

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19) ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: 25.08.2000

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: 17.04.2002
(Věstník č. 4/2002)

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 3130

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 H 15/00

C 07 H 7/00

C 07 K 9/00

(71) Přihlašovatel:

ÚSTAV ORGANICKÉ CHEMIE A BIOCHEMIE AV
ČR, Praha, CZ;

(72) Původce:

Ledvina Miroslav RNDr. CSc., Praha, CZ;
Pavelová Radka Ing., Libovice, CZ;
Ježek Jan RNDr. CSc., Praha, CZ;
Rohlenová Anna Mgr., Praha, CZ;
Hříbalová Věra RNDr. CSc., Praha, CZ;
Mašek Karel Prof. MUDr. DrSc., Praha, CZ;

(74) Zástupce:

Patentové a licenční služby KAV ČR, Tř. Politických
vězňů 7, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

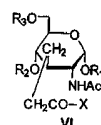
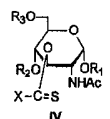
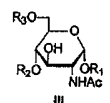
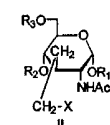
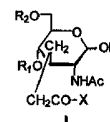
**Karbaanalogy muramylových glykopeptidů a
způsob jejich přípravy**

(57) Anotace:

Karbaanalogy muramylových glykopeptidů obecného vzorce I, které obsahují v molekule strukturní jednotku typu derivátu kyseliny 3-(2-acetamido-2,3-dideoxy- α -D-glukopyranosa-3-yl)-propionové, kde R_1 = H nebo sacharidový zbytek; R_2 = H nebo lipofilní acylový zbytek C_4 - C_{70} , který může být lineární, větvený, cyklický nebo polycyklický a X= peptidový řetězec typu peptidové podjednotky peptidoglykanu. Deriváty karbaanalogu kyseliny N-acetyl-normuramové [kyselina 3-(2-acetamido-2,3-dideoxy- α -D-glukopyranosa-3-yl)-propionová] obecného vzorce II, kde X je karboxylová, nitrilová nebo alkoxykarbonylová skupina, R_1 = na C(1) arylen substituovaný alkyl, na C(1) větvený alkyl nebo 2,3-nenasycený alkyl; R_2 a R_3 = H, na C(1) arylen substituovaný alkyl, na C(1) větvený alkyl nebo 2,3-nenasycený alkyl a nebo R_2 + R_3 = acetátová skupina, např. isopropyliden, benziliden, cyklohexyliden. Látky obecného vzorce I se připraví tak, že látka obecného vzorce III, která se převede basicky katalysovanou reakcí se sirouhlíkem nebo aryloxythiokarbonylhalogenidy na látku obecného vzorce IV, ta se reakcí s deriváty kyseliny akrylové v přítomnosti

tributylcínhydridu převede na látku obecného vzorce II.

Zmýdlením jejich esterů se získá kyselina obecného vzorce I, která se kondenzuje s peptidovou komponentou za vzniku chráněného glykopeptidu obecného vzorce VI. Odštěpením jeho chránících skupin R_1 - R_3 za podmínek daných jejich charakterem, případně v kombinaci se zavedením objemného acylového zbytku na primární OH skupinu resp. elongací sacharidového řetězce se získá cílový karbaanalog muramylového glykopeptidu obecného vzorce I.



25.08.00

PV 2000-3130

60544

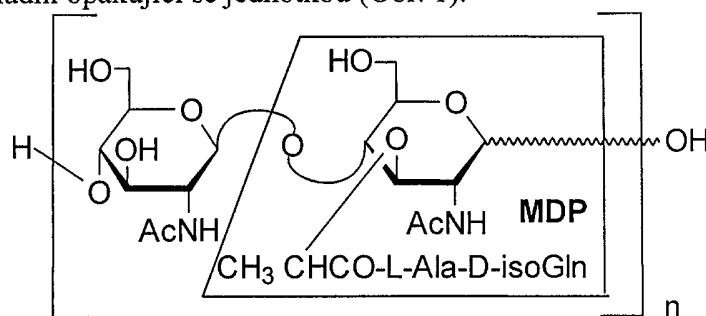
Karbaanalogy muramylových glykopeptidů, a způsob jejich přípravy

Oblast techniky

Vynález se týká synthesy derivátů karbaanalogu kyseliny N-acetyl-normuramové (kyseliny 3-(2-acetamido-2,3-dideoxy- α -D-glukopyranosa-3-yl)-propionové) a jejich využití při přípravě karbaanalogů muramylových glykopeptidů resistentních vůči β -eliminacímu odštěpení postranního řetězce.

Dosavadní stav techniky

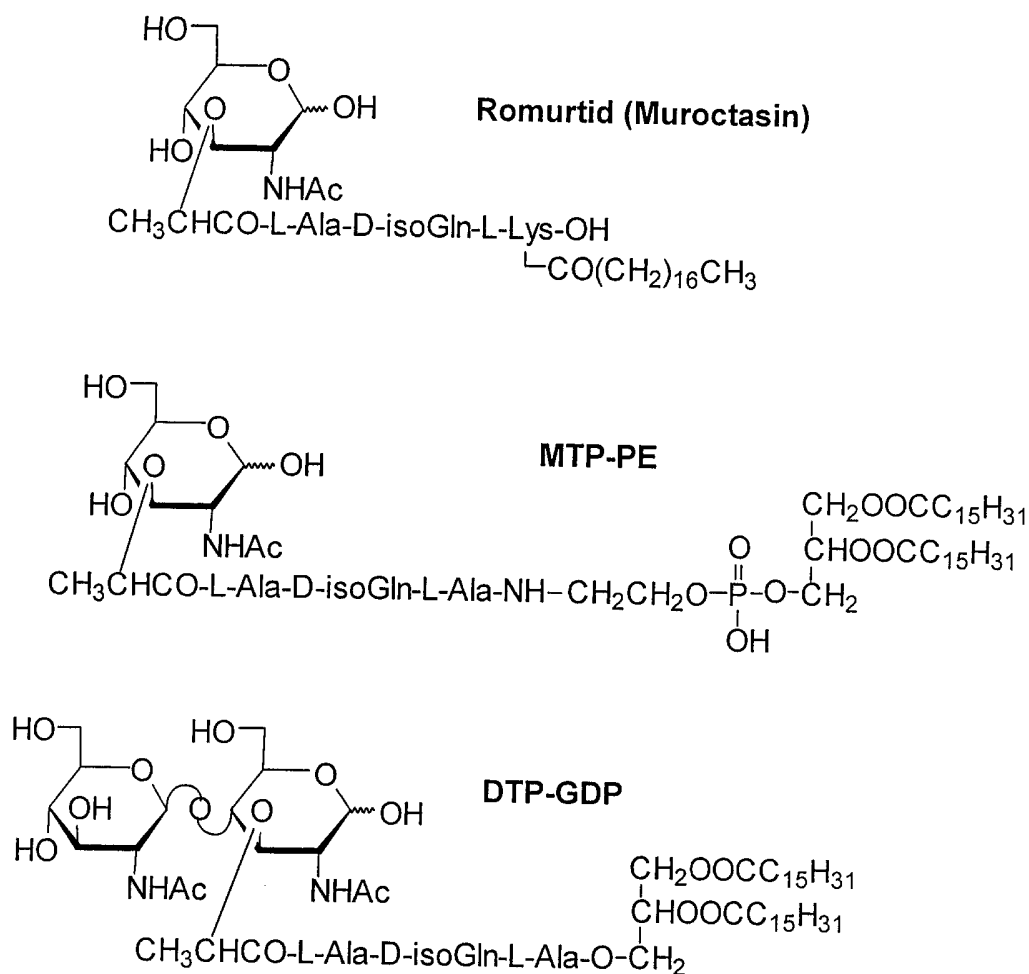
V souvislosti se současným nárůstem patologických stavů charakterizovaných nedostatečnou imunitou a potřebou bezpečných a strukturně definovaných adjuvans pro konstrukci semisynthetických a syntetických vakcín, je věnována značná pozornost vývoji látek s imunostimulační aktivitou. Významnými představiteli této skupiny látek jsou muramylové glykopeptidy, t.j. látky odvozené od fragmentů peptidoglykanu bakteriální stěny. Muramyldipeptid (**MDP**, MurNAc-L-Ala-D-isoGln) je jeho minimální imunoadjuvantní jednotkou a glukosaminylmuramyldipeptid (**GMDP**, β -D-GlcNAc-(1 $\rightarrow$ 4)-MurNAc-L-Ala-D-isoGln) je jeho základní opakující se jednotkou (Obr. 1).



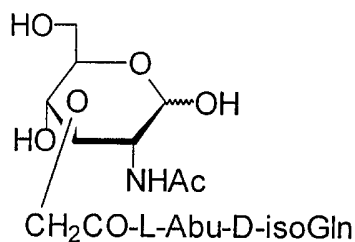
Peptidoglykan $n = 10 - 100$; **GMDP** $n = 1$

Obr.1

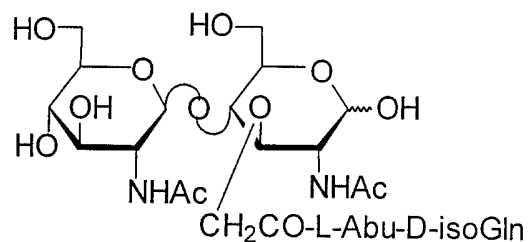
Bylo syntetisováno značné množství analogů **MDP** a několik analogů **GMDP** s cílem zvýšit strukturními změnami specifitu jejich účinku ve zvoleném směru a potlačit nežádoucí vedlejší účinky, zejména pyrogenitu (pro přehled: Baschang G.: Tetrahedron **1989**, 45, 6331). Některé z těchto látek jsou v pokročilém stádiu vývoje jako imunoterapeutika. Z analogů **MDP** jsou to zejména Romurtid [MDP-L-Lys(stearoyl)] vyvinutý koncernem Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd. v Japonsku a "muramyltripeptid-fosfatidylethanolamin" (MTP-PE; MDP-L-Ala-fosfatidylethanolamin) vyvíjený švýcarským koncernem Ciba-Geigy (Obr. 2). Hlavním směrem praktické aplikace Romurtidu je potenciace přirozené imunity při kombinované terapii nádorových onemocnění, t.j. stimulace nespecifické resistance proti bakteriálním, parazitárním a virovým infekcím u pacientů s nádorem, podrobených radioterapii nebo chemoterapii [Otani T., Une T., Osada Y.: *Arzneim.Forsch./ Drug Res.* **1988**, 38 (II), 969; Akasaki M.: *ibid.*, str. 976; Akasaki M., Masayasu H., Tsukada W., Takegoshi T.: *ibid.*, str. 978]. MTP-PE je vyvíjen jako potencionální imunoterapeutikum pro oblast nádorových a závažných virových onemocnění [Kleinerman E.S., Meyers P.A., Raymond A.K., Gano J.B., Jia S.-F., Jaffe N.: *J. Immunotherapy* **1995**, 17, 181; Kleinerman E.S., Jia S.-F., Griffin J., Seibel N.L., Benjamin R.S. Jaffe N.: *J. Clin. Oncology* **1992**, 10, 1310]. Z analogů odvozených od **GMDP** je to „disacharidtripeptid-glyceroldipalmitát“ (**DTP-GDP**) vyvíjený v USA firmou Immuno Therapeutics, Inc. jako potenciální terapeutikum některých nádorových a virových onemocnění [Vosika G.J., Cornelius D.A., Bennek J.A., Sadlik J.R., Gilbert C. W.: *Mol.*

**Obr. 2**

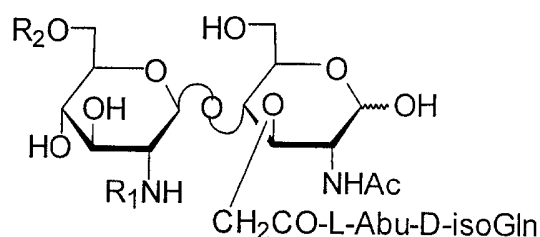
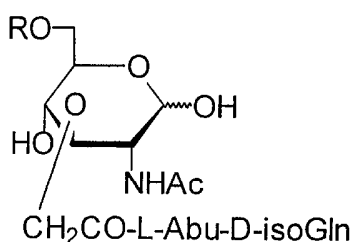
Biother. **1990**, 2, 50; Vosika G.J. Cornelius D.A., Gilbert C. W. Sadlik J.R., Bennek J.A., Doyle A., Hertsgaard D.: J. Immunother. **1991**, 10, 256]. Tyto látky nejsou optimálními terapeutiky, neboť vykazují stále příliš vysokou pyrogenitu. V tomto kontextu se jako velice perspektivní imunoterapeutika jeví námi vyvíjené látky odvozené od **norAbu-MDP** a **norAbu-GMDP**, t.j. v sacharidové a v peptidové části modifikované analogy **MDP** resp. **GMDP** (Obr. 3). Záměnou kyseliny muramové kyselinou normuramovou a L-alaninu kyselinou L- α -aminomáselnou se podařilo v případě **norAbu-MDP** potlačit a v případě **norAbu-GMDP** zcela eliminovat pyrogenitu a současně potenciovat imunostimulační aktivitu. Zavedením objemných lipofilních zbytků do jejich molekul lze následně profilovat jejich imunomodulační aktivitu při zachování příznivých imunofarmakologických parametrů matečných struktur. Např. zavedením objemného acylového zbytku na NH_2 skupinu glukosaminové podjednotky **norAbu-GMDP** (R_1 = objemný acylový zbytek, např. stearyl) došlo k potenciaci haemopoietické aktivity. Zavedením objemného acylového zbytku na primární OH skupinu **norAbu-MDP** dojde ke zvýraznění imunoadjuvantní aktivity (R = objemný acylový zbytek, např. stearyl nebo tetradecylhexadekanoyl). [Pro přehled: Farkaš J., Ledvina M., Brokeš J., Ježek J., Zajiček J., Zaoral M.: Carbohydr. Res. **1987**, 163, 63; Ledvina M., Farkaš J., Zajiček J., Ježek J., Zaoral M.: Collect. Czech. Chem. Commun. **1989**, 54, 2784; Ledvina M., Šaman D., Ježek J.: Collect. Czech. Chem. Commun. **1992**, 57, 579; Ledvina M., Ježek J., Šaman D., Vaisar D., Hříbalová V.: Carbohydr. Res. **1994**, 251, 269; Farkaš J., Ledvina M., Zaoral M., Rotta J., Rýc M.: Czech. 250284 (1989); Ledvina M. Ježek J. Šaman D.,



norAbu-MDP



norAbu-GMDP



R, R₁ nebo R₂ objemný acylový zbytek

Obr. 3

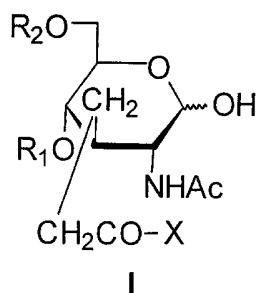
Hříbalová V.: Collect. Czech. Chem. Commun. **1998**, 63, 590; Ledvina M., Ježek J., Hříbalová V., Turánek J.: PV 1303-98, Turánek J., Záluská D., Hofer M., Vacek A., Ledvina M., Ježek J.: Int. J. Immunopharm. **1998**, 19, 611; Ledvina M., Zyka D., Ježek J., Trnka T., Šaman D.: Collect. Czech. Chem. Commun. **1998**, 63, 577].

Podstata vynálezu

Vedle zmíněných nežádoucích vedlejších účinků je dalším omezujícím faktorem při využití muramylových glykopeptidů jako terapeutik jejich relativně nízká stabilita. Tyto látky lehce podléhají β -eliminacnímu odštěpení laktolylpeptidového resp. glykolylpeptidového postranního řetězce připojeného v poloze C(3) etherovou vazbou na sacharidový zbytek s volným redukujícím koncem [Klaič B.: Carbohydr. Res. **1985**, 138, 65]. Tento problém řeší předmětný vynález náhradou kyseliny muramové, resp. normuramové v molekulách muramylových glykopeptidů jejich karbaanalogem, ve kterém je postranní řetězec vázán na sacharid v poloze C(3) stabilní C-C vazbou.

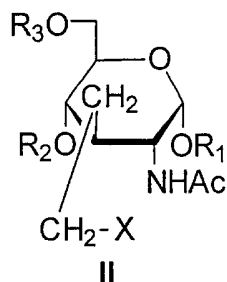
Předmětem vynálezu jsou:

a) Karbaanalogy muramylových glykopeptidů obecného vzorce I,



které obsahují v molekule strukturní jednotku typu derivátu kyseliny 3-(2-acetamido-2,3-dideoxy- α -D-glukopyranosa-3-yl)-propionové, kde R_1 = H nebo sacharidový zbytek; R_2 = H nebo lipofilní acylový zbytek (počet atomů uhlíku $C_4 - C_{70}$), který může být lineární, větvený, cyklický nebo polycyklický, např. palmitoyl, stearoyl, 2-tetradecylhexadekanoyl, adamantylkarbonyl atd.; X = peptidový řetězec typu peptidové podjednotky peptidoglykanu.

- b) Deriváty karba analogu kyseliny N-acetyl-normuramové (kyseliny 3-(2-acetamido-2,3-dideoxy- α -D-glukopyranosa-3-yl)-propionové) obecného vzorce **II**,

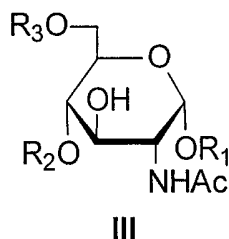


kde $R_1 - R_3$ jsou chránící skupiny alkylového, arylalkylového nebo acetálového typu a X je karboxylová, nitrilová nebo alkoxykarbonylová skupina [R_1 = na C(1) arylem substituovaný alkyl, na C(1) větvený alkyl nebo 2,3-nenasycený alkyl, např. benzyl, terc.butyl, allyl, atd.; R_2 a R_3 = H, na C(1) arylem substituovaný alkyl, na C(1) větvený alkyl nebo 2,3-nenasycený alkyl, např. benzyl, terc.butyl, allyl, atd., a nebo R_2+R_3 = acetálová skupina, např. isopropyliden, benzyliden, cyklohexyliden atd.; X = COOH, CN nebo COOR, kde R = lineární, větvený, nenasycený, cyklický alkyl, arylem substituovaný alkyl nebo aryl, např. methyl, ethyl, terc.butyl, neopentyl, cyklohexyl, allyl, benzyl, phenyl atd.].

- c) Způsob přípravy látek obecného vzorce **I** a **II**

Při synthese karbaanalogu kyseliny normuramové je pro formování klíčové C-C vazby v poloze C(3) mezi sacharidovým zbytkem a postranním řetězcem s výhodou aplikována „cínhydridová metoda“ tvorby C-C vazby [Giese B.: Angew. Chem., Int. Ed. **1989**, 28, 969.]. Ta je založena na adici volného radikálu, generovaného z vhodného donoru (halogenderivátu, thiokarbonylderivátu a arylselenylderivátu) působením tributylcínhydridu, na elektrondeficitní alkeny. V předmětném vynálezu se jako radikáldonory s výhodou používají 3-O-methylthiokarbonyl a 3-O-phenoxythiokarbonyl deriváty N-acetyl-D-glukosaminu a jako radikálakceptory se používají deriváty kyseliny akrylové (tj. její nitril a estery).

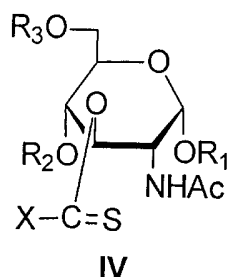
Synthesa radikáldonorů vychází z O(1), O(4) a O(6) alkalistabilně chráněných 2-acetamido-2-deoxy- α -D-glukopyranosidů obecného vzorce **III**,



kde $R_1 - R_3$ jsou chránící skupiny alkylového, arylalkylového nebo acetálového typu [R_1 = na C(1) arylem substituovaný alkyl, na C(1) větvený alkyl nebo 2,3-nenasycený alkyl, např.

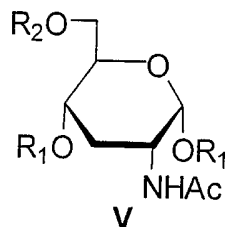
alkyl nebo 2,3-nenasycený alkyl, např. benzyl, terc.butyl, allyl, atd., a nebo R_2+R_3 = acetálová skupina, např. isopropyliden, benzyliden, cyklohexyliden atd.]. S výhodou lze použít dobře dostupných benzyl-2-acetamido-2-deoxy-4,6-O-isopropyliden-, 4,6-O-benzyliden- a 4,6-di-O-benzyl- α -D-glukopyranosidů obecného vzorce **III**, kde R_1 = benzyl, R_2+R_3 = isopropyliden nebo benzyliden, nebo $R_1=R_2=R_3$ = benzyl [Ledvina M., Farkaš J., Zajíček J., Ježek J., Zaoral M.: Collect. Czech. Chem. Commun. **1989**, 54, 2784; Ledvina M., Ježek J., Šaman D., Vaisar D., Hříbalová V.: Carbohydr. Res. **1994**, 251, 269; Udodong U.E., Srinivas C., Fraser-Reid B.: *Tetrahedron* **1992**, 48, 4713.].

Reakcí látek obecného vzorce **III** se sirouhlíkem v polárním aprotickém rozpouštědle v přítomnosti silné base (s výhodou v dimethylformamidu za přítomnosti hydridu sodného), nebo ve směsi s vodou mísitelného aprotického rozpouštědla a vodného roztoku silné base, (s výhodou ve směsi dimethylsulfoxidu a vodného roztoku NaOH) a nebo jejich N,N-dimethylaminopyridinem katalysovanou reakcí s aryloxythiokarbonylhalogenidy v aprotickém organickém rozpouštědle (s výhodou s fenoxithiokarbonylchloridem v dichlormethanu) se získají v polohách O(1), O(4) a O(6) příslušně chráněné 3-O-thiokarbonylderiváty 2-acetamido-2-deoxy- α -D-glukopyranosidů obecného vzorce **IV**,



kde $R_1 - R_3$ jsou chránící skupiny alkylového, arylalkylového nebo acetálového typu [R_1 = na C(1) arylem substituovaný alkyl, na C(1) větvený alkyl nebo 2,3-nenasycený alkyl, např. benzyl, terc.butyl, allyl, atd.; R_2 a R_3 = na C(1) arylem substituovaný alkyl, na C(1) větvený alkyl nebo 2,3-nenasycený alkyl, např. benzyl, terc.butyl, allyl, atd., a nebo R_2+R_3 = acetálová skupina, např. isopropyliden, benzyliden, cyklohexyliden atd.; $X = CH_3S$ nebo aryloxyskupina, např. fenylloxyskupina].

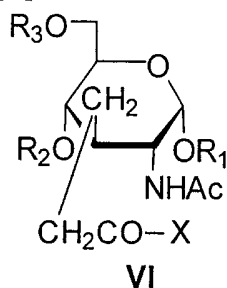
Klíčové deriváty karbaanalogu kyseliny N-acetyl-normuramové (kyseliny 3-(2-acetamido-2,3-dideoxy- α -D-glukopyranosa-3-yl)-propionové) obecného vzorce **II**, kde $R_1 - R_3$ jsou chránící skupiny alkylového, arylalkylového nebo acetálového typu a X je nitrilová nebo alkoxykarbonylová skupina [R_1 = na C(1) arylem substituovaný alkyl, na C(1) větvený alkyl nebo 2,3-nenasycený alkyl, např. benzyl, terc.butyl, allyl, atd.; R_2 a R_3 = na C(1) arylem substituovaný alkyl, na C(1) větvený alkyl nebo 2,3-nenasycený alkyl, např. benzyl, terc.butyl, allyl, atd., a nebo R_2+R_3 = acetálová skupina, např. isopropyliden, benzyliden, cyklohexyliden atd.; $X = CN$ nebo $COOR$, kde R = lineární, větvený, nenasycený, cyklický alkyl, arylem substituovaný alkyl nebo aryl, např. methyl, ethyl, terc.butyl, neopentyl, cyklohexyl, allyl, benzyl, phenyl atd.] se získají reakcí volného radikálu, generovaného *in situ* z thiokarbonylderivátů obecného vzorce **IV** působením tributylcínhydridu, s funkčními deriváty kyseliny akrylové (tj. nitrilem a estery, s výhodou methylesterem a ethylesterem) v organickém rozpouštědle (s výhodou v toluenu) za zvýšené teploty. Vedlejším produktem této reakce je produkt deoxygenace obecného vzorce **V**,



kde $R_1 - R_3$ jsou chránící skupiny alkylového, arylalkylového nebo acetálového typu [R_1 = na C(1) arylem substituovaný alkyl, na C(1) větvený alkyl nebo 2,3-nenasycený alkyl, např. benzyl, terc.butyl, allyl, atd.; R_2 a R_3 = na C(1) arylem substituovaný alkyl, na C(1) větvený alkyl nebo 2,3-nenasycený alkyl, např. benzyl, terc.butyl, allyl, atd., a nebo R_2+R_3 = acetálová skupina, např. isopropyliden, benzyliden, cyklohexyliden atd.]. Přítomnost iniciátoru radikálových reakcí (např. azabisobutyronitrilu – AIBN) má negativní vliv na průběh této reakce. Dojde ke zvýšení polymerace radikálakceptoru (derivátu kyseliny akrylové) a snížení výtěžku výše jmenovaného produktu adiční reakce **II**.

Zmýdlením esterů obecného vzorce **II**, kde $R_1 - R_3$ jsou chránící skupiny alkylového, arylalkylového nebo acetálového typu a X je alkoxykarbonylová skupina [R_1 = na C(1) arylem substituovaný alkyl, na C(1) větvený alkyl nebo 2,3-nenasycený alkyl, např. benzyl, terc.butyl, allyl, atd.; R_2 a R_3 = na C(1) arylem substituovaný alkyl, na C(1) větvený alkyl nebo 2,3-nenasycený alkyl, např. benzyl, terc.butyl, allyl, atd., a nebo R_2+R_3 = acetálová skupina, např. isopropyliden, benzyliden, cyklohexyliden atd.; X = COOR, kde R = lineární, větvený, nenasycený, cyklický alkyl, arylem substituovaný alkyl nebo aryl, např. methyl, ethyl, terc.butyl, neopentyl, cyklohexyl, allyl, benzyl, phenyl atd.] se získá kyselina obecného vzorce **II**, kde $R_1 - R_3$ jsou chránící skupiny alkylového, arylalkylového nebo acetálového typu a X je karboxylová skupina [R_1 = na C(1) arylem substituovaný alkyl, na C(1) větvený alkyl nebo 2,3-nenasycený alkyl, např. benzyl, terc.butyl, allyl, atd.; R_2 a R_3 = na C(1) arylem substituovaný alkyl, na C(1) větvený alkyl nebo 2,3-nenasycený alkyl, např. benzyl, terc.butyl, allyl, atd., a nebo R_2+R_3 = acetálová skupina, např. isopropyliden, benzyliden, cyklohexyliden atd.].

Kondensací v předchozím kroku získané kyseliny **II** s peptidovou komponentou promotovanou s výhodou N,N'-dicyklohexylkarbodiimidem (DCC) a 1-hydroxybenzotriazolem (HOBT) se připraví chráněný glykopeptid obecného vzorce **VI**,



kde $R_1 - R_3$ jsou chránící skupiny alkylového, arylalkylového nebo acetálového typu [R_1 = na C(1) arylem substituovaný alkyl, na C(1) větvený alkyl nebo 2,3-nenasycený alkyl, např. benzyl, terc.butyl, allyl, atd.; R_2 a R_3 = na C(1) arylem substituovaný alkyl, na C(1) větvený alkyl nebo 2,3-nenasycený alkyl, např. benzyl, terc.butyl, allyl, atd., a nebo R_2+R_3 = acetálová skupina, např. isopropyliden, benzyliden, cyklohexyliden atd.; X = peptidový řetězec typu peptidové podjednotky peptidoglykanu]. Například DCC a HOBT promotovanou kondensací kyseliny 3-(benzyl-2-acetamido-2,3-dideoxy-4,6-O-isopropyliden- α -D-glukopyranosid-3-yl)-propionové (**II**, kde R_1 = benzyl, R_2+R_3 = isopropyliden a X = COOH) s benzylesterem L- α -aminobutanoyl-D-isoglutaminu se získá benzylester 3-(benzyl-2-acetamido-2,3-dideoxy-4,6-O-isopropyliden- α -D-glukopyranosid-3-yl)-propionyl-L- α -aminobutanoyl-D-isoglutaminu (**VI**, kde R_1 = benzyl, R_2+R_3 = isopropyliden a X = L-Abu-D-isoGln(OBn)).

Odštěpením chránících skupin $R_1 - R_3$ z glykopeptidu obecného vzorce **VI**, za podmínek daných jejich charakterem, případně v kombinaci se zavedením objemného acylového zbytku na primární OH skupinu resp. elongací sacharidového řetězce, se získá cílový karbaanalog muramylového glykopeptidu obecného vzorce **I**. Například kysele katalysovaným odštěpením isopropylidenové skupiny z benzylesteru 3-(benzyl-2-acetamido-2,3-dideoxy-4,6-O-

isopropyliden- α -D-glukopyranosid-3-yl)-propionyl-L- α -aminobutanoyl-D-isoglutaminu (VI, kde R_1 = benzyl, R_2+R_3 = isopropyliden a X = L-Abu-D-isoGln(OBn)) a následnou hydrogenolysou benzylových skupin se získá 3-(2-acetamido-2,3-dideoxy-D-glukopyranosa-3-yl)-propionyl-L- α -aminobutanoyl-D-isoglutamin (I, kde R_1 a R_2 = H).

Příklady provedení vynálezu

Předmět vynálezu je následně doložen příklady provedení, aniž se tím jakkoli omezuje.

Příklad 1

K roztoku benzyl-2-acetamido-2-deoxy-4,6-O-isopropyliden- α -D-glukopyranosidu (III, kde R_1 = benzyl a $R_2 + R_3$ = isopropyliden; 3 g, 32 mmol) v dimethylsulfoxidu (9.8 ml) se za stálého míchání při teplotě místnosti přidá roztok 5M-NaOH (9.8 ml) a sirouhlík (6.8 ml, 145 mmol). Po rozpuštění vzniklé suspenze a následném ochlazení směsi na 0°C se přidá methyljodid (6.8 ml, 109 mmol) a směs se míchá 35 min. za uvedené teploty, zředí se ledovou vodou (200 ml) a extrahuje se toluenem (3 x 400 ml). Spojené organické podíly se vysuší bezvodým síranem hořečnatým a vakuově se zahustí. Odparek se chromatografuje na sloupci silikagelu (200 g) v soustavě toluen - octan ethylnatý (5:1) a získaný produkt se lyofilizuje z benzenu. Výtěžek 6.48 g (46%) benzyl-2-acetamido-2-deoxy-4,6-O-isopropyliden-3-O-(methylthio)thiokarbonyl- α -D-glukopyranosidu (IV, kde R_1 = benzyl, $R_2 + R_3$ = isopropyliden a X = CH_3S); t.t. 53-58°C, $[\alpha]_D^{+51.5^\circ}$ (c 0.2, chloroform). Pro $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_6\text{S}_2$ vypočteno: relativní molekulová hmotnost 441.6, monoisotopická hmotnost 441.1. FAB-MS, m/z : 442.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Pro $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_6\text{S}_2$ (441.6) vypočteno: 54.40% C, 6.16% H, 3.17% N, 14.52% S, nalezeno: 54.89% C, 6.31% H, 2.98% N, 14.28% S.

Příklad 2

K míchanému roztoku benzyl-2-acetamido-2-deoxy-4,6-O-isopropyliden- α -D-glukopyranosidu (III, kde R_1 = benzyl a $R_2 + R_3$ = isopropyliden; 1.76 g, 5 mmol) a N,N-dimethylaminopyridinu (122 mg, 1 mmol) v suchém dichlormethanu (20 ml) pod argonem v aparatuře opatřené septovým uzávěrem se přes septum přidá pyridin (3 ml) a fenoxithiokarbonylchlorid (830 ml, 6 mmol) a směs se míchá 8 h. Poté se směs zředí chloroformem (100 ml) a extrahuje se vodou (3 x 30 ml). Organická vrstva se vysuší bezvodým síranem hořečnatým a odpaří. Chromatografií surového produktu na sloupci silikagelu v soustavě toluen - octan ethylnatý (3:1) a následnou krystalizací získaného odparku homogenní frakce ze směsi toluen - petrolether se získají 2 g (82%) benzyl-2-acetamido-2-deoxy-3-O-fenoxithiokarbonyl-4,6-O-isopropyliden- α -D-glukopyranosidu (IV, kde R_1 = benzyl, $R_2 + R_3$ = isopropyliden a X = fenoxi); t.t. 158-162°C, $[\alpha]_D^{+31.06^\circ}$ (c 0.4, chloroform). Pro $(\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}_7\text{S})$ vypočteno: relativní molekulová hmotnost 487.6, monoisotopická hmotnost 487.2. FAB-MS, m/z : 488.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Pro $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}_7\text{S}$ (487.6) vypočteno: 61.59% C, 6.00% H, 2.87% N, 6.58% S; nalezeno: 61.43% C, 5.92% H, 2.72% N, 6.49% S.

Příklad 3

Benzyl-2-acetamido-4,6-O-benzyliden-2-deoxy- α -D-glukopyranosid (III, kde R_1 = benzyl a $R_2 + R_3$ = benzyliden; 31.0 g, 75 mmol) se míchá v přítomnosti hydridu sodného (60% suspence v minerálním oleji; 9.0 g, 225 mmol) v suchém dimethylformamidu (300 ml) 30 min. při teplotě místnosti. Ke směsi se přidá sirouhlík (90 ml, 1.5 mol) a směs se míchá dalších 30 min. Po ochlazení na 0°C se přidá methyljodid (75 ml, 1.2 mol) a směs se míchá 1 h při 0°C a 1 h při teplotě místnosti. Ke směsi se přidá pevný CO_2 a přebytečný hydrid se rozloží vodou (20 ml). Směs se vezme mezi chloroform (1000 ml) a vodu (100 ml), organická

vrstva se oddělí, promyje vodou (2x100 ml), vysuší bezvodým síranem hořečnatým a odpaří. Odparek se suší 2 h při 40°C a tlaku 1.32 Pa. Po přidání diethyletheru se získá 12 g (32%) krystalického benzyl-2-acetamido-2-deoxy-4,6-O-benzyliden-3-O-(methylthio)thiokarbonyl- α -D-glukopyranosidu (**IV**, kde R_1 = benzyl, $R_2 + R_3$ = benzyliden a $X = \text{CH}_3\text{S}$); t. t. 184-185°C. Chromatografií odparku matečných louhů na sloupci silikagelu v soustavě toluen - octan ethylnatý (5:1) a následnou krystalizací odparku homogenní frakce ze směsi toluen - petrolether se obdrží dalších 11 g (29%) látky **IV**. $[\alpha]_D^{+28}$ (c 0.4, chloroform). Pro $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_6\text{S}_2$ vypočteno: relativní molekulová hmotnost 489.6, monoisotopická hmotnost 489.1. FAB-MS, m/z : 490.0 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Pro $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_6\text{S}_2$ (489.6) vypočteno: 58.88% C, 5.56% H, 2.86% N, 13.10% S; nalezeno: 58.69% C, 5.63% H, 2.72% N, 12.90% S.

Příklad 4

Postup A: Roztok benzyl-2-acetamido-2-deoxy-4,6-O-isopropyliden-3-O-(methylthio)thiokarbonyl- α -D-glukopyranosidu (**IV**, kde R_1 = benzyl, $R_2 + R_3$ = isopropyliden a $X = \text{CH}_3\text{S}$; 883 mg, 2 mmol), akrylonitrilu (1.32 ml, 20 mmol) a tributylcínhydridu (1.08 ml, 4 mmol) v toluenu (20 ml) se zahřívá k varu pod argonem 8-20 h; průběh reakce se sleduje pomocí TLC v soustavě toluen - octan ethylnatý (1:1). Směs se potom odpaří za sníženého tlaku. Chromatografií odparku na sloupci silikagelu (40 g) ve výše uvedené soustavě se získá 272 mg (35%) tuhého odparku požadovaného 3-(benzyl-2-acetamido-2,3-dideoxy-4,6-O-isopropyliden- α -D-glukopyranosid-3-yl)-propionitrilu (**II**, kde R_1 = benzyl, $R_2 + R_3$ = isopropyliden a $X = \text{CN}$) a 302 mg (45%) tuhého odparku produktu deoxygenace, t.j. benzyl-2-acetamido-2,3-dideoxy-4,6-O-isopropyliden- α -D-ribohexopyranosidu (**V**, kde R_1 = benzyl a $R_2 + R_3$ = isopropyliden).

Postup B: K míchanému vroucímu roztoku tributylcínhydridu (1.08 ml, 4 mmol) v toluenu (12 ml) pod argonem v aparatuře opatřené septovým uzávěrem se přes septum během 2 h postupně přikape roztok látky **IV** (kde R_1 = benzyl, $R_2 + R_3$ = isopropyliden a $X = \text{CH}_3\text{S}$; 883 mg, 2 mmol) a akrylonitrilu (1.32 ml, 20 mmol) v suchém toluenu (8 ml) a směs se zahřívá k varu 8 h. Reakční směs se zpracuje analogicky s postupem A. Získá se 334 mg (43%) požadované látky **II** (kde R_1 = benzyl, $R_2 + R_3$ = isopropyliden a $X = \text{CN}$) a 242 mg (36%) produktu deoxygenace **V** (kde R_1 = benzyl a $R_2 + R_3$ = isopropyliden).

Postup C: K míchanému vroucímu roztoku látky **IV** (kde R_1 = benzyl, $R_2 + R_3$ = isopropyliden a $X = \text{CH}_3\text{S}$; 883 mg, 2 mmol), akrylonitrilu (1.32 ml, 20 mmol) a tributylcínhydridu (1.08 ml, 4 mmol) v toluenu (20 ml) pod argonem v aparatuře opatřené septovým uzávěrem se přes septum přidá 0.25M roztok AIBN v toluenu (4 ml, 1 mmol) a směs se zahřívá k varu 3 h. Reakční směs se zpracuje analogicky s postupem A. Získá se 350 mg (45%) požadované látky **II** (kde R_1 = benzyl, $R_2 + R_3$ = isopropyliden a $X = \text{CN}$) a 221 mg (33%) produktu deoxygenace **V** (kde R_1 = benzyl a $R_2 + R_3$ = isopropyliden).

Látka **II** (kde R_1 = benzyl, $R_2 + R_3$ = isopropyliden a $X = \text{CN}$): $[\alpha]_D^{+90.25}$ (c 0.24, chloroform). Pro $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$ vypočteno: relativní molekulová hmotnost 388.5, monoizotopická hmotnost 388.2. FAB-MS, m/z : 389.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Pro $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$ (388.5) vypočteno: 64.92% C, 7.27% H, 7.21% N; nalezeno: 64.75% C, 7.09% H, 6.95% N.

Látka **V** (kde R_1 = benzyl a $R_2 + R_3$ = isopropyliden): $[\alpha]_D^{+42}$ (c 0.3, chloroform). Pro $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_5$ vypočteno: relativní molekulová hmotnost 335.4, monoizotopická hmotnost 335.2. FAB-MS, m/z : 336.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Pro $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_5$ (335.4) vypočteno: 64.46% C, 7.51% H, 4.18% N; nalezeno: 64.17% C, 7.73% H, 4.47% N.

Příklad 5

Postup A: Roztok benzyl-2-acetamido-2-deoxy-4,6-O-isopropyliden-3-O-(methylthio)thiokarbonyl- α -D-glukopyranosidu (**IV**, kde R_1 = benzyl, $R_2 + R_3$ = isopropyliden a $X = \text{CH}_3\text{S}$; 883 mg, 2 mmol), akrylanu methylnatého (1.80 ml, 20 mmol) a

tributylcínhydridu (1.08 ml, 4 mmol) v toluenu (20 ml) se zahřívá k varu pod argonem 8-20 h; průběh reakce se sleduje pomocí TLC v soustavě toluen - octan ethylnatý (1:1). Reakční směs se zpracuje analogicky s příkladem 4 (postup A). Získá se 336 mg (28%) tuhého odparku požadovaného 3-(benzyl-2-acetamido-2,3-dideoxy-4,6-O-isopropyliden- α -D-glukopyranosid-3-yl)-propionátu methylnatého (**II**, kde R_1 = benzyl, $R_2 + R_3$ = isopropyliden a $X = \text{COOCH}_3$) a 329 mg (49%) produktu deoxygenace **V** (kde R_1 = benzyl a $R_2 + R_3$ = isopropyliden).

Postup B: K míchanému vroucímu roztoku tributylcínhydridu (1.08 ml, 4 mmol) v toluenu (12 ml) pod argonem v aparatuře opatřené septovým uzávěrem se přes septum během 2 h postupně přikape roztok látky **IV** (kde R_1 = benzyl, $R_2 + R_3$ = isopropyliden a $X = \text{CH}_3\text{S}$; 883 mg, 2 mmol) a akrylanu methylnatého (1.80 ml, 20 mmol) v suchém toluenu (8 ml) a směs se zahřívá k varu 8 h. Reakční směs se zpracuje analogicky s postupem A. Získá se 278 mg (33%) požadované látky **II** (kde R_1 = benzyl, $R_2 + R_3$ = isopropyliden a $X = \text{COOCH}_3$) a 309 mg (46%) produktu deoxygenace **V** (kde R_1 = benzyl a $R_2 + R_3$ = isopropyliden).

Postup C: K míchanému vroucímu roztoku látky **IV** (kde R_1 = benzyl, $R_2 + R_3$ = isopropyliden a $X = \text{CH}_3\text{S}$; 883 mg, 2 mmol), akrylanu methylnatého (1.80 ml, 20 mmol) a tributylcínhydridu (1.08 ml, 4 mmol) v toluenu (20 ml) pod argonem v aparatuře opatřené septovým uzávěrem se přes septum přidá 0.25M roztok AIBN v toluenu (4 ml, 1 mmol) a směs se zahřívá k varu 3 h. Reakční směs se zpracuje analogicky s postupem A. Získá se 160 mg (19%) požadované látky **II** (kde R_1 = benzyl, $R_2 + R_3$ = isopropyliden a $X = \text{COOCH}_3$) a 382 mg (57%) produktu deoxygenace **V** (kde R_1 = benzyl a $R_2 + R_3$ = isopropyliden).

Látka **II** (kde R_1 = benzyl, $R_2 + R_3$ = isopropyliden a $X = \text{COOCH}_3$): Pro $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_7$ vypočteno: relativní molekulová hmotnost 421.5, monoizotopická hmotnost 421.2. FAB-MS, m/z : 422.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Pro $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_7$ (421.5) vypočteno: 62.69% C, 7.41% H, 3.32% N, nalezeno: 62.37% C, 7.18% H, 3.38% N.

Příklad 6

Postup A: Roztok benzyl-2-acetamido-2-deoxy-4,6-O-isopropyliden-3-O-(methylthio)thiokarbonyl- α -D-glukopyranosidu (**IV**, kde R_1 = benzyl, $R_2 + R_3$ = isopropyliden a $X = \text{CH}_3\text{S}$; 883 mg, 2 mmol), akrylanu ethylnatého (2.17 ml, 20 mmol) a tributylcínhydridu (1.08 ml, 4 mmol) v toluenu (20 ml) se zahřívá k varu pod argonem 8-20 h; průběh reakce se sleduje pomocí TLC v soustavě toluen - octan ethylnatý (1:1). Reakční směs se zpracuje analogicky s příkladem 4 (postup A). Získá se 436 mg (50%) tuhého odparku požadovaného 3-(benzyl-2-acetamido-2,3-dideoxy-4,6-O-isopropyliden- α -D-glukopyranosid-3-yl)-propionátu ethylnatého (**II**, kde R_1 = benzyl, $R_2 + R_3$ = isopropyliden a $X = \text{COOCH}_2\text{CH}_3$) a 188 mg (28%) produktu deoxygenace **V** (kde R_1 = benzyl a $R_2 + R_3$ = isopropyliden).

Postup B: K míchanému vroucímu roztoku tributylcínhydridu (1.08 ml, 4 mmol) v toluenu (12 ml) pod argonem v aparatuře opatřené septovým uzávěrem se přes septum během 2 h postupně přikape roztok látky **IV** (kde R_1 = benzyl, $R_2 + R_3$ = isopropyliden a $X = \text{CH}_3\text{S}$; 883 mg, 2 mmol) a akrylanu ethylnatého (2.17 ml, 20 mmol) v suchém toluenu (8 ml) a směs se zahřívá k varu 8 h; průběh reakce se sleduje pomocí TLC v soustavě toluen - octan ethylnatý (1:1). Reakční směs se zpracuje analogicky s postupem A. Získá se 488 mg (56%) požadované látky **II** (kde R_1 = benzyl, $R_2 + R_3$ = isopropyliden a $X = \text{COOCH}_2\text{CH}_3$) a 168 mg (25%) produktu deoxygenace **V** (kde R_1 = benzyl a $R_2 + R_3$ = isopropyliden).

Postup C: K míchanému vroucímu roztoku látky **IV** (kde R_1 = benzyl, $R_2 + R_3$ = isopropyliden a $X = \text{CH}_3\text{S}$; 883 mg, 2 mmol), akrylanu ethylnatého (2.17 ml, 20 mmol) a tributylcínhydridu (1.08 ml, 4 mmol) v toluenu (20 ml) pod argonem v aparatuře opatřené septovým uzávěrem se přes septum přidá 0.25M roztok AIBN v toluenu (4 ml, 1 mmol) a směs se zahřívá k varu 3 h. Reakční směs se zpracuje analogicky s postupem A. Získá se 200 mg (23%) požadované látky

II (kde R_1 = benzyl, $R_2 + R_3$ = isopropyliden a $X = \text{COOCH}_2\text{CH}_3$) a 369 mg (55%) produktu deoxygenace **V** (kde R_1 = benzyl a $R_2 + R_3$ = isopropyliden).

Látka **II** (kde R_1 = benzyl, $R_2 + R_3$ = isopropyliden a $X = \text{COOCH}_2\text{CH}_3$): $[\alpha]_D + 89^\circ$ (c 0.22, chloroform). Pro $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{NO}_7$ vypočteno: relativní molekulová hmotnost 435.5 monoizotopická hmotnost 435.2. FAB-MS, m/z : 436.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Pro $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{NO}_7$ (435.5) vypočteno: 63.43% C, 7.64% H, 3.22% N, nalezeno: 63.11% C, 7.77% H, 2.98% N.

Příklad 7

K míchanému roztoku ethylesteru **II** (kde R_1 = benzyl, $R_2 + R_3$ = isopropyliden a $X = \text{COOCH}_2\text{CH}_3$; 871 mg, 2.0 mmol) v methanolu (15 ml), se přidá 1M-NaOH (5 ml, 5 mmol) a po 4 h míchání za laboratorní teploty se směs zneutralizuje iontoměničem Dowex 50 (v pyridinovém cyklu v methanolu). Iontoměnič se odfiltruje, promyje methanolem (3 x 20 ml) a filtrát se za sníženého tlaku zahustí. Zbytek se kódestiluje s benzenem (3 x 20 ml) a lyofilizuje z benzenu. Výtěžek 802 mg (98%) 3-(benzyl-2-acetamido-2,3-dideoxy-4,6-O-isopropyliden- α -D-glukopyranosid-3-yl)-propionové kyseliny **II** (kde R_1 = benzyl, $R_2 + R_3$ = isopropyliden a $X = \text{COOH}$; $[\alpha]_D + 129^\circ$ (c 0.4; methanol). Pro $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_7$ vypočteno: relativní molekulová hmotnost 407.5, monoizotopická hmotnost 407.2. FAB-MS, m/z : 408.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 430 $[\text{M} + \text{Na}]^+$. Pro $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_7$ (407.5) vypočteno: 61.90% C, 7.17% H, 3.44% N; nalezeno: 62.15% C, 7.05% H, 3.52% N.

Příklad 8

Roztok benzylesteru terc-butyloxykarbonyl-L- α -aminobutanoyl-D-isoglutaminu (467 mg, 1.1 mmol) ve směsi dichlormethan – trifluoroctová kyselina (1 : 1, 20 ml) se ponechá reagovat při laboratorní teplotě 30 min. a směs se za sníženého tlaku zahustí. Odparek se kódestiluje s dichlormethanem (3 x 15 ml) a suší se za laboratorní teploty a tlaku 1.32 Pa 2 h. Získaný sirup se rozpustí v N,N-dimethylformamidu (5 ml) a vzniklý roztok benzylesteru trifluoracetátu H-L- α -aminobutanoyl-D-isoglutaminu se použije ihned pro kondenzaci s kyselinou **II** (kde R_1 = benzyl, $R_2 + R_3$ = isopropyliden a $X = \text{COOH}$).

K míchanému roztoku kyseliny **II** (kde R_1 = benzyl, $R_2 + R_3$ = isopropyliden a $X = \text{COOH}$; 407 mg, 1.0 mmol) a monohydrátu 1-hydroxybenztriazolu (168 mg, 1.1 mmol) ve směsi dichlormethan - N,N-dimethylformamid (9 : 1; 9 ml) se při 0°C přidá 1M roztok N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu v dichlormethanu (1.1 ml, 1.1 mmol) a směs se míchá 1 h při 0°C . Vyloučená N,N'-dicyklohexylmočovina se odfiltruje (180 mg, 73%). K získanému filtrátu se za míchání při 0°C přidá shora uvedený roztok benzylesteru trifluoracetátu H-L- α -aminobutanoyl-D-isoglutaminu a N,N-diisopropylethylamin (366 μl , 2.14 mmol) a směs se míchá při 0°C 1 h a přes noc při laboratorní teplotě. Potom se přidá chloroform (100 ml) a směs se extrahuje nasyceným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného (2 x 20 ml) a 5% roztokem chloridu sodného (3 x 20 ml), vysuší se nad bezvodým síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Chromatografií odparku na koloně silikagelu C18 v soustavě voda – methanol (lineární gradient: 50 $\rightarrow$ 100%/60 min.) se získá 355 mg (50%, počítáno na 1 mmol výchozí kyseliny **II**) pevného odparku benzylesteru 3-(benzyl-2-acetamido-2,3-dideoxy-4,6-O-isopropyliden- α -D-glukopyranosid-3-yl)-propionyl-L- α -aminobutanoyl-D-isoglutaminu (**VI**, kde R_1 = benzyl, $R_2 + R_3$ = isopropyliden, $X = \text{L-Abu-D-isoGln(OBn)}$); $[\alpha]_D + 60^\circ$ (c 0.2; chloroform). Pro $\text{C}_{37}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_{10}$ vypočteno: relativní molekulová hmotnost 710.8, monoizotopická hmotnost 710.4. FAB MS, m/z : 711.6 $[\text{M} + \text{H}]^+$ a 603.5 $[\text{M} - \text{OBn} + \text{H}]^+$. Pro $\text{C}_{37}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_{10}$ (710.8) vypočteno: 62.52% C, 7.09% H, 7.88% N; nalezeno: 62.30% C, 7.18% H, 7.65% N.

Příklad 9

Plně chráněný glykopeptid **VI** (kde R_1 = benzyl, $R_2 + R_3$ = isopropyliden a X = L-Abu-D-isoGln(OBn); 213 mg, 0,3 mmol) se za míchání zahřívá v 80% vodné kyselině octové (5 ml) na 50°C 1 h a potom se rozpouštědla odpaří za sníženého tlaku. Získaný odparek produktu deisopropylidenace se následně hydrogenolysuje v kyselině octové (50 ml) za přítomnosti 5% Pd/C (200 mg) při laboratorní teplotě 24 h. Aparatura se propláchne argonem. Katalysátor se odfiltruje, promyje kyselinou octovou a filtrát se lyofilizuje. Produkt se chromatografuje na koloně silikagelu C18 v soustavě methanol - voda (1 : 19). Homogenní frakce odpovídající α - a β -anomerům se vakuově zahustí a zbytek se lyofilizuje z vody. Výtěžek 109 mg (74%) 3-(2-acetamido-2,3-dideoxy-D-glukopyranosa-3-yl)-propionyl-L- α -aminobutanoyl-D-isoglutaminu (**I**, kde R_1 a R_2 = H a X = L-Abu-D-isoGln). Pro $C_{20}H_{34}N_4O_{10}$ vypočteno: relativní molekulová hmotnost 490.5, monoizotopická hmotnost 490.2. FAB-MS, m/z : 513.2 $[M + Na]^+$, 535.1 $[M + 2Na]^+$. Pro $C_{20}H_{34}N_4O_{10}$ (490.5) vypočteno: 48.97% C, 6.99% H, 11.42% N; nalezeno: 48.78% C, 7.13% H, 11.29% N Aminokyselinová analýza: kyselina glutamová 1,0, kyselina α -aminobutanová 0,98.

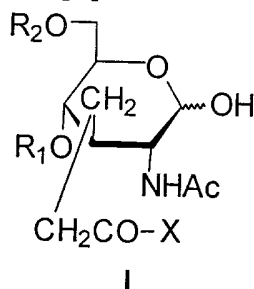
Struktura výše jmenovaných látek byla jednoznačně prokázána jejich 1H a ^{13}C NMR spektry.

Průmyslová využitelnost

Látky podle vynálezu lze využít v základním výzkumu, ve farmaceutickém průmyslu a v humánním i veterinárním lékařství.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Karbaanalogy muramylových glykopeptidů obecného vzorce I,



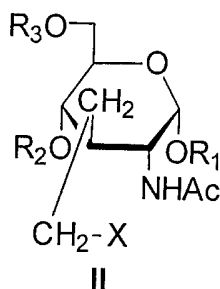
které obsahují v molekule strukturní jednotku typu derivátu kyseliny 3-(2-acetamido-2,3-dideoxy- α -D-glukopyranosa-3-yl)-propionové, kde:

R_1 = H nebo sacharidový zbytek;

R_2 = H nebo lipofilní acylový zbytek (počet atomů uhlíku $C_4 - C_{70}$), který může být lineární, větvený, cyklický nebo polycyklický;

X = peptidový řetězec typu peptidové podjednotky peptidoglykanu

2. Deriváty karbaanalogu kyseliny N-acetyl-normuramové [kyselina 3-(2-amino-2,3-dideoxy-D-glukopyranosa-3-yl)-propionová] obecného vzorce II,



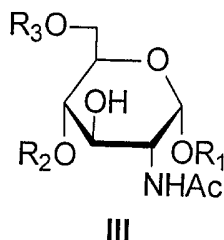
kde:

R_1 = na C(1) arylem substituovaný alkyl, na C(1) větvený alkyl nebo 2,3-nenasycený alkyl;

R_2 a R_3 = H, na C(1) arylem substituovaný alkyl, na C(1) větvený alkyl nebo 2,3-nenasycený alkyl;

X = COOH, CN nebo COOR, kde R = lineární, větvený, nenasycený, cyklický alkyl, arylem substituovaný alkyl nebo aryl.

3. Způsob přípravy látek obecného vzorce I a II podle nároků 1 a 2, vyznačující se tím, že jako výchozí látka se použije látka obecného vzorce III



(kde $R_1 - R_3$ jsou chránící skupiny alkylového, arylalkylového nebo acetálového typu), která se převede basicky katalysovanou reakcí se sirouhlíkem nebo aryloxythiokarbonylhalogenidy na látku obecného vzorce IV