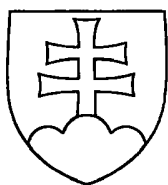


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky: 9. 11. 1999
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 60/110 618
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 2. 12. 1998
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: US
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: 3. 12. 2001
Vestník ÚPV SR č.: 12/2001
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: PCT/IB99/01798
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: WO00/32616

(11), (21) Číslo dokumentu:

730-2001

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.7

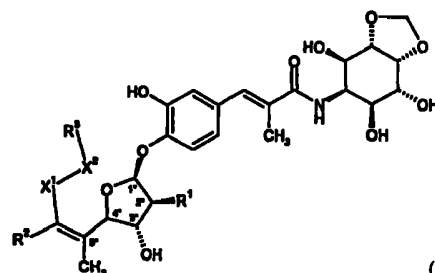
**C07H 15/203,
A61K 31/70**

- (71) Prihlasovateľ: **PFIZER PRODUCTS INC., Groton, CT, US;**
(72) Pôvodca: **Hayward Matthew Merrill, Groton, CT, US;**
(74) Zástupca: **Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;**

(54) **Názov Deriváty hygromicínu ako antibakteriálne činidlá**

(57) **Anotácia:**

Opísané sú zlúčeniny všeobecného vzorca (I) a ich farmaceuticky prijateľné soli a solváty, ktoré sú antibakteriálnymi a antiprotozoárnymi činidlami a môžu byť použité na výrobu liečiva na liečenie rôznych bakteriálnych a protozoárných infekcií a porúch súvisiacich s takými infekciami. Opísané sú tiež spôsoby prípravy niektorých zlúčenín všeobecného vzorca (I)



(I)

Deriváty hygromycínu ako antibakteriálne činidlá

Oblasť techniky

Predkladaný vynález sa týka nových derivátov hygromycínu A, ktoré sú použiteľné ako antibakteriálne a antiprotozoárne činidlá pre cicavce, vrátane ľudí, ako aj ryby a vtáky. Vynález sa týka aj farmaceutických prostriedkov obsahujúcich nové zlúčeniny a spôsobov liečby bakteriálnych a protozoárnych infekcií u cicavcov, rýb a vtákov podaním nových zlúčenín cicavcom, rybám a vtákom, ktoré potrebujú takú liečbu.

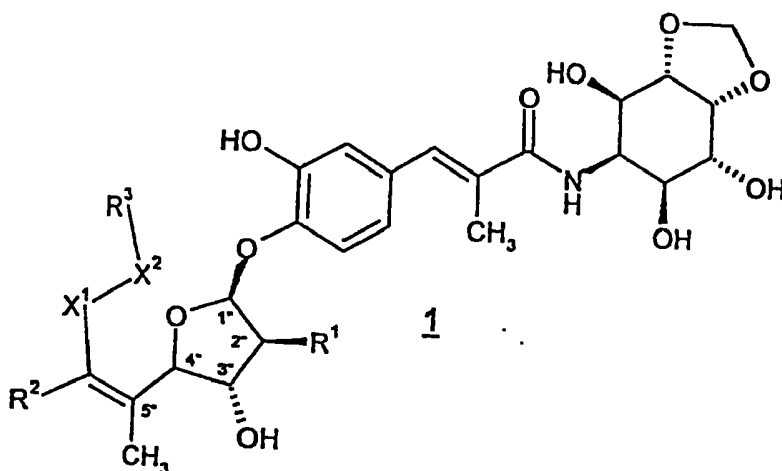
Doterajší stav techniky

Hygromycín A je prirodzený produkt získavaný fermentáciou, ktorý bol po prvý raz izolovaný zo *Streptomyces hygroscopicus* v roku 1953. Ako antibiotikum má hygromycín A aktivitu proti ľudským patogénom a opisuje sa, že má účinnú in vitro aktivitu proti *Serpulina (Treponema) hyodysenteriae*, ktorá spôsobuje dysentériu ošipaných. Niekoľko odkazov sa týka semisyntetických modifikácií hygromycínu A, vrátane nasledujúcich: derivatizácia 5"-ketónu hygromycínu A na 2,4-dinitrofenylhydrazón je opísaná v K. Isono et al., J. Antibiotics 1957, 10, 11, a v R.L. Mann a D.O. Woolf, J. Amer. Chem. Soc. 1957, 79, 120. K. Isono et al., tamtiež, opisujú aj tiosemikarbazón na 5"; redukcia 5"-ketónu hygromycínu A na 5"-alkohol je opísaná v R.L. Mann a D.O. Woolf, tamtiež, ako aj v S.J. Hecker et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 1992, 2, 533 a v S.J. Hecker et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 1993, 3, 295; furanózové analógy sú opísané v B.H. Jaynes et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 1993, 3, 1531, a v B.H. Jaynes et al., J. Antibiot. 1992, 45, 1705; aromatické kruhové analógy sú opísané v S.J. Hecker et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 1993, 3, 29, a v C.B. Cooper et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 1997,

7. 1747; enamidové analógy sú opísané v S.J. Hecker et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 1992, 2, 533; aminocyklitolové analógy sú opísané v S.J. Hecker et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 1992, 2, 1015, a v S.J. Hecker et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 1992, 2, 1043. Deriváty hygromycínu A podľa predkladaného vynálezu majú široké spektrum aktivity proti gramnegatívnym a grampozitívnym baktériám a protozoám. Deriváty hygromycínu A sú opísané aj v US patentových príkláškach č. 60/084042 (podaná 4.5. 1998) a 601084058 (podaná 4.5.1998), ktoré sú tu obidve uvedené vo svojej úplnosti ako odkazy.

Podstata vynálezu

Predkladaný vynález sa týka zlúčenín vzorca



a jeho farmaceuticky prijateľných solí a solvátov, kde

každý X^1 je vybraný z $-CR^6R^7-$, $-S(O)_n-$, kde n 0 až 2, $-NR^6-$ a väzby a X^2 je vybraný z $-CR^6R^7-$, $-S(O)_n-$, kde n 0 až 2, $-NR^6-$ a väzby, s výnimkou, že (a) keď je jeden z X^1 alebo X^2 S alebo $S(O)$, tak je druhý (X^1 alebo X^2) $-CR^6R^7-$ alebo väzba; (b) keď je jeden z X^1 alebo X^2 SO_2 , tak je druhý (X^1 alebo X^2) $-NR^6-$, $-CF_3-$ alebo väzba; (c) keď je X^1 $-NR^6-$, tak je X^2 vybraný z $-S-$ a $-C(O)-$; a (d) keď je X^2 O, tak X^1 musí byť $-CR^6R^7-$; znamená H alebo OH;

R^2 znamená H, C_1 - C_6 alkyl alebo halogén, kde táto R^2 alkylová skupina je voliteľne substituovaná 1 alebo 2 R^4 skupinami;

alebo keď X^2 znamená $-NR^6-$, tak R^3 a X^2 môžu dohromady tvoriť 5- až 12-členný kruh, kde uvedený kruh je nasýtený alebo čiastočne nenasýtený až 3 dvojitými väzbami uhlík-uhlík, kde atómy uhlíka uvedeného kruhu sú voliteľne substituované 1 až 3 skupinami R^4 a kruh voliteľne obsahuje až 2 ďalšie heteroskupiny (okrem X^2 skupiny, ktorá je $-NR^6-$) vybrané z O, S(O)_j, kde j je celé číslo od 0 do 2, a $-NR^6-$, s podmienkou, že dva atómy O, dva atómy S, atóm O a S, atóm N a O a atóm N a S nie sú naviazané priamo jeden na druhý;

každý R^3 je nezávisle vybraný zo skupiny zahŕňajúcej H, C_1 - C_6 alkyl, $-(CR^6R^7)_t(C_6-C_{10}aryl)$, $-(CR^6R^7)_t(4-10$ -členný heterocyklus), $-C(O)(CR^6R^7)_t(C_6-C_{10}aryl)$, $-C(O)(CR^6R^7)_t(4-10$ -členný heterocyklus), $-C(O)NR^6(CR^6R^7)_t(C_6-C_{10}aryl)$ a $-C(O)NR^6(CR^6R^7)_t(4-10$ -členný heterocyklus), kde t je celé číslo od 1 do 5, uvedená alkylová skupina voliteľne obsahuje 1 alebo 2 ďalšie heteroskupiny vybrané z O, S(O)_j, kde j je celé číslo od 0 do 2, a $-NR^6-$, s podmienkou, že dva atómy O, dva atómy S, atóm O a S, atóm N a O a atóm N a S nie sú naviazané priamo jeden na druhý; $-(CR^6R^7)_t$ skupiny uvedených R^3 skupín voliteľne obsahujú dvojitú alebo trojitú väzbu uhlík-uhlík, kde t je celé číslo medzi 2 a 5; a heterocyklické a arylové skupiny uvedených R_3 skupín sú voliteľne substituované 1 až 5 skupinami R^4 ;

každý R^4 je nezávisle vybraný z C_1 - C_{10} alkyl, C_2 - C_{10} alkenyl, C_2 - C_{10} alkinyl, halogén, kyano, nitro, trifluórmetyl, trifluórmetoxy, azido, hydroxy, C_1 - C_6 alkoxy, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-NR^6C(O)OR^6$, $-OC(O)R^5$, $-NR^6SO_2R^8$, $-SO_2NR^5R^6$, $-NR^6C(O)R^5$, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5R^6$, $-S(O)_j(R^6R^7)_m(C_6-C_{10}aryl)$, $-S(O)_j(C_1-C_6alkyl)$, $-(CR^6R^7)_m(C_6-C_{10}aryl)$, $-O(CR^6R^7)_m(C_6-C_{10}aryl)$, $-NF(CR^6R^7)_m(C_6-C_{10}aryl)$, $-(CR^6R^7)_m(4-10$ -členný heterocyklus), $-C(O)(CR^6R^7)_m(C_6-C_{10}aryl)$ a $-C(O)(CR^6R^7)_m(4-10$ členný heterocyklus), kde m je

celé číslo od 0 do 4; j je celé číslo od 0 do 2; a uvedené alkylové, alkenylové, alkinylové, arylové a heterocyklické skupiny uvedených skupín R^4 sú voliteľne substituované 1 až 3 substituentmi nezávisle vybranými zo skupiny zahŕňajúcej halogén, kyano, nitro, trifluórmetyl, trifluórmetoxy, azido, $-NR^5SO_2R^8$, $-SO_2NR^5R^6$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-OC(O)R^5$, $-NR^6C(O)OR^8$, $-NR^5C(O)R^5$, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5R^6$, $-OR^5$, C_1-C_{10} alkyl, $-(CF^7R^7)_m(C_6-C_{10}aryl)$ a $-(CR^6R^7)_m(4-10\text{-členný heterocyklus})$, kde m je celé číslo od 0 do 4;

každý R^5 je nezávisle vybraný zo skupiny zahŕňajúcej H, C_1-C_6 alkyl, $-(CR^6R^7)_m(C_6-C_{10}aryl)$ a $-(CR^6R^7)_m(4-10\text{-členný heterocyklus})$, kde m je celé číslo od 0 do 4, a uvedené R^5 substituenty, s výnimkou H, sú voliteľne substituované 1 až 3 substituentmi nezávisle vybranými zo skupiny zahŕňajúcej halogén, kyano, nitro, trifluórmetyl, trifluórmetoxy, azido, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-OC(O)R^6$, $-NR^6C(O)OR^7$, $-C(O)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, hydroxy, C_1-C_6 alkyl a C_1-C_6 alkoxy;

každý R^6 a R^7 je nezávisle H, $-C(O)(C_1-C_6alkyl)$, C_1-C_6 alkyl alebo fluór; a

je vybraný zo substituentov uvedených pre R^5 s touto výnimkou, že R^8 nie je H.

Medzi špecifické uskutočnenia uvedených zlúčenín vzorca 1 patria tie uskutočnenia, kde X^1 je $-CH_2-$ a X^2 je O.

Medzi ďalšie špecifické uskutočnenia uvedených zlúčenín vzorca 1 patria tie uskutočnenia, kde X^1 je $-CH_2-$; X^2 je O; a R^3 je $-(CR^6R^7)_t(C_6-C_{10}aryl)$, kde t je rovnaké, ako bolo definované vyššie; R^6 a R^7 sú obidva H, a uvedená arylová skupina je voliteľne substituovaná 1 až 4 skupinami R^4 . Vo viac špecifickom uskutočnení je uvedenou arylovou skupinou fenylová skupina voliteľne substituovaná 1 až 4 skupinami R^4 .

Medzi ďalšie špecifické uskutočnenia uvedených zlúčenín vzorca 1 patria tie uskutočnenia, kde X^1 je $-\text{CH}_2-$; X^2 je O; a R^3 je $(\text{CR}^6\text{R}^7)_t$ (4-10-členný heterocyklus), kde t je rovnaké, ako bolo definované vyššie; R^6 a R^7 sú oba H, a uvedená heterocyklická skupina je voliteľne substituovaná 1 až 4 skupinami R^4 . Vo viac špecifickom uskutočnení je uvedenou heterocyklickou skupinou pyridylová skupina alebo benzotiazolová skupina voliteľne substituovaná 1 až 4 skupinami R^4 .

Medzi ďalšie špecifické uskutočnenia uvedených zlúčenín vzorca 1 patria tie uskutočnenia, kde X^1 je $-\text{CH}_2-$; X^2 je O; a R^3 je $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}^6\text{R}^7)_t(\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{aryl})$, kde t je rovnaké, ako bolo definované vyššie; R^6 a R^7 sú oba H, a uvedená arylová skupina je voliteľne substituovaná 1 až 4 skupinami R^4 . Vo viac špecifickom uskutočnení je uvedenou arylovou skupinou fenylová skupina voliteľne substituovaná 1 až 4 skupinami R^4 .

Medzi ďalšie špecifické uskutočnenia uvedených zlúčenín vzorca 1 patria tie uskutočnenia, kde X^1 je $-\text{CH}_2-$; X^2 je O; a R^3 je $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6(\text{CR}^6\text{R}^7)_t(\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{aryl})$, kde t je rovnaké, ako bolo definované vyššie; R^6 a R^7 sú obidva H, a uvedená arylová skupina je voliteľne substituovaná 1 až 4 skupinami R^4 . Vo viac špecifickom uskutočnení je uvedenou arylovou skupinou fenylová skupina voliteľne substituovaná 1 až 4 skupinami R^4 .

Špecifickými uskutočneniami zlúčenín vzorca 1 sú zlúčeniny vybrané zo skupiny zahŕňajúcej:

-(4-((2S, 3S, 4S, 5R)-3, 4-dihydroxy-5-(3-hydroxymetyl-(1E)-propenyl)-tetrahydrofuran-2-yloxy)-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-(3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4, 6, 7-trihydroxybenzo(1, 3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

-(4-((2S, 3S, 4S, 5R)-5-(3-benzyloxymetyl-(1E)-propenyl)-3, 4-

dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4, 6, 7-trihydroxybenzo(1, 3)-dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

3-(4-((2S, 3S, 4S, 5R)-5-(3-(3-chlór-benzyloxy)-1-metyl-(1E)-propenyl)-3, 4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4, 6, 7-trihydroxybenzo(1, 3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

3-(4-((2S, 3S, 4S, 5R)-5-(3-(bifenyl-2-ylmetoxy)-1-metyl-(1E)-propenyl)-3, 4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4, 6, 7-trihydroxybenzo(1, 3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

3-(4-((2S, 3S, 4S, 5R)-5-(3-(4-terc-butylbenzyloxy)-1-metyl-(1E)-propenyl)-3, 4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4, 6, 7-trihydroxybenzo(1, 3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

3-(4-((2S, 3S, 4S, 5R)-5-(3-(4-fluór-benzyloxy)-1-metyl-(1E)-propenyl)-3, 4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4, 6, 7-trihydroxybenzo(1, 3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

3-(4-((2S, 3S, 4S, 5R)-3, 4-dihydroxy-5-(2-hydroxy-4-(2-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4, 6, 7-trihydroxyhexahydrobenzo(1, 3)-dioxol-5-ylkarbamoyl)-(1E)-propenyl)fenoxy)tetrahydrofuran-2-yl)-(2E)-but-2-enyl-ester kyseliny benzoovej;

3-(4-((2S, 3S, 4S, 5R)-3, 4-dihydroxy-5-(2-hydroxy-4-(2-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4, 6, 7-trihydroxyhexahydrobenzo(1, 3)-dioxol-5-ylkarbamoyl)-(1E)-propenyl)fenoxy)tetrahydrofuran-2-yl)-(2E)-but-2-enyl-ester kyseliny 4-metoxybenzoovej;

3-(4-((2S, 3S, 4S, 5R)-3, 4-dihydroxy-5-(2-hydroxy-4-(2-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4, 6, 7-trihydroxyhexahydrobenzo(1, 3)-dioxol-5-ylkarbamoyl)-(1E)-propenyl)fenoxy)tetrahydrofuran-2-yl)-(2E)-but-2-enyl-ester kyseliny 2-fluórbenzoovej;

3-(4-((2S, 3S, 4S, 5R)-3, 4-dihydroxy-5-(2-hydroxy-4-(2-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4, 6, 7-trihydroxyhexahydrobenzo(1, 3)-

-dioxol-5-ylkarbamoyl)-(1E)-propenyl) fenoxo) tetrahydrofuran-2-yl)-(2E)-but-2-enyl-ester kyseliny 3-chlórbenzoovej;

- (4-((2S, 3S, 4S, 5R)-3,4-dihydroxy-5-(2-hydroxy-4-(2-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4,6,7-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)-dioxol-5-ylkarbamoyl)-(1E)-propenyl) fenoxo) tetrahydrofuran-2-yl)-(2E)-but-2-enyl-ester kyseliny 4-trifluórmetylbenzoovej;

- (4-((2S, 3S, 4S, 5R)-3,4-dihydroxy-5-(2-hydroxy-4-(2-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4,6,7-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)-dioxol-5-ylkarbamoyl)-(1E)-propenyl) fenoxo) tetrahydrofuran-2-yl)-(2E)-but-2-enyl-ester kyseliny benzylkarbámovej;

- (4-((2S, 3S, 4S, 5R)-3,4-dihydroxy-5-(2-hydroxy-4-(2-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4,6,7-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)-dioxol-5-ylkarbamoyl)-(1E)-propenyl) fenoxo) tetrahydrofuran-2-yl)-(2E)-but-2-enyl-ester kyseliny fenylkarbámovej;

- (4-((2S, 3S, 4S, 5R)-5-(3-(3-chlór-fenoxo))-1-metyl-(1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4,6,7-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

- (4-((2S, 3S, 4S, 5R)-5-(3-(3-fluór-fenoxo))-1-metyl-(1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4,6,7-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

- (4-((2S, 3S, 4S, 5R)-5-(3-(3,5-difluórfenoxo))-1-metyl-(1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4,6,7-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

- (4-((2S, 3S, 4S, 5R)-5-(3-(4-fluórfenoxo))-1-metyl-(1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4,6,7-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

- (4-((2S, 3S, 4S, 5R)-5-(3-(4-chlór-fenoxo))-1-metyl-(1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4,6,7-

-tri:hydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 - (4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(2-chlór-4-fluórfenoxy))-1-metyl-(1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-

-tri:hydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 - (4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(4-chlór-3-fluórfenoxy))-1-metyl-(1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-

-tri:hydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 - (4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(3,5-dichlórfenoxy))-1-metyl-(1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-

-tri:hydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 - (4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(3-chlórfenoxy))-1-metyl-(1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-

-tri:hydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 - (4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(pyridin-3-yloxy))-1-metyl-(1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-

-tri:hydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 - (4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(3-chlór-4-fluórfenoxy))-1-metyl-(1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-

-tri:hydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 - (4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(3-metoxifenoxy))-1-metyl-(1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-

-tri:hydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 - (4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(2,4-dichlórfenoxy))-1-metyl-(1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-

-tri:hydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

- (4-((2S, 3S, 4S, 5R)-5-(3-(2,4-difluórfenoxy)-1-metyl-(1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4,6,7-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
- (4-((2S, 3S, 4S, 5R)-5-(3-(2-chlórfenoxy)-1-metyl-(1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4,6,7-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
- (4-((2S, 3S, 4S, 5R)-5-(3-(2,6-difluórfenoxy)-1-metyl-(1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4,6,7-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
- (4-((2S, 3S, 4S, 5R)-5-(3-(3-chlórfenoxy)-1-metyl-(1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4,6,7-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
- (4-((2S, 3S, 4S, 5R)-5-(3-(2-fluórfenoxy)-1-metyl-(1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4,6,7-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
- (4-((2S, 3S, 4S, 5R)-5-(3-(4-fluór-2-propyl-fenoxy)-1-metyl-(1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4,6,7-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
- (4-((2S, 3S, 4S, 5R)-5-(3-fenoxy-1-metyl-(1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4,6,7-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
- (4-((2S, 3S, 4S, 5R)-5-(3-(2-benzyl-fenoxy)-1-metyl-(1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4,6,7-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
- (4-((2S, 3S, 4S, 5R)-5-(3-(2-benzoyl-4-chlórtenoxy)-1-

-metyl-(1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-
-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

- (4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(4-kyanofenoxy)-1-metyl-(1E)-
-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-hydroxy-
fenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-trihydroxy-
hexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

- (4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(indan-4-yloxy)-1-metyl-(1E)-
-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-hydroxy-
fenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-trihydroxy-
hexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

- (4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(4-chlór-2-fluórfenoxy)-1-metyl-
-(1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

- (4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(2,6-dichlór-fenoxy)-1-metyl-
-(1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

- (4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(2-chlór-4-fluórfenoxy)-1-metyl-
-(1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

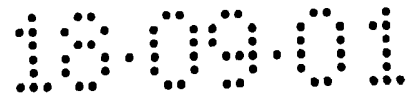
- (4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(2-chlór-5-fluórfenoxy)-1-metyl-
-(1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

- (4-((2S,3S,4S,5R)-5-(2,3,4-trichlór-fenoxy)-1-metyl-
-(1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

- (4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(2,3-dichlór-fenoxy)-1-metyl-
-(1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-

-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
 -trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 --(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(2,5-dichlórfenoxy)-1-metyl-
 -(1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
 -trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 --(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(2,5-dichlórfenoxy)-1-metyl-
 -(1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
 -trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 --(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(2-chlórfenoxy)-1-metyl-
 -(1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
 -trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 --(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(2-fluórfenoxy)-1-metyl-
 -(1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
 -trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 --(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(2,4-dichlórfenoxy)-1-metyl-
 -(1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
 -trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 --(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(2-chlór-5-fluórfenoxy)-1-metyl-
 -(1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
 -trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 --(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(2-chlór-3,5-difluórfenoxy)-1-
 -metyl-(1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-
 -3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
 -trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 --(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(2-chlór-3,5-difluórfenoxy)-1-
 -metyl-(1Z)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-
 -3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-

-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 -(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(2,4,5-trichlórfenoxy)-1-
 -metyl-(1Z)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-
 -3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
 -trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 -(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(2,4,5-trichlórfenoxy)-1-
 -metyl-(1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-
 -3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
 -trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 -(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(4-fluór-2-trifluórmetyl-fenoxy)-
 -1-metyl-(1Z)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-
 -yloxy)-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-
 -4,6,7-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-
 -akrylamid;
 -(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(4-fluór-2-trifluórmetyl-fenoxy)-
 -1-metyl-(1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-
 -yloxy)-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-
 -4,6,7-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-
 -akrylamid;
 -(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(2-trifluórmetyl-fenoxy)-1-metyl-
 (1Z)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-
 -yloxy)-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-
 -4,6,7-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-
 -akrylamid;
 -(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(2-trifluórmetyl-fenoxy)-1-metyl-
 (1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-
 -yloxy)-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-
 -4,6,7-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-
 -akrylamid;
 -(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(2-chlór-4-fluórfenoxy)-1,2-
 -dimetyl-(1Z)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-
 -yloxy)-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-
 -4,6,7-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-



-akrylamid;

- (4-((2S, 3S, 4S, 5R)-5-(3-(2-chlórfenoxy)-1,2-dimetyl-
- (1Z)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-
-yloxy)-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-
-4,6,7-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-
-akrylamid;

- (4-((2S, 4S, 5R)-5-(3-(2-chlór-4-fluórfenoxy)-1-metyl-(1Z)-
-propenyl)-4-hydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-hydroxy-
-fenyl)-2-metyl-N-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4,6,7-trihydro-
-xyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

- (4-((2S, 4S, 5R)-5-(3-(2-chlór-4-fluórfenoxy)-1-metyl-(1E)-
-propenyl)-4-hydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-hydroxy-
-fenyl)-2-metyl-N-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4,6,7-trihydroxy-
-hexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

- (4-((2S, 4S, 5R)-5-(3-(2,3-dichlór-4-fluórfenoxy)-1-metyl-
-(1E)-propenyl)-4-hydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-hydroxy-
-fenyl)-2-metyl-N-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4,6,7-trihydroxy-
-hexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

- (4-((2S, 4S, 5R)-5-(3-(2,3,4-trichlórfenoxy)-1-metyl-
-(1E)-propenyl)-4-hydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4,6,7-
-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

- (4-((2S, 4S, 5R)-5-(3-(2,4,5-trichlórfenoxy)-1-metyl-
-(1E)-propenyl)-4-hydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4,6,7-
-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

- (4-((2S, 4S, 5R)-5-(3-(2,5-dichlórfenoxy)-1-metyl-
-(1E)-propenyl)-4-hydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4,6,7-
-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

- (4-((2S, 4S, 5R)-5-(3-(3-chlórfenoxy)-1-metyl-
-(1E)-propenyl)-4-hydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4,6,7-

-tr. hydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 - (4-((2S,4S,5R)-5-(3-(3-fluórfenoxy)-1-metyl-
 -(1E)-propenyl)-4-hydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
 -tr. hydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 - (4-((2S,4S,5R)-5-(3-(2,4-difluórfenoxy)-1-metyl-
 -(1E)-propenyl)-4-hydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
 -tr. hydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 - (4-((2S,4S,5R)-5-(3-(2-chlórfenoxy)-1-metyl-
 -(1E)-propenyl)-4-hydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
 -tr. hydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 - (4-((2S,4S,5R)-5-(3-(2,4-dichlórfenoxy)-1-metyl-
 -(1E)-propenyl)-4-hydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
 -tr. hydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 - (4-((2S,4S,5R)-5-(3-(2-chlór-5-fluórfenoxy)-1-metyl-
 -(1E)-propenyl)-4-hydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
 -tr. hydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 - (4-((2S,4S,5R)-5-(3-(2-chlór-3,5-difluórfenoxy)-1-
 -metyl-(1E)-propenyl)-4-hydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
 -tr. hydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 - (4-((2S,4S,5R)-5-(3-(3,5-difluórfenoxy)-1-metyl-
 -(1E)-propenyl)-4-hydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
 -tr. hydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 - (4-((2S,4S,5R)-5-(3-(3-fluór-4-chlórfenoxy)-1-metyl-
 -(1E)-propenyl)-4-hydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
 -tr. hydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

- (4-((2S, 4S, 5R)-5-(3-(2-fluór-4-chlórfenoxy)-1-metyl-(1E)-propenyl)-4-hydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4, 6, 7-trihydroxyhexahydrobenzo(1, 3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
a farmaceuticky prijateľné soli uvedených zlúčenín.

Ďalšie špecifické uskutočnenia predkladaného vynálezu zahŕňajú nasledujúce zlúčeniny:

- (4-((2S, 3S, 4S, 5R)-5-[3-(benzotiazol-6-yloxy)-1-metyl-(1E)-propenyl]-3, 4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4, 6, 7-trihydroxyhexahydrobenzo(1, 3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

- (4-((2S, 3S, 4S, 5R)-5-[3-(benzotiazol-6-yloxy)-1-metyl-(1E)-propenyl]-3, 4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4, 6, 7-trihydroxyhexahydrobenzo(1, 3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

- (4-((2S, 3S, 4S, 5R)-5-[3-(2-chlór-pyridin-3-yloxy)-1-metyl-(1E)-propenyl]-3, 4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4, 6, 7-trihydroxyhexahydrobenzo(1, 3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

- (4-((2S, 3S, 4S, 5R)-5-[3-(2-chlór-pyridin-3-yloxy)-1-metyl-(1E)-propenyl]-3, 4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4, 6, 7-trihydroxyhexahydrobenzo(1, 3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

- [4-((2S, 3S, 4S, 5R)-5-{3-[2, 6-dichlór-6-(metoximino-metyl)-fenoxy]-1-metyl-(1E)-propenyl}-3, 4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-hydroxyfenyl]-2-metyl-N-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4, 6, 7-trihydroxyhexahydrobenzo(1, 3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

- [4-((2S, 3S, 4S, 5R)-5-{3-[2, 6-dichlór-6-(metoximino-metyl)-fenoxy]-1-metyl-(1Z)-propenyl}-3, 4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-hydroxyfenyl]-2-metyl-N-

-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-trihydroxyhexahydro-
-benzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

-4-((2S,3S,4S,5R)-5-[3-(2-acetyl-4,6-dichlórfenoxy)-1-
-metyl-(1E)-propenyl]-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy}-
-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

-4-((2S,3S,4S,5R)-5-[3-(2-acetyl-4,6-dichlórfenoxy)-1-
-metyl-(1Z)-propenyl]-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy}-
-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

-4-((2S,3S,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[3-(1H-indol-5-yloxy)-1-
-metyl-(1E)-propenyl]-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy}-
-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

-4-((2S,3S,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[3-(1H-indol-5-yloxy)-1-
-metyl-(1Z)-propenyl]-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy}-
-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

-4-((2S,3S,4S,5R)-5-[3-(2-benzoxazol-2-yl-fenoxy)-1-
-metyl-(1E)-propenyl]-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy}-
-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

-4-((2S,3S,4S,5R)-5-[3-(2-benzotiazol-2-yl-fenoxy)-1-
-metyl-(1Z)-propenyl]-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy}-
-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

-4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-benzénsulfonyl-1-metyl-(1E)-
propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy]-3-
hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

-4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-benzénsulfonyl-1-metyl-(1Z)-
propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy]-3-

-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 -{4-[(2S,3S,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-(1-metyl-3-fenylsulfanyl-(1E)-propenyl)tetrahydrofuran-2-yloxy]-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 -{4-[(2S,3S,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-(1-metyl-3-fenylsulfanyl-(1Z)-propenyl)tetrahydrofuran-2-yloxy]-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 -{4-[(2S,3S,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-(1-metyl-3-fenylamino-(1E)-propenyl)tetrahydrofuran-2-yloxy]-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 -{4-[(2S,3S,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-(1-metyl-3-fenylamino-(1Z)-propenyl)tetrahydrofuran-2-yloxy]-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 -{4-[(2S,3S,4S,5R)-5-(2-benzylsulfanyl-1-metyl-(1E)-vinyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy]-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 -{4-[(2S,3S,4S,5R)-5-(2-benzylsulfanyl-1-metyl-(1Z)-vinyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy]-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 -{4-[(2S,3S,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-(1-metyl-3-fenylmetansulfonyl-(1E)-vinyl)-tetrahydrofuran-2-yloxy]-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 -{4-[(2S,3S,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-(1-metyl-3-fenylmetansulfonyl-(1Z)-vinyl)-tetrahydrofuran-2-yloxy]-3-

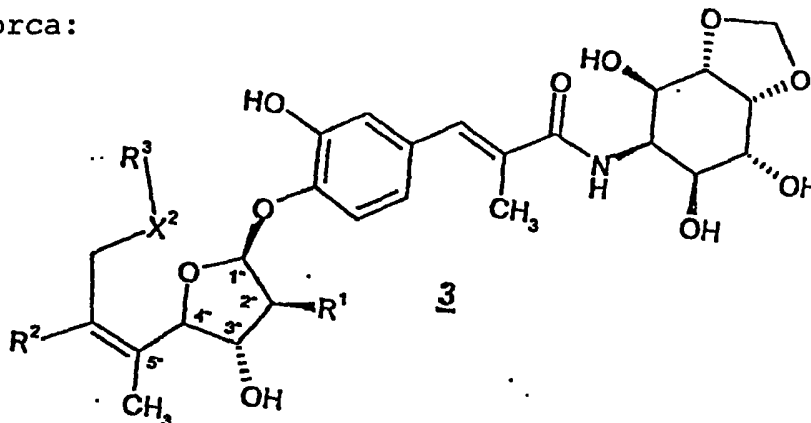
-hydroxyfenyl}-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 -{4-[(2S,3S,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-(1-metyl-2-fenylsulfamoyl)-(1E)-vinyl)tetrahydrofuran-2-yloxy]-3-hydroxyfenyl}-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 -{4-[(2S,3S,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-(1-metyl-2-fenylsulfamoyl)-(1Z)-vinyl)tetrahydrofuran-2-yloxy]-3-hydroxyfenyl}-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 -{4-[(2S,3S,4S,5R)-5-(2-fluór-1-metyl-3-fenoxy)-(1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy]-3-hydroxyfenyl}-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 -{4-[(2S,3S,4S,5R)-5-(2-fluór-1-metyl-3-fenoxy)-(1Z)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy]-3-hydroxyfenyl}-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 a i n a farmaceuticky prijateľné soli a solváty.

ynález sa týka aj farmaceutického prostriedku na liečbu ochorenia vybraného z bakteriálnej infekcie, protozoárnej infekcie a ochorenia súvisiacich s bakteriálnou infekciou alebo protozoárnou infekciou u cicavcov, rýb alebo vtákov, ktorý obsahuje terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny vzorca 1 alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli a farmaceuticky prijateľný nosič.

ynález sa taktiež týka spôsobu liečby ochorenia vybraného z bakteriálnej infekcie, protozoárnej infekcie a ochorenia súvisiacich s bakteriálnou infekciou alebo protozoárnou infekciou, u cicavcov, rýb alebo vtákov, ktorý zahŕňa podanie

terapeuticky účinného množstva zlúčeniny vzorca 1 alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli uvedenému cicavcovi, vtákovi alebo rybe.

Predkladaný vynález sa taktiež týka spôsobu prípravy zlúčenín vzorca:



a ich farmaceuticky prijateľných solí a solvátov, kde

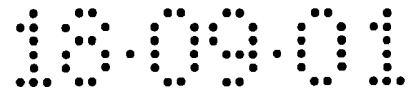
X^2 znamená O alebo S;

R^1 znamená H alebo OH;

R^2 znamená H, C_1 - C_6 alkyl alebo halogén, kde táto R^2 alkylová skupina je voliteľne substituovaná 1 alebo 2 R^4 skupinami;

R^3 znamená $-(CR^6R^7)_t(C_6-C_{10}aryl)$, kde t je celé číslo od 0 do 5, a uvedená arylová skupina R_3 skupiny je voliteľne substituovaná 1 až 5 skupinami R^4 ;

každý R^4 je nezávisle vybraný zo skupiny zahŕňajúcej C_1 - C_3 alkyl, C_2 - C_{10} alkenyl, C_2 - C_{10} alkinyl, halogén, kyano, nitro; trifluórmetyl, trifluórmetoxy, azido, hydroxy, C_1 - C_6 alkoxy; $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-NR^6C(O)OR^8$, $-OC(O)R^5$, $-NR^6SO_2R^8$, $-SO_2NR^5R^6$, $-NR^6C(O)R^5$, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5R^6$, $-S(O)_j(CR^6R^7)_m(C_6-C_{10}aryl)$, $-S(O)_j(C_1-C_6alkyl)$, $-(CR^6R^7)_m(C_6-C_{10}aryl)$, $-O(CR^6R^7)_m(C_6-C_{10}aryl)$, $-NR^6(CR^6R^7)_m(C_6-C_{10}aryl)$, $-(CR^6R^7)_m(4-10\text{-členný heterocyklus})$, $-C(O)(CR^6R^7)_m(C_6-C_{10}aryl)$ a $-C(O)(CR^6R^7)_m(4-10\text{-členný heterocyklus})$, kde m je celé číslo od 0 do 4; j je celé číslo od 0 do 2; a uvedené alkylové, alkenylové, alkinylové, arylové a heterocyklické skupiny uvedených skupín R^4 sú voliteľne substituované 1 až 3 substituentmi nezávisle vybranými zo skupiny zahŕňajúcej halogén, kyano, nitro, trifluórmetyl,



sa uskutoční odstránenie chrániacej skupiny z hydroxylovej skupiny chránenej R⁹.

Termín "liečba", ako je tu použitý, označuje zvrátenie, zmiernenie, inhibíciu progresie alebo prevenciu ochorenia alebo poruchy, na ktorú sa termín vzťahuje, alebo jedného alebo viac príznakov takého ochorenia alebo poruchy. Termín "liečenie", ako je tu použitý, označuje akt liečby, ako bola definovaná vyššie.

Termíny "bakteriálna infekcia", "protozoárna infekcia" a "ochorenie súvisiacich s bakteriálnou infekciou alebo protozoárnou infekciou" označujú nasledujúce ochorenia: pneumonia, otitis media, sinusitis, bronchitis, tonsillitis a mastoiditis súvisiace s infekciou *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *E. faecium*, *E. casseliflavus*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, alebo *Peptostreptococcus* spp.; pharyngitis, reumatická horúčka a glomerulonephritis súvisiaca s infekciou *Streptococcus pyogenes*, streptokokmi skupiny C a G, *Corynebacterium diphtheriae*, alebo *Actinobacillus haemolyticum*; infekciu respiračného traktu súvisiacu s infekciou *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, alebo *Chlamydia pneumoniae*; infekciu krvi a tkanív, vrátane endocarditis a osteomyelitis, spôsobenú *S. aureus*, *S. haemolyticus*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. durans*, vrátane kmeňov rezistentných na známe antibakteriálne činidlá, ako sú β -laktámové antibiotiká, vankomycín, aminoglykozidy, chinolóny, chloramfenikol, tetracyklíny a makrolidy; nekomplikované infekcie kože a mäkkých tkanív a abscesy a horúčka v štvrtý deň súvisiaca s infekciou *Staphylococcus aureus*, kombinovaná s kĺbovými infekciami súvisiacimi s kĺbovými infekciami negatívnymi stafylokokmi (t.j., *S. epidermidis*, *S.*

hemolyticus, atď.), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, skupiny C-F streptokokov ("minute-colony streptococci"), viridujúcimi streptokokmi, *Corynebacterium minutissimum*, *Clostridium spp.*, alebo *Baltonella henselae*; nekomplikované akútne infekcie močového traktu súvisiace s infekciou *Staphylococcus aureus*, koaguláza-negatívnymi stafylokokmi alebo *Enterococcus spp.*; uretritída a cervicitída; sexúálne prenosné choroby súvisiace s infekciou *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducreyi*, *Treponema pallidum*, *Ureaplasma urealyticum* alebo *Neisseria gonorrhoeae*; toxínové ochorenia súvisiace s infekciou *S. aureus* (otrávy z potravy a syndróm toxického šoku), alebo skupiny A, B a C streptokokov; vredy súvisiace s infekciou *Helicobacter pylori*; systémové febrilné syndrómy súvisiace s infekciou *Borrelia recurrentis*; Lymfická choroba súvisiaca s infekciou *Borrelia burgdorferi*; conjunctivitis, keratitis a dacrocystitis súvisiace s infekciou *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae* alebo *Listeria spp.*; disseminované ochorenie spôsobené komplexom *Mycobacterium* (MÄC) súvisiace s infekciou *Mycobacterium avium* alebo *Mycobacterium intracellulare*; infekcie *Mycobacterium tuberculosis*, *M. leprae*, *M. paratuberculosis*, *M. kansasii* alebo *M. chelonae*; gastroenteritída súvisiaca s infekciou *Campylobacter jejuni*; črevné protozoárne ochorenie súvisiace s infekciou *Cryptosporidium spp.*; odontogénne infekcie súvisiace s infekciou viridujúcimi streptokokmi; chronický kašeľ súvisiaci s infekciou *Bordetella pertussis*; plynatá sňať súvisiaca s infekciou *Clostridium perfringens* alebo *Bacteroides spp.*; a ateroskleróza alebo kardiovaskulárne ochorenie súvisiace s infekciou *Helicobacter pylori* alebo *Chlamydia pneumoniae*. Bakteriálne infekcie a protozoárne infekcie a ochorenia súvisiace s takými infekciami, ktoré môžu byť liečené u zvierat, zahŕňajú nasledujúce ochorenia:

respiračné ochorenie kráv súvisiace s infekciou *P. haemolytica*, *P. multocida*, *Mycoplasma bovis* alebo *Bordetella* spp.; črevné ochorenie kráv súvisiace s infekciou *E. coli* alebo protozoami (t.j. coccidia, cryptosporidia, atď.); mastitis kráv súvisiaci s infekciou *S. aureus*, *Strep. uberis*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Corynebacterium* alebo *Enterococcus* spp.; respiračné ochorenie ošípaných súvisiace s infekciou *A. pleuro.*, *P. multocida* alebo *Mycoplasma* spp.; črevné ochorenie ošípaných súvisiace s infekciou *E. coli*, *Lawsonia intracellularis*, *Salmonella* alebo *Serpulina hyodysinteriae*; paznechtica súvisiaca s infekciou *Fus. bacterium* spp.; metritis kráv súvisiaca s infekciou *E. coli*; vlasaté bradavice u kráv súvisiace s infekciou *Fus. bacterium necrophorum* alebo *Bacteroides nodosus*; zápal spojiviek u kráv súvisiaci s infekciou *Moraxella bovis*; potraty u kráv súvisiace s infekciou protozoami (t.j. neoporum); infekcia močového traktu u psov súvisiaca s infekciou *E. coli*; infekcie kože a mäkkých tkanív u psov a mačiek súvisiace s infekciou *S. epidermidis*, *S. intermedius*, *Staphylococcus* koaguláza-negatívny alebo *P. multocida*; a infekcie zubov a ústnej dutiny psov a mačiek súvisiace s infekciou *Alcaligenes* spp., *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp., *Enterobacter* spp., *Eubacterium*, *Peptostreptococcus*, *Porphyromonas* alebo *Prevotella*. Ďalšie bakteriálne a protozoárne infekcie a ochorenia súvisiace s takými infekciami, ktoré môžu byť liečené spôsobom podľa predkladaného vynálezu, sú uvedené v J.P. Sanford et al., "The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy", 26.vydanie, (Antimicrobial Therapy, Inc., 1996).

Liečiviny podľa predkladaného vynálezu môžu byť aktívne proti baktériám a protozoám a s nimi súvisiacim ochoreniam, ak sú uvedené vyššie, alebo proti špecifickým kmeňom baktérii

alebo protozoí, ako boli uvedené vyššie.

Termín "halogén", ako je tu použitý, označuje - ak nie je uvedené inak - fluór, chlór, bróm alebo jód. Výhodnými halogénovými skupinami sú fluór, chlór a bróm.

Termín "alkyl", ako je tu použitý, označuje - ak nie je uvedené inak, označuje nasýtený monovalentný uhľovodíkový radikál s priamymi, cyklickými alebo rozvetvenými skupinami. Treba si uvedomiť, že aby mohla uvedená alkylová skupina obsahovať cyklické skupiny, musí obsahovať aspoň tri atómy uhlíka.

Termín "aryl", ako je tu použitý, označuje - ak nie je uvedené inak, označuje organický radikál odvodený od aromatického uhľovodíka odstránením jedného vodíka, ako je fenyl alebo naftyl.

Termín "4-10-členný heterocyklus", ako je tu použitý, označuje - ak nie je uvedené inak, označuje aromatické a nearomatické heterocyklické skupiny obsahujúce jeden alebo viac heteroatómov vybraných z O, S a N, kde každá heterocyklická skupina má 4-10 atómov vo svojom kruhu. Medzi nearomatické heterocyklické skupiny patria skupiny obsahujúce len 4 atómy v kruhovom systéme, ale aromatické heterocyklické skupiny musia obsahovať aspoň 5 atómov vo svojom kruhovom systéme. Medzi heterocyklické skupiny patria benzo-fúzované kružné systémy a kružné systémy substituované jednou alebo viacerými oxoskupinami. Príkladom 4-člennej heterocyklickej skupiny je azetidiny (odvodený od azetidínu). Príkladom 5-člennej heterocyklickej skupiny je tiazolyl a príkladom 10-člennej heterocyklickej skupiny je chinolyl. Príkladmi nearomatických heterocyklických skupín sú pyrrolidyl,

tetrahydrofuryl, tetrahydrotienyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrotiopyranyl, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioxanyl, piperazinyl, azetidinyl, oxetanyl, tietanyl, homopiperidy, oxepanyl, tiepanyl, oxazepinyl, diazepinyl, tiazepinyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridyl, 2-pyrolinyl, 3-pyrolinyl, indolinyl, 2H-pyranyl, 4H-pyranyl, dioxanyl, 1,3-dioxolanyl, pyrazolinyl, ditianyl, ditiolanyl, dihydropyranyl, dihydrotienyl, dihydrofuryl, pyrazolidinyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, 3-azabicyklo[3.1.0]hexanyl, 3-azabicyklo[4.1.0]heptanyl, 3H-indolyl a chinolizinyl. Príkladmi aromatických heterocyklických skupín sú pyridyl, imidazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, triazolyl, pyrazinyl, tetrazolyl, furyl, tienyl, izoxazolyl, tiazolyl, oxazolyl, izoxazolyl, pyroyl, chinolyl, izochinolyl, indolyl, benzimidazolyl, benzofuryl, cinolinyl, indazolyl, indolizinyl, ftalazinyl, pyridazinyl, triazinyl, izoindolyl, pteridinyl, puranyl, oxadiazolyl, tiadiazolyl, furazanyl, benzofurazanyl, benzotienyl, benzotiazolyl, benzoxazolyl, chinazolinyl, chinoxalinyl, naftyridinyl a furopyridyl. Uvedené skupiny, ako sú odvodené od zlúčenín uvedených vyššie, môžu byť N-viazané alebo C-viazané, podľa toho, čo je možné. Napríklad skupina odvodená od pyrolu môže byť pyrol-1-yl (N-viazaný) alebo pyrol-2-yl (C-viazaný).

Termín "farmaceuticky prijateľná soľ", ako je tu použitý, označuje - ak nie je uvedené inak, označuje soli kyslých alebo zásaditých skupín, ktoré môžu byť prítomné v zlúčeninách podľa predkladaného vynálezu. Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu, ktoré majú zásaditý charakter, môžu tvoriť rôzne soli s rôznymi anorganickými a organickými kyselinami. Medzi kyseliny, ktoré môžu byť použité na prípravu farmaceuticky prijateľných adičných solí takých zásaditých zlúčenín s kyselinami, sú tie kyseliny, ktoré tvoria netoxické adičné

solí s kyselinami, t.j. soli obsahujúce farmakologicky prijateľné anióny, ako je hydrochlorid, hydrobromid, hydrojodid, dusičnan, síran, kyslý síran, fosforečnan, kyslý fosforečnan, izonikotinát, octan, laktát, salicylát, citrát, kyslý citrát, vínan, pantotenát, dvojjínan, askorbát, jantaran, maleát, gentisinát, fumarát, glukonát, glukuronát, sacharát, formiát, benzoát, glutamát, metánsulfonát, etánsulfonát, benzénsulfonát, p-toluénsulfonát a pamoát [t.j. 1,1'-metylen-bis-(2-hydroxy-3-naftoát)]. Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu, ktoré obsahujú zásadité skupiny, ako je aminoskupina, môžu tvoriť farmaceuticky prijateľné soli s rôznymi aminokyselinami, okrem kyselín uvedených vyššie.

Tieto zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu, ktoré majú kyslý charakter, môžu tvoriť zásadité soli s rôznymi farmakologicky prijateľnými kationmi. Príkladom takých solí sú soli alkalických kovov a soli kovov alkalických zemín, konkrétne vápenaté, horečnaté, sodné a draselné soli zlúčenín podľa predkladaného vynálezu.

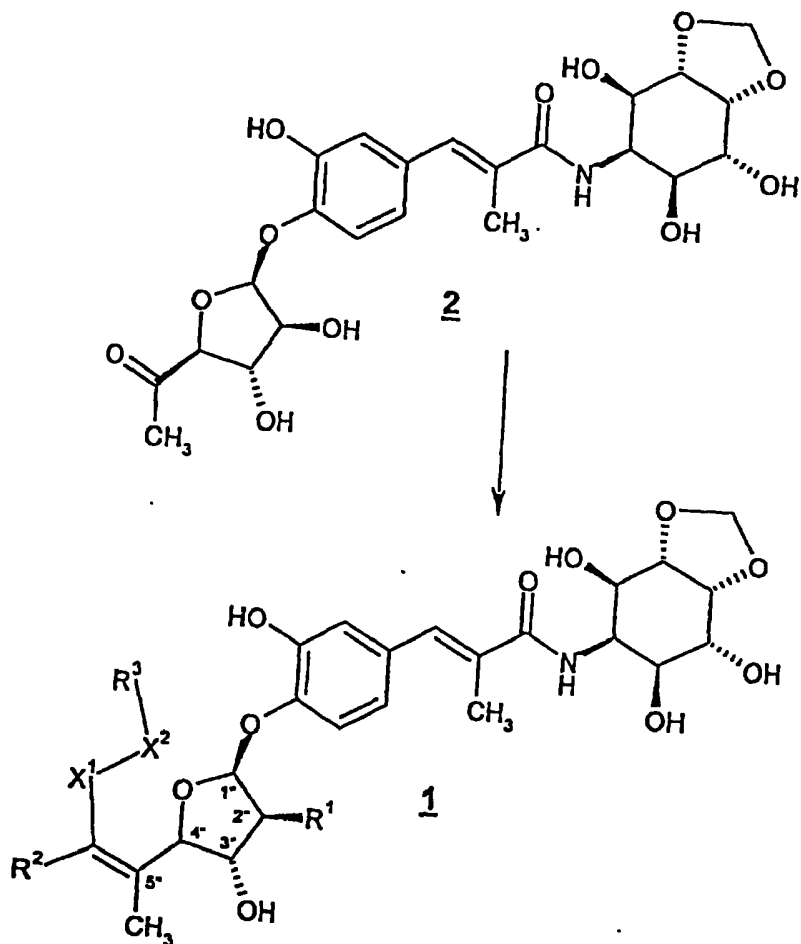
Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu majú centrálnu asymetriu, a preto existujú v rôznych enantiomérnych a diastereomérnych formách. Predkladaný vynález sa týka použitia všetkých optických izomérov a stereoizomérov zlúčenín podľa predkladaného vynálezu a ich zmesí a všetkých farmaceutických prostriedkov a metód liečby, ktoré obsahujú alebo využívajú tieto formy. Z tohto hľadiska vynález zahŕňa ako E-, tak aj Z-konfigurácie skupiny $-CX^1R^2$. Zlúčeniny vzorca 1 môžu taktiež existovať ako tautoméry. Predkladaný vynález sa týka použitia všetkých takých tautomérov a ich zmesí.

Predkladaný vynález zahŕňa zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu a ich farmaceuticky prijateľné soli, v ktorých je

jeden z atómov vodíka, uhlíka alebo iných atómov nahradený príslušným izotopom. Také zlúčeniny môžu byť užitočné vo výskume a môžu byť diagnostickým prostriedkom v metabolických farmakokinetických testoch a vo väzbových testoch.

Podrobný opis vynálezu

Príprava zlúčenín podľa predkladaného vynálezu je ilustrovaná v nasledujúcej schéme:

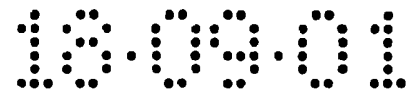


Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu sa pripravujú ľahko. Vo vyššie uvedenej schéme je východiskovou zlúčeninou vzorca 2 hygromycín A, ktorý môže byť pripravený spôsobmi známymi v odbore, ako je fermentácia *Streptomyces hygroscopicus* NRRL 2388. Metylketón v polohe 4'' na furanóze molekuly hygromycínu A môže existovať v S-konfigurácii (hygromycín A) alebo v R-konfigurácii (epi-hygromycín) na furanóze. Pri použití publikovaného postupu ako modelu fermentácie a získania hygromycínu A (US patent 3100176; Antibiotic Chemotherapy (1973)3: 1268-1278, 1279-1282) je hygromycínový produkt približne 3:1 zmesou hygromycínu A (4''-(S)epiméru), s β -orientovaným metylketónom na furanóze, ako je zobrazené, a epi-hygromycínu. Z literatúry je známe (Journal of Antibiotics 33(1), 695-704, 1980), že čistý hygromycín A sa premieňa na epi-hygromycín v alkalických roztokoch. Starostlivým udržiavaním pH pod 6,9 v priebehu fermentácie a pH, teploty a pôsobenia rozpúšťadiel v priebehu prečistenia môže byť konečný produkt zlepšený na aspoň 14:1 zmes hygromycín A : epi-hygromycínu. Použitím tohto materiálu môžu byť pripravené v podstate jednotlivé izoméry odvodené od 4''-(S)hygromycínu, ktoré môžu byť použité ako templáty na ďalšie syntetické modifikácie.

Hygromycín A bohatý na 4''-(S)epimér je produkovaný fermentáciou *Streptomyces hygroscopicus* NRRL 2388 alebo jeho mutantov, v médiu s pH nižšom ako 6,9, lepšie 6,2 až 6,7, v priebehu celého procesu. Médium obsahuje asimilovateľné zdroje uhlíka, dusíka a stopové prvky, ako je odborníkom v odbore známe. Fermentácia prebieha pri teplote 25-32 °C, výhodne pri 29 °C. Fermentácia je sledovaná napríklad vysokotlakovou kvapalinovou chromatografiou. Inkubácia pokračuje dovtedy, kým výťažok zlúčeniny nedosiahne maximum, obvykle 2 až 10 dní, výťažok približne 4 až 6 dní.

Tvorba epi-hygromycínu je minimalizovaná v priebehu prečistenia použitím vodného tlmivého roztoku (miesto neparfrovanej vody) a kontrolou pH aktívnych prúdov pri hodnote približne 6,0. Tvorba epi-hygromycínu je taktiež minimalizovaná minimalizáciou času, na ktorý je získaný materiál vystavený pôsobeniu vysokých teplôt. Preto, keď je nutné znížiť koncentráciu rozpúšťadiel, je výhodnejšie zriediť aktívne frakcie vodným tlmivým roztokom a vyhnúť sa rotačnému odparovaniu pri zvýšenej teplote. Taktiež môže byť - za účelom eliminácie vyšších teplôt - použitá kolóna naplnená živicom, na ktorej môže byť zahustený aktívny roztok pred konečným stupňom prečistenia, aby sa znížil objem roztoku, ktorý musí byť zahrievaný. Konečným čistiacim stupňom v procese je zahustenie aktívnych frakcií na tuhú látku použitím vákua a teplot vodného kúpeľa približne 35-50 °C. Čas, na ktorý je roztok vystavený vyšším teplotám, môže byť minimalizovaný zahrievaním v stupňoch.

Zlúčenina vzorca 1, kde R^2 je rovnaký, ako je definovaný vyššie, X^1 je CH_2 , X^2 je O a R^3 je H, môže byť pripravená cez príslušný α, β -nenasýtený esterový medziprodukt získaný Wittigovou, Horner-Emmonsovou alebo Petersonovou olefináciou C-5'-ketónu hygromycínu A. Napríklad, (karbetoxyetylén)-trifenylylfosforán alebo (karbetoxyetylén)trifenylylfosforán môže reagovať s hygromycínom A za vzniku nenasýteného etylesteru. V tomto štádiu môžu byť hydroxylové skupiny hygromycínu A vhodne chránené, napríklad ako silylétery, použitím vhodného činidla, ako je trietylsilylchlorid (TESCI), trietylsilylchlorid (TMSCI) alebo terc-butyldimetylsilylchlorid (TBDMSCI), a amínovej zásady, ako je imidazol alebo pyridín. Táto zlúčenina môže byť potom redukovaná, napríklad dialkylbutylaluminiumhydridom, a odstránenie chrániacich skupín pre hydroxylové skupiny môže byť uskutočnené pomocou kyseliny,



ako je kyselina octová, alebo fluoridového iónu, ako je TBAF.

Zlúčenina vzorca 1, kde R^1 je H a R^2 je rovnaký, ako je definovaný vyššie, X^1 je CH_2 , X^2 je O a R^3 je H, môže byť pripravená cez príslušný α, β -nenасыtený esterový medziprodukt získaný Witigovou, Horner-Emmonsovou alebo Petersonovou olefináciou C-5''-ketónu 2''-deoxy-penta chráneného hygromycínu A. V tomto procese je hygromycín A pripravený chránením všetkých hydroxylových skupín hygromycínu A, s výnimkou hydroxylovej skupiny na 2''-uhlíku (C-2''), kde tieto skupiny sú chránené napríklad ako silylétery, použitím vhodného činidla, ako je trietylsilylchlorid (TESCI), trimetylsilylchlorid (TMSCI) alebo terc-butyldimetylsilylchlorid (TBDMSCI). Výhodným spôsobom je 10 ekv. TBDMSCI a imidazol v N,N-dimetylformamide (DMF) pri teplote 25-40 °C 12-6 hodín. 2''-deoxy-penta chránený hygromycín A sa potom pripraví odstránením hydroxylovej skupiny použitím spôsobu podľa Barton et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 1975, 1574. Výhodnou metódou pre tento prípad je metóda podľa Genu-Dellac et al., Karbohydrate Res. 1991, 216: 249. Vyššie uvedený α, β -nenасыtený ester môže byť potom pripravený Witigovou, Horner-Emmonsovou alebo Petersonovou olefináciou C-5''-ketónu 2''-deoxy-penta chráneného hygromycínu A. Napríklad (karbetoxy-metylén)trifenylfosforán alebo (karbetoxyetylidén)trifenylfosforán môžu reagovať s hygromycínom A za zisku nenасыteného etylesteru. Táto zlúčenina môže byť potom redukovávaná, napríklad diizobutylalumíniumhydridom a odstránenie chrániacich skupín pre hydroxylové skupiny môže byť uskutočnené pomocou kyseliny, ako je kyselina octová, alebo fluoridového iónu, ako je TBAF.

Zlúčenina vzorca 1, kde R^1 a R^2 sú rovnaké, ako je definované vyššie, X^1 je CH_2 , X^2 je O a R^3 je $-C(O)(CR^6R^7)_t(C_6-$



-C₁₀aryl), kde R⁶, R⁷ a "t" sú rovnaké, ako je definované vyššie, môže byť pripravená acyláciou chráneného hygromycín-aly.alkoholu opísaného vyššie; napríklad reakciou uvedeného alkoholu s X-C(O)(CR⁶R⁷)_t(C₆-C₁₀aryl), kde X je odštiepitelná skupina, ako je Cl, Br alebo N-hydroxysukcínimid (NHS) ester, za prítomnosti zásady, ako je hydrid sodný, trietylamín alebo terc-butoxid draselný. Chrániace skupiny môžu byť potom odstránené spôsobom opísaným vyššie.

Slúčenina vzorca 1, kde R¹ a R² sú rovnaké, ako je definované vyššie, X¹ je CH₂, X² je O a R³ je -C(O)(CR⁶R⁷)_t(C₆-C₁₀aryl), kde R⁶, R⁷ a "t" sú rovnaké, ako je definované vyššie, môže byť pripravená alkyláciou chráneného hygromycín-aly.alkoholu opísaného vyššie; napríklad reakciou uvedeného alkoholu s X-C(O)(CR⁶R⁷)_t(C₆-C₁₀aryl), kde X je odštiepitelná skupina, ako je Cl, Br alebo mesylát, za prítomnosti zásady, ako je hydrid sodný, trietylamín alebo terc-butoxid draselný. Chrániace skupiny môžu byť potom odstránené spôsobom opísaným vyššie.

Slúčenina vzorca 1, kde R¹ a R² sú rovnaké, ako je definované vyššie, X¹ je CH₂, X² je O alebo S, t je 0 a R³ je -C(O)(CR⁶R⁷)_t(C₆-C₁₀aryl), kde R⁶ a R⁷ sú rovnaké, ako je definované vyššie, môže byť taktiež pripravená Mitsunobuovou reakciou. Chránený hygromycín alylalkoholu, pripravený spôsobom opísaným vyššie, je spracovaný Mitsunobuovou reakciou s H-(CR⁶R⁷)_t(C₆-C₁₀aryl) alebo HS-(CR⁶R⁷)_t(C₆-C₁₀aryl) spracovanou trifenylofosfínom a dietylazodikarboxylátom, ako je opísané v D.L. Hughes, Org. Reactions (1992), 42: 335. Vzniknutý éter alebo tioéter môže byť potom zbavený chrániacich skupín spôsobom opísaným vyššie alebo môže byť, v prípade tioéteru, oxidovaný, napríklad pomocou m-CPBA, a potom môže byť chrániace skupiny odstránené spôsobom opísaným vyššie.

vyššie.

Slúčenina vzorca 1, kde R^1 a R^2 sú rovnaké, ako je definované vyššie, X^1 je CH_2 , X^2 je O a R^3 je $-C(=O)NR^6(CR^6R^7)_t(C_6-C_{10}aryl)$, kde R^6 , R^7 a "t" sú rovnaké, ako je definované vyššie, môže byť taktiež pripravená reakciou chráneného hygromycínalylalkoholu, pripraveného spôsobom opísaným vyššie, izokyanátanom $OCNR^6(CR^6R^7)_t(C_6-C_{10}aryl)$ v toluéne pri teplotách od $40\text{ }^\circ\text{C}$ do $110\text{ }^\circ\text{C}$, výhodne pri $50-80\text{ }^\circ\text{C}$. Prísanie dimetylaminopyridínu a trietylaminu do reakčnej zmesi môže byť výhodné. Chrániace skupiny môžu byť odstránené spôsobom opísaným vyššie.

Slúčenina vzorca 1, kde R^1 a R^2 sú rovnaké, ako je definované vyššie, X^1 je CH_2 , X^2 je N a R^3 je rovnaký, ako je definované vyššie, s podmienkou, že dusík nesusedí s karbonylovou skupinou, môže byť pripravená redukčnou amináciou chráneného hygromycínaldehydu, pripraveného oxidáciou vyššie uvedeného alylalkoholu: (1) alylalkohol môže byť oxidovaný, napríklad použitím Swernových podmienok, ako sú opísané v T. Tidwell, Org. Reactions (1990) 39: 297; (2) a kombinovaný s $HN(R^5)-R^3$ v inertnom rozpúšťadle; a potom (3) môže reagovať s redukčným činidlom, ako je $NaBH_4$, $NaBH(OAc)_3$ (Ac je acetyl) alebo $NaCNBH_3$. R^6 môže byť vložený ako súčasť $HN(R^5)-R^3$ v stupni (2) alebo môže byť vložený po stupni (3), keď je použitý H_2NR^3 , tak napríklad alkyláciou, napríklad so zásadou, ako je hydrid sodný alebo terc-butoxid draselný, a alkylačným činidlom, ako je R^3-X , kde X je Br, Cl alebo metánsulfonát.

Slúčenina vzorca 1, kde R^1 a R^2 sú rovnaké, ako je definované vyššie, X^1 je NR^6 , S alebo $S(O)_n$, X^2 je C alebo NR^6 a R^3 je $-(CR^6R^7)-(C_6-C_{10}aryl)$, kde R^6 , R^7 a "t" sú rovnaké, ako je definované vyššie, môže byť pripravená Petersonovou

oletinačnou reakciou, ako je opísaná v D. Ager, Org. Reactions (1990), 38: 1. Napríklad chránený hygromycín-ketón, pripravený reakciou vhodného činidla, ako je trietylsilylchlorid (TESCI), trimetylsilylchlorid (TMSCI) alebo terc. butyldimetylsilyl-chlorid (TBDMSCI) a imidazolu alebo pyridínu s hygromycínom A, môže reagovať s $\text{TMS-CH(R}^2\text{)-X}^1\text{-X}^2\text{-F}$ za prítomnosti silnej zásady, napríklad diizopropylamidu lítneho alebo butyllítia. Keď je medziprodukt β -hydroxysilán stabilný, tak môže byť olefín pripravený ďalšou reakciou so silnou zásadou, ako je napríklad hydrid sodný alebo draselný. Chrániace skupiny môžu byť potom odstránené spôsobom opísaným vyššie. $\text{TMS-CH(R}^2\text{)-X}^1\text{-X}^2\text{-R}^3$, kde X^1 je S alebo S(O)_n , môže byť pripravený z trimetylsilylmetylsulfidu, napríklad reakciou s vhodným elektrofilným činidlom za prítomnosti aminovej zásady, ako je trietylamín alebo pyridín. Tiol môže byť oxidovaný m-CPBA na sulfón. $\text{TMS-CH(R}^2\text{)-X}^1\text{-X}^2\text{-R}^3$, kde X^1 je S(O)_r a X^2 je NR^4 , môže byť pripravený z trimetylsilylmetylsulfonylchloridu a vhodného amínu, $\text{HN(R}^6\text{)-(CR}^6\text{R}^7\text{)}_t$ ($\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{aryl}$).

Zlúčenina vzorca 1, kde R^1 a R^2 sú rovnaké, ako je definované vyššie, X^1 je C a kde X^2 je N a X^2 a R^3 sú dohromady, ako je opísané vyššie, môže byť pripravená reakciou HNR^6R^3 s chráneným hygromycín-alylmesylátom za prítomnosti aminovej zásady, ako je trietylamín alebo pyridín. Chránený hygromycín-alylmesylát môže byť pripravený reakciou chráneného hygromycín-alylalkoholu, opísaného vyššie, s metánsulfonylchloridom za prítomnosti aminovej zásady, ako je trietylamín alebo pyridín.

Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu obsahujú asymetrické uhľovikové atómy. Zlúčeniny majúca zmes izomérov na jednom alebo viacerých z centier existujú ako diastereomérne zmesi, ktoré môžu byť separované na jednotlivé diastereoméry podľa



fyzikálno-chemických rozdielov spôsobmi známymi odborníkom v odbore, ako je napríklad chromatografia alebo frakčná kryštalizácia. Všetky také izoméry, vrátane diastereomérnych zmesí, sú súčasťou predkladaného vynálezu.

Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu, ktoré majú zásaditý charakter, môžu tvoriť rôzne soli s rôznymi anorganickými a organickými kyselinami. Aj keď musia byť také soli farmaceuticky prijateľné pre zvieratá, je často v praxi ťažšie najprv izolovať zlúčeninu podľa predkladaného vynálezu z reakčnej zmesi vo forme farmaceuticky neprijateľnej soli a potom ju premeniť na zlúčeninu vo forme voľnej zásady reakciou s alkalickým činidlom a potom premeniť túto voľnú zásadu na farmaceuticky prijateľnú adičnú soľ s kyselinou. Adičné soli zásaditých zlúčenín podľa predkladaného vynálezu s kyselinami sa ľahko pripravujú reakciou zásaditej zlúčeniny s v podstate ekvivalentným množstvom vybranej organickej alebo anorganickej kyseliny vo vodnom rozpúšťadle alebo vo vhodnom organickom rozpúšťadle, ako je metanol alebo etanol. Po starostlivom odparení rozpúšťadla sa získa požadovaná soľ vo forme tuhej látky. Požadovaná soľ s kyselinou sa môže taktiež vyvráť z rozpuku voľnej zásady v organickom rozpúšťadle pridaním vhodnej organickej alebo anorganickej kyseliny do rozpúšťadla.

Tie zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu, ktoré majú kyslý charakter, môžu tvoriť zásadité soli s rôznymi farmakologicky prijateľnými kationmi. Príkladom takých solí sú soli alkalických kovov a soli kovov alkalických zemín, konkrétne sodné a draselné soli. Tieto soli sa pripravujú bežnými spôsobmi. Chemickými zásadami, ktoré môžu byť použité ako činidlá na prípravu farmaceuticky prijateľných adičných solí so zásadami podľa predkladaného vynálezu sú tie, ktoré tvoria s kyslými zlúčeninami podľa predkladaného vynálezu

netoxické zásadité soli. Medzi také netoxické zásadité soli patriatie, ktoré sú odvodené od farmakologicky prijateľných kationov, ako je sodík, draslík, vápnik, horčík atď. Tieto soli môžu byť ľahko pripravené reakciou príslušných acidických zlúčenín s vodným roztokom obsahujúcim požadovaný alkoxid alkalického kovu alebo hydroxid kovu a potom odparením získaného roztoku do sucha, výhodne za redukovaného tlaku. Alternatívne môžu byť tieto soli pripravené zmiešaním nižších alkanolových roztokov acidických zlúčenín a požadovaných alkoxidov alkalického kovu alebo hydroxidov kovu a potom odparením získaného roztoku do sucha, ako bolo uvedené vyššie. V každom prípade sa na zaistenie úplnosti reakcie a maximálneho výťažku požadovaného konečného produktu použijú stechiometrické množstvá činidiel.

Antibakteriálna aktivita zlúčenín podľa predkladaného vynálezu proti bakteriálnym patogénom je demonštrovaná schopnosťou zlúčenín inhibovať rast definovaných kmeňov patogénov.

Test

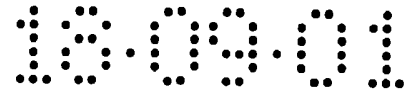
Je opísaný ďalej využíva bežné metodologické a interpretačné kritériá a je navrhnutý tak, aby viedol k načrtnutiu chemických modifikácií, ktoré môžu viesť k získaniu zlúčenín s antibakteriálnou aktivitou proti citlivým a rezistentným organizmom, vrátane napríklad organizmov rezistentných na β -laktámy, makrolidy a vankomycín. V tomto teste je panel bakteriálnych kmeňov zostavený tak, aby obsahoval rôzne cieľové patogénne druhy, vrátane baktérií reprezentatívnych pre antibiotickú rezistenciu. Použitie tohto panelu umožňuje určenie vzťahu chemická štruktúra/aktivita s ohľadom na účinnosť a spektrum aktivity. Test sa uskutoční na

mikrotitračných platniach a interpretuje sa podľa Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests - Sixth Edition; Approved Standards, ktoré boli publikované The National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS); na porovnanie kmeňov sa použije minimálna inhibičná koncentrácia (MIC). Zlúčeniny sa najprv rozpustia v dimetylsulfoxide (DMSO) ako zásobné roztoky.

Aktivita zlúčenín podľa predkladaného vynálezu môže byť taktiež hodnotená Steersovou replikačnou metódou, ktorá je štandardnou metódou na testovanie baktérií in vitro a ktorá je opísaná v Steers et al., Antibiotics and Chemotherapy; 1959, 9, 97.

Aktivita zlúčenín podľa predkladaného vynálezu in vivo môže byť hodnotená v bežných testoch na zvieratách známych odborníkom v odbore, ktoré sú obvykle uskutočňované na hlodavcoch.

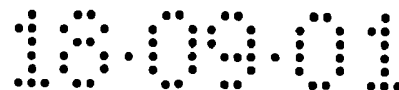
Jednom modeli je účinnosť zlúčenín hodnotená na myších modeloch akútnej bakteriálnej infekcie. Jeden systém in vivo je nasledujúci. Myši (CF1 myši, zmes pohlaví, 18-20 g) sa po zistení umiestnia do boxov a nechajú sa aklimatizovať 1 až 2 dni predtým, ako sa zaradia do štúdie. Akútna infekcia sa vyvolá intraperitoneálnou inokuláciou baktérií (*Staphylococcus aureus* kmeň 01A1095) suspendovaných v 5% sterilnom prasacom žalúdočnom hliene. Inokulum sa pripraví: kultiváciou kultúry cejnoc pri 37 °C na krvnom agare, získaním vzniknutých povrchových kolónií pomocou sterilného mozgového-srdcového infekčného bujónu a úpravou tejto suspenzie na takú hustotu, ktorá po zriedení 1:10 do 5% sterilného prasacieho žalúdočného hlienu vyvolá 100% letalitu.



Myši (10 na skupinu) sa liečia podkožnou aplikáciou, 0,5 hodiny a 4 hodiny po infekcii. V každom teste sa použijú vhoané neliečené (infikované, ale neliečené) a pozitívne (liečené vankomycínom, minocyklínom atď.) kontroly. Percento prežívania sa sleduje po 4 dňoch; probit metódou sa určí PD₅₀ (dávka (mg/kg) chrániaca 50% infikovaných zvierat).

Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu a ich farmaceuticky prijateľné soli (ďalej "aktívne zlúčeniny") môžu byť pri liečbe bakteriálnych alebo prôtozoárnych infekcií podané orálne, parenterálne, lokálne alebo rektálne. Všeobecne tieto zlúčeniny sú podávané v dávkach od približne 0,2 mg na kg telesnej hmotnosti a deň (mg/kg/deň) do približne 200 mg/kg/deň v jednej dávke alebo rozdelené vo viacerých dávkach (t. j. do 1 až 4 dávok za deň), aj keď sa nutne vyskytnú odchýlky od tohto rozpätia v dôsledku druhu, hmotnosti a stavu liečeného jedinca a vybraného spôsobu podania. Predsa len najastejšie sa použijú dávky v rozpätí od približne 3 mg/kg/deň do približne 60 mg/kg/deň. Môžu byť použité i iné dávky, podľa druhu liečeného cicavca, ryby alebo vtáka a podľa odpovede jedinca na uvedený liek, ako aj podľa vybraného typu farmaceutického prostriedku a podľa časovej periódy a intervalu, v ktorom je podanie uskutočňované. V niektorých prípadoch sú vhodné dávky nižšie ako je dolná hranica dávok, zatiaľ čo v iných prípadoch sú vhodné dávky vyššie nesúhlasujúce nežiaduce účinky, s podmienkou, že také vyššie dávky musia byť najprv rozdelené na niekoľko menších dávok, ktoré sa podajú v priebehu dňa.

Aktívne zlúčeniny môžu byť vyššie uvedenými podané samostatne alebo v kombinácii s farmaceuticky prijateľnými nosičmi alebo riedidlami a také podanie môže byť uskutočnené v jednej dávke alebo vo viacerých dávkach. Presnejšie aktívne



zlúčeniny môžu byť podané v rôznych dávkových formách, t.j. môžu byť kombinované s rôznymi farmaceuticky prijateľnými inertnými nosičmi vo forme tabliet, kapsúl, pastiliek, zdravotných bonbónov, práškov, sprejov, krémov, obkladov, čapkov, želé, gélov, pást, mastí, vodných suspenzií, injekčných roztokov, elixírov, sirupov a podobne. Medzi také nosiče patria tuhé riedidlá alebo plnivá, sterilné vodné médiá a rôzne netoxické organické rozpúšťadlá a podobne. Okrem toho môžu byť orálne farmaceutické prostriedky vhodným spôsobom osladené a/alebo ochutené. Všeobecne sú aktívne zlúčeniny prítomné v takých dávkových formách v koncentráciách od približne 5,0% do približne 70% hmotnostných.

Na orálne podanie môžu byť použité tablety obsahujúce rôzne príady, ako je mikrokryštalická celulóza, citrát sodný, uhličitan vápenatý, fosforečnan vápenatý a glycin, spoločne s číradlami podporujúcimi rozpadavosť, ako je škrob (výhodne kukuričný, zemiakový alebo tapiokový škrob), kyselina alginová a niektoré komplexné kremičitany, spoločne so spojivami na granuláciu, ako je polyvinylpyrolidón, sacharóza, želatína a arabská guma. Ďalej klzné činidlá, ako je stearan horečnatý, laurylsíran sodný a mastenec, sú veľmi často užitočné na takto podanie. Tuhé prostriedky podobného typu môžu byť taktiež použité ako náplne do želatínových kapsúl; v tejto súvislosti sú vhodnými materiálmi laktóza alebo mliečny cukor, ako aj polyetylénglykoly s vysokou molekulovou hmotnosťou. Keď sú na orálne podanie požadované vodné suspenzie a/alebo elixíry, tak môžu byť aktívna zlúčenina kombinovaná s rôznymi sladidlami alebo chuťovými korigenciami, farbivami a - ak je to žiaduce - emulgačnými a/alebo suspenďačnými činidlami, spoločne s riedidlami ako je voda, etanol, propylénglykol, glycerol a rôznych kombinácie.

Na parenterálne podanie môže byť použitý roztok aktívnej zlúčeniny v sezamovom alebo podzemnicovom oleji alebo vo vodnom etanole alebo propylénglykole. Taktiež môže byť výhodné použitie cyklodextrínového derivátu, ako je β -cyklodextrín-sultobutyléter, sodná soľ (US patent č. 5134127). Vodné roztoky by mali byť vhodným spôsobom pufrované, ak je to nutné, a mali by byť izotonické. Tieto vodné roztoky sú vhodné na intravenózne injekčné podanie. Olejové roztoky sú vhodné na intraartikulárne, intramuskulárne a podkožné injekčné podanie. Príprava všetkých týchto roztokov za sterilných podmienok sa lahko uskutoční použitím štandardných farmaceutických techník známych odborníkom v odbore.

Okrem toho je taktiež možné podať aktívne zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu lokálne a toto môže byť uskutočnené použitím krémov, želé, gélov, pást, náplastí, mastí a podobne, v súlade s bežnou farmaceutickou praxou.

Prí podaní zvieratám iným ako je človek, ako je dobytok alebo iné domáce zvieratá, môžu byť aktívne zlúčeniny pridané do krmiva zvierat alebo môžu byť podané orálne ako kvapalné prípravky.

Aktívne zlúčeniny môžu byť podané vo forme lipozomálnych systémov, ako sú malé jednolamelárne vezikuly, veľké jednolamelárne vezikuly a multilamelárne vezikuly. Lipozómy môžu byť pripravené z rôznych fosfolipidov, ako je cholesterol, stearylamín alebo fosfatidylcholín.

Aktívne zlúčeniny môžu byť taktiež naviazané na rozpustné polyméry ako nosiče na cielené podanie lieku. Medzi také polyméry patrí polyvinylpyrolidón, pyránový kopolymér, polyhydroxypropylmetakrylamínfenyl, polyhydroxyetyl-

aspartamid-fenol alebo polyetylénoxid-polylyzín substituovaný palmitoylovými zvyškami. Ďalej môžu byť aktívne zlúčeniny naviazané na biodegradovateľné polyméry umožňujúce dosiahnutie riešeného uvoľňovania lieku, ako je napríklad kyselina polymliečna, kyselina polyglykolová, kopolyméry kyseliny polymliečnej a polyglykolovej, polyepsilon-kaprolakón, kyselina polyhydroxymaslová, polyacetály, polydihdropyrány, polykryanoakryláty a zosieťované alebo amfipatické blokové polyméry hydrogéllov.

Popredkladaný vynález je ďalej opísaný v prípravách a príkladoch uvedených ďalej. V príkladoch a prípravách znamená "tm" teplotu miestnosti alebo okolia, čo je teplota v rozpätí približne 20-25 °C.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príprava 1

Šťava (5) ml zmrazenej šarže (skladovanej pri -80°C v 20% glycerole/80% inokulačnom médiu) kultúry *Streptomyces hygroscopicus* NRRL 2388 sa použilo na inokuláciu 1 l hygromycínového inokulačného média (Corn Products Corp., cerealóza 13 g/l, Hubingerov škrob 7 g/l, Roquette kukuričná máčaná hmota 3 g/l, Sheffield Brand Products NZ Amine YTT 7 g/l, Baker CoCl₂.6H₂O 0,002 g/l, KH₂PO₄ 0,7 g/l, MgSO₄.7H₂O 1,3 g/l, síran amónny 0,7 g/l, Dow Chemical P2000 protipenivé činidlo 1 kvapka/banku, Colfax sójový olej 2 kvapky/banku, pH 7,0 pred autoklávovaním) v 2,8 l Fernbachovej banke. Kultúra sa kultivuje 3 dni pri 29 °C s pretrepávaním 200 rpm na 2-paľovej pretrepávačke. Táto kultúra sa použije na inokuláciu 8 l sterilného hygromycínového fermentačného média (Albaglos uhličitan vápenatý 1 g/l, Sheffield Brand Products NZ Amine

YTT 5 g/l, Hubingetov škrob 20 g/l, Archer Daniels Midland Nutrisoy múčka 10 g/l, Dow Chemical P2000 protipenivé činidlo 1 ml/l, Baker $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 0,002 g/l, Colfax sójový olej 2 ml/l, cerelóza 10 g/l, NaCl 5 g/l, pH 7,0 pred autoklávovaním) v 14-litrovom fermentačnom tanku (New Brunswick Microferm, New Brunswick, New Jersey) vybavenom 4,75 obežnými lopatkami, od seba vzdialenými 3,75 palca. Bujón sa inkuboval pri 29 °C za prevzdušňovania 8 l/minútu a s miešaním pri 800 rpm. Na minimalizáciu tvorby epi-hygromycínu sa pH udržiavalo medzi 6,5 a 6,9 126 hodín a potom zvyšný čas medzi 6,2 a 6,6, použitím H_2SO_4 (15%). Fermentácia sa ukončila po 143 hodinách celkovej inkubácie. Vtedy bol pomer hygromycínu A k epi-hygromycínu 31:1.

1 média z vyššie uvedenej fermentácie sa odstredilo pri 800 rpm v priebehu približne 15 minút. Po odstredení sa pelleta odstránila a supernatant (pri pH 6,4, podľa HPLC obsahujúci približne 4,12 g hygromycínu A) sa vniesol do kolóny naplnenej 500 g XAD-16 živice (Rohm and Haas (Ph. adelphia, Pennsylvania). Živica sa vopred uviedla do rovnováhy dvoma objemami vrstvy 25 mM fosforečnanu disodného, pH 7,0 ("tlmivý roztok"). Po naplnení sa kolóna premyla 2 objemami vrstvy tlmivého roztoku a 2 objemami vrstvy 80/20 tlmivého roztoku/metanolu a aktivita sa eluovala 5 objemami vrstvy zmesi 50/50 tlmivý roztok/metanol. Frakcie sa testovali HPLC a frakcie obsahujúce väčšinu aktivity (2,730 g hygromycínu A) sa zmiešali.

Časť tohto XAD-16 eluátu (približne 800 mg hygromycínu A) sa riedila na 10% metanol pridaním 1,8 l tlmivého roztoku a vriešla sa na 100 ml CG-161 kolónu (TosoHaas (Montgomeryville, Pennsylvania)), ktorá bola privedená k rovnováhe 4 objemami vrstvy zmesi 90/10 tlmivý roztok/metanol. Produkt sa eluoval 6

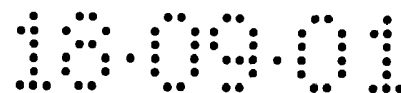
objemňami vrstvy zmesi 50/50 tlmivý roztok/metanol. Frakcie sa testovali HPLC a aktívne frakcie sa zmiešali. Kombinované frakcie sa odparili do sucha a tuhý materiál mal podľa analýzy približne 65% (hmotnostné %) čistotu. Malý podiel tejto tuhej látky sa použil na test.

Približne 500 mg tuhého materiálu sa zmiešalo s 500 ml vody a 500 ml etylacetátu a zmes sa miešala 20 minút. Dve vrstvy sa separovali a časť vodnej vrstvy sa sušila za získania tuhého materiálu, mal podľa analýzy približne 52% (hmotnostné %) čistotu.

Obidva tieto tuhé materiály (č.34945-1 a 281-1) sa testovali NMR a TLC a zistilo sa, že obsahujú aktivitu hygromycínu A. Okrem toho NMR ukázala, že pomer hygromycínu A/ε:1-hygromycínu je približne 15:1.

Príprava 2

Mat (5) ml zmrazenej šarže (skladovanej pri -80°C v 20% glycerolu/80% inokulačnom médiu) kultúry *Streptomyces hygroscopicus* NRRL 2388 sa použilo na inokuláciu 1 l hygromycínového inokulačného média (CPC International Inc., cerebuloza 13 g/l, Hubingerov škrob 7 g/l, Roquette kukuričná máčaná hmota 3 g/l, NZ Amine YTT 7 g/l, Baker $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 0,002 g/l, KH_2PO_4 0,7 g/l, $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 1,3 g/l, síran amónny 0,7 g/l, Dow Chemical P2000 protipenivé činidlo 1 kvapka/banku, Colfax sójový olej 2 kvapky/banku, pH 7.0 pred autoklávovaním) v 2,8 l Fernbachovej banke. Kultúra sa kultivuje 2-3 dni pri 29°C s pretrepávaním 200 rpm na 2-palcovej pretrepávačke. Dva 500 galónové fermentačné tanky z nehrdzavejúcej ocele sa naplnia 300-400 galónmi hygromycínového fermentačného média (Mineral Technologies, uhličitan vápenatý 1 g/l, Sheffield Brand



Products NZ Amine YTT 5 g/l, Hubingetov škrob 20 g/l, Archer Daniels Midland Co., sójová múčka 10 g/l, Dow Chemical P2000 protipenivé činidlo 1 ml/l, Baker $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 0,002 g/l, Colfax, Inc. sójový olej 2 g/l, CPC International Inc. cerelóza 10 g/l, Cargill Inc. NaCl 5 g/l). N^o Médium sa sterilizuje parou pri 50 psi 60 minút vo fermentačných tankoch. Po ochladení média pomocou chladiacich špirál vo fermentačných tankoch sa pH upraví na 6,5-6,7. Podmienky vo fermentačnom tanku boli nasledujúce: prúd vzduchu 20 štandardných kubických stôp za minútu, teplota 28 °C, tlak vetrania 5 psig a pH bolo udržiavané medzi 6,5-6,7 pomocou 25% hydroxidu sodného a 98% kyseliny sírovej. Rýchlosti pretrepávania v obidvoch fermentačných tankoch sa menili tak, aby sa udržiavala koncentrácia rozpusteného kyslíka vyššia ako 20%, ako sa zmeňovala v médiu tesne pred inokuláciou. Po nastavení parametrov fermentora sa Fernbachove inokulačné banky sterilne zmiešali do 8 l aspiračnej banky. Inokulum sa potom použilo na inokuláciu jedného, nominálneho 500 galónového fermentačného tanku, ako bol opísaný vyššie. Tento postup sa opakoval použitím 4 l inokula tak, že do jedného fermentačného tanku sa aplikovali 4 l inokula a do druhého sa aplikovalo 5 l inokula. Každá fermentácia prebiehala približne 114 hodín a potom sa fermentácie ukončili. pH média sa upravilo 98% kyselinou sírovou na 6,3 a médium sa vybralo z fermentačných tankov.

Obsahy dvoch fermentačných tankov získané vyššie uvedeným spôsobom (pH 6,3, majúce pomer hygromycínu A k epi-hygromycínu približne 51:1) sa prefiltrovali na keramickom filtračnom systéme. Filtrát (1450 gmsA, 506 gal) sa vniesol na 70-galónovú kolónu obsahujúcu XAD-16 živicu. Tato kolóna bola predtým uvedená do rovnováhy 4 objemami vrstvy tlmivého roztoku fosforečnanu sodného pri pH 6,0 ("tlmivý roztok"). Po naplnení sa kolóna premyla 2 objemami vrstvy tlmivého roztoku

a 2 objemami vrstvy zmesi 80/20 tlmivý roztok/metanol. Aktivita sa potom eluovala z kolóny 10 frakciami (približne po 50 galónoch) 50/50 roztoku tlmivý roztok/metanol. Aktívne frakcie (približne 1240 gmsA) sa zmiešali a zriedili sa na konečnú koncentráciu 10% metanolu pridaním 1200 galónov tlmivého roztoku. Použitie zriedenia (miesto rotačného odparenia) na zníženie koncentrácie metanolu umožňuje použitie nižších teplôt, čo minimalizuje množstvo epi-hygromycínu, ktoré sa zvyšuje pri vyšších teplotách. Polovica tohto roztoku sa vnesie do 40 l CG-161 kolóny (vopred uvedenej do rovnováhy 4 objemami vrstvy roztoku 90/10 tlmivý roztok/metanol). Po naplnení sa kolóna premyje 4 objemami vrstvy zmesi 80/20 tlmivý roztok/metanol a eluuje sa 5,5 objemami vrstvy zmesi 50/50 tlmivý roztok/metanol. Po regenerácii a novom uvedení kolóny do rovnováhy sa do kolóny vnesie druhá polovica aktivity a eluuje sa spôsobom opísaným vyššie. Kombinované frakcie z oboch spracovaní (120 l, približne 1051 gmsA) sa zriedia na 10% metanol pridaním tlmivého roztoku. Táto zmes sa znovu vnesie do regenerovanej CG-161 živicovej kolóny znovu uvedenej do rovnováhy. Po adsorbovaní aktivity na kolónu sa aktivita eluuje 4 objemami vrstvy metanolu. Tento stupeň jednak redukuje soli a jednak zvyšuje koncentráciu vzorky pred konečným odparením. Kombinované frakcie z konečnej CG-161 kolóny sa odparia do sucha za získania celkom približne 1 kgA hygromycínu A. Pomer hygromycínu A k epi-hygromycínu v konečnej tuhej látke bol približne 14,5:1.

Postupy pre príklady

Prípravy 5"-alyllalkoholu

1. príprava E-alyllalkoholu Wittigovou reakciou

Spôsob A

Roztok hygromycínu A (1 ekv.) a karboetoxymetylén-triitrylfosforánu (2 ekv.) v DMF (približne 0,5 M v hygromycínu) sa mieša pri 70°C 5 hodín a nechá sa vychladnúť na teplotu miestnosti. Pridá sa imidazol (12 ekv.) a terc-butyl-dimetylsilylchlorid (12 ekv.) a reakčná zmes sa mieša pri teplote 80°C 15 hodín. Reakčná zmes sa zriedi hexánmi a dietyléterom (približne 1:1), premyje sa vodou, potom roztokom chloridu sodného, suší sa cez síran horečnatý, prefiltruje sa a zahustí sa. Surový produkt sa prečistí chromatografiou na silikagéle za elúcie 10% etylacetátom v hexánoch.

Roztok etylesteru hygromycínu A (1 ekv.) v metylénchloride (približne 0,1 M) pri -78°C reaguje s diizobutylaluminiumhydridom (4 ekv.). Po reakcii s nasýtenou Rochellovou soľou a zohratí na teplotu miestnosti sa reakčná zmes zriedi metylénchloridom, premyje sa nasýteným chloridom amónnym, potom nasýteným chloridom sodným, suší sa cez síran horečnatý, prefiltruje sa a zahustí sa. Surový produkt sa prečistí chromatografiou na silikagéle za elúcie postupným gradientom 5% etylacetátu v hexánoch až 33% etylacetátu v hexánoch.

2. príprava E- a Z-allylalkoholu Petersonovou reakciou

Spôsob B

Roztok hygromycínu A (1 ekv.), terc-butyl-dimetylsilylchloridu (12 ekv.) a imidazolu (12 ekv.) v DMF (koncentrácia hygromycínu 0,25 M) sa mieša pri teplote 80 °C 20 hodín. Po odstránení DMF za redukovaného tlaku sa získaný zvyšok extrahuje dietyléterom. Kombinované éterové extrakty sa premyjú vodou, potom nasýteným roztokom chloridu sodného, suší sa cez síran sodný, prefiltrujú sa a zahustia sa. Surový produkt sa prečistí chromatografiou na silikagéle za elúcie

10. etylacetátom v hexánoch.

Roztok etyl(trimetylsilyl)acetátu (4 ekv.) v THF (približne 0,4 M v etyl (trimetylsilyl)acetátu) pri teplote -78°C reaguje s diizopropylamidom lítnym (3,5 ekv.). Po 30 minútach sa pridá roztok persilylovaného hygromycínu A (1 ekv.) v THF (približne 0,5 M). Po 15 minútach sa reakčná zmes zriedi etylacetátom a nasýteným roztokom chloridu amónneho. Organická vrstva sa premyje nasýteným roztokom chloridu amónneho, potom nasýteným roztokom chloridu sodného, suší sa cez síran horečnatý, prefiltruje sa a zahustí sa. Roztok tohto surového etylesteru (1 ekv.) v metylénchloride (približne 0,1 M) pri -78°C reaguje s diizobutylalúminiumhydridom (8 ekv.). Po spracovaní nasýtenou Rochelleovou soľou a zohriatí na teplotu miestnosti sa reakčná zmes zriedi metylénchloridom, premyje sa nasýteným roztokom chloridu amónneho, potom nasýteným roztokom chloridu sodného, suší sa cez síran horečnatý, prefiltruje sa a zahustí sa. Surový produkt sa prečistí chromatografiou na silikagéle za elúcie postupným gradientom 5% etylacetátu v hexánoch až 33% etylacetátu v hexánoch za získania zmesi E- a Z-alyllalkoholov.

Spôsob C

Roztok hygromycínu A (1 ekv.), terc-butyldimetylsilylchloridu (12 ekv.) a imidazolu (12 ekv.) v DMF (koncentrácia hygromycínu 0,25 M) sa mieša pri teplote 80°C 20 hodín. Po odstránení DMF za redukovaného tlaku sa získaný zvyšok extrahuje dietyléterom. Kombinované éterové extrakty sa premyjú vodou, potom nasýteným roztokom chloridu sodného, sušia sa cez síran sodný, prefiltrujú sa a zahustia sa. Surový produkt sa prečistí chromatografiou na silikagéle za elúcie 10% etylacetátom v hexánoch.

Roztok metyl-2-(trimetylsilyl)propionátu (5 ekv.) v THF (približne 0,2 M metyl-2-(trimetylsilyl)propionátu) pri teplote -78°C sa spracuje lítiumdiizopropylamidom (4 ekv.). Po 30 minútach sa pridá roztok persilylovaného hygromycínu A (1 ekv.) v THF (približne 0,4 M). Po 15 minútach sa reakčná zmes zriedi etylacetátom a nasýteným roztokom chloridu amónneho. Organická vrstva sa premyje nasýteným roztokom chloridu amónneho, potom nasýteným roztokom chloridu sodného, suší sa cez síran horečnatý, prefiltruje sa a zahustí sa. Roztok tohto surového etylesteru (1 ekv.) v metylénchloride (približne 0,1 M) pri -78°C sa spracuje diizobutylalumíniumhydridom (8 ekv.). Po spracovaní nasýteným roztokom Rochelleovej soli a zohriatí na teplotu miestnosti sa reakčná zmes zriedi metylénchloridom, premyje sa nasýteným roztokom chloridu amónneho, potom nasýteným roztokom chloridu sodného, suší sa cez síran horečnatý, prefiltruje sa a zahustí sa. Surový produkt sa prečistí chromatografiou na silikagéle za elúcie a krokovým gradientom 5% etylacetátu v hexánoch až 33% etylacetátu v hexánoch, za získania zmesi E- a Z-alylalkoholov.

Príprava chránených 5"-alylových derivátov

Spôsob D (príklady 2-6)

Persilylovaný hygromycín A alylalkohol (1 ekv.) v dioxáne (približne 0,03 M) reaguje s vhodným benzylhalogenidom (5 ekv.) a terc-butoxidom draselným (2 ekv.). Po dokončení reakcie (približne po 10 minútach) sa reakčná zmes zriedi etylacetátom a tlmivým roztokom (0,05 M fosfát-hydroxid sodný, pH 7,0). Organické vrstvy sa premyjú nasýteným roztokom chloridu sodného, sušia sa cez síran horečnatý, prefiltrujú sa a zahustia sa. Surový produkt sa prečistí chromatografiou na silikagéle za elúcie krokovým gradientom 5% etylacetát v

hexánoch až 33% etylacetát v hexánoch.

tersilylované alylétery sa zbavia chrániacich skupín a prečistia spôsobom H.

Spôsob E (príklady 7-11)

tersilylovaný hygromycín-alylalkohol (1 ekv.) v metylénchloride (približne 0,03 M) reaguje s vhodným benzoylhalogenidom (4 ekv.) a trietylamínom (10 ekv.). Po dokončení reakcie (približne po 30 minútach až 1 hodine) sa reakčná zmes zriedi metylénchloridom a tlmivým roztokom (0,05 M fosfát-hydroxid sodný), pH 7,0. Organické vrstvy sa sušia cez síran horečnatý, prefiltrujú sa a zahustia sa. Surový produkt sa prečistí chromatografiou na silikagéle za elúcie krokovým gradientom 5% etylacetát v hexánoch až 33% etylacetát v hexánoch.

tersilylované alylétery sa zbavia chrániacich skupín a prečistia spôsobom H.

Spôsob F (príklady 12-13)

tersilylovaný hygromycín-alylalkohol (1 ekv.) v toluéne (približne 0,03 M) reaguje s vhodným izokyanatanom (5 ekv.) a trietylamínom (3 ekv.). Po dokončení reakcie (približne po 30 minútach až 4 hodinách) sa reakčná zmes zriedi etylacetátom a tlmivým roztokom (0,05 M fosfát-hydroxid sodný), pH 7,0. Organické vrstvy sa premyjú nasýteným roztokom chloridu sodného, sušia sa cez síran horečnatý, prefiltrujú sa a zahustia sa. Surový produkt sa prečistí chromatografiou na silikagéle za elúcie krokovým gradientom 5% etylacetát v hexánoch až 33% etylacetát v hexánoch.

Persilylované alylkarbamáty sa zbavia chrániacich skupín a prečistia spôsobom H.

Spôsob G (príklady 14-57)

Silylovaný hygromycín-alylalkohol (1 ekv.) v toluéne (približne 0,03 M) reaguje s vhodným fenolom (3-5 ekv.), trifenylofosfínom (3-5 ekv.) a dietylazodikarboxylátom (3-5 ekv.). Po dokončení reakcie (približne 30 minút až 2 hodiny) sa reakčná zmes zriedi etylacetátom a tlmivým roztokom (0,05 M fosfát-hydroxid sodný, pH 7,0). Organické vrstvy sa premyjú nasýteným roztokom chloridu sodného, sušia sa cez síran horúčnatý, prefiltrujú sa a zahustia sa.

V prípadoch, kedy sa spôsoby B, C alebo J použijú na prípravu alylalkoholov sa E- a Z-zmesi olefínov separujú v tomto čase chromatografiou na silikagéle za elúcie krokovým gradientom 5% etylacetát v hexánoch až 33% etylacetát v hexánoch.

Čistovité (zo spôsobu A) alebo čisté alylétery (zo spôsobov B alebo C) sa zbavia chrániacich skupín a prečistia spôsobom H.

Príprava 5''-alylových derivátov

Spôsob H

Alylové skupiny sa odstránia reakciou roztoku 5''-modifikovaného hexasilylhygromycínu A v THF (približne 0,1 M) s roztokom HF•pyridín/pyridín/THF 30 až 45 hodín pri teplote miestnosti. Reakčné zmesi sa zriedia etylacetátom, spracujú sa tuším NaHCO₃, prefiltrujú sa, zahustia sa a prečistia sa chromatografiou na silikagéle za elúcie krokovým gradientom 5

metanolu v metylénchloride až 33% metanolu v metylénchloride.

Príprava 5"-alyl-2"-deoxyalkoholu

1. Príprava 2"-deoxy-E-alyllalkoholu Wittigovou reakciou

Spôsob 1

Roztok hygromycínu A (1 ekv.) v dimetylformamide (DMF, 0,1 M) reaguje s imidazolom (10 ekv.) a terc-butyldimetylsilylchloridom (10 ekv.) pri teplote 35°C 14-16 hodín. Reakčná zmes sa preniesie do vody a extrahuje sa etylacetátom (EtOAc). Kombinované extrakty sa sušia cez MgSO₄ a zahustia sa. Produkt sa získava po chromatografii s elúciou krokovým gradientom 5% etylacetátu v hexánoch až 15% etylacetátu v hexánoch. Roztok zložieniny (1 ekv.) v dichlóretane reaguje s fenyltionochlorformátom (3 ekv.), pyridínom (5 ekv.) a dimetylamínopyridínom (0,1 ekv.) pri teplote miestnosti 2-3 dni. Na konci tohto času sa reakčná zmes zriedi metylénchloridom, premyje sa 0,5 N HCl, nasýteným hydrogenuhličitanom sodným a potom soľankou. Organická vrstva sa suší cez MgSO₄ a zahustí sa. Požadovaný 2"-tionokarbonát sa získava po chromatografii s elúciou gradientom 5% etylacetátu v hexánoch až 10% etylacetátu v hexánoch. Roztok vyššie uvedeného 2"-tionokarbonátu (1 ekv.) v toluéne (0,1 M) sa spracuje α,α' -azobis(izobutyronitrilom) (1 ekv.) a terc-butylocínhydridom (3 ekv.) pri 90°C v priebehu 2 hodín. Reakčná zmes sa zahustí a spracuje sa chromatografiou, za elúcie gradientom 5% etylacetátu v hexánoch až 10% etylacetátu v hexánoch, za získania požadovaného 2"-deoxyketonu.

Roztok penta-silyl chráneného hygromycínu A (1 ekv.) a karboxymetyléntрифенылфосфорánu (2 ekv.) v DMF (približne

0,5 M v hygromycínu) sa mieša pri teplote 70°C 12 hodín a nechá sa vychladnúť na teplotu miestnosti. Pridá sa imidazol (1 ekv.) a terc-butyldimetylsilylchlorid (1 ekv.) a reakčná zmes sa mieša pri teplote 70°C 4 hodín. Reakčná zmes sa zriedi hexánmi a dietyléterom (približne 1:1), premyje sa vodou, potom nasýteným roztokom chloridu sodného, suší sa cez síran horečnatý, prefiltruje sa a zahustí sa. Surový produkt sa prečistí chromatografiou na silikagéle za elúcie gradientom 5% etylacetátu v hexánoch až 33% etylacetátu v hexánoch. Roztok etylesteru hygromycínu A (1 ekv.) v metylénchloride (približne 0,1 M) pri teplote -78°C sa spracuje diizobutylalumíniumhydridom (4 ekv.). Po spracovaní nasýteným roztokom Rochelleovej soli a zohriatí na teplotu miestnosti sa reakčná zmes zriedi metylénchloridom, premyje sa nasýteným roztokom chloridu amónneho, potom nasýteným roztokom chloridu sodného, suší sa cez síran horečnatý, prefiltruje sa a zahustí sa. Surový produkt sa prečistí chromatografiou na silikagéle za elúcie gradientom 5% etylacetátu v hexánoch až 33% etylacetátu v hexánoch.

2. príprava 2"-deoxy E- a Z-allylalkoholov Petersonovou reakciou

Spôsob J

Roztok hygromycínu A (1 ekv.) v dimetylformamide (DMF, 0,1 M) reaguje s imidazolom (10 ekv.) a terc-butyldimetylsilylchloridom (10 ekv.) pri teplote 35°C 14-16 hodín. Reakčná zmes sa presie do vody a extrahuje sa etylacetátom (EtOAc). Kombinované extrakty sa sušia cez MgSO₄ a zahustia sa. Produkt sa získava po chromatografii s elúciou krokovým gradientom 5% etylacetátom v hexánoch až 15% etylacetátom v hexánoch. Roztok zlúčeniny (1 ekv.) v dichlóretane reaguje s

fenylationochlórformiátom (3 ekv.), pyridínom (5 ekv.) a dimetylaminopyridínom (0,05 ekv.) pri teplote miestnosti 2-3 dni. Na konci tejto doby sa reakčná zmes zriedi metylénchloridom, premyje sa 0,5 N HCl, nasýteným hydrogenuhličitanom sodným a potom solankou. Organická vrstva sa suší cez $MgSO_4$ a zahustí sa. Požadovaný 2"-tionokarbonát sa získa po chromatografii s elúciou gradientom 5% etylacetátu v hexánoch až 10% etylacetátu v hexánoch. Roztok vyššie uvedeného 2"-tionokarbonátu (1 ekv.) v toluéne (0,1 M) sa spracuje α,α' -azobis(isobutyronitrilom) (1 ekv.) a tri-n-butylcínhydridom (3 ekv.) pri $90^\circ C$ v priebehu 2 hodín. Reakčná zmes sa zahustí a spracuje sa chromatografiou, za elúcie gradientom 5% etylacetátu v hexánoch až 10% etylacetátu v hexánoch, za získania požadovaného 2"-deoxyketónu.

Roztok etyl(trimetylsilyl)acetátu (4 ekv.) v THF (približne 0,4 M v etyl(trimetylsilyl)acetáte) pri teplote $-78^\circ C$ sa spracuje diizopropylamidom lítnym (3,5 ekv.). Po 30 minútach sa pridá roztok 2"-deoxy-persilylovaného hygromycínu A (1 ekv.) v THF (približne 0,5 M). Po 15 minútach sa reakčná zmes zriedi etylacetátom a nasýteným roztokom chloridu amónneho. Organická vrstva sa premyje nasýteným roztokom chloridu amónneho, potom nasýteným roztokom chloridu sodného, suší sa cez síran horečnatý, prefiltruje sa a zahustí sa. Roztok tohto surového etylesteru (1 ekv.) v metylénchloride (približne 0,1 M) pri teplote $-78^\circ C$ sa spracuje diisobutylalumíniumhydridom (8 ekv.). Po spracovaní nasýteným roztokom Rochelleovej soli a zohriatí na teplotu miestnosti sa reakčná zmes zriedi metylénchloridom, premyje sa nasýteným roztokom chloridu amónneho, potom nasýteným roztokom chloridu sodného, suší sa cez síran horečnatý, prefiltruje sa a zahustí sa. Surový produkt sa prečistí chromatografiou na silikagéle za elúcie gradientom 5% etylacetátu v hexánoch až 33%

ety acetátu v hexánoch za získania zmesi E- a Z-alylkoholov.

Príprava 2"-deoxy-5"-alylderivátov

Zlúčeniny príkladov 58-73 sa pripravujú rovnako ako zlúčeniny príkladov 14-57. Chránené 2"-deoxy-5"-alylderiváty sa pripravujú spôsobom G a potom sa zbavujú chrániacich skupín spôsobom H.

Nasledujúce zlúčeniny boli pripravené použitím spôsobov syntézy uvedených vyššie.

- (4-((2S, 3S, 4S, 5R)-3,4-dihydroxy-5-(3-hydroxymetyl-(1E)-propenyl)tetrahydrofuran-2-yloxy)-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4,6,7-trihydroxybenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

- (4-((2S, 3S, 4S, 5R)-5-(3-benzyloxymetyl-(1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4,6,7-trihydroxybenzo(1,3)-dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

- (4-((2S, 3S, 4S, 5R)-5-(3-(3-chlór-benzyloxy)-1-metyl-(1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4,6,7-trihydroxybenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

- (4-((2S, 3S, 4S, 5R)-5-(3-(bifenyl-2-ylmetoxy)-1-metyl-(1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4,6,7-trihydroxybenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

- (4-((2S, 3S, 4S, 5R)-5-(3-(4-terc-butylbenzyloxy)-1-metyl-(1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4,6,7-trihydroxybenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

- (4-((2S, 3S, 4S, 5R)-5-(3-(4-fluórbenzyloxy)-1-metyl-(1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-

hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4, 6, 7-trihydroxybenzo(1, 3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

-4-((2S, 3S, 4S, 5R)-3, 4-dihydroxy-5-(2-hydroxy-4-(2-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4, 6, 7-trihydroxyhexahydrobenzo(1, 3)-dioxol-5-ylkarbamoyl)-(1E)-propenyl)fenoxy)tetrahydrofuran-2-yl)-(2E)-but-2-enyl-ester kyseliny benzoovej;

-4-((2S, 3S, 4S, 5R)-3, 4-dihydroxy-5-(2-hydroxy-4-(2-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4, 6, 7-trihydroxyhexahydrobenzo(1, 3)-dioxol-5-ylkarbamoyl)-(1E)-propenyl)fenoxy)tetrahydrofuran-2-yl)-(2E)-but-2-enyl-ester kyseliny 4-metoxybenzoovej;

-4-((2S, 3S, 4S, 5R)-3, 4-dihydroxy-5-(2-hydroxy-4-(2-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4, 6, 7-trihydroxyhexahydrobenzo(1, 3)-dioxol-5-ylkarbamoyl)-(1E)-propenyl)fenoxy)tetrahydrofuran-2-yl)-(2E)-but-2-enyl-ester kyseliny 2-fluórbenzoovej;

-4-((2S, 3S, 4S, 5R)-3, 4-dihydroxy-5-(2-hydroxy-4-(2-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4, 6, 7-trihydroxyhexahydrobenzo(1, 3)-dioxol-5-ylkarbamoyl)-(1E)-propenyl)fenoxy)tetrahydrofuran-2-yl)-(2E)-but-2-enyl-ester kyseliny 3-chlórbenzoovej;

-4-((2S, 3S, 4S, 5R)-3, 4-dihydroxy-5-(2-hydroxy-4-(2-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4, 6, 7-trihydroxyhexahydrobenzo(1, 3)-dioxol-5-ylkarbamoyl)-(1E)-propenyl)fenoxy)tetrahydrofuran-2-yl)-(2E)-but-2-enyl-ester kyseliny 4-trifluórmetylbenzoovej;

-4-((2S, 3S, 4S, 5R)-3, 4-dihydroxy-5-(2-hydroxy-4-(2-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4, 6, 7-trihydroxyhexahydrobenzo(1, 3)-dioxol-5-ylkarbamoyl)-(1E)-propenyl)fenoxy)tetrahydrofuran-2-yl)-(2E)-but-2-enyl-ester kyseliny benzylkarbámovej;

-4-((2S, 3S, 4S, 5R)-3, 4-dihydroxy-5-(2-hydroxy-4-(2-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4, 6, 7-trihydroxyhexahydrobenzo(1, 3)-dioxol-5-ylkarbamoyl)-(1E)-propenyl)fenoxy)tetrahydrofuran-2-yl)-(2E)-but-2-enyl-ester kyseliny fenylkarbámovej;

-4-((2S, 3S, 4S, 5R)-5-(3-(3-chlórfenoxy))-1-metyl-((1E)-propenyl)-3, 4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4, 6, 7-



- trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 - (4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(3-fluórfenoxy))-1-metyl-
 - (1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
- trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 - (4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(3,5-difluórfenoxy))-1-metyl-
 - (1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
- trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 - (4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(4-fluórfenoxy))-1-metyl-
 - (1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
- trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 - (4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(4-chlórfenoxy))-1-metyl-
 - (1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
- trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 - (4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(2-chlór-4-fluórfenoxy))-1-
 -metyl-(1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-
 -3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
- trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 - (4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(4-chlór-3-fluórfenoxy))-1-
 -metyl-(1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-
 -3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
- trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 - (4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(3,5-dichlórfenoxy))-1-metyl-
 - (1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
- trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 - (4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(3-chlórfenoxy))-1-metyl-
 - (1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
- trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;



- (4-((2S, 3S, 4S, 5R)-5-(3-(pyridin-3-yloxy)-1-metyl-
 -(1H)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4,6,7-
 -trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

- (4-((2S, 3S, 4S, 5R)-5-(3-(3-chlór-4-fluórfenoxy)-1-metyl-
 -(1H)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4,6,7-
 -trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

- (4-((2S, 3S, 4S, 5R)-5-(3-(3-metoxifenoxy)-1-metyl-
 -(1H)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4,6,7-
 -trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

- (4-((2S, 3S, 4S, 5R)-5-(3-(2,4-dichlórfenoxy)-1-metyl-
 -(1H)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4,6,7-
 -trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

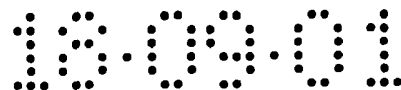
- (4-((2S, 3S, 4S, 5R)-5-(3-(2,4-difluórfenoxy)-1-metyl-
 -(1H)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4,6,7-
 -trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

- (4-((2S, 3S, 4S, 5R)-5-(3-(2-chlórfenoxy)-1-metyl-
 -(1H)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4,6,7-
 -trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

- (4-((2S, 3S, 4S, 5R)-5-(3-(2,6-difluórfenoxy)-1-metyl-
 -(1H)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4,6,7-
 -trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

- (4-((2S, 3S, 4S, 5R)-5-(3-(3-chlórfenoxy)-1-metyl-
 -(1H)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4,6,7-
 -trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

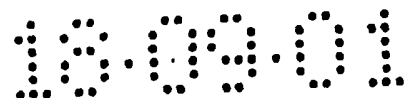
- (4-((2S, 3S, 4S, 5R)-5-(3-(2-fluórfenoxy)-1-metyl-



- (1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
 -trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 - (4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(4-fluór-2-propyl-fenoxy)-1-
 -metyl-(1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-
 -3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
 -trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 - (4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-fenoxy-1-metyl-(1E)-propenyl)-
 -3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-hydroxyfenyl)-2-
 -metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
 -trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 - (4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(2-benzyl-fenoxy)-1-metyl-(1E)-
 -propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-hydroxy-
 -fenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-trihydroxy-
 -hexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 - (4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(2-benzoyl-4-chlórfenoxy)-1-
 -metyl-(1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-
 -3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
 -trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 - (4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(4-kyanofenoxy)-1-metyl-(1E)-
 -propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-hydroxy-
 -fenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-trihydroxy-
 -hexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 - (4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(indan-4-yloxy)-1-metyl-(1E)-
 -propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-hydroxy-
 -fenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-trihydroxy-
 -hexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 - (4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(4-chlór-2-fluórfenoxy)-1-metyl-
 -(1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
 -trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 - (4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(2,6-dichlórfenoxy)-1-metyl-
 -(1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-



-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
 -trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 3-(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(2-chlór-4-fluórfenoxy)-1-metyl-
 -(1Z)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
 -trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 3-(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(2-chlór-5-fluórfenoxy)-1-metyl-
 -(1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
 -trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 3-(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(2,3,4-trichlór-fenoxy)-1-metyl-
 -(1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
 -trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 3-(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(2,3-dichlór-fenoxy)-1-metyl-
 -(1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
 -trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 3-(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(2,5-dichlór-fenoxy)-1-metyl-
 -(1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
 -trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 3-(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(2,5-dichlór-fenoxy)-1-metyl-
 -(1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
 -trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 3-(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(2-chlór-fenoxy)-1-metyl-
 -(1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
 -trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 3-(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(2-fluórfenoxy)-1-metyl-
 -(1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-



-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 3-(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(2,4-dichlórfenoxy)-1-metyl-
 -(1Z)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
 -trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 3-(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(2-chlór-5-fluórfenoxy)-1-metyl-
 -(1Z)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
 -trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 3-(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(2-chlór-3,5-difluórfenoxy)-1-
 -metyl-(1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-
 -3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
 -trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 3-(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(2-chlór-3,5-difluórfenoxy)-1-
 -metyl-(1Z)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-
 -3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
 -trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 3-(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(2,4,5-trichlórfenoxy)-1-
 -metyl-(1Z)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-
 -3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
 -trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 3-(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(2,4,5-trichlórfenoxy)-1-
 -metyl-(1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-
 -3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
 -trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 3-(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(4-fluór-2-trifluórmetyl-fenoxy)-
 -1-metyl-(1Z)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-
 -yloxy)-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-
 -4,6,7-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-
 -akrylamid;
 3-(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(4-fluór-2-trifluórmetyl-fenoxy)-
 -1-metyl-(1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-
 -yloxy)-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-

-4,6,7-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-
-akrylamid;

-4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(2-trifluórmetyl-fenoxy)-1-metyl-
-(1Z)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-
-yloxy)-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-
-4,6,7-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-
-akrylamid;

-4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(2-trifluórmetyl-fenoxy)-1-metyl-
-(1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-
-yloxy)-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-
-4,6,7-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-
-akrylamid;

-4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(2-chlór-4-fluórfenoxy)-1,2-
-dimetyl-(1Z)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-
-yloxy)-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-
-4,6,7-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-
-akrylamid;

-4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(2-chlór-fenoxy)-1,2-dimetyl-
-(1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-
-yloxy)-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-
-4,6,7-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-
-akrylamid;

-4-((2S,4S,5R)-5-(3-(2-chlór-4-fluórfenoxy)-1-metyl-(1Z)-
-propenyl)-4-hydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-hydroxy-
-fenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

-4-((2S,4S,5R)-5-(3-(2-chlór-4-fluórfenoxy)-1-metyl-(1E)-
-propenyl)-4-hydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-hydroxy-
-fenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

-4-((2S,4S,5R)-5-(3-(2,3-dichlór-4-fluórfenoxy)-1-metyl-
-(1E)-propenyl)-4-hydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-

-tr. hydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 :- (4-((2S,4S,5R)-5-(3-(2,3,4-trichlórfenoxy)-1-metyl-
 -(1E)-propenyl)-4-hydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
 -tr. hydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 :- (4-((2S,4S,5R)-5-(3-(2,4,5-trichlórfenoxy)-1-metyl-
 -(1E)-propenyl)-4-hydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
 -tr. hydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 :- (4-((2S,4S,5R)-5-(3-(2,5-dichlórfenoxy)-1-metyl-
 -(1E)-propenyl)-4-hydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
 -tr. hydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 :- (4-((2S,4S,5R)-5-(3-(3-chlórfenoxy)-1-metyl-
 -(1E)-propenyl)-4-hydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
 -tr. hydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 :- (4-((2S,4S,5R)-5-(3-(3-fluórfenoxy)-1-metyl-
 -(1E)-propenyl)-4-hydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
 -tr. hydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 :- (4-((2S,4S,5R)-5-(3-(2,4-difluórfenoxy)-1-metyl-
 -(1E)-propenyl)-4-hydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
 -tr. hydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 :- (4-((2S,4S,5R)-5-(3-(2-chlórfenoxy)-1-metyl-
 -(1E)-propenyl)-4-hydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
 -tr. hydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 :- (4-((2S,4S,5R)-5-(3-(2,4-dichlórfenoxy)-1-metyl-
 -(1E)-propenyl)-4-hydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
 -tr. hydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

- (4-((2S, 4S, 5R)-5-(3-(2-chlór-5-fluórfenoxy)-1-metyl-
 -(1E)-propenyl)-4-hydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4, 6, 7-
 -trihydroxyhexahydrobenzo(1, 3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

- (4-((2S, 4S, 5R)-5-(3-(2-chlór-3, 5-difluórfenoxy)-1-
 -metyl-(1E)-propenyl)-4-hydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4, 6, 7-
 -trihydroxyhexahydrobenzo(1, 3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

- (4-((2S, 4S, 5R)-5-(3-(3, 5-difluórfenoxy)-1-metyl-
 -(1E)-propenyl)-4-hydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4, 6, 7-
 -trihydroxyhexahydrobenzo(1, 3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

- (4-((2S, 4S, 5R)-5-(3-(3-fluór-4-chlórfenoxy)-1-metyl-
 -(1E)-propenyl)-4-hydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4, 6, 7-
 -trihydroxyhexahydrobenzo(1, 3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

- (4-((2S, 4S, 5R)-5-(3-(2-fluór-4-chlórfenoxy)-1-metyl-
 -(1E)-propenyl)-4-hydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4, 6, 7-
 -trihydroxyhexahydrobenzo(1, 3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid.

Následujúce zlúčeniny môžu byť pripravené odborníkom v
 odvetve použitím všeobecných a špecifických spôsobov syntézy
 opísaných vyššie.

- (4-((2S, 3S, 4S, 5R)-5-[3-(benzotiazol-6-yloxy)-1-metyl-
 -(1E)-propenyl]-3, 4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4, 6, 7-
 -trihydroxyhexahydrobenzo(1, 3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

- (4-((2S, 3S, 4S, 5R)-5-[3-(benzotiazol-6-yloxy)-1-metyl-
 -(1E)-propenyl]-3, 4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4, 6, 7-
 -trihydroxyhexahydrobenzo(1, 3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

- (4-((2S, 3S, 4S, 5R)-5-[3-(2-chlór-pyridín-3-yloxy)-1-metyl-

- (1H)-propenyl]-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy}-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 - (4-{(2S,3S,4S,5R)-5-[3-(2-chlór-pyridin-3-yloxy)-1-metyl-(1E)-propenyl]-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy}-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 - [4-((2S,3S,4S,5R)-5-{3-[2,4-dichlór-6-(metoximino-metyl)-fenoxy]-1-metyl-(1E)-propenyl}-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-hydroxyfenyl]-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 - [4-((2S,3S,4S,5R)-5-{3-[2,4-dichlór-6-(metoximino-metyl)-fenoxy]-1-metyl-(1Z)-propenyl}-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-hydroxyfenyl]-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 - (4-{(2S,3S,4S,5R)-5-[3-(2-acetyl-4,6-dichlór-fenoxy)-1-metyl-(1E)-propenyl]-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy}-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 - (4-{(2S,3S,4S,5R)-5-[3-(2-acetyl-4,6-dichlór-fenoxy)-1-metyl-(1Z)-propenyl]-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy}-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 - (4-{(2S,3S,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[3-(1H-indol-5-yloxy)-1-metyl-(1E)-propenyl]-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy}-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 - (4-{(2S,3S,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[3-(1H-indol-5-yloxy)-1-metyl-(1Z)-propenyl]-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy}-

-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
 -trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 -4-[(2S,3S,4S,5R)-5-[3-(2-benzoxazol-2-yl-fenoxy)-1-
 -metyl-(1E)-propenyl]-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy]-
 -3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
 -trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 -4-[(2S,3S,4S,5R)-5-[3-(2-benzotiazol-2-yl-fenoxy)-1-
 -metyl-(1Z)-propenyl]-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy]-
 -3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
 -trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 -4-[(2S,3S,4S,5R)-5-(3-benzensulfonyl-1-metyl-(1E)-
 -propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy]-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
 -trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 -4-[(2S,3S,4S,5R)-5-(3-benzensulfonyl-1-metyl-(1Z)-
 -propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy]-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
 -trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 -4-[(2S,3S,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-(1-metyl-3-
 -fensulfonyl-(1E)-propenyl)tetrahydrofuran-2-yloxy]-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
 -trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 -4-[(2S,3S,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-(1-metyl-3-
 -fensulfonyl-(1Z)-propenyl)tetrahydrofuran-2-yloxy]-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
 -trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 -4-[(2S,3S,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-(1-metyl-3-fenylamino-
 -(1E)-propenyl)tetrahydrofuran-2-yloxy]-3-hydroxyfenyl)-2-
 -metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-trihydroxyhexahydro-
 -benzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 -4-[(2S,3S,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-(1-metyl-3-fenylamino-
 -(1Z)-propenyl)tetrahydrofuran-2-yloxy]-3-hydroxyfenyl)-2-

-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-trihydroxyhexahydro-
-benzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

-{4-[(2S,3S,4S,5R)-5-(2-benzylsulfanyl-1-metyl-(1E)-
-vinyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy]-3-hydroxyfenyl}-
2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-trihydroxy-
-hexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

-{4-[(2S,3S,4S,5R)-5-(2-benzylsulfanyl-1-metyl-(1Z)-
-vinyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy]-3-hydroxyfenyl}-
2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-trihydroxy-
-hexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

-{4-[(2S,3S,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-(1-metyl-3-
-fenylmetánsulfonyl-(1E)-vinyl)tetrahydrofuran-2-yloxy]-3-
-hydroxyfenyl}-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

-{4-[(2S,3S,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-(1-metyl-3-
-fenylmetánsulfonyl-(1Z)-vinyl)tetrahydrofuran-2-yloxy]-3-
-hydroxyfenyl}-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

-{4-[(2S,3S,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-(1-metyl-2-
-fenylsulfamoyl-(1E)-vinyl)tetrahydrofuran-2-yloxy]-3-
-hydroxyfenyl}-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

-{4-[(2S,3S,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-(1-metyl-2-
-fenylsulfamoyl-(1Z)-vinyl)tetrahydrofuran-2-yloxy]-3-
-hydroxyfenyl}-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

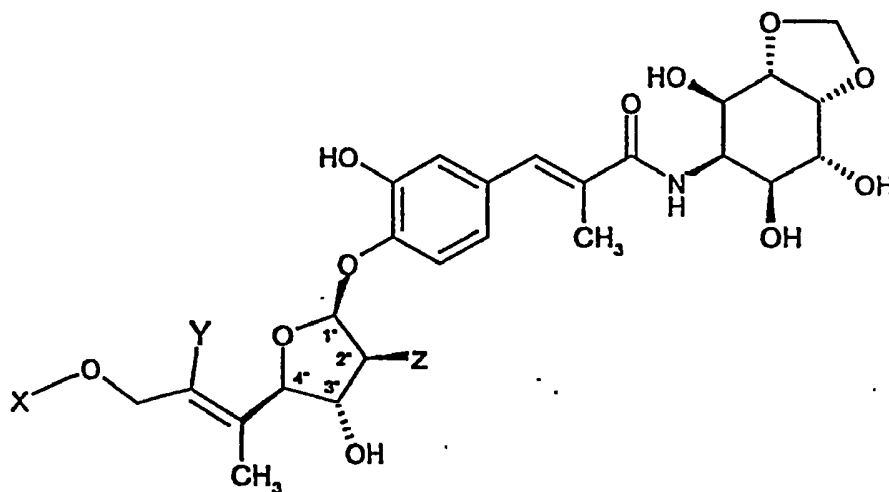
-{4-[(2S,3S,4S,5R)-5-(2-fluór-1-metyl-3-fenoxi-(1E)-
-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy]-3-
-hydroxyfenyl}-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

-{4-[(2S,3S,4S,5R)-5-(2-fluór-1-metyl-3-fenoxi-(1Z)-
-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy]-3-

-hydroxyfenyl}-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid.

Každá zo zlúčenín uvedených vyššie, ktoré môžu byť alebo boli pripravené spôsobmi syntézy uvedenými vyššie, spadá do rozsahu predkladaného vynálezu. Ďalej zlúčeniny uvedené v nasledujúcej tabuľke taktiež spadajú do rozsahu predkladaného vynálezu.

Tabuľka 1



Pr.	X	Y	Z	Mol. hmot.	Stereo.	Metódy	Hmot. spektro.	Reprezentatívne 1H NMR píky (CD ₃ OD)
1	vodík	H	OH	539.54	E	A	540.1	5.62 (app. t, J = 6.5 Hz, 1H), 4.17 (m, 2H), 1.56 (s, 3H)
2	benzyl	H	OH	629.67	E	A, D	630.1	7.26 (m, 5H), 5.64 (app. t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.28 (m, 2H), 1.55 (s, 3H)
3	3-chlórbenzyl	H	OH	664.11	E	A, D	664.0	7.25 (m, 3H), 7.16 (m, 1H), 5.64 (app. t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.19 (m, 2H), 1.57 (s, 3H)
4	2-fenylbenzyl	H	OH	705.77	E	A, D	706.0	7.25 (m, 9H), 5.58 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.19 (m, 2H), 1.51 (s, 3H)
5	4-terc-butylbenzyl	H	OH	685.78	E	A, D	686.2	7.30 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 5.62 (app. t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.18 (m, 2H), 1.53 (s, 3H), 1.25 (s, 9H)
6	4-fluórbenzyl	H	OH	647.66	E	A, D	648.1	7.22 (m, 2H), 6.98 (m, 2H), 5.61 (app. t, J = 6.3 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.19 (m, 2H), 1.53 (s, 3H)
7	benzoyl	H	OH	643.65	E	A, E	644.2	7.91 (d, J = 8.1, 2H), 7.43 (m, 3H), 5.68 (app. t, J = 6.6 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 6.6,

8	4-metoxibenzoyl	H	OH	673.68	E	A, E	674.2	2H), 1.70 (s, 3H) 7.85 (d, J = 9.1, 2H), 6.93 (d, J = 9.1, 2H), 5.66 (app. t, J = 6.5 Hz, 1H), 4.77 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.69 (s, 3H)
9	2-fluórbenzoyl	H	OH	661.64	E	A, E	662.2	7.80 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.17 (m, 2H), 5.64 (m, 1H), 4.78 (d, J = 6.6, 2H), 1.70 (s, 3H)
10	3-chlórbenzoyl	H	OH	678.10	E	A, E	678.2	7.86 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (m, 1H), 5.57 (m, 1H), 4.80 (d, J = 6.8, 2H), 1.68 (s, 3H)
11	4-trifluórmetyl- benzoyl	H	OH	711.65	E	A, E	712.2	8.07 (d, J = 8.1, 2H), 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.67 (app. t, J = 6.5 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.69 (s, 3H)
12	benzylkarbamát	H	OH	672.69	E	A, F	673.2	7.23 (m, 5H), 5.60 (m, 1H), 4.57 (d, J = 6.2, 2H), 4.23 (s, 2H), 1.61 (s, 3H)
13	fenylkarbamát	H	OH	658.67	E	A, F	659.2	7.43 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 6.98 (m, 1H), 5.65 (app. t, J = 6.0, 1H), 4.64 (m, 2H), 1.66 (s, 3H)
14	3-chlórfenyl	H	OH	650.09	E	A, G	650.2	7.17 (m, 1H), 6.89 (m, 3H), 5.69 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.66 (s, 3H)
15	3-fluórfenyl	H	OH	633.63	E	A, G	634.1	7.16 (m, 2H), 6.62 (m, 2H), 5.70 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 1.66 (s, 3H)
16	3,5-difluórfenyl	H	OH	651.62	E	A, G	652.1	7.16 (m, 1H), 6.43 (m, 2H), 5.66 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.64 (s, 1H)
17	4-fluórfenyl	H	OH	633.62	E	A, G	634.1	6.89 (m, 2H), 6.79 (m, 2H), 5.67 (app. t, J = 6.2 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 1.61 (s, 3H)
18	4-chlórfenyl	H	OH	650.08	E	A, G	650.2	6.89 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.75 (d, J = 9.1

								Hz, 2H), 5.66 (app. t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 1.62 (s, 3H)
19	2-chlór-4-fluór-fenyl	H	OH	668.07	E	A, G	668.1	7.09 (m, 2H), 6.88 (m, 1H), 5.69 (app. t, J = 6.1 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 1.62 (s, 3H)
20	3-fluór-4-chlór-fenyl	H	OH	668.07	E	A, G	668.1	7.18 (m, 1H), 6.70 (dd, J = 11.2, 2.9 Hz, 1H), 6.61 (ddd, 8.9, 2.7, 1.2 Hz, 1H), 5.65 (app. t, J = 6.1 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 1.64 (s, 1H)
21	3,5-dichlórfenyl	H	OH	684.52	E	A, G	582.2	6.91 (s, 1H), 6.78 (s, 2H), 5.64 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 1.64 (s, 1H)
22	3-pyridyl	H	OH	616.62	E	A, G	617.2	8.02 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.68 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.70 (m, 1H), 4.78 (m, 2H), 1.64 (s, 3H)
23	3-chlór-4-fluór-fenyl	H	OH	668.07	E	A, G	668.1	7.18 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.65 (app. t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 1.63 (s, 1H)
24	3-metoxifenyl	H	OH	645.66	E	A, G	647.66	7.12 (m, 1H), 6.40 (m, 3H), 5.69 (app. t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.62 (s, 1H)
25	2,4-dichlórfenyl	H	OH	684.53	E	A, G	684.2	7.12 (m, 2H), 6.85 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.69 (app. t, J = 6.2 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.66 (s, 3H)
26	2,4-difluórfenyl	H	OH	651.62	E	A, G	652.2	6.91 (m, 2H), 6.78 (m, 1H), 5.70 (app. t, J = 6.2 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.63 (s, 3H)
27	2-chlórfenyl	H	OH	650.09	E	A, G	650.2	7.28 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 5.73 (app. t, J = 6.2 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 1.66 (s, 3H)
28	2,6-	H	OH	651.62	E	A, G	652.1	6.97 (m, 1H), 6.88

	difluórfenyl							(m, 2H), 5.72 (app. t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.56 (s, 3H)
29	2-fluórfenyl	H	OH	633.63	E	A, G	634.1	6.99 (m, 3H), 6.84 (m, 1H), 5.73 (app. t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 1.65 (s, 3H)
30	2-propyl-4-fluórfenyl	H	OH	675.71	E	A, G	676.2	6.82 (m, 3H), 5.72 (app. t, J = 6.1 Hz, 1H), 4.51 (m, 2H), 2.46 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.21 (m, 2H), 0.86 (t, J = 7.3 Hz, 3H)
31	fenyl	H	OH	615.63	E	A, G	616.1	7.20 (m, 2H), 6.84 (m, 3H), 5.72 (app. t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 1.65 (s, 3H)
32	2-benzylfenyl	H	OH	705.76	E	A, G	706.1	7.12 (m, 7H), 6.81 (m, 2H), 5.72 (app. t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.49 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 1.61 (s, 3H)
33	2-benzoyl-4-chlór-fenyl	H	OH	754.18	E	A, G	754.0	7.66 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.54 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.25 (m, 1H), 6.95 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.40 (app. t, J = 6.2 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 1.48 (s, 3H)
34	4-kyanfenyl	H	OH	640.64	E	A, G	641.1	7.55 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 5.67 (app. t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 1.68 (s, 3H)
35	4-indán	H	OH	655.70	E	A, G	656.1	6.98 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.71 (app. t, J = 6.1 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 1.65 (s, 3H)
36	2-fluór-4-chlór	H	OH	668.07	E	A, G	668.1	7.16 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 5.68 (app. t, J = 6.2 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.63 (s, 3H)
37	2,6-dichlór-fenyl	H	OH	684.52	E	A, G	684.1	7.28 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.12 (m, 1H)

								5.82 (app. t, J = 6.9 Hz, 1H), 4.56 (m, 2H), 1.61 (s, 3H)
38	2-chlór-4-fluór-fenyl	H	OH	668.08	Z	B, G	668.2	7.43 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 5.62 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 1.64 (s, 3H)
39	2-chlór-5-fluór-fenyl	H	OH	668.07	E	A, G	668.0	7.26 (dd, J = 8.8, 6.1 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 13.1, 2.5 Hz, 1H), 6.60 (m, 1H), 5.69 (m, 1H), 4.60 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.66 (s, 3H)
40	2,3,4-trichlór-fenyl	H	OH	718.97	E	A, G	717.9	7.30 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.66 (m, 1H), 4.66 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 1.67 (s, 3H)
41	2,3-dichlór-fenyl ¹	H	OH	684.53	E	A, G	684.0	7.23 (m, 1H), 7.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.85 (m, 1H), 5.70 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 1.66 (s, 3H)
42	2,5-dichlór-fenyl ¹	H	OH	684.53	E	B, G	684.1	7.26 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.84 (m, 1H), 5.69 (t, J = 5.7, 1H), 4.62 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 1.68 (s, 3H)
43	2,5-dichlór-fenyl ¹	H	OH	684.53	Z	B, G	684.1	7.30 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.90 (m, 1H), 5.65 (t, J = 5.8, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.61 (m, 1H), 1.66 (s, 3H)
44	2-chlór-fenyl	H	OH	650.09	Z	B, G	650.1	7.29 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.94 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.84 (m, 1H), 5.64 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 1.63 (s, 3H)
45	2-fluór-fenyl	H	OH	633.63	Z	B, G	634.1	6.99 (m, 3H), 6.84 (m, 1H), 5.64 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 1.62 (s, 3H)
46	2,4-dichlór-fenyl	H	OH	684.53	Z	B, G	684.0	7.34 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.15 (m, 1H), 6.93 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.61 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.59

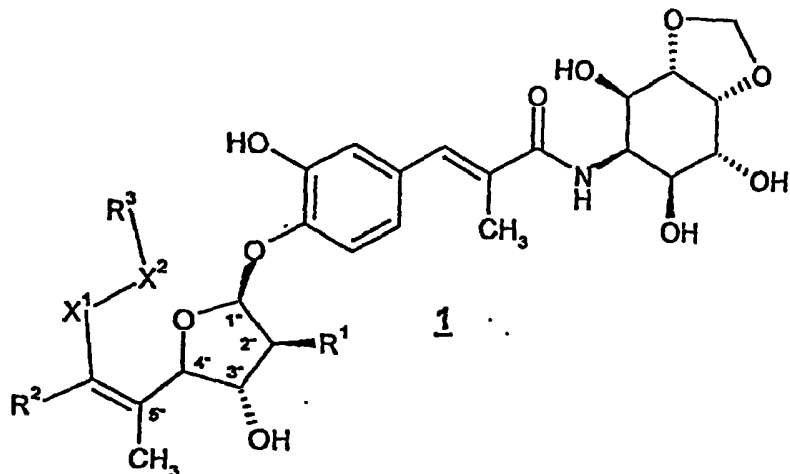
47	2-chlór-5-fluór-fenyl	H	OH	668.07	Z	B, G	668.1	(m, 1H), 1.63 (s, 3H) 7.30 (dd, J = 8.7, 6.0 Hz, 1H), 6.83 (m, 1H), 6.62 (m, 1H), 5.62 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 1.64 (s, 3H)
48	2-chlór-3,5-difluór-fenyl	H	OH	686.06	E	B, G	686.1	6.66 (s, 1H), 6.63 (s, 2H), 5.69 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.69 (s, 3H)
49	2-chlór-3,5-difluór-fenyl	H	OH	686.06	Z	B, G	686.1	6.69 (m, 2H), 5.63 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.61 (m, 1H), 1.64 (s, 3H)
50	2,4,5-trichlórfenyl	H	OH	718.98	Z	B, G	718.0	7.50 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.62 (app. t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.59 (dd, J = 11.2, 4.6 Hz, 1H), 1.64 (s, 3H)
51	2,4,5-trichlórfenyl	H	OH	718.98	E	B, G	718.0	7.44 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.65 (app. t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 1.66 (s, 3H)
52	2-trifluórmetyl-4-fluórfenyl	H	OH	701.62	Z	B, G	702.1	7.29 (s, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.06 (dd, J = 9.3, 4.1 Hz, 1H), 5.57 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 1.62 (s, 3H)
53	2-trifluórmetyl-4-fluórfenyl	H	OH	701.62	E	B, G	702.1	7.25 (dd, J = 8.7, 3.1 Hz, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.00 (dd, J = 9.2, 4.2 Hz, 1H), 5.67 (app. t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.65 (s, 3H)
54	2-trifluórmetyl-fenyl	H	OH	683.63	Z	B, G	684.1	7.50 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.47 (app. t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.99 (app. t, 7.7 Hz, 1H), 5.59 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 1.63 (s, 3H)
55	2-trifluórmetyl-fenyl	H	OH	683.63	E	B, G	684.1	7.48 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.45 (app. t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.96 (app. t, 7.7 Hz, 1H), 5.70 (app. t, J = 6.1 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.66 (s,

								3H)
56	2-chlór-4-fluór-fenyl	Me	OH	682.10	Z	C, G	682.1	7.17 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 4.89 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.60 (s, 3H)
57	2-chlór-fenyl	Me	OH	664.11	Z	C, G	664.1	7.44 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.87 (m, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.61 (s, 3H)
58	2-chlór-4-fluór-fenyl	H	H	652.08	Z	J, G	652.0	7.14 (m, 1H), 6.91 (m, 2H), 5.62 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 1.66 (s, 3H)
59	2-chlór-4-fluór-fenyl	H	H	652.08	E	J, G	652.0	7.12 (m, 1H), 6.92 (m, 2H), 5.76 (app. t, J = 6.1 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 1.67 (s, 3H)
60	2,3-dichlór-fenyl	H	H	668.53	E	I, G	668.0	7.15 (m, 1H), 7.04 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.88 (m, 1H), 5.77 (app. t, J = 6.1 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 1.70 (s, 3H)
61	2,3,4-trichlór-fenyl	H	H	702.98	E	I, G	702.0	7.30 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.88 (m, 1H), 5.74 (app. t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.70 (s, 3H)
62	2,4,5-trichlór-fenyl	H	H	702.98	E	I, G	702.0	7.47 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.74 (app. t, J = 6.6 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.70 (s, 3H)
63	2,5-dichlór-fenyl	H	H	668.53	E	I, G	668.0	7.24 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.84 (m, 1H), 5.78 (app. t, J = 6.8, 1H), 4.62 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 1.69 (s, 3H)
64	3-chlór-fenyl	H	H	634.09	E	I, G	634.0	7.17 (m, 1H), 6.89 (m, 2H), 6.76 (m, 1H), 5.74 (app. t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 1.67 (s, 3H)
65	3-fluór-fenyl	H	H	617.23	E	I, G	618.1	7.16 (m, 1H), 6.62 (m, 3H), 5.74 (m,

								1H), 4.53 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 1.67 (s, 3H)
66	2,4-difluórfenyl	H	H	635.62	E	I, G	636.1	6.92 (m, 2H), 6.76 (m, 1H), 5.75 (m, 1H), 4.57 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 1.63 (s, 3H)
67	2-chlórfenyl	H	H	634.09	E	I, G	634.0	7.29 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 5.82 (app. t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.70 (s, 3H)
68	2,4-dichlórfenyl	H	H	668.53	E	I, G	668.0	7.32 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.91 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.78 (app. t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 1.71 (s, 3H)
69	2-chlór-5-fluórfenyl	H	H	652.08	E	I, G	652.0	7.28 (dd, J = 8.6, 6.2 Hz, 1H), 6.79 (m, 1H), 6.61 (m, 1H), 5.76 (m, 1H), 4.62 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 1.70 (s, 3H)
70	2-chlór-3,5-difluórfenyl	H	H	670.07	E	I, G	670.0	6.64 (m, 2H), 5.76 (m, 1H), 4.65 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 1.71 (s, 3H)
71	3,5-difluórfenyl	H	H	635.62	E	I, G	636.1	7.18 (m, 1H), 6.45 (m, 2H), 5.74 (m, 1H), 4.56 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 1.70 (s, 1H)
72	3-fluór-4-chlórfenyl	H	H	652.08	E	I, G	652.1	7.18 (m, 1H), 6.76 (dd, J = 11.2, 2.7 Hz, 1H), 6.67 (m, 1H), 5.74 (app. t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 1.70 (s, 1H)
73	2-fluór-4-chlórfenyl	H	H	652.08	E	I, G	652.1	7.14 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 5.77 (app. t, J = 6.3 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.69 (s, 3H)

P a t e n t o v é n á r o k y

1. Zlúčenina vzorca



alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ, proliečivo alebo solvát, kde

každý X^1 je vybraný z $-CR^6R^7-$, $-S(O)_n-$, kde n 0 až 2, $-NR^6-$ a väzby a X^2 je vybraný z $-CR^6R^7-$, $-S(O)_n-$, kde n 0 až 2, $-NR^6-$ a väzby, s výnimkou, že (a) keď je jeden z X^1 alebo X^2 S alebo $S(O)$, tak je druhý (X^1 alebo X^2) $-CR^6R^7-$ alebo väzba; (b) keď je jeden z X^1 alebo X^2 SO_2 , tak je druhý (X^1 alebo X^2) $-NR^6-$, $-CR^6R^7-$ alebo väzba; (c) keď je X^1 $-NR^6-$, tak je X^2 vybraný z S a $-C(O)-$; a (d) keď je X^2 O, tak X^1 musí byť $-CR^6R^7-$;

R¹ znamená H alebo OH;

R² znamená H, C₁-C₆alkyl alebo halogén, kde táto R² alkylová skupina je voliteľne substituovaná 1 alebo 2 skupinami R⁴;

alebo keď X^2 znamená $-NR^6-$, tak R³ a X^2 môžu dohromady tvoriť 5- až 12-členný kruh, kde uvedený kruh je nasýtený alebo čiastočne nenasýtený až 3 dvojitými väzbami uhlík-uhlík, kde atómy uhlíka uvedeného kruhu sú voliteľne substituované 1 až 3 skupinami R⁴ a kruh voliteľne obsahuje až 2 ďalšie heteroskupiny (okrem X^2 skupiny, ktorá je $-NR^6-$) vybrané z O, S(^j), kde j je celé číslo od 0 do 2, a $-NR^6-$, s podmienkou, že dva atómy O, dva atómy S, atóm O a S, atóm N a O a atóm N a S nie sú naviazané priamo jeden na druhý;

každý R^3 je nezávisle vybraný zo skupiny zahŕňajúcej H, C_1 - C_{10} alkyl, $-(CR^6R^7)_t(C_6-C_{10}aryl)$, $-(CR^6R^7)_t(4-10\text{-členný heterocyklus})$, $-C(O)(CR^6R^7)_t(C_6-C_{10}aryl)$, $-C(O)(CR^6R^7)_t(4-10\text{-členný heterocyklus})$, $-C(O)NR^6(CR^6R^7)_t(C_6-C_{10}aryl)$ a $-C(O)NR^6(CR^6R^7)_t(4-10\text{-členný heterocyklus})$, kde t je celé číslo od 0 do 5, uvedená alkylová skupina voliteľne obsahuje 1 alebo 2 ďalšie heteroskupiny vybrané z O, $S(O)_j$, kde j je celé číslo od 0 do 2, a $-NR^6-$, s podmienkou, že dva atómy O, dva atómy S, atóm O a S, atóm N a O a atóm N a S nie sú naviazané priamo jeden na druhý; $-(CR^6R^7)_t-$ skupiny uvedených R^3 skupín voliteľne obsahujú dvojité alebo trojitú väzbu uhlík-uhlík, kde t je celé číslo medzi 2 a 5; a heterocyklické a arylové skupiny uvedených R^3 skupín sú voliteľne substituované 1 až 5 skupinami R^3 ;

každý R^4 je nezávisle vybraný z C_1 - C_{10} alkyl, C_2 - C_{10} alkenyl, C_2 - C_{10} alkynyl, halogén, kyano, nitro, trifluórmetyl, trifluórmetoxy, azido, hydroxy, C_1 - C_6 alkoxy, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-NR^6C(O)OR^8$, $-OC(O)R^5$, $-NR^6SO_2R^8$, $-SO_2NR^5R^6$, $-NR^6C(O)R^5$, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5R^6$, $-S(O)_j(R^6R^7)_m(C_6-C_{10}aryl)$, $-S(O)_j(C_1-C_7alkyl)$, $-(CR^6R^7)_m(C_6-C_{10}aryl)$, $-O(CR^6R^7)_m(C_6-C_{10}aryl)$, $-NR^6(CR^6R^7)_m(C_6-C_{10}aryl)$, $-(CR^6R^7)_m(4-10\text{-členný heterocyklus})$, $-C(O)(CR^6R^7)_m(C_6-C_{10}aryl)$ a $-C(O)(CR^6R^7)_m(4-10\text{-členný heterocyklus})$, kde m je celé číslo od 0 do 4; j je celé číslo od 0 do 2; a uvedené alkylové, alkenylové, alkynylové, arylové a heterocyklické skupiny uvedených skupín R^4 sú voliteľne substituované 1 až 3 substituentmi nezávisle vybranými zo skupiny zahŕňajúcej halogén, kyano, nitro, trifluórmetyl, trifluórmetoxy, azido, $-NR^6SO_2R^8$, $-SO_2NR^5R^6$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-OC(O)R^5$, $-NR^6C(O)OR^8$, $-NR^6C(O)R^5$, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5R^6$, $-OR^5$, C_1 - C_{10} alkyl, $-(CR^6R^7)_m(C_6-C_{10}aryl)$ a $-(CR^6R^7)_m(4-10\text{-členný heterocyklus})$, kde m je celé číslo od 0 do 4;

každý R^5 je nezávisle vybraný zo skupiny zahŕňajúcej H, C_1 - C_{10} alkyl, $-(CR^6R^7)_m(C_6-C_{10}aryl)$ a $-(CR^6R^7)_m(4-10\text{-členný$

heterocyklus), kde m je celé číslo od 0 do 4, a uvedené R^5 substituenty, s výnimkou H, sú voliteľne substituované 1 až 3 substituentmi nezávisle vybranými zo skupiny zahŕňajúcej halogén, kyano, nitro, trifluórmetyl, trifluórmetoxy, azido, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-OC(O)R^6$, $-NR^6C(O)OR^7$, $-C(O)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, hydroxy, C_1 - C_6 alkyl a C_1 - C_6 alkoxy;

každý R^6 a R^7 je nezávisle H, $-C(O)(C_1-C_6alkyl)$, C_1 - C_6 alkyl alebo fluór; a

R^8 je vybraný zo substituentov uvedených pre R^5 s tou výnimkou, že R^8 nie je H.

2. Lúčenina podľa nároku 1, kde X^1 je $-CH_2-$ a X^2 je O.

3. Lúčenina podľa nároku 1, kde X^1 je $-CH_2-$; X^2 je O; a R^3 je $-(C_1R^7)_t(C_6-C_{10}aryl)$, kde t je rovnaké, ako bolo definované vyššie; R^6 a R^7 sú oba H, a uvedená arylová skupina je voliteľne substituovaná 1 až 4 skupinami R^4 .

4. Lúčenina podľa nároku 3, kde uvedenou arylovou skupinou je fenylová skupina voliteľne substituovaná 1 až 5 skupinami R^4 .

5. Lúčenina podľa nároku 1, kde X^1 je $-CH_2-$; X^2 je O; a R^3 je $-(C_1R^7)_t(4-10$ členný heterocyklus), kde t je rovnaké, ako bolo definované vyššie; R^6 a R^7 sú oba H, a uvedená heterocyklická skupina je voliteľne substituovaná 1 až 4 skupinami R^4 .

6. Lúčenina podľa nároku 5, kde uvedenou heterocyklickou skupinou je pyridylová skupina alebo benzotiazolová skupina voliteľne substituovaná 1 až 4 skupinami R^4 .

7. Lúčenina podľa nároku 1, kde X^1 je $-CH_2-$; X^2 je O; a R^3 je $-(C_1CR^6R^7)_t(C_6-C_{10}aryl)$, kde t je rovnaké, ako bolo definované vyššie; R^6 a R^7 sú obidva H, a uvedená arylová skupina je

voliteľne substituovaná 1 až 4 skupinami R⁴.

8. Zlúčenina podľa nároku 7, kde uvedenou arylovou skupinou je fenyllová skupina voliteľne substituovaná 1 až 4 skupinami R⁴.

9. Zlúčenina podľa nároku 1, kde X¹ je -CH₂-; X² je O; a R³ je -C(=O)NR⁶(CR⁶R⁷)_t(C₆-C₁₀aryl), kde t je rovnaké, ako bolo definované vyššie; R⁶ a R⁷ sú oba H, a uvedená arylová skupina je voliteľne substituovaná 1 až 4 skupinami R⁴.

10. Zlúčenina podľa nároku 9, kde uvedenou arylovou skupinou je fenyllová skupina voliteľne substituovaná 1 až 4 skupinami R⁴.

11. Zlúčenina podľa nároku 1, kde uvedená zlúčenina je vybraná zo skupiny zahŕňajúcej:

- (4-((2S, 3S, 4S, 5R)-3, 4-dihydroxy-5-(3-hydroxymetyl-(1E)-propenyl)tetrahydrofuran-2-yloxy)-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4, 6, 7-trihydroxybenzo(1, 3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

- (4-((2S, 3S, 4S, 5R)-5-(3-benzyloxymetyl-(1E)-propenyl)-3, 4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4, 6, 7-trihydroxybenzo(1, 3)-dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

- (4-((2S, 3S, 4S, 5R)-5-(3-(3-chlórbenzyloxy)-1-metyl-(1E)-propenyl)-3, 4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4, 6, 7-trihydroxybenzo(1, 3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

- (4-((2S, 3S, 4S, 5R)-5-(3-(bifenyl-2-ylmetoxy)-1-metyl-(1E)-propenyl)-3, 4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4, 6, 7-trihydroxybenzo(1, 3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

- (4-((2S, 3S, 4S, 5R)-5-(3-(4-terc-butylbenzyloxy)-1-metyl-

- (1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-trihydroxybenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
- (4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(4-fluórbenzyloxy)-1-metyl-(1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-trihydroxybenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
- (4-((2S,3S,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-(2-hydroxy-4-(2-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)-dioxol-5-ylkarbamoyl)-(1E)-propenyl)fenoxy)tetrahydrofuran-2-yl)-(2E)-but-2-enyl-ester kyseliny benzoovej;
- (4-((2S,3S,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-(2-hydroxy-4-(2-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)-dioxol-5-ylkarbamoyl)-(1E)-propenyl)fenoxy)tetrahydrofuran-2-yl)-(2E)-but-2-enyl-ester kyseliny 4-metoxybenzoovej;
- (4-((2S,3S,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-(2-hydroxy-4-(2-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)-dioxol-5-ylkarbamoyl)-(1E)-propenyl)fenoxy)tetrahydrofuran-2-yl)-(2E)-but-2-enyl-ester kyseliny 2-fluórbenzoovej;
- (4-((2S,3S,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-(2-hydroxy-4-(2-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)-dioxol-5-ylkarbamoyl)-(1E)-propenyl)fenoxy)tetrahydrofuran-2-yl)-(2E)-but-2-enyl-ester kyseliny 3-chlórbenzoovej;
- (4-((2S,3S,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-(2-hydroxy-4-(2-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)-dioxol-5-ylkarbamoyl)-(1E)-propenyl)fenoxy)tetrahydrofuran-2-yl)-(2E)-but-2-enyl-ester kyseliny 4-trifluórmetylbenzoovej;
- (4-((2S,3S,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-(2-hydroxy-4-(2-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)-dioxol-5-ylkarbamoyl)-(1E)-propenyl)fenoxy)tetrahydrofuran-2-yl)-(2E)-but-2-enyl-ester kyseliny benzylnkarbamovej;
- (4-((2S,3S,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-(2-hydroxy-4-(2-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)-

-dioxiol-5-ylkarbamoyl)-(1E)-propenyl) fenoxi) tetrahydrofuran-2-yl)-(2E)-but-2-enyl ester kyseliny fenylkarbámovej;

- (4-((2S, 3S, 4S, 5R)-5-(3-(3-chlór-fenoxy))-1-metyl-(1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4,6,7-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

- (4-((2S, 3S, 4S, 5R)-5-(3-(3-fluór-fenoxy))-1-metyl-(1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4,6,7-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

- (4-((2S, 3S, 4S, 5R)-5-(3-(3,5-difluór-fenoxy))-1-metyl-(1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4,6,7-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

- (4-((2S, 3S, 4S, 5R)-5-(3-(4-fluór-fenoxy))-1-metyl-(1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4,6,7-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

- (4-((2S, 3S, 4S, 5R)-5-(3-(4-chlór-fenoxy))-1-metyl-(1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4,6,7-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

- (4-((2S, 3S, 4S, 5R)-5-(3-(2-chlór-4-fluór-fenoxy))-1-metyl-(1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4,6,7-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

- (4-((2S, 3S, 4S, 5R)-5-(3-(4-chlór-3-fluór-fenoxy))-1-metyl-(1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4,6,7-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

- (4-((2S, 3S, 4S, 5R)-5-(3-(3,5-dichlór-fenoxy))-1-metyl-(1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4,6,7-

- tri:hydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 -(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(3-chlórfenoxy))-1-metyl-
 -(1H)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
- tri:hydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 -(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(pyridín-3-yloxy))-1-metyl-
 -(1H)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
- tri:hydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 -(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(3-chlór-4-fluórfenoxy))-1-metyl-
 -(1H)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
- tri:hydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 -(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(3-metoxifenoxy))-1-metyl-
 -(1H)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
- tri:hydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 -(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(2,4-dichlórfenoxy))-1-metyl-
 -(1H)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
- tri:hydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 -(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(2,4-difluórfenoxy))-1-metyl-
 -(1H)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
- tri:hydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 -(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(2-chlórfenoxy))-1-metyl-
 -(1H)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
- tri:hydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 -(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(2,6-difluórfenoxy))-1-metyl-
 -(1H)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
- tri:hydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

3-(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(3-chlórfenoxy)-1-metyl-
 -(1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
 -trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

3-(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(2-fluórfenoxy)-1-metyl-
 -(1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
 -trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

3-(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(4-fluór-2-propyl-fenoxy)-1-
 -metyl-(1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-
 -3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
 -trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

3-(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-fenoxy-1-metyl-(1E)-propenyl)-
 -3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-hydroxyfenyl)-2-
 -metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-trihydroxyhexa-
 hydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

3-(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(2-benzyl-fenoxy)-1-metyl-(1E)-
 -propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-hydroxy-
 -fenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-trihydroxy-
 hexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

3-(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(2-benzoyl-4-chlórfenoxy)-1-
 -metyl-(1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-
 -3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
 -trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

3-(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(4-kyanofenoxy)-1-metyl-(1E)-
 -propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-hydroxy-
 -fenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
 -trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

3-(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(indan-4-yloxy)-1-metyl-(1E)-
 -propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-hydroxy-
 -fenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-trihydroxy-
 hexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

3-(4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(4-chlór-2-fluórfenoxy)-1-metyl-

- (1*H*)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3*aS*, 4*R*, 5*R*, 6*S*, 7*R*, 7*aR*)-4, 6, 7-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2*E*)-akrylamid;
 - (4-((2*S*, 3*S*, 4*S*, 5*R*)-5-(3-(2,6-dichlórfenoxy)-1-metyl-(1*H*)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3*aS*, 4*R*, 5*R*, 6*S*, 7*R*, 7*aR*)-4, 6, 7-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2*E*)-akrylamid;
 - (4-((2*S*, 3*S*, 4*S*, 5*R*)-5-(3-(2-chlór-4-fluórfenoxy)-1-metyl-(1*H*)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3*aS*, 4*R*, 5*R*, 6*S*, 7*R*, 7*aR*)-4, 6, 7-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2*E*)-akrylamid;
 - (4-((2*S*, 3*S*, 4*S*, 5*R*)-5-(3-(2-chlór-5-fluórfenoxy)-1-metyl-(1*H*)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3*aS*, 4*R*, 5*R*, 6*S*, 7*R*, 7*aR*)-4, 6, 7-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2*E*)-akrylamid;
 - (4-((2*S*, 3*S*, 4*S*, 5*R*)-5-(2,3,4-trichlórfenoxy)-1-metyl-(1*H*)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3*aS*, 4*R*, 5*R*, 6*S*, 7*R*, 7*aR*)-4, 6, 7-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2*E*)-akrylamid;
 - (4-((2*S*, 3*S*, 4*S*, 5*R*)-5-(3-(2,3-dichlórfenoxy)-1-metyl-(1*H*)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3*aS*, 4*R*, 5*R*, 6*S*, 7*R*, 7*aR*)-4, 6, 7-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2*E*)-akrylamid;
 - (4-((2*S*, 3*S*, 4*S*, 5*R*)-5-(3-(2,5-dichlórfenoxy)-1-metyl-(1*H*)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3*aS*, 4*R*, 5*R*, 6*S*, 7*R*, 7*aR*)-4, 6, 7-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2*E*)-akrylamid;
 - (4-((2*S*, 3*S*, 4*S*, 5*R*)-5-(3-(2,5-dichlórfenoxy)-1-metyl-(1*H*)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3*aS*, 4*R*, 5*R*, 6*S*, 7*R*, 7*aR*)-4, 6, 7-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2*E*)-akrylamid;
 - (4-((2*S*, 3*S*, 4*S*, 5*R*)-5-(3-(2-chlórfenoxy)-1-metyl-(1*H*)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-

-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
 -trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 -4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(2-fluórfenoxy)-1-metyl-
 -(1Z)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
 -trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 -4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(2,4-dichlórfenoxy)-1-metyl-
 -(1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
 -trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 -4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(2-chlór-5-fluórfenoxy)-1-metyl-
 -(1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
 -trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 -4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(2-chlór-3,5-difluórfenoxy)-1-
 -metyl-(1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-
 -3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
 -trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 -4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(2-chlór-3,5-difluórfenoxy)-1-
 -metyl-(1Z)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-
 -3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
 -trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 -4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(2,4,5-trichlórfenoxy)-1-
 -metyl-(1Z)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-
 -3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
 -trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 -4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(2,4,5-trichlórfenoxy)-1-
 -metyl-(1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-
 -3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
 -trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 -4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(4-fluór-2-trifluórmetyl-fenoxy)-
 -1-metyl-(1Z)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-
 -yloxy)-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-

-4,6,7-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-
-akrylamid;

- (4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(4-fluór-2-trifluórmetyl-fenoxy)-
-1-metyl-(1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-
-yloxy)-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-
-4,6,7-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-
-akrylamid;

- (4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(2-trifluórmetyl-fenoxy)-1-metyl-
(1Z)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-
-yloxy)-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-
-4,6,7-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-
-akrylamid;

- (4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(2-trifluórmetyl-fenoxy)-1-metyl-
-(1E)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-
-yloxy)-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-
-4,6,7-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-
-akrylamid;

- (4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(2-chlór-4-fluórfenoxy)-1,2-
-dimetyl-(1Z)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-
-yloxy)-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-
-4,6,7-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-
-akrylamid;

- (4-((2S,3S,4S,5R)-5-(3-(2-chlór-fenoxy)-1,2-dimetyl-
-(1Z)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-
-yloxy)-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-
-4,6,7-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-
-akrylamid;

- (4-((2S,4S,5R)-5-(3-(2-chlór-4-fluórfenoxy)-1-metyl-(1Z)-
-propenyl)-4-hydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-hydroxy-
-fenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

- (4-((2S,4S,5R)-5-(3-(2-chlór-4-fluórfenoxy)-1-metyl-(1E)-
-propenyl)-4-hydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-hydroxy-

-fenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
 -trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 -((4-((2S,4S,5R)-5-(3-(2,3-dichlór-4-fluórfenoxy)-1-metyl-
 -(1E)-propenyl)-4-hydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
 -trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 -((4-((2S,4S,5R)-5-(3-(2,3,4-trichlór-fenoxy)-1-metyl-
 -(1E)-propenyl)-4-hydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
 -trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 -((4-((2S,4S,5R)-5-(3-(2,4,5-trichlór-fenoxy)-1-metyl-
 -(1E)-propenyl)-4-hydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
 -trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 -((4-((2S,4S,5R)-5-(3-(2,5-dichlór-fenoxy)-1-metyl-
 -(1E)-propenyl)-4-hydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
 -trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 -((4-((2S,4S,5R)-5-(3-(3-chlór-fenoxy)-1-metyl-
 -(1E)-propenyl)-4-hydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
 -trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 -((4-((2S,4S,5R)-5-(3-(3-fluórfenoxy)-1-metyl-
 -(1E)-propenyl)-4-hydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
 -trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 -((4-((2S,4S,5R)-5-(3-(2,4-difluórfenoxy)-1-metyl-
 -(1E)-propenyl)-4-hydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
 -trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 -((4-((2S,4S,5R)-5-(3-(2-chlór-fenoxy)-1-metyl-
 -(1E)-propenyl)-4-hydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-

- trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 - (4-((2S,4S,5R)-5-(3-(2,4-dichlórfenoxy)-1-metyl-
 -(1E)-propenyl)-4-hydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
- trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 - (4-((2S,4S,5R)-5-(3-(2-chlór-5-fluórfenoxy)-1-metyl-
 -(1E)-propenyl)-4-hydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
- trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 - (4-((2S,4S,5R)-5-(3-(2-chlór-3,5-difluórfenoxy)-1-
 -metyl-(1E)-propenyl)-4-hydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
- trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 - (4-((2S,4S,5R)-5-(3-(3,5-difluórfenoxy)-1-metyl-
 -(1E)-propenyl)-4-hydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
- trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 - (4-((2S,4S,5R)-5-(3-(3-fluór-4-chlórfenoxy)-1-metyl-
 -(1E)-propenyl)-4-hydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
- trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 - (4-((2S,4S,5R)-5-(3-(2-fluór-4-chlórfenoxy)-1-metyl-
 -(1E)-propenyl)-4-hydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
- trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid; a
 farmaceuticky prijateľné soli uvedených zlúčenín.

12. Zlúčenina podľa nároku 1, kde uvedená zlúčenina je vybraná zo skupiny zahŕňajúcej:

- 4-((2S,3S,4S,5R)-5-[3-(benzotiazol-6-yloxy)-1-metyl-
 -(1E)-propenyl]-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy)-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
- trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

- (4-{(2S, 3S, 4S, 5R)-5-[3-(benzotiazol-6-yloxy)-1-metyl-
 -(1E)-propenyl]-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy}-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4,6,7-
 -trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 - (4-{(2S, 3S, 4S, 5R)-5-[3-(2-chlór-pyridin-3-yloxy)-1-metyl-
 -(1E)-propenyl]-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy}-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4,6,7-
 -trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 - (4-{(2S, 3S, 4S, 5R)-5-[3-(2-chlór-pyridin-3-yloxy)-1-metyl-
 -(1E)-propenyl]-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy}-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4,6,7-
 -trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 - [4-((2S, 3S, 4S, 5R)-5-{3-[2,4-dichlór-6-(metoximino-
 -metyl) fenoxyl]-1-metyl-(1E)-propenyl}-3,4-dihydroxy-
 -tetrahydrofuran-2-yloxy)-3-hydroxyfenyl]-2-metyl-N-
 -((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4,6,7-trihydroxyhexahydro-
 -benzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 - [4-((2S, 3S, 4S, 5R)-5-{3-[2,4-dichlór-6-(metoximino-
 -metyl) fenoxyl]-1-metyl-(1Z)-propenyl}-3,4-dihydroxy-
 -tetrahydrofuran-2-yloxy)-3-hydroxyfenyl]-2-metyl-N-
 -((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4,6,7-trihydroxyhexahydro-
 -benzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 - (4-{(2S, 3S, 4S, 5R)-5-[3-(2-acetyl-4,6-dichlórfenoxyl)-1-
 -metyl-(1E)-propenyl]-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy}-
 -3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4,6,7-
 -trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 - (4-{(2S, 3S, 4S, 5R)-5-[3-(2-acetyl-4,6-dichlórfenoxyl)-1-
 -metyl-(1Z)-propenyl]-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy}-
 -3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4,6,7-
 -trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 - (4-{(2S, 3S, 4S, 5R)-3,4-dihydroxy-5-[3-(1H-indol-5-yloxy)-1-

-methyl-(1E)-propenyl]-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy}-
 -3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
 -trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 -4-[(2S,3S,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[3-(1H-indol-5-yloxy)-1-
 -methyl-(1Z)-propenyl]-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy}-
 -3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
 -trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 -4-[(2S,3S,4S,5R)-5-[3-(2-benzoxazol-2-yl-fenoxy)-1-
 -methyl-(1E)-propenyl]-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy}-
 -3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
 -trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 -4-[(2S,3S,4S,5R)-5-[3-(2-benzotiazol-2-yl-fenoxy)-1-
 -methyl-(1Z)-propenyl]-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy}-
 -3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
 -trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 -4-[(2S,3S,4S,5R)-5-[3-(2-benzensulfonyl-1-metyl-(1E)-
 -propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy]-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
 -trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 -4-[(2S,3S,4S,5R)-5-[3-(2-benzensulfonyl-1-metyl-(1Z)-
 -propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy]-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
 -trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 -4-[(2S,3S,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-(1-metyl-3-
 -fensulfanyl-(1E)-propenyl)tetrahydrofuran-2-yloxy]-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
 -trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 -4-[(2S,3S,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-(1-metyl-3-
 -fensulfanyl-(1Z)-propenyl)tetrahydrofuran-2-yloxy]-3-
 -hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-
 -trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 -4-[(2S,3S,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-(1-metyl-3-fenylamino-

- (1E)-propenyl) tetrahydrofuran-2-yloxy]-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4, 6, 7-trihydroxyhexahydrobenzo(1, 3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

-{4-[(2S, 3S, 4S, 5R)-3, 4-dihydroxy-5-(1-metyl-3-fenylamino-(1E)-propenyl) tetrahydrofuran-2-yloxy]-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4, 6, 7-trihydroxyhexahydrobenzo(1, 3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

-{4-[(2S, 3S, 4S, 5R)-5-(2-benzylsulfanyl-1-metyl-(1E)-vinyl)-3, 4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy]-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4, 6, 7-trihydroxyhexahydrobenzo(1, 3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

-{4-[(2S, 3S, 4S, 5R)-5-(2-benzylsulfanyl-1-metyl-(1Z)-vinyl)-3, 4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy]-3-hydroxyfenyl)-2-metyl-N-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4, 6, 7-trihydroxyhexahydrobenzo(1, 3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

-{4-[(2S, 3S, 4S, 5R)-3, 4-dihydroxy-5-(1-metyl-3-fenylmetánsulfonyl-(1E)-vinyl) tetrahydrofuran-2-yloxy]-3-hydroxyfenyl}-2-metyl-N-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4, 6, 7-trihydroxyhexahydrobenzo(1, 3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

-{4-[(2S, 3S, 4S, 5R)-3, 4-dihydroxy-5-(1-metyl-3-fenylmetánsulfonyl-(1Z)-vinyl) tetrahydrofuran-2-yloxy]-3-hydroxyfenyl}-2-metyl-N-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4, 6, 7-trihydroxyhexahydrobenzo(1, 3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

-{4-[(2S, 3S, 4S, 5R)-3, 4-dihydroxy-5-(1-metyl-2-fenylsulfamoyl-(1E)-vinyl) tetrahydrofuran-2-yloxy]-3-hydroxyfenyl}-2-metyl-N-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4, 6, 7-trihydroxyhexahydrobenzo(1, 3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

-{4-[(2S, 3S, 4S, 5R)-3, 4-dihydroxy-5-(1-metyl-2-fenylsulfaroyl-(1Z)-vinyl) tetrahydrofuran-2-yloxy]-3-hydroxyfenyl}-2-metyl-N-((3aS, 4R, 5R, 6S, 7R, 7aR)-4, 6, 7-trihydroxyhexahydrobenzo(1, 3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;

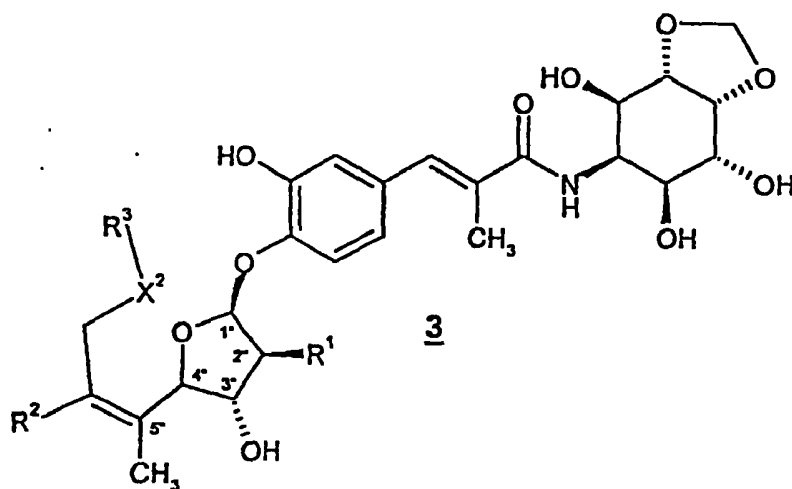
-{4-[(2S, 3S, 4S, 5R)-5-(2-fluór-1-metyl-3-fenoxi-(1E)-

-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy]-3-hydroxyfenyl}-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 -{4-[(2S,3S,4S,5R)-5-(2-fluór-1-metyl-3-fenoxy-(1Z)-propenyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yloxy]-3-hydroxyfenyl}-2-metyl-N-((3aS,4R,5R,6S,7R,7aR)-4,6,7-trihydroxyhexahydrobenzo(1,3)dioxol-5-yl)-(2E)-akrylamid;
 a farmaceuticky prijateľné soli a solváty uvedených zlúčenín.

13. Farmaceutický prostriedok na liečbu bakteriálnej infekcie, protozoárnej infekcie alebo poruchy súvisiacej s bakteriálnou infekciou alebo protozoárnou infekciou cicavca, ryby alebo vtáka, vyznačujúci sa tým, že obsahuje terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny podľa nároku 1 a farmaceuticky prijateľný nosič.

14. Spôsob liečby bakteriálnej infekcie, protozoárnej infekcie alebo poruchy súvisiacej s bakteriálnou infekciou alebo protozoárnou infekciou cicavca, ryby alebo vtáka, vyznačujúci sa tým, že zahŕňa podanie terapeuticky účinného množstva zlúčeniny podľa nároku 1 uvedenému cicavcovi, rybe alebo vtákovi.

15. Spôsob prípravy zlúčeniny vzorca



a jej farmaceuticky prijateľnej soli alebo solvátu, kde

X^2 znamená O alebo S;

R^1 znamená H alebo OH;

R^2 znamená H, C_1 - C_6 alkyl alebo halogén, kde táto R^2 alkylová skupina je voliteľne substituovaná 1 alebo 2 R^4 skupinami;

R^3 znamená $-(CR^6R^7)_t(C_6-C_{10}aryl)$, kde t je celé číslo od 0 do 5, uvedená arylová skupina R_3 skupiny je voliteľne substituovaná 1 až 5 skupinami R^4 ;

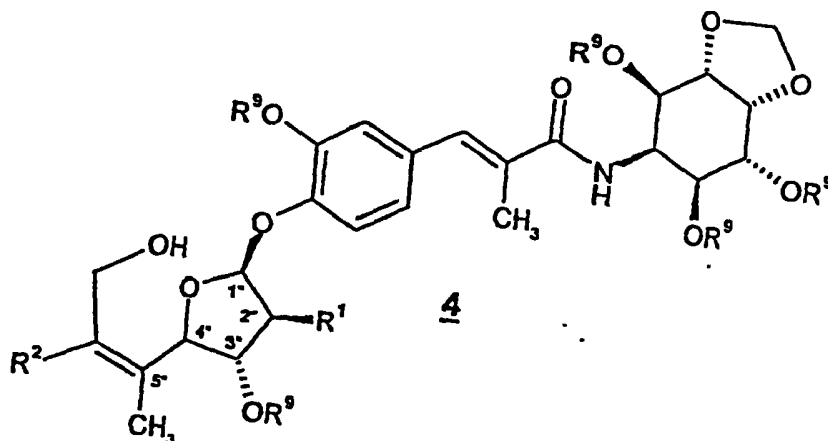
každý R^4 je nezávisle vybraný zo skupiny zahŕňajúcej C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_{10} alkenyl, C_2 - C_{10} alkinyl, halogén, kyano, nitro, trifluórmetyl, trifluórmetoxy, azido, hydroxy, C_1 - C_6 alkoxy, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-NR^6C(O)OR^8$, $-OC(O)R^5$, $-NR^6SO_2R^8$, $-SO_2NR^5R^6$, $-NR^6C(O)R^5$, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5R^6$, $-S(O)_j(CR^6R^7)_m(C_6-C_{10}aryl)$, $-S(O)_j(C_1-C_6alkyl)$, $-(CR^6R^7)_m(C_6-C_{10}aryl)$, $-O(CR^6R^7)_m(C_6-C_{10}aryl)$, $-NR^6(CR^6R^7)_m(C_6-C_{10}aryl)$, $-(CR^6R^7)_m(4-10\text{-členný heterocyklus})$, $-C(O)(CR^6R^7)_m(C_6-C_{10}aryl)$ a $-C(O)(CR^6R^7)_m(4-10\text{ členný heterocyklus})$, kde m je celé číslo od 0 do 4; j je celé číslo od 0 do 2; a uvedené alkylové, alkenylové, alkinylové, arylové a heterocyklické skupiny uvedených skupín R^4 sú voliteľne substituované 1 až 3 substituentmi nezávisle vybranými zo skupiny zahŕňajúcej halogén, kyano, nitro, trifluórmetyl, trifluórmetoxy, azido, $-NR^6SO_2R^8$, $-SO_2NR^5R^6$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-OC(O)R^5$, $-NR^6C(O)OR^8$, $-NR^6C(O)R^5$, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5R^6$, $-OR^5$, C_1 - C_6 alkyl, $-(CR^6R^7)_m(C_6-C_{10}aryl)$ a $-(CR^6R^7)_m(4-10\text{-členný heterocyklus})$, kde m je celé číslo od 0 do 4;

každý R^5 je nezávisle vybraný zo skupiny zahŕňajúcej H, C_1-C_6 alkyl, $-(CR^6R^7)_m(C_6-C_{10}aryl)$ a $-(CR^6R^7)_m(4-10\text{-členný heterocyklus})$, kde m je celé číslo od 0 do 4, a uvedené R^5 substituenty, s výnimkou H, sú voliteľne substituované 1 až 3 substituentmi nezávisle vybranými zo skupiny zahŕňajúcej halogén, kyano, nitro, trifluórmetyl, trifluórmetoxy, azido, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-OC(O)R^6$, $-NR^6C(O)OR^7$, $-C(O)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, hydroxy, C_1-C_6 alkyl a C_1-C_6 alkoxy;

každý R^6 a R^7 je nezávisle H, $-C(O)(C_1-C_6alkyl)$, C_1-C_6alkyl alebo fluór; a

R^8 je vybraný zo substituentov uvedených pre R^5 s tou výnimkou, že R^8 nie je H;

v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahŕňa reakciu zlúčeniny vzorca:



kde R^6 a R^7 sú rovnaké, ako boli definované vyššie, s prímienkou, že keď R^1 znamená hydroxy, tak je chránený ako $-CF^9$ a R^9 je chrániaca skupina pre hydroxylovú skupinu, ako je silylová skupina, so zlúčeninou vzorca $H-X^2-(CR^6R^7)_t(C_6-C_{10}aryl)$, kde t znamená 0 a X^2 , R^6 a R^7 sú rovnaké, ako boli definované vyššie, za prítomnosti trifenylfosfínu a dietylazodikarboxylátu, a potom sa uskutoční odstránenie chrániacej skupiny z hydroxylovej skupiny chránenej R^9 .

16. Spôsob podľa nároku 15, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že R^9 je silylová skupina.