVII chrání skupinou R^{11} . Připraví se tak sloučenina obecného vzorce XVIII.

- 20 Sloučenina obecného vzorce XVIII se může připravit tak, že se primární hydroxylová skupina v poloze 6 sloučeniny obecného vzorce XVII nechá zreagovat se sloučeninou obecného vzorce $R^{11}Y$ (v němž R^{11} a Y znamenají jak shora uvedeno), jako je například chlormethyl–methyl–ether, benzyl–chlormethyl–ether, benzyl–brommethyl–ether, benzyl–chlormravenčan nebo 2,2,2–trichlorethylester kyseliny chlormravenčí, při teplotě mezi $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ v rozpouštědle (např. v halogenovaném uhlovodíku, jako je například methylenchlorid, chloroform nebo 25 tetrachlormethan, etheru, jako je například diethylether, dioxan nebo tetrahydrofuran, alifatickém uhlovodíku, jako je například hexan, aromatickém uhlovodíku, jako je například benzen nebo toluen, esteru, jako je například ethylacetát, nebo v polárním rozpouštědle, jako je například dimethylsulfoxid, dimethylformamid nebo aceton), s použitím báze (např. DEU, DEN, DMAP, 30 DABCO, pyridinu, triethylaminu, anilinu, N,N –dimethylanilinu nebo N,N –diethylanilinu) nebo v rozpouštědle (např. v acetonu, tetrahydrofuranu nebo dioxanu) s použitím vodného roztoku báze (např. hydroxidu sodného, hydroxidu draselného, uhličitanu draselného, uhličitanu sodného a hydrogenuhlíтанu sodného).

- 35 Ve stupni C3 reakčního schématu C se hydroxylová skupina v poloze 4 sloučeniny obecného vzorce XVIII fosforyluje za vzniku sloučeniny obecného vzorce XIX. Tato reakce je v podstatě shodná jako stupeň A8. Může se provádět za stejných podmínek a s použitím stejných reakčních činidel jako ve stupni A8.

- 40 Ve stupni C4 reakčního schématu C se odstraňují chránicí skupiny sloučeniny obecného vzorce XIX. Připraví se tak sloučenina obecného vzorce XX. V tomto stupni se odstranění chránicích skupin R^7 a R^{11} hydroxylových skupin může provádět podle postupů popsaných ve stupni A7. Jestliže je chránicí skupina hydroxylových skupin na R^{2a} a/nebo R^{3a} , odstranění těchto chránicích skupin a chránicí skupiny R^{12} zbytku kyseliny fosforečné lze provádět podle postupů popsaných 45 ve stupni A9. Odstranění těchto skupin se s výhodou provádí tak, že chránicí skupinu R^{12} zbytku kyseliny fosforečné lze odstranit po tom, když se nejdříve odstraní ostatní chránicí skupiny.

- 50 Rovněž ve stupni C5 reakčního schématu C se selektivně odstraňuje chránicí skupina hydroxylové skupiny v poloze 1 sloučeniny obecného vzorce XIX. To lze provádět podle postupů popsaných ve stupni A7. Hydroxylová skupina v poloze 1 výsledné sloučeniny se pak fosforyluje podle postupů popsaných ve stupni 8. Potom se může odstranit chránicí skupina hydroxylové skupiny R^{11} a/nebo skupina hydroxylové skupiny, pokud je přítomna, na R^{3a} a/nebo R^{2a} , a chránicí skupina hydroxylové skupiny R^{12} zbytku kyseliny fosforečné. Podle postupů popsaných ve stupni A9 se tak připraví sloučenina obecného vzorce XXI.

Ve stupni D1 reakčního schématu D se selektivně odstraní chránicí skupina R^7 hydroxylové skupiny v poloze 1 sloučeniny obecného vzorce XIX. Připraví se tak sloučenina obecného vzorce XXII. Tato reakce je v podstatě shodná jako reakce popsaná ve stupni A7 reakčního schématu A. Tato reakce se může provádět za stejných podmínek a se stejnými činidly jako reakce popsaná ve stupni A7 reakčního schématu A.

Reakce se s výhodou provádí za přítomnosti rozpouštědla. Neexistuje žádné zvláštní omezení pokud jde o povahu rozpouštědla za předpokladu, že toto rozpouštědlo nemá žádný nepříznivý vliv na reakci nebo na reakční činidla používaná v reakci a že alespoň do jistého stupně rozpouští výchozí materiály. Mezi příklady vhodných rozpouštědel patří: alifatické uhlovodíky, jako je například hexan a heptan, petrolether nebo lehký petrolether, aromatické uhlovodíky, jako je například benzen, toluen nebo xylén, halogenované uhlovodíky, jak je například methylenchlorid, chloroform, tetrachlormethan, dichlormethan, chlorbenzen nebo dichlorbenzeny, estery, jako je například ethylester kyseliny mravenčí, ethylester kyseliny octové, propylester kyseliny octové, butylester kyseliny octové nebo diethylester kyseliny uhličitě, ethery, jako je například diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan nebo dimethylether diethylen glykolu, a ketony, jako je například aceton, methylethyl-keton, methyl-isobutylketon, isoform a cyklohexanon.

Povaha fluoračního činidla, které s při této reakci používá, není rozhodující. V této reakci lze připravit a používat jakékoliv reakční činidlo, které se obvykle používá pro fluorech alkoholů. Mezi výhodné příklady patří sloučeniny obecného vzorce $(R^{13})(R^{14})NSF_3$ [v němž R^{13} a R^{14} nezávisle na sobě znamenají nižší alkylovou skupinu, například shora uvedené příklady této skupiny (s výhodou methylovou nebo ethylovou skupinu), nebo společně znamenají nižší alkylénovou skupinu, která může být popřípadě přerušena atomem kyslíku. Mezi příklady patří nižší alkylénové skupiny s jedním až šesti atomy uhlíku jako alkylénové skupiny, jako je například methylenová, methylmethylenová, ethylenová, propylenová, trimethylenová, tetramethylenová, 1-methyltrimethylenová, 2-methyltrimethylenová, 3-methyltrimethylenová, 3-pentamethylmethylenová a hexamethylmethylenová skupina, výhodnými jsou tetramethylenová skupina nebo pentamethylmethylenová skupina]. Výhodný je trifluorid dialkylaminosírné sloučeniny.

Reakce se může provádět v širokém rozmezí teplot. Přesná reakční teplota není pro tento vynález rozhodující. Obecně je výhodné provádět reakci při teplotách od $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $120\text{ }^{\circ}\text{C}$, s výhodou od $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $100\text{ }^{\circ}\text{C}$. Rovněž reakční doba může být různá. To záleží na mnoha faktorech, zvláště na reakční teplotě a na povaze reakčních činidel. Za předpokladu, že se reakce provádí za shora uvedených výhodných podmínek, je obvykle postačující reakční doba 0,1 h až 5 dnů.

Ve stupni D3 reakčního schématu D se odstraňuje chránicí skupina R^{11} hydroxylové skupiny v poloze 6 sloučeniny obecného vzorce XXIII. Připraví se tak sloučenina obecného vzorce XXIV. Jestliže je to žádoucí, odstraňuje se také chránicí skupina hydroxylové skupiny ve skupině R^{2a} a/nebo R^{3a} . Tato reakce je v podstatě shodná jako reakce popsaná ve stupni 7 reakčního schématu A. Tato reakce se může provádět za stejných podmínek a se stejnými činidly jako reakce popsaná ve stupni A7 reakčního schématu A.

Ve stupni D4 reakčního schématu D se odstraňuje chránicí skupina zbytku kyseliny fosforečné sloučeniny obecného vzorce XXIV. Připraví se tak sloučenina obecného vzorce XXV. Tato reakce je v podstatě shodná jako reakce popsaná ve stupni A9 reakčního schématu A. Tato reakce se může provádět za stejných podmínek a se stejnými činidly jako reakce popsaná ve stupni A9 reakčního schématu A.

Ve stupni E1 reakčního schématu E se selektivně odstraňuje chránicí skupina R^{11} hydroxylové skupiny v poloze 6 sloučeniny obecného vzorce XIX. Připraví se tak sloučenina obecného vzorce

XXVI. Tato reakce je v podstatě shodná jako reakce A7 reakčního schématu A. Tato reakce se může provádět ze stejných podmínek a se stejnými činidly jako reakce A9 ve schématu A.

5 Ve stupni E2 reakčních schématů E se hydroxylová skupina v poloze 6 sloučeniny obecného vzorce XXVI převádí na atom fluoru. Připraví se tak sloučenina obecného vzorce XXVII. Tato reakce je v podstatě shodná jako reakce popsaná ve stupni D2 reakčního schématu D (fluorace). Tato reakce se může provádět za stejných podmínek a se stejnými reakčními činidly jako reakce ve stupni D2 (fluorace) reakčního schématu D.

10 Ve stupni E3 reakčního schématu E se selektivně odstraňuje chránicí skupina R⁷ hydroxylové skupiny v poloze 1 sloučeniny obecného vzorce XXVII. Připraví se tak sloučenina obecného vzorce XXVIII. Tato reakce je v podstatě shodná s reakcí popsanou ve stupni A7 reakčního schématu A. Tato reakce se může provádět za stejných podmínek a se stejnými reakčními činidly jako reakce popsaná ve stupni A7 reakčního schématu A.

15 Ve stupni E4 reakčního schématu E se odstraňuje chránicí skupina zbytku kyseliny fosforečné sloučeniny obecného vzorce XXVIII. Připraví se tak sloučenina obecného vzorce XXIX. Jestliže je to žádoucí, může následovat odstranění kterékoliv chránicí skupiny hydroxylové skupiny ve skupině R^{2a} a/nebo R^{3a}, například postupem popsaným ve stupni A9 reakčního schématu A.

20 O sloučeninách podle tohoto vynálezu bylo zjištěno, že mají účinnost typu lipidu A aniž by (jak se dnes předpokládá) měly nepříznivou toxicitu lipidu A a souvisejících přírodních produktů nebo sloučenin odvozených od těchto přírodních produktů. Tato účinnost je ilustrována následujícím testem.

25 Test uvolňování [¹⁴C]–prostaglandinu D2 v kultivovaných buňkách

Používají se myši buněčné linie J774.1 podobné makrofágům. Přibližně 5.10⁵ buněk na jamku se vysaje do dvanáctijamkových misek. Každá obsahuje 1 ml kultivačního média obsahujícího Ham F-12 doplněného telecím sérem plodu.

35 Buňky se pak kultivují přes noc při 37 °C. Potom se označí [¹⁴C]–arachidonovou kyselinou 18 h při 37 °C. Na konci této doby se každá jamka třikrát promyje vždy 0,5 ml kultivačního média o teplotě 37 °C. Do každé jamky se pak přidá 10 mikrobů jedné z testovaných sloučenin. Buňky se inkubují dalších dvanáct hodin při teplotě 37 °C. Kultivační médium se pak odebere a odstraňuje se pět minut při 10 000 x g. Médium se okyselí přidáním 0,1N vodné kyseliny chlorovodíkové na pH 3,0. Uvolněný prostaglandin D2 se pak z média extrahuje směsí chloroformu s methanolem v poměru 2:1 (objemové díly). Výsledná směs se analyzuje chromatografií na tenké vrstvě (TLC), eluce směsí chloroformu, ethylacetátu, methanolu a kyseliny octové v poměru 70:30:8:0,5 (objemové díly). Označený prostaglandin D2 se pak stanovuje autoradiografií. Oblasti, které vykazují radioaktivitu, se seškrabou z TLC desek. Radioaktivita se stanoví scintilačním počítacem, čímž se zjistí množství produkovaného prostaglandinu D2. Množství stimulace produkce prostaglandinu D2 testovanou sloučeninou je mírou lipidu A podobné aktivity sloučeniny [viz například Zoeller a spol.: J. Biol. Chem. 262 (35), 17212 až 17220 (1987).].

45 Bylo testováno několik sloučenin podle tohoto vynálezu. Tyto sloučeniny jsou v následující tabulce 4 identifikovány číslem následujícího příkladu, podle něhož se tyto sloučeniny připravují. Vedle toho byla testována známá sloučenina GLA-60, která je dnes odborníky považována za nejúčinnější sloučeninu tohoto typu. Výsledky, vyjádřené v počtu impulsů za minutu, jsou uvedeny v následující tabulce 4.

Tabulka 4

sloučenina z příkladu č.:	obsah prostaglandinu D2 (impulzy za minutu)
8	123
9	16
14	185
14	185
15	20
16	13
17	76
18	26
GLA-60	104

5 Jak lze vidět ze shora uvedených výsledků, nejlepší sloučeniny podle tohoto vynálezu mají významně lepší účinnost než GLA-60. Všechny sloučeniny podle tohoto vynálezu, které byly dosud testovány, všechny, které jsou shora uvedeny, vykazují významnou hladinu účinnosti, i když horší než GLA-60.

10 Lze tedy očekávat, že sloučeniny podle tohoto vynálezu budou užitečné při léčení, profylaxi, podpoře a diagnóze různých onemocnění a poruch, včetně těch, které zahrnují poruchy v imunitním systému a nádorové stavy. Je možné, že tyto sloučeniny mohou mít také úlohu při regulaci AIDS.

15 Sloučeniny podle tohoto vynálezu se mohou podávat člověku nebo jiným pacientům jakoukoliv vhodnou cestou. Jestliže je to žádoucí, mohou být formulovány s konvenčními přísadami, excipienty, ředidly nebo jinými takovými činidly, která usnadňují podávání, absorpci, transport do místa účinnosti pacienta a fyziologickou přijatelnost, což je dobře známé odborníkům. Například se mohou podávat orálně ve formě tablet, tobolek, granulí, prášků nebo sirupů. Nebo se mohou podávat parenterálně ve formě injekcí nebo čípků. Tyto farmaceutické prostředky se 20 mohou připravovat známými způsoby a pomocí aditiv (přísad), jako jsou například excipienty, vazebná činidla, desintegrační činidla, mazadla, stabilizátory a upravující činidla. Podávaná dávka závisí na mnoha faktorech včetně stáří a hmotnosti pacienta, povahy a průběhu onemocnění nebo poruchy, která má být léčena. Obvykle se očekává, že se podává množství od 0,01 do 50 mg/kg a den dospělému člověku. Toto množství se může podat v jediné nebo ve více 25 dávkách.

Tento vynález je dále ilustrován následujícími neomezuujícími příklady, které ukazují přípravu různých sloučenin podle tohoto vynálezu.

30

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

35

2-Deoxy-2-[(3'R)-hydroxytetradekanoylamino]-3-O-[(2''RS,3'')-2''-fluor-3''-hydroxy-tetradekanoyl]- α -D-glukopyranosyl-1-fosfát

1a) N-trifluoracetylglukosamin

40

Ve 2200 ml methanolu (99,6 % čistoty) se rozpustí 160 g (0,742 molu) D-(+)-hydrochloridu glukosaminu. K výslednému roztoku se přidá 187,9 g (1,86 molu) triethylaminu. K výsledné

směsi se pak přikape za chlazení ledem 115,9 ethylesteru kyseliny trifluoroctové, načež se směs míchá přes noc za teploty místnosti. Na konci této doby se směs zahustí odpařením za sníženého tlaku, potom se přidá benzen (dvakrát 250 ml) a ethylacetát (250 ml) k odparku, tento postup se ještě jednou zopakuje a pak se směs zahustí odpařením za sníženého tlaku. Nakonec se vysuší dostatečně ve vakuu. Veškerá výsledná surová trifluoracetyllová sloučenina se bez dalšího čištění použije v následujícím stupni ad b).

1b) Allyl-2-deoxy-2-trifluoracetyl-amino-D-glukopyranosid

1850 ml dvouprocentního (hmotnostní procenta) roztoku kyseliny chlorovodíkové v allylalkoholu se přidá k surové trifluoracetyllové sloučenině získané jak shora popsáno v příkladu ad 1a). Směs se zahřívá 30 minut pod zpětným chladičem. Po této době se směs ochladí na 50 °C ledovou vodou, načež se zfiltruje filtrem Celite (obchodní značka). Filtrát se zahustí odpařením za sníženého tlaku a pak se dostatečně vysuší ve vakuu. Veškerá výsledná surová allyletherová sloučenina se použije v následujícím stupni 1c) bez dalšího čištění.

1c) Allyl-2-deoxy-2-trifluoracetyl-amino-4,6,0-isopropyliden-D-glukopyranosid

Veškerá surová allyl-etherová sloučenina získaná jak shora popsáno v příkladu 1b), se rozpustí v 740 ml dimethylformamidu. K výslednému roztoku se přidá 370 ml 2,2-dimethoxypropanu. Potom se přidá 7,5 g pyridinium-p-toluensulfonátu a směs se míchá přes noc za teploty místnosti. Na konci této doby se směs zahustí odpařením za sníženého tlaku a zředí se ethylacetátem. Sraženina se odfiltruje, filtrát se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného v tomto pořadí. Vysušený materiál se pak zfiltruje filtrem Celite a aktivním uhlím. Filtrát se zahustí odpařením za sníženého tlaku. Odparek se nanese na kolonu silikagelu, kde se vyčistí a rozdělí elucí cyklohexanem a ethylacetátem v poměru 3:2. Získá se tak 80,5 g titulní sloučeniny, která má α-etherovou vazbu v poloze 1 a 77,3 g titulní sloučeniny, která má β-etherovou vazbu v poloze 1. V následujícím reakčním stupni 1d) lze použít jak α-sloučeninu tak β-sloučeninu.

α-Allyl-sloučenina: hmotové spektrum (m/z): 356 (M+1)⁺, 340, 298, 282, 256, 240, 222, 211, 193, 168, 126, 109, 101.

β-Allyl-sloučenina: hmotové spektrum (m/z): 356 (M+1)⁺, 340, 298, 280, 240, 222, 211, 193, 168, 155, 145, 126, 114 a 101.

1d) Allyl-2-deoxy-2-amino-4,6,0-isopropyliden-β-D-glukopyranosid

10 g trifluoracetyl-sloučeniny, která se získá postupem shora popsáním v příkladu 1c), se rozpustí ve 200 ml ethanolu (99,5% čistoty). K výslednému roztoku se přidá 100 ml 1N vodného roztoku hydroxidu sodného. Směs se pak vaří 4 hodiny pod zpětným chladičem. Na konci této doby se směs zahustí odpařením za sníženého tlaku a zředí se ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva se promyje vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného v tomto pořadí, načež se vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým. Potom se zfiltruje, ethylacetát se odstraní odpařením za sníženého tlaku a olejovitý odparek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, eluce ethylacetátem. Získá se tak 6,6 g (výtěžek 90,5 %) titulní sloučeniny.

NMR spektrum (CDCl₃, 60 MHz, δ, ppm): 1,43 (3 H, singlet), 1,52 (3 H, singlet), 2,40 (3 H, široký signál), 2,6 až 4,6 (9 H, multiplet), 5,05 až 6,35 (3 H, multiplet);

pro C₁₂H₂₁NO₅ (molekulová hmotnost 259,3)

vypočteno: 55,58 % C, 8,16 % H, 5,40 % N,

nalezeno: 55,37 % C, 8,05 % H, 5,40 % N.

1e) Allyl-2-deoxy-2-[(3'R)-3'-benzyloxytetradekanoylamino]-4,6-O-isopropyliden-β-D-glukopyranosid

5 g (19,3 mmolu) sloučeniny, která se připraví podle shora uvedeného příkladu 1d), se rozpustí ve 150 ml methylenchloridu. Potom se přidá 6,8 g (R)-3-benzyloxytetradekanové kyseliny, 4,79 g N,N-dicyklohexylkarbodiimidu a směs se míchá jednu hodinu za teploty místnosti. Na konci této doby se směs zfiltruje, filtrát se zahustí odpařením za sníženého tlaku a zředí se ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva se promyje nasyceným vodným roztokem hydrogen-

10 uhlíčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného v tomto pořadí, načež se vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým. Potom se roztok zfiltruje a ethylacetátová vrstva se odpařením za sníženého tlaku zbaví ethylacetátu. Odparek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, eluce směsí cyklohexanu s ethylacetátem v poměru 1:1. Získá se tak 5,33 g (výtěžek 48 %) titulní sloučeniny.

15 IČ spektrum (absorpční) KBr, $\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3510, 3280, 1643 a 1550.

NMR spektrum (CDCl_3 , 270 MHz, δ , ppm): 0,88 (3 H, triplet, $J = 6,9$ Hz), 1,20 až 1,41 (18 H, multiplet), 1,45 (3 H, singlet), 1,52 (3 H, singlet), 1,56 až 1,70 (2 H, multiplet), 2,43 (1 H, dublet

20 dubletů, $J = 6,9$ Hz a 15,4 Hz), 2,56 (1 H, dublet dubletů, $J = 3,7$ Hz a 15,0 Hz), 3,19 až 3,29 (1 H, multiplet), 3,46 až 3,63 (2 H, multiplet), 3,75 až 3,94 (5 H, multiplet), 4,18 až 4,24 (1 H, multiplet), 4,36 (1 H, dublet, $J = 2,6$ Hz), 4,45 až 4,62 (3 H, multiplet), 5,12 až 5,26 (2 H, multiplet), 5,70 až 5,88 (1 H, multiplet), 6,72 (1 H, dublet, $J = 5,9$ Hz), 7,30 až 7,37 (5 H, multiplet).

25 1f) Allyl-2-deoxy-2-[(3'R)-3'-benzyloxytetradekanoylamino]-3-O-[(2''RS, 3''SR)-2''-fluor-3''-(benzyloxykarbonyloxy)-tetradekanoyl]-4,6-O-isopropyliden-β-D-glukopyranosid

30 1 g (1,74 mmolu) N-acylsloučeniny, která se získá jak shora popsáno v příkladu 1e), se rozpustí v 80 ml methylenchloridu. K výslednému roztoku se přidá 828 mg ($\pm$)-syn-2-fluor-3-benzyloxykarbonyloxytetradekanové kyseliny. K výsledné směsi se přidá 359 mg N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu a 255 mg 4-dimethylaminopyridinu v tomto pořadí, načež se směs jednu hodinu míchá za teploty místnosti. Na konci této doby se směs zfiltruje, zahustí odpařením

35 za sníženého tlaku a zředí se ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva se promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného v tomto pořadí a vysuší se nad bezvodým síranem hořečnatým. Potom se zfiltruje a ethylacetát se odstraní odpařením za sníženého tlaku. Odparek se chromatografuje na koloně silikagelu, eluce směsí cyklohexanu s ethylacetátem v poměru 5:1. Získá se tak 1,22 g (výtěžek 73,6 %) titulní

40 sloučeniny.

Pro $\text{C}_{55}\text{H}_{84}\text{FNO}_{11} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (molekulová hmotnost 972,3)

vypočteno: 67,94 % C, 8,96 % H, 1,44 % N, 1,95 % F,

nalezeno: 67,94 % C, 8,98 % H, 1,40 % N, 1,96 % F.

45 IČ absorpční spektrum (kapalný film, $\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3290, 1750 a 1655.

NMR spektrum (CDCl_3 , 60 MHz, δ , ppm): 0,66 až 2,43 (57 H, multiplet), 3,12 až 6,53 (17 H, multiplet), (včetně 4,98 (2 H, singlet)), 7,28 (10 H, singlet).

1g) 2-Deoxy-2-[(3'R)-3'-benzyloxytetradekanoylamino]-3-O-[(2''RS, 3''SR)-2''-fluor-3''-(benzyloxykarbonyloxy)-tetradekanoyl]-4,6-O-isopropyliden-D-glukopyranosa

380 mg sloučeniny, která se připraví podle shora uvedeného příkladu 1f), se rozpustí ve 20 ml suchého tetrahydrofuranu. K výslednému roztoku se přidá 17 mg (5 % molu) 1,5-cyklooktadien-bis[methyldifenylfosfin]iridium-hexafluorofosfátu. Reakční nádobka se pak propláchne nejdříve dusíkem, potom vodíkem. Jakmile se barva kapaliny změní z červené na bezbarvou, atmosféra v reakční nádobce se nahradí dusíkem. Směs se pak míchá tři hodiny za teploty místnosti, potom se přidají dva mililitry vody, 200 mg jodu a 0,2 ml pyridinu. Směs se míchá dalších třicet minut za teploty místnosti. Na konci této doby se směs zahustí odpařením za sníženého tlaku a zředí se ethylacetátem. Reakční směs se pak promyje 5% (hmotnostní díly k objemovým dílům) vodným roztokem thiosíranu sodného, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného v tomto pořadí. Směs se pak vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým, zfiltruje a zahustí odpařením za sníženého tlaku; výsledný odparek se podrobí chromatografii na koloně silikagelu, eluce směsi cyklohexanu s ethylacetátem v poměru 3:1 (objemové díly). Získá se tak 280 mg (výtěžek 76,9 %) titulní sloučeniny.

NMR spektrum (CDCl_3 , 60 MHz, δ , ppm): 0,53 až 2,78 (58 H, multiplet), 3,48 až 5,43 (11 H, multiplet) (včetně 5,12 (2 H, singlet)), 6,25 (1 H, dublet, $J = 8 \text{ Hz}$), 7,28 až 7,48 (10 H, multiplet);

pro $\text{C}_{52}\text{H}_{80}\text{FNO}_{11}$ (molekulová hmotnost 914,2)

vypočteno: 68,32 % C, 8,82 % H, 1,53 % N, 2,08 % F,

nalezeno: 68,17 % C, 8,99 % H, 1,56 % N, 2,13 % F.

1h) 2-Deoxy-2-[(3'R)-3'-hydroxytetradekanoylamino]-3-O-[(2''RS, 3''SR)-2''-fluor-3''-hydroxytetradekanoyl]- α -D-glukopyranosyl-1-fosfát

550 mg sloučeniny, která byla připravena podle shora uvedeného příkladu 1g), se rozpustí ve 20 ml suchého tetrahydrofuranu. K výslednému roztoku se přidá 0,4 ml butyllithia (jako 1,6M roztok v hexanu) pomalu při teplotě -78°C pod proudem dusíku. Po třech minutách se ke směsi přikape 5 ml suchého tetrahydrofuranového roztoku, který obsahuje 231 mg difenylfosforchloridátu. Po dalších pěti minutách se přidá 1 g 10% (hmotnostní díly) paladia na uhlí za stejné teploty, čímž dojde k hydrogenaci. Po dalších 15 minutách se směs nechá ohřát z teploty -78°C na teplotu místnosti a míchá se tři hodiny. Po této době se zfiltruje a tetrahydrofuran se odstraní odpařením za sníženého tlaku. Odparek se chromatografuje na koloně silikagelu, eluce směsi chloroformu s methanolem v poměru 5:1. Získá se tak 98 mg (výtěžek 22,3 %) titulní sloučeniny.

Hmotové spektrum (FAB, m/z): 728 (M-H). [„FAB/MS“ znamená hmotové spektrum získané bombardováním rychlými atomy].

Příklad 2

2-Deoxy-2-[(2'R, 3'S)-2'-2'-fluor-3'-hydroxytetradekanoylamido]-3-O-[(3''R)-3''-hydroxytetradekanoyl]- α -D-glukopyranosyl-1-fosfát

2a) Allyl-2-deoxy-2-[(2'R, 3'S) a (2'S, 3'R)-2'-fluor-3'-(benzyloxykarbonyloxy)tetradekanoylamino]-4,6-O-isopropyliden- β -D-glukopyranosid

10 g (38,56 mmolu) sylil-2-deoxy-2-amino-4,6-O-isopropyliden- β -D-glukopyranosidu [připraveného podle shora uvedeného příkladu 1d)] se rozpustí ve 200 ml methylenchloridu.

K výslednému roztoku se přidá 16,06 g ($\pm$)-syn-2-fluor-3-(benzyloxykarbonyloxy)tetradekanové kyseliny. K výsledné směsi se pak přidá 9,55 g N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu. Směs se pak míchá ze teploty místnosti jednu hodinu. Na konci této doby se směs zfiltruje, zahustí odpařením za sníženého tlaku a zředí se ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva se promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného v tomto pořadí. Potom se vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým. Směs se zfiltruje a ethylacetát se odstraní odpařením za sníženého tlaku. Odparek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, eluce směsí cyklohexanu s ethylacetátem v poměru 2:1 (objemové díly). Získá se tak 9,60 g (výtěžek 39,0 %) (2'R,3'S)-isomeru žádané N-acyl-sloučeniny a 9,67 g (výtěžek 39,3 %) (2'S, 3'R)-isomeru žádané N-acyl-sloučeniny.

(2'R,3'S)-sloučenina: NMR spektrum (CDCl_3 , 270 MHz, δ , ppm): 0,88 (3 H, triplet, $J = 6,9$ Hz), 1,18 až 1,43 (18 H, multiplet), 1,47 (3 H, singlet), 1,53 (3 H, singlet), 1,67 až 1,98 (2 H, multiplet), 3,15 až 3,24 (1 H, multiplet), 3,57 až 3,84 (5 H, multiplet), 3,91 (1H, dublet dubletu, $J = 5,5$ Hz a $J = 10,6$ Hz), 4,02 (1 H, dublet dubletu, $J = 6,2$ Hz a 12,8 Hz), 4,23 až 4,30 (1 H, multiplet), 4,39 (1 H, dublet, $J = 8,06$ Hz), 4,94 (1 H, dublet dubletu, $J = 2,2$ Hz a 47,6 Hz), 5,14 až 5,28 (5 H, multiplet), 6,45 (1 H, triplet, $J = 5,4$ Hz), 7,34 až 7,41 (5 H, multiplet).

Infračervené absorpční spektrum (CHCl_3 , ν_{max} , cm^{-1}): 1750, 1685 a 1535.

Pro $\text{C}_{34}\text{H}_{52}\text{FNO}_9$ (molekulová hmotnost 637,8)

vypočteno: 64,03 % C, 8,22 % H, 2,20 % N, 2,98 % F,

nalezeno: 63,96 % C, 8,44 % H, 2,59 % N, 2,97 % F.

(2'S,3'R)-sloučenina: NMR spektrum (CDCl_3 , 270 MHz, δ , ppm): 0,88 (3 H, triplet, $J = 6,9$ Hz), 1,18 až 1,43 (18 H, multiplet), 1,45 (3 H, singlet), 1,53 (3 H, singlet), 1,54 až 2,01 (2 H, multiplet), 3,30 až 3,36 (3 H, multiplet), 3,55 (1 H, triplet, $J = 9,5$ Hz), 3,80 (1 H, triplet, $J = 10,3$ Hz), 3,93 (1 H, dublet dubletu, $J = 5,5$ Hz = 11,0 Hz), 4,01 až 4,14 (2 H, multiplet), 4,27 (k H, dublet dubletu, $J = 5,5$ Hz a 18,3 Hz), 4,87 (1 H, dublet, $J = 8,4$ Hz), 4,91 (1 H, dublet dubletu, $J = 2,2$ Hz a 48,0 Hz), 5,09 až 5,3 (5 H, multiplet), 5,78 až 5,93 (1 H, multiplet), 6,60 (1 H, triplet, $J = 5,1$ Hz), 7,26 až 7,38 (5 H, multiplet).

Pro $\text{C}_{34}\text{H}_{52}\text{FNO}_9$ (molekulová hmotnost 637,8)

vypočteno: 64,03 % C, 8,22 % H, 2,20 % N, 2,98 % F,

nalezeno: 63,84 % C, 8,33 % H, 2,76 % N, 3,02 % F.

Infračervené absorpční spektrum (CHCl_3 , ν_{max} , cm^{-1}): 1750, 1685 a 1535.

2b) Allyl-2-deoxy-2-[(2'R,3'S)-2'-fluor-3'-(benzyloxykarbonyloxy)tetradekanoylamino]-3-O-[(3''R)''-benzyloxytetradekanoyl]-4,6-O-isopropyliden- β -D-glukopyranosid

3,5 g (5,49 mmolu) (2'R, 3'S)-sloučeniny, která se získá jak shora popsáno v příkladu 2a, se rozpustí ve 150 ml methylenchloridu. K výslednému roztoku se přidá 1,93 g (R)-3-benzyl-oxytetradekanové kyseliny. K výsledné směsi se přidá 0,7 g 4-dimethylaminopyridinu a 1,36 g N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu. Směs se pak míchá jednu hodinu za teploty místnosti. Na konci této doby se směs zfiltruje, zahustí se odpařením za sníženého tlaku a zředí se ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva se promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného v tomto pořadí. Potom se vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým, zfiltruje se a ethylacetát se odstraní odpařením za sníženého tlaku. Odparek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, eluce směsí cyklohexanu s ethylacetátem v poměru 5:1. Získá se tak 3,54 g (67,6 %) titulní sloučeniny.

NMR spektrum (CDCl_3 , 270 MHz, δ , ppm): 0,88 (6 H, triplet, $J = 6,6$ Hz), 1,25 až 1,73 (46 H, multiplet), 1,26 až 1,73 (46 H, multiplet), 2,42 až 2,61 (2 H, multiplet), 3,35 až 3,42 (1 H, multiplet), 3,56 až 4,08 (6 H, multiplet), 4,21 až 4,28 (1 H, multiplet), 4,40 až 4,98 (4 H, multiplet), 5,07 až 5,36 (6 H, multiplet), 5,72 až 5,86 (1 H, multiplet), 6,44 až 6,48 (1 H, multiplet), 7,14 až 7,35 (10 H, multiplet),

Infračervené absorpční spektrum (CHCl_3 , ν_{max} , cm^{-1}): 1743, 1695 a 1530.

2c) 2-Deoxy-2-[(2'R,3'S)-2'-fluor-3'-(benzyloxykarbonyloxy)tetradekanoylamino]-3-O-[(3''R)-3''-benzyloxytetradekanoyl]-4,6-O-isopropyliden-D-glukopyranosa

Veškerá sloučenina, která byla připravena jak shora uvedeno v příkladu 2b), se nechá zreagovat stejným způsobem jak shora popsáno v příkladu 1g. Získá se tak 2,69 g (výtěžek 79,3 %) titulní sloučeniny.

NMR spektrum (CDCl_3 , 270 MHz, δ , ppm): 0,88 (6 H, triplet, $J = 6,2$ Hz), 1,23 až 1,73 (46 H, multiplet), 2,42 až 2,54 (3 H, multiplet), 3,60 až 4,02 (6 H, multiplet), 4,42 až 5,27 (9 H, multiplet), 7,16 až 7,46 (10 H, multiplet).

Infračervené absorpční spektrum (CHCl_3 , ν_{max} , cm^{-1}): 1745, 1685 a 1535.

2d) 2-Deoxy-2-[(2'R,3'S)-2'-fluor-3'-hydroxytetradekanoylamino]-3-O-[(3''R)-3''-hydroxytetradekanoyl]- α -D-glukopyranosyl-1-fosfát

Podle příkladu 2c, který byl shora uveden, byla připravena sloučenina (914 mg), která se nechá zreagovat stejným způsobem jak shora uvedeno v příkladu 1h). Získá se tak 91 mg (výtěžek 11 %) titulní sloučeniny.

Hmotové spektrum (FAB, m/s): 728 (M-H)⁻.

Příklad 3

2-Deoxy-2-[(2'S,3'R)-2'-fluor-3'-hydroxytetradekanoylamido]-3-O-[(3''R)-3''-hydroxytetradekanoyl]- α -D-glukopyranosyl-1-fosfát

3a) Allyl-2-deoxy-2-[(2'S,3'R)-2'-fluor-3'-(benzyloxykarbonyloxy)tetradekanoylamino]-3-O-[(3''R)-3''-(benzyloxykarbonyloxy)tetradekanoyl]-4,6-O-isopropyliden- β -D-glukopyranosid

3,5 g allyl-2-deoxy-2-[(2'S,3'R)-2'-fluor-3'-(benzyloxykarbonyloxy)tetradekanoylamino]-4,6-O-isopropyliden- β -D-glukopyranosidu (připraveného jak shora popsáno v příkladu 2a)) se nechá reagovat s 2,0 g (R)-3-benzyloxykarbonyloxytetradekanové kyseliny, 0,7 g 4-dimethylaminopyridinu a 1,36 g N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu ve 150 ml methylenchloridu stejným způsobem, jako bylo shora popsáno v příkladu 2b). Získá se tak 2,7 g (výtěžek 49,3 %) titulní sloučeniny.

3b) 2-Deoxy-2-[(2'S,3'R)-2'-fluor-3'-(benzyloxykarbonyloxy)tetradekanoylamino]-3-O-[(3''-(benzyloxykarbonyloxy)tetradekanoyl)]-4,6-O-isopropyliden-D-glukopyranosa

Veškerá sloučenina, která byla získána shora popsáním způsobem podle příkladu 3a, se nechá zreagovat stejným způsobem jako je popsáno shora v příkladu 1g). Získá se tak 1,75 g (výtěžek 67,5 %) titulní sloučeniny.

NMR spektrum (CDCl_3 , 60 MHz, δ , ppm): 0,81 až 2,34 (52 H, multiplet), 2,47 až 2,78 (2 H, multiplet), 3,00 (1 H, široký signál), 3,45 až 5,51 (14 H, multiplet) (včetně 5,12 (4 H, singlet)), 6,65 (1 H, široký signál), 7,35 (10 H, singlet).

Infračervené absorpční spektrum (CHCl_3 , ν_{max} , cm^{-1}): 1745, 1670 a 1545.

3c) 2-Deoxy-2-[(2'S,3'R)-2'-fluor-3'-hydroxytetradekanoylamido]-3-O-[(3''R)-3''-hydroxytetradekanoyl]- α -D-glukopyranosyl-1-fosfát

Veškerá sloučenina, která byla získána podle shora popsaného příkladu 3b), se nechá zreagovat stejným způsobem jak shora popsáno v příkladu 1h). Získá se tak 190 mg (výtěžek 29,3 %) titulní sloučeniny.

Příklad 4

2-Deoxy-2-[(2'R,3'S)-2'-fluor-3'-hydroxytetradekanoylamido]-3-O-[(3''R)-3''-hydroxytetradekanoyl]- α -D-glukopyranosyl-4-fosfát

4a) Allyl-2-deoxy-2-[(2'R,3'S)-2'-fluor-3'-(benzyloxykarbonyloxy)tetradekanoylamino]-3-O-[(3''R)-3''(benzyloxykarbonyloxy)tetradekanoyl]-4,6-O-isopropyliden- β -D-glukopyranosid

5,1 g allyl-2-deoxy-2-[(2'R,3'S)-2'-fluor-3'-(benzyloxykarbonyloxy)tetradekanoylamino]-4,6-O-isopropyliden- α -D-glukopyranosidu [připraveného jak shora popsáno v příkladu 2a)] se nechá zreagovat s 2,9 g (R)-3-(benzyloxykarbonyloxy)-tetradekanové kyseliny, 1,0 g 4-dimethylaminopyridinu a 2,0 g N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu ve 200 ml methylenchloridu stejným způsobem, jako bylo shora popsáno v příkladu 3a). Získá se tak 6,1 g (výtěžek 77,9 %) titulní sloučeniny.

NMR spektrum (CDCl_3 , 60 MHz, δ , ppm): 0,86 až 2,23 (52 H, multiplet), 2,45 až 2,84 (2 H, multiplet), 3,17 až 6,30 (19 H, multiplet) (včetně 5,12 (4 H, singlet)), 6,58 (1 H, široký singnál), 7,33 (10 H, singlet).

Infračervené absorpční spektrum (KBr, ν_{max} , cm^{-1}): 1745, 1671 a 1545.

4b) Allyl-2-deoxy-2-[(2'R,3'S)-2'-fluor-3'-(benzyloxykarbonyloxy)tetradekanoylamino]-3-O-[(3''R)-3''(benzyloxykarbonyloxy)tetradekanoyl]- β -D-glukopyranosid

5 g (5,24 mmolu) sloučeniny, která se získá jak shora uvedeno podle příkladu 4a), se suspenduje v 50 ml 80 % (objemové díly) vodné kyseliny octové. Suspenze se míchá 30 minut při 50 °C. Na konci této doby se kyselina octová odstraní odpařením za sníženého tlaku. Odparek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, eluce směsí cyklohexanu s ethylacetátem v poměru 1:1 (objemové díly). Získá se tak 4,55 g (výtěžek 94,8 %) titulní sloučeniny.

NMR spektrum (CDCl_3 , 270 MHz, δ , ppm): 0,88 (6 H, triplet, $J = 6,9$ Hz), 1,08 až 1,84 (40 H, multiplet), 2,47 (1 H, dublet dubletů, $J = 8,1$ Hz a 15,0 Hz), 2,58 (1 H, dublet dubletů, $J = 3,7$ Hz a 15,0 Hz), 3,26 (1 H, široký signál), 3,40 až 3,45 (1 H, multiplet), 3,61 (1 H, triplet, $J = 9,2$ Hz), 3,75 až 3,94 (3 H, multiplet), 4,00 až 4,31 (2 H, multiplet), 4,63 (1 H, dublet, $J = 8,4$ Hz), 4,82 až 5,28 (11 H, multiplet), 5,75 až 5,88 (1 H, multiplet), 6,00 (1 H, dublet dubletů, $J = 4,4$ Hz a 8,4 Hz), 7,33 až 7,38 (10 H, multiplet).

Pro $C_{53}H_{80}FNO_{13}$ (molekulová hmotnost 958,2)

vypočteno: 66,43 % C, 8,42 % H, 1,46 % N, 1,98 % F,

nalezeno: 66,48 % C, 8,72 % H, 1,60 % N, 1,96 % F.

5 Infračervené absorpční spektrum ($CHCl_3$, ν_{max} , cm^{-1}): 1745, 1695, 1535.

4c) Allyl-2-deoxy-2-[(2'R,3'S)-2'-fluor-3'-(benzyloxykarbonyloxy)tetradekanoylamino]-3-O-[(3''R)-3''(benzyloxykarbonyloxy)tetradekanoyl]-6-O-benzyloxykarbonyl- β -D-glukopyranosid

10

4,3 g (4,5 mmolu) sloučeniny získané jak shora uvedeno v příkladu 4b), se rozpustí ve 100 ml methylenchloridu. K výslednému roztoku se přidá 822 mg 4-dimethylaminopyridinu. Potom se přikape 916 mg benzylesteru kyseliny chlormravenčí a směs se míchá jednu hodinu za teploty místnosti. Na konci této doby se směs zahustí odpařením za sníženého tlaku a odparek se zředí ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva se promyje nasyceným vodným roztokem hydrogen-
15 uhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného v tomto pořadí, načež se vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým. Roztok se pak zfiltruje a ethylacetát se odstraní odpařením za sníženého tlaku. Odparek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, eluce směsí cyklohexanu a ethylacetátem v poměru 5:1 (objemové díly). Získá se tak 2,43 g (výtěžek
20 49,6 %) titulní sloučeniny.

NMR spektrum ($CDCl_3$, 60 MHz, δ , ppm): 0,64 až 1,89 (46 H, multiplet), 2,37 až 2,64 (2 H, multiplet), 3,09 až 6,20 (22 H, multiplet), (včetně 5,09 (4 H, singlet), 5,13 (2 H, singlet)), 6,49 (1 H, široký signál), 7,32 (15 H, singlet).

25

Infračervené absorpční spektrum ($CHCl_3$, ν_{max} , cm^{-1}): 1745, 1695 a 1533.

4d) Allyl-2-deoxy-2-[(2'R,3'S)-2'-fluor-3'-(benzyloxykarbonyloxy)tetradekanoylamino]-3-O-[(3''R)-3''(benzyloxykarbonyloxy)tetradekanoyl]-4-O-difenylfosforyl-6-O-benzyl-
30 oxykarbonyl- β -D-glukopyranosid

2,2 g (2,01 mmolu) sloučeniny, která se připraví jak shora uvedeno v příkladu 4c), se rozpustí ve 30 ml methylenchloridu. K výslednému roztoku se přidá 1,47 g 4-dimethylaminopyridinu. Pak se přikape 1,62 g difenylesteru kyseliny chlorfosforečné a směs se míchá jednu hodinu za teploty
35 místnosti. Na konci této doby se směs zahustí odpařením za sníženého tlaku, načež se zředí ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva se promyje nasyceným vodným roztokem hydrogen-uhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného v tomto pořadí, načež se vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým. Roztok se pak odfiltruje a ethylacetát se odstraní odpařením za sníženého tlaku. Odparek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, eluce
40 směsí cyklohexanu a ethylacetátem v poměru 3:1 (objemové díly). Získá se tak 2,65 g (výtěžek 99,3 %) titulní sloučeniny.

NMR spektrum ($CDCl_3$, 60 MHz, δ , ppm): 0,64 až 2,05 (46 H, multiplet), 2,25 až 2,51 (2 H, multiplet), 3,00 až 6,15 (21 H, multiplet) (včetně 5,08 (6 H, singlet)), 6,63 (1 H, široký signál),
45 7,18 až 7,33 (25 H, multiplet).

Infračervené absorpční spektrum ($CHCl_3$, ν_{max} , cm^{-1}): 1747, 1690, 1590 a 1530.

4e) 2-Deoxy-2-[(2'R,3'S)-2'-fluor-3'-(benzyloxykarbonyloxy)tetradekanoylamino]-3-O-[(3''R)-3''-(benzyloxykarbonyloxy)tetradekanoyl]-4-O-difenylfosforyl-6-O-benzyloxykarbonyl-D-glukopyranosa

- 5 2,50 g sloučeniny získané stejným způsobem, jako bylo shora popsáno v příkladu 4d), se nechá zreagovat stejným způsobem, jako bylo shora popsáno v příkladu 1g). Získá se tak 1,68 g (výtěžek 69,3 %) titulní sloučeniny.

10 NMR spektrum (CDCl₃, 270 MHz, δ, ppm): 0,88 (6 H, triplet, J = 6,2 Hz), 1,13 až 1,71 (40 H, multiplet), 2,37 (1 H, dublet dubletů, J = 7,33 Hz a 17,22 Hz), 2,55 (1 H, dublet dubletů, J = 5,13 Hz a 17,22 Hz), 3,61 (1 H, široký signál), 3,83 až 3,90 (1 H, multiplet), 4,16 až 4,37 (3 H, multiplet), 4,64 až 4,81 (2 H, multiplet), 4,96 až 5,28 (9 H, multiplet), 5,56 (1 H, dublet dubletů, J = 9,2 Hz a 11,0 Hz), 6,84 (1 H, dublet dubletů, J = 3,3 Hz a 7,7 Hz), 7,09 až 7,37 (25 H, multiplet).

15 Infračervené absorpční spektrum (CHCl₃, ν_{max}, cm⁻¹): 1743, 1685 a 1590.

4f) 2-Deoxy-2-[(2'R,3'S)-2'-fluor-3'-hydroxytetradekanoylamino]-3-O-[(3''R)-3''-hydroxytetradekanoyl]-D-glukopyranosyl-4-fosfát

20 1,3 g (1,01 mmolu) sloučeniny získané stejným způsobem jak shora popsáno v příkladu 4e), se rozpustí ve 30 ml tetrahydrofuranu. K výslednému roztoku se přidá 1 g 10% (hmotnostní díly) paladia na uhlí. Potom se nechá probíhat katalytická redukce v atmosféře vodíku za teploty místnosti po dobu tří hodin. Na konci této doby se reakční směs zfiltruje, k filtrátu se přidá
25 dalších 200 mg oxidu platičitého a katalytické redukci se pokračuje další dvě hodiny. Reakční směs se pak zfiltruje. Tetrahydrofuran se odstraní odpařením za sníženého tlaku. Odparek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, eluce nejdříve směsí chloroformu s methanolem v poměru 9:1 (objemové díly) a potom v poměru 5:1. Získá se tak 490 mg (výtěžek 66,3 %) titulní sloučeniny.

30 Infračervené absorpční spektrum (KBr, ν_{max}, cm⁻¹): 1710 a 1660.

Hmotové spektrum (FAB, m/z): 728 (M-H)⁺.

35 Příklad 5

2-Deoxy-2-[(2'S,3'R)-2'-fluor-3'-hydroxytetradekanoylamino]-3-O-[(3''R)-3''-hydroxytetradekanoyl]-D-glukopyranosyl-4-fosfát

40 5a) Allyl-2-deoxy-2-[(2'S,3'R)-2'-fluor-3'-(benzyloxykarbonyloxy)tetradekanoylamino]-3-O-[(3''R)-3''-benzyloxytetradekanoyl]-4,6-O-isopropyliden-β-D-glukopyranosid

45 4,5 g (7,06 mmolu) allyl-2-deoxy-2-[(2'S,3'R)-2'-fluor-3'-(benzyloxykarbonyloxy)tetradekanoylamino]-4,6-O-isopropyliden-β-D-glukopyranosidu [připravený jak shora uvedeno v příkladu 2a)] se rozpustí ve 100 ml tetrahydrofuranu. K výslednému roztoku se přidá 857 ml triethylaminu. K výsledné směsi se přikape 2,86 g 3-benzyloxytetradekanoylchloridu a směs se míchá jednu hodinu za teploty místnosti. Na konci této doby se směs zahustí odpařením za sníženého tlaku. Odparek se zředí ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva se pak promyje
50 nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného v tomto pořadí, vysuší se nad bezvodým síranem hořečnatým a zfiltruje se. Ethylacetát se odstraní odpařením za sníženého tlaku. Odparek se přečistí chromatografií na

koloně silikagelu, eluce směsí cyklohexanu s ethylacetátem v poměru 5:1 (objemové díly). Získá se tak 5,1 g (výtěžek 75,7 %) titulní sloučeniny.

5 NMR spektrum (CDCl_3 , 60 MHz, δ , ppm): 0,65 až 2,08 (52 H, multiplet), (včetně 1,43 (3 H, singlet)), 2,43 až 2,72 (2 H, multiplet), 3,05 až 6,21 (19 H, multiplet) (včetně 4,48 (2 H, singlet), a 5,12 (2 H, singlet)), 6,31 až 6,67 (1 H, multiplet), 7,28 (5 H, singlet), 7,30 (5 H, singlet).

Infračervené absorpční spektrum (KBr , ν_{max} , cm^{-1}): 1745, 1670, 1545, 1268 a 1089.

10 5b) Allyl-2-deoxy-2-[(2'S,3'R)-2'-fluor-3'-(benzyloxykarbonyloxy)tetradekanoylamino]-3-O-[(3''R)-3''-benzyloxytetradekanoyl]- β -D-glukopyranosid

15 4,50 g sloučeniny, která byla získaná podle shora popsaného příkladu 5a), se nechá zreagovat stejným způsobem, jako bylo shora uvedeno v příkladu 4b. Získá se tak 4,14 g (výtěžek 96 %) titulní sloučeniny.

20 NMR spektrum (CDCl_3 , 60 MHz, δ , ppm): 0,62 až 2,18 (46 H, multiplet), 2,32 až 2,91 (4 H, multiplet), 3,20 až 4,25 (8 H, multiplet), 4,28 až 4,71 (3 H, multiplet) (včetně 4,48 (2 H, singlet)), 4,86 až 6,19 (8 H, multiplet), 6,45 až 6,85 (1 H, multiplet), 7,28 (5 H, singlet), 7,31 (5 H, singlet).

Infračervené absorpční spektrum (KBr , ν_{max} , cm^{-1}): 1742, 1669, 1578, 1271.

25 5c) Allyl-2-deoxy-2-[(2'S,3'R)-2'-fluor-3'-(benzyloxykarbonyloxy)tetradekanoylamino]-3-O-[(3''R)-3''-benzyloxytetradekanoyl]-6-O-benzyloxykarbonyl- β -D-glukopyranosid

30 3,80 g sloučeniny získané jak shora uvedeno v příkladu 5b), se nechá zreagovat stejným způsobem jak shora popsáno v příkladu 4c). Získá se tak 2,85 g (výtěžek 65,4 %) titulní sloučeniny.

35 NMR spektrum (CDCl_3 , 60 MHz, δ , ppm): 0,85 až 2,08 (46 H, multiplet), 2,41 až 2,64 (2 H, multiplet), 3,00 (1 H, široký signál), 3,48 až 6,08 (21 H, multiplet) (včetně 4,45 (2 H, singlet) a 5,15 (4 H, singlet)), 6,18 až 6,72 (1 H, multiplet), 7,26 až 7,56 (15 H, multiplet).

Infračervené absorpční spektrum (KBr , ν_{max} , cm^{-1}): 1750, 1727, 1676 a 1548.

40 5d) Allyl-2-deoxy-2-[(2'S,3'R)-2'-fluor-3'-(benzyloxykarbonyloxy)tetradekanoylamino]-3-O-[(3''R)-3''-benzyloxytetradekanoyl]-4-O-difenylfosforyl-6-O-benzyloxykarbonyl- β -D-glukopyranosid

2,60 g sloučeniny, která byla připravena podle shora uvedeného příkladu 5c), se nechá zreagovat stejným způsobem jako ve shora popsaném příkladu 4d). Získá se tak 3,16 g (výtěžek 99,5 %) titulní sloučeniny.

45 NMR spektrum (CDCl_3 , 60 MHz, δ , ppm): 0,72 až 1,87 (46 protonů, multiplet), 2,26 až 2,49 (2 H, multiplet), 3,45 až 6,05 (21 H, multiplet) včetně 4,30 (2 H, singlet) a 5,05 (4 H, singlet), 6,18 až 6,50 (1 H, multiplet), 6,89 až 7,49 (25 H, multiplet).

Infračervené absorpční spektrum (KBr , ν_{max} , cm^{-1}): 1743, 1679, 1541 a 1494.

5e) 2-Deoxy-2-[(2'S,3'R)-2'-fluor-3'-(benzyloxykarbonyloxy)tetradekanoylamino]-3-O-[(3''R)-3''-benzyloxytetradekanoyl]-4-O-difenylfosforyl-6-O-benzyloxykarbonyl-D-glukopyranosa

- 5 2,80 g sloučeniny, která se získá jak shora popsáno v příkladu 5d), se nechá zreagovat stejným způsobem jako shora popsáno v příkladu 1g); získá se tak 1,8 g (výtěžek 66,4 %) titulní sloučeniny.

10 NMR spektrum (CDCl₃, 60 MHz, δ, ppm): 0,66 až 2,01 (46 H, multiplet), 2,16 až 2,56 (2 H, multiplet), 2,89 (1 H, dublet, J = 5 Hz), 3,38 až 5,71 (16 H, multiplet) včetně 4,32 (2 H, singlet) a 5,10 (4 H, singlet), 6,45 až 6,81 (1 H, multiplet), 7,08 až 7,45 (25 H, multiplet).

Infračervené absorpční spektrum (KBr, ν_{max}, cm⁻¹): 1747, 1685 a 1590.

- 15 5f) 2-Deoxy-2-[(2'S,3'R)-2'-fluor-3'-hydroxytetradekanoylamino]-3-O-[(3''R)-3''-hydroxytetradekanoyl]-4-O-difenylfosforyl-D-glukopyranosa

880 mg (0,6 mmolu) sloučeniny získané jak shora popsáno v příkladu 5e) se rozpustí ve 30 ml tetrahydrofuranu. K výslednému roztoku se přidá 1 g 10% (hmotnostní díly) paladia na uhlí. Potom se nechá probíhat katalytická redukce dvě hodiny za teploty místnosti v atmosféře vodíku. reakční směs se pak zfiltruje. Tetrahydrofuran se z filtrátu odstraní odpařením za sníženého tlaku. Odparek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, eluce ethylacetátem. Získá se tak 340 mg (výtěžek 56,2 %) titulní sloučeniny.

- 25 Pro C₄₆H₇₃FNO₁₂P (molekulová hmotnost 882,1)
vypočteno: 62,64 % C, 8,34 % H, 1,59 % N, 2,15 % F, 3,51 % P,
nalezeno: 62,89 % C, 8,24 % H, 1,47 % N, 2,15 % F, 3,41 % P.

- 30 5g) 2-Deoxy-2-[(2'S,3'R)-2'-fluor-3'-hydroxytetradekanoylamino]-3-O-[(3''R)-3''-hydroxytetradekanoyl]-D-glukopyranosyl-4-fosfát

490 mg (0,56 mmolu) sloučeniny, která se získá jak shora popsáno v příkladu 5f), se rozpustí ve 30 ml tetrahydrofuranu. K výslednému roztoku se přidá 80 g oxidu platičitého. Potom se nechá probíhat katalytická redukce za teploty místnosti tři hodiny v atmosféře vodíku. Reakční směs se pak zfiltruje a tetrahydrofuran se odstraní odpařením za sníženého tlaku. Získá se tak 380 mg (výtěžek 93,7 %) titulní sloučeniny.

- 40 Pro C₃₄H₆₅FNO₁₂P (molekulová hmotnost 729,9)
vypočteno: 55,95 % C, 8,98 % H, 1,92 % N, 2,60 % F, 4,24 % P,
nalezeno: 55,84 % C, 9,22 % H, 1,94 % N, 2,51 % F a 4,09 % P.

Hmotnostní spektrum (m/z, FAB): 728 (M-H)⁺, 502.

- 45 Příklad 6

2-Deoxy-2-[(2'R,3'S)-2'-fluor-3'-c-3-O-tetradekanoyl-D-glukopyranosyl]-4-fosfát

- 50 6a) Allyl-2-deoxy-2-[(2'R,3'S)- a (2'S,3'R)-2'-fluor-3'-(tetradekanoyloxy)tetradekanoylamino]-4,6-O-isopropyliden-β-D-glukopyranosid

5,18 g (20 mmolů) allyl-2-deoxy-2-amino-4,6-O-isopropyliden-β-D-glukopyranosidu [přípraveného jak shora popsáno v příkladu 1d)] se rozpustí ve 150 ml methylenchloridu.

K výslednému roztoku se přidá 9,93 g ($\pm$)-syn-2-fluor-3-(tetradekanoyloxy)tetradekanové kyseliny. K výsledné směsi se přidá 4,95 g N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu a směs se míchá jednu hodinu za teploty místnosti. Na konci této doby se směs zfiltruje, za sníženého tlaku se odpaří a odparek se zředí ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva se promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného v tomto pořadí. Potom se vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým. Ethylacetát se odstraní odpařením za sníženého tlaku. Výsledný odparek se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu, eluce směsí cyklohexanu s ethylacetátem v poměru 3:1. Získá se tak nejdříve 5,65 g (výtěžek 39,6 %) (2'R,3'S)-isomeru titulní sloučeniny a potom 5,55 g (výtěžek 38,9 %) (2'S,3'R)-isomeru titulní sloučeniny.

(3'R,3'S)-sloučenina: NMR spektrum (CDCl_3 , 270 MHz, δ , ppm): 0,88 (6 H, triplet, $J = 6,9$ Hz), 1,20 až 1,38 (38 protonů, multiplet), 1,44 (3 H, singlet), 1,52 (3 H, singlet), 1,60 až 1,84 (5 H, multiplet), 2,30 (2 H, triplet), 3,23 až 3,33 (1 H, multiplet), 3,58 až 3,85 (4 H, multiplet), 3,93 (1 H, dublet dubletů, $J = 5,5$ Hz a 10,6 Hz), 4,07 (1 H, dublet dubletů, $J = 6,2$ Hz a 12,8 Hz), 4,30 až 4,37 (1 H, multiplet), 4,76 (1 H, dublet, $J = 7,7$ Hz), 4,93 (1 H, dublet dubletů, $J = 2,9$ Hz, a 48,0 Hz), 5,20 až 5,36 (3 H, multiplet), 5,79 až 5,94 (1 H, multiplet), 6,44 (1 H, triplet, $J = 5,5$ Hz).

Infračervené absorpční spektrum (CHCl_3 , ν_{max} , cm^{-1}): 1735, 1680 a 1535.

(2'S,3'R)-Sloučenina: NMR spektrum (CDCl_3 , 270 MHz, δ , ppm): 0,88 (6 H, triplet, $J = 6,9$ Hz), 1,20 až 1,38 (38 H, multiplet), 1,45 (3 H, singlet), 1,52 (3 H, singlet), 1,56 až 1,76 (5 H, multiplet), 2,29 (2 H, triplet), 3,30 až 3,41 (2 H, multiplet), 3,57 (1 H, triplet, $J = 9,2$ Hz), 3,80 (1 H, triplet, $J = 10,6$ Hz), 3,93 (1 H, dublet dubletů, $J = 5,5$ Hz a 11,0 Hz), 4,05 až 4,16 (2 H, multiplet), 4,29 až 4,36 (1 H, multiplet), 4,77 (1 H, dublet, $J = 8,1$ Hz), 4,89 (1 H, dublet dubletu, $J = 2,2$ Hz a 48,0 Hz), 5,20 až 5,34 (3 H, multiplet), 5,80 až 5,89 (1 H, multiplet), 6,52 (1 H, triplet, $J = 5,5$ Hz).

Infračervené absorpční spektrum (CHCl_3 , ν_{max} , cm^{-1}): 1735, 1680 a 1535.

6b) Allyl-2-deoxy-2-[(2'R,3'S)-2'-fluor-3'-(tetradekanoyloxy)tetradekanoylamino]-3-O-tetradekanoyl-4,6-O-isopropyliden- β -D-glukopyranosid

2 g (2,8 mmolu) (2'R,3'S)-sloučeniny získané jak shora popsáno v příkladu 6a), se rozpustí ve 30 ml methylenchloridu. K výslednému roztoku se přidá 728 mg tetradekanoylchloridu. K výsledné směsi se pak přidá 313 mg triethylaminu a směs se míchá jednu hodinu za teploty místnosti. Na konci této doby se směs zahustí odpařením za sníženého tlaku. Odparek se zředí ethylacetátem. Potom se roztok promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného v tomto pořadí. Směs se pak vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým, načež se zfiltruje. Ethylacetát se odstraní odpařením za sníženého tlaku. Odparek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, eluce směsí cyklohexanu s ethylacetátem v poměru 5:1 (objemové díly). Získá se tak 1,35 g (52,1 %) titulní sloučeniny.

NMR spektrum (CDCl_3 , 270 MHz, δ , ppm): 0,88 (9 H, triplet, $J = 6,6$ Hz), 1,13 až 1,67 (70 H, multiplet) včetně 1,36 (3 H, singlet) a 1,46 (3 H, singlet), 2,25 až 2,35 (4 H, multiplet), 3,32 až 3,41 (1 H, multiplet), 3,66 až 3,85 (3 H, multiplet), 3,95 (1 H, dublet dubletů, $J = 5,5$ Hz a 10,6 Hz), 4,05 (1 H, dublet dubletů, $J = 6,2$ Hz a 12,8 Hz), 4,26 až 4,34 (1 H, multiplet), 4,74 až 4,93 (2 H, multiplet), 5,16 až 5,29 (4 H, multiplet), 5,75 až 5,89 (1 H, multiplet), 6,34 (1 H, dublet dubletů, $J = 4,4$ a 8,8 Hz).

Pro $C_{54}H_{98}FNO_9$ (molekulová hmotnost 924,4)

vypočteno: 70,17 % C, 10,69 % H, 1,52 % N, 2,06 % F,

nalezeno: 70,41 % C, 10,58 % H, 1,74 % N, 1,94 % F.

- 5 Infračervené absorpční spektrum ($CHCl_3$, ν_{max} , cm^{-1}): 1740 a 1695.

Hmotové spektrum (m/z): 924 ($M^+ + 1$), 909, 883, 867, 737, 655, 638, 610, 526, 513, 452.

- 10 6c) Allyl-2-deoxy-2-[(2'R,3'S)-2'-fluor-3'-(tetradekanoyloxy)tetradekanoylamino]-3-O-tetradekanoyl- β -D-glukopyranosid

2,6 g sloučeniny získané jako shora popsáno v příkladu 6b) se nechá zreagovat stejným způsobem jak shora popsáno v příkladu 4b). Získá se tak 2,0 g (výtěžek 80,4 %) titulní sloučeniny.

- 15 NMR spektrum ($CDCl_3$, 60 MHz, δ , ppm): 0,66 až 1,91 (74 protonů, multiplet), 2,09 až 2,55 (4 H, multiplet), 2,87 až 6,16 (15 H, multiplet), 6,54 (1 H, multiplet).

Infračervené absorpční spektrum (KBr, ν_{max} , cm^{-1}): 1739, 1668, 1553, 1468 a 1175.

- 20 6d) Allyl-2-deoxy-2-[(2'R,3'S)-2'-fluor-3'-tetradekanoyloxytetradekanoylamino]-3-O-tetradekanoyl-6-O-benzyloxykarbonyl- β -D-glukopyranosid

- 25 1,9 g (2,15 mmolu) sloučeniny, která se získá podle shora uvedeného příkladu 6c), se rozpustí ve 20 ml methylenchloridu. K výslednému roztoku se přidá 550 mg benzylesteru kyseliny chlor-
mravenčí. K výsledné směsi se přidá 327 mg triethylaminu. Směs se pak míchá pět hodin za
teploty místnosti. Na konci této doby se směs zahustí odpařením za sníženého tlaku. Odparek se
zředí ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva se promyje nasyceným vodným roztokem hydrogen-
uhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného v tomto pořadí. Potom se
roztok vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým. Roztok se pak zfiltruje. Ethylacetát se odstraní
30 odpařením za sníženého tlaku. Odparek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, eluce
směsí cyklohexanu s ethylacetátem v poměru 3:1 (objemové díly). Získá se tak 660 mg (výtěžek
30,2 %) titulní sloučeniny.

- 35 NMR spektrum ($CDCl_3$, 270 MHz, δ , ppm): 0,88 (9 H, triplet, $J = 6,9$ Hz), 1,25 až 1,65 (66 H, multiplet), 2,25 až 2,36 (4 H, multiplet), 2,82 (1 H, singlet), 3,59 až 3,66 (2 H, multiplet), 4,03 (1 H, dublet dubletů, $J = 6,2$ Hz a 12,8 Hz), 4,27 (1 H, dublet dubletů, $J = 5,1$ Hz a 12,8 Hz), 4,42 až 4,52 (1 H, multiplet), 4,81 (1 H, dublet dubletů, $J = 3,7$ a 47,6 Hz), 4,84 (1 H, dublet dubletů, $J = 8,1$ Hz), 5,14 až 5,27 (6 H, multiplet), 5,76 až 5,89 (1 H, multiplet), 6,37 (1 H, dublet dubletů, $J = 4,4$ Hz a 8,1 Hz), 7,34 až 7,40 (50 H, multiplet).

- 40 Infračervené absorpční spektrum (KBr, ν_{max} , cm^{-1}): 1737, 1673, 1550 a 1285.

- 45 6e) Allyl-2-deoxy-2-[(2'R,3'S)-2'-fluor-3'-tetradekanoyloxytetradekanoylamino]-3-O-tetradekanoyl-4-O-difenylfosforyl-6-O-benzyloxykarbonyl- β -D-glukopyranosid

- 50 600 mg (0,589 mmolu) sloučeniny, která byla připravena podle shora uvedeného příkladu 6d), se rozpustí ve 20 ml methylenchloridu. K výslednému roztoku se přidá 474,8 mg difenyl-
chlorfosfátu a k této směsi se pak přidá 62,6 mg triethylaminu. Směs se míchá přes noc za teploty
místnosti. Na konci této doby se směs zahustí odpařením za sníženého tlaku. Odparek se zředí
ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva se promyje nasyceným vodným roztokem hydrogen-
uhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného v tomto pořadí, načež se
vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým. Roztok se pak odfiltruje a ethylacetát se odstraní
odpařením za sníženého tlaku. Výsledný odparek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu,

eluce směsí cyklohexanu s ethylacetátem v poměru 5:1 (objemové díly). Získá se tak 600 mg (výtěžek 81,4 %) titulní sloučeniny.

5 NMR spektrum (CDCl_3 , 270 MHz, δ , ppm): 0,88 (9 H, triplet, $J = 6,9$ Hz), 1,05 až 1,73 (64 H, multiplet), 2,11 až 2,3 (4 H, multiplet), 3,46 až 3,56 (1 H, multiplet), 3,77 až 3,82 (1 H, multiplet), 4,03 (1 H, dublet dubletu, $J = 6,2$ a 12,8 Hz), 4,19 až 4,38 (3 H, multiplet), 4,63 až 4,89 (2 H, multiplet), 5,01 až 5,26 (6 H, multiplet), 5,64 až 5,87 (2 H, multiplet), 6,37 (1 H, dublet dubletů, $J = 4,4$ až 7,7 Hz), 7,11 až 7,34 (15 H, multiplet).

10 Pro $\text{C}_{71}\text{H}_{109}\text{F}\cdot\text{NO}_{14}\text{P}$ (molekulová hmotnost 1250,6)
 vypočteno: 68,19 % C, 8,79 % H, 1,12 % N, 1,52 % F, 2,48 % P,
 nalezeno: 67,97 % C, 8,56 % H, 1,21 % N, 1,47 % F, 2,47 % P.

15 Infračervené absorpční spektrum (CHCl_3 , ν_{max} , cm^{-1}): 1743 a 1690.

6f) 2-Deoxy-2-[(2'R,3'S)-2'-fluor-3'-tetradekanoyloxytetradekanoylamino]-3-O-tetradekanoyl-4-O-difenylfosforyl-6-O-benzyloxykarbonyl-D-glukopyranosa

20 600 mg sloučeniny získané jak shora popsáno v příkladu 6e), se nechá zreagovat stejným způsobem jak shora popsáno v příkladu 1g). Získá se tak 490 mg (výtěžek: 84,3 %) titulní sloučeniny.

25 NMR spektrum (CDCl_3 , 270 MHz, δ , ppm): 0,88 (9 H, triplet, $J = 7,0$ Hz), 1,11 až 1,66 (64 H, multiplet), 2,11 až 2,29 (4 H, multiplet), 3,36 (1 H, singlet), 4,13 až 4,39 (4 H, multiplet), 4,71 až 5,56 (7 H, multiplet), 6,70 (1 H, dublet dubletů, $J = 3,3$ a 8,1 Hz), 7,11 až 7,35 (15 H, multiplet).

Infračervené absorpční spektrum (CHCl_3 , ν_{max} , cm^{-1}): 1751, 1711 a 1658.

30 6g) 2-Deoxy-2-[(2'R,3'S)-2'-fluor-3'-tetradekanoyloxytetradekanoylamino]-3-O-tetradekanoyl-4-O-difenylfosforyl-D-glukopyranosa

490 mg sloučeniny, která byla získána ve shora popsaném příkladu 6f), se nechá reagovat stejným způsobem jako je uvedeno ve shora popsaném příkladu 5f). Získá se tak 270 mg (výtěžek 75,9 %) titulní sloučeniny.

35 Pro $\text{C}_{60}\text{H}_{99}\text{FNO}_{12}\text{P}$ (molekulová hmotnost 1076,4)
 vypočteno: 66,95 % C, 9,27 % H, 1,30 % N, 1,76 % F, 2,88 % P,
 nalezeno: 67,23 % C, 9,27 % H, 1,35 % N, 1,91 % F, 1,91 % F, 2,81 % P.

40 Infračervené absorpční spektrum (CHCl_3 , ν_{max} , cm^{-1}): 1735 a 1685.

6h) 2-Deoxy-2-[(2'R,3'S)-2'-fluor-3'-tetradekanoyloxytetradekanoylamino]-3-O-tetradekanoyl-D-glukopyranosyl-4-fosfát

45 230 mg sloučeniny získané jak shora popsáno v příkladu 6g), se nechá reagovat stejným způsobem jako ve shora popsaném příkladu 5g). Získá se tak 190 mg (výtěžek 96,2 %) titulní sloučeniny.

Hmotové spektrum (m/z), FAB): 922 (M-H^-).

Příklad 7

2-Deoxy-2-[(2'S,3'R)-2'-fluor-3'-tetradekanoyloxytetradekanoylamino]-3-O-tetradekanoyl-D-glukopyranosyl-4-fosfát

5

7a) Allyl-2-deoxy-2-[(2'S,3'R)-2'-fluor-3'-tetradekanoyl-4,6-O-isopropyliden-β-D-glukopyranosid

2,9 g (4,06 mmolu) allyl-2-deoxy-2-[(2'S,3'R)-2'-fluor-3'-(tetradekanoyloxy)tetradekanoylamino]-4,6-O-isopropyliden-β-D-glukopyranosidu [přípraveného jak shora popsáno v příkladu 6s)] se rozpustí ve 30 ml methylenchloridu. K výslednému roztoku se přidá 1,02 g tetradekanové kyseliny. K výsledné směsi se přidá 1 g N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu. Směs se míchá jednu hodinu za teploty místnosti. Jelikož však reakce neproběhla, přidá se 50 mg 4-dimethylaminopyridinu a směs se míchá za teploty místnosti další jednu hodinu. Na konci této doby se směs zahustí odpařením za sníženého tlaku. Odparek se zředí ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva se promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného v tomto pořadí. Vysuší se nad bezvodým síranem hořečnatým. Potom se zfiltruje a ethylacetát se odstraní oddestilováním za sníženého tlaku. Odparek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, eluce směsí ethylacetátu s cyklohexanem v poměru 1:5 (objemové díly). Získá se tak 3,8 g titulní sloučeniny (kvantitativně).

20

NMR spektrum (CDCl₃, 60 MHz, δ, ppm): 0,66 až 2,01 (79 H, multiplet), 2,05 až 2,61 (4 H, multiplet), 3,30 až 6,23 (14 H, multiplet), 6,85 (1 H, multiplet).

25

Infračervené absorpční spektrum (KBr, ν_{max}, cm⁻¹): 1741, 1666, 1544 a 1468.

7b) Allyl-2-deoxy-2-[(2'S,3'R)-2'-fluor-3'-tetradekanoyloxytetradekanoylamino]-3-O-tetradekanoyl-β-D-glukopyranosid

3,8 g sloučeniny získané jak shora popsáno v příkladu 8a) se nechá reagovat stejným způsobem jak shora popsáno v příkladu 4b). Získá se tak 3,08 g (výtěžek 84,7 %) titulní sloučeniny.

30

Infračervené absorpční spektrum (KBr, ν_{max}, cm⁻¹): 1736, 1671, 1553 a 1467.

35

7c) Allyl-2-deoxy-2-[(2'S,3'R)-2'-fluor-3'-tetradekanoyloxytetradekanoylamino]-3-O-tetradekanoyl-6-O-benzoyloxymethyl-β-D-glukopyranosid

2,7 g (3,05 mmolu) sloučeniny získané jak shora popsáno v příkladu 7b) se rozpustí v 50 ml methylenchloridu. K výslednému roztoku se přidá 0,525 g benzyl-chlormethyletheru. K výsledné směsi se přidá 0,355 g tetramethylmočoviny a směs se vaří pod zpětným chladičem 6 hodin. Na konci této doby se methylenchlorid odstraní odpařením za sníženého tlaku. Odparek se pak vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, eluce směsí cyklohexanu s ethylacetátem v poměru 3:1 (objemové díly). Získá se tak 2,08 g (výtěžek 67,8 %) titulní sloučeniny.

40

45

NMR spektrum (CDCl₃, 270 MHz, δ, ppm): 0,88 (9 H, triplet, J = 6,9 Hz), 1,20 až 1,73 (65 protonů, multiplet), 2,24 až 2,37 (4 H, multiplet), 3,47 až 3,51 (1 H, multiplet), 3,74 (1 H, triplet, J = 9,5 Hz), 3,89 až 4,11 (4 H, multiplet), 4,26 až 4,43 (1 H, multiplet), 4,59 (1 H, dublet, J = 8,4 Hz), 4,63 až 4,43 (1 H, multiplet), 4,59 (1 H, dublet, J = 8,4 Hz), 4,63 (2 H, singlet), 4,79 (1 H, dublet dubletů, J = 4,3 a 48,4 Hz), 4,81 (2 H, singlet), 5,03 (1 H, dublet dubletů, J = 9,2 a 10,6 Hz), 5,15 až 5,30 (3 H, multiplet), 5,80 (1 H, multiplet), 6,36 (1 H, dublet dubletů, J = 4,4 Hz a 9,2 Hz), 7,29 až 7,36 (5 H, multiplet).

50

Infračervené absorpční spektrum (CHCl₃, ν_{max}, cm⁻¹): 3430, 1738 a 1695.

Hmotové spektrum (m/z): 986, 928, 834, 775, 717, 596, 509, 456, 383, 354, 298, 285 a 268.

7d) Allyl-2-deoxy-2-[(2'S,3'R)-2'-fluor-3'-tetradekanoyloxytetradekanoylamino]-3-O-tetradekanoyl-4-O-difenylfosforyl-6-O-benzyloxymethyl-β-D-glukopyranosid

2,0 g sloučeniny, která byla získána podle shora uvedeného příkladu 7c), se zpracují stejným způsobem jako v reakci 6e) shora uvedené. Získá se tak 2,5 g titulní sloučeniny (kvantitativně).

10 NMR spektrum (CDCl₃, 270 MHz, δ, ppm): 0,88 (9 H, triplet, J = 6,9 Hz), 1,10 až 1,68 (65 H, multiplet), 2,08 až 2,31 (3 H, multiplet), 3,65 až 3,69 (2 H, multiplet), 3,78 až 3,84 (1 H, multiplet), 4,03 až 4,11 (2 H, multiplet), 4,25 až 4,32 (1 H, multiplet), 4,50 až 4,85 (7 H, multiplet), 5,15 až 5,39 (4 H, multiplet), 5,76 až 5,83 (1 H, multiplet), 6,38 (1 H, dublet, J = 4,8 Hz a 9,2 Hz), 7,13 až 7,44 (15 H, multiplet).

15 Infračervené absorpční spektrum (CHCl₃, ν_{max}, cm⁻¹): 3430, 1740 a 1695.

Hmotové spektrum (m/z): 1014, 994, 758, 670, 580, 440, 322 a 268.

20 7e) 2-Deoxy-2-[(2'S,3'R)-2'-fluor-3'-tetradekanoyloxytetradekanoylamino]-3-O-tetradekanoyl-4-O-difenylfosforyl-6-O-benzyloxymethyl-D-glukopyranosa

2,3 g sloučeniny, která se získá podle shora uvedeného příkladu 7d), se nechá zreagovat stejným způsobem jako je shora popsáno v příkladu 1g). Získá se tak 1,58 g (výtěžek 71 %) titulní sloučeniny.

25 NMR spektrum (CDCl₃, 60 MHz, δ, ppm): 0,63 až 2,42 (77 protonů, multiplet), 3,55 až 5,78 (14 H, multiplet) včetně 4,54 (2 H, singlet) a 4,66 (2 H, singlet), 6,70 (1 H, multiplet), 7,00 až 7,53 (15 H, multiplet).

30 7f) 2-Deoxy-2-[(2'S,3'R)-2'-fluor-3'-tetradekanoyloxytetradekanoylamino]-3-O-tetradekanoyl-4-O-difenylfosforyl-D-glukopyranosa

1,44 g (1,2 mmolu) sloučeniny, která se získá podle shora uvedeného příkladu 7e), se rozpustí ve 30 ml methanolu. K výslednému roztoku se přidá 1 g 10% (hmotnostní díly) paladia na uhlí. Potom se nechá tři hodiny při teplotě 40 až 45 °C v atmosféře vodíku probíhat katalytická redukce. Na konci této doby se směs zfiltruje. Methanol se odstraní odpařením za sníženého tlaku. Odparek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, eluce směsí cyklohexanu s ethylacetátem v poměru 1:1 (objemové díly). Získá se tak 715 mg (výtěžek 55,2 %) titulní sloučeniny.

Infračervené absorpční spektrum (CHCl₃, ν_{max}, cm⁻¹): 3440, 1740 a 1690.

Pro C₆₀H₉₉FNO₁₂P (molekulová hmotnost: 1076,4)

45 vypočteno: 66,95 % C, 9,27 % H, 1,30 % N, 1,76 % F, 2,88 % P,
nalezeno: 66,96 % C, 9,30 % H, 1,17 % N, 1,74 % F, 2,81 % P.

7g) 2-Deoxy-2-[(2'S,3'R)-2'-fluor-3'-tetradekanoyloxytetradekanoylamino]-3-O-tetradekanoyl-D-glukopyranosyl-4-fosfát

50 550 mg sloučeniny, která se získá podle shora uvedeného příkladu 7f), se nechá reagovat stejným způsobem jako je shora popsáno v příkladu 5g). Získá se tak 420 mg (výtěžek 89 %) titulní sloučeniny.

Hmotové spektrum (FAB, m/z): 922 (M-H)⁺.

5 Příklad 8

2-Deoxy-2-[(2'S,3'R)-2'-fluor-3'-(benzyloxykarbonyloxy)tetradekanoylamino]-3-O-[(3''R)-3''-(tetradekanoyloxy)tetradekanoyl]-D-glukopyranosyl-4-fosfát

- 10 8a) Allyl-2-deoxy-2-[(2'S,3'R)-2'-fluor-3'-(benzyloxykarbonyloxy)tetradekanoylamino]-3-O-[(3''R)-3''-(tetradekanoyloxy)tetradekanoyl]-4,6-O-isopropyliden-α-D-glukopyranosid

33,1 g allyl-2-deoxy-2-[(2'S, 3'R)-2'-fluor-3'-(benzyloxykarbonyloxy)tetradekanoylamino]-
15 4,6-O-isopropyliden-β-D-glukopyranosidu (přípraveného jak shora popsáno v příkladu 2a)) se rozpustí v 700 ml methylenchloridu. K výslednému roztoku se přidá 25,9 g 3-tetradekanoyloxytetradekanové kyseliny. K výsledné směsi se přidá 7 g 4-dimethylaminopyridinu a 12,8 g N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu. Směs se míchá dvě hodiny za teploty místnosti. Na konci této doby se směs zfiltruje za sníženého tlaku a zbytek se zředí ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva
20 se pak promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného v tomto pořadí, načež se vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým. Směs se pak zfiltruje a ethylacetát se odstraní odpařením za sníženého tlaku. Odparek se podrobí chromatografii na koloně silikagelu, eluce směsí cyklohexanu s ethylacetátem v poměru 5:1 (objemové díly). Získá se tak 47,7 g (výtěžek 85,5 %) titulní sloučeniny.

25 NMR spektrum (CDCl₃, 270 MHz, δ, ppm): 0,86 až 0,90 (9 H, multiplet), 1,25 až 1,77 (68 protonů, multiplet) včetně 1,37 (3 H, singlet) a 1,48 (3 H, singlet), 2,26 (2 H, multiplet), 2,49 (1 H, dublet dubletů, J = 6,3 Hz a 15,1 Hz), 2,62 (1 H, dublet dubletů, J = 6,3 Hz a 15,1 Hz), 3,70 až 3,86 (5 H, multiplet), 3,93 až 3,98 (1 H, multiplet), 4,21 až 4,27 (1 H, multiplet), 4,63 (1 H, dublet, J = 3,9 Hz), 4,90 (1 H, dublet dubletu, J = 2,4 Hz a 47,4 Hz), 5,09 až 5,21 (7 H, multiplet), 5,74 až 5,84 (1 H, multiplet), 6,63 (1 H, dublet dubletů, J = 3,9 Hz a 9,8 Hz), 7,26 až 7,36 (5 H, multiplet).

Infračervené absorpční spektrum (CHCl₃, ν_{max}, cm⁻¹): 3440, 1745, 1695 a 1530.

35

Pro C₆₂H₁₀₄NFO₁₂

vypočteno: 69,30 % C, 9,76 % H, 1,30 % N, 1,77 % F,

nalezeno: 69,39 % C, 9,86 % H, 1,31 % N, 1,75 % F.

- 40 8b) Allyl-2-deoxy-2-[(2'S,3'R)-2'-fluor-3'-(benzyloxykarbonyloxy)tetradekanoylamino]-3-O-[(3''R)-3''-(tetradekanoyloxy)tetradekanoyl]-α-D-glukopyranosid

46 g sloučeniny, která se získá podle shora uvedeného příkladu 8a), se nechá zreagovat stejným způsobem, jako je shora uvedeno v příkladu 4b). Získá se tak 42 g (výtěžek 94,8 %) titulní
45 sloučeniny.

NMR spektrum (CDCl₃, 270 MHz, δ, ppm): 0,85 až 0,90 (9 H, multiplet), 1,04 až 1,78 (64 protonů, multiplet), 2,26 až 2,31 (2 H, multiplet), 2,47 až 2,59 (2 H, multiplet), 3,63 až 3,88 (5 H, multiplet), 3,96 až 4,02 (1 H, multiplet), 4,16 až 4,23 (1 H, multiplet), 4,66 (1 H, dublet, J = 3,7 Hz), 4,89 (1 H, dublet dubletů, J = 2,2 Hz a 47,6 Hz), 5,09 až 5,21 (7 H, multiplet), 5,73 až 5,87 (1 H, multiplet), 6,66 (1 H, dublet dubletů, J = 3,7 Hz a 9,5 Hz), 7,26 až 7,37 (5 H, multiplet).

50

Infračervené absorpční spektrum (KBr, $\nu_{\max}$, cm^{-1}): 1741, 1719, 1703, 1670, 1545 a 1468.

Pro $\text{C}_{59}\text{H}_{100}\text{NFO}_{12}$

vypočteno: 68,15 % C, 9,74 % H, 1,35 % N, 1,84 % F,

nalezeno: 68,62 % C, 9,70 % H, 1,55 % N, 1,80 % F.

8c) Allyl-2-deoxy-2-[(2'S,3'R)-2'-fluor-3'-(benzyloxykarbonyloxy)tetradekanoylamino]-3-O-[(3''R)-3''-(teradekanoyloxy)tetradekanoyl]-6-O-benzyloxykarbonyl- α -D-glukopyranosid

23,1 g sloučeniny, která se získá jak shora uvedeno v příkladu 8b, se nechá reagovat stejným způsobem jak shora uvedeno v příkladu 4c). Získá se tak 10,6 g (výtěžek 40,6 %) titulní sloučeniny.

NMR spektrum (CDCl_3 , 270 MHz, δ , ppm): 0,85 až 0,90 (9 H, multiplet), 1,02 až 1,77 (62 protonů, multiplet), 2,25 až 2,31 (2 H, multiplet), 2,46 až 2,59 (2 H, multiplet), 3,31 (1 H, dublet, $J = 4,2$ Hz), 3,61 (1 H, triplet dubletů, $J = 9,3$ Hz a 4,2 Hz), 3,76 až 3,86 (2 H, multiplet), 3,93 až 4,00 (1 H, multiplet), 4,16 až 4,24 (1 H, multiplet), 4,38 až 4,48 (1 H, multiplet), 4,88 (1 H, dublet dubletů, $J = 2,3$ Hz a 47,6 Hz), 5,07 až 5,19 (9 H, multiplet), 5,70 až 5,85 (1 H, multiplet), 6,62 (1 H, dublet dubletů, $J = 3,7$ Hz a 9,5 Hz), 7,26 až 7,40 (10 H, multiplet).

Infračervené absorpční spektrum (KBr, $\nu_{\max}$, cm^{-1}): 1747, 1738, 1724, 1712, 1678 a 1547.

Pro $\text{C}_{67}\text{H}_{106}\text{NFO}_{14}$

vypočteno: 68,86 % C, 9,14 % H, 1,20 % N, 1,63 % F,

nalezeno: 68,77 % C, 9,18 % H, 1,42 % N, 1,64 % F.

8d) Allyl-2-deoxy-2-[(2'S,3'R)-2'-fluor-3'-(benzyloxykarbonyloxy)tetradekanoylamino]-3-O-[(3''R)-3''-(teradekanoyloxy)tetradekanoyl]-4-O-difenylfosforyl-6-O-benzyloxykarbonyl- α -D-glukopyranosid

10,47 g sloučeniny, která se připraví jak bylo shora uvedeno v příkladu 8c), se nechá zreagovat stejným způsobem jako bylo shora popsáno v příkladu 4d). Získá se tak 11,46 g (výtěžek 91,3 %) titulní sloučeniny.

NMR spektrum (CDCl_3 , 270 MHz, δ , ppm): 0,85 až 0,90 (9 H, multiplet), 1,03 až 1,80 (62 protonů, multiplet), 2,13 až 2,19 (2 H, multiplet), 2,33 (1 H, dublet dubletů, $J = 7,3$ a 15,8 Hz), 2,42 (1 H, dublet dubletů, $J = 5,1$ Hz a 15,8 Hz), 3,75 až 3,82 (1 H, multiplet), 3,89 až 4,02 (2 H, multiplet), 4,17 až 4,36 (3 H, multiplet), 4,64 (1 H, dublet, $J = 3,7$ Hz), 4,72 (1 H, dublet dubletů, $J = 9,2$ Hz a 18,7 Hz), 4,85 až 5,22 (9 H, multiplet), 5,42 (1 H, dublet dubletů, $J = 9,2$ Hz a 11,0 Hz), 5,70 až 5,84 (1 H, multiplet), 6,56 (1 H, dublet dubletů, $J = 3,7$ Hz a 9,5 Hz), 7,12 až 7,65 (20 protonů, multiplet).

Infračervené absorpční spektrum (kapalný film, $\nu_{\max}$, cm^{-1}): 1750, 1690 a 1590.

Pro $\text{C}_{79}\text{H}_{115}\text{NFO}_{17}\text{P}$

vypočteno: 67,74 % C, 8,28 % H, 1,00 % N, 1,36 % F, 2,21 % P,

nalezeno: 68,77 % C, 9,18 % H, 1,42 % N, 1,64 % F, 2,14 % P.

8e) 2-Deoxy-2-[(2'S,3'R)-2'-fluor-3'-(benzyloxykarbonyloxy)tetradekanoylamino]-3-O-[(3''R)-3''-(teradekanoyloxy)tetradekanoyl]-4-O-difenylfosforyl-6-O-benzyloxykarbonyl- α -D-glukopyranosa

- 5 1,4 g sloučenin, která se připraví jak shora uvedeno v příkladu 8d), se nechá reagovat stejným způsobem jak bylo shora uvedeno v příkladu 1g). Získá se tak 0,77 g (výtěžek 56,6 %) titulní sloučeniny.

10 NMR spektrum (CDCl₃, 270 MHz, δ , ppm): 0,85 až 0,90 (9 H, multiplet), 1,18 až 1,82 (62 protonů, multiplet), 2,12 až 2,18 (2 H, multiplet), 2,32 (1 H, dublet dubletů), J = 7,3 Hz a 15,8 Hz), 2,41 (1 H, dublet dubletů, J = 5,5 Hz a 15,8 Hz), 2,70 (1 H, dublet dubletů, J = 1,5 Hz a 4,8 Hz), 4,09 až 4,18 (3 H, multiplet), 4,29 až 4,34 (1 H, multiplet), 4,67 (1 H, dublet dubletů, J = 9,2 Hz a 18,7 Hz), 4,87 (1 H, multiplet), 4,89 (1 H, dublet dubletů, J = 1,8 Hz a 47,3 Hz), 5,61 až 5,25 (6 H, multiplet), 5,46 (1 H, dublet dubletů, J = 9,2 Hz a 11,0 Hz), 6,63 (1 H, dublet dubletů, J = 3,3 Hz a 8,8 Hz), 7,12 až 7,38 (20 H, multiplet).

Infračervené absorpční spektrum (KBr, $\nu_{\max}$, cm⁻¹): 1739, 1660, 1290, 1266, 1250 a 1195.

Pro C₇₆H₁₁₁FNO₁₇P

- 20 vypočteno: 67,09 % C, 8,22 % H, 1,03 % N, 1,40 % F, 2,28 % P,
nalezeno: 67,04 % C, 7,97 % H, 1,64 % N, 1,35 % F, 2,15 % P.

8f) 2-Deoxy-2-[(2'S,3'R)-2'-fluor-3'-hydroxytetradekanoylamino]-3-O-[(3''R)-3''-(tetradekanoyloxy)tetradekanoyl]-4-O-difenylfosforyl-D-glukopyranosa

- 25 6,5 g sloučeniny, která se připraví podle shora uvedeného příkladu 8e), se nechá reagovat stejným způsobem jako je shora uvedeno v příkladu 5f). Získá se tak 4,89 g (výtěžek 93,7 %) titulní sloučeniny.

30 NMR spektrum (CDCl₃, 60 MHz, δ , ppm): 0,85 až 0,90 (9 H, multiplet), 1,18 až 1,80 (62 protonů, multiplet), 2,13 až 2,21 (2 H, multiplet), 2,37 až 2,39 (2 H, multiplet), 3,50 až 3,61 (4 H, multiplet), 3,97 až 4,06 (2 H, multiplet), 4,21 až 4,28 (1 H, multiplet), 4,65 až 4,83 (2 H, multiplet), 5,05 až 5,13 (1 H, multiplet), 5,24 až 5,28 (2 H, multiplet), 5,49 až 5,57 (1 H, multiplet), 6,80 až 6,85 (1 H, multiplet), 7,14 až 7,38 (10 H, multiplet).

- 35 Infračervené absorpční spektrum (KBr, $\nu_{\max}$, cm⁻¹): 1735, 1671, 1289, 1202 a 1060.

Pro C₆₀H₉₉FNO₁₃P

- 40 vypočteno: 65,97 % C, 9,13 % H, 1,28 % N, 1,74 % F, 2,84 % P,
nalezeno: 65,93 % C, 9,25 % H, 1,48 % N, 1,63 % F, 2,84 % P.

8g) 2-Deoxy-2-[(2'S,3'R)-2'-fluor-3'-(benzyloxykarbonyloxy)tetradekanoylamino]-3-O-[(3''R)-3''-(teradekanoyloxy)tetradekanoyl]-D-glukopyranosyl-4-fosfát

- 45 4,59 g sloučeniny, která se získá způsobem shora popsáním v příkladu 8f), se nechá zreagovat stejným způsobem, jako je popsáno shora v příkladu 5 g). Získá se tak 3,9 g (výtěžek 98,7 %) titulní sloučeniny.

50 NMR spektrum (deuteropyridin, 270 MHz, δ , ppm): 0,85 až 0,90 (9 H, multiplet), 1,03 až 2,15 (62 protonů, multiplet), 2,43 až 2,49 (2 H, multiplet), 3,08 až 3,25 (2 H, multiplet), 4,09 až 4,13 (1 H, multiplet), 4,32 až 4,56 (2 H, multiplet), 4,62 až 4,65 (1 H, multiplet), 4,99 až 5,08 (1 H, multiplet), 5,21 až 5,49 (2 H, multiplet), 5,63 až 5,74 (2 H, multiplet), 6,24 až 6,31 (1 H, multiplet), 8,03 až 8,72 (6 H, multiplet).

Infračervené absorpční spektrum (KBr, $\nu_{\max}$, cm^{-1}): 1734, 1661, 1550, 1465, 1224, 1182, 1171 a 1063.

5 Pro $\text{C}_{48}\text{H}_{91}\text{FNO}_{13}\text{P}$

vypočteno: 61,32 % C, 9,76 % H, 1,49 % N, 2,02 % F, 3,29 % P,

nalezeno: 60,66 % C, 9,87 % H, 1,68 % N, 1,91 % F, 3,10 % P.

10 Příklad 9

2-Deoxy-2-[(2'R,3'S)-2'-fluor-3'-hydroxytetradekanoylamido]-3-O-[(3''R)-3''-(tetradekanoyloxy)tetradekanoyl]-D-glukopyranosyl-4-fosfát

15 9a) Allyl-2-deoxy-2-[(2'R,3'S)-2'-fluor-3'-(benzyloxykarbonyloxy)tetradekanoylamino]-3-O-[(3''R)-3''-(teradekanoyloxy)tetradekanoyl]-4,6-O-isopropyliden- α -D-glukopyranosid

20 1,1 g allyl-2-deoxy-2-[(2'R,3'S)-2'-fluor-3'-(benzyloxykarbonyloxy)tetradekanoylamino]-4,6-O-isopropyliden- α -D-glukopyranosidu [přípraveného jak shora popsáno v příkladu 2a)] se nechá zreagovat stejným způsobem jako je shora popsáno v příkladu 8a). Získá se tak 1,36 g (výtěžek 73,8 %) titulní sloučeniny.

Infračervené absorpční spektrum (kapalný film, $\nu_{\max}$, cm^{-1}): 1740, 1685, 1530 a 1460.

25

Pro $\text{C}_{62}\text{H}_{104}\text{FNO}_{12}$

vypočteno: 69,30 % C, 9,76 % H, 1,30 % N, 1,77 % F,

nalezeno: 68,94 % C, 9,58 % H, 1,26 % N, 1,76 % F.

30 9b) Allyl-2-deoxy-2-[(2'R,3'S)-2'-fluor-3'-(benzyloxykarbonyloxy)tetradekanoylamino]-3-O-[(3''R)-3''-(teradekanoyloxy)tetradekanoyl]- α -D-glukopyranosid

35 57,6 g sloučeniny, která se získá podle shora uvedeného příkladu 9a), se nechá reagovat stejným způsobem jako je shora popsáno v příkladu 4b). Získá se tak 42,6 g (výtěžek 76,8 %) titulní sloučeniny.

40 NMR spektrum (CDCl_3 , 270 MHz, δ , ppm): 0,86 až 0,90 (9 H, multiplet), 1,25 až 1,76 (64 protonů, multiplet), 2,25 až 2,45 (4 H multiplet), 3,64 až 3,76 (3 H, multiplet), 3,85 až 3,90 (2 H, multiplet), 3,95 až 4,00 (1 H, multiplet), 4,14 až 4,21 (2 H, multiplet), 4,84 až 5,32 (8 H, multiplet), 5,83 až 5,87 (1 H, multiplet), 7,07 až 7,10 (1 H, multiplet), 7,26 až 7,38 (5 H, multiplet).

Pro $\text{C}_{59}\text{H}_{100}\text{O}_{12}\text{NF}$

45 vypočteno: 68,51 % C, 9,74 % H, 1,35 % N, 1,84 % F,

nalezeno: 68,72 % C, 9,97 % H, 1,48 % N, 1,92 % F.

50 9c) Allyl-2-deoxy-2-[(2'R,3'S)-2'-fluor-3'-(benzyloxykarbonyloxy)tetradekanoylamino]-3-O-[(3''R)-3''-(teradekanoyloxy)tetradekanoyl]-6-O-benzyloxykarbonyl- α -D-glukopyranosid

0,85 g sloučeniny, která se připraví stejným způsobem jako je shora popsáno v příkladu 9b), se nechá reagovat stejným způsobem jako v příkladu 4c). Získá se tak 0,6 g (výtěžek 63,6 %) titulní sloučeniny.

NMR spektrum (CDCl_3 , 270 MHz, δ , ppm): 0,86 až 0,90 (9 H, multiplet), 1,25 až 1,76 (63 protonů, multiplet), 2,23 až 2,45 (4 H multiplet), 3,63 až 3,65 (2 H, multiplet), 3,85 až 3,98 (2 H, multiplet), 4,11 až 4,19 (2 H, multiplet), 4,43 až 4,93 (2 H, multiplet), 4,89 (1 H, dublet dubletů, $J = 2,6$ a 47,3 Hz), 4,93 (1 H, dublet, $J = 3,3$ Hz), 5,01 až 5,30 (8 H, multiplet), 5,76 až 5,92 (1 H, multiplet), 7,03 až 7,07 (1 H, multiplet), 7,26 až 7,41 (10 H, multiplet).

Infračervené absorpční spektrum (kapalný film, ν_{max} , cm^{-1}): 1750 a 1690.

10 Pro $\text{C}_{67}\text{H}_{106}\text{O}_{14}\text{NF}$

vypočteno: 68,86 % C, 9,14 % H, 1,20 % N, 1,63 % F,

nalezeno: 68,69 % C, 9,21 % H, 1,40 % N, 1,63 % F.

9d) Allyl-2-deoxy-2-[(2'R,3'S)-2'-fluor-3'-(benzyloxykarbonyloxy)tetradekanoylamino]-3-O-[(3''R)-3''-(teradekanoyloxy)tetradekanoyl]-4-O-difenylfosforyl-6-O-benzyloxykarbonyl- α -D-glukopyranosid

30,5 g sloučeniny, která byl připravena podle shora uvedeného příkladu 9c), se nechá zreagovat stejným způsobem jako je shora popsáno v příkladu 4d). Získá se tak 31 g titulní sloučeniny (výtěžek 96 %).

NMR spektrum (CDCl_3 , 270 MHz, δ , ppm): 0,85 až 0,90 (9 H, multiplet), 1,12 až 1,72 (62 protonů, multiplet), 2,06 až 2,12 (2 H, multiplet), 2,35 (1 H, dublet dubletů, $J = 7,7$ Hz a 17,6 Hz), 3,90 až 4,35 (6 H, multiplet), 4,73 (1 H, dublet dubletů, $J = 9,2$ Hz a 18,7 Hz), 4,89 (1 H, dublet dubletů, $J = 9,2$ Hz a 18,7 Hz), 4,89 (1 H, dublet dubletů, $J = 2,6$ Hz a 47,6 Hz), 4,95 (1 H, dublet, $J = 3,7$ Hz), 5,04 až 5,29 (8 H, multiplet), 5,47 (1 H, dublet dubletů, $J = 9,2$ Hz a 11,0 Hz), 5,77 až 5,84 (1 H, multiplet), 6,81 (1 H, dublet dubletů, $J = 3,3$ Hz a 8,1 Hz), 7,11 až 7,37 (20 H, multiplet).

30 Infračervené absorpční spektrum (kapalný film, ν_{max} , cm^{-1}): 1745, 1690, 1590 a 1530.

Pro $\text{C}_{79}\text{H}_{115}\text{O}_{17}\text{NFP}$

vypočteno: 67,73 % C, 8,28 % H, 10,00 % N, 1,36 % F, 2,21 % P,

nalezeno: 67,37 % C, 8,25 % H, 0,87 % N, 1,31 % F, 2,27 % P.

35

9e) 2-Deoxy-2-[(2'R,3'S)-2'-fluor-3'-(benzyloxykarbonyloxy)tetradekanoylamino]-3-O-[(3''R)-3''-(tetradekanoyloxy)tetradekanoyl]-4-O-difenylfosforyl-6-O-benzyloxykarbonyl-D-glukopyranosa

40 15 g sloučeniny, která se získá způsobem popsaným ve shora uvedeném příkladu 9d), se nechá zreagovat stejným způsobem jako je shora popsáno v příkladu 1g). Získá se tak 11,6 g (79,6 %) titulní sloučeniny.

NMR spektrum (CDCl_3 , 270 MHz, δ , ppm): 0,85 až 0,90 (9 H, multiplet), 1,14 až 1,75 (62 protonů, multiplet), 2,08 až 2,13 (2 H, multiplet), 2,33 (1 H, dublet dubletů, $J = 7,7$ Hz a 16,9 Hz), 2,51 (1 H, dublet dubletů, $J = 4,8$ Hz a 16,9 Hz), 3,63 (1 H, dublet dubletů, $J = 1,1$ Hz a 4,03 Hz), 3,97 (1 H, multiplet), 4,14 až 4,36 (3 H, multiplet), 4,66 až 4,77 (1 H, multiplet), 4,89 (1 H, dublet dubletů, $J = 2,7$ Hz a 47,6 Hz), 5,02 až 5,20 (6 H, multiplet), 5,30 (1 H, triplet, $J = 3,7$ Hz), 5,53 (1 H, dublet dubletů, $J = 9,2$ Hz a 11,0 Hz), 6,92 (1 H, dublet dubletů, $J = 2,9$ Hz a 7,7 Hz), 7,12 až 7,34 (20 H, multiplet).

Infračervené absorpční spektrum (CHCl_3 , ν_{max} , cm^{-1}): 3420, 1750, 1690, 1590, 1530, 1490 a 960.

Pro $C_{76}H_{111}NO_{17}FP$

vypočteno: 67,09 % C, 8,22 % H, 1,03 % N, 1,40 % F, 2,28 % P,

nalezeno: 67,20 % C, 8,29 % H, 0,97 % N, 1,28 % F, 2,21 % P.

- 5 9f) 2-Deoxy-2-[(2'R,3'S)-2'-fluor-3'-(benzyloxykarbonyloxy)tetradekanoylamino]-3-O-[(3''R)-3''-(tetradekanoyloxy)tetradekanoyl]-4-O-difenylfosforyl-D-glukopyranosa

11,6 g sloučeniny, která byla získána shora popsáním způsobem podle příkladu 9e), se nechá zreagovat stejným způsobem jako shora popsáno v příkladu 5f). Získá se tak 8,14 g (výtěžek 87,4 %) titulní sloučeniny.

15 NMR spektrum ($CDCl_3$, 270 MHz, δ , ppm): 0,85 až 0,90 (9 H, multiplet), 1,19 až 1,63 (62 protonů, multiplet), 2,15 až 2,20 (2 H, multiplet), 2,37 (1 H, dublet dubletů, $J = 8,4$ Hz a 17,2 Hz), 2,68 (1 H, dublet, $J = 8,8$ Hz), 3,38 (1 H, multiplet), 3,59 až 2,62 (2 H, multiplet), 4,02 až 4,05 (3 H, multiplet), 4,33 až 4,40 (1 H, multiplet), 4,74 (1 H, dublet dubletů, $J = 1,1$ Hz a 48,0 Hz), 4,77 (1 H, dublet dubletů, $J = 9,5$ Hz, $J = 19,1$ Hz), 5,11 až 5,15 (1 H, multiplet), 5,30 (1 H, triplet, $J = 3,7$ Hz), 5,34 (1 H, dublet dubletu, $J = 9,5$ Hz a 10,3 Hz), 6,83 (1 H, dublet dubletů, $J = 3,3$ Hz a 9,2 Hz), 7,15 až 7,39 (10 H, multiplet).

20 Infračervené absorpční spektrum (KBr, ν_{max} , cm^{-1}): 1736, 1661, 1585, 1560 a 1492.

9g) 2-Deoxy-2-[(2'R,3'S)-2'-fluor-3'-hydroxytetradekanoylamino]-3-O-[(3''R)-3''-(tetradekanoyloxy)tetradekanoyl]-D-glukopyranosyl-4-fosfát

25 7,72 g sloučeniny, která byla získána podle shora popsaného postupu v příkladu 9f), se zpracuje stejným způsobem jako je shora popsáno v příkladu 5g). Získá se tak 6,7 g titulní sloučeniny (kvantitativně).

30 NMR spektrum ($CDCl_3$, 270 MHz, δ , ppm): 0,85 až 0,91 (9 H, multiplet), 1,25 až 2,01 (62 protonů, multiplet), 2,38 až 2,44 (2 H, multiplet), 3,19 (2 H, dublet, $J = 5,86$ Hz), 4,11 až 4,18 (1 H, multiplet), 4,43 až 4,59 (3 H, multiplet), 4,99 až 5,07 (1 H, multiplet), 5,15 až 5,33 (2 H, multiplet) včetně 5,24 (1 H, dublet dubletů, $J = 2,0$ Hz a 48,8 Hz), 5,74 až 5,81 (2 H, multiplet), 6,28 (1 H, triplet, $J = 9,8$ Hz), 8,02 (1 H, dublet dubletů, $J = 2,7$ Hz a 9,8 Hz), 8,61 (5 H, široký singlet).

35 Infračervené absorpční spektrum (KBr, ν_{max} , cm^{-1}): 1753, 1716, 1657, 1184, 1138, 117 a 1068.

Pro $C_{48}H_{91}FNO_{13}P$

vypočteno: 61,32 % C, 9,76 % H, 1,49 % N, 2,02 % F, 3,29 % P,

40 nalezeno: 61,04 % C, 9,92 % H, 1,60 % N, 1,92 % F, 3,27 % P.

Příklad 10

45 2-Deoxy-2-[(2'S,3'R)-2'-fluor-3'-tetradekanoyloxytetradekanoylamino]-3-O-[(3''R)-3''-hydroxytetradekanoyl]-D-glukopyranosyl-4-fosfát

10a) Allyl-2-deoxy-2-[(2'S,3'R)-2'-fluor-3'-tetradekanoyloxytetradekanoylamino]-3-O-[(3''R)-3''-benzyloxytetradekanoyl]-4,6-O-isopropyliden- β -D-glukopyranosid

50 3,2 g allyl-2-deoxy-2-[(2'S,3'R)-2'-fluor-3'-(tetradekanoyloxy)tetradekanoylamino]-4,6-O-isopropyliden- β -D-glukopyranosid [přípravený jak shora popsáno v příkladu 6a)] se nechá

zreagovat stejným způsobem jako shora popsáno v příkladu 2b). Získá se tak 4,12 g (výtěžek 89,2 %) titulní sloučeniny.

10b) Allyl-2-deoxy-2-[(2'S,3'R)-2'-fluor-3'-tetradekanoyloxytetradekanoylamino]-3-O-
[(3''R)-3''-benzyloxytetradekanoyl]-β-D-glukopyranosid

4 g sloučeniny, která byla získána podle postupu shora uvedeného v příkladu 10a), se nechá zreagovat stejným způsobem jako je shora popsáno v příkladu 4b). Získá se tak 2,94 g (výtěžek 75,4 %) titulní sloučeniny.

NMR spektrum (CDCl₃, 60 MHz, δ, ppm): 0,5 až 2,0 (71 protonů, multiplet), 2,1 až 2,8 (4 H, multiplet), 3,0 až 5,9 (18 H, multiplet), 6,3 až 6,6 (2 H, multiplet), 7,1 až 7,3 (5 H, multiplet).

10c) Allyl-2-deoxy-2-[(2'S,3'R)-2'-fluor-3'-tetradekanoyloxytetradekanoylamino]-3-O-
[(3''R)-3''-benzyloxytetradekanoyl]-6-O-benzyloxymethyl-β-D-glukopyranosid

2,73 g sloučeniny, která byla získána způsobem podle příkladu 10b) shora uvedeného, se nechá zreagovat stejným způsobem jako je shora popsáno v příkladu 7c). Získá se tak 1,7 g (výtěžek 55,5 %) titulní sloučeniny.

NMR spektrum (CDCl₃, 60 MHz, δ, ppm): 0,7 až 2,0 (71 protonů, multiplet), 2,1 až 2,7 (4 H, multiplet), 2,90 (1 H, široký singlet), 3,4 až 5,5 (20 H, multiplet), 6,2 až 6,6 (2 H, multiplet), 7,1 až 7,4 (10 H, multiplet).

10d) Allyl-2-deoxy-2-[(2'S,3'R)-2'-fluor-3'-tetradekanoyloxytetradekanoylamino]-3-O-
[(3''R)-3''-benzyloxytetradekanoyl]-4-O-difenylfosfor-6-O-benzyloxymethyl-β-D-
glukopyranosid

1,65 g sloučeniny, která byla získána způsobem podle shora uvedeného příkladu 10c), se nechá zreagovat stejným způsobem jako je shora popsáno v příkladu 4d). Získá se tak 2,0 gramu titulní sloučeniny (kvantitativně).

NMR spektrum (CDCl₃, 60 MHz, δ, ppm): 0,5 až 2,0 (71 protonů, multiplet), 2,1 až 2,7 (4 H, multiplet), 3,5 až 5,6 (20 protonů, multiplet), 6,2 až 6,7 (2 H, multiplet), 7,1 až 7,5 (20 H, multiplet).

10e) 2-Deoxy-2-[(2'S,3'R)-2'-fluor-3'-tetradekanoyloxytetradekanoylamino]-3-O-[(3''R)-
3''-benzyloxytetradekanoyl]-4-O-difenylfosforyl-6-O-benzyloxymethyl-D-β-glukopyra-
nosid

1,9 gramu sloučeniny, která byla získána způsobem podle shora uvedeného příkladu 10d), se nechá zreagovat stejným způsobem jako shora popsáno v příkladu 1g). Získá se tak 0,88 g (výtěžek 47,5 %) titulní sloučeniny.

NMR spektrum (CDCl₃, 270 MHz, δ, ppm): 0,88 (9 H, triplet, J = 6,2 Hz až 7,0 Hz), 1,15 až 1,70 (62 protonů, multiplet), 2,20 až 2,45 (4 H, multiplet), 3,07 (1 H, multiplet), 3,60 až 3,82 (3 H, multiplet), 4,20 až 4,90 (10 H, multiplet), 5,17 (1 H, multiplet), 5,30 (1 H, triplet, J = 3,3 až 3,7 Hz), 5,57 (1 H, dublet dubletů, J = 9,4 Hz a 10,8 Hz), 6,68 (1 H, dublet dubletů, J = 3,5 Hz a 8,6 Hz), 7,1 až 7,35 (20 H, multiplet).

Infračervené absorpční spektrum (kapalný film, ν_{max}, cm⁻¹): 3450 až 3300, 2920, 2860, 1740 a 1680.

10f) 2-Deoxy-2-[(2'S,3'R)-2'-fluor-3'-tetradekanoyloxytetradekanoylamino]-3-O-[(3''R)-3''-hydroxytetradekanoyl]-4-O-difenylfosforyl-D-glukopyranosa

0,78 g sloučeniny, která byla získána způsobem podle shora uvedeného příkladu 10e), se nechá zreagovat stejným způsobem jako je shora popsáno v příkladu 7f). Získá se tak 0,37 g (výtěžek 51,4 %) titulní sloučeniny.

NMR spektrum (CDCl₃, 270 MHz, δ, ppm): 0,88 (9 H, triplet, J = 6,2 Hz až 7,0 Hz), 1,10 až 1,30 (58 protonů, multiplet), 1,40 až 1,75 (4 H, multiplet), 2,10 až 2,33 (4 H, multiplet), 3,50 až 4,10 (7 H, multiplet), 4,70 až 4,98 (3 H, multiplet), 5,13 až 5,40 (2 H, multiplet), 5,56 (1 H, triplet, J = 9,5 Hz až 10,3 Hz), 6,77 (1 H, dublet dubletů, J = 3,7 Hz a 9,2 Hz), 7,15 až 7,38 (10 H, multiplet).

10g) 2-Deoxy-2-[(2'S,3'R)-2'-fluor-3'-tetradekanoyloxytetradekanoylamino]-3-O-[(3''R)-3''-hydroxytetradekanoyl]-D-glukopyranosyl-4-fosfát

0,29 g sloučeniny, která byla získána způsobem podle shora uvedeného příkladu 10f), se nechá zreagovat stejným způsobem jako je shora popsáno v příkladu 5g). Získá se tak 0,25 g titulní sloučeniny (kvantitativně).

NMR spektrum (CF₃COOD, 270 MHz, δ, ppm): 0,87 až 0,98 (9 H, multiplet), 1,20 až 1,55 (58 protonů, multiplet), 1,55 až 2,00 (4 protony, multiplet), 2,43 až 2,64 (2 H, multiplet), 2,73 až 2,94 (2 H, multiplet), 4,14 až 4,65 (5 H, multiplet), 4,79 (1 H, dublet dubletů, J = 9,3 Hz a 18,5 Hz), 5,15 (1 H, dublet dubletů, J = 1,0 Hz a 46,9 Hz), 5,40 až 5,78 (3 H, multiplet).

Hotové spektrum (FAB, m/z): 938 (M-H)⁻.

Příklad 11

2-Deoxy-2-[(2'R,3'S)-2'-fluor-3'-tetradekanoyloxytetradekanoylamino]-3-O-[(3''R)-3''-hydroxytetradekanoyl]-D-glukopyranosyl-4-fosfát

11a) Allyl-2-deoxy-2-[(2'R,3'S)-2'-fluor-3'-tetradekanoyloxytetradekanoylamino]-3-O-[(3''R)-3''-benzyloxytetradekanoyl]-4,6-O-isopropyliden-β-D-glukopyranosid

3,4 g allyl-2-deoxy-2-[(2'R,3'S)-2'-fluor-3'-tetradekanoyloxytetradekanoylamino]-4,6-O-isopropyliden-β-D-glukopyranosidu [připravený jak shora popsáno v příkladu 6a)] se nechá zreagovat stejným způsobem jako shora popsáno v příkladu 2b). Získá se tak 3,8 g (výtěžek 77,4 %) titulní sloučeniny.

NMR spektrum (CDCl₃, 60 MHz, δ, ppm): 0,5 až 2,0 (77 protonů, multiplet), 2,0 až 2,8 (4 H, multiplet), 3,2 až 5,6 (16 H, multiplet), 6,1 až 6,4 (2 H, multiplet), 7,1 až 7,4 (5 H, multiplet).

11b) Allyl-2-deoxy-2-[(2'R,3'S)-2'-fluor-3'-tetradekanoyloxytetradekanoylamino]-3-O-[(3''R)-3''-benzyloxytetradekanoyl]-β-D-glukopyranosid

3,68 g sloučeniny, která se získá jak shora popsáno v příkladu 11a), se nechá zreagovat stejným způsobem jak shora popsáno v příkladu 14b). Získá se tak 2,97 g (výtěžek 84 %) titulní sloučeniny.

11c) Allyl-2-deoxy-2-[(2'R,3'S)-2'-fluor-3'-tetradekanoyloxytetradekanoylamino]-3-O-[(3''R)-3''-benzyloxytetradekanoyl]-6-O-benzyloxymethyl-β-D-glukopyranosid

2,77 g sloučeniny, která byla získána způsobem shora popsáným v příkladu 11b), se nechá zreagovat stejným způsobem jak bylo shora popsáno v příkladu 7c). Získá se tak 2,36 g (výtěžek 76 %) titulní sloučeniny.

NMR spektrum (CDCl₃, 60 MHz, δ, ppm): 0,6 až 2,0 (71 protonů, multiplet), 6,2 až 6,6 (2 H, multiplet), 7,1 až 7,5 (10 H, multiplet).

11d) Allyl-2-deoxy-2-[(2'R,3'S)-2'-fluor-3'-tetradekanoyloxytetradekanoylamino]-3-O-[(3''R)-3''-benzyloxytetradekanoyl]-4-O-difenylfosforyl-6-O-benzyloxymethyl-β-D-glukopyranosid

2,25 g sloučeniny, která byla získána shora uvedeným způsobem popsáným v příkladu 11c), se nechá zreagovat stejným způsobem jak bylo shora popsáno v příkladu 4d). Získá se tak 2,36 g (výtěžek 86,4 %) titulní sloučeniny.

NMR spektrum (CDCl₃, 60 MHz, δ, ppm): 0,6 až 2,0 (71 protonů, multiplet), 2,1 až 2,4 (4 H, multiplet), 3,5 až 6,1 (20 H, multiplet), 6,1 až 6,6 (2 H, multiplet), 7,1 až 7,5 (20 protonů, multiplet).

11e) 2-Deoxy-2-[(2'R,3'S)-2'-fluor-3'-tetradekanoyloxytetradekanoylamino]-3-O-[(3''R)-3''-benzyloxytetradekanoyl]-4-O-difenylfosforyl-6-O-benzyloxymethyl-D-glukopyranosa

2,2 g sloučeniny, která se získá podle způsobem uvedeného shora v příkladu 11d), se nechá zreagovat stejným způsobem jako je shora popsáno v příkladu 1g). Získá se tak 1,83 g (výtěžek 85,7 %) titulní sloučeniny.

NMR spektrum (CDCl₃, 60 MHz, δ, ppm): 0,5 až 2,0 (71 protonů, multiplet), 2,1 až 2,6 (4 H, multiplet), 3,6 až 5,9 (17 H, multiplet), 6,75 (1 H, široký singlet), 7,1 až 7,4 (20 protonů, multiplet).

11f) 2-Deoxy-2-[(2'R,3'S)-2'-fluor-3'-tetradekanoyloxytetradekanoylamino]-3-O-[(3''R)-3''-hydroxytetradekanoyl]-4-O-difenylfosforyl-β-D-glukopyranosa

1,7 g sloučeniny, která byla získána podle způsobu uvedeného shora v příkladu 11e), se nechá zreagovat stejným způsobem jako je shora popsáno v příkladu 7f). Získá se tak 0,6 g (výtěžek 42,1 %) titulní sloučeniny.

11g) 2-Deoxy-2-[(2'R,3'S)-2'-fluor-3'-tetradekanoyloxytetradekanoylamino]-3-O-[(3''R)-3''-hydroxytetradekanoyl]-D-glukopyranosyl-4-fosfát

0,54 g sloučeniny, která byl získána podle shora uvedeného způsobu v příkladu 11f), se nechá zreagovat stejným způsobem jako je shora uvedeno v příkladu 5g). Získá se tak 0,45 g (výtěžek 96,8 %) titulní sloučeniny.

NMR spektrum (CF₃COOD, 270 MHz, δ, ppm): 0,87 až 0,98 (9 H, multiplet), 1,27 až 1,60 (58 protonů, multiplet), 1,65 až 1,93 (4 H, multiplet), 2,50 až 2,60 (2 H, multiplet), 2,80 až 2,90 (2 H, multiplet), 4,12 až 4,62 (5 H, multiplet), 4,80 (1 H, dublet dubletů, J = 9,5 Hz a 18,3 Hz), 5,18 (1 H, dublet dubletů, J = 9,5 Hz a 18,3 Hz), 5,18 (1 H, dublet dubletů, J = 2,7 Hz a 48,6 Hz), 5,40 až 5,93 (3 H, multiplet).

Hmotové spektrum (FAB, m/z): 938 (M-H)⁻.

5 Příklad 12

Deoxy-2-[(R a S)-2',2'-difluor-3'-hydroxytetradekanoylamino]-3-O-[(R)-3-tetradekanoyloxytetradekanoyl]-D-glukopyranosyl-4-fosfát

10 12a) Allyl-2-deoxy-2-[(RS)-2',2'-difluor-3'-(benzyloxykarbonyloxy)tetradekanoylamino]-4,6-O-isopropyliden-β-D-glukopyranosid

2,2 g (R,S)-3-benzyloxykarbonyloxy-2,2-difluortetradekanové kyseliny se rozpustí ve 20 ml suchého methylenchloridu. K výslednému roztoku se přidají 2 ml chloridu kyseliny šťavelové. Potom se přidá jedna kapka dimethylformamidu a směs se míchá jednu hodinu za teploty místnosti. Na konci této doby se methylenchlorid odstraní odpařením za sníženého tlaku. Získá se tak chlorid kyseliny.

Mezi tím se 1,51 g allyl-2-deoxy-2-amino-4,6-O-isopropyliden-β-D-glukopyranosidu [přípraveného jak shora popsáno v příkladu 1d)] rozpustí ve 20 ml suchého methylenchloridu. K výslednému roztoku se přidá 700 mg triethylaminu. Potom se přidá veškerý chlorid kyseliny, který byl připraven v předcházejícím odstavci tohoto příkladu a to za současného chlazení ledem. Směs se pak míchá jednu hodinu za teploty místnosti. Potom se methylenchlorid odstraní odpařením za sníženého tlaku. Odparek se zředí ethylacetátem, promyje se nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného v tomto pořadí, načež se vysuší nad bezvodným síranem hořečnatým. Ethylacetát se pak odstraní odpařením za sníženého tlaku. Odparek se chromatografuje na koloně silikagelu, eluce směsí cyklohexanu s ethylacetátem v poměru 2:1 (objemové díly). Získá se tak 2,64 g (výtěžek 75,8 %) titulní sloučeniny.

NMR spektrum (CDCl₃, 270 MHz, δ, ppm): 0,88 (3 H, triplet, J = 6,2 až 7,0 Hz), 1,25 až 1,61 (24 protonů, multiplet), včetně 1,45 (3 H, singlet) a 1,52 (3 H, singlet), 1,72 až 1,79 (2 H, multiplet), 2,95 (0,5 H, dublet, J = 3,3 Hz), 3,11 (0,5 H, dublet, J = 3,3 Hz), 3,21 až 3,60 (3 H, multiplet), 3,76 až 4,13 (4 H, multiplet), 4,23 až 4,33 (1 H, multiplet), 4,70 (0,5 H, dublet, J = 8,4 Hz), 4,81 (0,5 H, dublet, J = 8,4 Hz), 5,14 až 5,31 (5 H, multiplet), 5,75 až 5,91 (1 H, multiplet), 6,47 až 6,54 (1 H, multiplet), 7,30 až 7,40 (5 H, multiplet).

Infračervené absorpční spektrum (CHCl₃, ν_{max}, cm⁻¹): 3430, 2925, 2850, 1755, 1705, 1535, 1380 a 1263.

Hmotové spektrum (m/z): 655 (M⁺), 640, 597, 532, 468, 385, 360, 242, 227, 184, 143, 108, 101, 91, 69 a 43.

Pro C₃₄H₅₁F₂NO₉

vypočteno: 62,27 % C, 7,84 % H, 2,14 % N, 5,79 % F,

nalezeno: 62,20 % C, 7,76 % H, 2,06 % N, 5,74 % F.

12b) Allyl-2-deoxy-2-[(RS)-2',2'-difluor-3'-(benzyloxykarbonyloxy)tetradekanoylamino]-4,6-O-isopropyliden-3-O-[(R)-3''-tetradekanoyloxytetradekanoyl]-β-D-glukopyranosid

230 mg (0,5 mmolu) (R)-3-tetradekanoyloxytetradekanové kyseliny se rozpustí ve 4 ml methylenchloridu. Výsledný roztok se pak nechá reagovat dvě hodiny s 0,5 ml chloridu kyseliny šťavelové, aby se připravil odpovídající chlorid kyseliny. Nadbytek chloridu kyseliny šťavelové

a rozpouštědla se odstraní odpařením za sníženého tlaku. Odparek se vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým.

Mezitím se 262 mg (0,4 mmolu) sloučeniny, která se získá podle shora popsaného postupu v příkladu 12a), a 50 mg triethylaminu rozpustí v 5 ml methylenchloridu. Roztok se řádně celý zchladí ledem. Veškerý chlorid kyseliny připravený v předcházejícím odstaví se pak rozpustí v methylenchloridu. Získá se tak 5 ml roztoku. Tento roztok se přidá ke shora uvedenému ledem ochlazenému roztoku. Výchozí sloučenina zmizí během 3 hodin. Rozpouštědlo se pak odstraní odpařením za sníženého tlaku. Odparek se zředí ethylacetátem. Směs se pak nechá zreagovat s 5% (hmotnostní díly k objemovým dílům) vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a s nasyceným vodným roztokem chloridu sodného v tomto pořadí. Výsledná směs se pak vyčistí na koloně chromatografií na 20 g silikagelu, eluce směsí cyklohexanu s ethylacetátem poměru 5:1 (objemové díly). Získá se tak 325,8 mg (výtěžek 74,3 %) titulní sloučeniny.

NMR spektrum (CDCl_3 , 270 MHz, δ , ppm): 0,85 až 0,90 (9 H, multiplet), 1,20 až 1,80 (68 protonů, multiplet), 2,20 až 2,31 (2 H, multiplet), 2,43 až 2,66 (2 H, multiplet), 3,35 (1 H, multiplet), 3,68 až 4,07 (5 H, multiplet), 4,26 (1 H, multiplet), 4,58 (1 H, multiplet), 5,11 až 5,41 (7 H, multiplet), 5,74 (1 H, multiplet), 6,58 (1 H, multiplet), 7,29 až 7,38 (5 H, multiplet).

Infračervené absorpční spektrum (kapalný film, ν_{max} , cm^{-1}): 3350, 2925, 2850, 1780 a 1710.

12c) Allyl-2-deoxy-2-[(RS)-2',2'-difluor-3'-(benzyloxykarbonyloxy)tetradekanoylamino]-3-O-[(R)-3''-tetradekanoyloxytetradekanoyl]- β -D-glukopyranosid

50 ml 85% kyseliny octové se přidá k 0,2 g sloučeniny, která byla připravena podle shora uvedeného příkladu 12b). Směs se míchá 50 minut při 60 °C. Kyselina octová se pak odstraní odpařením za sníženého tlaku. Odparek se pak vysuší vakuovou pumpou. Směs se pak vyčistí na koloně 125 g silikagelu chromatografií, eluce směsí cyklohexanu s ethylacetátem v poměru 2:1 (objemové díly). Získá se tak 0,11 g (výtěžek 57,9 %) titulní sloučeniny.

NMR spektrum (CDCl_3 , 270 MHz, δ , ppm): 0,85 až 0,90 (9 H, triplet, $J = 6,4$ Hz až 6,8 Hz), 1,18 až 1,42 (47 protonů, multiplet), 1,43 až 1,80 (14 protonů, multiplet), 1,90 až 2,00 (1 H, multiplet), 2,09 (1 H, triplet, $J = 5,9$ Hz až 6,4 Hz), 2,25 až 2,32 (2 H, multiplet), 2,41 až 2,50 (2 H, multiplet), 3,37 až 3,53 (1 H, multiplet), 3,63 až 3,70 (2 H, multiplet), 3,78 až 4,08 (4 H, multiplet), 4,21 až 4,34 (1 H, multiplet), 4,53 (0,4 H, dublet, $J = 8,3$ Hz), 4,59 (0,6 H, dublet, $J = 8,3$ Hz), 4,92 až 5,36 (7 H, multiplet), 5,74 až 5,88 (1 H, multiplet), 6,59 (0,6 H, dublet, $J = 8,8$ Hz), 6,69 (0,4 H, dublet, $J = 8,8$ Hz), 7,35 až 7,39 (5 H, multiplet).

Infračervená absorpční spektra (Nujol^(Trade mark), ν_{max} , cm^{-1}): 3350, 3450, 3300, 2950, 1760, 1690, 1620 a 1550.

Pro $\text{C}_{59}\text{H}_{99}\text{F}_2\text{NO}_{12}$

vypočteno: 67,33 % C, 9,48 % H, 1,33 % N, 3,61 % F,

nalezeno: 67,24 % C, 9,04 % H, 1,68 % N, 3,41 % F.

12d) Allyl-6-O-benzyloxykarbonyl-2-deoxy-2-[(RS)-2',2'-difluor-3'-(benzyloxykarbonyloxy)tetradekanoylamino]-3-O-[(R)-3''-tetradekanoyloxytetradekanoyl]- β -D-glukopyranosid

120 mg (0,11 mmolu) sloučeniny, která byla získána podle shora popsaného způsobu v příkladu 12c), a 25,4 mg (1,3 ekvivalentu) benzyloxykarbonylchloridu se rozpustí ve 20 ml methylenchloridu. Směs se chladí ledem. K roztoku bylo přidáno 17,2 mg (1,5 ekvivalentu) 4-dimethylaminopyridinu. Směs byla míchána 30 minut. Na konci této doby se teplota reakční

směsi nechá zahřát na teplotu místnosti, načež se směs míchá dvě hodiny. Tato směs se pak vyčistí chromatografií na koloně 100 g silikagelu, eluce směsí cyklohexanu s ethylacetátem v poměru 2:1 (objemové díly). Získá se tak 80 mg (výtěžek 59,2 %) titulní sloučeniny a 36 mg (výtěžek 26,7 %) sloučeniny, která je chráněná na obou polohách: 4– i 6–.

5 NMR spektrum (CDCl_3 , 270 MHz, δ , ppm): 0,88 (9 H, triplet, $J = 6,35$ až $6,83$ Hz), 1,25 až 1,73 (62 protonů, multiplet), 2,24 až 2,31 (2 H, multiplet), 2,41 až 2,48 (2 H, multiplet), 3,52 až 3,69 (4 H, multiplet), 3,90 až 4,02 (3 H, multiplet), 4,18 až 4,30 (1 H, multiplet), 4,42 až 4,57 (3 H, multiplet), 5,02 až 5,25 (7 H, multiplet), 5,68 až 5,85 (1 H, multiplet), 6,48 až 6,65 (1 H, dublet),
10 7,32 až 7,40 (10 protonů, multiplet).

Infračervené absorpční spektrum (nujol, ν_{max} , cm^{-1}): 3500, 3300, 2900, 2850, 1720, 1690 a 1540.

Pro $\text{C}_{67}\text{H}_{105}\text{F}_2\text{NO}_{14}$

15 vypočteno: 67,82 % C, 8,92 % H, 1,18 % N, 3,20 % F,
nalezeno: 67,19 % C, 8,75 % H, 0,89 % N, 2,99 % F.

12e) Allyl-6-O-benzyloxykarbonyl-2-[(RS)-2',2'-difluor-3'-(benzyloxykarbonyloxy)tetra-
20 dekanoylamino]-4-O-difenylfosforyl-2-deoxy-3-O-[(R)-3-tetradekanoyloxytetradeka-
noyl]- β -D-glukopyranosid

0,5 g sloučeniny, která byla získána postupem, který je popsán shora v příkladu 12d), se rozpustí v 50 ml tetrahydrofuranu. K výslednému roztoku byl přidán jeden gram difenylfosforylchloridu a 4-dimethylaminopyridinu (v obou případech to znamená nadbytek obojího). Směs se pak zahřívá
25 tři hodiny pod zpětným chladičem. Na konci této doby se rozpouštědlo odstraní odpařením za sníženého tlaku. Odparek se zředí ethylacetátem. Směs se pak promyje 5% vodným roztokem chloridu sodného v tomto pořadí. Výsledná směs se pak vyčistí chromatografií na koloně 30 g silikagelu, eluce směsí cyklohexanu s ethylacetátem v poměru 3:1 (objemové díly). Získá se tak 0,62 g (výtěžek 97,5 %) titulní sloučeniny.

30 NMR spektrum (CDCl_3 , 270 MHz, δ , ppm): 0,90 (9 H, triplet, $J = 6,8$ Hz), 1,14 až 1,75 (62 protonů, multiplet), 2,12 až 2,41 (3 H, multiplet), 3,61 až 3,83 (3 H, multiplet), 3,91 až 4,04 (1 H, multiplet), 4,13 až 4,23 (2 H, multiplet), 4,30 až 4,38 (1 H, multiplet), 4,69 (1 H, dublet dubletů, $J = 9,0$ Hz, $9,0$ Hz a $18,0$ Hz), 4,85 (1 H, dublet, $J = 7,0$ Hz), 4,99 až 5,39 (7 H, multiplet), 5,47 až 5,63 (2 H, multiplet), 5,67 až 5,85 (1 H, multiplet), 6,80 (0,5 H, dublet, $J = 7,0$ Hz), 6,95 (0,5 H, dublet, $J = 7,0$ Hz), 7,10 až 7,36 (20 H, multiplet).

Infračervené absorpční spektrum (kapalný film, ν_{max} , cm^{-1}): 3300, 2900, 2850, 1750, 1700, 1590 a 1540.

40 Pro $\text{C}_{79}\text{H}_{114}\text{F}_2\text{NO}_{17}\text{P}$

vypočteno: 66,88 % C, 8,10 % H, 0,99 % N, 2,68 % F, 2,15 % P,
nalezeno: 66,15 % C, 7,92 % H, 1,03 % N, 2,45 % F, 2,13 % P.

45 12f) 6-O-Benzyloxykarbonyl-4-O-difenylfosforyl-2-deoxy-2-[(RS)-2',2'-difluor-3'-(benzyloxykarbonyloxy)tetradekanoylamino]-3-O-[(R)-3-tetradekanoyloxytetradeka-
noyl]-D-glukopyranosid

50 50 mg sloučeniny, která se získá podle shora uvedeného příkladu 12e), a 30 mg (5 % molu) 1,5-cyklooktadien-bis-(methyldifenylfosfin)iridium-hexafluorofosfátu se rozpustí v 5 ml tetrahydrofuranu. Reakční nádoba se nejdříve propláchne dusíkem, potom vodíkem. Jakmile roztok změnil barvu, atmosféra v nádobě se nahradí dusíkem. Směs se pak míchá tři hodiny za teploty místnosti. Potom se přidá 1 ml koncentrované vodné kyseliny chlorovodíkové. Směs se míchá

dvě hodiny při teplotě 50 °C. Na konci této doby se směs vyčistí preparativní chromatografií na tenké vrstvě (1 mm), eluce směsí cyklohexanu s ethylacetátem v poměru 3:1 (objemové díly). Získá se tak 40 mg (výtěžek 82,1 %) titulní sloučeniny (jako směs R a S isomerů).

- 5 NMR spektrum (CDCl₃, 270 MHz, δ , ppm): 0,83 až 0,90 (9 H, triplet, $J = 6,5$ až $6,8$ Hz), 1,16 až 1,74 (62 protonů, multiplet), 2,09 až 2,18 (2 H, multiplet), 2,32 až 2,49 (2 H, multiplet), 2,73 až 2,74 (0,5 H, dublet, $J = 3,9$ Hz), 3,28 až 3,29 (0,5 H, dublet, $J = 3,9$ Hz), 4,01 až 4,38 (4 H, multiplet), 4,63 až 4,74 (1 H, multiplet), 4,89 až 5,23 (7 H, multiplet), 5,33 až 45,47 (1 H, multiplet), 6,72 až 6,73 (1 H, multiplet), 7,12 až 7,37 (20 protonů, multiplet).

10

Infračervené absorpční spektrum (kapalný film, $\nu_{\max}$, cm⁻¹):

Pro C₇₆H₁₁₀F₂NO₁₇P

vypočteno: 66,21 % C, 8,04 % H, 2,24 % P, 1,01 % N, 2,75 % F,

- 15 nalezeno: 66,73 % C, 7,37 % H, 0,71 % N, 2,43 % F, 2,05 % P.

12g) 4-O-Difenylfosforyl-2-deoxy-2-[(RS)-2',2'-difluor-3'-hydroxytetradekanoylamino]-3-O-[(R)-3-tetradekanoyloxytetradekanoyl]-D-glukopyranosid

- 20 30 mg sloučeniny, která byla získána jak shora popsáno v příkladu 12f), se rozpustí ve dvou mililitrech tetrahydrofuranu. K tomuto roztoku se přidá 20 mg 10% (hmotnostní díly) paladia na uhlí. Atmosféra v reakční nádobě se pak zamění za vodík. Reakční směs se míchá šest hodin za teploty místnosti, potom se nechá stát přes noc. Na konci této doby se směs rozdělí preparativní chromatografií na tenké vrstvě (1 mm), eluce směsí cyklohexanu s ethylacetátem v poměru 1:1 (objemové díly). Získá se tak 10 mg (výtěžek 41,2 %) obou titulních sloučenin (jejichž substituent v poloze dvě má buď R nebo S konfiguraci).

- 30 2R-sloučenina (s nízkou hodnotou R_f): NMR spektrum (CDCl₃, 270 MHz, δ , ppm): 0,85 až 0,90 (9 H, triplet, $J = 6,34$ až $6,36$), 1,20 až 1,68 (62 protonů, multiplet), 2,17 až 2,23 (2 H, multiplet), 2,34 až 2,47 (2 H, multiplet), 3,10 (1 H, dublet, $J = 4,5$ Hz), 3,18 až 3,27 (2 H, multiplet), 3,54 až 3,61 (1 H, multiplet), 3,92 až 4,03 (3 H, multiplet), 4,27 až 4,36 (1 H, multiplet), 4,78 (1 H, kvartet, $J = 9,2$ Hz), 5,02 až 5,11 (1 H, multiplet), 5,36 (1 H, triplet, $J = 3,4$ Hz), 5,53 (1 H, triplet, $J = 9,3$ Hz), 6,87 až 6,91 (1 H, multiplet), 7,14 až 7,39 (10 H, multiplet).

- 35 Infračervené absorpční spektrum (nujol, $\nu_{\max}$, cm⁻¹): 3500, 3450, 3375, 2900, 2850, 1730, 1680 a 1600.

- 40 2S-sloučenina (s vysokou hodnotou R_f): NMR spektrum (CDCl₃, 270 MHz, δ , ppm): 0,85 až 0,90 (9 H, triplet, $J = 6,3$ až $6,41$ Hz), 1,21 až 1,68 (62 protonů, multiplet), 2,17 až 2,23 (2 H, multiplet), 2,34 až 2,50 (2 H, multiplet), 3,08 (1 H, dublet, $J = 4,4$ Hz), 3,18 až 3,29 (2 H, multiplet), 3,54 až 3,61 (1 H, multiplet), 3,94 až 4,00 (3 H, multiplet), 4,27 až 4,36 (1 H, multiplet), 4,79 (1 H, kvartet, $J = 9,4$ Hz), 5,02 až 5,12 (1 H, multiplet), 5,36 (1 H, triplet, $J = 3,4$ Hz), 5,53 (1 H, triplet, $J = 9,7$ Hz), 6,92 až 7,01 (1 H, multiplet), 7,14 až 7,39 (10 H, multiplet).

45

Infračervené absorpční spektrum (nujol, $\nu_{\max}$, cm⁻¹): 3500, 3450, 3375, 2900, 2850, 1730, 1680 a 1600.

- 50 12h) 2-Deoxy-2-[(R nebo S)-2',2'-difluor-3'-hydroxytetradekanoylamino]-3-O-[(R)-3-tetradekanoyloxytetradekanoyl]-D-glukopyranosyl-4-fosfát

60 mg každé sloučeniny, která byla získána podle shora popsaného příkladu 12g), se odděleně nechá zreagovat následujícím způsobem: rozpustí se ve dvou mililitrech tetrahydrofuranu,

- k roztoku se přidá 5 mg platiny, atmosféra v reakční nádobě se zamění za vodík a směs se míchá tři hodiny za teploty místnosti. Na konci této doby se oxid platičitý odstraní (odfiltrováním). Tetrahydrofuran se odstraní odpařením za sníženého tlaku. Získá se tak titulní sloučenina, respektive sloučeniny se substituentem v poloze 2 s konfigurací R nebo S. Sloučenina s vyšší hodnotou R_f byla získána v množství 50 mg (výtěžek 95 %) z výchozí sloučeniny, která měla vyšší hodnotu R_f , sloučenina s nižší hodnotou R_f byla získána v množství 52 mg (výtěžek 97 %) z výchozí sloučeniny, která měla nižší hodnotu R_f . Pro vyvíjení byla použita směs rozpouštědel chloroform–ethanol–kyselina octová–voda v poměru 8:5:2:1 (objemové díly).
- 2R–sloučenina (nízká hodnota R_f): NMR spektrum (deuteropyridin + D_2O , 270 MHz, δ , ppm): 0,85 až 0,90 (9 H, multiplet), 1,14 až 2,04 (62 protonů, multiplet), 2,39 až 2,48 (2 H, multiplet), 3,05 až 3,14 (1 H, multiplet), 3,28 až 3,37 (1 H, multiplet), 4,07 až 4,11 (1 H, multiplet), 4,49 až 4,66 (3 H, multiplet), 4,88 až 4,98 (1 H, multiplet), 5,18 až 5,29 (1 H, multiplet), 5,71 až 5,81 (2 H, multiplet), 6,17 až 6,32 (1 H, multiplet).
- Infračervené absorpční spektrum (nujol, ν_{max} , cm^{-1}): 3500, 3350, 2900, 2850, 1720, 1680, 1590, 1540, 1490 a 1460.
- 2S–sloučenina (vysoká hodnota R_f): NMR spektrum (deuteropyridin + D_2O , 270 MHz, δ , ppm): 0,88 až 0,97 (9 H, multiplet), 1,24 až 2,02 (62 protonů, multiplet), 2,33 až 2,48 (2 H, multiplet), 2,92 až 2,48 (2 H, multiplet), 2,92 až 3,01 (1 H, multiplet), 3,36 až 3,59 (1 H, multiplet), 4,11 až 4,22 (1 H, multiplet), 4,53 až 4,69 (3 H, multiplet), 4,93 až 5,04 (1 H, multiplet), 5,49 až 5,56 (1 H, multiplet), 5,68 až 5,74 (1 H, multiplet), 5,82 až 5,83 (1 H, multiplet), 6,26 až 6,38 (1 H, multiplet).
- Infračervené absorpční spektrum (nujol, ν_{max} , cm^{-1}): 3500, 3350, 2900, 2850, 1720, 1680, 1590, 1540, 1490 a 1460.
- Příklad 13**
- 1,2-Dideoxy-1-fluor-2-[(R)-3'-hydroxytetradekanoylamino]-3-O-[(R)-3'-tetradekanoyloxy-tetradekanoyl]- α -D-glukopyranosyl-4-fosfát
- 13a) Allyl-2-deoxy-2-amino-4,6-O-isopropyliden- α -D-glukopyranosid
- 10 g allyl-2-deoxy-2-trifluoracetylamo-6,4-O-isopropyliden- α -D-glukopyranosidu [připraveného jak shora popsáno v příkladu 1c)] se rozpustí ve 200 ml ethanolu (99,5 %). K výslednému roztoku se přidá 100 ml 1N vodného roztoku hydroxidu sodného. Směs se pak zahřívá čtyři hodiny pod zpětným chladičem. Na konci této doby se směs zahustí odpařením za sníženého tlaku. Odparek se zředí ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva se promyje vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného v tomto pořadí, načež se vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým. Směs se zfiltruje a ethylacetát se odstraní odpařením za sníženého tlaku. Výsledný olejovitý odparek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, eluce ethylacetátem. Získá se tak 6,6 g (výtěžek 90,5 %) titulní sloučeniny.
- NMR spektrum ($CDCl_3$, 60 MHz, δ , ppm): 1,42 (3 H, singlet), 1,50 (3 H, singlet), 2,98 (2 H, široký signál), 3,5 až 4,4 (5 H, multiplet), 4,6 až 6,3 (7 H, multiplet);
- Pro $C_{12}H_{21}NO_5$ (molekulová hmotnost 259,3)
 vypočteno: 55,58 % C, 8,16 % H, 5,40 % N,
 nalezeno: 55,37 % C, 8,05 % H, 5,40 % N.

13b) Allyl-2-deoxy-2-[(3'R)-3'-benzyloxytetradekanoylamino]-4,6-O-isopropyliden- α -D-glukopyranosid a allyl-2-deoxy-2-[(3'S)-3'-benzyloxytetradekanoylamino]-4,6-O-isopropyliden- α -D-glukopyranosid

- 5 5 g (19,3 mmolu) sloučeniny, která se získá podle shora uvedeného příkladu 13a), se rozpustí ve 100 ml methylenchloridu. K výslednému roztoku se pak přidá 4,78 g N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu a 6,8 g ($\pm$)-3-benzyloxytetradekanové kyseliny, při čemž kyselina se přidá jako první z těchto dvou složek. Směs se pak míchá jednu hodinu za teploty místnosti. Na konci této doby se směs zfiltruje, filtrát se zahustí odpařením za sníženého tlaku a odparek se zředí ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva se promyje nasyceným vodným roztokem hydrogen-
- 10 uhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného v tomto pořadí. Organická vrstva se vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým, opět se zfiltruje a ethylacetát se odstraní odpařením za sníženého tlaku. Odparek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, eluce směsí 9:11 cyklohexanu s ethylacetátem (objemové díly). Získá se tak 4,1 g 3'-R-isomeru titulní
- 15 sloučeniny ($R_f = 0,289$) a 4,2 g 3'-S-isomeru titulní sloučeniny ($R_f = 0,196$).

3'R-sloučenina: Infračervené absorpční spektrum (KBr, $\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3510, 3280 a 1643.

- 20 NMR spektrum (CDCl_3 , 270 MHz, δ , ppm): 0,88 (3 H, triplet, $J = 6,9$ Hz), 1,20 až 1,41 (18 protonů, multiplet), 1,45 (3 H, singlet), 1,52 (3 H, singlet), 1,56 až 1,70 (2 protony, multiplet), 2,43 (1 H, dublet dubletů, $J = 6,9$ Hz a 15,4 Hz), 2,56 (1 H, dublet dubletů, $J = 3,7$ Hz a 15,0 Hz), 3,19 až 3,29 (1 H, multiplet), 3,46 až 3,63 (2 H, multiplet), 3,75 až 3,94 (5 H, multiplet), 4,18 až 4,24 (1 H, multiplet), 4,36 (1 H, dublet, $J = 2,6$ Hz), 4,45 až 4,62 (3 H, multiplet), 5,12 až 5,26 (2 H, multiplet), 5,70 až 5,88 (1 H, multiplet), 6,72 (1 H, dublet, $J =$
- 25 5,9 Hz), 7,30 až 7,37 (5 H, multiplet);

3'S-sloučenina: Infračervené absorpční spektrum (KBr, $\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3510, 3280 a 1643.

- 30 NMR spektrum (CDCl_3 , 270 MHz, δ , ppm): 0,88 (3 H, triplet, $J = 6,6$ Hz), 1,15 až 1,73 (20 protonů, multiplet), 1,45 (3 H, singlet), 1,53 (3 H, singlet), 2,35 až 2,62 (2 H, multiplet), 3,02 (1 H, dublet, $J = 2,6$ Hz), 3,55 až 4,25 (9 H, multiplet), 4,54 a 4,59 (2 H, AB kvartet, $J = 11,4$ Hz), 4,78 (1 H, dublet, $J = 3,7$ Hz), 5,10 až 5,28 (2 H, multiplet), 5,66 až 5,84 (1 H, multiplet), 6,77 (1 H, dublet, $J = 8,8$ Hz), 7,25 až 7,37 (5 H, multiplet).

- 35 13c) Allyl-2-[(R)-3'-benzyloxytetradekanoylamino]-2-deoxy-3-O-[(R)-3''-tetradekanoyloxytetradekanoyl]-4,6-O-isopropyliden- α -D-glukopyranosid a Allyl-2-[(S)-3'-benzyloxytetradekanoylamino]-2-deoxy-3-O-[(R)-3''-tetradekanoyloxytetradekanoyl]-4,6-O-isopropyliden- α -D-glukopyranosid

- 40 Jeden gram sloučeniny (buď 3'R-sloučeniny nebo 3'S-sloučeniny), která byla získána ve shora uvedeném příkladu 13b), se rozpustí ve 20 ml tetrahydrofuranu. K tomuto roztoku se přidá 0,869 g 3-(R)-tetradekanoyloxytetradekanové kyseliny. Ke směsi se přidá 0,466 g N,N'-dimethylcyklohexylkarbodiimidu a 0,233 g 4-dimethylaminopyridinu. Směs se pak míchá 4 hodiny za teploty místnosti. Směs se zfiltruje. Filtrát se zahustí odpařením za sníženého tlaku
- 45 a odparek se zředí ethylacetátem. Směs se pak promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného v tomto pořadí, načež se vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým. Roztok se pak zfiltruje. Ethylacetát se odstraní z filtrátu odpařením za sníženého tlaku. Odparek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, eluce směsí cyklohexanu s ethylacetátem v poměru 85:15. Získá se tak 1,23 g
- 50 (výtěžek 70 %) 3'R-isomeru titulní sloučeniny a 1,27 g (výtěžek 73 %) 3'S-isomeru titulní sloučeniny.

3'R-sloučenina: Infračervené absorpční spektrum (kapalný film, $\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3350, 1730, 1650, 1530, 1470 a 1370.

5 NMR spektrum (CDCl_3 , 270 MHz, δ , ppm): 0,80 až 1,00 (9 H, multiplet), 1,00 až 1,80 (68 protonů, multiplet), 2,10 až 2,70 (6 H, multiplet), 3,60 až 4,40 (8 H, multiplet), 4,49 a 4,54 (2 H, dublet, $J = 11,7$ Hz), 4,65 až 4,90 (1 H, multiplet), 5,03 až 5,35 (4 H, multiplet), 5,60 až 5,95 (1 H, multiplet), 6,25 (1 H, dublet, $J = 9,5$ Hz), 7,25 až 7,65 (5 H, multiplet).

10 3'S-sloučenina: Infračervené absorpční spektrum (kapalný film, $\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3400, 1730, 1670 a 1650.

15 NMR spektrum (CDCl_3 , 270 MHz, δ , ppm): 0,80 až 0,97 (9 H, multiplet), 1,10 až 1,70 (68 protonů, multiplet), 2,12 až 2,64 (6 H, multiplet), 3,63 až 3,90 (6 H, multiplet), 3,95 až 4,05 (1 H, multiplet), 4,22 až 4,34 (1 H, multiplet), 4,49 a 4,60 (2 H, dublet, $J = 11,4$ Hz), 4,78 (1 H, dublet, $J = 3,7$ Hz), 5,05 až 5,23 (4 H, multiplet), 5,60 až 5,77 (1 H, multiplet), 6,85 (1 H, dublet, $J = 9,2$ Hz), 7,25 až 7,40 (5 H, multiplet).

20 13d) Allyl-2-[(R)-3'-benzyloxytetradekanoylamino]-2-deoxy-3-O-[(R)-3''-tetradekanoyloxytetradekanoyl]- α -D-glukopyranosid a allyl-2-[(S)-3'-benzyloxytetradekanoylamino]-2-deoxy-3-O-[(R)-3''-tetradekanoyloxytetradekanoyl]- α -D-glukopyranosid

Po jednom gramu každého isomeru (3'R a 3'S) sloučeniny, která se připraví podle shora popsaného příkladu 13c), se odděleně rozpustí ve 20 ml 90% kyseliny octové. Směs se míchá jednu hodinu při teplotě 55 až 60 °C. Kyselina octová se odstraní odpařením za sníženého tlaku a odparek se zředí ethylacetátem. Zředěná směs se promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného v tomto pořadí, načež se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, eluce směsí cyklohexanu s ethylacetátem v poměru 3:2 (objemové díly). Získá se tak 0,6 g (výtěžek 57 %) 3'R-isomeru titulní sloučeniny a 0,66 g (výtěžek 69 %) 3'S-isomeru titulní sloučeniny.

30 3'R-sloučenina: Infračervené absorpční spektrum (nujol, $\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3480, 3400, 3300, 1735, 1720, 1700, 1650, 1550, 1465, 1380 a 1310.

35 NMR spektrum (CDCl_3 , 270 MHz, δ , ppm): 0,82 až 0,95 (9 H, multiplet), 1,15 až 1,70 (64 H, multiplet), 2,24 až 2,58 (6 H, multiplet), 3,62 až 3,92 (6 H, multiplet), 4,00 až 4,10 (1 H, multiplet), 4,20 až 4,30 (1 H, multiplet), 4,50 až 4,55 (2 H, dublet, $J = 11,5$ Hz), 4,79 (1 H, dublet, $J = 3,3$ Hz), 5,03 až 5,24 (4 H, multiplet), 5,65 až 5,82 (1 H, multiplet), 6,33 (1 H, dublet, $J = 9,5$ Hz), 7,22 až 7,36 (5 H, multiplet).

40 3'S-sloučenina: Infračervené absorpční spektrum (nujol, $\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3280, 1737, 1722, 1643, 1550, 1466, 1177, 1103 a 1053.

45 NMR spektrum (CDCl_3 , 270 MHz, δ , ppm): 0,80 až 0,95 (9 H, multiplet), 1,15 až 1,72 (62 protonů, multiplet), 2,24 až 2,50 (6 H, multiplet), 3,62 až 3,92 (6 H, multiplet), 4,00 až 4,10 (1 H, multiplet), 4,18 až 4,30 (1 H, multiplet), 4,50 a 4,57 (2 H, dublet, $J = 11,4$ Hz), 4,86 (1 H, dublet, $J = 3,3$ Hz), 5,02 až 5,27 (4 H, multiplet), 5,64 až 5,81 (1 H, multiplet), 6,80 (1 H, dublet, $J = 8,8$ Hz), 7,25 až 7,40 (5 H, multiplet).

13e) Allyl-6-O-benzyloxykarbonyl-2-[(R)-3'-benzyloxytetradekanoylamino]-2-deoxy-3-O-[(R)-3''-tetradekanoyloxytetradekanoyl]- α -D-glukopyranosid a allyl-6-O-benzyloxykarbonyl-2-[(S)-3'-benzyloxytetradekanoylamino]-2-deoxy-3-O-[(R)-3''-tetradekanoyloxytetradekanoyl]- α -D-glukopyranosid

5

0,645 g 3'R-isomeru a 3'S-isomeru sloučeniny, která se získá podle shora uvedeného příkladu 13d), se odděleně rozpustí v 10 ml methylenchloridu. K roztoku se přidá 0,136 g benzyloxykarbonyl-chloridu a 0,122 g 4-dimethylaminopyridinu za chlazení ledem. Potom se směs míchá dvě hodiny za teploty místnosti. Na konci této doby se methylenchlorid odstraní odpařením za sníženého tlaku. Odparek se zředí ethylacetátem. Zředěná směs se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného v tomto pořadí. Organická fáze se vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým, zfiltruje a ethylacetát se odstraní odpařením za sníženého tlaku. Odparek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, eluce směsí cyklohexanu s ethylacetátem v poměru 4:1 (objemové díly). Získá se tak 0,46 g (výtěžek 63 %) jak 3'R-isomeru titulní sloučeniny tak 3'S-

15

3'R-sloučenina: Infračervené absorpční spektrum (nujol, $\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3500, 3310, 1730, 1650, 1545, 1465, 1380, 1305 a 1280.

20 NMR spektrum (CDCl_3 , 270 MHz, δ , ppm): 0,80 až 0,96 (9 H, multiplet), 1,10 až 1,70 (62 protonů, multiplet), 2,22 až 2,60 (6 H, multiplet), 3,34 (1 H, dublet, $J = 4,0$ Hz), 3,53 až 3,66 (1 H, multiplet), 3,72 až 3,90 (3 H, multiplet), 3,95 až 4,05 (1 H, multiplet), 4,20 až 4,32 (1 H, multiplet), 4,35 až 4,52 (2 H, multiplet), 4,49 a 4,56 (2 H, dublet, $J = 11,7$ Hz), 4,77 (1 H, dublet, $J = 3,7$ Hz), 5,00 až 5,25 (6 H, multiplet), 5,62 až 5,78 (1 H, multiplet), 6,29 (1 H, multiplet), 25 7,22 až 7,43 (10 H, multiplet).

3'S-sloučenina: Infračervené absorpční spektrum (nujol, $\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3500, 3290, 1737, 1720, 1647, 1546, 1466 a 1282).

30 NMR spektrum (CDCl_3 , 270 MHz, δ , ppm): 0,82 až 0,93 (9 H, multiplet), 1,15 až 1,65 (62 protonů, multiplet), 2,22 až 2,50 (6 H, multiplet), 3,33 (1 H, dublet, $J = 4,0$ Hz), 3,55 až 3,67 (1 H, multiplet), 3,67 až 3,90 (3 H, multiplet), 3,96 až 4,05 (1 H, multiplet), 4,18 až 4,30 (1 H, multiplet), 4,37 až 4,52 (2 H, multiplet), 4,49 a 4,57 (2 H, dublet, $J = 11,4$ Hz), 4,38 (1 H, dublet, $J = 3,3$ Hz), 5,00 až 5,22 (6 H, multiplet), 5,60 až 5,77 (1 H, multiplet), 6,76 (1 H, dublet, $J = 8,8$ Hz), 7,25 až 7,42 (10 H, multiplet).

35

13f) Allyl-2-deoxy-6-O-benzyloxykarbonyl-2-[(R)-3'-benzyloxytetradekanoylamino]-4-O-difenylfosforyl-3-O-[(R)-3''-tetradekanoyloxytetradekanoyl]- α -D-glukopyranosid a allyl-2-deoxy-6-O-benzyloxykarbonyl-2-[(S)-3'-benzyloxytetradekanoylamino]-4-O-difenylfosforyl-3-O-[(R)-3''-tetradekanoyloxytetradekanoyl]- α -D-glukopyranosid

40

11,3 g 3'R-isomeru i 3'S-isomeru sloučeniny, která byla připravena jak shora uvedeno v příkladu 13e), se odděleně rozpustí ve 230 ml methylenchloridu. K roztoku se přidá 230 ml methylenchloridu a 8,22 g difenylchlorfosfátu a 7,48 g 4-dimethylaminopyridinu. Výsledná směs se míchá jednu hodinu za teploty místnosti. Na konci této doby se methylenchlorid odstraní odpařením za sníženého tlaku. Odparek se zředí ethylacetátem. Zředěná směs se promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného v tomto pořadí. Organická vrstva se oddělí a vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým, zfiltruje a ethylacetát se odstraní z filtrátu odpařením za sníženého tlaku. Odparek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, eluce směsí cyklohexanu s ethylacetátem v poměru 7:3 (objemové díly). Získá se tak 6,12 g (výtěžek 45 %) 3'R-isomeru titulní sloučeniny a 11,34 gramu (výtěžek 83 %) 3'-isomeru titulní sloučeniny.

50

3'R-sloučenina: Infračervené absorpční spektrum (nujol, $\nu_{\max}$, cm^{-1}): 1735, 1720, 1665, 1590, 1485, 1255, 1066 a 965.

5 NMR spektrum (CDCl_3 , 270 MHz, δ , ppm): 0,82 až 0,94 (9 H, multiplet), 1,10 až 1,60 (62 protonů, multiplet), 2,10 až 2,20 (2 H, multiplet), 2,30 až 2,46 (4 H, multiplet), 3,67 až 3,78 (1 H, multiplet), 3,78 až 3,90 (1 H, multiplet), 3,90 až 4,03 (1 H, multiplet), 4,15 až 4,37 (3 H, multiplet), 4,48 až 4,54 (2 H, AB kvartet, $J = 11,4$ Hz), 4,72 (1 H, dublet dubletů, $J = 9,2$ Hz a 19,1 Hz), 4,80 (1 H, dublet, $J = 3,3$ Hz), 5,00 až 5,20 (5 H, multiplet), 5,40 (1 H, dublet dubletů, $J = 9,2$ Hz a 10,6 Hz), 5,62 až 5,77 (1 H, multiplet), 6,22 (1 H, dublet, $J = 8,8$ Hz), 7,10 až 7,38 (20 H, multiplet).

3'S-sloučenina: Infračervené absorpční spektrum (nujol, $\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3350, 1745, 1650, 1590, 1490 a 960.

15 NMR spektrum (CDCl_3 , 270 MHz, δ , ppm): 0,80 až 0,93 (9 H, multiplet), 1,10 až 1,65 (62 protonů, multiplet), 2,08 až 2,20 (2 H, multiplet), 2,30 až 2,52 (4 H, multiplet), 3,65 až 3,87 (2 H, multiplet), 3,93 až 4,05 (2 H, multiplet), 4,16 až 4,35 (3 H, multiplet), 4,49 a 4,61 (2 H, dublet, $J = 11,4$ Hz), 4,72 (1 H, dublet dubletů, $J = 9,2$ Hz a 4,7 Hz), 4,85 (1 H, dublet, $J = 3,3$ Hz), 5,01 až 5,20 (5 H, multiplet), 5,39 (1 H, dublet dubletů, $J = 9,2$ Hz a 10,6 Hz), 5,59 až 5,74 (1 H, multiplet), 6,86 (1 H, dublet, $J = 8,8$ Hz), 7,10 až 7,20 (20 H, multiplet).

25 13g) 2-Deoxy-6-O-benzyloxykarbonyl-2-[(R)-3'-benzyloxytetradekanoylamino]-4-O-difenylfosforyl-3-O-[(R)-3''-tetradekanoyloxytetradekanoyl]-D-glukopyranosid a 2-deoxy-6-O-benzyloxykarbonyl-2-[(S)-3'-benzyloxytetradekanoylamino]-4-O-difenylfosforyl-3-O-[(R)-3''-tetradekanoyloxytetradekanoyl]-D-glukopyranosid

0,28 g každého isomeru, tj. 3'R-isomeru a 3'S-isomeru sloučeniny, která byla připravena ve shora uvedeném příkladu 13f), se odděleně rozpustí v 5 ml tetrahydrofuranu. K výslednému roztoku se přidá 8,9 mg 1,5-cyklooktadien-bis(methyldifenylfosfin)-iridium-hexafluorofosfátu. 30 Reakční nádoba se pak propláchne dusíkem, potom vodíkem, aby se aktivoval iridiový komplex a nakonec se nádoba naplní dusíkem. Směs se pak míchá tři hodiny za teploty místnosti. Potom se k ní přidá 0,5 ml vody, 0,1 g jodu a 0,066 g pyridinu. Směs se pak míchá za teploty místnosti dalších 30 minut. Na konci této doby se tetrahydrofuran odstraní odpařením za sníženého tlaku. Odparek se zředí ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva se promyje nasyceným vodným roztokem 35 hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného v tomto pořadí. Ethylacetát se pak odstraní oddestilováním za sníženého tlaku. Odparek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, eluce směsí cyklohexanu s ethylacetátem v poměru 7:3 (objemové díly). Získá se tak 0,23 gramu (výtěžek 84 %) 3'R-isomeru titulní sloučeniny a 0,24 gramu (výtěžek 88 %) 3'S-isomeru titulní sloučeniny.

40 3'R-sloučenina: Infračervené absorpční spektrum (nujol, $\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3320, 1735, 1650, 1590, 1535, 1490 a 1455.

45 NMR spektrum (CDCl_3 , 270 MHz, δ , ppm): 0,82 až 0,93 (9 H, multiplet), 1,08 až 1,70 (62 protonů, multiplet), 2,10 až 2,22 (2 H, multiplet), 2,27 až 2,35 (2 H, multiplet), 2,38 až 2,44 (2 H, multiplet), 2,50 (1 H, dublet dubletů, $J = 1,1$ Hz a 4,4 Hz), 3,82 až 3,93 (1 H, multiplet), 4,10 až 4,39 (4 H, multiplet), 4,39 až 4,60 (2 H, AB kvartet, $J = 11,0$ Hz), 4,68 (1 H, dublet dubletů, $J = 9,2$ Hz a 18,3 Hz), 5,00 až 5,13 (4 H, multiplet), 5,39 (1 H, dublet dubletů, $J = 9,2$ Hz a 11,6 Hz), 6,22 (1 H, dublet, $J = 8,8$ Hz), 7,09 až 7,39 (20 H, multiplet).

50 3'S-sloučenina: Infračervené absorpční spektrum (kapalný film, $\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3600 až 3200, 1748, 1640, 1540, 1490 a 961.

NMR spektrum (CDCl_3 , 270 MHz, δ , ppm): 0,82 až 0,96 (9 H, multiplet), 1,07 až 1,65 (62 protonů, multiplet), 2,12 až 2,22 (2 H, multiplet), 2,32 až 2,46 (4 H, multiplet), 2,99 (1 H, dublet dubletů, $J = 1,5 \text{ Hz}$ a $4,0 \text{ Hz}$), 3,70 až 3,82 (1 H, multiplet), 4,13 až 4,38 (4 H, multiplet), 4,52 a 4,57 (2 H, dublet, $J = 11,0 \text{ Hz}$), 4,71 (1 H, dublet dubletu, $J = 9,2$ a $18,7 \text{ Hz}$), 4,97 až 5,25 (4 H, multiplet), 5,46 (1 H, dublet dubletů, $J = 9,2$ a $10,6 \text{ Hz}$), 6,86 (1 H, dublet, $J = 8,4 \text{ Hz}$), 7,08 až 7,40 (20 protonů, multiplet).

13h) 6-O-Benzoyloxykarbonyl-2-[(R)-3'-benzyloxytetradekanoylamino]-1,2-dideoxy-4-O-difenylfosforyl-1-fluor-3-O-[(R)-3''-tetradekanoyloxytetradekanoyl]- α -D-glukopyranosid

1,36 gramu (8,44 mmolu) trifluoridu dimethylaminosírného (DAST) se rozpustí ve 30 ml suchého methylenchloridu. K tomuto roztoku se postupně přidá 25 ml roztoku 2,74 g (2,11 mmolu) 2-deoxy-6-O-benzyloxykarbonyl-2-[(R)-3'-benzyloxytetradekanoylamino]-4-O-difenylfosforyl-3-O-[(R)-3''-tetradekanoyl]-D-glukopyranosidu [získaného jak shora popsáno v příkladu 13g)] v suchém methylenchloridu a tato směs se míchá jednu hodinu za chlazení ledem. Na konci této doby se reakční směs vlije do 130 ml ledové vody. Methylenchloridová vrstva se oddělí. Vodná vrstva se extrahuje methylenchloridem. Methylenchloridové vrstvy se promyjí nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Pak se vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým a zahustí se odpařením za sníženého tlaku. Odparek se vyčistí flash-chromatografií na silikagelu, eluce směsí cyklohexanu s ethylacetátem v poměru 8:2 (objemové díly). Získá se tak 1,10 g (výtěžek 40 %) α -fluor-isomeru titulní sloučeniny a 1,14 g (výtěžek 42 %) β -fluor-isomeru titulní sloučeniny, obě látky jako bílé pevné látky.

α -fluorsloučenina: Infračervené absorpční spektrum (nujol, ν_{max} , cm^{-1}): 3380, 1740, 1660 a 1590.

Pro $\text{C}_{75}\text{H}_{111}\text{NO}_{14}\text{FP}$

vypočteno: 69,26 % C, 8,60 % H, 1,08 % N, 1,46 % F, 2,38 % P,
nalezeno: 69,11 % C, 8,62 % H, 1,02 % N, 1,42 % F, 2,35 % P.

β -fluorsloučenina: Infračervené absorpční spektrum (nujol, ν_{max} , cm^{-1}): 3320, 1745, 1662 a 1590.

Pro $\text{C}_{75}\text{H}_{111}\text{NO}_{14}\text{FP}$

vypočteno: 69,26 % C, 8,60 % H, 1,08 % N, 1,46 % F, 2,38 % P,
nalezeno: 69,25 % C, 8,53 % H, 1,07 % N, 1,44 % F, 2,51 % P.

13i) 1,2-Dideoxy-4-O-difenylfosforyl-1-fluor-2-[(R)-3'-hydroxytetradekanoylamino]-3-O-[(R)-3''-tetradekanoyloxytetradekanoyl]- α -D-glukopyranosid

0,4 g glukopyranosyl-fluoridu, který se získá jak shora uvedeno v příkladu 13h), se rozpustí v 6 ml tetrahydrofuranu. K výslednému roztoku se přidá 0,4 g 10% (hmotnostní díly) paladia na uhlí. Ke směsi se přidá 24 ml methanolu a 50 mg kyseliny mravenčí. Směs se pak míchá za teploty místnosti čtyři hodiny pod proudem vodíku. Na konci této doby se paladium na uhlí odstraní z reakční směsi odfiltrováním (celitovým filtrem). Filtrát se vysuší odpařením za sníženého tlaku. Odparek se vyčistí flash-chromatografií na silikagelu, eluce směsí cyklohexanu s ethylacetátem v poměru 6:4 (objemové díly). Získá se tak 0,1 g (výtěžek 30 %) titulní sloučeniny jako prášek.

Infračervené absorpční spektrum (nujol, ν_{max} , cm^{-1}): 3350, 3420, 1732, 1646 a 1590.

13j) 1,2-Dideoxy-1-fluor-2-[(R)-3'-hydroxytetradekanoylamino]-3-O-[(R)-3''-tetradekanoyloxytetradekanoyl]- α -D-glukopyranosyl-4-fosfát

85 mg sloučeniny, která byla získána jak shora popsáno v příkladu 13i), se rozpustí v 5 ml suchého tetrahydrofuranu. K výslednému roztoku se přidá 17 mg oxidu platičitého. Směs se míchá čtyři hodiny v proudu dusíku za teploty místnosti. Reakční směs se pak zahřeje na 45 °C, aby se rozpustily nerozpuštěné podíly a potom se zfiltruje (filtrem Celite). Rozpouštědlo se odstraní oddestilováním za sníženého tlaku. Získá se tak 72 mg (výtěžek 97 %) titulní sloučeniny jako prášek.

10

NMR spektrum (deuteropyridin, 270 MHz, δ , ppm): 0,82 až 0,95 (9 H, multiplet), 1,15 až 1,90 (62 protonů, multiplet), 2,48 (2 H, triplet, $J = 7,3$ Hz), 2,80 až 2,90 (2 H, multiplet), 3,06 až 3,30 (2 H, multiplet), 4,01 až 4,60 (7 H, multiplet), 5,00 až 5,50 (2 H, multiplet), 5,71 (1 H, triplet, $J = 5,9$ Hz), 5,97 (1 H, dublet dubletů, $J = 2,4$ Hz a 52,5 Hz), 6,06 (1 H, triplet, $J = 10,3$ Hz), 9,56 (1 H, dublet, $J = 9,3$ Hz).

15

Infračervené absorpční spektrum (nujol, $\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3250, 1722, 1645 a 1550.

20 Příklad 14

1,2-Dideoxy-1-fluor-2-[(S)-3'-hydroxytetradekanoylamino]-3-O-[(R)-3''-tetradekanoyloxytetradekanoyl]- α -D-glukopyranosyl-4-fosfát

25 14a) 6-O-Benzoyloxykarbonyl-2-[(S)-3'-benzyloxytetradekanoylamino]-1,2-dideoxy-4-O-difenylfosforyl-1-fluor-3-O-[(R)-3''-tetradekanoyloxytetradekanoyl]- α -D-glukopyranosid

1,49 g trifluoridu diethylaminosimého se rozpustí ve třiceti mililitrech methylenchloridu (suchého). K tomuto roztoku se postupně za chlazení ledem přidá 30 ml roztoku 3,0 g (2,31 mmolu) 2-deoxy-6-O-benzyloxykarbonyl-2-[(S)-3'-benzyloxytetradekanoylamino]-4-O-difenylfosforyl-3-O-[(R)-3''-tetradekanoyloxytetradekanoyl]-D-glukopyranosidu [který byl získán jak shora popsáno v příkladu 13 g)] v suchém methylenchloridu. Po ukončení přidávání se směs míchá za chlazení ledem jednu hodinu a pak dalších 30 minut za teploty místnosti. Na konci této doby se reakční směs vlije do 150 ml ledové vody a methylenchloridu a methylenchloridová vrstva se oddělí. Vodná vrstva se extrahuje methylenchloridem, promyje se nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a vysuší se (organická vrstva) nad bezvodým síranem hořečnatým. Směs se pak zahustí odpařením za sníženého tlaku. K odparku se přidá 5 gramů silikagelu (No. 9385, dostupného od firmy Merck) a 100 ml methylenchloridu. Směs se míchá přes noc, aby se α , β -fluor-sloučenina převedla na α -fluor-sloučeninu. Silikagel se pak odstraní odfiltrováním. Methylenchlorid se z filtrátu odstraní odpařením za sníženého tlaku. Odparek se pak přečistí flash-chromatografií na silikagelu, eluce směsí cyklohexanu s ethylacetátem v poměru 85:15 (objemové díly). Získá se tak 2,4 g (výtěžek 80 %) titulní sloučeniny.

35

40

45

Infračervené absorpční spektrum (nujol, $\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3390, 1740, 1650 a 1590.

14b) 1,2-Dideoxy-4-O-difenylfosforyl-1-fluor-2-[(S)-3'-hydroxytetradekanoylamino]-3-O-[(R)-3''-tetradekanoyloxytetradekanoyl]- α -D-glukopyranosid

50

1,82 gramu sloučeniny, která byla získána podle shora popsaného příkladu 14a), se rozpustí ve 12 ml tetrahydrofuranu. K výslednému roztoku se přidá 1,8 g 10% (hmotnostní díly) paladia na uhlí. Ke směsi se pak přidá 45 ml methanolu a 70 mg kyseliny mravenčí. Směs se míchá pět hodin za teploty místnosti v proudu vodíku. Paladium na uhlí se z reakční směsi odstraní

odfiltrováním (filtr Celite). Filtrát se vysuší odpařením za sníženého tlaku. Odparek se vyčistí flash-chromatografií na silikagelu, eluce směsí cyklohexanu s ethylacetátem v poměru 6:4. Získá se tak 0,38 g (výtěžek 25 %) titulní sloučeniny ve formě pevné látky.

- 5 Infračervené absorpční spektrum (nujol, $\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3600 až 3100, 1740, 1720, 1645 a 1590.

Pro $\text{C}_{60}\text{H}_{99}\text{NO}_{12}\text{FP}$

nalezeno: 66,95 % C, 9,27 % H, 1,30 % N, 1,76 % F, 2,88 % P,

nalezeno: 67,04 % C, 8,98 % H, 1,37 % N, 1,59 % F, 3,06 % P.

10

14c) 1,2-Dideoxy-1-fluor-2-[(S)-3'-hydroxytetradekanoylamino]-3-O-[(R)-3''-tetradekanoyloxytetradekanoyl]- α -D-glukopyranosyl-4-fosfát

- 80 mg sloučeniny, která byla získána jak shora popsáno v příkladu 14b), se rozpustí ve třech mililitrech tetrahydrofuranu. K výslednému roztoku se přidá 16 mg oxidu platičitého. Směs se míchá čtyři hodiny za teploty místnosti v proudu vodíku. Reakční směs se zahřeje na teplotu 45 °C, aby se rozpustily nerozpuštěné části. Potom se reakční směs zfiltruje filtrem (Celite). Rozpouštědlo se z filtrátu odstraní odpařením za sníženého tlaku. Získá se tak 60 mg (výtěžek 87 %) titulní sloučeniny jako pevné látky.

20

NMR spektrum (deuteropyridin, 270 MHz, δ , ppm): 0,80 až 0,97 (9 H, multiplet), 1,10 až 1,90 (62 protonů, multiplet), 2,46 (2 H, triplet, $J = 7,3$ Hz), 2,82 (2 H, dublet, $J = 5,9$ Hz), 3,04 až 3,25 (2 H, multiplet), 3,60 až 3,70 (1 H, multiplet), 3,80 až 4,55 (6 H, multiplet), 5,65 až 7,77 (1 H, multiplet), 6,00 až 6,10 (1 H, multiplet), 6,10 (1 H, dublet dubletů, $J = 2,9$ Hz a 53,7 Hz), 9,47 (1 H, dublet, $J = 9,3$ Hz).

25

Infračervené absorpční spektrum (nujol, $\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3550, 3300, 1730 a 1650.

- 30 Příklad 15

2,6-Dideoxy-6-fluor-2-[(R)-3'-hydroxytetradekanoylamino]-3-O-[(R)-3''-tetradekanoyloxytetradekanoyl]-D-glukopyranosyl-4-fosfát

- 35 15a) Allyl-2-[(R)-3'-benzyloxytetradekanoylamino]-2'-deoxy-6-O-terc.butyltrimethylsilyl-3-O-[(R)-3''-tetradekanoyloxytetradekanoyl]- α -D-glukopyranosid

- 0,49 g (0,5 mmolu) allyl-2-[(R)-3'-benzyloxytetradekanoylamino]-2'-deoxy-3-O-[(R)-3''-tetradekanoyloxytetradekanoyl]- α -D-glukopyranosid [připravený jak shora popsáno v příkladu 13d), se rozpustí v 10 ml suchého methylenchloridu. K výsledné směsi se přidá 0,15 g (1,25 mmolu) 4-dimethylaminopyridinu a 0,11 g (0,75 mmolu) terc.butyltrimethylsilyl-chloridu. Směs se pak míchá čtyři hodiny za teploty místnosti. Methylenchlorid se odstraní odpařením za sníženého tlaku. Odparek se zředí ethylacetátem, promyje se nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného v tomto pořadí, načež se vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým. Směs se pak zahustí odpařením za sníženého tlaku. Odparek se vyčistí flash-chromatografií na silikagelu, eluce směsí cyklohexanu s ethylacetátem v poměru 85:15 (objemové díly). Získá se tak 0,53 g (výtěžek 97 %) titulní sloučeniny jako bezbarvý olej.

- 50 NMR spektrum (CDCl_3 , 270 MHz, δ , ppm): 0,08 (6 H, multiplet), 0,82 až 0,94 (18 H, multiplet), 1,16 až 1,67 (62 protonů, multiplet), 2,28 (2 H, triplet, $J = 7,6$ Hz), 2,35 (2 H, dublet, $J = 5,9$ Hz), 2,42 až 2,63 (2 H, multiplet), 3,30 (1 H, široký singlet), 3,60 až 4,10 (7 H, multiplet), 4,18 až 4,30 (1 H, multiplet), 4,49 a 4,54 (2 H, AB kvartet, $J = 12,0$ Hz), 4,77 (1 H, dublet, $J = 3,9$ Hz),

5,04 až 5,22 (4 H, multiplet), 5,65 až 5,82 (1 H, multiplet), 6,27 (1 H, dublet, $J = 9,3$ Hz), 7,22 až 7,35 (5 H, multiplet).

Infračervené absorpční spektrum (nujol, $\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3550 až 3150, 1730 a 1650.

15b) Allyl-2-[(R)-3'-benzyloxytetradekanoylamino]-2-deoxy-4-O-difenylfosforyl-6-O-terc.butylldimethylsilyl-3-O-[(R)-3''-tetradekanoyloxytetradekanoyl]- α -D-glukopyranosid

10 100 mg (0,09 mmolu) sloučeniny, která se získá jak shora popsáno v příkladu 15a), a 34 mg (0,27 mmolu) 4-dimethylaminopyridinu se rozpustí ve 2 ml suchého methylenchloridu. K výslednému roztoku se přidá 1 ml roztoku 70 mg (0,27 mmolu) difenylesteru kyseliny chlorfosforečné v suchém methylenchloridu po částech. Směs se pak míchá jednu hodinu za teploty místnosti. Methylenchlorid se odstraní odpařením za sníženého tlaku. Odparek se zředí ethylacetátem a promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného v tomto pořadí. Směs se pak vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým a zahustí odpařením za sníženého tlaku. Odparek se přečistí flash-chromatografií na silikagelu, eluce směsí cyklohexanu s ethylacetátem v poměru 9:1 (objemové díly). Získá se tak 110 mg (výtěžek 94 %) titulní sloučeniny jako bezbarvý olej.

20 NMR spektrum (CDCl_3 , 270 MHz, δ , ppm): 0,013 (6 H, singlet), 0,82 až 0,95 (18 protonů, multiplet), 1,10 až 2,66 (62 protonů, multiplet), 2,14 (2 H, triplet, $J = 6,3$ Hz až 8,3 Hz), 2,35 (2 H, dublet, $J = 5,9$ Hz), 2,44 (2 H, dublet, $J = 6,8$ Hz), 3,65 až 4,12 (7 H, multiplet), 4,23 až 4,35 (1 H, multiplet), 4,53 a 4,57 (2 H, AB kvartet, $J = 11,5$ Hz), 4,67 (1 H, dublet dubletů, $J = 9,3$ Hz a 18,6 Hz), 4,80 (1 H, dublet, $J = 3,4$ Hz), 5,05 až 5,25 (3 H, multiplet), 5,43 (1 H, dublet dubletů, $J = 9,3$ Hz a 10,7 Hz), 5,67 až 5,85 (1 H, multiplet), 6,23 (1 H, dublet, $J = 9,3$ Hz), 7,12 až 7,40 (15 protonů, multiplet).

Infračervené absorpční spektrum (kapalný film, $\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3350, 1740, 1675 a 1590.

30 15c) Allyl-2-[(R)-3'-benzyloxytetradekanoylamino]-2-deoxy-4-O-difenylfosforyl-3-O-[(R)-3''-tetradekanoyloxytetradekanoyl]- α -D-glukopyranosid

35 100 mg sloučeniny, která byla získána jak shora popsáno v příkladu 15b), se rozpustí ve dvou mililitrech tetrahydrofuranu. K výslednému roztoku se přidají 0,4 ml 3N vodné kyseliny chlorovodíkové. Směs se pak míchá tři hodiny za teploty místnosti. Na konci této doby se tetrahydrofuran odstraní odpařením za sníženého tlaku. Odparek se rozpustí v ethylacetátu. Organický roztok se promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného v tomto pořadí. Směs se pak vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým a zahustí odpařením za sníženého tlaku. Odparek se vyčistí flash-chromatografií na silikagelu, eluce směsí cyklohexanu s ethylacetátem v poměru 7:3 (objemové díly). Získá se tak 90 mg (výtěžek 95 %) titulní sloučeniny ve formě pevné látky.

Infračervené absorpční spektrum (nujol, $\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3470, 3330, 1735, 1720, 1650 a 1590.

45 Pro $\text{C}_{70}\text{H}_{110}\text{O}_{13}\text{NP}$

vypočteno: 69,80 % C, 9,20 % H, 1,16 % N, 2,57 % P,

nalezeno: 70,07 % C, 9,20 % H, 1,21 % N, 2,30 % P.

15d) Allyl-2-[(R)-3'-benzyloxytetradekanoylamino]-2,6-dideoxy-4-O-difenylfosforyl-6-fluor-3-O-[(R)-3''-tetradekanoyloxytetradekanoyl]- α -D-glukopyranosid

0,7 ml roztoku 70 mg (0,06 mmolu) sloučeniny, která byla získána podle shora uvedeného příkladu 15c), v suchém methylenchloridu se postupně přidá k 0,8 ml roztoku 40 mg (0,23 mmolu) trifluoridu diethylaminosírného v suchém methylenchloridu za chlazení ledem. Směs se míchá za chlazení ledem tři hodiny. Na konci této doby se směs míchá dalších třicet minut za teploty místnosti. Reakční směs se potom vlije do 40 ml ledové vody. Methylenchloridová vrstva se oddělí. Vodná vrstva se extrahuje methylenchloridem, promyje se nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a vysuší se nad bezvodým síranem hořečnatým. Směs se pak zahustí odpařením za sníženého tlaku. Odparek se vyčistí flash-chromatografií na silikagelu, eluce směsí cyklohexanu s ethylacetátem v poměru 8:2 (objemové díly). Získá se tak 60 mg (výtěžek 87 %) titulní sloučeniny jako pevné látky.

NMR spektrum (CDCl_3 , 270 MHz, δ , ppm): 0,88 (9 H, triplet, $J = 7,3$ až $7,8$ Hz), 1,10 až 1,65 (62 protonů, multiplet), 2,15 (2 H, triplet, $J = 7,6$ Hz), 2,34 (2 H, dublet, $J = 5,9$ Hz), 2,42 (2 H, dublet, $J = 6,3$ Hz), 3,70 až 4,07 (4 H, multiplet), 4,27 až 4,55 (3 H, multiplet), 4,49 a 4,55 (2 H, AB kvartet, $J = 11,5$ Hz), 4,69 (1 H, dublet dubletů, $J = 9,3$ Hz a $19,0$ Hz), 4,84 (1 H, dublet, $J = 3,9$ Hz), 5,03 až 5,24 (3 H, multiplet), 5,43 (1 H, dublet dubletů, $J = 9,3$ Hz a $10,7$ Hz), 5,63 až 5,80 (1 H, multiplet), 6,25 (1 H, dublet, $J = 8,8$ Hz), 7,12 až 7,38 (15 protonů, multiplet).

Infračervené absorpční spektrum (nujol, ν_{max} , cm^{-1}): 3330, 1740, 1730, 1660 a 1600.

15e) 2-[(R)-3'-Benzyloxytetradekanoylamino]-2,6-dideoxy-4-O-difenylfosforyl-6-fluor-3-O-[(R)-3''-tetradekanoyloxytetradekanoyl]-D-glukopyranosa

K roztoku 460 mg (0,37 mmolů) sloučeniny, která byla připravena jak shora uvedeno v příkladu 15d), v suchém tetrahydrofuranu se přidá 16 mg (0,019 mmolu) bis(methyldifenylfosfin)cyklo-oktadien-iridium(I)-hexafluorfosforečnanu. Iridiový komplex se aktivuje vodíkem. Směs se pak míchá tři hodiny v proudu dusíku. Na konci této doby se k reakční směsi přidá 0,19 g (0,74 mmolu) jodu, 1 ml vody a 0,12 g (1,48 mmolu) pyridinu. Výsledná směs se míchá za teploty místnosti třicet minut. Směs se pak zahustí odpařením za sníženého tlaku. Odparek se rozpustí v 80 ml ethylacetátu, promyje se 5% (hmotnostní díly k objemovým dílům) vodným roztokem thiosíranu sodného, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného v tomto pořadí. Směs se pak vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se odstraní odpařením za sníženého tlaku. Výsledný odparek se vyčistí flash-chromatografií na silikagelu, eluce směsí cyklohexanu s ethylacetátem v poměru 75:25 (objemové díly). Získá se tak 370 mg (výtěžek 85 %) titulní sloučeniny jako světle žlutá pevná látka.

NMR spektrum (CDCl_3 , 270 MHz, δ , ppm): 1,07 až 1,72 (62 protonů, multiplet), 2,15 (2 H, triplet, $J = 7,6$ Hz), 2,25 až 2,45 (5 H, multiplet), 3,82 až 4,25 (3 H, multiplet), 4,39 a 4,62 (2 H, AK kvartet, $J = 11,2$ Hz), 4,42 (2 H, dublet dubletů, $J = 2,4$ Hz a $46,9$ Hz), 4,67 (1 H, dublet dubletů, $J = 9,3$ Hz a $19,1$ Hz), 5,04 (1 H, dublet, $J = 3,4$ Hz), 5,04 až 5,15 (1 H, multiplet), 5,41 (1 H, dublet dubletů, $J = 9,3$ Hz a $10,7$ Hz), 6,22 (1 H, dublet, $J = 8,8$ Hz), 7,12 až 7,40 (15 H, multiplet).

Infračervené absorpční spektrum (nujol, ν_{max} , cm^{-1}): 3400, 1740, 1720, 1865 a 1590.

15f) 2,6-Dideoxy-4-O-difenylfosforyl-6-fluor-2-[(R)-3'-hydroxytetradekanoylamino]-3-O-[(R)-3''-tetradekanoyloxytetradekanoyl]-D-glukopyranosa

370 mg sloučeniny, která se připraví podle způsobu shora popsaného v příkladu 15a), se rozpustí ve čtyřech ml tetrahydrofuranu. K výslednému roztoku se přidá 0,37 g 10% (hmotnostní díly) paladia na uhlí. Ke směsi se přidá 24 ml methanolu a dvě kapičky kyseliny mravenčí. Směs se míchá tři hodiny v proudu dusíku za zahřívání na teplotu 35 °C. Reakční směs se pak zředí tetrahydrofuranem. Paladium na uhlí se odstraní z reakční směsi odfiltrováním (na filtru Celite). Filtrát se vysuší odpařením za sníženého tlaku. Odparek se vyčistí flash-chromatografií na silikagelu, eluce směsí cyklohexanu s ethylacetátem v poměru 65:35 (objemové díly). Získá se tak 220 mg (výtěžek 65 %) titulní sloučeniny jako pevné látky.

Infračervené absorpční spektrum (nujol, $\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3450 až 3200, 1740, 1642 a 1595.

15 Pro $\text{C}_{60}\text{H}_{99}\text{NO}_{12}\text{FP}$

vypočteno: 66,95 % C, 9,27 % H, 1,30 % N, 1,76 % F, 2,88 % P,

nalezeno: 67,00 % C, 9,01 % H, 1,39 % N, 1,73 % F, 2,88 % P.

15g) 2,6-Dideoxy-6-fluor-2-[(R)-3'-hydroxytetradekanoylamino]-3-O-[(R)-3''-tetradekanoyloxytetradekanoyl]-D-glukopyranosyl-4-fosfát

0,135 g sloučeniny, která se získá jak shora popsáno v příkladu 15f), se rozpustí v 8 ml suchého tetrahydrofuranu. K výslednému roztoku se přidá 27 mg oxidu platičitého. Směs se míchá za teploty místnosti jednu hodinu v proudu vodíku. Reakční směs se pak zředí tetrahydrofuranem, aby se nerozpustné složky rozpustily a platina se odstraní odfiltrováním. Filtrát se vysuší odpařením za sníženého tlaku. Získá se tak 107 mg (výtěžek 92 %) titulní sloučeniny jako prášku.

NMR spektrum (deuteropyridin, 270 MHz, δ , ppm): 0,80 až 0,98 (9 H, multiplet), 1,12 až 1,95 (62 protonů, multiplet), 2,47 (2 H, triplet, $J = 7,3$ Hz), 2,77 až 2,92 (2 H, multiplet), 2,97 až 3,36 (2 H, multiplet), 3,62 až 3,70 (1 H, multiplet), 4,45 až 5,80 (7 H, multiplet), 6,24 (1 H, dublet dubletů, $J = 8,8$ Hz a 10,7 Hz), 8,88 (1 H, dublet, $J = 9,8$ Hz).

Infračervené absorpční spektrum (nujol, $\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3600 až 3200, 1730, 1640 a 1380.

35 Pro $\text{C}_{48}\text{H}_{91}\text{NO}_{12}\text{FP}$

vypočteno: 62,38 % C, 9,92 % H, 1,52 % N, 2,06 % F, 3,35 % P,

nalezeno: 61,56 % C, 9,75 % H, 1,50 % N, 1,9 % F, 3,09 % P.

40

Příklad 16

2,6-Dideoxy-6-fluor-2-[(S)-3'-hydroxytetradekanoylamino]-3-O-[(R)-3''-tetradekanoyloxytetradekanoyl]-D-glukopyranosyl-4-fosfát

45

16a) Allyl-2-[(S)-3'-benzyloxytetradekanoylamino]-2-deoxy-6-O-terc.butyl dimethylsilyl-3-O-[(R)-3''-tetradekanoyloxytetradekanoyl]- α -D-glukopyranosid

0,5 g (0,51 mmol) allyl-2-[(S)-3'-benzyloxytetradekanoylamino]-2-deoxy-3-O-[(R)-3''-tetradekanoyloxytetradekanoyl]- α -D-glukopyranosidu [připraveného jak shora popsáno v příkladu 13d)] se rozpustí v deseti mililitrech suchého methylenchloridu. K výslednému roztoku se přidá 0,16 g (1,29 mmol) 4-dimethylaminopyridinu (DMAP) a 0,12 g (0,78 mmol) terc.butyl dimethylsilyl-chloridu. Směs se pak míchá čtyři hodiny za teploty místnosti. Na konci

této doby se methylenchlorid odstraní odpařením za sníženého tlaku a odparek se zředí ethylacetátem. Směs se promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného v tomto pořadí. Potom se vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odstraní odpařením za sníženého tlaku. Odparek se vyčistí flash-chromatografií na silikagelu, eluce směsí cyklohexanu s ethylacetátem v poměru 9:1 (objemové díly). Získá se tak 0,56 g (výtěžek 99 %) titulní sloučeniny jako bezbarvý olej.

Infračervené absorpční spektrum (kapalný film, $\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3600 až 3150, 1730 a 1650.

10 Pro $\text{C}_{64}\text{H}_{115}\text{NO}_{10}\text{Si}$
 vypočteno: 70,74 % C, 10,67 % H, 1,29 % N,
 nalezeno: 70,93 % C, 10,40 % H, 1,24 % N.

15 16b) Allyl-2-[(S)-3'-benzyloxytetradekanoylamino]-2-deoxy-4-O-difenylfosforyl-6-O-
 terc.butylidimethylsilyl-3-O-[(R)-3''-tetradekanoyloxytetradekanoyl]- α -D-gluko-
 pyranosid

0,56 g (0,51 mmolu) sloučeniny, která se připraví jak shora popsáno v příkladu 16a), a 0,19 g (1,54 mmolu) 4-dimethylaminopyridinu se rozpustí ve 12 ml suchého methylenchloridu. K tomuto roztoku se přidají 4 ml roztoku difenylesteru kyseliny fosforečné v suchém methylenchloridu po částech. Směs se pak míchá čtyři hodiny za teploty místnosti. Na konci této doby se methylenchlorid odstraní odpařením za sníženého tlaku. Odparek se zředí ethylacetátem. Směs se pak promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného v tomto pořadí, načež se vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se pak odstraní odpařením za sníženého tlaku. Výsledný odparek se vyčistí flash-chromatografií na silikagelu, eluce směsí cyklohexanu s ethylacetátem v poměru 9:1 (objemové díly). Získá se tak 0,63 g (výtěžek 93 %) titulní sloučeniny jako bezbarvý olej.

Infračervené absorpční spektrum (kapalný film, $\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3350, 1735, 1670 a 1590.

30 Pro $\text{C}_{76}\text{H}_{124}\text{NO}_{13}\text{PSi}$
 vypočteno: 69,21 % C, 9,48 % H, 1,06 % N, 2,35 % P,
 nalezeno: 69,37 % C, 9,22 % H, 1,05 % N, 2,29 % P.

35 16c) Allyl-2-[(S)-3'-benzyloxytetradekanoylamino]-2-deoxy-4-O-difenylfosforyl-3-O-[(R)-
 3''-tetradekanoyloxytetradekanoyl]- α -D-glukopyranosid

0,56 g (0,42 mmolu) sloučeniny, která se získá podle shora uvedeného příkladu 16b), se rozpustí v 10 ml tetrahydrofuranu. K výslednému roztoku se přidají dva mililitry 3N vodné kyseliny chlorovodíkové. Směs se pak míchá čtyři hodiny za teploty místnosti. Na konci této doby se tetrahydrofuran odstraní odpařením za sníženého tlaku a odparek se rozpustí v ethylacetátu. Směs se pak promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného v tomto pořadí, načež se vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se odstraní odpařením za sníženého tlaku. Odparek se vyčistí flash-chromatografií na silikagelu, eluce směsí cyklohexanu s ethylacetátem v poměru 7:3 (objemové díly). Získá se tak 0,45 g (výtěžek 89 %) titulní sloučeniny jako prášku.

Infračervené absorpční spektrum (nujol, $\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3450, 3320, 1730, 1650 a 1585.

50 Pro $\text{C}_{70}\text{H}_{110}\text{NO}_{13}\text{P}$
 vypočteno: 69,80 % C, 9,20 % H, 1,16 % N, 2,57 % P,
 nalezeno: 70,07 % C, 9,13 % H, 1,16 % N, 2,53 % P.

16d) Allyl-2-[(S)-3'-benzyloxytetradekanoylamino]-2,6-dideoxy-4-O-difenylfosforyl-6-fluor-3-O-[(R)-3''-tetradekanoyloxytetradekanoyl]- α -D-glukopyranosid

4 ml roztoku 0,39 g (0,32 mmolů) sloučeniny, která byla získána podle shora popsaného příkladu 16c), v suchém methylenchloridu se postupně přidávají ke 4 ml roztoku 0,21 g (1,3 mmolů) trifluoridu dimethylaminosírného v suchém methylenchloridu za chlazení. Směs se míchá tři hodiny za chlazení ledem, potom se míchá dalších třicet minut za teploty místnosti. Na konci této doby se reakční směs vlije do 40 ml ledové vody. Methylenchloridová vrstva se oddělí. Vodná vrstva se extrahuje methylenchloridem, methylenchloridové vrstvy se spojí, promyjí nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým. Směs se pak zahustí odpařením za sníženého tlaku. Odparek se vyčistí flash-chromatografií na silikagelu, eluce směsí cyklohexanu s ethylacetátem v poměru 8:2 (objemové díly). Získá se tak 0,36 g (výtěžek 91 %) titulní sloučeniny jako prášek.

15 Infračervené absorpční spektrum (kapalný film, $\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3350, 1740, 1675 a 1590.

Pro $\text{C}_{70}\text{H}_{109}\text{O}_{12}\text{NPF}$

vypočteno: 69,68 % C, 9,11 % H, 1,16 % N, 1,57 % P, 2,57 % F,

nalezeno: 69,88 % C, 9,09 % H, 1,19 % N, 1,60 % P, 2,58 % F.

20

16e) 2-[(S)-3'-Benzyloxytetradekanoylamino]-2,6-dideoxy-4-O-difenylfosforyl-6-fluor-3-O-[(R)-3''-tetradekanoyloxytetradekanoyl]-D-glukopyranosa

3,6 mg (0,004 mmolů) bis(methyldifenylfosfin)cyklooktadien-iridium(I)-hexafluorfosforečnanu se přidá k 2 ml roztoku 100 mg (0,08 mmolů) sloučeniny, která se získá jak shora popsáno v příkladu 16d), v suchém tetrahydrofuranu. Iridiový komplex se aktivuje vodíkem. Směs se pak míchá tři hodiny za teploty místnosti v proudu dusíku. K reakční směsi se přidá 40 mg (0,17 mmolů) jodu, 0,2 ml vody a 30 mg (0,33 mmolů) pyridinu. Výsledná směs se míchá třicet minut za teploty místnosti. Směs se pak zahustí odpařením za sníženého tlaku. Odparek se rozpustí ve 20 ml ethylacetátu. Výsledný roztok se promyje 5% vodným roztokem thiosíranu sodného, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného v tomto pořadí, načež se vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se pak odstraní odpařením za sníženého tlaku. Výsledný odparek se vyčistí flash-chromatografií na silikagelu, eluce směsí cyklohexanu a ethylacetátu v poměru 3:1 (objemové díly). Získá se tak 90 mg (výtěžek 90 %) titulní sloučeniny jako světlý žlutý prášek.

35

Infračervené absorpční spektrum (nujol, $\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3400, 1735, 1720, 1665 a 1590.

Pro $\text{C}_{67}\text{H}_{105}\text{NO}_{12}\text{PF}$

40 vypočteno: 68,98 % C, 9,07 % H, 1,20 % N, 1,63 % F, 2,66 % P,

nalezeno: 69,04 % C, 9,16 % H, 1,12 % N, 1,60 % F, 2,53 % P.

16f) 2,6-Dideoxy-4-O-difenylfosforyl-6-fluor-2-[(S)-3'-hydroxytetradekanoylamino]-3-O-[(R)-3''-tetradekanoyloxytetradekanoyl]-D-glukopyranosa

45

0,20 g sloučeniny, která byla získána podle shora uvedeného příkladu 16e), se rozpustí ve dvou mililitrech tetrahydrofuranu. K výslednému roztoku se přidají 0,2 g 10% (hmotnostní díly) paladia na uhlí. Ke směsi se přidá 12 ml methanolu a jedna kapka kyseliny mravenčí. Směs se pak míchá pět hodin pod proudem vodíku za zahřívání na teplotu 35 °C. Na konci této doby se reakční směs zředí tetrahydrofuranem. Paladium na uhlí se odstraní odfiltrováním (přes filtr celite). Filtrát se vysuší odpařením za sníženého tlaku. Odparek se vyčistí flash-chromatografií na silikagelu, eluce směsí cyklohexanu s ethylacetátem v poměru 7:3 (objemové díly). Získá se tak 0,15 g (výtěžek 81 %) titulní sloučeniny jako pevná látka.

50

Infračervené absorpční spektrum (nujol, $\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3600 až 3100, 1730, 1660 a 1590.

Pro $\text{C}_{60}\text{H}_{99}\text{NO}_{12}\text{PF}$

5 vypočteno: 66,95 % C, 9,27 % H, 1,30 % N, 1,76 % F, 2,88 % P,
nalezeno: 67,03 % C, 9,22 % H, 1,38 % N, 1,71 % F, 2,70 % P.

16g) 2,6-Dideoxy-6-fluor-2-[(S)-3'-hydroxytetradekanoylamino]-3-O-[(R)-3''-tetradeka-
noyloxytetradekanoyl]-D-glukopyranosyl-4-fosfát

10

72 mg sloučeniny, která byla získána jak shora popsáno v příkladu 16f), se rozpustí ve čtyřech ml suchého tetrahydrofuranu. K výslednému roztoku se přidá 15 mg oxidu platičitého. Směs se míchá za teploty místnosti třicet minut pod proudem vodíku. Reakční směs se pak zředí tetrahydrofuranem. Směs se zahřeje na 45 °C, aby se rozpustily ty látky, které svojí konzistencí
15 připomínají agar. Následuje odfiltrování platiny a vysušení filtrátu odpařením za sníženého tlaku. Získá se tak 62 mg titulní sloučeniny ve kvantitativním výtěžku.

20

NMR spektrum (deuteropyridin, 270 MHz, δ , ppm): 0,80 až 0,97 (9 H, multiplet), 1,10 až 1,90 (62 protonů, multiplet), 2,45 (2 H, triplet, $J = 7,3$ Hz), 2,84 (2 H, dublet, $J = 5,9$ Hz), 3,11 (1 H, dublet dubletů, $J = 6,4$ a 16,3 Hz), 3,27 (1 H, dublet dubletů, $J = 6,4$ Hz a 16,3 Hz), 3,62 až 3,70 (1 H, multiplet), 4,38 až 5,50 (7 H, multiplet), 6,25 (1 H, dublet dubletů, $J = 9,3$ Hz a 10,9 Hz).

Infračervené absorpční spektrum (nujol, $\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3600 až 3200, 1730, 1700, 1650.

25

Příklad 17

2-Deoxy-2-[(3'R)-3'-hydroxytetradekanoylamino]-3-O-[(3''R)-3''-(2,2-difluortetradeka-
noyloxy)tetradekanoyl]-D-glukopyranosyl-4-fosfát

30

17a) Allyl-2-deoxy-2-[(3'R)-3'-benzyloxytetradekanoylamino]-3-O-[(3''R)-3''-(2,2-
difluortetradekanoyloxy)tetradekanoyl]-4,6-O-isopropyliden- β -D-glukopyranosid

35

4,1 g (7,12 mmol) allyl-2-deoxy-2-[(3'R)-3'-benzyloxytetradekanoylamino]-4,6-O-isopro-
pyliden- β -D-glukopyranosidu [přípraveného jak shora popsáno v příkladu 1e)] se rozpustí ve
100 ml diethyletheru. K výslednému roztoku se přidá 4,54 g (9,26 mmol) (3R)-3-(2',2'-
difluortetradekanoyloxy)tetradekanové kyseliny a 1,9 g (9,26 mmol) N,N'-dicyklohexylkar-
bodiimidu a 0,087 g (0,712 mmol) 4-dimethylaminopyridinu. Výsledná směs se míchá jednu
hodinu za teploty místnosti. Rozpouštědlo se pak odstraní odpařením za sníženého tlaku. Ke
40 směsi se přidá ethylacetát. Výsledná sraženina se odfiltruje. Ethylacetátová vrstva se promyje
nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem
chloridu sodného v tomto pořadí. Potom se vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým.
Ethylacetát se pak odstraní odpařením za sníženého tlaku. Výsledný odparek se vyčistí chroma-
tografií na koloně silikagelu, eluce směsí cyklohexanu s ethylacetátem v poměru 5:1. Získá se tak
45 5,5 g (výtěžek 74 %) titulní sloučeniny.

50

NMR spektrum (CDCl_3 , 270 MHz, δ , ppm): 0,88 (9 H, triplet, $J = 6,6$ Hz), 1,16 až 1,72 (66
protonů, multiplet) včetně 1,36 (3 H, singlet) a 1,45 (3 H, singlet), 1,93 až 2,08 (2 H, multiplet),
2,32 až 2,45 (2 H, multiplet), 2,55 (1 H, dublet dubletů, $J = 5,9$ Hz a 16,1 Hz), 2,69 (1 H, dublet
dubletů, $J = 7,3$ Hz a 16,1 Hz), 3,18 až 3,28 (1 H, multiplet), 3,64 až 3,82 (4 H, multiplet), 3,85
až 3,99 (3 H, multiplet), 4,18 až 4,17 (1 H, multiplet), 4,34 (1 H, dublet, $J = 8,1$ Hz), 4,47 (1 H,
dublet, $J = 11,7$ Hz), 4,59 (1 H, dublet, $J = 11,7$), 5,05 až 5,36 (3 H, multiplet), 5,71 až 5,83 (1 H,
multiplet), 6,33 (1 H, dublet, $J = 9,5$ Hz), 7,23 až 7,41 (5 H, multiplet).

Infračervené absorpční spektrum (CHCl_3 , ν_{max} , cm^{-1}): 1765 a 1675.

Hmotové spektrum (m/z): 1048 ($M^+ + 1$), 1032, 1006, 941, 822, 806, 780, 742, 715, 677, 657,
5 634, 596, 558, 516, 502, 472, 388, 361, 334, 318, 276, 250, 209, 151, 101, 91, 55 a 41.

Pro $\text{C}_{61}\text{H}_{103}\text{F}_2\text{NO}_{10}$ (molekulová hmotnost 1048,5)

vypočteno: 69,88 % C, 9,90 % H, 1,34 % N, 3,62 % F,

nalezeno: 70,04 % C, 9,74 % H, 1,45 % N, 3,55 % F.

10

17b) Allyl-2-deoxy-2-[(3'R)-3'-benzyloxytetradekanoylamino]-3-O-[(3''R)-3''-(2,2-difluortetradekanoyloxy)tetradekanoyl]- β -D-glukopyranosid

15

4,8 g (4,58 mmolu) sloučeniny, která se získá podle shora uvedeného příkladu 17a), se suspenduje ve 200 ml 90% vodné kyseliny octové. Výsledná suspenze se pak míchá dvě hodiny při teplotě 50 °C. Na konci této doby se odstraní kyselina octová odpařením za sníženého tlaku. Odparek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, eluce směsí cyklohexanu s ethylacetátem v poměru 1:1 (objemové díly). Získá se tak 3,1 g (výtěžek 67 %) titulní sloučeniny.

20

NMR spektrum (CDCl_3 , 270 MHz, δ , ppm): 0,82 až 0,95 (9 H, multiplet), 1,15 až 1,77 (60 protonů, multiplet), 1,91 až 2,12 (3 H, multiplet), 2,31 až 2,48 (2 H, multiplet), 2,55 (1 H, dublet dubletů, $J = 4,4$ Hz a 16,1 Hz), 2,68 (1 H, dublet dubletů, $J = 3,8$ Hz a 16,1 Hz), 2,73 (1 H, dublet, $J = 4,4$ Hz), 3,29 až 3,38 (1 H, multiplet), 3,66 (1 H, dublovaný dublet dubletů, $J = 4,4$ Hz, 9,3 Hz a 9,3 Hz), 3,70 až 4,00 (5 H, multiplet), 4,18 až 4,28 (1 H, multiplet), 4,35 (1 H, dublet, $J = 8,3$ Hz), 4,47 (1 H, dublet, $J = 11,7$ Hz), 4,60 (1 H, dublet, $J = 11,7$ Hz), 4,97 až 5,33 (4 H, multiplet), 5,71 až 5,88 (1 H, multiplet), 6,34 (1 H, dublet, $J = 8,8$ Hz), 7,28 až 7,41 (5 H, multiplet).

25

Infračervené absorpční spektrum (CHCl_3 , ν_{max} , cm^{-1}): 1760 a 1673.

30

Pro $\text{C}_{58}\text{H}_{99}\text{F}_2\text{NO}_{10}$ (molekulová hmotnost 1008,4)

vypočteno: 69,08 % C, 9,90 % H, 1,39 % N, 3,77 % F,

nalezeno: 69,17 % C, 9,85 % H, 1,38 % N, 3,62 % F.

35

17c) Allyl-2-deoxy-2-[(3'R)-3'-benzyloxytetradekanoylamino]-3-O-[(3''R)-3''-(2,2-difluortetradekanoyloxy)tetradekanoyl]-6-O-benzyloxymethyl- β -D-glukopyranosid

40

2,5 gramu (2,48 mmolu) sloučeniny, která se získá jak shora popsáno v příkladu 17b), se rozpustí v 50 ml methylenchloridu. K tomuto roztoku se přidá 500 mg (3,22 mmolu) benzyl-chlor-methyl-etheru. Potom se přidá 374 mg (3,22 mmolu) tetramethylmočoviny. Směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odstraní odpařením za sníženého tlaku. Výsledný odparek se rozpustí v ethylacetátu. Ethylacetátová vrstva se promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného v tomto pořadí. Potom se vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým. Ethylacetátová vrstva se odstraní odpařením za sníženého tlaku. Odparek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, eluce směsí cyklohexanu s ethylacetátem v poměru 3:1 (objemové díly). Získá se tak 1,65 g (výtěžek 59 %) titulní sloučeniny a 0,95 g výchozího materiálu.

45

50

NMR spektrum (CDCl_3 , 270 MHz, δ , ppm): 0,84 až 0,94 (9 H, multiplet), 1,16 až 1,75 (60 protonů, multiplet), 1,91 až 2,11 (2 H, multiplet), 2,32 až 2,46 (2 H, multiplet), 2,51 až 2,73 (3 H, multiplet), 3,35 až 3,46 (1 H, multiplet), 3,60 až 3,99 (6 H, multiplet), 4,18 až 4,30 (1 H, multiplet), 4,34 (1 H, dublet, $J = 8,3$ Hz), 4,44 až 4,66 (4 H, multiplet), 4,79 (2 H, singlet), 4,98

až 5,38 (4 H, multiplet), 5,69 až 5,87 (1 H, multiplet), 6,89 (1 H, dublet, $J = 8,8$ Hz), 7,23 až 7,43 (10 H, multiplet);

Infračervené absorpční spektrum (CHCl_3 , ν_{max} , cm^{-1}): 1760 a 1675.

5

Pro $\text{C}_{66}\text{H}_{107}\text{F}_2\text{NO}_{11}$ (molekulová hmotnost 1128,6)

vypočteno: 70,24 % C, 9,56 % H, 1,24 % N, 3,37 % F,

nalezeno: 70,03 % C, 9,49 % H, 1,29 % N, 3,38 % F.

10

17d) Allyl-2-deoxy-2-[(3'R)-3'-benzyloxytetradekanoylamino]-3-O-[(3''R)-3''-(2,2-difluortetradekanoyloxy)tetradekanoyl]-4-O-difenylfosforyl-6-O-benzyloxymethyl- β -D-glukopyranosid

15

610 mg (0,54 mmolu) sloučeniny, která byla získána způsobem shora popsáným v příkladu 17c), se rozpustí ve 20 ml methylenchloridu. K tomuto roztoku se přidá 100 mg (0,59 mmolu) difenylesteru kyseliny chlorfosforečné a 33 mg (0,27 mmolu) 4-dimethylaminopyridinu. Směs se míchá další tři hodiny za teploty místnosti. Zatímco dochází k reakci přidá se k reakční směsi ve čtyřech oddělených porcích celkem 640 mg (2,38 mmolu) difenylesteru kyseliny chlorfosforečné a 198 mg (1,62 mmolu) 4-dimethylaminopyridinu. Reakční směs se pak promyje 1N vodnou kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného v tomto pořadí. Organická vrstva se po oddělení vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým. Methylenchlorid se pak odstraní odpařením za sníženého tlaku. Odparek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, eluce směsí cyklohexanu s ethylacetátem v poměru 4:1 (objemové díly). Získá se tak 530 mg (výtěžek 72 %) titulní sloučeniny.

25

NMR spektrum (CDCl_3 , 270 MHz, δ , ppm): 0,83 až 0,94 (9 H, multiplet), 1,08 až 1,75 (60 protonů, multiplet), 1,87 až 2,09 (3 H, multiplet), 2,29 až 2,55 (4 H, multiplet), 3,56 až 3,87 (4 H, multiplet), 3,94 (1 H, dublet dubletů, $J = 6,4$ Hz a 12,7 Hz), 4,24 (1 H, dublet dubletů, $J = 5,4$ Hz a 12,7 Hz), 4,43 až 4,81 (8 H, multiplet), 5,03 až 5,29 (4 H, multiplet), 5,50 (1 H, dublet dubletů, $J = 9,3$ a 9,8 Hz), 5,69 až 5,87 (1 H, multiplet), 6,34 (1 H, dublet, $J = 8,3$ Hz), 7,18 až 7,39 (20 protonů, multiplet).

30

Infračervené absorpční spektrum (CHCl_3 , ν_{max} , cm^{-1}): 1760, 1678, 1597, 1496 a 960.

35

Pro $\text{C}_{78}\text{H}_{116}\text{NO}_{14}\text{F}_2\text{P}$ (molekulová hmotnost 1360,7)

vypočteno: 68,85 % C, 8,59 % H, 1,03 % N, 2,79 % F, 2,28 % P

nalezeno: 68,15 % C, 8,32 % H, 0,92 % N, 2,60 % F, 2,72 % P.

40

17e) 2-Deoxy-2-[(3'R)-3'-benzyloxytetradekanoylamino]-3-O-[(3''R)-3''-(2,2-difluortetradekanoyloxy)tetradekanoyl]-4-O-difenylfosforyl-D-glukopyranosid

45

530 mg (0,39 mmolu) sloučeniny, která se získá jak shora popsáno v příkladu 17d), se rozpustí v pěti mililitrech tetrahydrofuranu. K tomuto roztoku se přidá 33 mg (10 % mmolu) 1,5-cyklooktadien-bis(methyldifenylfosfin)iridium-hexafluorofosfátu. Atmosféra v reakční nádobě se nejdříve nahradí dusíkem, potom vodíkem. Jakmile se ukázalo, že katalyzátor byl aktivován a že jeho barva se změnila z červené na bezbarvou, atmosféra v nádobě se opět nahradí dusíkem. Reakční směs se pak nechala míchat tři hodiny za teploty místnosti. Potom se přidaly 2 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Směs byla míchána přes noc za teploty místnosti. Rozpouštědlo bylo odstraněno odpařením za sníženého tlaku. Ethylacetát byl přidán k odparku a směs byla promyta vodou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného v tomto pořadí. Roztok byl vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým. Ethylacetát byl odstraněn odpařením za sníženého tlaku. Odparek se vyčistí

50

chromatografií na koloně silikagelu, eluce směsí cyklohexanu s ethylacetátem v poměru 1:2 (objemové díly). Získá se tak 258 mg (výtěžek 55 %) titulní sloučeniny.

5 NMR spektrum (CDCl_3 , 270 MHz, δ , ppm): 0,82 až 0,98 (9 H, multiplet), 1,07 až 1,77 (60 protonů, multiplet), 1,84 až 2,09 (2 H, multiplet), 2,21 až 2,50 (5 H, multiplet), 3,26 (1 H, triplet, $J = 7,3$ Hz), 3,52 až 3,62 (2 H, multiplet), 3,81 až 3,91 (2 H, multiplet), 4,19 až 4,30 (1 H, multiplet), 4,39 (1 H, dublet, $J = 11,2$ Hz), 4,61 (1 H, dublet, $J = 11,2$ Hz), 4,67 až 4,87 (1 H, multiplet), 4,98 (1 H, triplet, $J = 3,9$ Hz), 5,19 až 5,29 (1 H, multiplet), 5,41 (1 H, dublet dubletů, $J = 9,3$ Hz a 10,7 Hz), 6,23 (1 H, dublet, $J = 9,3$ Hz) a 7,13 až 7,38 (15 protonů, multiplet).

10

Infračervené absorpční spektrum (CHCl_3 , ν_{max} , cm^{-1}): 1750 a 1660.

Pro $\text{C}_{67}\text{H}_{104}\text{NO}_{13}\text{FP}$ (molekulová hmotnost 1200,5)

vypočteno: 67,03 % C, 8,73 % H, 1,17 % N, 3,16 % F, 2,58 % P,

15 nalezeno: 66,91 % C, 8,61 % H, 1,13 % N, 3,04 % F, 2,46 % P.

17f) 2-Deoxy-2-[(3'R)-3'-hydroxytetradekanoylamino]-3-O-[(3''R)-3''-(2,2-difluortetradekanoyloxy)tetradekanoyl]-4-O-difenylfosforyl-D-glukopyranosa

20 250 mg (0,21 mmolu) sloučeniny, která se připraví způsobem shora popsáným v příkladu 17e), se rozpustí v 10 ml methanolu. K výslednému roztoku se přidá 100 mg 10% (hmotnostní díly) paladia na uhlí. Reakční směs se pak podrobí katalytické redukci v atmosféře vodíku (tři hodiny, teplota místnosti). Na konci této doby se methanol odstraní odpařením za sníženého tlaku. Odparek se přečistí chromatografií na koloně silikagelu, eluce ethylacetátem. Získá se tak

25

Infračervené absorpční spektrum (CHCl_3 , ν_{max} , cm^{-1}): 3425, 2925, 2855, 1760, 1660, 1590, 1490, 1180, 1157 a 965.

30 NMR spektrum (CDCl_3 , 270 MHz, δ , ppm): 0,82 až 0,95 (9 H, multiplet), 1,07 až 1,63 (60 protonů, multiplet), 1,80 až 2,11 (2 H, multiplet), 2,17 až 2,53 (4 H, multiplet), 3,20 až 3,39 (2 H, multiplet), 3,55 až 3,66 (2 H, multiplet), 3,70 (1 H, dublet, $J = 3,4$ Hz), 3,38 až 4,04 (2 H, multiplet), 4,21 až 4,33 (1 H, multiplet), 4,76 (1 H, dublet dubletů, $J = 9,3$ Hz a 9,8 Hz), 5,18 až 5,28 (1 H, multiplet), 5,31 (1 H, dublet dubletů, $J = 3,4$ Hz a 3,9 Hz), 5,48 (1 H, dublet dubletů, $J = 9,8$ Hz a 10,3 Hz), 6,25 (1 H, dublet, $J = 8,8$ Hz), 7,13 až 7,42 (10 H, multiplet).

35

17g) 2-Deoxy-2-[(3'R)-3'-hydroxytetradekanoylamino]-3-O-[(3''R)-3''-(2,2-difluortetradekanoyloxy)tetradekanoyl]-D-glukopyranosyl-4-fosfát

40 85 mg (0,08 mmolu) sloučeniny, která byla získána podle shora uvedeného příkladu 17f), se rozpustí v 10 ml tetrahydrofuranu. K tomuto roztoku se přidá 15 mg oxidu platičitého. Reakční směs se podrobí katalytické redukci v atmosféře vodíku (5 hodin za teploty místnosti). Na konci této doby se tetrahydrofuran odstraní odpařením za sníženého tlaku. Získá se tak 72 mg (výtěžek 98 %) titulní sloučeniny.

45

Infračervené absorpční spektrum (KBr, ν_{max} , cm^{-1}): 2956, 2923, 2853, 1761, 1644, 1549, 1467, 1188, 1128, 1058 a 972.

Příklad 18

Triethylaminové soli fosforylovaných sloučenin

- 5 Jestliže je potřeba získat ve vodě rozpustné triethylaminové soli fosforylovaných sloučenin, které byly připraveny podle kteréhokoliv z předcházejících příkladů, lze použít následující postup:

V 8 ml 0,1 N vodné kyseliny chlorovodíkové se suspenduje 30 mg fosforylované sloučeniny. K této suspenzi se přidá 30 ml směsi chloroformu s methanolem v poměru 1:2 (objemové díly).
 10 Suspendovaný materiál se rozpustí účinkem ultrazvuku. K tomuto roztoku se přidá 10 ml chloroformu a 10 ml 0,1N vodné kyseliny chlorovodíkové. Směs se tím rozdělí na dvě vrstvy. Chloroformová vrstva se oddělí a chloroform se odstraní odpařením za sníženého tlaku. Odparek se rozpustí v 0,1% vodném triethylaminu. Získá se tak vodný roztok, který lze použít jako vzorek pro stanovení účinnosti.

15

Příklad 19

- 20 1) Allyl-2-deoxy-2-(2,2-difluortetradekanoylamino)-4,6-O-isopropyliden-β-D-glukopyranosid

K roztoku 7,5 g 2,2-difluortetradekanové kyseliny v 50 ml dichlormethanu se přidá 5 ml oxalychloridu a kapka DMF a výsledná směs se míchá při teplotě místnosti jednu hodinu a zahustí. Roztok koncentráту rozpuštěného ve 150 ml dichlormethanu se přidá po kapkách
 25 k roztoku 5,44 g allyl-2-amino-2-deoxy-4,6-O-isopropyliden-3-D-glukopyranosidu a 2,5 g triethylaminu v 50 ml dichlormethanu. Po míchání při teplotě místnosti po dobu jedné hodiny se reakční směs zahustí. Zbytek se zředí ethylacetátem a promyje vodným roztokem kyselého uhličitánu sodného a vodným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým, načež se sušicí činidlo odstraní filtrací a rozpouštědlo se oddestiluje. Zbytek se
 30 vyčistí sloupcovou chromatografií přes silikagel, čímž se získá 8,1 g v názvu uvedené sloučeniny.

- 35 2) Allyl-2-deoxy-2-(2,2-difluortetradekanoylamino)-4,6-O-isopropyliden-3-O-[(R)-3-tetradekanoyloxytetradekanoyl]-β-D-glukopyranosid

K roztoku 8,0 g sloučeniny 1) popsané shora v příkladě ve 150 ml dichlormethanu se přidá postupně 6,0 g (R)-3-tetradekanoyloxytetradekanové kyseliny, 1,6 g DMAP a 3,2 g DCC a směs se míchá při teplotě místnosti jednu hodinu. Po odstranění nerozpustných látek filtrací se filtrát zahustí a zbytek se vyčistí sloupcovou chromatografií přes silikagel za použití směsi
 40 cyklohexanu a ethylacetátu v poměru 5:1 jakožto eluentu, čímž se získá 9,0 g uvedené sloučeniny 2).

- 45 3) Allyl-2-deoxy-2-(2,2-difluortetradekanoylamino)-3-O-[(R)-3-tetradekanoyloxytetradekanoyl]-β-D-glukopyranosid

Suspenze 9,0 g sloučeniny 2) popsané ve shora uvedeném příkladu v 900 ml 85%ní vodné kyseliny octové se zahřívá jednu hodinu při 60 °C. Reakční směs se zahustí a zbytek se vyčistí sloupcovou chromatografií přes silikagel za použití směsi cyklohexanu a ethylacetátu v poměru 2:1 jakožto promyvadla, čímž se získá 4,3 g uvedené sloučeniny 3).

- 4) Allyl-6-O-benzyloxykarbonyl-2-deoxy-2-(2,2-difluortetradekanoylamino)-3-O-[(R)-3-tetradekanoyloxytetradekanoyl]-β-D-glukopyranosid

5 K roztoku 4,2 g shora v příkladě popsané sloučeniny 3) a 350 mg benzylochlorformiátu ve 100 ml dichlormethanu se přidá 300 mg DMAP za chlazení ledem. Jakmile se přidávání ukončí, nechá se teplota reakční směsi postupně zvýšit na teplotu místnosti. Po míchání reakční směsi po dobu jedné hodiny se směs zahustí a zbytek se rozpustí v ethylacetátu. Roztok se promyje vodným roztokem chloridu sodného a vysuší síranem hořečnatým. Po odstranění sušicího činidla filtrací se filtrát zahustí a zbytek se vyčistí sloupcovou chromatografií přes silikagel za použití směsi 10 cyklohexanu a ethylacetátu jako promyvadla, čímž se získá v názvu uvedená sloučenina 4).

- 5) Allyl-6-O-benzyloxykarbonyl-2-deoxy-2-(2,2-difluortetradekanoylamino)-4-O-(difenylfosforyl)-3-O-[(R)-3-tetradekanoyloxytetradekanoyl]-β-D-glukopyranosid

15 K roztoku 1,5 g sloučeniny 4), popsané shora v příkladě, ve 150 ml THF se přidá 3,2 g difenylchlorfosfátu a 1,6 g DMAP a výsledná směs se refluxuje po dobu 3 hodin. Reakční směs se zahustí a zbytek se rozpustí v ethylacetátu. Roztok se postupně promyje zředěnou chlorovodíkovou kyselinou a vodným roztokem chloridu sodného, načež se vysuší síranem hořečnatým. Po odstranění sušicího činidla odfiltrováním se filtrát zahustí a zbytek se vyčistí 20 sloupcovou chromatografií přes silikagel za použití směsi cyklohexanu a ethylacetátu v poměru 3:1 jako promyvadla, čímž se získá v názvu uvedená sloučenina 5).

- 6) 6-O-Benzyloxykarbonyl-2-deoxy-2-(2,2-difluortetradekanoylamino)-4-O-(difenylfosforyl)-3-O-[(R)-3-tetradekanoyloxytetradekanoyl]-D-glukopyranosa

25 K roztoku 1,0 g sloučeniny 5, popsané shora v příkladě, ve 40 ml THF se přidá 20 mg (bis-(methyldifenylfosfin))(1,5-oktadien)iridiumhexafluorofosfátu. Bezprostředně po aktivování iridiového komplexu plynným vodíkem se vodíkové prostředí nahradí plynným dusíkem, načež následuje míchání směsi při teplotě místnosti po dobu 3 hodin. K reakční směsi se přidá 100 ml 30 koncentrované chlorovodíkové kyseliny a směs se míchá při 50 °C po dobu 3 hodin, načež se zředí ethylacetátem. Výsledná směs se promyje vodným roztokem hydrogenkarbonátu sodného a vodným roztokem chloridu sodného, načež se vysuší síranem hořečnatým. Po obvyklém zpracování se surový produkt vyčistí chromatografií přes silikagel za použití směsi cyklohexanu a ethylacetátu v poměru 3:1, čímž se získá v názvu uvedená sloučenina 6).

- 35 7) 2-Deoxy-2-(2,2-difluortetradekanoylamino)-4-O-(difenylfosforyl)-3-O-[(R)-3-tetradekanoyloxytetradekanoyl]-D-glukopyranosa

40 Sloučenina 6) (300 mg), popsaná v shora uvedeném příkladě, se rozpustí ve 20 ml THF a podrobí hydrogenolýze v přítomnosti 100 mg 10% paladia na aktivním uhlí. Po ukončení reakce se směs zfiltruje a filtrát se zahustí. Zbytek se vyčistí sloupcovou chromatografií přes silikagel, čímž se získá v názvu uvedená sloučenina 7).

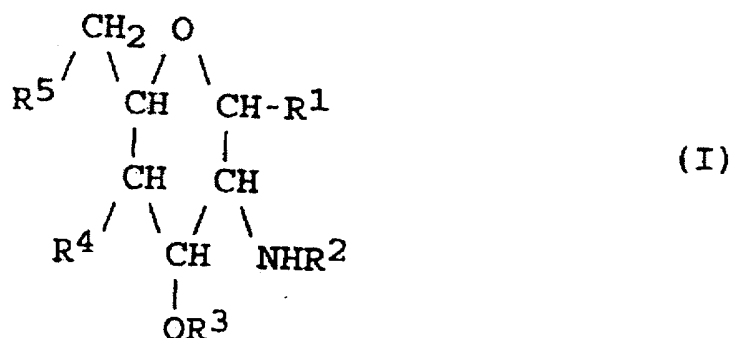
- 45 8) 2-Deoxy-2-(2,2-difluortetradekanoylamino)-3-O-[(R)-3-tetradekanoyloxytetradekanoyl]-D-glukopyranosa-4-fosfát

Sloučenina 7) (60 mg), popsaná shora v příkladě, se rozpustí v 6 ml THF a podrobí hydrogenolýze při teplotě místnosti 3 hodiny v přítomnosti 6 mg kysličníku platiny. Po ukončení reakce se směs zfiltruje a zahustí, čímž se získá v názvu uvedená sloučenina 8).

PATENTOVÉ NÁROKY

5

1. Analogy lipidu A s imunopodněčující a antitumorovou aktivitou obecného vzorce I

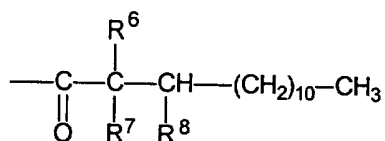


10 ve kterém

R^1 znamená hydroxyskupinu, atom fluoru nebo skupinu vzorce $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$

R^2 znamená skupinu obecného vzorce

15



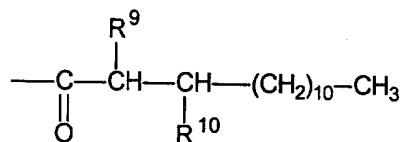
ve kterém

20 R^6 a R^7 jsou stejné nebo rozdílné a znamenají atom vodíku nebo atom fluoru a

R^8 znamená atom vodíku, hydroxyskupinu nebo tetradekanoyloxyskupinu,

R^3 znamená skupinu obecného vzorce

25



ve kterém

30 R^9 znamená atom vodíku nebo atom fluoru a

R^{10} znamená atom vodíku, hydroxyskupinu, tetradekanoyloxyskupinu nebo 2,2-difluortetradekanoyloxyskupinu,

35 R^4 znamená hydroxyskupinu nebo skupinu vzorce $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$,

příčemž alespoň jeden ze substituentů R^1 a R^4 znamená skupinu vzorce $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$,

R^5 znamená hydroxyskupinu nebo atom fluoru,

- 5 za předpokladu, že s výjimkou případu, kdy alespoň jeden ze substituentů R^1 a R^5 znamená atom fluoru, buď

alespoň jeden ze substituentů R^2 a R^3 má i) alespoň jeden fluorový substituent a ii) alespoň jeden substituent vybraný ze skupiny zahrnující atomy fluoru, hydroxyskupiny a tetradekanoyloxyskupiny a nebo alespoň jeden ze substituentů R^2 a R^3 je substituovaný alespoň jednou tetradekanoyloxyskupinou substituovanou fluorem

a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

15

2. Analogy lipidu A obecného vzorce I podle nároku 1,

kde

20 R^1 znamená hydroxyskupinu nebo skupinu vzorce $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$,

R^5 znamená hydroxyskupinu a

ostatní substituenty R^2 , R^3 a R^4 mají stejné významy jako v nároku 1,

25

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

3. Analogy lipidu A obecného vzorce I podle nároku 1,

30

kde

jeden z R^1 a R^5 znamená hydroxyskupinu a druhý znamená atom fluoru a

35 R^4 znamená skupinu vzorce $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$,

ostatní substituenty R^2 , R^3 a R^4 mají stejné významy jako v nároku 1,

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

40

4. Analogy lipidu A obecného vzorce I podle nároku 1,

kde

45

jeden z R^1 a R^4 znamená skupinu vzorce $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ a druhý znamená hydroxyskupinu nebo skupinu vzorce $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$,

ostatní substituenty R^2 , R^3 a R^5 mají stejné významy jako v nároku 1,

50

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

5. Analogy lipidu A obecného vzorce I podle nároku 3,

kde

5 R^1 znamená hydroxyskupinu

ostatní substituenty R^2 až R^5 mají stejné významy jako v nároku 3,

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

10

6. Analogy lipidu A obecného vzorce I podle nároku 1,

kde

15

jeden z R^1 a R^4 znamená hydroxyskupinu nebo skupinu vzorce $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ a druhý znamená skupinu vzorce $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ a

R^5 znamená hydroxyskupinu,

20

ostatní substituenty R^2 , R^3 mají stejné významy jako v nároku 1,

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

25

7. Analogy lipidu A obecného vzorce I podle nároku 1,

kde

30 jeden z R^1 a R^5 znamená hydroxyskupinu a druhý znamená atom fluoru a

R^4 znamená skupinu vzorce $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$,

ostatní substituenty R^2 , R^3 mají stejné významy jako v nároku 1,

35

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

8. Analogy lipidu A obecného vzorce I podle kteréhokoliv z předešlých nároků 1 až 7, kde glukopyranová část má D-konfiguraci.

40

9. Analogy lipidu A obecného vzorce I podle nároku 1, které jsou

2-deoxy-2-(2'-fluor-3'-hydroxytetradekanoylamino)-3-O[3''-(tetradekanoyloxy)tetradeka-
45 noyl]glukopyranosyl-4-fosfát,

2-deoxy-2-(2',2'-difluor-3'-hydroxytetradekanoylamino)-3-O-(3-tetradekanoyloxytetra-
dekanoyl)glukopyranosyl-4-fosfát,

50 2-deoxy-2-(3'-hydroxytetradekanoylamino)-3-O[2'',2''-difluor-3''-(tetradekanoyloxy)tetra-
dekanoyl]glukopyranosyl-4-fosfát,

2-deoxy-2-(2',2'-difluor-3'-hydroxytetradekanoylamino)-3-O-(3-tetradekanoyloxytetradekanoyl)glukopyranosyl-4-fosfát,

5 2-deoxy-2-(2',2'-difluor-3'-hydroxytetradekanoylamino)-3-O-(3-dodekanoyloxytetradekanoyl)glukopyranosyl-4-fosfát,

2-deoxy-2-(2',2'-difluor-3'-hydroxytetradekanoylamino)-3-O-(2'',2''-difluor-3''-tetradekanoyloxytetradekanoyl)glukopyranosyl-4-fosfát,

10 2-deoxy-2-(2',2'-difluor-3'-hydroxytetradekanoylamino)-3-O-(2'',2''-difluor-3''-dodekanoyloxytetradekanoyl)glukopyranosyl-4-fosfát,

2,6-dideoxy-6-fluor-2-(3'-hydroxytetradekanoylamino)-3-O-(3''-tetradekanoyloxytetradekanoyl)glukopyranosyl-4-fosfát,

15 2,6-dideoxy-6-fluor-2-(3'-hydroxytetradekanoylamino)-3-O-(2'',2''-difluor-3''-tetradekanoyloxytetradekanoyl)glukopyranosyl-4-fosfát,

20 2,6-dideoxy-6-fluor-2-(2'',2''-difluor-3'-hydroxytetradekanoylamino)-3-O-(3''-tetradekanoyloxytetradekanoyl)glukopyranosyl-4-fosfát,

a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

25 **10.** Analogy lipidu A obecného vzorce I podle nároku 1, které jsou

2-deoxy-2-[(3'R)-3'-hydroxytetradekanoylamino]-3-O-[(3''R)-3''-(2,2-difluortetradekanoyloxy)tetradekanoyl]-D-glukopyranosyl-4-fosfát,

30 2-deoxy-2-[(R)-2',2'-difluor-3'-hydroxytetradekanoylamino]-3-O-[(R)-3-tetradekanoyloxytetradekanoyl]-D-glukopyranosyl-4-fosfát,

2-deoxy-2-[(S)-2',2'-difluor-3'-hydroxytetradekanoylamino]-3-O-[(R)-3-tetradekanoyloxytetradekanoyl]-D-glukopyranosyl-4-fosfát,

35 2,6-dideoxy-6-fluor-2-[(R)-3'-hydroxytetradekanoylamino]-3-O-[(R)-3''-tetradekanoyloxytetradekanoyl]-D-glukopyranosyl-4-fosfát,

a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

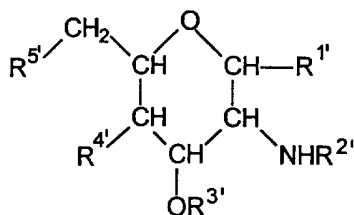
40

11. Farmaceutický prostředek pro léčení, profylaxi, diagnózu a podporu pacientů trpících nemocemi a poruchami vzniklými nedostatečností v imunitním systému, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že obsahuje alespoň jeden analog lipidu A podle kteréhokoliv z předcházejících nároků 1 až 10 jako aktivní složku ve směsi s farmaceuticky přijatelným nosičem, ředidlem nebo excipientem.

45

12. Způsob výroby analogů lipidu A obecného vzorce I podle nároku 1, ve kterém substituenty jsou definovány v nároku 1, a jejich farmaceuticky přijatelných solí, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se sloučenina obecného vzorce II

50



(II)

ve kterém

5

jeden ze substituentů $R^{1'}$ nebo $R^{4'}$ znamená hydroxyskupinu a druhý znamená v případě, že se jedná o $R^{1'}$, chráněnou hydroxyskupinu nebo atom fluoru, nebo v případě, že se jedná o $R^{4'}$, skupinu vzorce $-OP(=O)(OH)_2$ nebo chráněnou hydroxyskupinu,

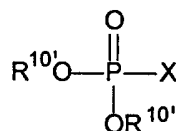
10

$R^{2'}$ a $R^{3'}$ jsou nezávisle vybrané ze skupiny zahrnující shora definované skupiny, R^2 a R^3 , skupiny R^2 a R^3 , v nichž reaktivní skupina je chráněná a hydroxy- nebo amino- chránící skupiny,

$R^{5'}$ znamená chráněnou hydroxyskupinu nebo atom fluoru,

15

nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III



(III)

20

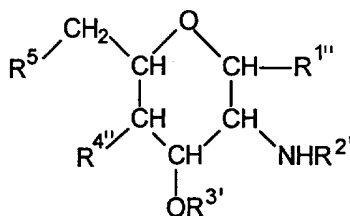
ve kterém

skupiny $R^{10'}$ jsou stejné nebo rozdílné a každá znamená chránící skupinu kyseliny fosforečné a

25

X znamená atom halogenu,

za vzniku sloučeniny obecného vzorce IV



30

(IV)

ve kterém

35

jeden nebo oba substituenty $R^{1''}$ a $R^{4''}$ znamenají skupinu obecného vzorce $-OP(=O)(OR^{10'})_2$, v němž $R^{10'}$ má shora uvedený význam,

a kde pouze jeden z obou substituentů znamená uvedenou skupinu, druhý z nich znamená v případě $R^{1''}$ chráněnou hydroxyskupinu nebo atom fluoru, nebo v případě $R^{4''}$ znamená chráněnou hydroxyskupinu a $R^{2'}$, $R^{3'}$ a $R^{5'}$ mají shora definované významy,

- 5 načež se v případě potřeby odstraní chránicí skupiny a popřípadě jedna nebo více ze skupin představovaných skupinami $R^{1''}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{4''}$ a $R^{5'}$ se nahradí některou ze skupin představovaných R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 , jak jsou definované v obecném vzorci I v nároku 1, a získaný produkt se případně převede na sůl.

10

Konec dokumentu

15