

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1997 - 2316

(22) Přihlášeno: 21.07.1997

(30) Právo přednosti:
22.07.1996 JP 1996/191862
04.04.1997 JP 1997/86888

(40) Zveřejněno: 18.02.1998

(Věstník č. 2/1998)

(47) Uděleno: 24.04.2003

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 18.06.2003
(Věstník č. 6/2003)

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 309/28

A 61 K 31/351

A 61 P 31/16

(73) Majitel patentu:

SANKYO COMPANY LIMITED, Tokyo, JP;

(72) Původce vynálezu:

Honda Takeshi, Tokyo, JP;

Kobayashi Yoshiyuki, Tokyo, JP;

Masada Takeshi, Tokyo, JP;

Yamashita Makoto, Tokyo, JP;

Arai Masami, Tokyo, JP;

(74) Zástupce:

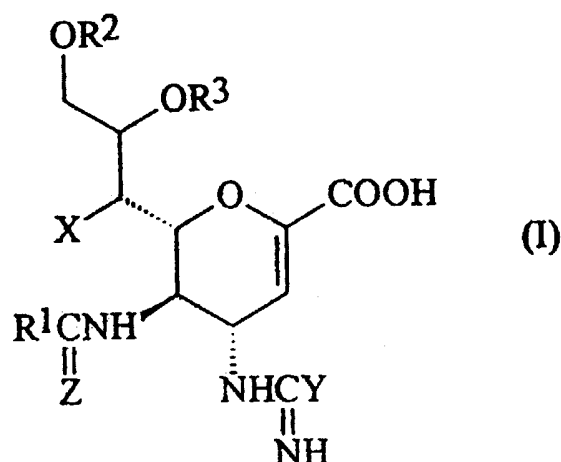
PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1273, Praha 4,
14021;

(54) Název vynálezu:

**Deriváty kyseliny neuraminové, způsob jejich
přípravy a jejich použití**

(57) Anotace:

Deriváty kyseliny neuraminové obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená alkylovou skupinu, R^2 a R^3 každé znamená atom vodíku nebo alifatickou acylovou skupinu, X znamená atom halogenu, alkoxy skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, Y znamená skupinu obecného vzorce R^bR^cN - nebo R^bR^cN -O, kde každé R^b a R^c znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu a Z znamená atom kyslíku nebo síry; mají vynikající inhibiční účinnost vůči sialidáze a jsou proto užitečné k léčbě a prevenci chřipky a ostatních virových nemocí, při kterých je replikace viru citlivá k inhibitorům sialidázy.



Deriváty kyseliny neuraminové, způsob jejich přípravy a jejich použití

Oblast techniky

5

Vynález se týká nových derivátů kyseliny neuraminové, které mají vynikající inhibiční účinnost vůči sialidáze a které jsou užitečné pro léčbu a prevenci chřipky a jiných virových nemocí, ve kterých je reprodukce viru citlivá na inhibitory sialidázy. Vynález se také týká způsobů a prostředků využívajících tyto sloučeniny pro léčbu nebo prevenci chřipky a podobných virových infekcí a rovněž postupů přípravy těchto sloučenin.

10

Dosavadní stav techniky

15 Sloučeniny podle vynálezu mají strukturu 2-deoxy-2,3-didehydro-N-acylneuraminové kyseliny. Sialová kyselina je N-acetylneuraminová kyselina.

Virus chřipky a rovněž řada dalších typů virů má sialidázu na povrchu částic viru. Během reprodukce těchto virů, virus potomstva pučí na povrchu infikovaných buněk a potom se odděluje z buněk. Virus potomstva je vázán k sialové kyselině na povrchu buněk přes hemagglutinin na povrchu viru potomstva. Virus potomstva se oddělí z buněk rozkladem sialové kyseliny sialidázou na povrchu viru potomstva a tak infikuje ostatní buňky.

20

Proto odstranění viru potomstva z povrchu infikovaných buněk může být blokováno inhibicí účinnosti sialidázy a tak může být předcházeno sekundární infekci. Proto se má za to, že látky, které mají schopnost inhibovat účinek sialidázy budou užitečné pro léčbu nebo prevenci chřipky.

25

Řada sloučenin majících inhibiční účinnost na sialidázu a které mají řetězec 2-deoxy-2,3-didehydro-N-acylneuraminové kyseliny je známá z WO91/16320 [ekvivalent japonské patentové publikaci (Kokoku) č. Hei 5-507068]. Další takové sloučeniny jsou známy z WO92/26933.

30

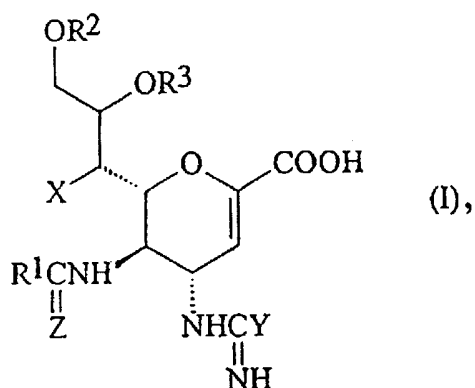
Podstata vynálezu

35 Zjistili jsme, že řada nových sloučenin, které mají řetězec 2-deoxy-2,3-didehydro-N-acylneuraminové kyseliny a které mají vynikající inhibiční účinnost vůči sialidáze a která je podstatně větší než u sloučeniny uvedené ve stavu techniky shora, může být použita pro léčbu a prevenci chřipky a ostatních nemocí způsobených viry nesoucích sialidázu.

40 Předmětem vynálezu je řada nových sloučenin které mají inhibiční účinnost vůči sialidáze.

Další předměty vynálezu a výhody jsou zřejmé z popisu vynálezu.

Deriváty neuraminové kyseliny podle vynálezu jsou ty sloučeniny obecného vzorce I



kde

5 R^1 znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy,

R^2 a R^3 jsou stejné nebo navzájem různé a každý znamená atom vodíku nebo alifatickou acylovou skupinu obsahující 2 až 25 atomů uhlíku,

10 X znamená atom halogenu, alkoxy skupinu obsahují 1 až 4 atomy uhlíku,

Y znamená skupinu obecného vzorce $R^b R^c N-$ nebo $R^b R^c N-O-$, kde R^b a R^c jsou stejné nebo navzájem různé a každý znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku a

15 Z znamená atom kyslíku nebo atom síry,

s tím, že když Y znamená aminoskupinu a Z znamená atom kyslíku, pak X znamená atom halogenu nebo alkoxy skupinu,

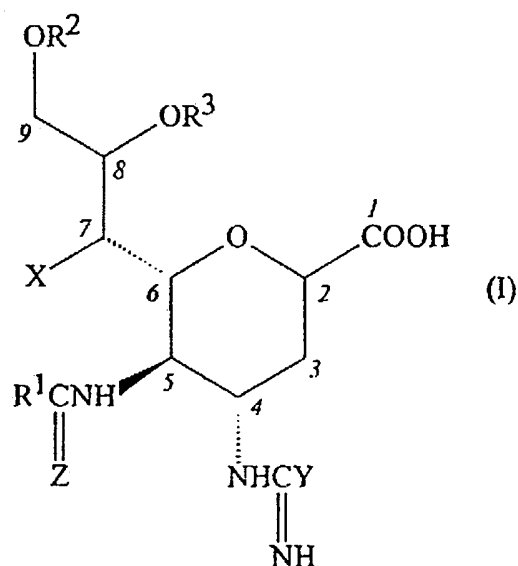
20 a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Vynález se také týká farmaceutického prostředku pro léčbu nebo prevenci infekcí u savců, kterým může být člověk, způsobených viry nesoucími sialidázu, jako jsou viry chřipky, kde
25 prostředek obsahuje sloučeninu inhibující sialidázu ve směsi s farmaceuticky přijatelným nosičem nebo ředidlem, kde sloučenina inhibující sialidázu je alespoň jedna sloučenina vybraná ze skupiny obsahující sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelné soli a estery.

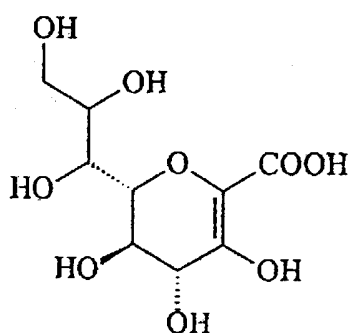
Vynález se dále týká způsobu léčby nebo prevence infekce u savce, kterým může být člověk, způsobené virem nesoucím sialidázu, jako je vir chřipky, přičemž tento způsob zahrnuje podání
30 savci účinného množství sloučeniny inhibující sialidázu, kde sloučenina inhibující sialidázu je alespoň jedna sloučenina vybraná ze souboru obsahující sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelné soli a estery.

35 Vynález se také týká způsobů přípravy sloučenin podle vynálezu, přičemž tyto způsoby jsou popsány detailněji dále.

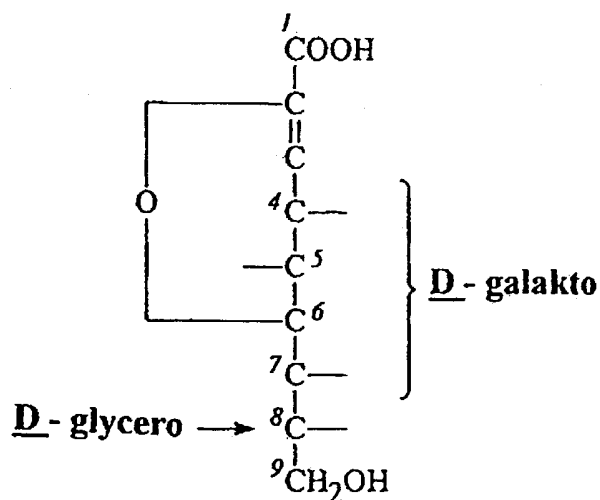
Sloučeniny podle vynálezu jsou pojmenovány na základě terminologie sacharidů, kde jsou hlavní polohy očíslovány jak je uvedeno v následujícím obecném vzorci:



Sloučeniny jsou pojmenovány jako deriváty nenasycené cukrové non-2-enopyranosové kyseliny
5 vzorce:



Konfigurace atomů uhlíku ve 4 až 7 poloze jsou D-galakto, zatímco atom uhlíku v 8 poloze je D-glycero, jak je zřejmé z následujícího parciálního vzorce:



Ve sloučeninách podle vynálezu, kde R^1 znamená alkylovou skupinu, tato skupina může být s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, a příklady takových skupin zahrnují methylovou, ethylovou, propylovou, izopropylovou, butylovou, izobutylovou, *sek*-butylovou a *terc*-butylovou skupinu, ze kterých je výhodná methylová skupina.

5

Zvláště výhodně R^1 znamená methylovou skupinu.

V případě, že R^2 a R^3 znamená alifatickou karboxylovou acylovou skupinu obsahující 2 až 25 atomů uhlíku, tato skupina může být s přímým nebo rozvětveným řetězcem a výhodně je alkanoylová (alkylkarbonylová) skupina obsahující 2 až 25 atomů uhlíku. Specifické příklady takových skupin zahrnují acetylovou, propionylovou, butyrylovou, izobutyrylovou, pivaloylovou, valerylovou, izovalerylovou, oktanoylovou, nonylkarbonylovou, decylkarbonylovou, 3-methylnonylkarbonylovou, 8-methylnonylkarbonylovou, 3-ethyloktylkarbonylovou, 3,7-dimethyloktylkarbonylovou, undecylkarbonylovou, dodecylkarbonylovou, tridecylkarbonylovou, tetradecylkarbonylovou, pentadecylkarbonylovou, hexadecylkarbonylovou, 1-methylpentadecylkarbonylovou, 14-methylpentadecylkarbonylovou, 13,13-dimethyltetradecylkarbonylovou, heptadecylkarbonylovou, 15-methylhexadecylkarbonylovou, oktadecylkarbonylovou, 1-methylheptadecylkarbonylovou, nonadecylkarbonylovou, ikosylkarbonylovou a trikosylkarbonylovou skupinu. Z těchto skupin jsou výhodné alkykarbonylové skupiny obsahující 6 až 25 atomů uhlíku, výhodněji alkykarbonylové skupiny obsahující 8 až 16 atomů uhlíku [a zejména oktanoylová, nonylkarbonylová, undecylkarbonylová (tj. dodekanoylová), tridecylkarbonylová (tj. myristoylová) a pentadecylkarbonylová (tj. palmitoylová) skupina].

R^2 výhodně znamená atom vodíku nebo alifatickou karboxylovou acylovou skupinu obsahující 6 až 25 atomů uhlíku, výhodněji alifatickou karboxylovou acylovou skupinu obsahující 8 až 16 atomů uhlíku, zejména oktanoylovou, nonylkarbonylovou, undecylkarbonylovou, tridecylkarbonylovou nebo pentadecylkarbonylovou skupinu.

R^3 výhodně znamená atom vodíku nebo alifatickou karboxylovou acylovou skupinu obsahující 6 až 25 atomů uhlíku, výhodněji atom vodíku nebo alifatickou karboxylovou acylovou skupinu obsahující 8 až 16 atomů uhlíku, zejména oktanoylovou, nonylkarbonylovou, undecylkarbonylovou, tridecylkarbonylovou nebo pentadecylkarbonylovou skupinu.

Ještě výhodněji R^2 znamená alifatickou acylovou skupinu obsahující 8 až 16 atomů uhlíku (zejména oktanoylovou, nonylkarbonylovou, undecylkarbonylovou, tridecylkarbonylovou nebo pentadecylkarbonylovou skupinu) a R^3 znamená atom vodíku.

V případě, že X znamená atom halogenu, tento může být atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu, výhodně atom fluoru, chloru nebo bromu, výhodněji atom fluoru.

40

V případě, že X znamená alkoxy skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, tato skupina může být s přímým nebo rozvětveným řetězcem a příklady takových skupin zahrnují methoxy, ethoxy, propoxy, izopropoxy, butoxy, izobutoxy, *sek*-butoxy a *terc*-butoxyskupinu, ze kterých je výhodná methoxyskupina a ethoxyskupina.

45

X výhodně znamená atom fluoru nebo methoxy nebo ethoxyskupinu.

V případě, že Y znamená skupinu obecného vzorce R^bR^cN- nebo R^bR^cN-O- a R^b a/nebo R^c znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, tato skupina může být s přímým nebo rozvětveným řetězcem a příklady zahrnují methylovou, ethylovou, propylovou, izopropylovou, butylovou, izobutylovou, *sek*-butylovou a *terc*-butylovou skupinu, ze kterých je výhodná methylová skupina. Nicméně, nejvýhodnější je, když alespoň jedna, výhodně obě ze skupin R^b a R^c znamenají atom vodíku. Tak výhodnou skupinou představovanou obecným vzorcem R^bR^cN-O- je skupina vzorce NH_2-O- a výhodná skupina představovaná obecným vzorcem R^bR^cN- je NH_2- , tj. aminoskupina.

55

Y výhodně znamená skupinu vzorce NH_2 nebo $\text{NH}_2\text{--O--}$, výhodněji aminoskupinu vzorce NH_2 .

Z výhodně znamená atom kyslíku.

5

Sloučeniny podle vynálezu obsahují karboxylovou skupinu a mohou proto tvořit soli s kationty. Neexistuje žádné zvláštní omezení na povahu těchto solí s tím, že pokud se sloučeniny podle vynálezu použijí v medicíně, tyto soli by měly být farmaceuticky přijatelné, to znamená, že by neměly být více toxické (nebo neakceptovatelné více toxické) než volné kyseliny nebo by neměly
10 být méně aktivní (nebo neakceptovatelné méně aktivní) než volné kyseliny. V případě, že se sloučenina má použít pro jiné účely, například jako meziprodukt pro přípravu jiných aktivnějších sloučenin, toto omezení neplatí. Příklady takových solí zahrnují: soli s alkalickými kovy, jako jsou sodné soli, draselné a litné soli, soli s kovy alkalických zemin, jako jsou vápenaté a hořečnaté soli, ostatní kovové soli, jako jsou soli hliníku, železa, zinku, mědi, niklu, kobaltu, dále ostatní
15 anorganické soli, jako jsou amonné soli, dále aminové soli, jako jsou *terc*-oktylaminové, dibenzylaminové, morfolinové, glukosaminové, fenylglycinalkylesterové, diaminové, methylglukaminové, guanidinové, diethylaminové, triethylaminové, dicyklohexylaminové, N,N'-dibenzylethylendiaminové, chlorprokainové, prokainové, diethanolaminové, benzylfenethylaminové, piperazinové, tetramethylamoniové a tris(hydroxymethyl)aminomethanové soli.

20

Dále, jestliže sloučenina podle vynálezu obsahuje guanidinovou skupinu, může být také převedena na svojí sůl. Takové soli rovněž nejsou zvlášť omezeny, s tím, že pokud mají být použity v medicíně, měly by být farmaceuticky přijatelné. Příklady takových solí zahrnují: hadrogenhalogenidy, jako je hydrofluorid, hydrochlorid, hydrobromid nebo hydrojodid, ostatní anorganické kyselé soli, jako je nitrát, chloristan, sulfát nebo fosfát, nižší alkansulfonáty, jako je methansulfonát, trifluormethansulfonát, nebo ethansulfonát, arylsulfonáty, jako je benzensulfonát nebo
25 *p*-toluensulfonát, soli organické kyseliny, zejména soli karboxylové kyseliny, jako je acetát, trifluoracetát, malát, fumarát, sukcinát, citrát, tartarát, oxalát nebo maleát, a soli aminokyselin, jako jsou soli glycinu, lysinu, argininu, ornitinu, kyseliny glutamové nebo kyseliny aspartové. Z těchto solí jsou výhodné soli alkalických kovů, jako jsou sodné, draselné nebo litné soli, soli organických kyselin, jako jsou acetáty a trifluoracetáty a soli anorganických kyselin, jako jsou hydrochloridy a sulfáty.

30

Jelikož sloučeniny podle vynálezu obsahují karboxylovou skupinu, mohou tvořit estery. Neplatí
35 žádné zvláštní omezení co se týká povahy těchto esterů, s tím, že pokud se tyto sloučeniny mají použít v medicíně, estery by měly být farmaceuticky přijatelné, tj., neměly by být více toxické (nebo neakceptovatelné více toxické) než volné kyseliny a neměly by být méně aktivní (nebo neakceptovatelné méně aktivní) než volné kyseliny. V případě, že se sloučenina má použít pro jiné účely, například jako meziprodukt pro přípravu jiných aktivnějších sloučenin, toto omezení
40 neplatí. Příklady skupin, které mohou tvořit takové estery zahrnují:

alkylové skupiny, výhodně obsahující 1 až 30, výhodněji 1 až 25 atomů uhlíku, jako je methylová, ethylová, propylová, izopropylová, butylová, izobutylová, *sek*-butylová, *terc*-butylová, pentylová, izopentylová, 2-methylbutylová, neopentylová, 1-ethylpropylová, hexylová,
45 izohexylová, 4-methylpentylová, 3-methylpentylová, 2-methylpentylová, 1-methylpentylová, 3,3-dimethylbutylová, 2,2-dimethylbutylová, 1,1-dimethylbutylová, 1,2-dimethylbutylová, 1,3-dimethylbutylová, 2,3-dimethylbutylová, 2-ethylbutylheptylová, 1-methylhexylová, 2-methylhexylová, 3-methylhexylová, 4-methylhexylová, 5-methylhexylová, 1-propylbutylová, 4,4-dimethylpentylová, oktylová, 1-methylheptylová, 2-methylheptylová, 3-methylheptylová, 4-methylheptylová,
50 5-methylheptylová, 6-methylheptylová, 1-propylpentylová, 2-ethylhexylová, 5,5-dimethylhexylová, nonylová, 3-methyloktylová, 4-methyloktylová, 5-methyloktylová, 6-methyloktylová, 1-propylhexylová, 2-ethylheptylová, 6,6-dimethylheptylová, decylová, 1-methylnonylová, 3-methylnonylová, 8-methylnonylová, 3-ethyloktylová, 3,7-dimethyloktylová, 7,7-dimethyloktylová, undecylová, 4,8-dimethylnonylová, dodecylová, tridecylová, tetradecylová, pentadecylová, 3,7,11-trimethyldodecylová, hexadecylová, 4,8,12-trimethyltri-

55

decylová, 1-methylpentadecylová, 14-methylpentadecylová, 13,13-dimethyltetradecylová, heptadecylová, 15-methylhexadecylová, oktadecylová, 1-methylheptadecylová, nonadecylová, ikosylová, 3,7,11,15-tetramethylhexadecylová, henikosylová a dokosylová skupina,

- 5 alkenylové skupiny, výhodně obsahující 2 až 10, výhodněji 2 až 8 atomů uhlíku, jako je ethenylová, 1-propenylová, 2-propenylová, 1-methyl-2-propenylová, 1-methyl-1-propenylová, 2-methyl-1-propenylová, 2-methyl-2-propenylová, 2-ethyl-2-propenylová, 1-butenylová, 2-butenylová, 1-methyl-2-butenylová, 1-methyl-1-butenylová, 3-methyl-2-butenylová, 1-ethyl-2-butenylová, 3-butenylová, 1-methyl-3-butenylová, 2-methyl-3-butenylová, 1-ethyl-3-butenylová, 1-pentenylová, 2-pentenylová, 1-methyl-2-pentenylová, 2-methyl-2-pentenylová, 3-pentenylová, 1-methyl-3-pentenylová, 2-methyl-3-pentenylová, 4-pentenylová, 1-methyl-4-pentenylová, 2-methyl-4-pentenylová, 1-hexenylová, 2-hexenylová, 3-hexenylová, 4-hexenylová a 5-hexenylová skupina,

- 15 alkinylové skupiny, výhodně obsahující 2 až 10, výhodněji 2 až 8 atomů uhlíku, jako je ethinylová, 2-propinylová, 1-methyl-2-propinylová, 2-methyl-2-propinylová, 2-ethyl-2-propinylová, 2-butinylová, 1-methyl-2-butinylová, 2-methyl-2-butinylová, 1-ethyl-2-butinylová, 3-butinylová, 1-methyl-3-butinylová, 2-methyl-3-butinylová, 1-ethyl-3-butinylová, 2-pentinylová, 1-methyl-2-pentinylová, 2-methyl-2-pentinylová, 3-pentinylová, 1-methyl-3-pentinylová, 2-methyl-3-pentinylová, 4-pentinylová, 1-methyl-4-pentinylová, 2-methyl-4-pentinylová, 2-hexinylová, 3-hexinylová, 4-hexinylová a 5-hexinylová skupina,

- 25 halogenalkylové skupiny, výhodně obsahující 1 až 6 výhodněji 1 až 4 atomy uhlíku, jako je trifluormethylová, trichlormethylová, difluormethylová, dichlormethylová, dibrommethylová, fluormethylová, 2,2,2-trifluorethylová, 2,2,2-trichlorethylová, 2-bromethylová, 2-chlorethylová, 2-fluorethylová, 2-jodethylová, 3-chlorpropylová, 4-fluorbutylová, 6-jodhexylová a 2,2-dibromethylová skupina,

- 30 hydroxyalkylové skupiny, výhodně obsahující 1 až 6, výhodněji 1 až 4 atomy uhlíku, jako je 2-hydroxyethylová, 2,3-dihydroxypropylová, 3-hydroxypropylová, 3,4-dihydroxybutylová a 4-hydroxybutylová skupina,

- 35 alifatické acylsubstituované alkylové skupiny, ve kterých alkylová část výhodně obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku, a které mohou být jakékoliv skupiny uvedené shora a alifatická acylová skupina jak je doložena shora ve vztahu k R^2 , a zejména ty, které mají 2 až 5 atomů uhlíku, jako je acetylmethylová skupina,

- 40 aralkylové skupiny, ve kterých alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku je substituovaná 1 až 3 nesubstituovanými karbocyklickými arylovými skupinami, jako je benzylová, fenetylová, 3-fenylpropylová, α -naftylmethylová, β -naftylmethylová, difenylmethylová, trifenylmethylová, 6-fenylhexylová, α -naftyldifenylmethylová a 9-antrylmethylová skupina,

- 45 aralkylové skupiny, ve kterých alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku je substituovaná 1 až 3 substituovanými karbocyklickými arylovými skupinami, kde substituenty jsou například alkylová skupina, alkoxyskupina, nitroskupina, halogen, kyanoskupina, aralkoxykarbonylové skupiny, jako je 4-methylbenzylová, 2,4,6-trimethylbenzylová, 3,4,5-trimethylbenzylová, 4-methoxybenzylová, 4-methoxyfenyldifenylmethylová, 2-nitrobenzylová, 4-nitrobenzylová, 4-chlorbenzylová, 4-brombenzylová, 4-kyanobenzylová, 4-kyanobenzylidifenylmethylová, bis(2-nitrofenyl)methylová, piperonylová a 4-methoxykarbonylbenzylová skupina,

- 50 silylové skupiny, zahrnující trialkylsilylové, dialkylarylsilylové a alkyldiarylsilylové skupiny (alkylové skupiny výhodně obsahují 1 až 6 atomů uhlíku), jako je trimethylsilylová, triethylsilylová, izopropylidimethylsilylová, *tert*-butylidimethylsilylová, methyldiizopropylsilylová, methyldi-*tert*-butylsilylová, tripropylsilylová, methyldifenylsilylová, izopropylidifenylsilylová, butyldifenylsilylová a fenylidiizopropylsilylová skupina,

- alkoxyalkylové skupiny, ve kterých alkoxylová a alkylová část obsahuje 1 až 6, výhodně 1 až 4 atomy uhlíku, jako je methoxymethylová, 1-ethoxyethylová, 1-methyl-1-methoxyethylová, 1-(izopropoxy)ethylová, 2-methoxyethylová, 2-ethoxyethylová, 1,1-dimethyl-1-methoxymethylová, ethoxymethylová, propoxymethylová, izopropoxymethylová, butoxymethylová a *terc*-butoxymethylová skupina,
- alkoxyalkoxyalkylové skupiny, ve kterých alkoxylová část a alkylová část obsahuje 1 až 6, výhodně 1 až 4 atomy uhlíku, jako je 2-methoxyethoxymethylová skupina,
- aryloxyalkylové skupiny, ve kterých alkylová část obsahuje 1 až 6, výhodně 1 až 4 atomy uhlíku, jako je fenoxymethylová skupina,
- halogenované alkoxyalkylové skupiny, ve kterých alkoxylová a alkylová část obsahuje 1 až 6, výhodně 1 až 4 atomy uhlíku, jako je 2,2-trichlorethoxymethylová a bis(2-chlorethoxy)-methylová skupina,
- alkoxykarbonylalkylové skupiny, ve kterých alkoxylová a alkylová část obsahuje 1 až 6, výhodně 1 až 4 atomy uhlíku, jako je methoxykarbonylmethylová skupina,
- kyanoalkylové skupiny, ve kterých alkylová část obsahuje 1 až 6, výhodně 1 až 4 atomy uhlíku, jako je kyanomethylová a 2-kyanoethylová skupina,
- alkylthiomethylové skupiny, ve kterých alkylová část obsahuje 1 až 6, výhodně 1 až 4 atomy uhlíku, jako je methylthiomethylová a ethylthiomethylová skupina,
- arylthiomethylové skupiny, jako je fenylthiomethylová a naftylthiomethylová skupina,
- alkylsulfonylalkylové skupiny, ve kterých každá alkylová skupina obsahuje 1 až 6, výhodně 1 až 4 atomy uhlíku a které mohou být substituovány jedním nebo více atomy halogenu, jako je 2-methansulfonylethylová a 2-trifluormethansulfonylová skupina,
- arylsulfonylalkylové skupiny, ve kterých alkylová část obsahuje 1 až 6, výhodně 1 až 4 atomy uhlíku, jako je 2-benzensulfonylethylová a 2-toluensulfonylethylová skupina,
- acyloxyalkylové skupiny, zahrnující
- alifatické karboxylické acyloxyalkylové skupiny, ve kterých alkylová část obsahuje 1 až 6, výhodně 1 až 4 atomy uhlíku a alifatická acylová část obsahuje 1 až 8, výhodně 2 až 5 atomů uhlíku, jako je formyloxymethylová, acetoxymethylová, propionyloxymethylová, butyryloxymethylová, pivaloyloxymethylová, valeryloxymethylová, izovaleryloxymethylová, hexanoyloxymethylová, 1-formyloxyethylová, 1-acetoxyethylová, 1-propionyloxyethylová, 1-butyryloxyethylová, 1-pivaloyloxyethylová, 1-valeryloxyethylová, 1-izovaleryloxyethylová, 1-hexanoyloxyethylová, 2-formyloxyethylová, 2-acetoxyethylová, 2-propionyloxyethylová, 2-butyryloxyethylová, 2-pivaloyloxyethylová, 2-valeryloxyethylová, 2-izovaleryloxyethylová, 2-hexanoyloxyethylová, 1-formyloxypropylová, 1-acetoxypropylová, 1-propionyloxypropylová, 1-butyryloxypropylová, 1-pivaloyloxypropylová, 1-valeryloxypropylová, 1-izovaleryloxypropylová, 1-hexanoyloxypropylová, 1-acetoxybutylová, 1-propionyloxybutylová, 1-butyryloxybutylová, 1-pivaloyloxybutylová, 1-acetoxypentylová, 1-propionyloxypentylová, 1-butyryloxypentylová, 1-pivaloyloxypentylová a 1-pivaloyloxyhexylová skupina,
- cyklokarbonyloxyalkylové skupiny, ve kterých alkylová část obsahuje 1 až 6, výhodně 1 až 4 atomy uhlíku a cykloalkylová část obsahuje 3 až 8, výhodně 5 až 6 atomů uhlíku, jako je cyklopentankarbonyloxymethylová, cyklohexankarbonyloxymethylová, 1-cyklopentan-

- karbonyloxyethyllová, 1-cyklohexankarbonyloxyethyllová, 1-cyklopentankarbonyloxypropylová, 1-cyklohexankarbonyloxypropylová, 1-cyklopentankarbonyloxybutylová a 1-cyklohexankarbonyloxybutylová skupina,
- 5 aromatické acyloxyalkylové skupiny, ve kterých alkylová část obsahuje 1 až 6, výhodně 1 až 4 atomy uhlíku, jako je benzoyloxymethyllová skupina,
- (alkoxykarbonyloxy)alkylové skupiny, ve kterých alkoxylová a alkylová část obsahuje 1 až 6, výhodně 1 až 4 atomy uhlíku, jako je methoxykarbonyloxymethyllová, ethoxykarbonyloxymethyllová, propoxykarbonyloxymethyllová, izopropoxykarbonyloxymethyllová, butoxykarbonyloxy-
- 10 methyllová, izobutoxykarbonyloxymethyllová, pentyloxykarbonyloxymethyllová, hexyloxykarbonyloxymethyllová, 1-(methoxykarbonyloxy)ethyllová, 1-(ethoxykarbonyloxy)ethyllová, 1-propoxykarbonyloxyethyllová, 1-(izopropoxykarbonyloxy)ethyllová, 1-butoxykarbonyloxyethyllová, 1-izobutoxykarbonyloxyethyllová, 1-(*tert*-butoxykarbonyloxy)ethyllová, 1-pentyloxykarbonyloxyethyllová, 1-hexyloxykarbonyloxyethyllová, 1-(ethoxykarbonyloxy)propylová, 2-
- 15 methoxykarbonyloxyethyllová, 2-ethoxykarbonyloxyethyllová, 2-propoxykarbonyloxyethyllová, 2-izopropoxykarbonyloxyethyllová, 2-butoxykarbonyloxyethyllová, 2-izobutoxykarbonyloxyethyllová, 2-pentyloxykarbonyloxyethyllová, 2-hexyloxykarbonyloxyethyllová, 1-methoxykarbonyloxypropylová, 1-ethoxykarbonyloxypropylová, 1-propoxykarbonyloxypropylová, 1-
- 20 izopropoxykarbonyloxypropylová, 1-butoxykarbonyloxypropylová, 1-izobutoxykarbonyloxypropylová, 1-pentyloxykarbonyloxypropylová, 1-hexyloxykarbonyloxypropylová, 1-methoxykarbonyloxybutylová, 1-ethoxykarbonyloxybutylová, 1-propoxykarbonyloxybutylová, 1-izopropoxykarbonyloxybutylová, 1-butoxykarbonyloxybutylová, 1-izobutoxykarbonyloxybutylová, 1-methoxykarbonyloxypentylová, 1-ethoxykarbonyloxypentylová, 1-methoxykarbonyloxyhexylová a 1-ethoxykarbonyloxyhexylová skupina,
- 25 (cykloalkyloxykarbonyloxy)alkylové a (cykloalkyloxykarbonyloxy)(cykloalkyl)alkylové skupiny, ve kterých alkylová část obsahuje 1 až 6, výhodně 1 až 4 atomy uhlíku a cykloalkylová část obsahuje 3 až 8, výhodně 5 nebo 6 atomů uhlíku, jako je cyklohexylkarbonyloxymethyllová, cyklohexylkarbonyloxy(cyklohexyl)methyllová, 1-cyklopentyloxykarbonyloxyethyllová, 1-cyklopentyloxykarbonyloxypropylová, 1-cyklohexyloxykarbonyloxypropylová, 1-cyklopentyloxykarbonyloxybutylová, 1-cyklohexyloxykarbonyloxybutylová a 1-(cyklohexyloxykarbonyloxy)-ethyllová skupina,
- 30
- 35 karbonyloxyalkylové skupiny, ve kterých alkylová část obsahuje 1 až 6, výhodně 1 až 4 atomy uhlíku, včetně oxodioxolenylmethyllových skupin, jako jsou (5-fenyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyllové, [5-(4-methylfenyl)-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl]methyllové, [5-(4-methoxyfenyl)-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl]methyllové, [5-(4-fluorfenyl)-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl]methyllové, [5-(4-chlorfenyl)-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl]methyllové, (2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyllové, (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyllové, (5-ethyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyllové, (5-propyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyllové, (5-izopropyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyllové a (5-butyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyllové skupiny,
- 40
- 45 ftalidylové a substituované ftalidylové skupiny, jako je ftalidylová, dimethylftalidylová a dimethoxyftalidylová skupina,
- arylové skupiny, výhodně obsahující 6 až 14 atomů uhlíku v jednom nebo více karbocyklických kruzích, jako je fenyllová a indanylová skupina,
- 50 karboxyalkylové skupiny, ve kterých alkylová část obsahuje 1 až 6, výhodně 1 až 4 atomy uhlíku, jako je karboxymethyllová skupina a
- amid tvořící zbytky aminokyseliny.

Z esterových skupin uvedených shora jsou následující zbytky štěpitelné biologickým způsobem, jako je hydrolýza v živém těle; tj. tyto estery produkují volné kyseliny nebo soli hydrolýzou nebo podobnou reakcí v lidském těle, zejména:

- 5 alkylové skupiny, alkoxyalkylové skupiny, alkoxyalkoxyalkylové skupiny, aryloxyalkylové skupiny, halogenované alkoxyalkylové skupiny, alkoxykarbonylalkylové skupiny, kyanoalkylové skupiny, alkylthiomethylové skupiny, alkylsulfonylalkylové skupiny, arylsulfonylalkylové skupiny, acyloxyalkylové skupiny, (alkoxykarbonyloxy)alkylové skupiny, (cykloalkyloxykarbonyloxy)alkylové skupiny, (cykloalkyloxykarbonyloxy)(cykloalkyl)alkylové skupiny,
10 karbonyloxyalkylové skupiny, ftalidylové a substituované ftalidylové skupiny, arylové skupiny a amid tvořící zbytky aminokyselin.

Z uvedených skupin jsou výhodné alkylové skupiny s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahující 6 až 25 atomů uhlíku, výhodněji alkylové skupiny obsahující 16 až 25 atomů uhlíku.

- 15 Sloučeniny podle vynálezu absorbují vlhkost z atmosféry a mohou tak být převedeny v hydráty. Tyto hydráty jsou rovněž zahrnuty do vynálezu.

- 20 Výhodné sloučeniny podle vynálezu jsou ty sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelné soli a estery, ve kterých

(A) R^1 znamená methylovou skupinu.

- 25 (B) R^2 znamená atom vodíku nebo alifatickou karboxylovou acylovou skupinu obsahující 6 až 25 atomů uhlíku.

(C) R^3 znamená atom vodíku nebo alifatickou karboxylovou acylovou skupinu obsahující 6 až 25 atomů uhlíku.

- 30 (D) X znamená atom halogenu nebo alkoxylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku.

(E) Y znamená aminoskupinu nebo skupinu obecného vzorce $R^b R^c N-O-$, kde R^b a R^c jsou definovány shora.

- 35 Ze shora uvedených sloučenin jsou výhodné sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelné soli a estery, kde R^1 má význam uvedený v A shora, R^2 má význam uvedený v B shora, R^3 má význam uvedený v C shora, X má význam uvedený v D shora a Y má význam uvedený v E shora, zejména ty sloučeniny, ve kterých R^1 má význam uvedený v A shora, R^2 má význam uvedený v B shora, R^3 má význam uvedený v C shora, X má význam uvedený v D shora, Z má
40 význam uvedený v E shora a Z znamená atom kyslíku.

Výhodnější sloučeniny podle vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelné soli a estery, ve kterých:

- 45 (F) R^1 znamená methylovou skupinu nebo methylovou skupinu.

(G) R^2 znamená atom vodíku nebo alifatickou karboxylovou acylovou skupinu obsahující 8 až 16 atomů uhlíku.

- 50 (H) R^3 znamená atom vodíku nebo alifatickou karboxylovou acylovou skupinu obsahující 8 až 16 atomů uhlíku.

(I) X znamená atom fluoru, methoxyskupinu nebo ethoxyskupinu.

- 55 (J) Y znamená aminoskupinu nebo aminoxyskupinu.

(K) Z znamená atom kyslíku.

Ze shora uvedených sloučenin jsou zvlášť výhodné ty sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelné soli a estery, kde R^1 má význam uvedený v F shora, R^2 má význam uvedený v G shora, R^3 má význam uvedený v H shora, X má význam uvedený v I shora, Y má význam uvedený v J shora a Z má význam uvedený v K shora.

Ještě výhodnější sloučeniny podle vynálezu jsou ty sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelné soli a estery ve kterých:

(L) R^2 znamená atom vodíku nebo alifatickou karboxylovou acylovou skupinu obsahující 8 až 16 atomů uhlíku a R^3 znamená atom vodíku.

Ze shora uvedených sloučenin jsou ještě výhodnější ty sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelné soli a estery, kde R^1 má význam definovaný v F shora, R^2 a R^3 mají význam definovaný v L shora, X má význam definovaný v I shora, Y má význam definovaný v J shora a Z má význam definovaný v K shora.

Další výhodná skupina sloučenin podle vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelné soli a estery, ve kterých:

(M) R^1 znamená methylovou skupinu.

(N) R^2 znamená oktanoylovou, dekanoylovou, dodekanoylovou, myristoylovou nebo palmitoylovou skupinu.

(O) R^3 znamená atom vodíku nebo oktanoylovou, dekanoylovou, dodekanoylovou, myristoylovou nebo palmitoylovou skupinu.

(P) Y znamená aminoskupinu.

Ze shora uvedených sloučenin jsou zvlášť výhodné ty sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelné soli a estery, kde R^1 má význam uvedený v M shora, R^2 má význam jak je uvedeno v N shora, R^3 má význam jak je uvedeno v O shora, X má význam jak je uvedeno v L shora, Y má význam jak je uvedeno v P shora a Z má význam jak je uvedeno v K shora.

Další, ještě výhodnější sloučeniny podle vynálezu jsou ty sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelné soli a estery, kde:

(Q) R^1 znamená methylovou skupinu.

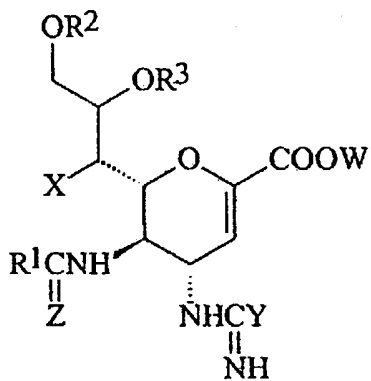
(R) R^2 znamená oktanoylovou, dekanoylovou, dodekanoylovou, myristoylovou nebo palmitoylovou skupinu a R^3 znamená atom vodíku.

Ze shora uvedených sloučenin jsou zvlášť výhodné ty sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelné soli a estery, kde R^1 má význam definovaný v (Q) shora, R^2 a R^3 mají význam jak je definováno v R shora, X má význam jak je definováno v I shora, Y má význam jak je definováno v P shora a Z má význam jak je definováno v K shora.

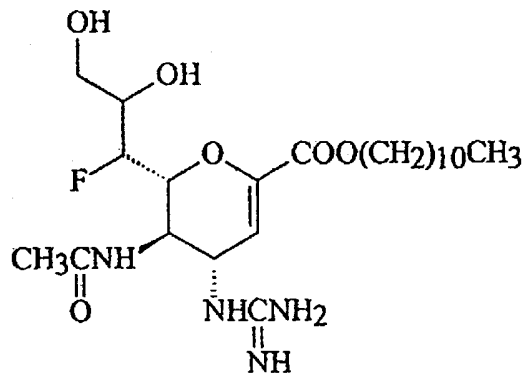
Specifické sloučeniny podle vynálezu jsou doloženy dále následujícím obecným vzorcem I', ve kterém jsou substituenty definovány v následujících tabulkách 1 a 2. Jakákoliv individuální sloučenina může být definována kombinací definic R^1 , X, Y a Z v kterémkoliv řádku tabulky 1 a jejich kombinací s kombinací definic R^2 , R^3 a W v kterémkoliv řádku tabulky 2. Sloučenina může být potom identifikována číslem ve formě α - β , kde α je číslo příslušného řádku tabulky 1

a β je číslo příslušného řádku tabulky 2. Tak například sloučenina obecného I'' uvedená dole, která je sloučeninou obecného vzorce I', ve které R^1 znamená methylovou skupinu, X znamená atom fluoru, Y znamená aminoskupinu, Z znamená atom kyslíku (řádek 1 tabulky 1), R^2 znamená atom vodíku, R^3 znamená atom vodíku a W znamená undecylovou skupinu (řádek 4 tabulky 2) je sloučeninou 1-4.

5



(I')



(I'')

V tabulkách jsou použity následující zkratky:

- 10 Bu butyl
iBu izobutyl
Et ethyl
Me methyl
Pr propyl
iPr izopropyl

15

Tabulka 1

Slouč. č.	R ¹	X	Y	Z
1	CH ₃	F	NH ₂	O
2	CF ₂ H	F	NH ₂	O
3	CFH ₂	F	NH ₂	O
4	CH ₃	F	NH ₂	S
5	CF ₂ H	F	NH ₂	S
6	CFH ₂	F	NH ₂	S
7	CH ₃	F	ONH ₂	O
8	CF ₂ H	F	ONH ₂	O
9	CFH ₂	F	ONH ₂	O
10	CH ₃	F	ONH ₂	S
11	CF ₂ H	F	ONH ₂	S
12	CFH ₂	F	ONH ₂	S
13	CH ₃	F	ONHMe	O
14	CF ₂ H	F	ONHEt	O
15	CFH ₂	F	ONHPr	O
16	CH ₃	F	ONHMe	S
17	CF ₂ H	F	ONHBu	S
18	CFH ₂	F	ONHMe	S
19	CH ₃	F	ON(Me) ₂	O
20	CF ₂ H	F	ON(Et) ₂	O
21	CFH ₂	F	ON(Pr) ₂	O
22	CH ₃	F	ON(Me) ₂	S
23	CF ₂ H	F	ON(Bu) ₂	S

Tabulka 1 (pokračování)

Slouč. č.	R ¹	X	Y	Z
24	CFH ₂	F	ON(Me)Et	S
25	CH ₃	Cl	NH ₂	O
26	CF ₂ H	Br	NH ₂	O
27	CFH ₂	Br	NH ₂	O
28	CH ₃	Cl	NH ₂	S
29	CF ₂ H	Cl	NH ₂	S
30	CFH ₂	Br	NH ₂	S
31	CH ₃	OH	NH ₂	S
32	CF ₂ H	OH	NH ₂	S
33	CFH ₂	OH	NH ₂	S
34	CH ₃	OH	ONH ₂	O
35	CF ₂ H	OH	ONH ₂	O
36	CFH ₂	OH	ONH ₂	O
37	CH ₃	OH	ONH ₂	S
38	CF ₂ H	OH	ONH ₂	S
39	CFH ₂	OH	ONH ₂	S
40	CH ₃	OH	ONHMe	O
41	CF ₂ H	OH	ONHEt	O
42	CFH ₂	OH	ONHPr	O
43	CH ₃	OH	ONHMe	S
44	CF ₂ H	OH	ONHBu	S
45	CFH ₂	OH	ONHMe	S
46	CH ₃	OH	ON(Me) ₂	O

Tabulka 1 (pokračování)

Slouč. č.	R ¹	X	Y	Z
47	CF ₂ H	OH	ON(Et) ₂	O
48	CFH ₂	OH	ON(Pr) ₂	O
49	CH ₃	OH	ON(Me) ₂	S
50	CF ₂ H	OH	ON(Bu) ₂	S
51	CFH ₂	OH	ON(Me)Et	S
52	Et	F	NH ₂	O
53	CF ₃ CH ₂	F	NH ₂	O
54	Pr	F	NH ₂	O
55	Bu	F	NH ₂	S
56	iPr	F	NH ₂	S
57	iBu	F	NH ₂	S
58	Bu	OH	NH ₂	S
59	iPr	OH	NH ₂	S
60	iBu	OH	NH ₂	S
61	Et	F	ONH ₂	O
62	CF ₃ CH ₂	F	ONH ₂	O
63	Pr	F	ONH ₂	O
64	Bu	F	ONH ₂	S
65	iPr	F	ONH ₂	S
66	iBu	F	ONH ₂	S
67	Et	CH ₃ (CH ₂) ₄ COO	ONH ₂	O
68	CF ₃ CH ₂	CH ₃ (CH ₂) ₄ COO	ONH ₂	O
69	Pr	CH ₃ (CH ₂) ₄ COO	ONH ₂	O

Tabulka 1 (pokračování)

Slouč. č.	R ¹	X	Y	Z
70	Bu	CH ₃ (CH ₂) ₄ COO	ONH ₂	S
71	iPr	CH ₃ (CH ₂) ₄ COO	ONH ₂	S
72	iBu	CH ₃ (CH ₂) ₄ COO	ONH ₂	S
73	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₄ COO	NH ₂	S
74	CF ₂ H	CH ₃ (CH ₂) ₄ COO	NH ₂	S
75	CFH ₂	CH ₃ (CH ₂) ₄ COO	NH ₂	S
76	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₄ COO	ONH ₂	O
77	CF ₂ H	CH ₃ (CH ₂) ₄ COO	ONH ₂	O
78	CFH ₂	CH ₃ (CH ₂) ₄ COO	ONH ₂	O
79	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₄ COO	ONH ₂	S
80	CF ₂ H	CH ₃ (CH ₂) ₄ COO	ONH ₂	S
81	CFH ₂	CH ₃ (CH ₂) ₄ COO	ONH ₂	S
82	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₄ COO	ONHMe	O
83	CF ₂ H	CH ₃ (CH ₂) ₄ COO	ONHEt	O
84	CFH ₂	CH ₃ (CH ₂) ₄ COO	ONHPr	O
85	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₄ COO	ONHMe	S
86	CF ₂ H	CH ₃ (CH ₂) ₄ COO	ONHBu	S
87	CFH ₂	CH ₃ (CH ₂) ₄ COO	ONHMe	S
88	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₄ COO	ON(Me) ₂	O
89	CF ₂ H	CH ₃ (CH ₂) ₄ COO	ON(Et) ₂	O
90	CFH ₂	CH ₃ (CH ₂) ₄ COO	ON(Pr) ₂	O
91	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₄ COO	ON(Me) ₂	S
92	CF ₂ H	CH ₃ (CH ₂) ₄ COO	ON(Bu) ₂	S

Tabulka 1 (pokračování)

Slouč. č.	R ^I	X	Y	Z
93	CFH ₂	CH ₃ (CH ₂) ₄ COO	ON(Me)Et	S
94	Bu	CH ₃ (CH ₂) ₄ COO	NH ₂	S
95	iPr	CH ₃ (CH ₂) ₄ COO	NH ₂	S
96	iBu	CH ₃ (CH ₂) ₄ COO	NH ₂	S
97	Et	CH ₃ (CH ₂) ₄ COO	ONH ₂	O
98	CF ₃ CH ₂	CH ₃ (CH ₂) ₄ COO	ONH ₂	O
99	Pr	CH ₃ (CH ₂) ₄ COO	ONH ₂	O
100	Bu	CH ₃ (CH ₂) ₄ COO	ONH ₂	S
101	iPr	CH ₃ (CH ₂) ₄ COO	ONH ₂	S
102	iBu	CH ₃ (CH ₂) ₄ COO	ONH ₂	S
103	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ COO	NH ₂	S
104	CF ₂ H	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ COO	NH ₂	S
105	CFH ₂	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ COO	NH ₂	S
106	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ COO	ONH ₂	O
107	CF ₂ H	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ COO	ONH ₂	O
108	CFH ₂	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ COO	ONH ₂	O
109	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ COO	ONH ₂	S
110	CF ₂ H	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ COO	ONH ₂	S
111	CFH ₂	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ COO	ONH ₂	S
112	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ COO	ONHMe	O
113	CF ₂ H	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ COO	ONHEt	O
114	CFH ₂	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ COO	ONHPr	O
115	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ COO	ONHMe	S

Tabulka 1 (pokračování)

Slouč. č.	R ¹	X	Y	Z
116	CF ₂ H	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ COO	ONHBu	S
117	CFH ₂	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ COO	ONHMe	S
118	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ COO	ON(Me) ₂	O
119	CF ₂ H	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ COO	ON(Et) ₂	O
120	CFH ₂	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ COO	ON(Pr) ₂	O
121	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ COO	ON(Me) ₂	S
122	CF ₂ H	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ COO	ON(Bu) ₂	S
123	CFH ₂	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ COO	ON(Me)Et	S
124	Bu	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ COO	NH ₂	S
125	iPr	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ COO	NH ₂	S
126	iBu	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ COO	NH ₂	S
127	Et	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ COO	ONH ₂	O
128	CF ₃ CH ₂	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ COO	ONH ₂	O
129	Pr	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ COO	ONH ₂	O
130	Bu	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ COO	ONH ₂	S
131	iPr	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ COO	ONH ₂	S
132	iBu	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ COO	ONH ₂	S
133	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₂ COO	NH ₂	S
134	CF ₂ H	CH ₃ (CH ₂) ₃ COO	NH ₂	S
135	CFH ₂	CH ₃ (CH ₂) ₅ COO	NH ₂	S
136	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₆ COO	ONH ₂	O
137	CF ₂ H	CH ₃ (CH ₂) ₈ COO	ONH ₂	O

Tabulka 1 (pokračování)

Slouč. č.	R ¹	X	Y	Z
138	CFH ₂	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ COO	ONH ₂	O
139	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ COO	ONH ₂	S
140	CF ₂ H	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ COO	ONH ₂	S
141	CFH ₂	CH ₃ (CH ₂) ₁₈ COO	ONH ₂	S
142	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₂₀ COO	ONHMe	O
143	CF ₂ H	CH ₃ (CH ₂) ₂₂ COO	ONHEt	O
144	CFH ₂	CH ₃ CH ₂ COO	ONHPr	O
145	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₂ COO	ONHMe	S
146	CF ₂ H	CH ₃ (CH ₂) ₃ COO	ONHBu	S
147	CFH ₂	CH ₃ (CH ₂) ₅ COO	ONHMe	S
148	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₆ COO	ON(Me) ₂	O
149	CF ₂ H	CH ₃ (CH ₂) ₈ COO	ON(Et) ₂	O
150	CFH ₂	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ COO	ON(Pr) ₂	O
151	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ COO	ON(Me) ₂	S
152	CF ₂ H	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ COO	ON(Bu) ₂	S
153	CFH ₂	CH ₃ (CH ₂) ₁₈ COO	ON(Me)Et	S
154	Bu	CH ₃ (CH ₂) ₂ COO	NH ₂	S
155	iPr	CH ₃ (CH ₂) ₃ COO	NH ₂	S
156	iBu	CH ₃ (CH ₂) ₅ COO	NH ₂	S
157	Et	CH ₃ (CH ₂) ₆ COO	ONH ₂	O
158	CF ₃ CH ₂	CH ₃ (CH ₂) ₈ COO	ONH ₂	O
159	Pr	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ COO	ONH ₂	O
160	Bu	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ COO	ONH ₂	S

Tabulka 1 (pokračování)

Slouč. č.	R ¹	X	Y	Z
161	iPr	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ COO	ONH ₂	S
162	iBu	CH ₃ (CH ₂) ₁₈ COO	ONH ₂	S
163	CH ₃	OMe	NH ₂	O
164	CF ₂ H	OMe	NH ₂	O
165	CFH ₂	OMe	NH ₂	O
166	CH ₃	OMe	NH ₂	S
167	CF ₂ H	OMe	NH ₂	S
168	CFH ₂	OMe	NH ₂	S
169	CH ₃	OMe	ONH ₂	O
170	CF ₂ H	OMe	ONH ₂	O
171	CFH ₂	OMe	ONH ₂	O
172	CH ₃	OMe	ONH ₂	S
173	CF ₂ H	OMe	ONH ₂	S
174	CFH ₂	OMe	ONH ₂	S
175	CH ₃	OMe	ONHMe	O
176	CF ₂ H	OMe	ONHEt	O
177	CFH ₂	OMe	ONHPr	O
178	CH ₃	OMe	ONHMe	S
179	CF ₂ H	OMe	ONHBu	S
180	CFH ₂	OMe	ONHMe	S
181	CH ₃	OMe	ON(Me) ₂	O
182	CF ₂ H	OMe	ON(Et) ₂	O
183	CFH ₂	OMe	ON(Pr) ₂	O

Tabulka 1 (pokračování)

Slouč. č.	R ¹	X	Y	Z
184	CH ₃	OMe	ON(Me) ₂	S
185	CF ₂ H	OMe	ON(Bu) ₂	S
186	CFH ₂	OMe	ON(Me)Et	S
187	Et	OMe	NH ₂	O
188	CF ₃ CH ₂	OMe	NH ₂	O
189	Pr	OMe	NH ₂	O
190	Bu	OMe	NH ₂	S
191	iPr	OMe	NH ₂	S
192	iBu	OMe	NH ₂	S
193	Et	OMe	ONH ₂	O
194	CF ₃ CH ₂	OMe	ONH ₂	O
195	Pr	OMe	ONH ₂	O
196	Bu	OMe	ONH ₂	S
197	iPr	OMe	ONH ₂	S
198	iBu	OMe	ONH ₂	S
199	CH ₃	OE _t	NH ₂	O
200	CF ₂ H	OE _t	NH ₂	O
201	CFH ₂	OE _t	NH ₂	O
202	CH ₃	OE _t	NH ₂	S
203	CF ₂ H	OE _t	NH ₂	S
204	CFH ₂	OE _t	NH ₂	S
205	CH ₃	OE _t	ONH ₂	O
206	CF ₂ H	OE _t	ONH ₂	O

Tabulka 1 (pokračování)

Slouč. č.	R ¹	X	Y	Z
207	CFH ₂	OE _t	ONH ₂	O
208	CH ₃	OE _t	ONH ₂	S
209	CF ₂ H	OE _t	ONH ₂	S
210	CFH ₂	OE _t	ONH ₂	S
211	CH ₃	OE _t	ONHMe	O
212	CF ₂ H	OE _t	ONHE _t	O
213	CFH ₂	OE _t	ONHPr	O
214	CH ₃	OE _t	ONHMe	S
215	CF ₂ H	OE _t	ONHBu	S
216	CFH ₂	OE _t	ONHMc	S
217	CH ₃	OE _t	ON(Me) ₂	O
218	CF ₂ H	OE _t	ON(Et) ₂	O
219	CFH ₂	OE _t	ON(Pr) ₂	O
220	CH ₃	OE _t	ON(Me) ₂	S
221	CF ₂ H	OE _t	ON(Bu) ₂	S
222	CFH ₂	OE _t	ON(Me)Et	S
223	Et	OE _t	NH ₂	O
224	CF ₃ CH ₂	OE _t	NH ₂	O
225	Pr	OE _t	NH ₂	O
226	Bu	OE _t	NH ₂	S
227	iPr	OE _t	NH ₂	S
228	iBu	OE _t	NH ₂	S
229	Et	OE _t	ONH ₂	O

Tabulka 1 (pokračování)

Slouč. č.	R ¹	X	Y	Z
230	CF ₃ CH ₂	OEt	ONH ₂	O
231	Pr	OEt	ONH ₂	O
232	Bu	OEt	ONH ₂	S
233	iPr	OEt	ONH ₂	S
234	iBu	OEt	ONH ₂	S

Tabulka 2

Slouč. č.	R ²	R ³	W
1	H	H	H
2	H	H	CH ₃
3	H	H	(CH ₂) ₅ CH ₃
4	H	H	(CH ₂) ₁₀ CH ₃
5	H	H	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
6	H	H	(CH ₂) ₁₅ CH ₃
7	H	H	(CH ₂) ₁₇ CH ₃
8	H	H	(CH ₂) ₂₁ CH ₃
9	H	CH ₃ CO	H
10	H	CH ₃ CH ₂ CO	H
11	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CO	H
12	H	CH ₃ (CH ₂) ₃ CO	H
13	H	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	H
14	H	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	H
15	H	CH ₃ (CH ₂) ₆ CO	H
16	H	CH ₃ (CH ₂) ₈ CO	H
17	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	H
18	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	H
19	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO	H
20	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ CO	H
21	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₈ CO	H
22	H	CH ₃ (CH ₂) ₂₀ CO	H
23	H	CH ₃ (CH ₂) ₂₂ CO	H

Tabulka 2 (pokračování)

Slouč. č.	R ²	R ³	W
24	H	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃
25	H	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	(CH ₂) ₅ CH ₃
26	H	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	(CH ₂) ₁₀ CH ₃
27	H	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
28	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃
29	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	(CH ₂) ₅ CH ₃
30	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	(CH ₂) ₁₀ CH ₃
31	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
32	CH ₃ CO	H	H
33	CH ₃ CH ₂ CO	H	H
34	CH ₃ (CH ₂) ₂ CO	H	H
35	CH ₃ (CH ₂) ₃ CO	H	H
36	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	H	H
37	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	H	H
38	CH ₃ (CH ₂) ₆ CO	H	H
39	CH ₃ (CH ₂) ₈ CO	H	H
40	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	H	H
41	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	H	H
42	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO	H	H
43	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ CO	H	H
44	CH ₃ (CH ₂) ₁₈ CO	H	H
45	CH ₃ (CH ₂) ₂₀ CO	H	H
46	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	H	CH ₃

Tabulka 2 (pokračování)

Slouč. č.	R ²	R ³	W
47	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	H	(CH ₂) ₅ CH ₃
48	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	H	(CH ₂) ₁₀ CH ₃
49	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	H	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
50	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	H	CH ₃
51	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	H	(CH ₂) ₅ CH ₃
52	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	H	(CH ₂) ₁₀ CH ₃
53	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	H	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
54	CH ₃ CO	CH ₃ CO	H
55	CH ₃ CH ₂ CO	CH ₃ CH ₂ CO	H
56	CH ₃ (CH ₂) ₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₂ CO	H
57	CH ₃ (CH ₂) ₃ CO	CH ₃ (CH ₂) ₃ CO	H
58	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	H
59	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	H
60	CH ₃ (CH ₂) ₆ CO	CH ₃ (CH ₂) ₆ CO	H
61	CH ₃ (CH ₂) ₈ CO	CH ₃ (CH ₂) ₈ CO	H
62	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	H
63	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	H
64	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO	H
65	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ CO	H
66	CH ₃ (CH ₂) ₁₈ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₈ CO	H
67	CH ₃ (CH ₂) ₂₀ CO	CH ₃ (CH ₂) ₂₀ CO	H
68	CH ₃ (CH ₂) ₂₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₂₂ CO	H
69	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₆ CO	H

Tabulka 2 (pokračování)

Slouč. č.	R ²	R ³	W
70	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	H
71	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃
72	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	(CH ₂) ₅ CH ₃
73	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	(CH ₂) ₁₀ CH ₃
74	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
75	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃
76	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	(CH ₂) ₅ CH ₃
77	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	(CH ₂) ₁₀ CH ₃
78	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
79	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃
80	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	(CH ₂) ₅ CH ₃
81	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	(CH ₂) ₁₀ CH ₃
82	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
83	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃
84	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	(CH ₂) ₅ CH ₃
85	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	(CH ₂) ₁₀ CH ₃
86	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	(CH ₂) ₁₃ CH ₃
87	CH ₃ (CH ₂) ₆ CO	H	CH ₃
88	CH ₃ (CH ₂) ₈ CO	H	CH ₃
89	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	H	CH ₃
90	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO	H	CH ₃
91	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ CO	H	CH ₃
92	CH ₃ (CH ₂) ₆ CO	H	CH ₂ CH ₃

Tabulka 2 (pokračování)

Slouč. č.	R ²	R ³	W
93	CH ₃ (CH ₂) ₈ CO	H	CH ₂ CH ₃
94	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	H	CH ₂ CH ₃
95	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	H	CH ₂ CH ₃
96	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO	H	CH ₂ CH ₃
97	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ CO	H	CH ₂ CH ₃

Objeveny jsou sloučeniny následujících čísel · Sloučenina 1-1, 1-2, 1-3,

1-4, 1-5, 1-6, 1-7, 1-8, 1-9, 1-10, 1-11, 1-12, 1-13, 1-14, 1-15, 1-16, 1-17, 1-18,
1-19, 1-20, 1-21, 1-22, 1-23, 1-24, 1-25, 1-26, 1-27, 1-28, 1-29, 1-30, 1-31, 1-32,
1-33, 1-34, 1-35, 1-36, 1-37, 1-38, 1-39, 1-40, 1-41, 1-42, 1-43, 1-44, 1-45, 1-46,
1-47, 1-48, 1-49, 1-50, 1-51, 1-52, 1-53, 1-54, 1-55, 1-56, 1-57, 1-58, 1-59, 1-60,
1-61, 1-62, 1-63, 1-64, 1-65, 1-66, 1-67, 1-68, 1-69, 1-70, 1-71, 1-72, 1-73, 1-74,
1-75, 1-76, 1-77, 1-78, 1-79, 1-80, 1-81, 1-82, 1-83, 1-84, 1-85, 1-86, 1-87, 1-88,
1-89, 1-90, 1-91, 1-92, 1-93, 1-94, 1-95, 1-96, 1-97,

2-1, 2-2, 2-3, 2-4, 2-5, 2-6, 2-7, 2-8, 2-9, 2-10, 2-11, 2-12, 2-13, 2-14, 2-15, 2-16,
2-17, 2-18, 2-19, 2-20, 2-21, 2-22, 2-23, 2-24, 2-25, 2-26, 2-27, 2-28, 2-29, 2-30,
2-31, 2-32, 2-33, 2-34, 2-35, 2-36, 2-37, 2-38, 2-39, 2-40, 2-41, 2-42, 2-43, 2-44,
2-45, 2-46, 2-47, 2-48, 2-49, 2-50, 2-51, 2-52, 2-53, 2-54, 2-55, 2-56, 2-57, 2-58,
2-59, 2-60, 2-61, 2-62, 2-63, 2-64, 2-65, 2-66, 2-67, 2-68, 2-69, 2-70, 2-71, 2-72,
2-73, 2-74, 2-75, 2-76, 2-77, 2-78, 2-79, 2-80, 2-81, 2-82, 2-83, 2-84, 2-85, 2-86,
2-87, 2-88, 2-89, 2-90, 2-91, 2-92, 2-93, 2-94, 2-95, 2-96, 2-97,

3-1, 3-2, 3-3, 3-4, 3-5, 3-6, 3-7, 3-8, 3-9, 3-10, 3-11, 3-12, 3-13, 3-14, 3-15, 3-16,
3-17, 3-18, 3-19, 3-20, 3-21, 3-22, 3-23, 3-24, 3-25, 3-26, 3-27, 3-28, 3-29, 3-30,
3-31, 3-32, 3-33, 3-34, 3-35, 3-36, 3-37, 3-38, 3-39, 3-40, 3-41, 3-42, 3-43, 3-44,

3-45, 3-46, 3-47, 3-48, 3-49, 3-50, 3-51, 3-52, 3-53, 3-54, 3-55, 3-56, 3-57, 3-58, 3-59, 3-60, 3-61, 3-62, 3-63, 3-64, 3-65, 3-66, 3-67, 3-68, 3-69, 3-70, 3-71, 3-72, 3-73, 3-74, 3-75, 3-76, 3-77, 3-78, 3-79, 3-80, 3-81, 3-82, 3-83, 3-84, 3-85, 3-86, 3-87, 3-88, 3-89, 3-90, 3-91, 3-92, 3-93, 3-94, 3-95, 3-96, 3-97,

4-1, 4-2, 4-3, 4-4, 4-5, 4-6, 4-7, 4-8, 4-9, 4-10, 4-11, 4-12, 4-13, 4-14, 4-15, 4-16, 4-17, 4-18, 4-19, 4-20, 4-21, 4-22, 4-23, 4-24, 4-25, 4-26, 4-27, 4-28, 4-29, 4-30, 4-31, 4-32, 4-33, 4-34, 4-35, 4-36, 4-37, 4-38, 4-39, 4-40, 4-41, 4-42, 4-43, 4-44, 4-45, 4-46, 4-47, 4-48, 4-49, 4-50, 4-51, 4-52, 4-53, 4-54, 4-55, 4-56, 4-57, 4-58, 4-59, 4-60, 4-61, 4-62, 4-63, 4-64, 4-65, 4-66, 4-67, 4-68, 4-69, 4-70, 4-71, 4-72, 4-73, 4-74, 4-75, 4-76, 4-77, 4-78, 4-79, 4-80, 4-81, 4-82, 4-83, 4-84, 4-85, 4-86, 4-87, 4-88, 4-89, 4-90, 4-91, 4-92, 4-93, 4-94, 4-95, 4-96, 4-97,

5-1, 5-2, 5-3, 5-4, 5-5, 5-6, 5-7, 5-8, 5-9, 5-10, 5-11, 5-12, 5-13, 5-14, 5-15, 5-16, 5-17, 5-18, 5-19, 5-20, 5-21, 5-22, 5-23, 5-24, 5-25, 5-26, 5-27, 5-28, 5-29, 5-30, 5-31, 5-32, 5-33, 5-34, 5-35, 5-36, 5-37, 5-38, 5-39, 5-40, 5-41, 5-42, 5-43, 5-44, 5-45, 5-46, 5-47, 5-48, 5-49, 5-50, 5-51, 5-52, 5-53, 5-54, 5-55, 5-56, 5-57, 5-58, 5-59, 5-60, 5-61, 5-62, 5-63, 5-64, 5-65, 5-66, 5-67, 5-68, 5-69, 5-70, 5-71, 5-72, 5-73, 5-74, 5-75, 5-76, 5-77, 5-78, 5-79, 5-80, 5-81, 5-82, 5-83, 5-84, 5-85, 5-86, 5-87, 5-88, 5-89, 5-90, 5-91, 5-92, 5-93, 5-94, 5-95, 5-96, 5-97,

6-1, 6-2, 6-3, 6-4, 6-5, 6-6, 6-7, 6-8, 6-9, 6-10, 6-11, 6-12, 6-13, 6-14, 6-15, 6-16, 6-17, 6-18, 6-19, 6-20, 6-21, 6-22, 6-23, 6-24, 6-25, 6-26, 6-27, 6-28, 6-29, 6-30, 6-31, 6-32, 6-33, 6-34, 6-35, 6-36, 6-37, 6-38, 6-39, 6-40, 6-41, 6-42, 6-43, 6-44, 6-45, 6-46, 6-47, 6-48, 6-49, 6-50, 6-51, 6-52, 6-53, 6-54, 6-55, 6-56, 6-57, 6-58, 6-59, 6-60, 6-61, 6-62, 6-63, 6-64, 6-65, 6-66, 6-67, 6-68, 6-69, 6-70, 6-71, 6-72, 6-73, 6-74, 6-75, 6-76, 6-77, 6-78, 6-79, 6-80, 6-81, 6-82, 6-83, 6-84, 6-85, 6-86, 6-87, 6-88, 6-89, 6-90, 6-91, 6-92, 6-93, 6-94, 6-95, 6-96, 6-97,

7-1, 7-2, 7-3, 7-4, 7-5, 7-6, 7-7, 7-8, 7-9, 7-10, 7-11, 7-12, 7-13, 7-14, 7-15, 7-16, 7-17, 7-18, 7-19, 7-20, 7-21, 7-22, 7-23, 7-24, 7-25, 7-26, 7-27, 7-28, 7-29, 7-30, 7-31, 7-32, 7-33, 7-34, 7-35, 7-36, 7-37, 7-38, 7-39, 7-40, 7-41, 7-42, 7-43, 7-44,

7-45, 7-46, 7-47, 7-48, 7-49, 7-50, 7-51, 7-52, 7-53, 7-54, 7-55, 7-56, 7-57, 7-58,
7-59, 7-60, 7-61, 7-62, 7-63, 7-64, 7-65, 7-66, 7-67, 7-68, 7-69, 7-70, 7-71, 7-72,
7-73, 7-74, 7-75, 7-76, 7-77, 7-78, 7-79, 7-80, 7-81, 7-82, 7-83, 7-84, 7-85, 7-86,
7-87, 7-88, 7-89, 7-90, 7-91, 7-92, 7-93, 7-94, 7-95, 7-96, 7-97,

8-1, 8-2, 8-3, 8-4, 8-5, 8-6, 8-7, 8-8, 8-9, 8-10, 8-11, 8-12, 8-13, 8-14, 8-15, 8-16,
8-17, 8-18, 8-19, 8-20, 8-21, 8-22, 8-23, 8-24, 8-25, 8-26, 8-27, 8-28, 8-29, 8-30,
8-31, 8-32, 8-33, 8-34, 8-35, 8-36, 8-37, 8-38, 8-39, 8-40, 8-41, 8-42, 8-43, 8-44,
8-45, 8-46, 8-47, 8-48, 8-49, 8-50, 8-51, 8-52, 8-53, 8-54, 8-55, 8-56, 8-57, 8-58,
8-59, 8-60, 8-61, 8-62, 8-63, 8-64, 8-65, 8-66, 8-67, 8-68, 8-69, 8-70, 8-71, 8-72,
8-73, 8-74, 8-75, 8-76, 8-77, 8-78, 8-79, 8-80, 8-81, 8-82, 8-83, 8-84, 8-85, 8-86,
8-87, 8-88, 8-89, 8-90, 8-91, 8-92, 8-93, 8-94, 8-95, 8-96, 8-97,

9-1, 9-2, 9-3, 9-4, 9-5, 9-6, 9-7, 9-8, 9-9, 9-10, 9-11, 9-12, 9-13, 9-14, 9-15, 9-16,
9-17, 9-18, 9-19, 9-20, 9-21, 9-22, 9-23, 9-24, 9-25, 9-26, 9-27, 9-28, 9-29, 9-30,
9-31, 9-32, 9-33, 9-34, 9-35, 9-36, 9-37, 9-38, 9-39, 9-40, 9-41, 9-42, 9-43, 9-44,
9-45, 9-46, 9-47, 9-48, 9-49, 9-50, 9-51, 9-52, 9-53, 9-54, 9-55, 9-56, 9-57, 9-58,
9-59, 9-60, 9-61, 9-62, 9-63, 9-64, 9-65, 9-66, 9-67, 9-68, 9-69, 9-70, 9-71, 9-72,
9-73, 9-74, 9-75, 9-76, 9-77, 9-78, 9-79, 9-80, 9-81, 9-82, 9-83, 9-84, 9-85, 9-86,
9-87, 9-88, 9-89, 9-90, 9-91, 9-92, 9-93, 9-94, 9-95, 9-96, 9-97,

10-1, 10-2, 10-3, 10-4, 10-5, 10-6, 10-7, 10-8, 10-9, 10-10, 10-11, 10-12, 10-13,
10-14, 10-15, 10-16, 10-17, 10-18, 10-19, 10-20, 10-21, 10-22, 10-23, 10-24,
10-25, 10-26, 10-27, 10-28, 10-29, 10-30, 10-31, 10-32, 10-33, 10-34, 10-35,
10-36, 10-37, 10-38, 10-39, 10-40, 10-41, 10-42, 10-43, 10-44, 10-45, 10-46,
10-47, 10-48, 10-49, 10-50, 10-51, 10-52, 10-53, 10-54, 10-55, 10-56, 10-57,
10-58, 10-59, 10-60, 10-61, 10-62, 10-63, 10-64, 10-65, 10-66, 10-67, 10-68,
10-69, 10-70, 10-71, 10-72, 10-73, 10-74, 10-75, 10-76, 10-77, 10-78, 10-79,
10-80, 10-81, 10-82, 10-83, 10-84, 10-85, 10-86, 10-87, 10-88, 10-89, 10-90,
10-91, 10-92, 10-93, 10-94, 10-95, 10-96, 10-97,

11-1, 11-2, 11-3, 11-4, 11-5, 11-6, 11-7, 11-8, 11-9, 11-10, 11-11, 11-12, 11-13,

11-14, 11-15, 11-16, 11-17, 11-18, 11-19, 11-20, 11-21, 11-22, 11-23, 11-24,
11-25, 11-26, 11-27, 11-28, 11-29, 11-30, 11-31, 11-32, 11-33, 11-34, 11-35,
11-36, 11-37, 11-38, 11-39, 11-40, 11-41, 11-42, 11-43, 11-44, 11-45, 11-46,
11-47, 11-48, 11-49, 11-50, 11-51, 11-52, 11-53, 11-54, 11-55, 11-56, 11-57,
11-58, 11-59, 11-60, 11-61, 11-62, 11-63, 11-64, 11-65, 11-66, 11-67, 11-68,
11-69, 11-70, 11-71, 11-72, 11-73, 11-74, 11-75, 11-76, 11-77, 11-78, 11-79,
11-80, 11-81, 11-82, 11-83, 11-84, 11-85, 11-86, 11-87, 11-88, 11-89, 11-90,
11-91, 11-92, 11-93, 11-94, 11-95, 11-96, 11-97,

12-1, 12-2, 12-3, 12-4, 12-5, 12-6, 12-7, 12-8, 12-9, 12-10, 12-11, 12-12, 12-13,
12-14, 12-15, 12-16, 12-17, 12-18, 12-19, 12-20, 12-21, 12-22, 12-23, 12-24,
12-25, 12-26, 12-27, 12-28, 12-29, 12-30, 12-31, 12-32, 12-33, 12-34, 12-35,
12-36, 12-37, 12-38, 12-39, 12-40, 12-41, 12-42, 12-43, 12-44, 12-45, 12-46,
12-47, 12-48, 12-49, 12-50, 12-51, 12-52, 12-53, 12-54, 12-55, 12-56, 12-57,
12-58, 12-59, 12-60, 12-61, 12-62, 12-63, 12-64, 12-65, 12-66, 12-67, 12-68,
12-69, 12-70, 12-71, 12-72, 12-73, 12-74, 12-75, 12-76, 12-77, 12-78, 12-79,
12-80, 12-81, 12-82, 12-83, 12-84, 12-85, 12-86, 12-87, 12-88, 12-89, 12-90,
12-91, 12-92, 12-93, 12-94, 12-95, 12-96, 12-97,

13-1, 13-2, 13-3, 13-4, 13-5, 13-6, 13-7, 13-8, 13-9, 13-10, 13-11, 13-12, 13-13,
13-14, 13-15, 13-16, 13-17, 13-18, 13-19, 13-20, 13-21, 13-22, 13-23, 13-24,
13-25, 13-26, 13-27, 13-28, 13-29, 13-30, 13-31, 13-32, 13-33, 13-34, 13-35,
13-36, 13-37, 13-38, 13-39, 13-40, 13-41, 13-42, 13-43, 13-44, 13-45, 13-46,
13-47, 13-48, 13-49, 13-50, 13-51, 13-52, 13-53, 13-54, 13-55, 13-56, 13-57,
13-58, 13-59, 13-60, 13-61, 13-62, 13-63, 13-64, 13-65, 13-66, 13-67, 13-68,
13-69, 13-70, 13-71, 13-72, 13-73, 13-74, 13-75, 13-76, 13-77, 13-78, 13-79,
13-80, 13-81, 13-82, 13-83, 13-84, 13-85, 13-86, 13-87, 13-88, 13-89, 13-90,
13-91, 13-92, 13-93, 13-94, 13-95, 13-96, 13-97,

14-1, 14-2, 14-3, 14-4, 14-5, 14-6, 14-7, 14-8, 14-9, 14-10, 14-11, 14-12, 14-13,
14-14, 14-15, 14-16, 14-17, 14-18, 14-19, 14-20, 14-21, 14-22, 14-23, 14-24,
14-25, 14-26, 14-27, 14-28, 14-29, 14-30, 14-31, 14-32, 14-33, 14-34, 14-35,

14-36, 14-37, 14-38, 14-39, 14-40, 14-41, 14-42, 14-43, 14-44, 14-45, 14-46,
14-47, 14-48, 14-49, 14-50, 14-51, 14-52, 14-53, 14-54, 14-55, 14-56, 14-57,
14-58, 14-59, 14-60, 14-61, 14-62, 14-63, 14-64, 14-65, 14-66, 14-67, 14-68,
14-69, 14-70, 14-71, 14-72, 14-73, 14-74, 14-75, 14-76, 14-77, 14-78, 14-79,
14-80, 14-81, 14-82, 14-83, 14-84, 14-85, 14-86, 14-87, 14-88, 14-89, 14-90,
14-91, 14-92, 14-93, 14-94, 14-95, 14-96, 14-97,

15-1, 15-2, 15-3, 15-4, 15-5, 15-6, 15-7, 15-8, 15-9, 15-10, 15-11, 15-12, 15-13,
15-14, 15-15, 15-16, 15-17, 15-18, 15-19, 15-20, 15-21, 15-22, 15-23, 15-24,
15-25, 15-26, 15-27, 15-28, 15-29, 15-30, 15-31, 15-32, 15-33, 15-34, 15-35,
15-36, 15-37, 15-38, 15-39, 15-40, 15-41, 15-42, 15-43, 15-44, 15-45, 15-46,
15-47, 15-48, 15-49, 15-50, 15-51, 15-52, 15-53, 15-54, 15-55, 15-56, 15-57,
15-58, 15-59, 15-60, 15-61, 15-62, 15-63, 15-64, 15-65, 15-66, 15-67, 15-68,
15-69, 15-70, 15-71, 15-72, 15-73, 15-74, 15-75, 15-76, 15-77, 15-78, 15-79,
15-80, 15-81, 15-82, 15-83, 15-84, 15-85, 15-86, 15-87, 15-88, 15-89, 15-90,
15-91, 15-92, 15-93, 15-94, 15-95, 15-96, 15-97,

16-1, 16-2, 16-3, 16-4, 16-5, 16-6, 16-7, 16-8, 16-9, 16-10, 16-11, 16-12, 16-13,
16-14, 16-15, 16-16, 16-17, 16-18, 16-19, 16-20, 16-21, 16-22, 16-23, 16-24,
16-25, 16-26, 16-27, 16-28, 16-29, 16-30, 16-31, 16-32, 16-33, 16-34, 16-35,
16-36, 16-37, 16-38, 16-39, 16-40, 16-41, 16-42, 16-43, 16-44, 16-45, 16-46,
16-47, 16-48, 16-49, 16-50, 16-51, 16-52, 16-53, 16-54, 16-55, 16-56, 16-57,
16-58, 16-59, 16-60, 16-61, 16-62, 16-63, 16-64, 16-65, 16-66, 16-67, 16-68,
16-69, 16-70, 16-71, 16-72, 16-73, 16-74, 16-75, 16-76, 16-77, 16-78, 16-79,
16-80, 16-81, 16-82, 16-83, 16-84, 16-85, 16-86, 16-87, 16-88, 16-89, 16-90,
16-91, 16-92, 16-93, 16-94, 16-95, 16-96, 16-97,

17-1, 17-2, 17-3, 17-4, 17-5, 17-6, 17-7, 17-8, 17-9, 17-10, 17-11, 17-12, 17-13,
17-14, 17-15, 17-16, 17-17, 17-18, 17-19, 17-20, 17-21, 17-22, 17-23, 17-24,
17-25, 17-26, 17-27, 17-28, 17-29, 17-30, 17-31, 17-32, 17-33, 17-34, 17-35,
17-36, 17-37, 17-38, 17-39, 17-40, 17-41, 17-42, 17-43, 17-44, 17-45, 17-46,
17-47, 17-48, 17-49, 17-50, 17-51, 17-52, 17-53, 17-54, 17-55, 17-56, 17-57,

17-58, 17-59, 17-60, 17-61, 17-62, 17-63, 17-64, 17-65, 17-66, 17-67, 17-68,
17-69, 17-70, 17-71, 17-72, 17-73, 17-74, 17-75, 17-76, 17-77, 17-78, 17-79,
17-80, 17-81, 17-82, 17-83, 17-84, 17-85, 17-86, 17-87, 17-88, 17-89, 17-90,
17-91, 17-92, 17-93, 17-94, 17-95, 17-96, 17-97,

18-1, 18-2, 18-3, 18-4, 18-5, 18-6, 18-7, 18-8, 18-9, 18-10, 18-11, 18-12, 18-13,
18-14, 18-15, 18-16, 18-17, 18-18, 18-19, 18-20, 18-21, 18-22, 18-23, 18-24,
18-25, 18-26, 18-27, 18-28, 18-29, 18-30, 18-31, 18-32, 18-33, 18-34, 18-35,
18-36, 18-37, 18-38, 18-39, 18-40, 18-41, 18-42, 18-43, 18-44, 18-45, 18-46,
18-47, 18-48, 18-49, 18-50, 18-51, 18-52, 18-53, 18-54, 18-55, 18-56, 18-57,
18-58, 18-59, 18-60, 18-61, 18-62, 18-63, 18-64, 18-65, 18-66, 18-67, 18-68,
18-69, 18-70, 18-71, 18-72, 18-73, 18-74, 18-75, 18-76, 18-77, 18-78, 18-79,
18-80, 18-81, 18-82, 18-83, 18-84, 18-85, 18-86, 18-87, 18-88, 18-89, 18-90,
18-91, 18-92, 18-93, 18-94, 18-95, 18-96, 18-97,

19-1, 19-2, 19-3, 19-4, 19-5, 19-6, 19-7, 19-8, 19-9, 19-10, 19-11, 19-12, 19-13,
19-14, 19-15, 19-16, 19-17, 19-18, 19-19, 19-20, 19-21, 19-22, 19-23, 19-24,
19-25, 19-26, 19-27, 19-28, 19-29, 19-30, 19-31, 19-32, 19-33, 19-34, 19-35,
19-36, 19-37, 19-38, 19-39, 19-40, 19-41, 19-42, 19-43, 19-44, 19-45, 19-46,
19-47, 19-48, 19-49, 19-50, 19-51, 19-52, 19-53, 19-54, 19-55, 19-56, 19-57,
19-58, 19-59, 19-60, 19-61, 19-62, 19-63, 19-64, 19-65, 19-66, 19-67, 19-68,
19-69, 19-70, 19-71, 19-72, 19-73, 19-74, 19-75, 19-76, 19-77, 19-78, 19-79,
19-80, 19-81, 19-82, 19-83, 19-84, 19-85, 19-86, 19-87, 19-88, 19-89, 19-90,
19-91, 19-92, 19-93, 19-94, 19-95, 19-96, 19-97,

20-1, 20-2, 20-3, 20-4, 20-5, 20-6, 20-7, 20-8, 20-9, 20-10, 20-11, 20-12, 20-13,
20-14, 20-15, 20-16, 20-17, 20-18, 20-19, 20-20, 20-21, 20-22, 20-23, 20-24,
20-25, 20-26, 20-27, 20-28, 20-29, 20-30, 20-31, 20-32, 20-33, 20-34, 20-35,
20-36, 20-37, 20-38, 20-39, 20-40, 20-41, 20-42, 20-43, 20-44, 20-45, 20-46,
20-47, 20-48, 20-49, 20-50, 20-51, 20-52, 20-53, 20-54, 20-55, 20-56, 20-57,
20-58, 20-59, 20-60, 20-61, 20-62, 20-63, 20-64, 20-65, 20-66, 20-67, 20-68,
20-69, 20-70, 20-71, 20-72, 20-73, 20-74, 20-75, 20-76, 20-77, 20-78, 20-79,

20-80, 20-81, 20-82, 20-83, 20-84, 20-85, 20-86, 20-87, 20-88, 20-89, 20-90,
20-91, 20-92, 20-93, 20-94, 20-95, 20-96, 20-97,

21-1, 21-2, 21-3, 21-4, 21-5, 21-6, 21-7, 21-8, 21-9, 21-10, 21-11, 21-12, 21-13,
21-14, 21-15, 21-16, 21-17, 21-18, 21-19, 21-20, 21-21, 21-22, 21-23, 21-24,
21-25, 21-26, 21-27, 21-28, 21-29, 21-30, 21-31, 21-32, 21-33, 21-34, 21-35,
21-36, 21-37, 21-38, 21-39, 21-40, 21-41, 21-42, 21-43, 21-44, 21-45, 21-46,
21-47, 21-48, 21-49, 21-50, 21-51, 21-52, 21-53, 21-54, 21-55, 21-56, 21-57,
21-58, 21-59, 21-60, 21-61, 21-62, 21-63, 21-64, 21-65, 21-66, 21-67, 21-68,
21-69, 21-70, 21-71, 21-72, 21-73, 21-74, 21-75, 21-76, 21-77, 21-78, 21-79,
21-80, 21-81, 21-82, 21-83, 21-84, 21-85, 21-86, 21-87, 21-88, 21-89, 21-90,
21-91, 21-92, 21-93, 21-94, 21-95, 21-96, 21-97,

22-1, 22-2, 22-3, 22-4, 22-5, 22-6, 22-7, 22-8, 22-9, 22-10, 22-11, 22-12, 22-13,
22-14, 22-15, 22-16, 22-17, 22-18, 22-19, 22-20, 22-21, 22-22, 22-23, 22-24,
22-25, 22-26, 22-27, 22-28, 22-29, 22-30, 22-31, 22-32, 22-33, 22-34, 22-35,
22-36, 22-37, 22-38, 22-39, 22-40, 22-41, 22-42, 22-43, 22-44, 22-45, 22-46,
22-47, 22-48, 22-49, 22-50, 22-51, 22-52, 22-53, 22-54, 22-55, 22-56, 22-57,
22-58, 22-59, 22-60, 22-61, 22-62, 22-63, 22-64, 22-65, 22-66, 22-67, 22-68,
22-69, 22-70, 22-71, 22-72, 22-73, 22-74, 22-75, 22-76, 22-77, 22-78, 22-79,
22-80, 22-81, 22-82, 22-83, 22-84, 22-85, 22-86, 22-87, 22-88, 22-89, 22-90,
22-91, 22-92, 22-93, 22-94, 22-95, 22-96, 22-97,

23-1, 23-2, 23-3, 23-4, 23-5, 23-6, 23-7, 23-8, 23-9, 23-10, 23-11, 23-12, 23-13,
23-14, 23-15, 23-16, 23-17, 23-18, 23-19, 23-20, 23-21, 23-22, 23-23, 23-24,
23-25, 23-26, 23-27, 23-28, 23-29, 23-30, 23-31, 23-32, 23-33, 23-34, 23-35,
23-36, 23-37, 23-38, 23-39, 23-40, 23-41, 23-42, 23-43, 23-44, 23-45, 23-46,
23-47, 23-48, 23-49, 23-50, 23-51, 23-52, 23-53, 23-54, 23-55, 23-56, 23-57,
23-58, 23-59, 23-60, 23-61, 23-62, 23-63, 23-64, 23-65, 23-66, 23-67, 23-68,
23-69, 23-70, 23-71, 23-72, 23-73, 23-74, 23-75, 23-76, 23-77, 23-78, 23-79,
23-80, 23-81, 23-82, 23-83, 23-84, 23-85, 23-86, 23-87, 23-88, 23-89, 23-90,
23-91, 23-92, 23-93, 23-94, 23-95, 23-96, 23-97,

24-1, 24-2, 24-3, 24-4, 24-5, 24-6, 24-7, 24-8, 24-9, 24-10, 24-11, 24-12, 24-13,
 24-14, 24-15, 24-16, 24-17, 24-18, 24-19, 24-20, 24-21, 24-22, 24-23, 24-24,
 24-25, 24-26, 24-27, 24-28, 24-29, 24-30, 24-31, 24-32, 24-33, 24-34, 24-35,
 24-36, 24-37, 24-38, 24-39, 24-40, 24-41, 24-42, 24-43, 24-44, 24-45, 24-46,
 24-47, 24-48, 24-49, 24-50, 24-51, 24-52, 24-53, 24-54, 24-55, 24-56, 24-57,
 24-58, 24-59, 24-60, 24-61, 24-62, 24-63, 24-64, 24-65, 24-66, 24-67, 24-68,
 24-69, 24-70, 24-71, 24-72, 24-73, 24-74, 24-75, 24-76, 24-77, 24-78, 24-79,
 24-80, 24-81, 24-82, 24-83, 24-84, 24-85, 24-86, 24-87, 24-88, 24-89, 24-90,
 24-91, 24-92, 24-93, 24-94, 24-95, 24-96, 24-97,

25-1, 25-2, 25-3, 25-4, 25-5, 25-6, 25-7, 25-8, 25-9, 25-10, 25-11, 25-12, 25-13,
 25-14, 25-15, 25-16, 25-17, 25-18, 25-19, 25-20, 25-21, 25-22, 25-23, 25-24,
 25-25, 25-26, 25-27, 25-28, 25-29, 25-30, 25-31, 25-32, 25-33, 25-34, 25-35,
 25-36, 25-37, 25-38, 25-39, 25-40, 25-41, 25-42, 25-43, 25-44, 25-45, 25-46,
 25-47, 25-48, 25-49, 25-50, 25-51, 25-52, 25-53, 25-54, 25-55, 25-56, 25-57,
 25-58, 25-59, 25-60, 25-61, 25-62, 25-63, 25-64, 25-65, 25-66, 25-67, 25-68,
 25-69, 25-70, 25-71, 25-72, 25-73, 25-74, 25-75, 25-76, 25-77, 25-78, 25-79,
 25-80, 25-81, 25-82, 25-83, 25-84, 25-85, 25-86, 25-87, 25-88, 25-89, 25-90,
 25-91, 25-92, 25-93, 25-94, 25-95, 25-96, 25-97,

26-1, 26-2, 26-3, 26-4, 26-5, 26-6, 26-7, 26-8, 26-9, 26-10, 26-11, 26-12, 26-13,
 26-14, 26-15, 26-16, 26-17, 26-18, 26-19, 26-20, 26-21, 26-22, 26-23, 26-24,
 26-25, 26-26, 26-27, 26-28, 26-29, 26-30, 26-31, 26-32, 26-33, 26-34, 26-35,
 26-36, 26-37, 26-38, 26-39, 26-40, 26-41, 26-42, 26-43, 26-44, 26-45, 26-46,
 26-47, 26-48, 26-49, 26-50, 26-51, 26-52, 26-53, 26-54, 26-55, 26-56, 26-57,
 26-58, 26-59, 26-60, 26-61, 26-62, 26-63, 26-64, 26-65, 26-66, 26-67, 26-68,
 26-69, 26-70, 26-71, 26-72, 26-73, 26-74, 26-75, 26-76, 26-77, 26-78, 26-79,
 26-80, 26-81, 26-82, 26-83, 26-84, 26-85, 26-86, 26-87, 26-88, 26-89, 26-90,
 26-91, 26-92, 26-93, 26-94, 26-95, 26-96, 26-97,

27-1, 27-2, 27-3, 27-4, 27-5, 27-6, 27-7, 27-8, 27-9, 27-10, 27-11, 27-12, 27-13,
 27-14, 27-15, 27-16, 27-17, 27-18, 27-19, 27-20, 27-21, 27-22, 27-23, 27-24,

27-25, 27-26, 27-27, 27-28, 27-29, 27-30, 27-31, 27-32, 27-33, 27-34, 27-35,
27-36, 27-37, 27-38, 27-39, 27-40, 27-41, 27-42, 27-43, 27-44, 27-45, 27-46,
27-47, 27-48, 27-49, 27-50, 27-51, 27-52, 27-53, 27-54, 27-55, 27-56, 27-57,
27-58, 27-59, 27-60, 27-61, 27-62, 27-63, 27-64, 27-65, 27-66, 27-67, 27-68,
27-69, 27-70, 27-71, 27-72, 27-73, 27-74, 27-75, 27-76, 27-77, 27-78, 27-79,
27-80, 27-81, 27-82, 27-83, 27-84, 27-85, 27-86, 27-87, 27-88, 27-89, 27-90,
27-91, 27-92, 27-93, 27-94, 27-95, 27-96, 27-97,

28-1, 28-2, 28-3, 28-4, 28-5, 28-6, 28-7, 28-8, 28-9, 28-10, 28-11, 28-12, 28-13,
28-14, 28-15, 28-16, 28-17, 28-18, 28-19, 28-20, 28-21, 28-22, 28-23, 28-24,
28-25, 28-26, 28-27, 28-28, 28-29, 28-30, 28-31, 28-32, 28-33, 28-34, 28-35,
28-36, 28-37, 28-38, 28-39, 28-40, 28-41, 28-42, 28-43, 28-44, 28-45, 28-46,
28-47, 28-48, 28-49, 28-50, 28-51, 28-52, 28-53, 28-54, 28-55, 28-56, 28-57,
28-58, 28-59, 28-60, 28-61, 28-62, 28-63, 28-64, 28-65, 28-66, 28-67, 28-68,
28-69, 28-70, 28-71, 28-72, 28-73, 28-74, 28-75, 28-76, 28-77, 28-78, 28-79,
28-80, 28-81, 28-82, 28-83, 28-84, 28-85, 28-86, 28-87, 28-88, 28-89, 28-90,
28-91, 28-92, 28-93, 28-94, 28-95, 28-96, 28-97,

29-1, 29-2, 29-3, 29-4, 29-5, 29-6, 29-7, 29-8, 29-9, 29-10, 29-11, 29-12, 29-13,
29-14, 29-15, 29-16, 29-17, 29-18, 29-19, 29-20, 29-21, 29-22, 29-23, 29-24,
29-25, 29-26, 29-27, 29-28, 29-29, 29-30, 29-31, 29-32, 29-33, 29-34, 29-35,
29-36, 29-37, 29-38, 29-39, 29-40, 29-41, 29-42, 29-43, 29-44, 29-45, 29-46,
29-47, 29-48, 29-49, 29-50, 29-51, 29-52, 29-53, 29-54, 29-55, 29-56, 29-57,
29-58, 29-59, 29-60, 29-61, 29-62, 29-63, 29-64, 29-65, 29-66, 29-67, 29-68,
29-69, 29-70, 29-71, 29-72, 29-73, 29-74, 29-75, 29-76, 29-77, 29-78, 29-79,
29-80, 29-81, 29-82, 29-83, 29-84, 29-85, 29-86, 29-87, 29-88, 29-89, 29-90,
29-91, 29-92, 29-93, 29-94, 29-95, 29-96, 29-97,

30-1, 30-2, 30-3, 30-4, 30-5, 30-6, 30-7, 30-8, 30-9, 30-10, 30-11, 30-12, 30-13,
30-14, 30-15, 30-16, 30-17, 30-18, 30-19, 30-20, 30-21, 30-22, 30-23, 30-24,
30-25, 30-26, 30-27, 30-28, 30-29, 30-30, 30-31, 30-32, 30-33, 30-34, 30-35,
30-36, 30-37, 30-38, 30-39, 30-40, 30-41, 30-42, 30-43, 30-44, 30-45, 30-46,

30-47, 30-48, 30-49, 30-50, 30-51, 30-52, 30-53, 30-54, 30-55, 30-56, 30-57,
30-58, 30-59, 30-60, 30-61, 30-62, 30-63, 30-64, 30-65, 30-66, 30-67, 30-68,
30-69, 30-70, 30-71, 30-72, 30-73, 30-74, 30-75, 30-76, 30-77, 30-78, 30-79,
30-80, 30-81, 30-82, 30-83, 30-84, 30-85, 30-86, 30-87, 30-88, 30-89, 30-90,
30-91, 30-92, 30-93, 30-94, 30-95, 30-96, 30-97,

31-1, 31-2, 31-3, 31-4, 31-5, 31-6, 31-7, 31-8, 31-9, 31-10, 31-11, 31-12, 31-13,
31-14, 31-15, 31-16, 31-17, 31-18, 31-19, 31-20, 31-21, 31-22, 31-23, 31-24,
31-25, 31-26, 31-27, 31-28, 31-29, 31-30, 31-31, 31-32, 31-33, 31-34, 31-35,
31-36, 31-37, 31-38, 31-39, 31-40, 31-41, 31-42, 31-43, 31-44, 31-45, 31-46,
31-47, 31-48, 31-49, 31-50, 31-51, 31-52, 31-53, 31-54, 31-55, 31-56, 31-57,
31-58, 31-59, 31-60, 31-61, 31-62, 31-63, 31-64, 31-65, 31-66, 31-67, 31-68,
31-69, 31-70, 31-71, 31-72, 31-73, 31-74, 31-75, 31-76, 31-77, 31-78, 31-79,
31-80, 31-81, 31-82, 31-83, 31-84, 31-85, 31-86, 31-87, 31-88, 31-89, 31-90,
31-91, 31-92, 31-93, 31-94, 31-95, 31-96, 31-97,

32-1, 32-2, 32-3, 32-4, 32-5, 32-6, 32-7, 32-8, 32-9, 32-10, 32-11, 32-12, 32-13,
32-14, 32-15, 32-16, 32-17, 32-18, 32-19, 32-20, 32-21, 32-22, 32-23, 32-24,
32-25, 32-26, 32-27, 32-28, 32-29, 32-30, 32-31, 32-32, 32-33, 32-34, 32-35,
32-36, 32-37, 32-38, 32-39, 32-40, 32-41, 32-42, 32-43, 32-44, 32-45, 32-46,
32-47, 32-48, 32-49, 32-50, 32-51, 32-52, 32-53, 32-54, 32-55, 32-56, 32-57,
32-58, 32-59, 32-60, 32-61, 32-62, 32-63, 32-64, 32-65, 32-66, 32-67, 32-68,
32-69, 32-70, 32-71, 32-72, 32-73, 32-74, 32-75, 32-76, 32-77, 32-78, 32-79,
32-80, 32-81, 32-82, 32-83, 32-84, 32-85, 32-86, 32-87, 32-88, 32-89, 32-90,
32-91, 32-92, 32-93, 32-94, 32-95, 32-96, 32-97,

33-1, 33-2, 33-3, 33-4, 33-5, 33-6, 33-7, 33-8, 33-9, 33-10, 33-11, 33-12, 33-13,
33-14, 33-15, 33-16, 33-17, 33-18, 33-19, 33-20, 33-21, 33-22, 33-23, 33-24,
33-25, 33-26, 33-27, 33-28, 33-29, 33-30, 33-31, 33-32, 33-33, 33-34, 33-35,
33-36, 33-37, 33-38, 33-39, 33-40, 33-41, 33-42, 33-43, 33-44, 33-45, 33-46,
33-47, 33-48, 33-49, 33-50, 33-51, 33-52, 33-53, 33-54, 33-55, 33-56, 33-57,
33-58, 33-59, 33-60, 33-61, 33-62, 33-63, 33-64, 33-65, 33-66, 33-67, 33-68,

33-69, 33-70, 33-71, 33-72, 33-73, 33-74, 33-75, 33-76, 33-77, 33-78, 33-79,
33-80, 33-81, 33-82, 33-83, 33-84, 33-85, 33-86, 33-87, 33-88, 33-89, 33-90,
33-91, 33-92, 33-93, 33-94, 33-95, 33-96, 33-97,

34-1, 34-2, 34-3, 34-4, 34-5, 34-6, 34-7, 34-8, 34-9, 34-10, 34-11, 34-12, 34-13,
34-14, 34-15, 34-16, 34-17, 34-18, 34-19, 34-20, 34-21, 34-22, 34-23, 34-24,
34-25, 34-26, 34-27, 34-28, 34-29, 34-30, 34-31, 34-32, 34-33, 34-34, 34-35,
34-36, 34-37, 34-38, 34-39, 34-40, 34-41, 34-42, 34-43, 34-44, 34-45, 34-46,
34-47, 34-48, 34-49, 34-50, 34-51, 34-52, 34-53, 34-54, 34-55, 34-56, 34-57,
34-58, 34-59, 34-60, 34-61, 34-62, 34-63, 34-64, 34-65, 34-66, 34-67, 34-68,
34-69, 34-70, 34-71, 34-72, 34-73, 34-74, 34-75, 34-76, 34-77, 34-78, 34-79,
34-80, 34-81, 34-82, 34-83, 34-84, 34-85, 34-86, 34-87, 34-88, 34-89, 34-90,
34-91, 34-92, 34-93, 34-94, 34-95, 34-96, 34-97,

35-1, 35-2, 35-3, 35-4, 35-5, 35-6, 35-7, 35-8, 35-9, 35-10, 35-11, 35-12, 35-13,
35-14, 35-15, 35-16, 35-17, 35-18, 35-19, 35-20, 35-21, 35-22, 35-23, 35-24,
35-25, 35-26, 35-27, 35-28, 35-29, 35-30, 35-31, 35-32, 35-33, 35-34, 35-35,
35-36, 35-37, 35-38, 35-39, 35-40, 35-41, 35-42, 35-43, 35-44, 35-45, 35-46,
35-47, 35-48, 35-49, 35-50, 35-51, 35-52, 35-53, 35-54, 35-55, 35-56, 35-57,
35-58, 35-59, 35-60, 35-61, 35-62, 35-63, 35-64, 35-65, 35-66, 35-67, 35-68,
35-69, 35-70, 35-71, 35-72, 35-73, 35-74, 35-75, 35-76, 35-77, 35-78, 35-79,
35-80, 35-81, 35-82, 35-83, 35-84, 35-85, 35-86, 35-87, 35-88, 35-89, 35-90,
35-91, 35-92, 35-93, 35-94, 35-95, 35-96, 35-97,

36-1, 36-2, 36-3, 36-4, 36-5, 36-6, 36-7, 36-8, 36-9, 36-10, 36-11, 36-12, 36-13,
36-14, 36-15, 36-16, 36-17, 36-18, 36-19, 36-20, 36-21, 36-22, 36-23, 36-24,
36-25, 36-26, 36-27, 36-28, 36-29, 36-30, 36-31, 36-32, 36-33, 36-34, 36-35,
36-36, 36-37, 36-38, 36-39, 36-40, 36-41, 36-42, 36-43, 36-44, 36-45, 36-46,
36-47, 36-48, 36-49, 36-50, 36-51, 36-52, 36-53, 36-54, 36-55, 36-56, 36-57,
36-58, 36-59, 36-60, 36-61, 36-62, 36-63, 36-64, 36-65, 36-66, 36-67, 36-68,
36-69, 36-70, 36-71, 36-72, 36-73, 36-74, 36-75, 36-76, 36-77, 36-78, 36-79,
36-80, 36-81, 36-82, 36-83, 36-84, 36-85, 36-86, 36-87, 36-88, 36-89, 36-90,

36-91, 36-92, 36-93, 36-94, 36-95, 36-96, 36-97,

37-1, 37-2, 37-3, 37-4, 37-5, 37-6, 37-7, 37-8, 37-9, 37-10, 37-11, 37-12, 37-13,
37-14, 37-15, 37-16, 37-17, 37-18, 37-19, 37-20, 37-21, 37-22, 37-23, 37-24,
37-25, 37-26, 37-27, 37-28, 37-29, 37-30, 37-31, 37-32, 37-33, 37-34, 37-35,
37-36, 37-37, 37-38, 37-39, 37-40, 37-41, 37-42, 37-43, 37-44, 37-45, 37-46,
37-47, 37-48, 37-49, 37-50, 37-51, 37-52, 37-53, 37-54, 37-55, 37-56, 37-57,
37-58, 37-59, 37-60, 37-61, 37-62, 37-63, 37-64, 37-65, 37-66, 37-67, 37-68,
37-69, 37-70, 37-71, 37-72, 37-73, 37-74, 37-75, 37-76, 37-77, 37-78, 37-79,
37-80, 37-81, 37-82, 37-83, 37-84, 37-85, 37-86, 37-87, 37-88, 37-89, 37-90,
37-91, 37-92, 37-93, 37-94, 37-95, 37-96, 37-97,

38-1, 38-2, 38-3, 38-4, 38-5, 38-6, 38-7, 38-8, 38-9, 38-10, 38-11, 38-12, 38-13,
38-14, 38-15, 38-16, 38-17, 38-18, 38-19, 38-20, 38-21, 38-22, 38-23, 38-24,
38-25, 38-26, 38-27, 38-28, 38-29, 38-30, 38-31, 38-32, 38-33, 38-34, 38-35,
38-36, 38-37, 38-38, 38-39, 38-40, 38-41, 38-42, 38-43, 38-44, 38-45, 38-46,
38-47, 38-48, 38-49, 38-50, 38-51, 38-52, 38-53, 38-54, 38-55, 38-56, 38-57,
38-58, 38-59, 38-60, 38-61, 38-62, 38-63, 38-64, 38-65, 38-66, 38-67, 38-68,
38-69, 38-70, 38-71, 38-72, 38-73, 38-74, 38-75, 38-76, 38-77, 38-78, 38-79,
38-80, 38-81, 38-82, 38-83, 38-84, 38-85, 38-86, 38-87, 38-88, 38-89, 38-90,
38-91, 38-92, 38-93, 38-94, 38-95, 38-96, 38-97,

39-1, 39-2, 39-3, 39-4, 39-5, 39-6, 39-7, 39-8, 39-9, 39-10, 39-11, 39-12, 39-13,
39-14, 39-15, 39-16, 39-17, 39-18, 39-19, 39-20, 39-21, 39-22, 39-23, 39-24,
39-25, 39-26, 39-27, 39-28, 39-29, 39-30, 39-31, 39-32, 39-33, 39-34, 39-35,
39-36, 39-37, 39-38, 39-39, 39-40, 39-41, 39-42, 39-43, 39-44, 39-45, 39-46,
39-47, 39-48, 39-49, 39-50, 39-51, 39-52, 39-53, 39-54, 39-55, 39-56, 39-57,
39-58, 39-59, 39-60, 39-61, 39-62, 39-63, 39-64, 39-65, 39-66, 39-67, 39-68,
39-69, 39-70, 39-71, 39-72, 39-73, 39-74, 39-75, 39-76, 39-77, 39-78, 39-79,
39-80, 39-81, 39-82, 39-83, 39-84, 39-85, 39-86, 39-87, 39-88, 39-89, 39-90,
39-91, 39-92, 39-93, 39-94, 39-95, 39-96, 39-97,

40-1, 40-2, 40-3, 40-4, 40-5, 40-6, 40-7, 40-8, 40-9, 40-10, 40-11, 40-12, 40-13,
40-14, 40-15, 40-16, 40-17, 40-18, 40-19, 40-20, 40-21, 40-22, 40-23, 40-24,
40-25, 40-26, 40-27, 40-28, 40-29, 40-30, 40-31, 40-32, 40-33, 40-34, 40-35,
40-36, 40-37, 40-38, 40-39, 40-40, 40-41, 40-42, 40-43, 40-44, 40-45, 40-46,
40-47, 40-48, 40-49, 40-50, 40-51, 40-52, 40-53, 40-54, 40-55, 40-56, 40-57,
40-58, 40-59, 40-60, 40-61, 40-62, 40-63, 40-64, 40-65, 40-66, 40-67, 40-68,
40-69, 40-70, 40-71, 40-72, 40-73, 40-74, 40-75, 40-76, 40-77, 40-78, 40-79,
40-80, 40-81, 40-82, 40-83, 40-84, 40-85, 40-86, 40-87, 40-88, 40-89, 40-90,
40-91, 40-92, 40-93, 40-94, 40-95, 40-96, 40-97,

41-1, 41-2, 41-3, 41-4, 41-5, 41-6, 41-7, 41-8, 41-9, 41-10, 41-11, 41-12, 41-13,
41-14, 41-15, 41-16, 41-17, 41-18, 41-19, 41-20, 41-21, 41-22, 41-23, 41-24,
41-25, 41-26, 41-27, 41-28, 41-29, 41-30, 41-31, 41-32, 41-33, 41-34, 41-35,
41-36, 41-37, 41-38, 41-39, 41-40, 41-41, 41-42, 41-43, 41-44, 41-45, 41-46,
41-47, 41-48, 41-49, 41-50, 41-51, 41-52, 41-53, 41-54, 41-55, 41-56, 41-57,
41-58, 41-59, 41-60, 41-61, 41-62, 41-63, 41-64, 41-65, 41-66, 41-67, 41-68,
41-69, 41-70, 41-71, 41-72, 41-73, 41-74, 41-75, 41-76, 41-77, 41-78, 41-79,
41-80, 41-81, 41-82, 41-83, 41-84, 41-85, 41-86, 41-87, 41-88, 41-89, 41-90,
41-91, 41-92, 41-93, 41-94, 41-95, 41-96, 41-97,

42-1, 42-2, 42-3, 42-4, 42-5, 42-6, 42-7, 42-8, 42-9, 42-10, 42-11, 42-12, 42-13,
42-14, 42-15, 42-16, 42-17, 42-18, 42-19, 42-20, 42-21, 42-22, 42-23, 42-24,
42-25, 42-26, 42-27, 42-28, 42-29, 42-30, 42-31, 42-32, 42-33, 42-34, 42-35,
42-36, 42-37, 42-38, 42-39, 42-40, 42-41, 42-42, 42-43, 42-44, 42-45, 42-46,
42-47, 42-48, 42-49, 42-50, 42-51, 42-52, 42-53, 42-54, 42-55, 42-56, 42-57,
42-58, 42-59, 42-60, 42-61, 42-62, 42-63, 42-64, 42-65, 42-66, 42-67, 42-68,
42-69, 42-70, 42-71, 42-72, 42-73, 42-74, 42-75, 42-76, 42-77, 42-78, 42-79,
42-80, 42-81, 42-82, 42-83, 42-84, 42-85, 42-86, 42-87, 42-88, 42-89, 42-90,
42-91, 42-92, 42-93, 42-94, 42-95, 42-96, 42-97,

43-1, 43-2, 43-3, 43-4, 43-5, 43-6, 43-7, 43-8, 43-9, 43-10, 43-11, 43-12, 43-13,
43-14, 43-15, 43-16, 43-17, 43-18, 43-19, 43-20, 43-21, 43-22, 43-23, 43-24,

43-25, 43-26, 43-27, 43-28, 43-29, 43-30, 43-31, 43-32, 43-33, 43-34, 43-35,
43-36, 43-37, 43-38, 43-39, 43-40, 43-41, 43-42, 43-43, 43-44, 43-45, 43-46,
43-47, 43-48, 43-49, 43-50, 43-51, 43-52, 43-53, 43-54, 43-55, 43-56, 43-57,
43-58, 43-59, 43-60, 43-61, 43-62, 43-63, 43-64, 43-65, 43-66, 43-67, 43-68,
43-69, 43-70, 43-71, 43-72, 43-73, 43-74, 43-75, 43-76, 43-77, 43-78, 43-79,
43-80, 43-81, 43-82, 43-83, 43-84, 43-85, 43-86, 43-87, 43-88, 43-89, 43-90,
43-91, 43-92, 43-93, 43-94, 43-95, 43-96, 43-97,

44-1, 44-2, 44-3, 44-4, 44-5, 44-6, 44-7, 44-8, 44-9, 44-10, 44-11, 44-12, 44-13,
44-14, 44-15, 44-16, 44-17, 44-18, 44-19, 44-20, 44-21, 44-22, 44-23, 44-24,
44-25, 44-26, 44-27, 44-28, 44-29, 44-30, 44-31, 44-32, 44-33, 44-34, 44-35,
44-36, 44-37, 44-38, 44-39, 44-40, 44-41, 44-42, 44-43, 44-44, 44-45, 44-46,
44-47, 44-48, 44-49, 44-50, 44-51, 44-52, 44-53, 44-54, 44-55, 44-56, 44-57,
44-58, 44-59, 44-60, 44-61, 44-62, 44-63, 44-64, 44-65, 44-66, 44-67, 44-68,
44-69, 44-70, 44-71, 44-72, 44-73, 44-74, 44-75, 44-76, 44-77, 44-78, 44-79,
44-80, 44-81, 44-82, 44-83, 44-84, 44-85, 44-86, 44-87, 44-88, 44-89, 44-90,
44-91, 44-92, 44-93, 44-94, 44-95, 44-96, 44-97,

45-1, 45-2, 45-3, 45-4, 45-5, 45-6, 45-7, 45-8, 45-9, 45-10, 45-11, 45-12, 45-13,
45-14, 45-15, 45-16, 45-17, 45-18, 45-19, 45-20, 45-21, 45-22, 45-23, 45-24,
45-25, 45-26, 45-27, 45-28, 45-29, 45-30, 45-31, 45-32, 45-33, 45-34, 45-35,
45-36, 45-37, 45-38, 45-39, 45-40, 45-41, 45-42, 45-43, 45-44, 45-45, 45-46,
45-47, 45-48, 45-49, 45-50, 45-51, 45-52, 45-53, 45-54, 45-55, 45-56, 45-57,
45-58, 45-59, 45-60, 45-61, 45-62, 45-63, 45-64, 45-65, 45-66, 45-67, 45-68,
45-69, 45-70, 45-71, 45-72, 45-73, 45-74, 45-75, 45-76, 45-77, 45-78, 45-79,
45-80, 45-81, 45-82, 45-83, 45-84, 45-85, 45-86, 45-87, 45-88, 45-89, 45-90,
45-91, 45-92, 45-93, 45-94, 45-95, 45-96, 45-97,

46-1, 46-2, 46-3, 46-4, 46-5, 46-6, 46-7, 46-8, 46-9, 46-10, 46-11, 46-12, 46-13,
46-14, 46-15, 46-16, 46-17, 46-18, 46-19, 46-20, 46-21, 46-22, 46-23, 46-24,
46-25, 46-26, 46-27, 46-28, 46-29, 46-30, 46-31, 46-32, 46-33, 46-34, 46-35,
46-36, 46-37, 46-38, 46-39, 46-40, 46-41, 46-42, 46-43, 46-44, 46-45, 46-46,

46-47, 46-48, 46-49, 46-50, 46-51, 46-52, 46-53, 46-54, 46-55, 46-56, 46-57,
46-58, 46-59, 46-60, 46-61, 46-62, 46-63, 46-64, 46-65, 46-66, 46-67, 46-68,
46-69, 46-70, 46-71, 46-72, 46-73, 46-74, 46-75, 46-76, 46-77, 46-78, 46-79,
46-80, 46-81, 46-82, 46-83, 46-84, 46-85, 46-86, 46-87, 46-88, 46-89, 46-90,
46-91, 46-92, 46-93, 46-94, 46-95, 46-96, 46-97,

47-1, 47-2, 47-3, 47-4, 47-5, 47-6, 47-7, 47-8, 47-9, 47-10, 47-11, 47-12, 47-13,
47-14, 47-15, 47-16, 47-17, 47-18, 47-19, 47-20, 47-21, 47-22, 47-23, 47-24,
47-25, 47-26, 47-27, 47-28, 47-29, 47-30, 47-31, 47-32, 47-33, 47-34, 47-35,
47-36, 47-37, 47-38, 47-39, 47-40, 47-41, 47-42, 47-43, 47-44, 47-45, 47-46,
47-47, 47-48, 47-49, 47-50, 47-51, 47-52, 47-53, 47-54, 47-55, 47-56, 47-57,
47-58, 47-59, 47-60, 47-61, 47-62, 47-63, 47-64, 47-65, 47-66, 47-67, 47-68,
47-69, 47-70, 47-71, 47-72, 47-73, 47-74, 47-75, 47-76, 47-77, 47-78, 47-79,
47-80, 47-81, 47-82, 47-83, 47-84, 47-85, 47-86, 47-87, 47-88, 47-89, 47-90,
47-91, 47-92, 47-93, 47-94, 47-95, 47-96, 47-97,

48-1, 48-2, 48-3, 48-4, 48-5, 48-6, 48-7, 48-8, 48-9, 48-10, 48-11, 48-12, 48-13,
48-14, 48-15, 48-16, 48-17, 48-18, 48-19, 48-20, 48-21, 48-22, 48-23, 48-24,
48-25, 48-26, 48-27, 48-28, 48-29, 48-30, 48-31, 48-32, 48-33, 48-34, 48-35,
48-36, 48-37, 48-38, 48-39, 48-40, 48-41, 48-42, 48-43, 48-44, 48-45, 48-46,
48-47, 48-48, 48-49, 48-50, 48-51, 48-52, 48-53, 48-54, 48-55, 48-56, 48-57,
48-58, 48-59, 48-60, 48-61, 48-62, 48-63, 48-64, 48-65, 48-66, 48-67, 48-68,
48-69, 48-70, 48-71, 48-72, 48-73, 48-74, 48-75, 48-76, 48-77, 48-78, 48-79,
48-80, 48-81, 48-82, 48-83, 48-84, 48-85, 48-86, 48-87, 48-88, 48-89, 48-90,
48-91, 48-92, 48-93, 48-94, 48-95, 48-96, 48-97,

49-1, 49-2, 49-3, 49-4, 49-5, 49-6, 49-7, 49-8, 49-9, 49-10, 49-11, 49-12, 49-13,
49-14, 49-15, 49-16, 49-17, 49-18, 49-19, 49-20, 49-21, 49-22, 49-23, 49-24,
49-25, 49-26, 49-27, 49-28, 49-29, 49-30, 49-31, 49-32, 49-33, 49-34, 49-35,
49-36, 49-37, 49-38, 49-39, 49-40, 49-41, 49-42, 49-43, 49-44, 49-45, 49-46,
49-47, 49-48, 49-49, 49-50, 49-51, 49-52, 49-53, 49-54, 49-55, 49-56, 49-57,
49-58, 49-59, 49-60, 49-61, 49-62, 49-63, 49-64, 49-65, 49-66, 49-67, 49-68,

49-69, 49-70, 49-71, 49-72, 49-73, 49-74, 49-75, 49-76, 49-77, 49-78, 49-79,
49-80, 49-81, 49-82, 49-83, 49-84, 49-85, 49-86, 49-87, 49-88, 49-89, 49-90,
49-91, 49-92, 49-93, 49-94, 49-95, 49-96, 49-97,

50-1, 50-2, 50-3, 50-4, 50-5, 50-6, 50-7, 50-8, 50-9, 50-10, 50-11, 50-12, 50-13,
50-14, 50-15, 50-16, 50-17, 50-18, 50-19, 50-20, 50-21, 50-22, 50-23, 50-24,
50-25, 50-26, 50-27, 50-28, 50-29, 50-30, 50-31, 50-32, 50-33, 50-34, 50-35,
50-36, 50-37, 50-38, 50-39, 50-40, 50-41, 50-42, 50-43, 50-44, 50-45, 50-46,
50-47, 50-48, 50-49, 50-50, 50-51, 50-52, 50-53, 50-54, 50-55, 50-56, 50-57,
50-58, 50-59, 50-60, 50-61, 50-62, 50-63, 50-64, 50-65, 50-66, 50-67, 50-68,
50-69, 50-70, 50-71, 50-72, 50-73, 50-74, 50-75, 50-76, 50-77, 50-78, 50-79,
50-80, 50-81, 50-82, 50-83, 50-84, 50-85, 50-86, 50-87, 50-88, 50-89, 50-90,
50-91, 50-92, 50-93, 50-94, 50-95, 50-96, 50-97,

51-1, 51-2, 51-3, 51-4, 51-5, 51-6, 51-7, 51-8, 51-9, 51-10, 51-11, 51-12, 51-13,
51-14, 51-15, 51-16, 51-17, 51-18, 51-19, 51-20, 51-21, 51-22, 51-23, 51-24,
51-25, 51-26, 51-27, 51-28, 51-29, 51-30, 51-31, 51-32, 51-33, 51-34, 51-35,
51-36, 51-37, 51-38, 51-39, 51-40, 51-41, 51-42, 51-43, 51-44, 51-45, 51-46,
51-47, 51-48, 51-49, 51-50, 51-51, 51-52, 51-53, 51-54, 51-55, 51-56, 51-57,
51-58, 51-59, 51-60, 51-61, 51-62, 51-63, 51-64, 51-65, 51-66, 51-67, 51-68,
51-69, 51-70, 51-71, 51-72, 51-73, 51-74, 51-75, 51-76, 51-77, 51-78, 51-79,
51-80, 51-81, 51-82, 51-83, 51-84, 51-85, 51-86, 51-87, 51-88, 51-89, 51-90,
51-91, 51-92, 51-93, 51-94, 51-95, 51-96, 51-97,

52-1, 52-2, 52-3, 52-4, 52-5, 52-6, 52-7, 52-8, 52-9, 52-10, 52-11, 52-12, 52-13,
52-14, 52-15, 52-16, 52-17, 52-18, 52-19, 52-20, 52-21, 52-22, 52-23, 52-24,
52-25, 52-26, 52-27, 52-28, 52-29, 52-30, 52-31, 52-32, 52-33, 52-34, 52-35,
52-36, 52-37, 52-38, 52-39, 52-40, 52-41, 52-42, 52-43, 52-44, 52-45, 52-46,
52-47, 52-48, 52-49, 52-50, 52-51, 52-52, 52-53, 52-54, 52-55, 52-56, 52-57,
52-58, 52-59, 52-60, 52-61, 52-62, 52-63, 52-64, 52-65, 52-66, 52-67, 52-68,
52-69, 52-70, 52-71, 52-72, 52-73, 52-74, 52-75, 52-76, 52-77, 52-78, 52-79,
52-80, 52-81, 52-82, 52-83, 52-84, 52-85, 52-86, 52-87, 52-88, 52-89, 52-90,

52-91, 52-92, 52-93, 52-94, 52-95, 52-96, 52-97,

53-1, 53-2, 53-3, 53-4, 53-5, 53-6, 53-7, 53-8, 53-9, 53-10, 53-11, 53-12, 53-13,
53-14, 53-15, 53-16, 53-17, 53-18, 53-19, 53-20, 53-21, 53-22, 53-23, 53-24,
53-25, 53-26, 53-27, 53-28, 53-29, 53-30, 53-31, 53-32, 53-33, 53-34, 53-35,
53-36, 53-37, 53-38, 53-39, 53-40, 53-41, 53-42, 53-43, 53-44, 53-45, 53-46,
53-47, 53-48, 53-49, 53-50, 53-51, 53-52, 53-53, 53-54, 53-55, 53-56, 53-57,
53-58, 53-59, 53-60, 53-61, 53-62, 53-63, 53-64, 53-65, 53-66, 53-67, 53-68,
53-69, 53-70, 53-71, 53-72, 53-73, 53-74, 53-75, 53-76, 53-77, 53-78, 53-79,
53-80, 53-81, 53-82, 53-83, 53-84, 53-85, 53-86, 53-87, 53-88, 53-89, 53-90,
53-91, 53-92, 53-93, 53-94, 53-95, 53-96, 53-97,

54-1, 54-2, 54-3, 54-4, 54-5, 54-6, 54-7, 54-8, 54-9, 54-10, 54-11, 54-12, 54-13,
54-14, 54-15, 54-16, 54-17, 54-18, 54-19, 54-20, 54-21, 54-22, 54-23, 54-24,
54-25, 54-26, 54-27, 54-28, 54-29, 54-30, 54-31, 54-32, 54-33, 54-34, 54-35,
54-36, 54-37, 54-38, 54-39, 54-40, 54-41, 54-42, 54-43, 54-44, 54-45, 54-46,
54-47, 54-48, 54-49, 54-50, 54-51, 54-52, 54-53, 54-54, 54-55, 54-56, 54-57,
54-58, 54-59, 54-60, 54-61, 54-62, 54-63, 54-64, 54-65, 54-66, 54-67, 54-68,
54-69, 54-70, 54-71, 54-72, 54-73, 54-74, 54-75, 54-76, 54-77, 54-78, 54-79,
54-80, 54-81, 54-82, 54-83, 54-84, 54-85, 54-86, 54-87, 54-88, 54-89, 54-90,
54-91, 54-92, 54-93, 54-94, 54-95, 54-96, 54-97,

55-1, 55-2, 55-3, 55-4, 55-5, 55-6, 55-7, 55-8, 55-9, 55-10, 55-11, 55-12, 55-13,
55-14, 55-15, 55-16, 55-17, 55-18, 55-19, 55-20, 55-21, 55-22, 55-23, 55-24,
55-25, 55-26, 55-27, 55-28, 55-29, 55-30, 55-31, 55-32, 55-33, 55-34, 55-35,
55-36, 55-37, 55-38, 55-39, 55-40, 55-41, 55-42, 55-43, 55-44, 55-45, 55-46,
55-47, 55-48, 55-49, 55-50, 55-51, 55-52, 55-53, 55-54, 55-55, 55-56, 55-57,
55-58, 55-59, 55-60, 55-61, 55-62, 55-63, 55-64, 55-65, 55-66, 55-67, 55-68,
55-69, 55-70, 55-71, 55-72, 55-73, 55-74, 55-75, 55-76, 55-77, 55-78, 55-79,
55-80, 55-81, 55-82, 55-83, 55-84, 55-85, 55-86, 55-87, 55-88, 55-89, 55-90,
55-91, 55-92, 55-93, 55-94, 55-95, 55-96, 55-97,

56-1, 56-2, 56-3, 56-4, 56-5, 56-6, 56-7, 56-8, 56-9, 56-10, 56-11, 56-12, 56-13,
56-14, 56-15, 56-16, 56-17, 56-18, 56-19, 56-20, 56-21, 56-22, 56-23, 56-24,
56-25, 56-26, 56-27, 56-28, 56-29, 56-30, 56-31, 56-32, 56-33, 56-34, 56-35,
56-36, 56-37, 56-38, 56-39, 56-40, 56-41, 56-42, 56-43, 56-44, 56-45, 56-46,
56-47, 56-48, 56-49, 56-50, 56-51, 56-52, 56-53, 56-54, 56-55, 56-56, 56-57,
56-58, 56-59, 56-60, 56-61, 56-62, 56-63, 56-64, 56-65, 56-66, 56-67, 56-68,
56-69, 56-70, 56-71, 56-72, 56-73, 56-74, 56-75, 56-76, 56-77, 56-78, 56-79,
56-80, 56-81, 56-82, 56-83, 56-84, 56-85, 56-86, 56-87, 56-88, 56-89, 56-90,
56-91, 56-92, 56-93, 56-94, 56-95, 56-96, 56-97,

57-1, 57-2, 57-3, 57-4, 57-5, 57-6, 57-7, 57-8, 57-9, 57-10, 57-11, 57-12, 57-13,
57-14, 57-15, 57-16, 57-17, 57-18, 57-19, 57-20, 57-21, 57-22, 57-23, 57-24,
57-25, 57-26, 57-27, 57-28, 57-29, 57-30, 57-31, 57-32, 57-33, 57-34, 57-35,
57-36, 57-37, 57-38, 57-39, 57-40, 57-41, 57-42, 57-43, 57-44, 57-45, 57-46,
57-47, 57-48, 57-49, 57-50, 57-51, 57-52, 57-53, 57-54, 57-55, 57-56, 57-57,
57-58, 57-59, 57-60, 57-61, 57-62, 57-63, 57-64, 57-65, 57-66, 57-67, 57-68,
57-69, 57-70, 57-71, 57-72, 57-73, 57-74, 57-75, 57-76, 57-77, 57-78, 57-79,
57-80, 57-81, 57-82, 57-83, 57-84, 57-85, 57-86, 57-87, 57-88, 57-89, 57-90,
57-91, 57-92, 57-93, 57-94, 57-95, 57-96, 57-97,

58-1, 58-2, 58-3, 58-4, 58-5, 58-6, 58-7, 58-8, 58-9, 58-10, 58-11, 58-12, 58-13,
58-14, 58-15, 58-16, 58-17, 58-18, 58-19, 58-20, 58-21, 58-22, 58-23, 58-24,
58-25, 58-26, 58-27, 58-28, 58-29, 58-30, 58-31, 58-32, 58-33, 58-34, 58-35,
58-36, 58-37, 58-38, 58-39, 58-40, 58-41, 58-42, 58-43, 58-44, 58-45, 58-46,
58-47, 58-48, 58-49, 58-50, 58-51, 58-52, 58-53, 58-54, 58-55, 58-56, 58-57,
58-58, 58-59, 58-60, 58-61, 58-62, 58-63, 58-64, 58-65, 58-66, 58-67, 58-68,
58-69, 58-70, 58-71, 58-72, 58-73, 58-74, 58-75, 58-76, 58-77, 58-78, 58-79,
58-80, 58-81, 58-82, 58-83, 58-84, 58-85, 58-86, 58-87, 58-88, 58-89, 58-90,
58-91, 58-92, 58-93, 58-94, 58-95, 58-96, 58-97,

59-1, 59-2, 59-3, 59-4, 59-5, 59-6, 59-7, 59-8, 59-9, 59-10, 59-11, 59-12, 59-13,
59-14, 59-15, 59-16, 59-17, 59-18, 59-19, 59-20, 59-21, 59-22, 59-23, 59-24,

59-25, 59-26, 59-27, 59-28, 59-29, 59-30, 59-31, 59-32, 59-33, 59-34, 59-35,
59-36, 59-37, 59-38, 59-39, 59-40, 59-41, 59-42, 59-43, 59-44, 59-45, 59-46,
59-47, 59-48, 59-49, 59-50, 59-51, 59-52, 59-53, 59-54, 59-55, 59-56, 59-57,
59-58, 59-59, 59-60, 59-61, 59-62, 59-63, 59-64, 59-65, 59-66, 59-67, 59-68,
59-69, 59-70, 59-71, 59-72, 59-73, 59-74, 59-75, 59-76, 59-77, 59-78, 59-79,
59-80, 59-81, 59-82, 59-83, 59-84, 59-85, 59-86, 59-87, 59-88, 59-89, 59-90,
59-91, 59-92, 59-93, 59-94, 59-95, 59-96, 59-97,

60-1, 60-2, 60-3, 60-4, 60-5, 60-6, 60-7, 60-8, 60-9, 60-10, 60-11, 60-12, 60-13,
60-14, 60-15, 60-16, 60-17, 60-18, 60-19, 60-20, 60-21, 60-22, 60-23, 60-24,
60-25, 60-26, 60-27, 60-28, 60-29, 60-30, 60-31, 60-32, 60-33, 60-34, 60-35,
60-36, 60-37, 60-38, 60-39, 60-40, 60-41, 60-42, 60-43, 60-44, 60-45, 60-46,
60-47, 60-48, 60-49, 60-50, 60-51, 60-52, 60-53, 60-54, 60-55, 60-56, 60-57,
60-58, 60-59, 60-60, 60-61, 60-62, 60-63, 60-64, 60-65, 60-66, 60-67, 60-68,
60-69, 60-70, 60-71, 60-72, 60-73, 60-74, 60-75, 60-76, 60-77, 60-78, 60-79,
60-80, 60-81, 60-82, 60-83, 60-84, 60-85, 60-86, 60-87, 60-88, 60-89, 60-90,
60-91, 60-92, 60-93, 60-94, 60-95, 60-96, 60-97,

61-1, 61-2, 61-3, 61-4, 61-5, 61-6, 61-7, 61-8, 61-9, 61-10, 61-11, 61-12, 61-13,
61-14, 61-15, 61-16, 61-17, 61-18, 61-19, 61-20, 61-21, 61-22, 61-23, 61-24,
61-25, 61-26, 61-27, 61-28, 61-29, 61-30, 61-31, 61-32, 61-33, 61-34, 61-35,
61-36, 61-37, 61-38, 61-39, 61-40, 61-41, 61-42, 61-43, 61-44, 61-45, 61-46,
61-47, 61-48, 61-49, 61-50, 61-51, 61-52, 61-53, 61-54, 61-55, 61-56, 61-57,
61-58, 61-59, 61-60, 61-61, 61-62, 61-63, 61-64, 61-65, 61-66, 61-67, 61-68,
61-69, 61-70, 61-71, 61-72, 61-73, 61-74, 61-75, 61-76, 61-77, 61-78, 61-79,
61-80, 61-81, 61-82, 61-83, 61-84, 61-85, 61-86, 61-87, 61-88, 61-89, 61-90,
61-91, 61-92, 61-93, 61-94, 61-95, 61-96, 61-97,

62-1, 62-2, 62-3, 62-4, 62-5, 62-6, 62-7, 62-8, 62-9, 62-10, 62-11, 62-12, 62-13,
62-14, 62-15, 62-16, 62-17, 62-18, 62-19, 62-20, 62-21, 62-22, 62-23, 62-24,
62-25, 62-26, 62-27, 62-28, 62-29, 62-30, 62-31, 62-32, 62-33, 62-34, 62-35,
62-36, 62-37, 62-38, 62-39, 62-40, 62-41, 62-42, 62-43, 62-44, 62-45, 62-46,

62-47, 62-48, 62-49, 62-50, 62-51, 62-52, 62-53, 62-54, 62-55, 62-56, 62-57,
62-58, 62-59, 62-60, 62-61, 62-62, 62-63, 62-64, 62-65, 62-66, 62-67, 62-68,
62-69, 62-70, 62-71, 62-72, 62-73, 62-74, 62-75, 62-76, 62-77, 62-78, 62-79,
62-80, 62-81, 62-82, 62-83, 62-84, 62-85, 62-86, 62-87, 62-88, 62-89, 62-90,
62-91, 62-92, 62-93, 62-94, 62-95, 62-96, 62-97,

63-1, 63-2, 63-3, 63-4, 63-5, 63-6, 63-7, 63-8, 63-9, 63-10, 63-11, 63-12, 63-13,
63-14, 63-15, 63-16, 63-17, 63-18, 63-19, 63-20, 63-21, 63-22, 63-23, 63-24,
63-25, 63-26, 63-27, 63-28, 63-29, 63-30, 63-31, 63-32, 63-33, 63-34, 63-35,
63-36, 63-37, 63-38, 63-39, 63-40, 63-41, 63-42, 63-43, 63-44, 63-45, 63-46,
63-47, 63-48, 63-49, 63-50, 63-51, 63-52, 63-53, 63-54, 63-55, 63-56, 63-57,
63-58, 63-59, 63-60, 63-61, 63-62, 63-63, 63-64, 63-65, 63-66, 63-67, 63-68,
63-69, 63-70, 63-71, 63-72, 63-73, 63-74, 63-75, 63-76, 63-77, 63-78, 63-79,
63-80, 63-81, 63-82, 63-83, 63-84, 63-85, 63-86, 63-87, 63-88, 63-89, 63-90,
63-91, 63-92, 63-93, 63-94, 63-95, 63-96, 63-97,

64-1, 64-2, 64-3, 64-4, 64-5, 64-6, 64-7, 64-8, 64-9, 64-10, 64-11, 64-12, 64-13,
64-14, 64-15, 64-16, 64-17, 64-18, 64-19, 64-20, 64-21, 64-22, 64-23, 64-24,
64-25, 64-26, 64-27, 64-28, 64-29, 64-30, 64-31, 64-32, 64-33, 64-34, 64-35,
64-36, 64-37, 64-38, 64-39, 64-40, 64-41, 64-42, 64-43, 64-44, 64-45, 64-46,
64-47, 64-48, 64-49, 64-50, 64-51, 64-52, 64-53, 64-54, 64-55, 64-56, 64-57,
64-58, 64-59, 64-60, 64-61, 64-62, 64-63, 64-64, 64-65, 64-66, 64-67, 64-68,
64-69, 64-70, 64-71, 64-72, 64-73, 64-74, 64-75, 64-76, 64-77, 64-78, 64-79,
64-80, 64-81, 64-82, 64-83, 64-84, 64-85, 64-86, 64-87, 64-88, 64-89, 64-90,
64-91, 64-92, 64-93, 64-94, 64-95, 64-96, 64-97,

65-1, 65-2, 65-3, 65-4, 65-5, 65-6, 65-7, 65-8, 65-9, 65-10, 65-11, 65-12, 65-13,
65-14, 65-15, 65-16, 65-17, 65-18, 65-19, 65-20, 65-21, 65-22, 65-23, 65-24,
65-25, 65-26, 65-27, 65-28, 65-29, 65-30, 65-31, 65-32, 65-33, 65-34, 65-35,
65-36, 65-37, 65-38, 65-39, 65-40, 65-41, 65-42, 65-43, 65-44, 65-45, 65-46,
65-47, 65-48, 65-49, 65-50, 65-51, 65-52, 65-53, 65-54, 65-55, 65-56, 65-57,
65-58, 65-59, 65-60, 65-61, 65-62, 65-63, 65-64, 65-65, 65-66, 65-67, 65-68,

65-69, 65-70, 65-71, 65-72, 65-73, 65-74, 65-75, 65-76, 65-77, 65-78, 65-79,
65-80, 65-81, 65-82, 65-83, 65-84, 65-85, 65-86, 65-87, 65-88, 65-89, 65-90,
65-91, 65-92, 65-93, 65-94, 65-95, 65-96, 65-97,

66-1, 66-2, 66-3, 66-4, 66-5, 66-6, 66-7, 66-8, 66-9, 66-10, 66-11, 66-12, 66-13,
66-14, 66-15, 66-16, 66-17, 66-18, 66-19, 66-20, 66-21, 66-22, 66-23, 66-24,
66-25, 66-26, 66-27, 66-28, 66-29, 66-30, 66-31, 66-32, 66-33, 66-34, 66-35,
66-36, 66-37, 66-38, 66-39, 66-40, 66-41, 66-42, 66-43, 66-44, 66-45, 66-46,
66-47, 66-48, 66-49, 66-50, 66-51, 66-52, 66-53, 66-54, 66-55, 66-56, 66-57,
66-58, 66-59, 66-60, 66-61, 66-62, 66-63, 66-64, 66-65, 66-66, 66-67, 66-68,
66-69, 66-70, 66-71, 66-72, 66-73, 66-74, 66-75, 66-76, 66-77, 66-78, 66-79,
66-80, 66-81, 66-82, 66-83, 66-84, 66-85, 66-86, 66-87, 66-88, 66-89, 66-90,
66-91, 66-92, 66-93, 66-94, 66-95, 66-96, 66-97,

67-1, 67-2, 67-3, 67-4, 67-5, 67-6, 67-7, 67-8, 67-9, 67-10, 67-11, 67-12, 67-13,
67-14, 67-15, 67-16, 67-17, 67-18, 67-19, 67-20, 67-21, 67-22, 67-23, 67-24,
67-25, 67-26, 67-27, 67-28, 67-29, 67-30, 67-31, 67-32, 67-33, 67-34, 67-35,
67-36, 67-37, 67-38, 67-39, 67-40, 67-41, 67-42, 67-43, 67-44, 67-45, 67-46,
67-47, 67-48, 67-49, 67-50, 67-51, 67-52, 67-53, 67-54, 67-55, 67-56, 67-57,
67-58, 67-59, 67-60, 67-61, 67-62, 67-63, 67-64, 67-65, 67-66, 67-67, 67-68,
67-69, 67-70, 67-71, 67-72, 67-73, 67-74, 67-75, 67-76, 67-77, 67-78, 67-79,
67-80, 67-81, 67-82, 67-83, 67-84, 67-85, 67-86, 67-87, 67-88, 67-89, 67-90,
67-91, 67-92, 67-93, 67-94, 67-95, 67-96, 67-97,

68-1, 68-2, 68-3, 68-4, 68-5, 68-6, 68-7, 68-8, 68-9, 68-10, 68-11, 68-12, 68-13,
68-14, 68-15, 68-16, 68-17, 68-18, 68-19, 68-20, 68-21, 68-22, 68-23, 68-24,
68-25, 68-26, 68-27, 68-28, 68-29, 68-30, 68-31, 68-32, 68-33, 68-34, 68-35,
68-36, 68-37, 68-38, 68-39, 68-40, 68-41, 68-42, 68-43, 68-44, 68-45, 68-46,
68-47, 68-48, 68-49, 68-50, 68-51, 68-52, 68-53, 68-54, 68-55, 68-56, 68-57,
68-58, 68-59, 68-60, 68-61, 68-62, 68-63, 68-64, 68-65, 68-66, 68-67, 68-68,
68-69, 68-70, 68-71, 68-72, 68-73, 68-74, 68-75, 68-76, 68-77, 68-78, 68-79,
68-80, 68-81, 68-82, 68-83, 68-84, 68-85, 68-86, 68-87, 68-88, 68-89, 68-90,

68-91, 68-92, 68-93, 68-94, 68-95, 68-96, 68-97,

69-1, 69-2, 69-3, 69-4, 69-5, 69-6, 69-7, 69-8, 69-9, 69-10, 69-11, 69-12, 69-13,
69-14, 69-15, 69-16, 69-17, 69-18, 69-19, 69-20, 69-21, 69-22, 69-23, 69-24,
69-25, 69-26, 69-27, 69-28, 69-29, 69-30, 69-31, 69-32, 69-33, 69-34, 69-35,
69-36, 69-37, 69-38, 69-39, 69-40, 69-41, 69-42, 69-43, 69-44, 69-45, 69-46,
69-47, 69-48, 69-49, 69-50, 69-51, 69-52, 69-53, 69-54, 69-55, 69-56, 69-57,
69-58, 69-59, 69-60, 69-61, 69-62, 69-63, 69-64, 69-65, 69-66, 69-67, 69-68,
69-69, 69-70, 69-71, 69-72, 69-73, 69-74, 69-75, 69-76, 69-77, 69-78, 69-79,
69-80, 69-81, 69-82, 69-83, 69-84, 69-85, 69-86, 69-87, 69-88, 69-89, 69-90,
69-91, 69-92, 69-93, 69-94, 69-95, 69-96, 69-97,

70-1, 70-2, 70-3, 70-4, 70-5, 70-6, 70-7, 70-8, 70-9, 70-10, 70-11, 70-12, 70-13,
70-14, 70-15, 70-16, 70-17, 70-18, 70-19, 70-20, 70-21, 70-22, 70-23, 70-24,
70-25, 70-26, 70-27, 70-28, 70-29, 70-30, 70-31, 70-32, 70-33, 70-34, 70-35,
70-36, 70-37, 70-38, 70-39, 70-40, 70-41, 70-42, 70-43, 70-44, 70-45, 70-46,
70-47, 70-48, 70-49, 70-50, 70-51, 70-52, 70-53, 70-54, 70-55, 70-56, 70-57,
70-58, 70-59, 70-60, 70-61, 70-62, 70-63, 70-64, 70-65, 70-66, 70-67, 70-68,
70-69, 70-70, 70-71, 70-72, 70-73, 70-74, 70-75, 70-76, 70-77, 70-78, 70-79,
70-80, 70-81, 70-82, 70-83, 70-84, 70-85, 70-86, 70-87, 70-88, 70-89, 70-90,
70-91, 70-92, 70-93, 70-94, 70-95, 70-96, 70-97,

71-1, 71-2, 71-3, 71-4, 71-5, 71-6, 71-7, 71-8, 71-9, 71-10, 71-11, 71-12, 71-13,
71-14, 71-15, 71-16, 71-17, 71-18, 71-19, 71-20, 71-21, 71-22, 71-23, 71-24,
71-25, 71-26, 71-27, 71-28, 71-29, 71-30, 71-31, 71-32, 71-33, 71-34, 71-35,
71-36, 71-37, 71-38, 71-39, 71-40, 71-41, 71-42, 71-43, 71-44, 71-45, 71-46,
71-47, 71-48, 71-49, 71-50, 71-51, 71-52, 71-53, 71-54, 71-55, 71-56, 71-57,
71-58, 71-59, 71-60, 71-61, 71-62, 71-63, 71-64, 71-65, 71-66, 71-67, 71-68,
71-69, 71-70, 71-71, 71-72, 71-73, 71-74, 71-75, 71-76, 71-77, 71-78, 71-79,
71-80, 71-81, 71-82, 71-83, 71-84, 71-85, 71-86, 71-87, 71-88, 71-89, 71-90,
71-91, 71-92, 71-93, 71-94, 71-95, 71-96, 71-97,

72-1, 72-2, 72-3, 72-4, 72-5, 72-6, 72-7, 72-8, 72-9, 72-10, 72-11, 72-12, 72-13,
72-14, 72-15, 72-16, 72-17, 72-18, 72-19, 72-20, 72-21, 72-22, 72-23, 72-24,
72-25, 72-26, 72-27, 72-28, 72-29, 72-30, 72-31, 72-32, 72-33, 72-34, 72-35,
72-36, 72-37, 72-38, 72-39, 72-40, 72-41, 72-42, 72-43, 72-44, 72-45, 72-46,
72-47, 72-48, 72-49, 72-50, 72-51, 72-52, 72-53, 72-54, 72-55, 72-56, 72-57,
72-58, 72-59, 72-60, 72-61, 72-62, 72-63, 72-64, 72-65, 72-66, 72-67, 72-68,
72-69, 72-70, 72-71, 72-72, 72-73, 72-74, 72-75, 72-76, 72-77, 72-78, 72-79,
72-80, 72-81, 72-82, 72-83, 72-84, 72-85, 72-86, 72-87, 72-88, 72-89, 72-90,
72-91, 72-92, 72-93, 72-94, 72-95, 72-96, 72-97,

73-1, 73-2, 73-3, 73-4, 73-5, 73-6, 73-7, 73-8, 73-9, 73-10, 73-11, 73-12, 73-13,
73-14, 73-15, 73-16, 73-17, 73-18, 73-19, 73-20, 73-21, 73-22, 73-23, 73-24,
73-25, 73-26, 73-27, 73-28, 73-29, 73-30, 73-31, 73-32, 73-33, 73-34, 73-35,
73-36, 73-37, 73-38, 73-39, 73-40, 73-41, 73-42, 73-43, 73-44, 73-45, 73-46,
73-47, 73-48, 73-49, 73-50, 73-51, 73-52, 73-53, 73-54, 73-55, 73-56, 73-57,
73-58, 73-59, 73-60, 73-61, 73-62, 73-63, 73-64, 73-65, 73-66, 73-67, 73-68,
73-69, 73-70, 73-71, 73-72, 73-73, 73-74, 73-75, 73-76, 73-77, 73-78, 73-79,
73-80, 73-81, 73-82, 73-83, 73-84, 73-85, 73-86, 73-87, 73-88, 73-89, 73-90,
73-91, 73-92, 73-93, 73-94, 73-95, 73-96, 73-97,

74-1, 74-2, 74-3, 74-4, 74-5, 74-6, 74-7, 74-8, 74-9, 74-10, 74-11, 74-12, 74-13,
74-14, 74-15, 74-16, 74-17, 74-18, 74-19, 74-20, 74-21, 74-22, 74-23, 74-24,
74-25, 74-26, 74-27, 74-28, 74-29, 74-30, 74-31, 74-32, 74-33, 74-34, 74-35,
74-36, 74-37, 74-38, 74-39, 74-40, 74-41, 74-42, 74-43, 74-44, 74-45, 74-46,
74-47, 74-48, 74-49, 74-50, 74-51, 74-52, 74-53, 74-54, 74-55, 74-56, 74-57,
74-58, 74-59, 74-60, 74-61, 74-62, 74-63, 74-64, 74-65, 74-66, 74-67, 74-68,
74-69, 74-70, 74-71, 74-72, 74-73, 74-74, 74-75, 74-76, 74-77, 74-78, 74-79,
74-80, 74-81, 74-82, 74-83, 74-84, 74-85, 74-86, 74-87, 74-88, 74-89, 74-90,
74-91, 74-92, 74-93, 74-94, 74-95, 74-96, 74-97,

75-1, 75-2, 75-3, 75-4, 75-5, 75-6, 75-7, 75-8, 75-9, 75-10, 75-11, 75-12, 75-13,
75-14, 75-15, 75-16, 75-17, 75-18, 75-19, 75-20, 75-21, 75-22, 75-23, 75-24,

75-25, 75-26, 75-27, 75-28, 75-29, 75-30, 75-31, 75-32, 75-33, 75-34, 75-35,
75-36, 75-37, 75-38, 75-39, 75-40, 75-41, 75-42, 75-43, 75-44, 75-45, 75-46,
75-47, 75-48, 75-49, 75-50, 75-51, 75-52, 75-53, 75-54, 75-55, 75-56, 75-57,
75-58, 75-59, 75-60, 75-61, 75-62, 75-63, 75-64, 75-65, 75-66, 75-67, 75-68,
75-69, 75-70, 75-71, 75-72, 75-73, 75-74, 75-75, 75-76, 75-77, 75-78, 75-79,
75-80, 75-81, 75-82, 75-83, 75-84, 75-85, 75-86, 75-87, 75-88, 75-89, 75-90,
75-91, 75-92, 75-93, 75-94, 75-95, 75-96, 75-97,

76-1, 76-2, 76-3, 76-4, 76-5, 76-6, 76-7, 76-8, 76-9, 76-10, 76-11, 76-12, 76-13,
76-14, 76-15, 76-16, 76-17, 76-18, 76-19, 76-20, 76-21, 76-22, 76-23, 76-24,
76-25, 76-26, 76-27, 76-28, 76-29, 76-30, 76-31, 76-32, 76-33, 76-34, 76-35,
76-36, 76-37, 76-38, 76-39, 76-40, 76-41, 76-42, 76-43, 76-44, 76-45, 76-46,
76-47, 76-48, 76-49, 76-50, 76-51, 76-52, 76-53, 76-54, 76-55, 76-56, 76-57,
76-58, 76-59, 76-60, 76-61, 76-62, 76-63, 76-64, 76-65, 76-66, 76-67, 76-68,
76-69, 76-70, 76-71, 76-72, 76-73, 76-74, 76-75, 76-76, 76-77, 76-78, 76-79,
76-80, 76-81, 76-82, 76-83, 76-84, 76-85, 76-86, 76-87, 76-88, 76-89, 76-90,
76-91, 76-92, 76-93, 76-94, 76-95, 76-96, 76-97,

77-1, 77-2, 77-3, 77-4, 77-5, 77-6, 77-7, 77-8, 77-9, 77-10, 77-11, 77-12, 77-13,
77-14, 77-15, 77-16, 77-17, 77-18, 77-19, 77-20, 77-21, 77-22, 77-23, 77-24,
77-25, 77-26, 77-27, 77-28, 77-29, 77-30, 77-31, 77-32, 77-33, 77-34, 77-35,
77-36, 77-37, 77-38, 77-39, 77-40, 77-41, 77-42, 77-43, 77-44, 77-45, 77-46,
77-47, 77-48, 77-49, 77-50, 77-51, 77-52, 77-53, 77-54, 77-55, 77-56, 77-57,
77-58, 77-59, 77-60, 77-61, 77-62, 77-63, 77-64, 77-65, 77-66, 77-67, 77-68,
77-69, 77-70, 77-71, 77-72, 77-73, 77-74, 77-75, 77-76, 77-77, 77-78, 77-79,
77-80, 77-81, 77-82, 77-83, 77-84, 77-85, 77-86, 77-87, 77-88, 77-89, 77-90,
77-91, 77-92, 77-93, 77-94, 77-95, 77-96, 77-97,

78-1, 78-2, 78-3, 78-4, 78-5, 78-6, 78-7, 78-8, 78-9, 78-10, 78-11, 78-12, 78-13,
78-14, 78-15, 78-16, 78-17, 78-18, 78-19, 78-20, 78-21, 78-22, 78-23, 78-24,
78-25, 78-26, 78-27, 78-28, 78-29, 78-30, 78-31, 78-32, 78-33, 78-34, 78-35,
78-36, 78-37, 78-38, 78-39, 78-40, 78-41, 78-42, 78-43, 78-44, 78-45, 78-46,

78-47, 78-48, 78-49, 78-50, 78-51, 78-52, 78-53, 78-54, 78-55, 78-56, 78-57,
78-58, 78-59, 78-60, 78-61, 78-62, 78-63, 78-64, 78-65, 78-66, 78-67, 78-68,
78-69, 78-70, 78-71, 78-72, 78-73, 78-74, 78-75, 78-76, 78-77, 78-78, 78-79,
78-80, 78-81, 78-82, 78-83, 78-84, 78-85, 78-86, 78-87, 78-88, 78-89, 78-90,
78-91, 78-92, 78-93, 78-94, 78-95, 78-96, 78-97,

79-1, 79-2, 79-3, 79-4, 79-5, 79-6, 79-7, 79-8, 79-9, 79-10, 79-11, 79-12, 79-13,
79-14, 79-15, 79-16, 79-17, 79-18, 79-19, 79-20, 79-21, 79-22, 79-23, 79-24,
79-25, 79-26, 79-27, 79-28, 79-29, 79-30, 79-31, 79-32, 79-33, 79-34, 79-35,
79-36, 79-37, 79-38, 79-39, 79-40, 79-41, 79-42, 79-43, 79-44, 79-45, 79-46,
79-47, 79-48, 79-49, 79-50, 79-51, 79-52, 79-53, 79-54, 79-55, 79-56, 79-57,
79-58, 79-59, 79-60, 79-61, 79-62, 79-63, 79-64, 79-65, 79-66, 79-67, 79-68,
79-69, 79-70, 79-71, 79-72, 79-73, 79-74, 79-75, 79-76, 79-77, 79-78, 79-79,
79-80, 79-81, 79-82, 79-83, 79-84, 79-85, 79-86, 79-87, 79-88, 79-89, 79-90,
79-91, 79-92, 79-93, 79-94, 79-95, 79-96, 79-97,

80-1, 80-2, 80-3, 80-4, 80-5, 80-6, 80-7, 80-8, 80-9, 80-10, 80-11, 80-12, 80-13,
80-14, 80-15, 80-16, 80-17, 80-18, 80-19, 80-20, 80-21, 80-22, 80-23, 80-24,
80-25, 80-26, 80-27, 80-28, 80-29, 80-30, 80-31, 80-32, 80-33, 80-34, 80-35,
80-36, 80-37, 80-38, 80-39, 80-40, 80-41, 80-42, 80-43, 80-44, 80-45, 80-46,
80-47, 80-48, 80-49, 80-50, 80-51, 80-52, 80-53, 80-54, 80-55, 80-56, 80-57,
80-58, 80-59, 80-60, 80-61, 80-62, 80-63, 80-64, 80-65, 80-66, 80-67, 80-68,
80-69, 80-70, 80-71, 80-72, 80-73, 80-74, 80-75, 80-76, 80-77, 80-78, 80-79,
80-80, 80-81, 80-82, 80-83, 80-84, 80-85, 80-86, 80-87, 80-88, 80-89, 80-90,
80-91, 80-92, 80-93, 80-94, 80-95, 80-96, 80-97,

81-1, 81-2, 81-3, 81-4, 81-5, 81-6, 81-7, 81-8, 81-9, 81-10, 81-11, 81-12, 81-13,
81-14, 81-15, 81-16, 81-17, 81-18, 81-19, 81-20, 81-21, 81-22, 81-23, 81-24,
81-25, 81-26, 81-27, 81-28, 81-29, 81-30, 81-31, 81-32, 81-33, 81-34, 81-35,
81-36, 81-37, 81-38, 81-39, 81-40, 81-41, 81-42, 81-43, 81-44, 81-45, 81-46,
81-47, 81-48, 81-49, 81-50, 81-51, 81-52, 81-53, 81-54, 81-55, 81-56, 81-57,
81-58, 81-59, 81-60, 81-61, 81-62, 81-63, 81-64, 81-65, 81-66, 81-67, 81-68,

81-69, 81-70, 81-71, 81-72, 81-73, 81-74, 81-75, 81-76, 81-77, 81-78, 81-79,
81-80, 81-81, 81-82, 81-83, 81-84, 81-85, 81-86, 81-87, 81-88, 81-89, 81-90,
81-91, 81-92, 81-93, 81-94, 81-95, 81-96, 81-97,

82-1, 82-2, 82-3, 82-4, 82-5, 82-6, 82-7, 82-8, 82-9, 82-10, 82-11, 82-12, 82-13,
82-14, 82-15, 82-16, 82-17, 82-18, 82-19, 82-20, 82-21, 82-22, 82-23, 82-24,
82-25, 82-26, 82-27, 82-28, 82-29, 82-30, 82-31, 82-32, 82-33, 82-34, 82-35,
82-36, 82-37, 82-38, 82-39, 82-40, 82-41, 82-42, 82-43, 82-44, 82-45, 82-46,
82-47, 82-48, 82-49, 82-50, 82-51, 82-52, 82-53, 82-54, 82-55, 82-56, 82-57,
82-58, 82-59, 82-60, 82-61, 82-62, 82-63, 82-64, 82-65, 82-66, 82-67, 82-68,
82-69, 82-70, 82-71, 82-72, 82-73, 82-74, 82-75, 82-76, 82-77, 82-78, 82-79,
82-80, 82-81, 82-82, 82-83, 82-84, 82-85, 82-86, 82-87, 82-88, 82-89, 82-90,
82-91, 82-92, 82-93, 82-94, 82-95, 82-96, 82-97,

83-1, 83-2, 83-3, 83-4, 83-5, 83-6, 83-7, 83-8, 83-9, 83-10, 83-11, 83-12, 83-13,
83-14, 83-15, 83-16, 83-17, 83-18, 83-19, 83-20, 83-21, 83-22, 83-23, 83-24,
83-25, 83-26, 83-27, 83-28, 83-29, 83-30, 83-31, 83-32, 83-33, 83-34, 83-35,
83-36, 83-37, 83-38, 83-39, 83-40, 83-41, 83-42, 83-43, 83-44, 83-45, 83-46,
83-47, 83-48, 83-49, 83-50, 83-51, 83-52, 83-53, 83-54, 83-55, 83-56, 83-57,
83-58, 83-59, 83-60, 83-61, 83-62, 83-63, 83-64, 83-65, 83-66, 83-67, 83-68,
83-69, 83-70, 83-71, 83-72, 83-73, 83-74, 83-75, 83-76, 83-77, 83-78, 83-79,
83-80, 83-81, 83-82, 83-83, 83-84, 83-85, 83-86, 83-87, 83-88, 83-89, 83-90,
83-91, 83-92, 83-93, 83-94, 83-95, 83-96, 83-97,

84-1, 84-2, 84-3, 84-4, 84-5, 84-6, 84-7, 84-8, 84-9, 84-10, 84-11, 84-12, 84-13,
84-14, 84-15, 84-16, 84-17, 84-18, 84-19, 84-20, 84-21, 84-22, 84-23, 84-24,
84-25, 84-26, 84-27, 84-28, 84-29, 84-30, 84-31, 84-32, 84-33, 84-34, 84-35,
84-36, 84-37, 84-38, 84-39, 84-40, 84-41, 84-42, 84-43, 84-44, 84-45, 84-46,
84-47, 84-48, 84-49, 84-50, 84-51, 84-52, 84-53, 84-54, 84-55, 84-56, 84-57,
84-58, 84-59, 84-60, 84-61, 84-62, 84-63, 84-64, 84-65, 84-66, 84-67, 84-68,
84-69, 84-70, 84-71, 84-72, 84-73, 84-74, 84-75, 84-76, 84-77, 84-78, 84-79,
84-80, 84-81, 84-82, 84-83, 84-84, 84-85, 84-86, 84-87, 84-88, 84-89, 84-90,

84-91, 84-92, 84-93, 84-94, 84-95, 84-96, 84-97,

85-1, 85-2, 85-3, 85-4, 85-5, 85-6, 85-7, 85-8, 85-9, 85-10, 85-11, 85-12, 85-13,
85-14, 85-15, 85-16, 85-17, 85-18, 85-19, 85-20, 85-21, 85-22, 85-23, 85-24,
85-25, 85-26, 85-27, 85-28, 85-29, 85-30, 85-31, 85-32, 85-33, 85-34, 85-35,
85-36, 85-37, 85-38, 85-39, 85-40, 85-41, 85-42, 85-43, 85-44, 85-45, 85-46,
85-47, 85-48, 85-49, 85-50, 85-51, 85-52, 85-53, 85-54, 85-55, 85-56, 85-57,
85-58, 85-59, 85-60, 85-61, 85-62, 85-63, 85-64, 85-65, 85-66, 85-67, 85-68,
85-69, 85-70, 85-71, 85-72, 85-73, 85-74, 85-75, 85-76, 85-77, 85-78, 85-79,
85-80, 85-81, 85-82, 85-83, 85-84, 85-85, 85-86, 85-87, 85-88, 85-89, 85-90,
85-91, 85-92, 85-93, 85-94, 85-95, 85-96, 85-97,

86-1, 86-2, 86-3, 86-4, 86-5, 86-6, 86-7, 86-8, 86-9, 86-10, 86-11, 86-12, 86-13,
86-14, 86-15, 86-16, 86-17, 86-18, 86-19, 86-20, 86-21, 86-22, 86-23, 86-24,
86-25, 86-26, 86-27, 86-28, 86-29, 86-30, 86-31, 86-32, 86-33, 86-34, 86-35,
86-36, 86-37, 86-38, 86-39, 86-40, 86-41, 86-42, 86-43, 86-44, 86-45, 86-46,
86-47, 86-48, 86-49, 86-50, 86-51, 86-52, 86-53, 86-54, 86-55, 86-56, 86-57,
86-58, 86-59, 86-60, 86-61, 86-62, 86-63, 86-64, 86-65, 86-66, 86-67, 86-68,
86-69, 86-70, 86-71, 86-72, 86-73, 86-74, 86-75, 86-76, 86-77, 86-78, 86-79,
86-80, 86-81, 86-82, 86-83, 86-84, 86-85, 86-86, 86-87, 86-88, 86-89, 86-90,
86-91, 86-92, 86-93, 86-94, 86-95, 86-96, 86-97,

87-1, 87-2, 87-3, 87-4, 87-5, 87-6, 87-7, 87-8, 87-9, 87-10, 87-11, 87-12, 87-13,
87-14, 87-15, 87-16, 87-17, 87-18, 87-19, 87-20, 87-21, 87-22, 87-23, 87-24,
87-25, 87-26, 87-27, 87-28, 87-29, 87-30, 87-31, 87-32, 87-33, 87-34, 87-35,
87-36, 87-37, 87-38, 87-39, 87-40, 87-41, 87-42, 87-43, 87-44, 87-45, 87-46,
87-47, 87-48, 87-49, 87-50, 87-51, 87-52, 87-53, 87-54, 87-55, 87-56, 87-57,
87-58, 87-59, 87-60, 87-61, 87-62, 87-63, 87-64, 87-65, 87-66, 87-67, 87-68,
87-69, 87-70, 87-71, 87-72, 87-73, 87-74, 87-75, 87-76, 87-77, 87-78, 87-79,
87-80, 87-81, 87-82, 87-83, 87-84, 87-85, 87-86, 87-87, 87-88, 87-89, 87-90,
87-91, 87-92, 87-93, 87-94, 87-95, 87-96, 87-97,

88-1, 88-2, 88-3, 88-4, 88-5, 88-6, 88-7, 88-8, 88-9, 88-10, 88-11, 88-12, 88-13,
88-14, 88-15, 88-16, 88-17, 88-18, 88-19, 88-20, 88-21, 88-22, 88-23, 88-24,
88-25, 88-26, 88-27, 88-28, 88-29, 88-30, 88-31, 88-32, 88-33, 88-34, 88-35,
88-36, 88-37, 88-38, 88-39, 88-40, 88-41, 88-42, 88-43, 88-44, 88-45, 88-46,
88-47, 88-48, 88-49, 88-50, 88-51, 88-52, 88-53, 88-54, 88-55, 88-56, 88-57,
88-58, 88-59, 88-60, 88-61, 88-62, 88-63, 88-64, 88-65, 88-66, 88-67, 88-68,
88-69, 88-70, 88-71, 88-72, 88-73, 88-74, 88-75, 88-76, 88-77, 88-78, 88-79,
88-80, 88-81, 88-82, 88-83, 88-84, 88-85, 88-86, 88-87, 88-88, 88-89, 88-90,
88-91, 88-92, 88-93, 88-94, 88-95, 88-96, 88-97,

89-1, 89-2, 89-3, 89-4, 89-5, 89-6, 89-7, 89-8, 89-9, 89-10, 89-11, 89-12, 89-13,
89-14, 89-15, 89-16, 89-17, 89-18, 89-19, 89-20, 89-21, 89-22, 89-23, 89-24,
89-25, 89-26, 89-27, 89-28, 89-29, 89-30, 89-31, 89-32, 89-33, 89-34, 89-35,
89-36, 89-37, 89-38, 89-39, 89-40, 89-41, 89-42, 89-43, 89-44, 89-45, 89-46,
89-47, 89-48, 89-49, 89-50, 89-51, 89-52, 89-53, 89-54, 89-55, 89-56, 89-57,
89-58, 89-59, 89-60, 89-61, 89-62, 89-63, 89-64, 89-65, 89-66, 89-67, 89-68,
89-69, 89-70, 89-71, 89-72, 89-73, 89-74, 89-75, 89-76, 89-77, 89-78, 89-79,
89-80, 89-81, 89-82, 89-83, 89-84, 89-85, 89-86, 89-87, 89-88, 89-89, 89-90,
89-91, 89-92, 89-93, 89-94, 89-95, 89-96, 89-97,

90-1, 90-2, 90-3, 90-4, 90-5, 90-6, 90-7, 90-8, 90-9, 90-10, 90-11, 90-12, 90-13,
90-14, 90-15, 90-16, 90-17, 90-18, 90-19, 90-20, 90-21, 90-22, 90-23, 90-24,
90-25, 90-26, 90-27, 90-28, 90-29, 90-30, 90-31, 90-32, 90-33, 90-34, 90-35,
90-36, 90-37, 90-38, 90-39, 90-40, 90-41, 90-42, 90-43, 90-44, 90-45, 90-46,
90-47, 90-48, 90-49, 90-50, 90-51, 90-52, 90-53, 90-54, 90-55, 90-56, 90-57,
90-58, 90-59, 90-60, 90-61, 90-62, 90-63, 90-64, 90-65, 90-66, 90-67, 90-68,
90-69, 90-70, 90-71, 90-72, 90-73, 90-74, 90-75, 90-76, 90-77, 90-78, 90-79,
90-80, 90-81, 90-82, 90-83, 90-84, 90-85, 90-86, 90-87, 90-88, 90-89, 90-90,
90-91, 90-92, 90-93, 90-94, 90-95, 90-96, 90-97,

91-1, 91-2, 91-3, 91-4, 91-5, 91-6, 91-7, 91-8, 91-9, 91-10, 91-11, 91-12, 91-13,
91-14, 91-15, 91-16, 91-17, 91-18, 91-19, 91-20, 91-21, 91-22, 91-23, 91-24,

91-25, 91-26, 91-27, 91-28, 91-29, 91-30, 91-31, 91-32, 91-33, 91-34, 91-35,
91-36, 91-37, 91-38, 91-39, 91-40, 91-41, 91-42, 91-43, 91-44, 91-45, 91-46,
91-47, 91-48, 91-49, 91-50, 91-51, 91-52, 91-53, 91-54, 91-55, 91-56, 91-57,
91-58, 91-59, 91-60, 91-61, 91-62, 91-63, 91-64, 91-65, 91-66, 91-67, 91-68,
91-69, 91-70, 91-71, 91-72, 91-73, 91-74, 91-75, 91-76, 91-77, 91-78, 91-79,
91-80, 91-81, 91-82, 91-83, 91-84, 91-85, 91-86, 91-87, 91-88, 91-89, 91-90,
91-91, 91-92, 91-93, 91-94, 91-95, 91-96, 91-97,

92-1, 92-2, 92-3, 92-4, 92-5, 92-6, 92-7, 92-8, 92-9, 92-10, 92-11, 92-12, 92-13,
92-14, 92-15, 92-16, 92-17, 92-18, 92-19, 92-20, 92-21, 92-22, 92-23, 92-24,
92-25, 92-26, 92-27, 92-28, 92-29, 92-30, 92-31, 92-32, 92-33, 92-34, 92-35,
92-36, 92-37, 92-38, 92-39, 92-40, 92-41, 92-42, 92-43, 92-44, 92-45, 92-46,
92-47, 92-48, 92-49, 92-50, 92-51, 92-52, 92-53, 92-54, 92-55, 92-56, 92-57,
92-58, 92-59, 92-60, 92-61, 92-62, 92-63, 92-64, 92-65, 92-66, 92-67, 92-68,
92-69, 92-70, 92-71, 92-72, 92-73, 92-74, 92-75, 92-76, 92-77, 92-78, 92-79,
92-80, 92-81, 92-82, 92-83, 92-84, 92-85, 92-86, 92-87, 92-88, 92-89, 92-90,
92-91, 92-92, 92-93, 92-94, 92-95, 92-96, 92-97,

93-1, 93-2, 93-3, 93-4, 93-5, 93-6, 93-7, 93-8, 93-9, 93-10, 93-11, 93-12, 93-13,
93-14, 93-15, 93-16, 93-17, 93-18, 93-19, 93-20, 93-21, 93-22, 93-23, 93-24,
93-25, 93-26, 93-27, 93-28, 93-29, 93-30, 93-31, 93-32, 93-33, 93-34, 93-35,
93-36, 93-37, 93-38, 93-39, 93-40, 93-41, 93-42, 93-43, 93-44, 93-45, 93-46,
93-47, 93-48, 93-49, 93-50, 93-51, 93-52, 93-53, 93-54, 93-55, 93-56, 93-57,
93-58, 93-59, 93-60, 93-61, 93-62, 93-63, 93-64, 93-65, 93-66, 93-67, 93-68,
93-69, 93-70, 93-71, 93-72, 93-73, 93-74, 93-75, 93-76, 93-77, 93-78, 93-79,
93-80, 93-81, 93-82, 93-83, 93-84, 93-85, 93-86, 93-87, 93-88, 93-89, 93-90,
93-91, 93-92, 93-93, 93-94, 93-95, 93-96, 93-97,

94-1, 94-2, 94-3, 94-4, 94-5, 94-6, 94-7, 94-8, 94-9, 94-10, 94-11, 94-12, 94-13,
94-14, 94-15, 94-16, 94-17, 94-18, 94-19, 94-20, 94-21, 94-22, 94-23, 94-24,
94-25, 94-26, 94-27, 94-28, 94-29, 94-30, 94-31, 94-32, 94-33, 94-34, 94-35,
94-36, 94-37, 94-38, 94-39, 94-40, 94-41, 94-42, 94-43, 94-44, 94-45, 94-46,

94-47, 94-48, 94-49, 94-50, 94-51, 94-52, 94-53, 94-54, 94-55, 94-56, 94-57,
94-58, 94-59, 94-60, 94-61, 94-62, 94-63, 94-64, 94-65, 94-66, 94-67, 94-68,
94-69, 94-70, 94-71, 94-72, 94-73, 94-74, 94-75, 94-76, 94-77, 94-78, 94-79,
94-80, 94-81, 94-82, 94-83, 94-84, 94-85, 94-86, 94-87, 94-88, 94-89, 94-90,
94-91, 94-92, 94-93, 94-94, 94-95, 94-96, 94-97,

95-1, 95-2, 95-3, 95-4, 95-5, 95-6, 95-7, 95-8, 95-9, 95-10, 95-11, 95-12, 95-13,
95-14, 95-15, 95-16, 95-17, 95-18, 95-19, 95-20, 95-21, 95-22, 95-23, 95-24,
95-25, 95-26, 95-27, 95-28, 95-29, 95-30, 95-31, 95-32, 95-33, 95-34, 95-35,
95-36, 95-37, 95-38, 95-39, 95-40, 95-41, 95-42, 95-43, 95-44, 95-45, 95-46,
95-47, 95-48, 95-49, 95-50, 95-51, 95-52, 95-53, 95-54, 95-55, 95-56, 95-57,
95-58, 95-59, 95-60, 95-61, 95-62, 95-63, 95-64, 95-65, 95-66, 95-67, 95-68,
95-69, 95-70, 95-71, 95-72, 95-73, 95-74, 95-75, 95-76, 95-77, 95-78, 95-79,
95-80, 95-81, 95-82, 95-83, 95-84, 95-85, 95-86, 95-87, 95-88, 95-89, 95-90,
95-91, 95-92, 95-93, 95-94, 95-95, 95-96, 95-97,

96-1, 96-2, 96-3, 96-4, 96-5, 96-6, 96-7, 96-8, 96-9, 96-10, 96-11, 96-12, 96-13,
96-14, 96-15, 96-16, 96-17, 96-18, 96-19, 96-20, 96-21, 96-22, 96-23, 96-24,
96-25, 96-26, 96-27, 96-28, 96-29, 96-30, 96-31, 96-32, 96-33, 96-34, 96-35,
96-36, 96-37, 96-38, 96-39, 96-40, 96-41, 96-42, 96-43, 96-44, 96-45, 96-46,
96-47, 96-48, 96-49, 96-50, 96-51, 96-52, 96-53, 96-54, 96-55, 96-56, 96-57,
96-58, 96-59, 96-60, 96-61, 96-62, 96-63, 96-64, 96-65, 96-66, 96-67, 96-68,
96-69, 96-70, 96-71, 96-72, 96-73, 96-74, 96-75, 96-76, 96-77, 96-78, 96-79,
96-80, 96-81, 96-82, 96-83, 96-84, 96-85, 96-86, 96-87, 96-88, 96-89, 96-90,
96-91, 96-92, 96-93, 96-94, 96-95, 96-96, 96-97,

97-1, 97-2, 97-3, 97-4, 97-5, 97-6, 97-7, 97-8, 97-9, 97-10, 97-11, 97-12, 97-13,
97-14, 97-15, 97-16, 97-17, 97-18, 97-19, 97-20, 97-21, 97-22, 97-23, 97-24,
97-25, 97-26, 97-27, 97-28, 97-29, 97-30, 97-31, 97-32, 97-33, 97-34, 97-35,
97-36, 97-37, 97-38, 97-39, 97-40, 97-41, 97-42, 97-43, 97-44, 97-45, 97-46,
97-47, 97-48, 97-49, 97-50, 97-51, 97-52, 97-53, 97-54, 97-55, 97-56, 97-57,
97-58, 97-59, 97-60, 97-61, 97-62, 97-63, 97-64, 97-65, 97-66, 97-67, 97-68,

97-69, 97-70, 97-71, 97-72, 97-73, 97-74, 97-75, 97-76, 97-77, 97-78, 97-79,
97-80, 97-81, 97-82, 97-83, 97-84, 97-85, 97-86, 97-87, 97-88, 97-89, 97-90,
97-91, 97-92, 97-93, 97-94, 97-95, 97-96, 97-97,

98-1, 98-2, 98-3, 98-4, 98-5, 98-6, 98-7, 98-8, 98-9, 98-10, 98-11, 98-12, 98-13,
98-14, 98-15, 98-16, 98-17, 98-18, 98-19, 98-20, 98-21, 98-22, 98-23, 98-24,
98-25, 98-26, 98-27, 98-28, 98-29, 98-30, 98-31, 98-32, 98-33, 98-34, 98-35,
98-36, 98-37, 98-38, 98-39, 98-40, 98-41, 98-42, 98-43, 98-44, 98-45, 98-46,
98-47, 98-48, 98-49, 98-50, 98-51, 98-52, 98-53, 98-54, 98-55, 98-56, 98-57,
98-58, 98-59, 98-60, 98-61, 98-62, 98-63, 98-64, 98-65, 98-66, 98-67, 98-68,
98-69, 98-70, 98-71, 98-72, 98-73, 98-74, 98-75, 98-76, 98-77, 98-78, 98-79,
98-80, 98-81, 98-82, 98-83, 98-84, 98-85, 98-86, 98-87, 98-88, 98-89, 98-90,
98-91, 98-92, 98-93, 98-94, 98-95, 98-96, 98-97,

99-1, 99-2, 99-3, 99-4, 99-5, 99-6, 99-7, 99-8, 99-9, 99-10, 99-11, 99-12, 99-13,
99-14, 99-15, 99-16, 99-17, 99-18, 99-19, 99-20, 99-21, 99-22, 99-23, 99-24,
99-25, 99-26, 99-27, 99-28, 99-29, 99-30, 99-31, 99-32, 99-33, 99-34, 99-35,
99-36, 99-37, 99-38, 99-39, 99-40, 99-41, 99-42, 99-43, 99-44, 99-45, 99-46,
99-47, 99-48, 99-49, 99-50, 99-51, 99-52, 99-53, 99-54, 99-55, 99-56, 99-57,
99-58, 99-59, 99-60, 99-61, 99-62, 99-63, 99-64, 99-65, 99-66, 99-67, 99-68,
99-69, 99-70, 99-71, 99-72, 99-73, 99-74, 99-75, 99-76, 99-77, 99-78, 99-79,
99-80, 99-81, 99-82, 99-83, 99-84, 99-85, 99-86, 99-87, 99-88, 99-89, 99-90,
99-91, 99-92, 99-93, 99-94, 99-95, 99-96, 99-97,

100-1, 100-2, 100-3, 100-4, 100-5, 100-6, 100-7, 100-8, 100-9, 100-10, 100-11,
100-12, 100-13, 100-14, 100-15, 100-16, 100-17, 100-18, 100-19, 100-20, 100-21,
100-22, 100-23, 100-24, 100-25, 100-26, 100-27, 100-28, 100-29, 100-30, 100-31,
100-32, 100-33, 100-34, 100-35, 100-36, 100-37, 100-38, 100-39, 100-40, 100-41,
100-42, 100-43, 100-44, 100-45, 100-46, 100-47, 100-48, 100-49, 100-50, 100-51,
100-52, 100-53, 100-54, 100-55, 100-56, 100-57, 100-58, 100-59, 100-60, 100-61,
100-62, 100-63, 100-64, 100-65, 100-66, 100-67, 100-68, 100-69, 100-70, 100-71,
100-72, 100-73, 100-74, 100-75, 100-76, 100-77, 100-78, 100-79, 100-80, 100-81,

100-82, 100-83, 100-84, 100-85, 100-86, 100-87, 100-88, 100-89, 100-90, 100-91,
100-92, 100-93, 100-94, 100-95, 100-96, 100-97,

101-1, 101-2, 101-3, 101-4, 101-5, 101-6, 101-7, 101-8, 101-9, 101-10, 101-11,
101-12, 101-13, 101-14, 101-15, 101-16, 101-17, 101-18, 101-19, 101-20, 101-21,
101-22, 101-23, 101-24, 101-25, 101-26, 101-27, 101-28, 101-29, 101-30, 101-31,
101-32, 101-33, 101-34, 101-35, 101-36, 101-37, 101-38, 101-39, 101-40, 101-41,
101-42, 101-43, 101-44, 101-45, 101-46, 101-47, 101-48, 101-49, 101-50, 101-51,
101-52, 101-53, 101-54, 101-55, 101-56, 101-57, 101-58, 101-59, 101-60, 101-61,
101-62, 101-63, 101-64, 101-65, 101-66, 101-67, 101-68, 101-69, 101-70, 101-71,
101-72, 101-73, 101-74, 101-75, 101-76, 101-77, 101-78, 101-79, 101-80, 101-81,
101-82, 101-83, 101-84, 101-85, 101-86, 101-87, 101-88, 101-89, 101-90, 101-91,
101-92, 101-93, 101-94, 101-95, 101-96, 101-97,

102-1, 102-2, 102-3, 102-4, 102-5, 102-6, 102-7, 102-8, 102-9, 102-10, 102-11,
102-12, 102-13, 102-14, 102-15, 102-16, 102-17, 102-18, 102-19, 102-20, 102-21,
102-22, 102-23, 102-24, 102-25, 102-26, 102-27, 102-28, 102-29, 102-30, 102-31,
102-32, 102-33, 102-34, 102-35, 102-36, 102-37, 102-38, 102-39, 102-40, 102-41,
102-42, 102-43, 102-44, 102-45, 102-46, 102-47, 102-48, 102-49, 102-50, 102-51,
102-52, 102-53, 102-54, 102-55, 102-56, 102-57, 102-58, 102-59, 102-60, 102-61,
102-62, 102-63, 102-64, 102-65, 102-66, 102-67, 102-68, 102-69, 102-70, 102-71,
102-72, 102-73, 102-74, 102-75, 102-76, 102-77, 102-78, 102-79, 102-80, 102-81,
102-82, 102-83, 102-84, 102-85, 102-86, 102-87, 102-88, 102-89, 102-90, 102-91,
102-92, 102-93, 102-94, 102-95, 102-96, 102-97,

103-1, 103-2, 103-3, 103-4, 103-5, 103-6, 103-7, 103-8, 103-9, 103-10, 103-11,
103-12, 103-13, 103-14, 103-15, 103-16, 103-17, 103-18, 103-19, 103-20, 103-21,
103-22, 103-23, 103-24, 103-25, 103-26, 103-27, 103-28, 103-29, 103-30, 103-31,
103-32, 103-33, 103-34, 103-35, 103-36, 103-37, 103-38, 103-39, 103-40, 103-41,
103-42, 103-43, 103-44, 103-45, 103-46, 103-47, 103-48, 103-49, 103-50, 103-51,
103-52, 103-53, 103-54, 103-55, 103-56, 103-57, 103-58, 103-59, 103-60, 103-61,
103-62, 103-63, 103-64, 103-65, 103-66, 103-67, 103-68, 103-69, 103-70, 103-71,

103-72, 103-73, 103-74, 103-75, 103-76, 103-77, 103-78, 103-79, 103-80, 103-81,
103-82, 103-83, 103-84, 103-85, 103-86, 103-87, 103-88, 103-89, 103-90, 103-91,
103-92, 103-93, 103-94, 103-95, 103-96, 103-97,

104-1, 104-2, 104-3, 104-4, 104-5, 104-6, 104-7, 104-8, 104-9, 104-10, 104-11,
104-12, 104-13, 104-14, 104-15, 104-16, 104-17, 104-18, 104-19, 104-20, 104-21,
104-22, 104-23, 104-24, 104-25, 104-26, 104-27, 104-28, 104-29, 104-30, 104-31,
104-32, 104-33, 104-34, 104-35, 104-36, 104-37, 104-38, 104-39, 104-40, 104-41,
104-42, 104-43, 104-44, 104-45, 104-46, 104-47, 104-48, 104-49, 104-50, 104-51,
104-52, 104-53, 104-54, 104-55, 104-56, 104-57, 104-58, 104-59, 104-60, 104-61,
104-62, 104-63, 104-64, 104-65, 104-66, 104-67, 104-68, 104-69, 104-70, 104-71,
104-72, 104-73, 104-74, 104-75, 104-76, 104-77, 104-78, 104-79, 104-80, 104-81,
104-82, 104-83, 104-84, 104-85, 104-86, 104-87, 104-88, 104-89, 104-90, 104-91,
104-92, 104-93, 104-94, 104-95, 104-96, 104-97,

105-1, 105-2, 105-3, 105-4, 105-5, 105-6, 105-7, 105-8, 105-9, 105-10, 105-11,
105-12, 105-13, 105-14, 105-15, 105-16, 105-17, 105-18, 105-19, 105-20, 105-21,
105-22, 105-23, 105-24, 105-25, 105-26, 105-27, 105-28, 105-29, 105-30, 105-31,
105-32, 105-33, 105-34, 105-35, 105-36, 105-37, 105-38, 105-39, 105-40, 105-41,
105-42, 105-43, 105-44, 105-45, 105-46, 105-47, 105-48, 105-49, 105-50, 105-51,
105-52, 105-53, 105-54, 105-55, 105-56, 105-57, 105-58, 105-59, 105-60, 105-61,
105-62, 105-63, 105-64, 105-65, 105-66, 105-67, 105-68, 105-69, 105-70, 105-71,
105-72, 105-73, 105-74, 105-75, 105-76, 105-77, 105-78, 105-79, 105-80, 105-81,
105-82, 105-83, 105-84, 105-85, 105-86, 105-87, 105-88, 105-89, 105-90, 105-91,
105-92, 105-93, 105-94, 105-95, 105-96, 105-97,

106-1, 106-2, 106-3, 106-4, 106-5, 106-6, 106-7, 106-8, 106-9, 106-10, 106-11,
106-12, 106-13, 106-14, 106-15, 106-16, 106-17, 106-18, 106-19, 106-20, 106-21,
106-22, 106-23, 106-24, 106-25, 106-26, 106-27, 106-28, 106-29, 106-30, 106-31,
106-32, 106-33, 106-34, 106-35, 106-36, 106-37, 106-38, 106-39, 106-40, 106-41,
106-42, 106-43, 106-44, 106-45, 106-46, 106-47, 106-48, 106-49, 106-50, 106-51,
106-52, 106-53, 106-54, 106-55, 106-56, 106-57, 106-58, 106-59, 106-60, 106-61,

106-62, 106-63, 106-64, 106-65, 106-66, 106-67, 106-68, 106-69, 106-70, 106-71,
106-72, 106-73, 106-74, 106-75, 106-76, 106-77, 106-78, 106-79, 106-80, 106-81,
106-82, 106-83, 106-84, 106-85, 106-86, 106-87, 106-88, 106-89, 106-90, 106-91,
106-92, 106-93, 106-94, 106-95, 106-96, 106-97,

107-1, 107-2, 107-3, 107-4, 107-5, 107-6, 107-7, 107-8, 107-9, 107-10, 107-11,
107-12, 107-13, 107-14, 107-15, 107-16, 107-17, 107-18, 107-19, 107-20, 107-21,
107-22, 107-23, 107-24, 107-25, 107-26, 107-27, 107-28, 107-29, 107-30, 107-31,
107-32, 107-33, 107-34, 107-35, 107-36, 107-37, 107-38, 107-39, 107-40, 107-41,
107-42, 107-43, 107-44, 107-45, 107-46, 107-47, 107-48, 107-49, 107-50, 107-51,
107-52, 107-53, 107-54, 107-55, 107-56, 107-57, 107-58, 107-59, 107-60, 107-61,
107-62, 107-63, 107-64, 107-65, 107-66, 107-67, 107-68, 107-69, 107-70, 107-71,
107-72, 107-73, 107-74, 107-75, 107-76, 107-77, 107-78, 107-79, 107-80, 107-81,
107-82, 107-83, 107-84, 107-85, 107-86, 107-87, 107-88, 107-89, 107-90, 107-91,
107-92, 107-93, 107-94, 107-95, 107-96, 107-97,

108-1, 108-2, 108-3, 108-4, 108-5, 108-6, 108-7, 108-8, 108-9, 108-10, 108-11,
108-12, 108-13, 108-14, 108-15, 108-16, 108-17, 108-18, 108-19, 108-20, 108-21,
108-22, 108-23, 108-24, 108-25, 108-26, 108-27, 108-28, 108-29, 108-30, 108-31,
108-32, 108-33, 108-34, 108-35, 108-36, 108-37, 108-38, 108-39, 108-40, 108-41,
108-42, 108-43, 108-44, 108-45, 108-46, 108-47, 108-48, 108-49, 108-50, 108-51,
108-52, 108-53, 108-54, 108-55, 108-56, 108-57, 108-58, 108-59, 108-60, 108-61,
108-62, 108-63, 108-64, 108-65, 108-66, 108-67, 108-68, 108-69, 108-70, 108-71,
108-72, 108-73, 108-74, 108-75, 108-76, 108-77, 108-78, 108-79, 108-80, 108-81,
108-82, 108-83, 108-84, 108-85, 108-86, 108-87, 108-88, 108-89, 108-90, 108-91,
108-92, 108-93, 108-94, 108-95, 108-96, 108-97,

109-1, 109-2, 109-3, 109-4, 109-5, 109-6, 109-7, 109-8, 109-9, 109-10, 109-11,
109-12, 109-13, 109-14, 109-15, 109-16, 109-17, 109-18, 109-19, 109-20, 109-21,
109-22, 109-23, 109-24, 109-25, 109-26, 109-27, 109-28, 109-29, 109-30, 109-31,
109-32, 109-33, 109-34, 109-35, 109-36, 109-37, 109-38, 109-39, 109-40, 109-41,
109-42, 109-43, 109-44, 109-45, 109-46, 109-47, 109-48, 109-49, 109-50, 109-51,

109-52, 109-53, 109-54, 109-55, 109-56, 109-57, 109-58, 109-59, 109-60, 109-61,
109-62, 109-63, 109-64, 109-65, 109-66, 109-67, 109-68, 109-69, 109-70, 109-71,
109-72, 109-73, 109-74, 109-75, 109-76, 109-77, 109-78, 109-79, 109-80, 109-81,
109-82, 109-83, 109-84, 109-85, 109-86, 109-87, 109-88, 109-89, 109-90, 109-91,
109-92, 109-93, 109-94, 109-95, 109-96, 109-97,

110-1, 110-2, 110-3, 110-4, 110-5, 110-6, 110-7, 110-8, 110-9, 110-10, 110-11,
110-12, 110-13, 110-14, 110-15, 110-16, 110-17, 110-18, 110-19, 110-20, 110-21,
110-22, 110-23, 110-24, 110-25, 110-26, 110-27, 110-28, 110-29, 110-30, 110-31,
110-32, 110-33, 110-34, 110-35, 110-36, 110-37, 110-38, 110-39, 110-40, 110-41,
110-42, 110-43, 110-44, 110-45, 110-46, 110-47, 110-48, 110-49, 110-50, 110-51,
110-52, 110-53, 110-54, 110-55, 110-56, 110-57, 110-58, 110-59, 110-60, 110-61,
110-62, 110-63, 110-64, 110-65, 110-66, 110-67, 110-68, 110-69, 110-70, 110-71,
110-72, 110-73, 110-74, 110-75, 110-76, 110-77, 110-78, 110-79, 110-80, 110-81,
110-82, 110-83, 110-84, 110-85, 110-86, 110-87, 110-88, 110-89, 110-90, 110-91,
110-92, 110-93, 110-94, 110-95, 110-96, 110-97,

111-1, 111-2, 111-3, 111-4, 111-5, 111-6, 111-7, 111-8, 111-9, 111-10, 111-11,
111-12, 111-13, 111-14, 111-15, 111-16, 111-17, 111-18, 111-19, 111-20, 111-21,
111-22, 111-23, 111-24, 111-25, 111-26, 111-27, 111-28, 111-29, 111-30, 111-31,
111-32, 111-33, 111-34, 111-35, 111-36, 111-37, 111-38, 111-39, 111-40, 111-41,
111-42, 111-43, 111-44, 111-45, 111-46, 111-47, 111-48, 111-49, 111-50, 111-51,
111-52, 111-53, 111-54, 111-55, 111-56, 111-57, 111-58, 111-59, 111-60, 111-61,
111-62, 111-63, 111-64, 111-65, 111-66, 111-67, 111-68, 111-69, 111-70, 111-71,
111-72, 111-73, 111-74, 111-75, 111-76, 111-77, 111-78, 111-79, 111-80, 111-81,
111-82, 111-83, 111-84, 111-85, 111-86, 111-87, 111-88, 111-89, 111-90, 111-91,
111-92, 111-93, 111-94, 111-95, 111-96, 111-97,

112-1, 112-2, 112-3, 112-4, 112-5, 112-6, 112-7, 112-8, 112-9, 112-10, 112-11,
112-12, 112-13, 112-14, 112-15, 112-16, 112-17, 112-18, 112-19, 112-20, 112-21,
112-22, 112-23, 112-24, 112-25, 112-26, 112-27, 112-28, 112-29, 112-30, 112-31,
112-32, 112-33, 112-34, 112-35, 112-36, 112-37, 112-38, 112-39, 112-40, 112-41,

112-42, 112-43, 112-44, 112-45, 112-46, 112-47, 112-48, 112-49, 112-50, 112-51,
112-52, 112-53, 112-54, 112-55, 112-56, 112-57, 112-58, 112-59, 112-60, 112-61,
112-62, 112-63, 112-64, 112-65, 112-66, 112-67, 112-68, 112-69, 112-70, 112-71,
112-72, 112-73, 112-74, 112-75, 112-76, 112-77, 112-78, 112-79, 112-80, 112-81,
112-82, 112-83, 112-84, 112-85, 112-86, 112-87, 112-88, 112-89, 112-90, 112-91,
112-92, 112-93, 112-94, 112-95, 112-96, 112-97,

113-1, 113-2, 113-3, 113-4, 113-5, 113-6, 113-7, 113-8, 113-9, 113-10, 113-11,
113-12, 113-13, 113-14, 113-15, 113-16, 113-17, 113-18, 113-19, 113-20, 113-21,
113-22, 113-23, 113-24, 113-25, 113-26, 113-27, 113-28, 113-29, 113-30, 113-31,
113-32, 113-33, 113-34, 113-35, 113-36, 113-37, 113-38, 113-39, 113-40, 113-41,
113-42, 113-43, 113-44, 113-45, 113-46, 113-47, 113-48, 113-49, 113-50, 113-51,
113-52, 113-53, 113-54, 113-55, 113-56, 113-57, 113-58, 113-59, 113-60, 113-61,
113-62, 113-63, 113-64, 113-65, 113-66, 113-67, 113-68, 113-69, 113-70, 113-71,
113-72, 113-73, 113-74, 113-75, 113-76, 113-77, 113-78, 113-79, 113-80, 113-81,
113-82, 113-83, 113-84, 113-85, 113-86, 113-87, 113-88, 113-89, 113-90, 113-91,
113-92, 113-93, 113-94, 113-95, 113-96, 113-97,

114-1, 114-2, 114-3, 114-4, 114-5, 114-6, 114-7, 114-8, 114-9, 114-10, 114-11,
114-12, 114-13, 114-14, 114-15, 114-16, 114-17, 114-18, 114-19, 114-20, 114-21,
114-22, 114-23, 114-24, 114-25, 114-26, 114-27, 114-28, 114-29, 114-30, 114-31,
114-32, 114-33, 114-34, 114-35, 114-36, 114-37, 114-38, 114-39, 114-40, 114-41,
114-42, 114-43, 114-44, 114-45, 114-46, 114-47, 114-48, 114-49, 114-50, 114-51,
114-52, 114-53, 114-54, 114-55, 114-56, 114-57, 114-58, 114-59, 114-60, 114-61,
114-62, 114-63, 114-64, 114-65, 114-66, 114-67, 114-68, 114-69, 114-70, 114-71,
114-72, 114-73, 114-74, 114-75, 114-76, 114-77, 114-78, 114-79, 114-80, 114-81,
114-82, 114-83, 114-84, 114-85, 114-86, 114-87, 114-88, 114-89, 114-90, 114-91,
114-92, 114-93, 114-94, 114-95, 114-96, 114-97,

115-1, 115-2, 115-3, 115-4, 115-5, 115-6, 115-7, 115-8, 115-9, 115-10, 115-11,
115-12, 115-13, 115-14, 115-15, 115-16, 115-17, 115-18, 115-19, 115-20, 115-21,
115-22, 115-23, 115-24, 115-25, 115-26, 115-27, 115-28, 115-29, 115-30, 115-31,

115-32, 115-33, 115-34, 115-35, 115-36, 115-37, 115-38, 115-39, 115-40, 115-41,
115-42, 115-43, 115-44, 115-45, 115-46, 115-47, 115-48, 115-49, 115-50, 115-51,
115-52, 115-53, 115-54, 115-55, 115-56, 115-57, 115-58, 115-59, 115-60, 115-61,
115-62, 115-63, 115-64, 115-65, 115-66, 115-67, 115-68, 115-69, 115-70, 115-71,
115-72, 115-73, 115-74, 115-75, 115-76, 115-77, 115-78, 115-79, 115-80, 115-81,
115-82, 115-83, 115-84, 115-85, 115-86, 115-87, 115-88, 115-89, 115-90, 115-91,
115-92, 115-93, 115-94, 115-95, 115-96, 115-97,

116-1, 116-2, 116-3, 116-4, 116-5, 116-6, 116-7, 116-8, 116-9, 116-10, 116-11,
116-12, 116-13, 116-14, 116-15, 116-16, 116-17, 116-18, 116-19, 116-20, 116-21,
116-22, 116-23, 116-24, 116-25, 116-26, 116-27, 116-28, 116-29, 116-30, 116-31,
116-32, 116-33, 116-34, 116-35, 116-36, 116-37, 116-38, 116-39, 116-40, 116-41,
116-42, 116-43, 116-44, 116-45, 116-46, 116-47, 116-48, 116-49, 116-50, 116-51,
116-52, 116-53, 116-54, 116-55, 116-56, 116-57, 116-58, 116-59, 116-60, 116-61,
116-62, 116-63, 116-64, 116-65, 116-66, 116-67, 116-68, 116-69, 116-70, 116-71,
116-72, 116-73, 116-74, 116-75, 116-76, 116-77, 116-78, 116-79, 116-80, 116-81,
116-82, 116-83, 116-84, 116-85, 116-86, 116-87, 116-88, 116-89, 116-90, 116-91,
116-92, 116-93, 116-94, 116-95, 116-96, 116-97,

117-1, 117-2, 117-3, 117-4, 117-5, 117-6, 117-7, 117-8, 117-9, 117-10, 117-11,
117-12, 117-13, 117-14, 117-15, 117-16, 117-17, 117-18, 117-19, 117-20, 117-21,
117-22, 117-23, 117-24, 117-25, 117-26, 117-27, 117-28, 117-29, 117-30, 117-31,
117-32, 117-33, 117-34, 117-35, 117-36, 117-37, 117-38, 117-39, 117-40, 117-41,
117-42, 117-43, 117-44, 117-45, 117-46, 117-47, 117-48, 117-49, 117-50, 117-51,
117-52, 117-53, 117-54, 117-55, 117-56, 117-57, 117-58, 117-59, 117-60, 117-61,
117-62, 117-63, 117-64, 117-65, 117-66, 117-67, 117-68, 117-69, 117-70, 117-71,
117-72, 117-73, 117-74, 117-75, 117-76, 117-77, 117-78, 117-79, 117-80, 117-81,
117-82, 117-83, 117-84, 117-85, 117-86, 117-87, 117-88, 117-89, 117-90, 117-91,
117-92, 117-93, 117-94, 117-95, 117-96, 117-97,

118-1, 118-2, 118-3, 118-4, 118-5, 118-6, 118-7, 118-8, 118-9, 118-10, 118-11,
118-12, 118-13, 118-14, 118-15, 118-16, 118-17, 118-18, 118-19, 118-20, 118-21,

118-22, 118-23, 118-24, 118-25, 118-26, 118-27, 118-28, 118-29, 118-30, 118-31,
118-32, 118-33, 118-34, 118-35, 118-36, 118-37, 118-38, 118-39, 118-40, 118-41,
118-42, 118-43, 118-44, 118-45, 118-46, 118-47, 118-48, 118-49, 118-50, 118-51,
118-52, 118-53, 118-54, 118-55, 118-56, 118-57, 118-58, 118-59, 118-60, 118-61,
118-62, 118-63, 118-64, 118-65, 118-66, 118-67, 118-68, 118-69, 118-70, 118-71,
118-72, 118-73, 118-74, 118-75, 118-76, 118-77, 118-78, 118-79, 118-80, 118-81,
118-82, 118-83, 118-84, 118-85, 118-86, 118-87, 118-88, 118-89, 118-90, 118-91,
118-92, 118-93, 118-94, 118-95, 118-96, 118-97,

119-1, 119-2, 119-3, 119-4, 119-5, 119-6, 119-7, 119-8, 119-9, 119-10, 119-11,
119-12, 119-13, 119-14, 119-15, 119-16, 119-17, 119-18, 119-19, 119-20, 119-21,
119-22, 119-23, 119-24, 119-25, 119-26, 119-27, 119-28, 119-29, 119-30, 119-31,
119-32, 119-33, 119-34, 119-35, 119-36, 119-37, 119-38, 119-39, 119-40, 119-41,
119-42, 119-43, 119-44, 119-45, 119-46, 119-47, 119-48, 119-49, 119-50, 119-51,
119-52, 119-53, 119-54, 119-55, 119-56, 119-57, 119-58, 119-59, 119-60, 119-61,
119-62, 119-63, 119-64, 119-65, 119-66, 119-67, 119-68, 119-69, 119-70, 119-71,
119-72, 119-73, 119-74, 119-75, 119-76, 119-77, 119-78, 119-79, 119-80, 119-81,
119-82, 119-83, 119-84, 119-85, 119-86, 119-87, 119-88, 119-89, 119-90, 119-91,
119-92, 119-93, 119-94, 119-95, 119-96, 119-97,

120-1, 120-2, 120-3, 120-4, 120-5, 120-6, 120-7, 120-8, 120-9, 120-10, 120-11,
120-12, 120-13, 120-14, 120-15, 120-16, 120-17, 120-18, 120-19, 120-20, 120-21,
120-22, 120-23, 120-24, 120-25, 120-26, 120-27, 120-28, 120-29, 120-30, 120-31,
120-32, 120-33, 120-34, 120-35, 120-36, 120-37, 120-38, 120-39, 120-40, 120-41,
120-42, 120-43, 120-44, 120-45, 120-46, 120-47, 120-48, 120-49, 120-50, 120-51,
120-52, 120-53, 120-54, 120-55, 120-56, 120-57, 120-58, 120-59, 120-60, 120-61,
120-62, 120-63, 120-64, 120-65, 120-66, 120-67, 120-68, 120-69, 120-70, 120-71,
120-72, 120-73, 120-74, 120-75, 120-76, 120-77, 120-78, 120-79, 120-80, 120-81,
120-82, 120-83, 120-84, 120-85, 120-86, 120-87, 120-88, 120-89, 120-90, 120-91,
120-92, 120-93, 120-94, 120-95, 120-96, 120-97,

121-1, 121-2, 121-3, 121-4, 121-5, 121-6, 121-7, 121-8, 121-9, 121-10, 121-11,

121-12, 121-13, 121-14, 121-15, 121-16, 121-17, 121-18, 121-19, 121-20, 121-21,
121-22, 121-23, 121-24, 121-25, 121-26, 121-27, 121-28, 121-29, 121-30, 121-31,
121-32, 121-33, 121-34, 121-35, 121-36, 121-37, 121-38, 121-39, 121-40, 121-41,
121-42, 121-43, 121-44, 121-45, 121-46, 121-47, 121-48, 121-49, 121-50, 121-51,
121-52, 121-53, 121-54, 121-55, 121-56, 121-57, 121-58, 121-59, 121-60, 121-61,
121-62, 121-63, 121-64, 121-65, 121-66, 121-67, 121-68, 121-69, 121-70, 121-71,
121-72, 121-73, 121-74, 121-75, 121-76, 121-77, 121-78, 121-79, 121-80, 121-81,
121-82, 121-83, 121-84, 121-85, 121-86, 121-87, 121-88, 121-89, 121-90, 121-91,
121-92, 121-93, 121-94, 121-95, 121-96, 121-97,

122-1, 122-2, 122-3, 122-4, 122-5, 122-6, 122-7, 122-8, 122-9, 122-10, 122-11,
122-12, 122-13, 122-14, 122-15, 122-16, 122-17, 122-18, 122-19, 122-20, 122-21,
122-22, 122-23, 122-24, 122-25, 122-26, 122-27, 122-28, 122-29, 122-30, 122-31,
122-32, 122-33, 122-34, 122-35, 122-36, 122-37, 122-38, 122-39, 122-40, 122-41,
122-42, 122-43, 122-44, 122-45, 122-46, 122-47, 122-48, 122-49, 122-50, 122-51,
122-52, 122-53, 122-54, 122-55, 122-56, 122-57, 122-58, 122-59, 122-60, 122-61,
122-62, 122-63, 122-64, 122-65, 122-66, 122-67, 122-68, 122-69, 122-70, 122-71,
122-72, 122-73, 122-74, 122-75, 122-76, 122-77, 122-78, 122-79, 122-80, 122-81,
122-82, 122-83, 122-84, 122-85, 122-86, 122-87, 122-88, 122-89, 122-90, 122-91,
122-92, 122-93, 122-94, 122-95, 122-96, 122-97,

123-1, 123-2, 123-3, 123-4, 123-5, 123-6, 123-7, 123-8, 123-9, 123-10, 123-11,
123-12, 123-13, 123-14, 123-15, 123-16, 123-17, 123-18, 123-19, 123-20, 123-21,
123-22, 123-23, 123-24, 123-25, 123-26, 123-27, 123-28, 123-29, 123-30, 123-31,
123-32, 123-33, 123-34, 123-35, 123-36, 123-37, 123-38, 123-39, 123-40, 123-41,
123-42, 123-43, 123-44, 123-45, 123-46, 123-47, 123-48, 123-49, 123-50, 123-51,
123-52, 123-53, 123-54, 123-55, 123-56, 123-57, 123-58, 123-59, 123-60, 123-61,
123-62, 123-63, 123-64, 123-65, 123-66, 123-67, 123-68, 123-69, 123-70, 123-71,
123-72, 123-73, 123-74, 123-75, 123-76, 123-77, 123-78, 123-79, 123-80, 123-81,
123-82, 123-83, 123-84, 123-85, 123-86, 123-87, 123-88, 123-89, 123-90, 123-91,
123-92, 123-93, 123-94, 123-95, 123-96, 123-97,

124-1, 124-2, 124-3, 124-4, 124-5, 124-6, 124-7, 124-8, 124-9, 124-10, 124-11,
124-12, 124-13, 124-14, 124-15, 124-16, 124-17, 124-18, 124-19, 124-20, 124-21,
124-22, 124-23, 124-24, 124-25, 124-26, 124-27, 124-28, 124-29, 124-30, 124-31,
124-32, 124-33, 124-34, 124-35, 124-36, 124-37, 124-38, 124-39, 124-40, 124-41,
124-42, 124-43, 124-44, 124-45, 124-46, 124-47, 124-48, 124-49, 124-50, 124-51,
124-52, 124-53, 124-54, 124-55, 124-56, 124-57, 124-58, 124-59, 124-60, 124-61,
124-62, 124-63, 124-64, 124-65, 124-66, 124-67, 124-68, 124-69, 124-70, 124-71,
124-72, 124-73, 124-74, 124-75, 124-76, 124-77, 124-78, 124-79, 124-80, 124-81,
124-82, 124-83, 124-84, 124-85, 124-86, 124-87, 124-88, 124-89, 124-90, 124-91,
124-92, 124-93, 124-94, 124-95, 124-96, 124-97,

125-1, 125-2, 125-3, 125-4, 125-5, 125-6, 125-7, 125-8, 125-9, 125-10, 125-11,
125-12, 125-13, 125-14, 125-15, 125-16, 125-17, 125-18, 125-19, 125-20, 125-21,
125-22, 125-23, 125-24, 125-25, 125-26, 125-27, 125-28, 125-29, 125-30, 125-31,
125-32, 125-33, 125-34, 125-35, 125-36, 125-37, 125-38, 125-39, 125-40, 125-41,
125-42, 125-43, 125-44, 125-45, 125-46, 125-47, 125-48, 125-49, 125-50, 125-51,
125-52, 125-53, 125-54, 125-55, 125-56, 125-57, 125-58, 125-59, 125-60, 125-61,
125-62, 125-63, 125-64, 125-65, 125-66, 125-67, 125-68, 125-69, 125-70, 125-71,
125-72, 125-73, 125-74, 125-75, 125-76, 125-77, 125-78, 125-79, 125-80, 125-81,
125-82, 125-83, 125-84, 125-85, 125-86, 125-87, 125-88, 125-89, 125-90, 125-91,
125-92, 125-93, 125-94, 125-95, 125-96, 125-97,

126-1, 126-2, 126-3, 126-4, 126-5, 126-6, 126-7, 126-8, 126-9, 126-10, 126-11,
126-12, 126-13, 126-14, 126-15, 126-16, 126-17, 126-18, 126-19, 126-20, 126-21,
126-22, 126-23, 126-24, 126-25, 126-26, 126-27, 126-28, 126-29, 126-30, 126-31,
126-32, 126-33, 126-34, 126-35, 126-36, 126-37, 126-38, 126-39, 126-40, 126-41,
126-42, 126-43, 126-44, 126-45, 126-46, 126-47, 126-48, 126-49, 126-50, 126-51,
126-52, 126-53, 126-54, 126-55, 126-56, 126-57, 126-58, 126-59, 126-60, 126-61,
126-62, 126-63, 126-64, 126-65, 126-66, 126-67, 126-68, 126-69, 126-70, 126-71,
126-72, 126-73, 126-74, 126-75, 126-76, 126-77, 126-78, 126-79, 126-80, 126-81,
126-82, 126-83, 126-84, 126-85, 126-86, 126-87, 126-88, 126-89, 126-90, 126-91,

126-92, 126-93, 126-94, 126-95, 126-96, 126-97,

127-1, 127-2, 127-3, 127-4, 127-5, 127-6, 127-7, 127-8, 127-9, 127-10, 127-11,
127-12, 127-13, 127-14, 127-15, 127-16, 127-17, 127-18, 127-19, 127-20, 127-21,
127-22, 127-23, 127-24, 127-25, 127-26, 127-27, 127-28, 127-29, 127-30, 127-31,
127-32, 127-33, 127-34, 127-35, 127-36, 127-37, 127-38, 127-39, 127-40, 127-41,
127-42, 127-43, 127-44, 127-45, 127-46, 127-47, 127-48, 127-49, 127-50, 127-51,
127-52, 127-53, 127-54, 127-55, 127-56, 127-57, 127-58, 127-59, 127-60, 127-61,
127-62, 127-63, 127-64, 127-65, 127-66, 127-67, 127-68, 127-69, 127-70, 127-71,
127-72, 127-73, 127-74, 127-75, 127-76, 127-77, 127-78, 127-79, 127-80, 127-81,
127-82, 127-83, 127-84, 127-85, 127-86, 127-87, 127-88, 127-89, 127-90, 127-91,
127-92, 127-93, 127-94, 127-95, 127-96, 127-97,

128-1, 128-2, 128-3, 128-4, 128-5, 128-6, 128-7, 128-8, 128-9, 128-10, 128-11,
128-12, 128-13, 128-14, 128-15, 128-16, 128-17, 128-18, 128-19, 128-20, 128-21,
128-22, 128-23, 128-24, 128-25, 128-26, 128-27, 128-28, 128-29, 128-30, 128-31,
128-32, 128-33, 128-34, 128-35, 128-36, 128-37, 128-38, 128-39, 128-40, 128-41,
128-42, 128-43, 128-44, 128-45, 128-46, 128-47, 128-48, 128-49, 128-50, 128-51,
128-52, 128-53, 128-54, 128-55, 128-56, 128-57, 128-58, 128-59, 128-60, 128-61,
128-62, 128-63, 128-64, 128-65, 128-66, 128-67, 128-68, 128-69, 128-70, 128-71,
128-72, 128-73, 128-74, 128-75, 128-76, 128-77, 128-78, 128-79, 128-80, 128-81,
128-82, 128-83, 128-84, 128-85, 128-86, 128-87, 128-88, 128-89, 128-90, 128-91,
128-92, 128-93, 128-94, 128-95, 128-96, 128-97,

129-1, 129-2, 129-3, 129-4, 129-5, 129-6, 129-7, 129-8, 129-9, 129-10, 129-11,
129-12, 129-13, 129-14, 129-15, 129-16, 129-17, 129-18, 129-19, 129-20, 129-21,
129-22, 129-23, 129-24, 129-25, 129-26, 129-27, 129-28, 129-29, 129-30, 129-31,
129-32, 129-33, 129-34, 129-35, 129-36, 129-37, 129-38, 129-39, 129-40, 129-41,
129-42, 129-43, 129-44, 129-45, 129-46, 129-47, 129-48, 129-49, 129-50, 129-51,
129-52, 129-53, 129-54, 129-55, 129-56, 129-57, 129-58, 129-59, 129-60, 129-61,
129-62, 129-63, 129-64, 129-65, 129-66, 129-67, 129-68, 129-69, 129-70, 129-71,
129-72, 129-73, 129-74, 129-75, 129-76, 129-77, 129-78, 129-79, 129-80, 129-81,

129-82, 129-83, 129-84, 129-85, 129-86, 129-87, 129-88, 129-89, 129-90, 129-91,
129-92, 129-93, 129-94, 129-95, 129-96, 129-97,

130-1, 130-2, 130-3, 130-4, 130-5, 130-6, 130-7, 130-8, 130-9, 130-10, 130-11,
130-12, 130-13, 130-14, 130-15, 130-16, 130-17, 130-18, 130-19, 130-20, 130-21,
130-22, 130-23, 130-24, 130-25, 130-26, 130-27, 130-28, 130-29, 130-30, 130-31,
130-32, 130-33, 130-34, 130-35, 130-36, 130-37, 130-38, 130-39, 130-40, 130-41,
130-42, 130-43, 130-44, 130-45, 130-46, 130-47, 130-48, 130-49, 130-50, 130-51,
130-52, 130-53, 130-54, 130-55, 130-56, 130-57, 130-58, 130-59, 130-60, 130-61,
130-62, 130-63, 130-64, 130-65, 130-66, 130-67, 130-68, 130-69, 130-70, 130-71,
130-72, 130-73, 130-74, 130-75, 130-76, 130-77, 130-78, 130-79, 130-80, 130-81,
130-82, 130-83, 130-84, 130-85, 130-86, 130-87, 130-88, 130-89, 130-90, 130-91,
130-92, 130-93, 130-94, 130-95, 130-96, 130-97,

131-1, 131-2, 131-3, 131-4, 131-5, 131-6, 131-7, 131-8, 131-9, 131-10, 131-11,
131-12, 131-13, 131-14, 131-15, 131-16, 131-17, 131-18, 131-19, 131-20, 131-21,
131-22, 131-23, 131-24, 131-25, 131-26, 131-27, 131-28, 131-29, 131-30, 131-31,
131-32, 131-33, 131-34, 131-35, 131-36, 131-37, 131-38, 131-39, 131-40, 131-41,
131-42, 131-43, 131-44, 131-45, 131-46, 131-47, 131-48, 131-49, 131-50, 131-51,
131-52, 131-53, 131-54, 131-55, 131-56, 131-57, 131-58, 131-59, 131-60, 131-61,
131-62, 131-63, 131-64, 131-65, 131-66, 131-67, 131-68, 131-69, 131-70, 131-71,
131-72, 131-73, 131-74, 131-75, 131-76, 131-77, 131-78, 131-79, 131-80, 131-81,
131-82, 131-83, 131-84, 131-85, 131-86, 131-87, 131-88, 131-89, 131-90, 131-91,
131-92, 131-93, 131-94, 131-95, 131-96, 131-97,

132-1, 132-2, 132-3, 132-4, 132-5, 132-6, 132-7, 132-8, 132-9, 132-10, 132-11,
132-12, 132-13, 132-14, 132-15, 132-16, 132-17, 132-18, 132-19, 132-20, 132-21,
132-22, 132-23, 132-24, 132-25, 132-26, 132-27, 132-28, 132-29, 132-30, 132-31,
132-32, 132-33, 132-34, 132-35, 132-36, 132-37, 132-38, 132-39, 132-40, 132-41,
132-42, 132-43, 132-44, 132-45, 132-46, 132-47, 132-48, 132-49, 132-50, 132-51,
132-52, 132-53, 132-54, 132-55, 132-56, 132-57, 132-58, 132-59, 132-60, 132-61,
132-62, 132-63, 132-64, 132-65, 132-66, 132-67, 132-68, 132-69, 132-70, 132-71,

132-72, 132-73, 132-74, 132-75, 132-76, 132-77, 132-78, 132-79, 132-80, 132-81,
132-82, 132-83, 132-84, 132-85, 132-86, 132-87, 132-88, 132-89, 132-90, 132-91,
132-92, 132-93, 132-94, 132-95, 132-96, 132-97,

133-1, 133-2, 133-3, 133-4, 133-5, 133-6, 133-7, 133-8, 133-9, 133-10, 133-11,
133-12, 133-13, 133-14, 133-15, 133-16, 133-17, 133-18, 133-19, 133-20, 133-21,
133-22, 133-23, 133-24, 133-25, 133-26, 133-27, 133-28, 133-29, 133-30, 133-31,
133-32, 133-33, 133-34, 133-35, 133-36, 133-37, 133-38, 133-39, 133-40, 133-41,
133-42, 133-43, 133-44, 133-45, 133-46, 133-47, 133-48, 133-49, 133-50, 133-51,
133-52, 133-53, 133-54, 133-55, 133-56, 133-57, 133-58, 133-59, 133-60, 133-61,
133-62, 133-63, 133-64, 133-65, 133-66, 133-67, 133-68, 133-69, 133-70, 133-71,
133-72, 133-73, 133-74, 133-75, 133-76, 133-77, 133-78, 133-79, 133-80, 133-81,
133-82, 133-83, 133-84, 133-85, 133-86, 133-87, 133-88, 133-89, 133-90, 133-91,
133-92, 133-93, 133-94, 133-95, 133-96, 133-97,

134-1, 134-2, 134-3, 134-4, 134-5, 134-6, 134-7, 134-8, 134-9, 134-10, 134-11,
134-12, 134-13, 134-14, 134-15, 134-16, 134-17, 134-18, 134-19, 134-20, 134-21,
134-22, 134-23, 134-24, 134-25, 134-26, 134-27, 134-28, 134-29, 134-30, 134-31,
134-32, 134-33, 134-34, 134-35, 134-36, 134-37, 134-38, 134-39, 134-40, 134-41,
134-42, 134-43, 134-44, 134-45, 134-46, 134-47, 134-48, 134-49, 134-50, 134-51,
134-52, 134-53, 134-54, 134-55, 134-56, 134-57, 134-58, 134-59, 134-60, 134-61,
134-62, 134-63, 134-64, 134-65, 134-66, 134-67, 134-68, 134-69, 134-70, 134-71,
134-72, 134-73, 134-74, 134-75, 134-76, 134-77, 134-78, 134-79, 134-80, 134-81,
134-82, 134-83, 134-84, 134-85, 134-86, 134-87, 134-88, 134-89, 134-90, 134-91,
134-92, 134-93, 134-94, 134-95, 134-96, 134-97,

135-1, 135-2, 135-3, 135-4, 135-5, 135-6, 135-7, 135-8, 135-9, 135-10, 135-11,
135-12, 135-13, 135-14, 135-15, 135-16, 135-17, 135-18, 135-19, 135-20, 135-21,
135-22, 135-23, 135-24, 135-25, 135-26, 135-27, 135-28, 135-29, 135-30, 135-31,
135-32, 135-33, 135-34, 135-35, 135-36, 135-37, 135-38, 135-39, 135-40, 135-41,
135-42, 135-43, 135-44, 135-45, 135-46, 135-47, 135-48, 135-49, 135-50, 135-51,
135-52, 135-53, 135-54, 135-55, 135-56, 135-57, 135-58, 135-59, 135-60, 135-61,

135-62, 135-63, 135-64, 135-65, 135-66, 135-67, 135-68, 135-69, 135-70, 135-71,
135-72, 135-73, 135-74, 135-75, 135-76, 135-77, 135-78, 135-79, 135-80, 135-81,
135-82, 135-83, 135-84, 135-85, 135-86, 135-87, 135-88, 135-89, 135-90, 135-91,
135-92, 135-93, 135-94, 135-95, 135-96, 135-97,

136-1, 136-2, 136-3, 136-4, 136-5, 136-6, 136-7, 136-8, 136-9, 136-10, 136-11,
136-12, 136-13, 136-14, 136-15, 136-16, 136-17, 136-18, 136-19, 136-20, 136-21,
136-22, 136-23, 136-24, 136-25, 136-26, 136-27, 136-28, 136-29, 136-30, 136-31,
136-32, 136-33, 136-34, 136-35, 136-36, 136-37, 136-38, 136-39, 136-40, 136-41,
136-42, 136-43, 136-44, 136-45, 136-46, 136-47, 136-48, 136-49, 136-50, 136-51,
136-52, 136-53, 136-54, 136-55, 136-56, 136-57, 136-58, 136-59, 136-60, 136-61,
136-62, 136-63, 136-64, 136-65, 136-66, 136-67, 136-68, 136-69, 136-70, 136-71,
136-72, 136-73, 136-74, 136-75, 136-76, 136-77, 136-78, 136-79, 136-80, 136-81,
136-82, 136-83, 136-84, 136-85, 136-86, 136-87, 136-88, 136-89, 136-90, 136-91,
136-92, 136-93, 136-94, 136-95, 136-96, 136-97,

137-1, 137-2, 137-3, 137-4, 137-5, 137-6, 137-7, 137-8, 137-9, 137-10, 137-11,
137-12, 137-13, 137-14, 137-15, 137-16, 137-17, 137-18, 137-19, 137-20, 137-21,
137-22, 137-23, 137-24, 137-25, 137-26, 137-27, 137-28, 137-29, 137-30, 137-31,
137-32, 137-33, 137-34, 137-35, 137-36, 137-37, 137-38, 137-39, 137-40, 137-41,
137-42, 137-43, 137-44, 137-45, 137-46, 137-47, 137-48, 137-49, 137-50, 137-51,
137-52, 137-53, 137-54, 137-55, 137-56, 137-57, 137-58, 137-59, 137-60, 137-61,
137-62, 137-63, 137-64, 137-65, 137-66, 137-67, 137-68, 137-69, 137-70, 137-71,
137-72, 137-73, 137-74, 137-75, 137-76, 137-77, 137-78, 137-79, 137-80, 137-81,
137-82, 137-83, 137-84, 137-85, 137-86, 137-87, 137-88, 137-89, 137-90, 137-91,
137-92, 137-93, 137-94, 137-95, 137-96, 137-97,

138-1, 138-2, 138-3, 138-4, 138-5, 138-6, 138-7, 138-8, 138-9, 138-10, 138-11,
138-12, 138-13, 138-14, 138-15, 138-16, 138-17, 138-18, 138-19, 138-20, 138-21,
138-22, 138-23, 138-24, 138-25, 138-26, 138-27, 138-28, 138-29, 138-30, 138-31,
138-32, 138-33, 138-34, 138-35, 138-36, 138-37, 138-38, 138-39, 138-40, 138-41,
138-42, 138-43, 138-44, 138-45, 138-46, 138-47, 138-48, 138-49, 138-50, 138-51,

138-52, 138-53, 138-54, 138-55, 138-56, 138-57, 138-58, 138-59, 138-60, 138-61,
138-62, 138-63, 138-64, 138-65, 138-66, 138-67, 138-68, 138-69, 138-70, 138-71,
138-72, 138-73, 138-74, 138-75, 138-76, 138-77, 138-78, 138-79, 138-80, 138-81,
138-82, 138-83, 138-84, 138-85, 138-86, 138-87, 138-88, 138-89, 138-90, 138-91,
138-92, 138-93, 138-94, 138-95, 138-96, 138-97,

139-1, 139-2, 139-3, 139-4, 139-5, 139-6, 139-7, 139-8, 139-9, 139-10, 139-11,
139-12, 139-13, 139-14, 139-15, 139-16, 139-17, 139-18, 139-19, 139-20, 139-21,
139-22, 139-23, 139-24, 139-25, 139-26, 139-27, 139-28, 139-29, 139-30, 139-31,
139-32, 139-33, 139-34, 139-35, 139-36, 139-37, 139-38, 139-39, 139-40, 139-41,
139-42, 139-43, 139-44, 139-45, 139-46, 139-47, 139-48, 139-49, 139-50, 139-51,
139-52, 139-53, 139-54, 139-55, 139-56, 139-57, 139-58, 139-59, 139-60, 139-61,
139-62, 139-63, 139-64, 139-65, 139-66, 139-67, 139-68, 139-69, 139-70, 139-71,
139-72, 139-73, 139-74, 139-75, 139-76, 139-77, 139-78, 139-79, 139-80, 139-81,
139-82, 139-83, 139-84, 139-85, 139-86, 139-87, 139-88, 139-89, 139-90, 139-91,
139-92, 139-93, 139-94, 139-95, 139-96, 139-97,

140-1, 140-2, 140-3, 140-4, 140-5, 140-6, 140-7, 140-8, 140-9, 140-10, 140-11,
140-12, 140-13, 140-14, 140-15, 140-16, 140-17, 140-18, 140-19, 140-20, 140-21,
140-22, 140-23, 140-24, 140-25, 140-26, 140-27, 140-28, 140-29, 140-30, 140-31,
140-32, 140-33, 140-34, 140-35, 140-36, 140-37, 140-38, 140-39, 140-40, 140-41,
140-42, 140-43, 140-44, 140-45, 140-46, 140-47, 140-48, 140-49, 140-50, 140-51,
140-52, 140-53, 140-54, 140-55, 140-56, 140-57, 140-58, 140-59, 140-60, 140-61,
140-62, 140-63, 140-64, 140-65, 140-66, 140-67, 140-68, 140-69, 140-70, 140-71,
140-72, 140-73, 140-74, 140-75, 140-76, 140-77, 140-78, 140-79, 140-80, 140-81,
140-82, 140-83, 140-84, 140-85, 140-86, 140-87, 140-88, 140-89, 140-90, 140-91,
140-92, 140-93, 140-94, 140-95, 140-96, 140-97,

141-1, 141-2, 141-3, 141-4, 141-5, 141-6, 141-7, 141-8, 141-9, 141-10, 141-11,
141-12, 141-13, 141-14, 141-15, 141-16, 141-17, 141-18, 141-19, 141-20, 141-21,
141-22, 141-23, 141-24, 141-25, 141-26, 141-27, 141-28, 141-29, 141-30, 141-31,
141-32, 141-33, 141-34, 141-35, 141-36, 141-37, 141-38, 141-39, 141-40, 141-41,

141-42, 141-43, 141-44, 141-45, 141-46, 141-47, 141-48, 141-49, 141-50, 141-51,
141-52, 141-53, 141-54, 141-55, 141-56, 141-57, 141-58, 141-59, 141-60, 141-61,
141-62, 141-63, 141-64, 141-65, 141-66, 141-67, 141-68, 141-69, 141-70, 141-71,
141-72, 141-73, 141-74, 141-75, 141-76, 141-77, 141-78, 141-79, 141-80, 141-81,
141-82, 141-83, 141-84, 141-85, 141-86, 141-87, 141-88, 141-89, 141-90, 141-91,
141-92, 141-93, 141-94, 141-95, 141-96, 141-97,

142-1, 142-2, 142-3, 142-4, 142-5, 142-6, 142-7, 142-8, 142-9, 142-10, 142-11,
142-12, 142-13, 142-14, 142-15, 142-16, 142-17, 142-18, 142-19, 142-20, 142-21,
142-22, 142-23, 142-24, 142-25, 142-26, 142-27, 142-28, 142-29, 142-30, 142-31,
142-32, 142-33, 142-34, 142-35, 142-36, 142-37, 142-38, 142-39, 142-40, 142-41,
142-42, 142-43, 142-44, 142-45, 142-46, 142-47, 142-48, 142-49, 142-50, 142-51,
142-52, 142-53, 142-54, 142-55, 142-56, 142-57, 142-58, 142-59, 142-60, 142-61,
142-62, 142-63, 142-64, 142-65, 142-66, 142-67, 142-68, 142-69, 142-70, 142-71,
142-72, 142-73, 142-74, 142-75, 142-76, 142-77, 142-78, 142-79, 142-80, 142-81,
142-82, 142-83, 142-84, 142-85, 142-86, 142-87, 142-88, 142-89, 142-90, 142-91,
142-92, 142-93, 142-94, 142-95, 142-96, 142-97,

143-1, 143-2, 143-3, 143-4, 143-5, 143-6, 143-7, 143-8, 143-9, 143-10, 143-11,
143-12, 143-13, 143-14, 143-15, 143-16, 143-17, 143-18, 143-19, 143-20, 143-21,
143-22, 143-23, 143-24, 143-25, 143-26, 143-27, 143-28, 143-29, 143-30, 143-31,
143-32, 143-33, 143-34, 143-35, 143-36, 143-37, 143-38, 143-39, 143-40, 143-41,
143-42, 143-43, 143-44, 143-45, 143-46, 143-47, 143-48, 143-49, 143-50, 143-51,
143-52, 143-53, 143-54, 143-55, 143-56, 143-57, 143-58, 143-59, 143-60, 143-61,
143-62, 143-63, 143-64, 143-65, 143-66, 143-67, 143-68, 143-69, 143-70, 143-71,
143-72, 143-73, 143-74, 143-75, 143-76, 143-77, 143-78, 143-79, 143-80, 143-81,
143-82, 143-83, 143-84, 143-85, 143-86, 143-87, 143-88, 143-89, 143-90, 143-91,
143-92, 143-93, 143-94, 143-95, 143-96, 143-97,

144-1, 144-2, 144-3, 144-4, 144-5, 144-6, 144-7, 144-8, 144-9, 144-10, 144-11,
144-12, 144-13, 144-14, 144-15, 144-16, 144-17, 144-18, 144-19, 144-20, 144-21,
144-22, 144-23, 144-24, 144-25, 144-26, 144-27, 144-28, 144-29, 144-30, 144-31,

144-32, 144-33, 144-34, 144-35, 144-36, 144-37, 144-38, 144-39, 144-40, 144-41,
144-42, 144-43, 144-44, 144-45, 144-46, 144-47, 144-48, 144-49, 144-50, 144-51,
144-52, 144-53, 144-54, 144-55, 144-56, 144-57, 144-58, 144-59, 144-60, 144-61,
144-62, 144-63, 144-64, 144-65, 144-66, 144-67, 144-68, 144-69, 144-70, 144-71,
144-72, 144-73, 144-74, 144-75, 144-76, 144-77, 144-78, 144-79, 144-80, 144-81,
144-82, 144-83, 144-84, 144-85, 144-86, 144-87, 144-88, 144-89, 144-90, 144-91,
144-92, 144-93, 144-94, 144-95, 144-96, 144-97,

145-1, 145-2, 145-3, 145-4, 145-5, 145-6, 145-7, 145-8, 145-9, 145-10, 145-11,
145-12, 145-13, 145-14, 145-15, 145-16, 145-17, 145-18, 145-19, 145-20, 145-21,
145-22, 145-23, 145-24, 145-25, 145-26, 145-27, 145-28, 145-29, 145-30, 145-31,
145-32, 145-33, 145-34, 145-35, 145-36, 145-37, 145-38, 145-39, 145-40, 145-41,
145-42, 145-43, 145-44, 145-45, 145-46, 145-47, 145-48, 145-49, 145-50, 145-51,
145-52, 145-53, 145-54, 145-55, 145-56, 145-57, 145-58, 145-59, 145-60, 145-61,
145-62, 145-63, 145-64, 145-65, 145-66, 145-67, 145-68, 145-69, 145-70, 145-71,
145-72, 145-73, 145-74, 145-75, 145-76, 145-77, 145-78, 145-79, 145-80, 145-81,
145-82, 145-83, 145-84, 145-85, 145-86, 145-87, 145-88, 145-89, 145-90, 145-91,
145-92, 145-93, 145-94, 145-95, 145-96, 145-97,

146-1, 146-2, 146-3, 146-4, 146-5, 146-6, 146-7, 146-8, 146-9, 146-10, 146-11,
146-12, 146-13, 146-14, 146-15, 146-16, 146-17, 146-18, 146-19, 146-20, 146-21,
146-22, 146-23, 146-24, 146-25, 146-26, 146-27, 146-28, 146-29, 146-30, 146-31,
146-32, 146-33, 146-34, 146-35, 146-36, 146-37, 146-38, 146-39, 146-40, 146-41,
146-42, 146-43, 146-44, 146-45, 146-46, 146-47, 146-48, 146-49, 146-50, 146-51,
146-52, 146-53, 146-54, 146-55, 146-56, 146-57, 146-58, 146-59, 146-60, 146-61,
146-62, 146-63, 146-64, 146-65, 146-66, 146-67, 146-68, 146-69, 146-70, 146-71,
146-72, 146-73, 146-74, 146-75, 146-76, 146-77, 146-78, 146-79, 146-80, 146-81,
146-82, 146-83, 146-84, 146-85, 146-86, 146-87, 146-88, 146-89, 146-90, 146-91,
146-92, 146-93, 146-94, 146-95, 146-96, 146-97,

147-1, 147-2, 147-3, 147-4, 147-5, 147-6, 147-7, 147-8, 147-9, 147-10, 147-11,
147-12, 147-13, 147-14, 147-15, 147-16, 147-17, 147-18, 147-19, 147-20, 147-21,

147-22, 147-23, 147-24, 147-25, 147-26, 147-27, 147-28, 147-29, 147-30, 147-31,
147-32, 147-33, 147-34, 147-35, 147-36, 147-37, 147-38, 147-39, 147-40, 147-41,
147-42, 147-43, 147-44, 147-45, 147-46, 147-47, 147-48, 147-49, 147-50, 147-51,
147-52, 147-53, 147-54, 147-55, 147-56, 147-57, 147-58, 147-59, 147-60, 147-61,
147-62, 147-63, 147-64, 147-65, 147-66, 147-67, 147-68, 147-69, 147-70, 147-71,
147-72, 147-73, 147-74, 147-75, 147-76, 147-77, 147-78, 147-79, 147-80, 147-81,
147-82, 147-83, 147-84, 147-85, 147-86, 147-87, 147-88, 147-89, 147-90, 147-91,
147-92, 147-93, 147-94, 147-95, 147-96, 147-97,

148-1, 148-2, 148-3, 148-4, 148-5, 148-6, 148-7, 148-8, 148-9, 148-10, 148-11,
148-12, 148-13, 148-14, 148-15, 148-16, 148-17, 148-18, 148-19, 148-20, 148-21,
148-22, 148-23, 148-24, 148-25, 148-26, 148-27, 148-28, 148-29, 148-30, 148-31,
148-32, 148-33, 148-34, 148-35, 148-36, 148-37, 148-38, 148-39, 148-40, 148-41,
148-42, 148-43, 148-44, 148-45, 148-46, 148-47, 148-48, 148-49, 148-50, 148-51,
148-52, 148-53, 148-54, 148-55, 148-56, 148-57, 148-58, 148-59, 148-60, 148-61,
148-62, 148-63, 148-64, 148-65, 148-66, 148-67, 148-68, 148-69, 148-70, 148-71,
148-72, 148-73, 148-74, 148-75, 148-76, 148-77, 148-78, 148-79, 148-80, 148-81,
148-82, 148-83, 148-84, 148-85, 148-86, 148-87, 148-88, 148-89, 148-90, 148-91,
148-92, 148-93, 148-94, 148-95, 148-96, 148-97,

149-1, 149-2, 149-3, 149-4, 149-5, 149-6, 149-7, 149-8, 149-9, 149-10, 149-11,
149-12, 149-13, 149-14, 149-15, 149-16, 149-17, 149-18, 149-19, 149-20, 149-21,
149-22, 149-23, 149-24, 149-25, 149-26, 149-27, 149-28, 149-29, 149-30, 149-31,
149-32, 149-33, 149-34, 149-35, 149-36, 149-37, 149-38, 149-39, 149-40, 149-41,
149-42, 149-43, 149-44, 149-45, 149-46, 149-47, 149-48, 149-49, 149-50, 149-51,
149-52, 149-53, 149-54, 149-55, 149-56, 149-57, 149-58, 149-59, 149-60, 149-61,
149-62, 149-63, 149-64, 149-65, 149-66, 149-67, 149-68, 149-69, 149-70, 149-71,
149-72, 149-73, 149-74, 149-75, 149-76, 149-77, 149-78, 149-79, 149-80, 149-81,
149-82, 149-83, 149-84, 149-85, 149-86, 149-87, 149-88, 149-89, 149-90, 149-91,
149-92, 149-93, 149-94, 149-95, 149-96, 149-97,

150-1, 150-2, 150-3, 150-4, 150-5, 150-6, 150-7, 150-8, 150-9, 150-10, 150-11,

150-12, 150-13, 150-14, 150-15, 150-16, 150-17, 150-18, 150-19, 150-20, 150-21,
150-22, 150-23, 150-24, 150-25, 150-26, 150-27, 150-28, 150-29, 150-30, 150-31,
150-32, 150-33, 150-34, 150-35, 150-36, 150-37, 150-38, 150-39, 150-40, 150-41,
150-42, 150-43, 150-44, 150-45, 150-46, 150-47, 150-48, 150-49, 150-50, 150-51,
150-52, 150-53, 150-54, 150-55, 150-56, 150-57, 150-58, 150-59, 150-60, 150-61,
150-62, 150-63, 150-64, 150-65, 150-66, 150-67, 150-68, 150-69, 150-70, 150-71,
150-72, 150-73, 150-74, 150-75, 150-76, 150-77, 150-78, 150-79, 150-80, 150-81,
150-82, 150-83, 150-84, 150-85, 150-86, 150-87, 150-88, 150-89, 150-90, 150-91,
150-92, 150-93, 150-94, 150-95, 150-96, 150-97,

151-1, 151-2, 151-3, 151-4, 151-5, 151-6, 151-7, 151-8, 151-9, 151-10, 151-11,
151-12, 151-13, 151-14, 151-15, 151-16, 151-17, 151-18, 151-19, 151-20, 151-21,
151-22, 151-23, 151-24, 151-25, 151-26, 151-27, 151-28, 151-29, 151-30, 151-31,
151-32, 151-33, 151-34, 151-35, 151-36, 151-37, 151-38, 151-39, 151-40, 151-41,
151-42, 151-43, 151-44, 151-45, 151-46, 151-47, 151-48, 151-49, 151-50, 151-51,
151-52, 151-53, 151-54, 151-55, 151-56, 151-57, 151-58, 151-59, 151-60, 151-61,
151-62, 151-63, 151-64, 151-65, 151-66, 151-67, 151-68, 151-69, 151-70, 151-71,
151-72, 151-73, 151-74, 151-75, 151-76, 151-77, 151-78, 151-79, 151-80, 151-81,
151-82, 151-83, 151-84, 151-85, 151-86, 151-87, 151-88, 151-89, 151-90, 151-91,
151-92, 151-93, 151-94, 151-95, 151-96, 151-97,

152-1, 152-2, 152-3, 152-4, 152-5, 152-6, 152-7, 152-8, 152-9, 152-10, 152-11,
152-12, 152-13, 152-14, 152-15, 152-16, 152-17, 152-18, 152-19, 152-20, 152-21,
152-22, 152-23, 152-24, 152-25, 152-26, 152-27, 152-28, 152-29, 152-30, 152-31,
152-32, 152-33, 152-34, 152-35, 152-36, 152-37, 152-38, 152-39, 152-40, 152-41,
152-42, 152-43, 152-44, 152-45, 152-46, 152-47, 152-48, 152-49, 152-50, 152-51,
152-52, 152-53, 152-54, 152-55, 152-56, 152-57, 152-58, 152-59, 152-60, 152-61,
152-62, 152-63, 152-64, 152-65, 152-66, 152-67, 152-68, 152-69, 152-70, 152-71,
152-72, 152-73, 152-74, 152-75, 152-76, 152-77, 152-78, 152-79, 152-80, 152-81,
152-82, 152-83, 152-84, 152-85, 152-86, 152-87, 152-88, 152-89, 152-90, 152-91,
152-92, 152-93, 152-94, 152-95, 152-96, 152-97,

153-1, 153-2, 153-3, 153-4, 153-5, 153-6, 153-7, 153-8, 153-9, 153-10, 153-11,
153-12, 153-13, 153-14, 153-15, 153-16, 153-17, 153-18, 153-19, 153-20, 153-21,
153-22, 153-23, 153-24, 153-25, 153-26, 153-27, 153-28, 153-29, 153-30, 153-31,
153-32, 153-33, 153-34, 153-35, 153-36, 153-37, 153-38, 153-39, 153-40, 153-41,
153-42, 153-43, 153-44, 153-45, 153-46, 153-47, 153-48, 153-49, 153-50, 153-51,
153-52, 153-53, 153-54, 153-55, 153-56, 153-57, 153-58, 153-59, 153-60, 153-61,
153-62, 153-63, 153-64, 153-65, 153-66, 153-67, 153-68, 153-69, 153-70, 153-71,
153-72, 153-73, 153-74, 153-75, 153-76, 153-77, 153-78, 153-79, 153-80, 153-81,
153-82, 153-83, 153-84, 153-85, 153-86, 153-87, 153-88, 153-89, 153-90, 153-91,
153-92, 153-93, 153-94, 153-95, 153-96, 153-97,

154-1, 154-2, 154-3, 154-4, 154-5, 154-6, 154-7, 154-8, 154-9, 154-10, 154-11,
154-12, 154-13, 154-14, 154-15, 154-16, 154-17, 154-18, 154-19, 154-20, 154-21,
154-22, 154-23, 154-24, 154-25, 154-26, 154-27, 154-28, 154-29, 154-30, 154-31,
154-32, 154-33, 154-34, 154-35, 154-36, 154-37, 154-38, 154-39, 154-40, 154-41,
154-42, 154-43, 154-44, 154-45, 154-46, 154-47, 154-48, 154-49, 154-50, 154-51,
154-52, 154-53, 154-54, 154-55, 154-56, 154-57, 154-58, 154-59, 154-60, 154-61,
154-62, 154-63, 154-64, 154-65, 154-66, 154-67, 154-68, 154-69, 154-70, 154-71,
154-72, 154-73, 154-74, 154-75, 154-76, 154-77, 154-78, 154-79, 154-80, 154-81,
154-82, 154-83, 154-84, 154-85, 154-86, 154-87, 154-88, 154-89, 154-90, 154-91,
154-92, 154-93, 154-94, 154-95, 154-96, 154-97,

155-1, 155-2, 155-3, 155-4, 155-5, 155-6, 155-7, 155-8, 155-9, 155-10, 155-11,
155-12, 155-13, 155-14, 155-15, 155-16, 155-17, 155-18, 155-19, 155-20, 155-21,
155-22, 155-23, 155-24, 155-25, 155-26, 155-27, 155-28, 155-29, 155-30, 155-31,
155-32, 155-33, 155-34, 155-35, 155-36, 155-37, 155-38, 155-39, 155-40, 155-41,
155-42, 155-43, 155-44, 155-45, 155-46, 155-47, 155-48, 155-49, 155-50, 155-51,
155-52, 155-53, 155-54, 155-55, 155-56, 155-57, 155-58, 155-59, 155-60, 155-61,
155-62, 155-63, 155-64, 155-65, 155-66, 155-67, 155-68, 155-69, 155-70, 155-71,
155-72, 155-73, 155-74, 155-75, 155-76, 155-77, 155-78, 155-79, 155-80, 155-81,
155-82, 155-83, 155-84, 155-85, 155-86, 155-87, 155-88, 155-89, 155-90, 155-91,

155-92, 155-93, 155-94, 155-95, 155-96, 155-97,

156-1, 156-2, 156-3, 156-4, 156-5, 156-6, 156-7, 156-8, 156-9, 156-10, 156-11,
156-12, 156-13, 156-14, 156-15, 156-16, 156-17, 156-18, 156-19, 156-20, 156-21,
156-22, 156-23, 156-24, 156-25, 156-26, 156-27, 156-28, 156-29, 156-30, 156-31,
156-32, 156-33, 156-34, 156-35, 156-36, 156-37, 156-38, 156-39, 156-40, 156-41,
156-42, 156-43, 156-44, 156-45, 156-46, 156-47, 156-48, 156-49, 156-50, 156-51,
156-52, 156-53, 156-54, 156-55, 156-56, 156-57, 156-58, 156-59, 156-60, 156-61,
156-62, 156-63, 156-64, 156-65, 156-66, 156-67, 156-68, 156-69, 156-70, 156-71,
156-72, 156-73, 156-74, 156-75, 156-76, 156-77, 156-78, 156-79, 156-80, 156-81,
156-82, 156-83, 156-84, 156-85, 156-86, 156-87, 156-88, 156-89, 156-90, 156-91,
156-92, 156-93, 156-94, 156-95, 156-96, 156-97,

157-1, 157-2, 157-3, 157-4, 157-5, 157-6, 157-7, 157-8, 157-9, 157-10, 157-11,
157-12, 157-13, 157-14, 157-15, 157-16, 157-17, 157-18, 157-19, 157-20, 157-21,
157-22, 157-23, 157-24, 157-25, 157-26, 157-27, 157-28, 157-29, 157-30, 157-31,
157-32, 157-33, 157-34, 157-35, 157-36, 157-37, 157-38, 157-39, 157-40, 157-41,
157-42, 157-43, 157-44, 157-45, 157-46, 157-47, 157-48, 157-49, 157-50, 157-51,
157-52, 157-53, 157-54, 157-55, 157-56, 157-57, 157-58, 157-59, 157-60, 157-61,
157-62, 157-63, 157-64, 157-65, 157-66, 157-67, 157-68, 157-69, 157-70, 157-71,
157-72, 157-73, 157-74, 157-75, 157-76, 157-77, 157-78, 157-79, 157-80, 157-81,
157-82, 157-83, 157-84, 157-85, 157-86, 157-87, 157-88, 157-89, 157-90, 157-91,
157-92, 157-93, 157-94, 157-95, 157-96, 157-97,

158-1, 158-2, 158-3, 158-4, 158-5, 158-6, 158-7, 158-8, 158-9, 158-10, 158-11,
158-12, 158-13, 158-14, 158-15, 158-16, 158-17, 158-18, 158-19, 158-20, 158-21,
158-22, 158-23, 158-24, 158-25, 158-26, 158-27, 158-28, 158-29, 158-30, 158-31,
158-32, 158-33, 158-34, 158-35, 158-36, 158-37, 158-38, 158-39, 158-40, 158-41,
158-42, 158-43, 158-44, 158-45, 158-46, 158-47, 158-48, 158-49, 158-50, 158-51,
158-52, 158-53, 158-54, 158-55, 158-56, 158-57, 158-58, 158-59, 158-60, 158-61,
158-62, 158-63, 158-64, 158-65, 158-66, 158-67, 158-68, 158-69, 158-70, 158-71,
158-72, 158-73, 158-74, 158-75, 158-76, 158-77, 158-78, 158-79, 158-80, 158-81,

158-82, 158-83, 158-84, 158-85, 158-86, 158-87, 158-88, 158-89, 158-90, 158-91,
158-92, 158-93, 158-94, 158-95, 158-96, 158-97,

159-1, 159-2, 159-3, 159-4, 159-5, 159-6, 159-7, 159-8, 159-9, 159-10, 159-11,
159-12, 159-13, 159-14, 159-15, 159-16, 159-17, 159-18, 159-19, 159-20, 159-21,
159-22, 159-23, 159-24, 159-25, 159-26, 159-27, 159-28, 159-29, 159-30, 159-31,
159-32, 159-33, 159-34, 159-35, 159-36, 159-37, 159-38, 159-39, 159-40, 159-41,
159-42, 159-43, 159-44, 159-45, 159-46, 159-47, 159-48, 159-49, 159-50, 159-51,
159-52, 159-53, 159-54, 159-55, 159-56, 159-57, 159-58, 159-59, 159-60, 159-61,
159-62, 159-63, 159-64, 159-65, 159-66, 159-67, 159-68, 159-69, 159-70, 159-71,
159-72, 159-73, 159-74, 159-75, 159-76, 159-77, 159-78, 159-79, 159-80, 159-81,
159-82, 159-83, 159-84, 159-85, 159-86, 159-87, 159-88, 159-89, 159-90, 159-91,
159-92, 159-93, 159-94, 159-95, 159-96, 159-97,

160-1, 160-2, 160-3, 160-4, 160-5, 160-6, 160-7, 160-8, 160-9, 160-10, 160-11,
160-12, 160-13, 160-14, 160-15, 160-16, 160-17, 160-18, 160-19, 160-20, 160-21,
160-22, 160-23, 160-24, 160-25, 160-26, 160-27, 160-28, 160-29, 160-30, 160-31,
160-32, 160-33, 160-34, 160-35, 160-36, 160-37, 160-38, 160-39, 160-40, 160-41,
160-42, 160-43, 160-44, 160-45, 160-46, 160-47, 160-48, 160-49, 160-50, 160-51,
160-52, 160-53, 160-54, 160-55, 160-56, 160-57, 160-58, 160-59, 160-60, 160-61,
160-62, 160-63, 160-64, 160-65, 160-66, 160-67, 160-68, 160-69, 160-70, 160-71,
160-72, 160-73, 160-74, 160-75, 160-76, 160-77, 160-78, 160-79, 160-80, 160-81,
160-82, 160-83, 160-84, 160-85, 160-86, 160-87, 160-88, 160-89, 160-90, 160-91,
160-92, 160-93, 160-94, 160-95, 160-96, 160-97,

161-1, 161-2, 161-3, 161-4, 161-5, 161-6, 161-7, 161-8, 161-9, 161-10, 161-11,
161-12, 161-13, 161-14, 161-15, 161-16, 161-17, 161-18, 161-19, 161-20, 161-21,
161-22, 161-23, 161-24, 161-25, 161-26, 161-27, 161-28, 161-29, 161-30, 161-31,
161-32, 161-33, 161-34, 161-35, 161-36, 161-37, 161-38, 161-39, 161-40, 161-41,
161-42, 161-43, 161-44, 161-45, 161-46, 161-47, 161-48, 161-49, 161-50, 161-51,
161-52, 161-53, 161-54, 161-55, 161-56, 161-57, 161-58, 161-59, 161-60, 161-61,
161-62, 161-63, 161-64, 161-65, 161-66, 161-67, 161-68, 161-69, 161-70, 161-71,

161-72, 161-73, 161-74, 161-75, 161-76, 161-77, 161-78, 161-79, 161-80, 161-81,
161-82, 161-83, 161-84, 161-85, 161-86, 161-87, 161-88, 161-89, 161-90, 161-91,
161-92, 161-93, 161-94, 161-95, 161-96, 161-97,

162-1, 162-2, 162-3, 162-4, 162-5, 162-6, 162-7, 162-8, 162-9, 162-10, 162-11,
162-12, 162-13, 162-14, 162-15, 162-16, 162-17, 162-18, 162-19, 162-20, 162-21,
162-22, 162-23, 162-24, 162-25, 162-26, 162-27, 162-28, 162-29, 162-30, 162-31,
162-32, 162-33, 162-34, 162-35, 162-36, 162-37, 162-38, 162-39, 162-40, 162-41,
162-42, 162-43, 162-44, 162-45, 162-46, 162-47, 162-48, 162-49, 162-50, 162-51,
162-52, 162-53, 162-54, 162-55, 162-56, 162-57, 162-58, 162-59, 162-60, 162-61,
162-62, 162-63, 162-64, 162-65, 162-66, 162-67, 162-68, 162-69, 162-70, 162-71,
162-72, 162-73, 162-74, 162-75, 162-76, 162-77, 162-78, 162-79, 162-80, 162-81,
162-82, 162-83, 162-84, 162-85, 162-86, 162-87, 162-88, 162-89, 162-90, 162-91,
162-92, 162-93, 162-94, 162-95, 162-96, 162-97,

163-1, 163-2, 163-3, 163-4, 163-5, 163-6, 163-7, 163-8, 163-9, 163-10, 163-11,
163-12, 163-13, 163-14, 163-15, 163-16, 163-17, 163-18, 163-19, 163-20, 163-21,
163-22, 163-23, 163-24, 163-25, 163-26, 163-27, 163-28, 163-29, 163-30, 163-31,
163-32, 163-33, 163-34, 163-35, 163-36, 163-37, 163-38, 163-39, 163-40, 163-41,
163-42, 163-43, 163-44, 163-45, 163-46, 163-47, 163-48, 163-49, 163-50, 163-51,
163-52, 163-53, 163-54, 163-55, 163-56, 163-57, 163-58, 163-59, 163-60, 163-61,
163-62, 163-63, 163-64, 163-65, 163-66, 163-67, 163-68, 163-69, 163-70, 163-71,
163-72, 163-73, 163-74, 163-75, 163-76, 163-77, 163-78, 163-79, 163-80, 163-81,
163-82, 163-83, 163-84, 163-85, 163-86, 163-87, 163-88, 163-89, 163-90, 163-91,
163-92, 163-93, 163-94, 163-95, 163-96, 163-97,

164-1, 164-2, 164-3, 164-4, 164-5, 164-6, 164-7, 164-8, 164-9, 164-10, 164-11,
164-12, 164-13, 164-14, 164-15, 164-16, 164-17, 164-18, 164-19, 164-20, 164-21,
164-22, 164-23, 164-24, 164-25, 164-26, 164-27, 164-28, 164-29, 164-30, 164-31,
164-32, 164-33, 164-34, 164-35, 164-36, 164-37, 164-38, 164-39, 164-40, 164-41,
164-42, 164-43, 164-44, 164-45, 164-46, 164-47, 164-48, 164-49, 164-50, 164-51,
164-52, 164-53, 164-54, 164-55, 164-56, 164-57, 164-58, 164-59, 164-60, 164-61,

164-62, 164-63, 164-64, 164-65, 164-66, 164-67, 164-68, 164-69, 164-70, 164-71,
164-72, 164-73, 164-74, 164-75, 164-76, 164-77, 164-78, 164-79, 164-80, 164-81,
164-82, 164-83, 164-84, 164-85, 164-86, 164-87, 164-88, 164-89, 164-90, 164-91,
164-92, 164-93, 164-94, 164-95, 164-96, 164-97,

165-1, 165-2, 165-3, 165-4, 165-5, 165-6, 165-7, 165-8, 165-9, 165-10, 165-11,
165-12, 165-13, 165-14, 165-15, 165-16, 165-17, 165-18, 165-19, 165-20, 165-21,
165-22, 165-23, 165-24, 165-25, 165-26, 165-27, 165-28, 165-29, 165-30, 165-31,
165-32, 165-33, 165-34, 165-35, 165-36, 165-37, 165-38, 165-39, 165-40, 165-41,
165-42, 165-43, 165-44, 165-45, 165-46, 165-47, 165-48, 165-49, 165-50, 165-51,
165-52, 165-53, 165-54, 165-55, 165-56, 165-57, 165-58, 165-59, 165-60, 165-61,
165-62, 165-63, 165-64, 165-65, 165-66, 165-67, 165-68, 165-69, 165-70, 165-71,
165-72, 165-73, 165-74, 165-75, 165-76, 165-77, 165-78, 165-79, 165-80, 165-81,
165-82, 165-83, 165-84, 165-85, 165-86, 165-87, 165-88, 165-89, 165-90, 165-91,
165-92, 165-93, 165-94, 165-95, 165-96, 165-97,

166-1, 166-2, 166-3, 166-4, 166-5, 166-6, 166-7, 166-8, 166-9, 166-10, 166-11,
166-12, 166-13, 166-14, 166-15, 166-16, 166-17, 166-18, 166-19, 166-20, 166-21,
166-22, 166-23, 166-24, 166-25, 166-26, 166-27, 166-28, 166-29, 166-30, 166-31,
166-32, 166-33, 166-34, 166-35, 166-36, 166-37, 166-38, 166-39, 166-40, 166-41,
166-42, 166-43, 166-44, 166-45, 166-46, 166-47, 166-48, 166-49, 166-50, 166-51,
166-52, 166-53, 166-54, 166-55, 166-56, 166-57, 166-58, 166-59, 166-60, 166-61,
166-62, 166-63, 166-64, 166-65, 166-66, 166-67, 166-68, 166-69, 166-70, 166-71,
166-72, 166-73, 166-74, 166-75, 166-76, 166-77, 166-78, 166-79, 166-80, 166-81,
166-82, 166-83, 166-84, 166-85, 166-86, 166-87, 166-88, 166-89, 166-90, 166-91,
166-92, 166-93, 166-94, 166-95, 166-96, 166-97,

167-1, 167-2, 167-3, 167-4, 167-5, 167-6, 167-7, 167-8, 167-9, 167-10, 167-11,
167-12, 167-13, 167-14, 167-15, 167-16, 167-17, 167-18, 167-19, 167-20, 167-21,
167-22, 167-23, 167-24, 167-25, 167-26, 167-27, 167-28, 167-29, 167-30, 167-31,
167-32, 167-33, 167-34, 167-35, 167-36, 167-37, 167-38, 167-39, 167-40, 167-41,
167-42, 167-43, 167-44, 167-45, 167-46, 167-47, 167-48, 167-49, 167-50, 167-51,

167-52, 167-53, 167-54, 167-55, 167-56, 167-57, 167-58, 167-59, 167-60, 167-61,
167-62, 167-63, 167-64, 167-65, 167-66, 167-67, 167-68, 167-69, 167-70, 167-71,
167-72, 167-73, 167-74, 167-75, 167-76, 167-77, 167-78, 167-79, 167-80, 167-81,
167-82, 167-83, 167-84, 167-85, 167-86, 167-87, 167-88, 167-89, 167-90, 167-91,
167-92, 167-93, 167-94, 167-95, 167-96, 167-97,

168-1, 168-2, 168-3, 168-4, 168-5, 168-6, 168-7, 168-8, 168-9, 168-10, 168-11,
168-12, 168-13, 168-14, 168-15, 168-16, 168-17, 168-18, 168-19, 168-20, 168-21,
168-22, 168-23, 168-24, 168-25, 168-26, 168-27, 168-28, 168-29, 168-30, 168-31,
168-32, 168-33, 168-34, 168-35, 168-36, 168-37, 168-38, 168-39, 168-40, 168-41,
168-42, 168-43, 168-44, 168-45, 168-46, 168-47, 168-48, 168-49, 168-50, 168-51,
168-52, 168-53, 168-54, 168-55, 168-56, 168-57, 168-58, 168-59, 168-60, 168-61,
168-62, 168-63, 168-64, 168-65, 168-66, 168-67, 168-68, 168-69, 168-70, 168-71,
168-72, 168-73, 168-74, 168-75, 168-76, 168-77, 168-78, 168-79, 168-80, 168-81,
168-82, 168-83, 168-84, 168-85, 168-86, 168-87, 168-88, 168-89, 168-90, 168-91,
168-92, 168-93, 168-94, 168-95, 168-96, 168-97,

169-1, 169-2, 169-3, 169-4, 169-5, 169-6, 169-7, 169-8, 169-9, 169-10, 169-11,
169-12, 169-13, 169-14, 169-15, 169-16, 169-17, 169-18, 169-19, 169-20, 169-21,
169-22, 169-23, 169-24, 169-25, 169-26, 169-27, 169-28, 169-29, 169-30, 169-31,
169-32, 169-33, 169-34, 169-35, 169-36, 169-37, 169-38, 169-39, 169-40, 169-41,
169-42, 169-43, 169-44, 169-45, 169-46, 169-47, 169-48, 169-49, 169-50, 169-51,
169-52, 169-53, 169-54, 169-55, 169-56, 169-57, 169-58, 169-59, 169-60, 169-61,
169-62, 169-63, 169-64, 169-65, 169-66, 169-67, 169-68, 169-69, 169-70, 169-71,
169-72, 169-73, 169-74, 169-75, 169-76, 169-77, 169-78, 169-79, 169-80, 169-81,
169-82, 169-83, 169-84, 169-85, 169-86, 169-87, 169-88, 169-89, 169-90, 169-91,
169-92, 169-93, 169-94, 169-95, 169-96, 169-97,

170-1, 170-2, 170-3, 170-4, 170-5, 170-6, 170-7, 170-8, 170-9, 170-10, 170-11,
170-12, 170-13, 170-14, 170-15, 170-16, 170-17, 170-18, 170-19, 170-20, 170-21,
170-22, 170-23, 170-24, 170-25, 170-26, 170-27, 170-28, 170-29, 170-30, 170-31,
170-32, 170-33, 170-34, 170-35, 170-36, 170-37, 170-38, 170-39, 170-40, 170-41,

170-42, 170-43, 170-44, 170-45, 170-46, 170-47, 170-48, 170-49, 170-50, 170-51,
170-52, 170-53, 170-54, 170-55, 170-56, 170-57, 170-58, 170-59, 170-60, 170-61,
170-62, 170-63, 170-64, 170-65, 170-66, 170-67, 170-68, 170-69, 170-70, 170-71,
170-72, 170-73, 170-74, 170-75, 170-76, 170-77, 170-78, 170-79, 170-80, 170-81,
170-82, 170-83, 170-84, 170-85, 170-86, 170-87, 170-88, 170-89, 170-90, 170-91,
170-92, 170-93, 170-94, 170-95, 170-96, 170-97,

171-1, 171-2, 171-3, 171-4, 171-5, 171-6, 171-7, 171-8, 171-9, 171-10, 171-11,
171-12, 171-13, 171-14, 171-15, 171-16, 171-17, 171-18, 171-19, 171-20, 171-21,
171-22, 171-23, 171-24, 171-25, 171-26, 171-27, 171-28, 171-29, 171-30, 171-31,
171-32, 171-33, 171-34, 171-35, 171-36, 171-37, 171-38, 171-39, 171-40, 171-41,
171-42, 171-43, 171-44, 171-45, 171-46, 171-47, 171-48, 171-49, 171-50, 171-51,
171-52, 171-53, 171-54, 171-55, 171-56, 171-57, 171-58, 171-59, 171-60, 171-61,
171-62, 171-63, 171-64, 171-65, 171-66, 171-67, 171-68, 171-69, 171-70, 171-71,
171-72, 171-73, 171-74, 171-75, 171-76, 171-77, 171-78, 171-79, 171-80, 171-81,
171-82, 171-83, 171-84, 171-85, 171-86, 171-87, 171-88, 171-89, 171-90, 171-91,
171-92, 171-93, 171-94, 171-95, 171-96, 171-97,

172-1, 172-2, 172-3, 172-4, 172-5, 172-6, 172-7, 172-8, 172-9, 172-10, 172-11,
172-12, 172-13, 172-14, 172-15, 172-16, 172-17, 172-18, 172-19, 172-20, 172-21,
172-22, 172-23, 172-24, 172-25, 172-26, 172-27, 172-28, 172-29, 172-30, 172-31,
172-32, 172-33, 172-34, 172-35, 172-36, 172-37, 172-38, 172-39, 172-40, 172-41,
172-42, 172-43, 172-44, 172-45, 172-46, 172-47, 172-48, 172-49, 172-50, 172-51,
172-52, 172-53, 172-54, 172-55, 172-56, 172-57, 172-58, 172-59, 172-60, 172-61,
172-62, 172-63, 172-64, 172-65, 172-66, 172-67, 172-68, 172-69, 172-70, 172-71,
172-72, 172-73, 172-74, 172-75, 172-76, 172-77, 172-78, 172-79, 172-80, 172-81,
172-82, 172-83, 172-84, 172-85, 172-86, 172-87, 172-88, 172-89, 172-90, 172-91,
172-92, 172-93, 172-94, 172-95, 172-96, 172-97,

173-1, 173-2, 173-3, 173-4, 173-5, 173-6, 173-7, 173-8, 173-9, 173-10, 173-11,
173-12, 173-13, 173-14, 173-15, 173-16, 173-17, 173-18, 173-19, 173-20, 173-21,
173-22, 173-23, 173-24, 173-25, 173-26, 173-27, 173-28, 173-29, 173-30, 173-31,

173-32, 173-33, 173-34, 173-35, 173-36, 173-37, 173-38, 173-39, 173-40, 173-41,
173-42, 173-43, 173-44, 173-45, 173-46, 173-47, 173-48, 173-49, 173-50, 173-51,
173-52, 173-53, 173-54, 173-55, 173-56, 173-57, 173-58, 173-59, 173-60, 173-61,
173-62, 173-63, 173-64, 173-65, 173-66, 173-67, 173-68, 173-69, 173-70, 173-71,
173-72, 173-73, 173-74, 173-75, 173-76, 173-77, 173-78, 173-79, 173-80, 173-81,
173-82, 173-83, 173-84, 173-85, 173-86, 173-87, 173-88, 173-89, 173-90, 173-91,
173-92, 173-93, 173-94, 173-95, 173-96, 173-97,

174-1, 174-2, 174-3, 174-4, 174-5, 174-6, 174-7, 174-8, 174-9, 174-10, 174-11,
174-12, 174-13, 174-14, 174-15, 174-16, 174-17, 174-18, 174-19, 174-20, 174-21,
174-22, 174-23, 174-24, 174-25, 174-26, 174-27, 174-28, 174-29, 174-30, 174-31,
174-32, 174-33, 174-34, 174-35, 174-36, 174-37, 174-38, 174-39, 174-40, 174-41,
174-42, 174-43, 174-44, 174-45, 174-46, 174-47, 174-48, 174-49, 174-50, 174-51,
174-52, 174-53, 174-54, 174-55, 174-56, 174-57, 174-58, 174-59, 174-60, 174-61,
174-62, 174-63, 174-64, 174-65, 174-66, 174-67, 174-68, 174-69, 174-70, 174-71,
174-72, 174-73, 174-74, 174-75, 174-76, 174-77, 174-78, 174-79, 174-80, 174-81,
174-82, 174-83, 174-84, 174-85, 174-86, 174-87, 174-88, 174-89, 174-90, 174-91,
174-92, 174-93, 174-94, 174-95, 174-96, 174-97,

175-1, 175-2, 175-3, 175-4, 175-5, 175-6, 175-7, 175-8, 175-9, 175-10, 175-11,
175-12, 175-13, 175-14, 175-15, 175-16, 175-17, 175-18, 175-19, 175-20, 175-21,
175-22, 175-23, 175-24, 175-25, 175-26, 175-27, 175-28, 175-29, 175-30, 175-31,
175-32, 175-33, 175-34, 175-35, 175-36, 175-37, 175-38, 175-39, 175-40, 175-41,
175-42, 175-43, 175-44, 175-45, 175-46, 175-47, 175-48, 175-49, 175-50, 175-51,
175-52, 175-53, 175-54, 175-55, 175-56, 175-57, 175-58, 175-59, 175-60, 175-61,
175-62, 175-63, 175-64, 175-65, 175-66, 175-67, 175-68, 175-69, 175-70, 175-71,
175-72, 175-73, 175-74, 175-75, 175-76, 175-77, 175-78, 175-79, 175-80, 175-81,
175-82, 175-83, 175-84, 175-85, 175-86, 175-87, 175-88, 175-89, 175-90, 175-91,
175-92, 175-93, 175-94, 175-95, 175-96, 175-97,

176-1, 176-2, 176-3, 176-4, 176-5, 176-6, 176-7, 176-8, 176-9, 176-10, 176-11,
176-12, 176-13, 176-14, 176-15, 176-16, 176-17, 176-18, 176-19, 176-20, 176-21,

176-22, 176-23, 176-24, 176-25, 176-26, 176-27, 176-28, 176-29, 176-30, 176-31,
176-32, 176-33, 176-34, 176-35, 176-36, 176-37, 176-38, 176-39, 176-40, 176-41,
176-42, 176-43, 176-44, 176-45, 176-46, 176-47, 176-48, 176-49, 176-50, 176-51,
176-52, 176-53, 176-54, 176-55, 176-56, 176-57, 176-58, 176-59, 176-60, 176-61,
176-62, 176-63, 176-64, 176-65, 176-66, 176-67, 176-68, 176-69, 176-70, 176-71,
176-72, 176-73, 176-74, 176-75, 176-76, 176-77, 176-78, 176-79, 176-80, 176-81,
176-82, 176-83, 176-84, 176-85, 176-86, 176-87, 176-88, 176-89, 176-90, 176-91,
176-92, 176-93, 176-94, 176-95, 176-96, 176-97,

177-1, 177-2, 177-3, 177-4, 177-5, 177-6, 177-7, 177-8, 177-9, 177-10, 177-11,
177-12, 177-13, 177-14, 177-15, 177-16, 177-17, 177-18, 177-19, 177-20, 177-21,
177-22, 177-23, 177-24, 177-25, 177-26, 177-27, 177-28, 177-29, 177-30, 177-31,
177-32, 177-33, 177-34, 177-35, 177-36, 177-37, 177-38, 177-39, 177-40, 177-41,
177-42, 177-43, 177-44, 177-45, 177-46, 177-47, 177-48, 177-49, 177-50, 177-51,
177-52, 177-53, 177-54, 177-55, 177-56, 177-57, 177-58, 177-59, 177-60, 177-61,
177-62, 177-63, 177-64, 177-65, 177-66, 177-67, 177-68, 177-69, 177-70, 177-71,
177-72, 177-73, 177-74, 177-75, 177-76, 177-77, 177-78, 177-79, 177-80, 177-81,
177-82, 177-83, 177-84, 177-85, 177-86, 177-87, 177-88, 177-89, 177-90, 177-91,
177-92, 177-93, 177-94, 177-95, 177-96, 177-97,

178-1, 178-2, 178-3, 178-4, 178-5, 178-6, 178-7, 178-8, 178-9, 178-10, 178-11,
178-12, 178-13, 178-14, 178-15, 178-16, 178-17, 178-18, 178-19, 178-20, 178-21,
178-22, 178-23, 178-24, 178-25, 178-26, 178-27, 178-28, 178-29, 178-30, 178-31,
178-32, 178-33, 178-34, 178-35, 178-36, 178-37, 178-38, 178-39, 178-40, 178-41,
178-42, 178-43, 178-44, 178-45, 178-46, 178-47, 178-48, 178-49, 178-50, 178-51,
178-52, 178-53, 178-54, 178-55, 178-56, 178-57, 178-58, 178-59, 178-60, 178-61,
178-62, 178-63, 178-64, 178-65, 178-66, 178-67, 178-68, 178-69, 178-70, 178-71,
178-72, 178-73, 178-74, 178-75, 178-76, 178-77, 178-78, 178-79, 178-80, 178-81,
178-82, 178-83, 178-84, 178-85, 178-86, 178-87, 178-88, 178-89, 178-90, 178-91,
178-92, 178-93, 178-94, 178-95, 178-96, 178-97,

179-1, 179-2, 179-3, 179-4, 179-5, 179-6, 179-7, 179-8, 179-9, 179-10, 179-11,

179-12, 179-13, 179-14, 179-15, 179-16, 179-17, 179-18, 179-19, 179-20, 179-21,
179-22, 179-23, 179-24, 179-25, 179-26, 179-27, 179-28, 179-29, 179-30, 179-31,
179-32, 179-33, 179-34, 179-35, 179-36, 179-37, 179-38, 179-39, 179-40, 179-41,
179-42, 179-43, 179-44, 179-45, 179-46, 179-47, 179-48, 179-49, 179-50, 179-51,
179-52, 179-53, 179-54, 179-55, 179-56, 179-57, 179-58, 179-59, 179-60, 179-61,
179-62, 179-63, 179-64, 179-65, 179-66, 179-67, 179-68, 179-69, 179-70, 179-71,
179-72, 179-73, 179-74, 179-75, 179-76, 179-77, 179-78, 179-79, 179-80, 179-81,
179-82, 179-83, 179-84, 179-85, 179-86, 179-87, 179-88, 179-89, 179-90, 179-91,
179-92, 179-93, 179-94, 179-95, 179-96, 179-97,

180-1, 180-2, 180-3, 180-4, 180-5, 180-6, 180-7, 180-8, 180-9, 180-10, 180-11,
180-12, 180-13, 180-14, 180-15, 180-16, 180-17, 180-18, 180-19, 180-20, 180-21,
180-22, 180-23, 180-24, 180-25, 180-26, 180-27, 180-28, 180-29, 180-30, 180-31,
180-32, 180-33, 180-34, 180-35, 180-36, 180-37, 180-38, 180-39, 180-40, 180-41,
180-42, 180-43, 180-44, 180-45, 180-46, 180-47, 180-48, 180-49, 180-50, 180-51,
180-52, 180-53, 180-54, 180-55, 180-56, 180-57, 180-58, 180-59, 180-60, 180-61,
180-62, 180-63, 180-64, 180-65, 180-66, 180-67, 180-68, 180-69, 180-70, 180-71,
180-72, 180-73, 180-74, 180-75, 180-76, 180-77, 180-78, 180-79, 180-80, 180-81,
180-82, 180-83, 180-84, 180-85, 180-86, 180-87, 180-88, 180-89, 180-90, 180-91,
180-92, 180-93, 180-94, 180-95, 180-96, 180-97,

181-1, 181-2, 181-3, 181-4, 181-5, 181-6, 181-7, 181-8, 181-9, 181-10, 181-11,
181-12, 181-13, 181-14, 181-15, 181-16, 181-17, 181-18, 181-19, 181-20, 181-21,
181-22, 181-23, 181-24, 181-25, 181-26, 181-27, 181-28, 181-29, 181-30, 181-31,
181-32, 181-33, 181-34, 181-35, 181-36, 181-37, 181-38, 181-39, 181-40, 181-41,
181-42, 181-43, 181-44, 181-45, 181-46, 181-47, 181-48, 181-49, 181-50, 181-51,
181-52, 181-53, 181-54, 181-55, 181-56, 181-57, 181-58, 181-59, 181-60, 181-61,
181-62, 181-63, 181-64, 181-65, 181-66, 181-67, 181-68, 181-69, 181-70, 181-71,
181-72, 181-73, 181-74, 181-75, 181-76, 181-77, 181-78, 181-79, 181-80, 181-81,
181-82, 181-83, 181-84, 181-85, 181-86, 181-87, 181-88, 181-89, 181-90, 181-91,
181-92, 181-93, 181-94, 181-95, 181-96, 181-97,

182-1, 182-2, 182-3, 182-4, 182-5, 182-6, 182-7, 182-8, 182-9, 182-10, 182-11,
182-12, 182-13, 182-14, 182-15, 182-16, 182-17, 182-18, 182-19, 182-20, 182-21,
182-22, 182-23, 182-24, 182-25, 182-26, 182-27, 182-28, 182-29, 182-30, 182-31,
182-32, 182-33, 182-34, 182-35, 182-36, 182-37, 182-38, 182-39, 182-40, 182-41,
182-42, 182-43, 182-44, 182-45, 182-46, 182-47, 182-48, 182-49, 182-50, 182-51,
182-52, 182-53, 182-54, 182-55, 182-56, 182-57, 182-58, 182-59, 182-60, 182-61,
182-62, 182-63, 182-64, 182-65, 182-66, 182-67, 182-68, 182-69, 182-70, 182-71,
182-72, 182-73, 182-74, 182-75, 182-76, 182-77, 182-78, 182-79, 182-80, 182-81,
182-82, 182-83, 182-84, 182-85, 182-86, 182-87, 182-88, 182-89, 182-90, 182-91,
182-92, 182-93, 182-94, 182-95, 182-96, 182-97,

183-1, 183-2, 183-3, 183-4, 183-5, 183-6, 183-7, 183-8, 183-9, 183-10, 183-11,
183-12, 183-13, 183-14, 183-15, 183-16, 183-17, 183-18, 183-19, 183-20, 183-21,
183-22, 183-23, 183-24, 183-25, 183-26, 183-27, 183-28, 183-29, 183-30, 183-31,
183-32, 183-33, 183-34, 183-35, 183-36, 183-37, 183-38, 183-39, 183-40, 183-41,
183-42, 183-43, 183-44, 183-45, 183-46, 183-47, 183-48, 183-49, 183-50, 183-51,
183-52, 183-53, 183-54, 183-55, 183-56, 183-57, 183-58, 183-59, 183-60, 183-61,
183-62, 183-63, 183-64, 183-65, 183-66, 183-67, 183-68, 183-69, 183-70, 183-71,
183-72, 183-73, 183-74, 183-75, 183-76, 183-77, 183-78, 183-79, 183-80, 183-81,
183-82, 183-83, 183-84, 183-85, 183-86, 183-87, 183-88, 183-89, 183-90, 183-91,
183-92, 183-93, 183-94, 183-95, 183-96, 183-97,

184-1, 184-2, 184-3, 184-4, 184-5, 184-6, 184-7, 184-8, 184-9, 184-10, 184-11,
184-12, 184-13, 184-14, 184-15, 184-16, 184-17, 184-18, 184-19, 184-20, 184-21,
184-22, 184-23, 184-24, 184-25, 184-26, 184-27, 184-28, 184-29, 184-30, 184-31,
184-32, 184-33, 184-34, 184-35, 184-36, 184-37, 184-38, 184-39, 184-40, 184-41,
184-42, 184-43, 184-44, 184-45, 184-46, 184-47, 184-48, 184-49, 184-50, 184-51,
184-52, 184-53, 184-54, 184-55, 184-56, 184-57, 184-58, 184-59, 184-60, 184-61,
184-62, 184-63, 184-64, 184-65, 184-66, 184-67, 184-68, 184-69, 184-70, 184-71,
184-72, 184-73, 184-74, 184-75, 184-76, 184-77, 184-78, 184-79, 184-80, 184-81,
184-82, 184-83, 184-84, 184-85, 184-86, 184-87, 184-88, 184-89, 184-90, 184-91,

184-92, 184-93, 184-94, 184-95, 184-96, 184-97,

185-1, 185-2, 185-3, 185-4, 185-5, 185-6, 185-7, 185-8, 185-9, 185-10, 185-11,
185-12, 185-13, 185-14, 185-15, 185-16, 185-17, 185-18, 185-19, 185-20, 185-21,
185-22, 185-23, 185-24, 185-25, 185-26, 185-27, 185-28, 185-29, 185-30, 185-31,
185-32, 185-33, 185-34, 185-35, 185-36, 185-37, 185-38, 185-39, 185-40, 185-41,
185-42, 185-43, 185-44, 185-45, 185-46, 185-47, 185-48, 185-49, 185-50, 185-51,
185-52, 185-53, 185-54, 185-55, 185-56, 185-57, 185-58, 185-59, 185-60, 185-61,
185-62, 185-63, 185-64, 185-65, 185-66, 185-67, 185-68, 185-69, 185-70, 185-71,
185-72, 185-73, 185-74, 185-75, 185-76, 185-77, 185-78, 185-79, 185-80, 185-81,
185-82, 185-83, 185-84, 185-85, 185-86, 185-87, 185-88, 185-89, 185-90, 185-91,
185-92, 185-93, 185-94, 185-95, 185-96, 185-97,

186-1, 186-2, 186-3, 186-4, 186-5, 186-6, 186-7, 186-8, 186-9, 186-10, 186-11,
186-12, 186-13, 186-14, 186-15, 186-16, 186-17, 186-18, 186-19, 186-20, 186-21,
186-22, 186-23, 186-24, 186-25, 186-26, 186-27, 186-28, 186-29, 186-30, 186-31,
186-32, 186-33, 186-34, 186-35, 186-36, 186-37, 186-38, 186-39, 186-40, 186-41,
186-42, 186-43, 186-44, 186-45, 186-46, 186-47, 186-48, 186-49, 186-50, 186-51,
186-52, 186-53, 186-54, 186-55, 186-56, 186-57, 186-58, 186-59, 186-60, 186-61,
186-62, 186-63, 186-64, 186-65, 186-66, 186-67, 186-68, 186-69, 186-70, 186-71,
186-72, 186-73, 186-74, 186-75, 186-76, 186-77, 186-78, 186-79, 186-80, 186-81,
186-82, 186-83, 186-84, 186-85, 186-86, 186-87, 186-88, 186-89, 186-90, 186-91,
186-92, 186-93, 186-94, 186-95, 186-96, 186-97,

187-1, 187-2, 187-3, 187-4, 187-5, 187-6, 187-7, 187-8, 187-9, 187-10, 187-11,
187-12, 187-13, 187-14, 187-15, 187-16, 187-17, 187-18, 187-19, 187-20, 187-21,
187-22, 187-23, 187-24, 187-25, 187-26, 187-27, 187-28, 187-29, 187-30, 187-31,
187-32, 187-33, 187-34, 187-35, 187-36, 187-37, 187-38, 187-39, 187-40, 187-41,
187-42, 187-43, 187-44, 187-45, 187-46, 187-47, 187-48, 187-49, 187-50, 187-51,
187-52, 187-53, 187-54, 187-55, 187-56, 187-57, 187-58, 187-59, 187-60, 187-61,
187-62, 187-63, 187-64, 187-65, 187-66, 187-67, 187-68, 187-69, 187-70, 187-71,
187-72, 187-73, 187-74, 187-75, 187-76, 187-77, 187-78, 187-79, 187-80, 187-81,

187-82, 187-83, 187-84, 187-85, 187-86, 187-87, 187-88, 187-89, 187-90, 187-91,
187-92, 187-93, 187-94, 187-95, 187-96, 187-97,

188-1, 188-2, 188-3, 188-4, 188-5, 188-6, 188-7, 188-8, 188-9, 188-10, 188-11,
188-12, 188-13, 188-14, 188-15, 188-16, 188-17, 188-18, 188-19, 188-20, 188-21,
188-22, 188-23, 188-24, 188-25, 188-26, 188-27, 188-28, 188-29, 188-30, 188-31,
188-32, 188-33, 188-34, 188-35, 188-36, 188-37, 188-38, 188-39, 188-40, 188-41,
188-42, 188-43, 188-44, 188-45, 188-46, 188-47, 188-48, 188-49, 188-50, 188-51,
188-52, 188-53, 188-54, 188-55, 188-56, 188-57, 188-58, 188-59, 188-60, 188-61,
188-62, 188-63, 188-64, 188-65, 188-66, 188-67, 188-68, 188-69, 188-70, 188-71,
188-72, 188-73, 188-74, 188-75, 188-76, 188-77, 188-78, 188-79, 188-80, 188-81,
188-82, 188-83, 188-84, 188-85, 188-86, 188-87, 188-88, 188-89, 188-90, 188-91,
188-92, 188-93, 188-94, 188-95, 188-96, 188-97,

189-1, 189-2, 189-3, 189-4, 189-5, 189-6, 189-7, 189-8, 189-9, 189-10, 189-11,
189-12, 189-13, 189-14, 189-15, 189-16, 189-17, 189-18, 189-19, 189-20, 189-21,
189-22, 189-23, 189-24, 189-25, 189-26, 189-27, 189-28, 189-29, 189-30, 189-31,
189-32, 189-33, 189-34, 189-35, 189-36, 189-37, 189-38, 189-39, 189-40, 189-41,
189-42, 189-43, 189-44, 189-45, 189-46, 189-47, 189-48, 189-49, 189-50, 189-51,
189-52, 189-53, 189-54, 189-55, 189-56, 189-57, 189-58, 189-59, 189-60, 189-61,
189-62, 189-63, 189-64, 189-65, 189-66, 189-67, 189-68, 189-69, 189-70, 189-71,
189-72, 189-73, 189-74, 189-75, 189-76, 189-77, 189-78, 189-79, 189-80, 189-81,
189-82, 189-83, 189-84, 189-85, 189-86, 189-87, 189-88, 189-89, 189-90, 189-91,
189-92, 189-93, 189-94, 189-95, 189-96, 189-97,

190-1, 190-2, 190-3, 190-4, 190-5, 190-6, 190-7, 190-8, 190-9, 190-10, 190-11,
190-12, 190-13, 190-14, 190-15, 190-16, 190-17, 190-18, 190-19, 190-20, 190-21,
190-22, 190-23, 190-24, 190-25, 190-26, 190-27, 190-28, 190-29, 190-30, 190-31,
190-32, 190-33, 190-34, 190-35, 190-36, 190-37, 190-38, 190-39, 190-40, 190-41,
190-42, 190-43, 190-44, 190-45, 190-46, 190-47, 190-48, 190-49, 190-50, 190-51,
190-52, 190-53, 190-54, 190-55, 190-56, 190-57, 190-58, 190-59, 190-60, 190-61,
190-62, 190-63, 190-64, 190-65, 190-66, 190-67, 190-68, 190-69, 190-70, 190-71,

190-72, 190-73, 190-74, 190-75, 190-76, 190-77, 190-78, 190-79, 190-80, 190-81,
190-82, 190-83, 190-84, 190-85, 190-86, 190-87, 190-88, 190-89, 190-90, 190-91,
190-92, 190-93, 190-94, 190-95, 190-96, 190-97,

191-1, 191-2, 191-3, 191-4, 191-5, 191-6, 191-7, 191-8, 191-9, 191-10, 191-11,
191-12, 191-13, 191-14, 191-15, 191-16, 191-17, 191-18, 191-19, 191-20, 191-21,
191-22, 191-23, 191-24, 191-25, 191-26, 191-27, 191-28, 191-29, 191-30, 191-31,
191-32, 191-33, 191-34, 191-35, 191-36, 191-37, 191-38, 191-39, 191-40, 191-41,
191-42, 191-43, 191-44, 191-45, 191-46, 191-47, 191-48, 191-49, 191-50, 191-51,
191-52, 191-53, 191-54, 191-55, 191-56, 191-57, 191-58, 191-59, 191-60, 191-61,
191-62, 191-63, 191-64, 191-65, 191-66, 191-67, 191-68, 191-69, 191-70, 191-71,
191-72, 191-73, 191-74, 191-75, 191-76, 191-77, 191-78, 191-79, 191-80, 191-81,
191-82, 191-83, 191-84, 191-85, 191-86, 191-87, 191-88, 191-89, 191-90, 191-91,
191-92, 191-93, 191-94, 191-95, 191-96, 191-97,

192-1, 192-2, 192-3, 192-4, 192-5, 192-6, 192-7, 192-8, 192-9, 192-10, 192-11,
192-12, 192-13, 192-14, 192-15, 192-16, 192-17, 192-18, 192-19, 192-20, 192-21,
192-22, 192-23, 192-24, 192-25, 192-26, 192-27, 192-28, 192-29, 192-30, 192-31,
192-32, 192-33, 192-34, 192-35, 192-36, 192-37, 192-38, 192-39, 192-40, 192-41,
192-42, 192-43, 192-44, 192-45, 192-46, 192-47, 192-48, 192-49, 192-50, 192-51,
192-52, 192-53, 192-54, 192-55, 192-56, 192-57, 192-58, 192-59, 192-60, 192-61,
192-62, 192-63, 192-64, 192-65, 192-66, 192-67, 192-68, 192-69, 192-70, 192-71,
192-72, 192-73, 192-74, 192-75, 192-76, 192-77, 192-78, 192-79, 192-80, 192-81,
192-82, 192-83, 192-84, 192-85, 192-86, 192-87, 192-88, 192-89, 192-90, 192-91,
192-92, 192-93, 192-94, 192-95, 192-96, 192-97,

193-1, 193-2, 193-3, 193-4, 193-5, 193-6, 193-7, 193-8, 193-9, 193-10, 193-11,
193-12, 193-13, 193-14, 193-15, 193-16, 193-17, 193-18, 193-19, 193-20, 193-21,
193-22, 193-23, 193-24, 193-25, 193-26, 193-27, 193-28, 193-29, 193-30, 193-31,
193-32, 193-33, 193-34, 193-35, 193-36, 193-37, 193-38, 193-39, 193-40, 193-41,
193-42, 193-43, 193-44, 193-45, 193-46, 193-47, 193-48, 193-49, 193-50, 193-51,
193-52, 193-53, 193-54, 193-55, 193-56, 193-57, 193-58, 193-59, 193-60, 193-61,

193-62, 193-63, 193-64, 193-65, 193-66, 193-67, 193-68, 193-69, 193-70, 193-71,
193-72, 193-73, 193-74, 193-75, 193-76, 193-77, 193-78, 193-79, 193-80, 193-81,
193-82, 193-83, 193-84, 193-85, 193-86, 193-87, 193-88, 193-89, 193-90, 193-91,
193-92, 193-93, 193-94, 193-95, 193-96, 193-97,

194-1, 194-2, 194-3, 194-4, 194-5, 194-6, 194-7, 194-8, 194-9, 194-10, 194-11,
194-12, 194-13, 194-14, 194-15, 194-16, 194-17, 194-18, 194-19, 194-20, 194-21,
194-22, 194-23, 194-24, 194-25, 194-26, 194-27, 194-28, 194-29, 194-30, 194-31,
194-32, 194-33, 194-34, 194-35, 194-36, 194-37, 194-38, 194-39, 194-40, 194-41,
194-42, 194-43, 194-44, 194-45, 194-46, 194-47, 194-48, 194-49, 194-50, 194-51,
194-52, 194-53, 194-54, 194-55, 194-56, 194-57, 194-58, 194-59, 194-60, 194-61,
194-62, 194-63, 194-64, 194-65, 194-66, 194-67, 194-68, 194-69, 194-70, 194-71,
194-72, 194-73, 194-74, 194-75, 194-76, 194-77, 194-78, 194-79, 194-80, 194-81,
194-82, 194-83, 194-84, 194-85, 194-86, 194-87, 194-88, 194-89, 194-90, 194-91,
194-92, 194-93, 194-94, 194-95, 194-96, 194-97,

195-1, 195-2, 195-3, 195-4, 195-5, 195-6, 195-7, 195-8, 195-9, 195-10, 195-11,
195-12, 195-13, 195-14, 195-15, 195-16, 195-17, 195-18, 195-19, 195-20, 195-21,
195-22, 195-23, 195-24, 195-25, 195-26, 195-27, 195-28, 195-29, 195-30, 195-31,
195-32, 195-33, 195-34, 195-35, 195-36, 195-37, 195-38, 195-39, 195-40, 195-41,
195-42, 195-43, 195-44, 195-45, 195-46, 195-47, 195-48, 195-49, 195-50, 195-51,
195-52, 195-53, 195-54, 195-55, 195-56, 195-57, 195-58, 195-59, 195-60, 195-61,
195-62, 195-63, 195-64, 195-65, 195-66, 195-67, 195-68, 195-69, 195-70, 195-71,
195-72, 195-73, 195-74, 195-75, 195-76, 195-77, 195-78, 195-79, 195-80, 195-81,
195-82, 195-83, 195-84, 195-85, 195-86, 195-87, 195-88, 195-89, 195-90, 195-91,
195-92, 195-93, 195-94, 195-95, 195-96, 195-97,

196-1, 196-2, 196-3, 196-4, 196-5, 196-6, 196-7, 196-8, 196-9, 196-10, 196-11,
196-12, 196-13, 196-14, 196-15, 196-16, 196-17, 196-18, 196-19, 196-20, 196-21,
196-22, 196-23, 196-24, 196-25, 196-26, 196-27, 196-28, 196-29, 196-30, 196-31,
196-32, 196-33, 196-34, 196-35, 196-36, 196-37, 196-38, 196-39, 196-40, 196-41,
196-42, 196-43, 196-44, 196-45, 196-46, 196-47, 196-48, 196-49, 196-50, 196-51,

196-52, 196-53, 196-54, 196-55, 196-56, 196-57, 196-58, 196-59, 196-60, 196-61,
196-62, 196-63, 196-64, 196-65, 196-66, 196-67, 196-68, 196-69, 196-70, 196-71,
196-72, 196-73, 196-74, 196-75, 196-76, 196-77, 196-78, 196-79, 196-80, 196-81,
196-82, 196-83, 196-84, 196-85, 196-86, 196-87, 196-88, 196-89, 196-90, 196-91,
196-92, 196-93, 196-94, 196-95, 196-96, 196-97,

197-1, 197-2, 197-3, 197-4, 197-5, 197-6, 197-7, 197-8, 197-9, 197-10, 197-11,
197-12, 197-13, 197-14, 197-15, 197-16, 197-17, 197-18, 197-19, 197-20, 197-21,
197-22, 197-23, 197-24, 197-25, 197-26, 197-27, 197-28, 197-29, 197-30, 197-31,
197-32, 197-33, 197-34, 197-35, 197-36, 197-37, 197-38, 197-39, 197-40, 197-41,
197-42, 197-43, 197-44, 197-45, 197-46, 197-47, 197-48, 197-49, 197-50, 197-51,
197-52, 197-53, 197-54, 197-55, 197-56, 197-57, 197-58, 197-59, 197-60, 197-61,
197-62, 197-63, 197-64, 197-65, 197-66, 197-67, 197-68, 197-69, 197-70, 197-71,
197-72, 197-73, 197-74, 197-75, 197-76, 197-77, 197-78, 197-79, 197-80, 197-81,
197-82, 197-83, 197-84, 197-85, 197-86, 197-87, 197-88, 197-89, 197-90, 197-91,
197-92, 197-93, 197-94, 197-95, 197-96, 197-97,

198-1, 198-2, 198-3, 198-4, 198-5, 198-6, 198-7, 198-8, 198-9, 198-10, 198-11,
198-12, 198-13, 198-14, 198-15, 198-16, 198-17, 198-18, 198-19, 198-20, 198-21,
198-22, 198-23, 198-24, 198-25, 198-26, 198-27, 198-28, 198-29, 198-30, 198-31,
198-32, 198-33, 198-34, 198-35, 198-36, 198-37, 198-38, 198-39, 198-40, 198-41,
198-42, 198-43, 198-44, 198-45, 198-46, 198-47, 198-48, 198-49, 198-50, 198-51,
198-52, 198-53, 198-54, 198-55, 198-56, 198-57, 198-58, 198-59, 198-60, 198-61,
198-62, 198-63, 198-64, 198-65, 198-66, 198-67, 198-68, 198-69, 198-70, 198-71,
198-72, 198-73, 198-74, 198-75, 198-76, 198-77, 198-78, 198-79, 198-80, 198-81,
198-82, 198-83, 198-84, 198-85, 198-86, 198-87, 198-88, 198-89, 198-90, 198-91,
198-92, 198-93, 198-94, 198-95, 198-96, 198-97,

199-1, 199-2, 199-3, 199-4, 199-5, 199-6, 199-7, 199-8, 199-9, 199-10, 199-11,
199-12, 199-13, 199-14, 199-15, 199-16, 199-17, 199-18, 199-19, 199-20, 199-21,
199-22, 199-23, 199-24, 199-25, 199-26, 199-27, 199-28, 199-29, 199-30, 199-31,
199-32, 199-33, 199-34, 199-35, 199-36, 199-37, 199-38, 199-39, 199-40, 199-41,

199-42, 199-43, 199-44, 199-45, 199-46, 199-47, 199-48, 199-49, 199-50, 199-51,
199-52, 199-53, 199-54, 199-55, 199-56, 199-57, 199-58, 199-59, 199-60, 199-61,
199-62, 199-63, 199-64, 199-65, 199-66, 199-67, 199-68, 199-69, 199-70, 199-71,
199-72, 199-73, 199-74, 199-75, 199-76, 199-77, 199-78, 199-79, 199-80, 199-81,
199-82, 199-83, 199-84, 199-85, 199-86, 199-87, 199-88, 199-89, 199-90, 199-91,
199-92, 199-93, 199-94, 199-95, 199-96, 199-97,

200-1, 200-2, 200-3, 200-4, 200-5, 200-6, 200-7, 200-8, 200-9, 200-10, 200-11,
200-12, 200-13, 200-14, 200-15, 200-16, 200-17, 200-18, 200-19, 200-20, 200-21,
200-22, 200-23, 200-24, 200-25, 200-26, 200-27, 200-28, 200-29, 200-30, 200-31,
200-32, 200-33, 200-34, 200-35, 200-36, 200-37, 200-38, 200-39, 200-40, 200-41,
200-42, 200-43, 200-44, 200-45, 200-46, 200-47, 200-48, 200-49, 200-50, 200-51,
200-52, 200-53, 200-54, 200-55, 200-56, 200-57, 200-58, 200-59, 200-60, 200-61,
200-62, 200-63, 200-64, 200-65, 200-66, 200-67, 200-68, 200-69, 200-70, 200-71,
200-72, 200-73, 200-74, 200-75, 200-76, 200-77, 200-78, 200-79, 200-80, 200-81,
200-82, 200-83, 200-84, 200-85, 200-86, 200-87, 200-88, 200-89, 200-90, 200-91,
200-92, 200-93, 200-94, 200-95, 200-96, 200-97,

201-1, 201-2, 201-3, 201-4, 201-5, 201-6, 201-7, 201-8, 201-9, 201-10, 201-11,
201-12, 201-13, 201-14, 201-15, 201-16, 201-17, 201-18, 201-19, 201-20, 201-21,
201-22, 201-23, 201-24, 201-25, 201-26, 201-27, 201-28, 201-29, 201-30, 201-31,
201-32, 201-33, 201-34, 201-35, 201-36, 201-37, 201-38, 201-39, 201-40, 201-41,
201-42, 201-43, 201-44, 201-45, 201-46, 201-47, 201-48, 201-49, 201-50, 201-51,
201-52, 201-53, 201-54, 201-55, 201-56, 201-57, 201-58, 201-59, 201-60, 201-61,
201-62, 201-63, 201-64, 201-65, 201-66, 201-67, 201-68, 201-69, 201-70, 201-71,
201-72, 201-73, 201-74, 201-75, 201-76, 201-77, 201-78, 201-79, 201-80, 201-81,
201-82, 201-83, 201-84, 201-85, 201-86, 201-87, 201-88, 201-89, 201-90, 201-91,
201-92, 201-93, 201-94, 201-95, 201-96, 201-97,

202-1, 202-2, 202-3, 202-4, 202-5, 202-6, 202-7, 202-8, 202-9, 202-10, 202-11,
202-12, 202-13, 202-14, 202-15, 202-16, 202-17, 202-18, 202-19, 202-20, 202-21,
202-22, 202-23, 202-24, 202-25, 202-26, 202-27, 202-28, 202-29, 202-30, 202-31,

202-32, 202-33, 202-34, 202-35, 202-36, 202-37, 202-38, 202-39, 202-40, 202-41,
202-42, 202-43, 202-44, 202-45, 202-46, 202-47, 202-48, 202-49, 202-50, 202-51,
202-52, 202-53, 202-54, 202-55, 202-56, 202-57, 202-58, 202-59, 202-60, 202-61,
202-62, 202-63, 202-64, 202-65, 202-66, 202-67, 202-68, 202-69, 202-70, 202-71,
202-72, 202-73, 202-74, 202-75, 202-76, 202-77, 202-78, 202-79, 202-80, 202-81,
202-82, 202-83, 202-84, 202-85, 202-86, 202-87, 202-88, 202-89, 202-90, 202-91,
202-92, 202-93, 202-94, 202-95, 202-96, 202-97,

203-1, 203-2, 203-3, 203-4, 203-5, 203-6, 203-7, 203-8, 203-9, 203-10, 203-11,
203-12, 203-13, 203-14, 203-15, 203-16, 203-17, 203-18, 203-19, 203-20, 203-21,
203-22, 203-23, 203-24, 203-25, 203-26, 203-27, 203-28, 203-29, 203-30, 203-31,
203-32, 203-33, 203-34, 203-35, 203-36, 203-37, 203-38, 203-39, 203-40, 203-41,
203-42, 203-43, 203-44, 203-45, 203-46, 203-47, 203-48, 203-49, 203-50, 203-51,
203-52, 203-53, 203-54, 203-55, 203-56, 203-57, 203-58, 203-59, 203-60, 203-61,
203-62, 203-63, 203-64, 203-65, 203-66, 203-67, 203-68, 203-69, 203-70, 203-71,
203-72, 203-73, 203-74, 203-75, 203-76, 203-77, 203-78, 203-79, 203-80, 203-81,
203-82, 203-83, 203-84, 203-85, 203-86, 203-87, 203-88, 203-89, 203-90, 203-91,
203-92, 203-93, 203-94, 203-95, 203-96, 203-97,

204-1, 204-2, 204-3, 204-4, 204-5, 204-6, 204-7, 204-8, 204-9, 204-10, 204-11,
204-12, 204-13, 204-14, 204-15, 204-16, 204-17, 204-18, 204-19, 204-20, 204-21,
204-22, 204-23, 204-24, 204-25, 204-26, 204-27, 204-28, 204-29, 204-30, 204-31,
204-32, 204-33, 204-34, 204-35, 204-36, 204-37, 204-38, 204-39, 204-40, 204-41,
204-42, 204-43, 204-44, 204-45, 204-46, 204-47, 204-48, 204-49, 204-50, 204-51,
204-52, 204-53, 204-54, 204-55, 204-56, 204-57, 204-58, 204-59, 204-60, 204-61,
204-62, 204-63, 204-64, 204-65, 204-66, 204-67, 204-68, 204-69, 204-70, 204-71,
204-72, 204-73, 204-74, 204-75, 204-76, 204-77, 204-78, 204-79, 204-80, 204-81,
204-82, 204-83, 204-84, 204-85, 204-86, 204-87, 204-88, 204-89, 204-90, 204-91,
204-92, 204-93, 204-94, 204-95, 204-96, 204-97,

205-1, 205-2, 205-3, 205-4, 205-5, 205-6, 205-7, 205-8, 205-9, 205-10, 205-11,
205-12, 205-13, 205-14, 205-15, 205-16, 205-17, 205-18, 205-19, 205-20, 205-21,

205-22, 205-23, 205-24, 205-25, 205-26, 205-27, 205-28, 205-29, 205-30, 205-31,
205-32, 205-33, 205-34, 205-35, 205-36, 205-37, 205-38, 205-39, 205-40, 205-41,
205-42, 205-43, 205-44, 205-45, 205-46, 205-47, 205-48, 205-49, 205-50, 205-51,
205-52, 205-53, 205-54, 205-55, 205-56, 205-57, 205-58, 205-59, 205-60, 205-61,
205-62, 205-63, 205-64, 205-65, 205-66, 205-67, 205-68, 205-69, 205-70, 205-71,
205-72, 205-73, 205-74, 205-75, 205-76, 205-77, 205-78, 205-79, 205-80, 205-81,
205-82, 205-83, 205-84, 205-85, 205-86, 205-87, 205-88, 205-89, 205-90, 205-91,
205-92, 205-93, 205-94, 205-95, 205-96, 205-97,

206-1, 206-2, 206-3, 206-4, 206-5, 206-6, 206-7, 206-8, 206-9, 206-10, 206-11,
206-12, 206-13, 206-14, 206-15, 206-16, 206-17, 206-18, 206-19, 206-20, 206-21,
206-22, 206-23, 206-24, 206-25, 206-26, 206-27, 206-28, 206-29, 206-30, 206-31,
206-32, 206-33, 206-34, 206-35, 206-36, 206-37, 206-38, 206-39, 206-40, 206-41,
206-42, 206-43, 206-44, 206-45, 206-46, 206-47, 206-48, 206-49, 206-50, 206-51,
206-52, 206-53, 206-54, 206-55, 206-56, 206-57, 206-58, 206-59, 206-60, 206-61,
206-62, 206-63, 206-64, 206-65, 206-66, 206-67, 206-68, 206-69, 206-70, 206-71,
206-72, 206-73, 206-74, 206-75, 206-76, 206-77, 206-78, 206-79, 206-80, 206-81,
206-82, 206-83, 206-84, 206-85, 206-86, 206-87, 206-88, 206-89, 206-90, 206-91,
206-92, 206-93, 206-94, 206-95, 206-96, 206-97,

207-1, 207-2, 207-3, 207-4, 207-5, 207-6, 207-7, 207-8, 207-9, 207-10, 207-11,
207-12, 207-13, 207-14, 207-15, 207-16, 207-17, 207-18, 207-19, 207-20, 207-21,
207-22, 207-23, 207-24, 207-25, 207-26, 207-27, 207-28, 207-29, 207-30, 207-31,
207-32, 207-33, 207-34, 207-35, 207-36, 207-37, 207-38, 207-39, 207-40, 207-41,
207-42, 207-43, 207-44, 207-45, 207-46, 207-47, 207-48, 207-49, 207-50, 207-51,
207-52, 207-53, 207-54, 207-55, 207-56, 207-57, 207-58, 207-59, 207-60, 207-61,
207-62, 207-63, 207-64, 207-65, 207-66, 207-67, 207-68, 207-69, 207-70, 207-71,
207-72, 207-73, 207-74, 207-75, 207-76, 207-77, 207-78, 207-79, 207-80, 207-81,
207-82, 207-83, 207-84, 207-85, 207-86, 207-87, 207-88, 207-89, 207-90, 207-91,
207-92, 207-93, 207-94, 207-95, 207-96, 207-97,

208-1, 208-2, 208-3, 208-4, 208-5, 208-6, 208-7, 208-8, 208-9, 208-10, 208-11,

208-12, 208-13, 208-14, 208-15, 208-16, 208-17, 208-18, 208-19, 208-20, 208-21,
208-22, 208-23, 208-24, 208-25, 208-26, 208-27, 208-28, 208-29, 208-30, 208-31,
208-32, 208-33, 208-34, 208-35, 208-36, 208-37, 208-38, 208-39, 208-40, 208-41,
208-42, 208-43, 208-44, 208-45, 208-46, 208-47, 208-48, 208-49, 208-50, 208-51,
208-52, 208-53, 208-54, 208-55, 208-56, 208-57, 208-58, 208-59, 208-60, 208-61,
208-62, 208-63, 208-64, 208-65, 208-66, 208-67, 208-68, 208-69, 208-70, 208-71,
208-72, 208-73, 208-74, 208-75, 208-76, 208-77, 208-78, 208-79, 208-80, 208-81,
208-82, 208-83, 208-84, 208-85, 208-86, 208-87, 208-88, 208-89, 208-90, 208-91,
208-92, 208-93, 208-94, 208-95, 208-96, 208-97,

209-1, 209-2, 209-3, 209-4, 209-5, 209-6, 209-7, 209-8, 209-9, 209-10, 209-11,
209-12, 209-13, 209-14, 209-15, 209-16, 209-17, 209-18, 209-19, 209-20, 209-21,
209-22, 209-23, 209-24, 209-25, 209-26, 209-27, 209-28, 209-29, 209-30, 209-31,
209-32, 209-33, 209-34, 209-35, 209-36, 209-37, 209-38, 209-39, 209-40, 209-41,
209-42, 209-43, 209-44, 209-45, 209-46, 209-47, 209-48, 209-49, 209-50, 209-51,
209-52, 209-53, 209-54, 209-55, 209-56, 209-57, 209-58, 209-59, 209-60, 209-61,
209-62, 209-63, 209-64, 209-65, 209-66, 209-67, 209-68, 209-69, 209-70, 209-71,
209-72, 209-73, 209-74, 209-75, 209-76, 209-77, 209-78, 209-79, 209-80, 209-81,
209-82, 209-83, 209-84, 209-85, 209-86, 209-87, 209-88, 209-89, 209-90, 209-91,
209-92, 209-93, 209-94, 209-95, 209-96, 209-97,

210-1, 210-2, 210-3, 210-4, 210-5, 210-6, 210-7, 210-8, 210-9, 210-10, 210-11,
210-12, 210-13, 210-14, 210-15, 210-16, 210-17, 210-18, 210-19, 210-20, 210-21,
210-22, 210-23, 210-24, 210-25, 210-26, 210-27, 210-28, 210-29, 210-30, 210-31,
210-32, 210-33, 210-34, 210-35, 210-36, 210-37, 210-38, 210-39, 210-40, 210-41,
210-42, 210-43, 210-44, 210-45, 210-46, 210-47, 210-48, 210-49, 210-50, 210-51,
210-52, 210-53, 210-54, 210-55, 210-56, 210-57, 210-58, 210-59, 210-60, 210-61,
210-62, 210-63, 210-64, 210-65, 210-66, 210-67, 210-68, 210-69, 210-70, 210-71,
210-72, 210-73, 210-74, 210-75, 210-76, 210-77, 210-78, 210-79, 210-80, 210-81,
210-82, 210-83, 210-84, 210-85, 210-86, 210-87, 210-88, 210-89, 210-90, 210-91,
210-92, 210-93, 210-94, 210-95, 210-96, 210-97,

211-1, 211-2, 211-3, 211-4, 211-5, 211-6, 211-7, 211-8, 211-9, 211-10, 211-11,
211-12, 211-13, 211-14, 211-15, 211-16, 211-17, 211-18, 211-19, 211-20, 211-21,
211-22, 211-23, 211-24, 211-25, 211-26, 211-27, 211-28, 211-29, 211-30, 211-31,
211-32, 211-33, 211-34, 211-35, 211-36, 211-37, 211-38, 211-39, 211-40, 211-41,
211-42, 211-43, 211-44, 211-45, 211-46, 211-47, 211-48, 211-49, 211-50, 211-51,
211-52, 211-53, 211-54, 211-55, 211-56, 211-57, 211-58, 211-59, 211-60, 211-61,
211-62, 211-63, 211-64, 211-65, 211-66, 211-67, 211-68, 211-69, 211-70, 211-71,
211-72, 211-73, 211-74, 211-75, 211-76, 211-77, 211-78, 211-79, 211-80, 211-81,
211-82, 211-83, 211-84, 211-85, 211-86, 211-87, 211-88, 211-89, 211-90, 211-91,
211-92, 211-93, 211-94, 211-95, 211-96, 211-97,

212-1, 212-2, 212-3, 212-4, 212-5, 212-6, 212-7, 212-8, 212-9, 212-10, 212-11,
212-12, 212-13, 212-14, 212-15, 212-16, 212-17, 212-18, 212-19, 212-20, 212-21,
212-22, 212-23, 212-24, 212-25, 212-26, 212-27, 212-28, 212-29, 212-30, 212-31,
212-32, 212-33, 212-34, 212-35, 212-36, 212-37, 212-38, 212-39, 212-40, 212-41,
212-42, 212-43, 212-44, 212-45, 212-46, 212-47, 212-48, 212-49, 212-50, 212-51,
212-52, 212-53, 212-54, 212-55, 212-56, 212-57, 212-58, 212-59, 212-60, 212-61,
212-62, 212-63, 212-64, 212-65, 212-66, 212-67, 212-68, 212-69, 212-70, 212-71,
212-72, 212-73, 212-74, 212-75, 212-76, 212-77, 212-78, 212-79, 212-80, 212-81,
212-82, 212-83, 212-84, 212-85, 212-86, 212-87, 212-88, 212-89, 212-90, 212-91,
212-92, 212-93, 212-94, 212-95, 212-96, 212-97,

213-1, 213-2, 213-3, 213-4, 213-5, 213-6, 213-7, 213-8, 213-9, 213-10, 213-11,
213-12, 213-13, 213-14, 213-15, 213-16, 213-17, 213-18, 213-19, 213-20, 213-21,
213-22, 213-23, 213-24, 213-25, 213-26, 213-27, 213-28, 213-29, 213-30, 213-31,
213-32, 213-33, 213-34, 213-35, 213-36, 213-37, 213-38, 213-39, 213-40, 213-41,
213-42, 213-43, 213-44, 213-45, 213-46, 213-47, 213-48, 213-49, 213-50, 213-51,
213-52, 213-53, 213-54, 213-55, 213-56, 213-57, 213-58, 213-59, 213-60, 213-61,
213-62, 213-63, 213-64, 213-65, 213-66, 213-67, 213-68, 213-69, 213-70, 213-71,
213-72, 213-73, 213-74, 213-75, 213-76, 213-77, 213-78, 213-79, 213-80, 213-81,
213-82, 213-83, 213-84, 213-85, 213-86, 213-87, 213-88, 213-89, 213-90, 213-91,

213-92, 213-93, 213-94, 213-95, 213-96, 213-97,

214-1, 214-2, 214-3, 214-4, 214-5, 214-6, 214-7, 214-8, 214-9, 214-10, 214-11,
214-12, 214-13, 214-14, 214-15, 214-16, 214-17, 214-18, 214-19, 214-20, 214-21,
214-22, 214-23, 214-24, 214-25, 214-26, 214-27, 214-28, 214-29, 214-30, 214-31,
214-32, 214-33, 214-34, 214-35, 214-36, 214-37, 214-38, 214-39, 214-40, 214-41,
214-42, 214-43, 214-44, 214-45, 214-46, 214-47, 214-48, 214-49, 214-50, 214-51,
214-52, 214-53, 214-54, 214-55, 214-56, 214-57, 214-58, 214-59, 214-60, 214-61,
214-62, 214-63, 214-64, 214-65, 214-66, 214-67, 214-68, 214-69, 214-70, 214-71,
214-72, 214-73, 214-74, 214-75, 214-76, 214-77, 214-78, 214-79, 214-80, 214-81,
214-82, 214-83, 214-84, 214-85, 214-86, 214-87, 214-88, 214-89, 214-90, 214-91,
214-92, 214-93, 214-94, 214-95, 214-96, 214-97,

215-1, 215-2, 215-3, 215-4, 215-5, 215-6, 215-7, 215-8, 215-9, 215-10, 215-11,
215-12, 215-13, 215-14, 215-15, 215-16, 215-17, 215-18, 215-19, 215-20, 215-21,
215-22, 215-23, 215-24, 215-25, 215-26, 215-27, 215-28, 215-29, 215-30, 215-31,
215-32, 215-33, 215-34, 215-35, 215-36, 215-37, 215-38, 215-39, 215-40, 215-41,
215-42, 215-43, 215-44, 215-45, 215-46, 215-47, 215-48, 215-49, 215-50, 215-51,
215-52, 215-53, 215-54, 215-55, 215-56, 215-57, 215-58, 215-59, 215-60, 215-61,
215-62, 215-63, 215-64, 215-65, 215-66, 215-67, 215-68, 215-69, 215-70, 215-71,
215-72, 215-73, 215-74, 215-75, 215-76, 215-77, 215-78, 215-79, 215-80, 215-81,
215-82, 215-83, 215-84, 215-85, 215-86, 215-87, 215-88, 215-89, 215-90, 215-91,
215-92, 215-93, 215-94, 215-95, 215-96, 215-97,

216-1, 216-2, 216-3, 216-4, 216-5, 216-6, 216-7, 216-8, 216-9, 216-10, 216-11,
216-12, 216-13, 216-14, 216-15, 216-16, 216-17, 216-18, 216-19, 216-20, 216-21,
216-22, 216-23, 216-24, 216-25, 216-26, 216-27, 216-28, 216-29, 216-30, 216-31,
216-32, 216-33, 216-34, 216-35, 216-36, 216-37, 216-38, 216-39, 216-40, 216-41,
216-42, 216-43, 216-44, 216-45, 216-46, 216-47, 216-48, 216-49, 216-50, 216-51,
216-52, 216-53, 216-54, 216-55, 216-56, 216-57, 216-58, 216-59, 216-60, 216-61,
216-62, 216-63, 216-64, 216-65, 216-66, 216-67, 216-68, 216-69, 216-70, 216-71,
216-72, 216-73, 216-74, 216-75, 216-76, 216-77, 216-78, 216-79, 216-80, 216-81,

216-82, 216-83, 216-84, 216-85, 216-86, 216-87, 216-88, 216-89, 216-90, 216-91,
216-92, 216-93, 216-94, 216-95, 216-96, 216-97,

217-1, 217-2, 217-3, 217-4, 217-5, 217-6, 217-7, 217-8, 217-9, 217-10, 217-11,
217-12, 217-13, 217-14, 217-15, 217-16, 217-17, 217-18, 217-19, 217-20, 217-21,
217-22, 217-23, 217-24, 217-25, 217-26, 217-27, 217-28, 217-29, 217-30, 217-31,
217-32, 217-33, 217-34, 217-35, 217-36, 217-37, 217-38, 217-39, 217-40, 217-41,
217-42, 217-43, 217-44, 217-45, 217-46, 217-47, 217-48, 217-49, 217-50, 217-51,
217-52, 217-53, 217-54, 217-55, 217-56, 217-57, 217-58, 217-59, 217-60, 217-61,
217-62, 217-63, 217-64, 217-65, 217-66, 217-67, 217-68, 217-69, 217-70, 217-71,
217-72, 217-73, 217-74, 217-75, 217-76, 217-77, 217-78, 217-79, 217-80, 217-81,
217-82, 217-83, 217-84, 217-85, 217-86, 217-87, 217-88, 217-89, 217-90, 217-91,
217-92, 217-93, 217-94, 217-95, 217-96, 217-97,

218-1, 218-2, 218-3, 218-4, 218-5, 218-6, 218-7, 218-8, 218-9, 218-10, 218-11,
218-12, 218-13, 218-14, 218-15, 218-16, 218-17, 218-18, 218-19, 218-20, 218-21,
218-22, 218-23, 218-24, 218-25, 218-26, 218-27, 218-28, 218-29, 218-30, 218-31,
218-32, 218-33, 218-34, 218-35, 218-36, 218-37, 218-38, 218-39, 218-40, 218-41,
218-42, 218-43, 218-44, 218-45, 218-46, 218-47, 218-48, 218-49, 218-50, 218-51,
218-52, 218-53, 218-54, 218-55, 218-56, 218-57, 218-58, 218-59, 218-60, 218-61,
218-62, 218-63, 218-64, 218-65, 218-66, 218-67, 218-68, 218-69, 218-70, 218-71,
218-72, 218-73, 218-74, 218-75, 218-76, 218-77, 218-78, 218-79, 218-80, 218-81,
218-82, 218-83, 218-84, 218-85, 218-86, 218-87, 218-88, 218-89, 218-90, 218-91,
218-92, 218-93, 218-94, 218-95, 218-96, 218-97,

219-1, 219-2, 219-3, 219-4, 219-5, 219-6, 219-7, 219-8, 219-9, 219-10, 219-11,
219-12, 219-13, 219-14, 219-15, 219-16, 219-17, 219-18, 219-19, 219-20, 219-21,
219-22, 219-23, 219-24, 219-25, 219-26, 219-27, 219-28, 219-29, 219-30, 219-31,
219-32, 219-33, 219-34, 219-35, 219-36, 219-37, 219-38, 219-39, 219-40, 219-41,
219-42, 219-43, 219-44, 219-45, 219-46, 219-47, 219-48, 219-49, 219-50, 219-51,
219-52, 219-53, 219-54, 219-55, 219-56, 219-57, 219-58, 219-59, 219-60, 219-61,
219-62, 219-63, 219-64, 219-65, 219-66, 219-67, 219-68, 219-69, 219-70, 219-71,

219-72, 219-73, 219-74, 219-75, 219-76, 219-77, 219-78, 219-79, 219-80, 219-81,
219-82, 219-83, 219-84, 219-85, 219-86, 219-87, 219-88, 219-89, 219-90, 219-91,
219-92, 219-93, 219-94, 219-95, 219-96, 219-97,

220-1, 220-2, 220-3, 220-4, 220-5, 220-6, 220-7, 220-8, 220-9, 220-10, 220-11,
220-12, 220-13, 220-14, 220-15, 220-16, 220-17, 220-18, 220-19, 220-20, 220-21,
220-22, 220-23, 220-24, 220-25, 220-26, 220-27, 220-28, 220-29, 220-30, 220-31,
220-32, 220-33, 220-34, 220-35, 220-36, 220-37, 220-38, 220-39, 220-40, 220-41,
220-42, 220-43, 220-44, 220-45, 220-46, 220-47, 220-48, 220-49, 220-50, 220-51,
220-52, 220-53, 220-54, 220-55, 220-56, 220-57, 220-58, 220-59, 220-60, 220-61,
220-62, 220-63, 220-64, 220-65, 220-66, 220-67, 220-68, 220-69, 220-70, 220-71,
220-72, 220-73, 220-74, 220-75, 220-76, 220-77, 220-78, 220-79, 220-80, 220-81,
220-82, 220-83, 220-84, 220-85, 220-86, 220-87, 220-88, 220-89, 220-90, 220-91,
220-92, 220-93, 220-94, 220-95, 220-96, 220-97,

221-1, 221-2, 221-3, 221-4, 221-5, 221-6, 221-7, 221-8, 221-9, 221-10, 221-11,
221-12, 221-13, 221-14, 221-15, 221-16, 221-17, 221-18, 221-19, 221-20, 221-21,
221-22, 221-23, 221-24, 221-25, 221-26, 221-27, 221-28, 221-29, 221-30, 221-31,
221-32, 221-33, 221-34, 221-35, 221-36, 221-37, 221-38, 221-39, 221-40, 221-41,
221-42, 221-43, 221-44, 221-45, 221-46, 221-47, 221-48, 221-49, 221-50, 221-51,
221-52, 221-53, 221-54, 221-55, 221-56, 221-57, 221-58, 221-59, 221-60, 221-61,
221-62, 221-63, 221-64, 221-65, 221-66, 221-67, 221-68, 221-69, 221-70, 221-71,
221-72, 221-73, 221-74, 221-75, 221-76, 221-77, 221-78, 221-79, 221-80, 221-81,
221-82, 221-83, 221-84, 221-85, 221-86, 221-87, 221-88, 221-89, 221-90, 221-91,
221-92, 221-93, 221-94, 221-95, 221-96, 221-97,

222-1, 222-2, 222-3, 222-4, 222-5, 222-6, 222-7, 222-8, 222-9, 222-10, 222-11,
222-12, 222-13, 222-14, 222-15, 222-16, 222-17, 222-18, 222-19, 222-20, 222-21,
222-22, 222-23, 222-24, 222-25, 222-26, 222-27, 222-28, 222-29, 222-30, 222-31,
222-32, 222-33, 222-34, 222-35, 222-36, 222-37, 222-38, 222-39, 222-40, 222-41,
222-42, 222-43, 222-44, 222-45, 222-46, 222-47, 222-48, 222-49, 222-50, 222-51,
222-52, 222-53, 222-54, 222-55, 222-56, 222-57, 222-58, 222-59, 222-60, 222-61,

222-62, 222-63, 222-64, 222-65, 222-66, 222-67, 222-68, 222-69, 222-70, 222-71,
222-72, 222-73, 222-74, 222-75, 222-76, 222-77, 222-78, 222-79, 222-80, 222-81,
222-82, 222-83, 222-84, 222-85, 222-86, 222-87, 222-88, 222-89, 222-90, 222-91,
222-92, 222-93, 222-94, 222-95, 222-96, 222-97,

223-1, 223-2, 223-3, 223-4, 223-5, 223-6, 223-7, 223-8, 223-9, 223-10, 223-11,
223-12, 223-13, 223-14, 223-15, 223-16, 223-17, 223-18, 223-19, 223-20, 223-21,
223-22, 223-23, 223-24, 223-25, 223-26, 223-27, 223-28, 223-29, 223-30, 223-31,
223-32, 223-33, 223-34, 223-35, 223-36, 223-37, 223-38, 223-39, 223-40, 223-41,
223-42, 223-43, 223-44, 223-45, 223-46, 223-47, 223-48, 223-49, 223-50, 223-51,
223-52, 223-53, 223-54, 223-55, 223-56, 223-57, 223-58, 223-59, 223-60, 223-61,
223-62, 223-63, 223-64, 223-65, 223-66, 223-67, 223-68, 223-69, 223-70, 223-71,
223-72, 223-73, 223-74, 223-75, 223-76, 223-77, 223-78, 223-79, 223-80, 223-81,
223-82, 223-83, 223-84, 223-85, 223-86, 223-87, 223-88, 223-89, 223-90, 223-91,
223-92, 223-93, 223-94, 223-95, 223-96, 223-97,

224-1, 224-2, 224-3, 224-4, 224-5, 224-6, 224-7, 224-8, 224-9, 224-10, 224-11,
224-12, 224-13, 224-14, 224-15, 224-16, 224-17, 224-18, 224-19, 224-20, 224-21,
224-22, 224-23, 224-24, 224-25, 224-26, 224-27, 224-28, 224-29, 224-30, 224-31,
224-32, 224-33, 224-34, 224-35, 224-36, 224-37, 224-38, 224-39, 224-40, 224-41,
224-42, 224-43, 224-44, 224-45, 224-46, 224-47, 224-48, 224-49, 224-50, 224-51,
224-52, 224-53, 224-54, 224-55, 224-56, 224-57, 224-58, 224-59, 224-60, 224-61,
224-62, 224-63, 224-64, 224-65, 224-66, 224-67, 224-68, 224-69, 224-70, 224-71,
224-72, 224-73, 224-74, 224-75, 224-76, 224-77, 224-78, 224-79, 224-80, 224-81,
224-82, 224-83, 224-84, 224-85, 224-86, 224-87, 224-88, 224-89, 224-90, 224-91,
224-92, 224-93, 224-94, 224-95, 224-96, 224-97,

225-1, 225-2, 225-3, 225-4, 225-5, 225-6, 225-7, 225-8, 225-9, 225-10, 225-11,
225-12, 225-13, 225-14, 225-15, 225-16, 225-17, 225-18, 225-19, 225-20, 225-21,
225-22, 225-23, 225-24, 225-25, 225-26, 225-27, 225-28, 225-29, 225-30, 225-31,
225-32, 225-33, 225-34, 225-35, 225-36, 225-37, 225-38, 225-39, 225-40, 225-41,
225-42, 225-43, 225-44, 225-45, 225-46, 225-47, 225-48, 225-49, 225-50, 225-51,

225-52, 225-53, 225-54, 225-55, 225-56, 225-57, 225-58, 225-59, 225-60, 225-61,
225-62, 225-63, 225-64, 225-65, 225-66, 225-67, 225-68, 225-69, 225-70, 225-71,
225-72, 225-73, 225-74, 225-75, 225-76, 225-77, 225-78, 225-79, 225-80, 225-81,
225-82, 225-83, 225-84, 225-85, 225-86, 225-87, 225-88, 225-89, 225-90, 225-91,
225-92, 225-93, 225-94, 225-95, 225-96, 225-97,

226-1, 226-2, 226-3, 226-4, 226-5, 226-6, 226-7, 226-8, 226-9, 226-10, 226-11,
226-12, 226-13, 226-14, 226-15, 226-16, 226-17, 226-18, 226-19, 226-20, 226-21,
226-22, 226-23, 226-24, 226-25, 226-26, 226-27, 226-28, 226-29, 226-30, 226-31,
226-32, 226-33, 226-34, 226-35, 226-36, 226-37, 226-38, 226-39, 226-40, 226-41,
226-42, 226-43, 226-44, 226-45, 226-46, 226-47, 226-48, 226-49, 226-50, 226-51,
226-52, 226-53, 226-54, 226-55, 226-56, 226-57, 226-58, 226-59, 226-60, 226-61,
226-62, 226-63, 226-64, 226-65, 226-66, 226-67, 226-68, 226-69, 226-70, 226-71,
226-72, 226-73, 226-74, 226-75, 226-76, 226-77, 226-78, 226-79, 226-80, 226-81,
226-82, 226-83, 226-84, 226-85, 226-86, 226-87, 226-88, 226-89, 226-90, 226-91,
226-92, 226-93, 226-94, 226-95, 226-96, 226-97,

227-1, 227-2, 227-3, 227-4, 227-5, 227-6, 227-7, 227-8, 227-9, 227-10, 227-11,
227-12, 227-13, 227-14, 227-15, 227-16, 227-17, 227-18, 227-19, 227-20, 227-21,
227-22, 227-23, 227-24, 227-25, 227-26, 227-27, 227-28, 227-29, 227-30, 227-31,
227-32, 227-33, 227-34, 227-35, 227-36, 227-37, 227-38, 227-39, 227-40, 227-41,
227-42, 227-43, 227-44, 227-45, 227-46, 227-47, 227-48, 227-49, 227-50, 227-51,
227-52, 227-53, 227-54, 227-55, 227-56, 227-57, 227-58, 227-59, 227-60, 227-61,
227-62, 227-63, 227-64, 227-65, 227-66, 227-67, 227-68, 227-69, 227-70, 227-71,
227-72, 227-73, 227-74, 227-75, 227-76, 227-77, 227-78, 227-79, 227-80, 227-81,
227-82, 227-83, 227-84, 227-85, 227-86, 227-87, 227-88, 227-89, 227-90, 227-91,
227-92, 227-93, 227-94, 227-95, 227-96, 227-97,

228-1, 228-2, 228-3, 228-4, 228-5, 228-6, 228-7, 228-8, 228-9, 228-10, 228-11,
228-12, 228-13, 228-14, 228-15, 228-16, 228-17, 228-18, 228-19, 228-20, 228-21,
228-22, 228-23, 228-24, 228-25, 228-26, 228-27, 228-28, 228-29, 228-30, 228-31,
228-32, 228-33, 228-34, 228-35, 228-36, 228-37, 228-38, 228-39, 228-40, 228-41,

228-42, 228-43, 228-44, 228-45, 228-46, 228-47, 228-48, 228-49, 228-50, 228-51,
228-52, 228-53, 228-54, 228-55, 228-56, 228-57, 228-58, 228-59, 228-60, 228-61,
228-62, 228-63, 228-64, 228-65, 228-66, 228-67, 228-68, 228-69, 228-70, 228-71,
228-72, 228-73, 228-74, 228-75, 228-76, 228-77, 228-78, 228-79, 228-80, 228-81,
228-82, 228-83, 228-84, 228-85, 228-86, 228-87, 228-88, 228-89, 228-90, 228-91,
228-92, 228-93, 228-94, 228-95, 228-96, 228-97,

229-1, 229-2, 229-3, 229-4, 229-5, 229-6, 229-7, 229-8, 229-9, 229-10, 229-11,
229-12, 229-13, 229-14, 229-15, 229-16, 229-17, 229-18, 229-19, 229-20, 229-21,
229-22, 229-23, 229-24, 229-25, 229-26, 229-27, 229-28, 229-29, 229-30, 229-31,
229-32, 229-33, 229-34, 229-35, 229-36, 229-37, 229-38, 229-39, 229-40, 229-41,
229-42, 229-43, 229-44, 229-45, 229-46, 229-47, 229-48, 229-49, 229-50, 229-51,
229-52, 229-53, 229-54, 229-55, 229-56, 229-57, 229-58, 229-59, 229-60, 229-61,
229-62, 229-63, 229-64, 229-65, 229-66, 229-67, 229-68, 229-69, 229-70, 229-71,
229-72, 229-73, 229-74, 229-75, 229-76, 229-77, 229-78, 229-79, 229-80, 229-81,
229-82, 229-83, 229-84, 229-85, 229-86, 229-87, 229-88, 229-89, 229-90, 229-91,
229-92, 229-93, 229-94, 229-95, 229-96, 229-97,

230-1, 230-2, 230-3, 230-4, 230-5, 230-6, 230-7, 230-8, 230-9, 230-10, 230-11,
230-12, 230-13, 230-14, 230-15, 230-16, 230-17, 230-18, 230-19, 230-20, 230-21,
230-22, 230-23, 230-24, 230-25, 230-26, 230-27, 230-28, 230-29, 230-30, 230-31,
230-32, 230-33, 230-34, 230-35, 230-36, 230-37, 230-38, 230-39, 230-40, 230-41,
230-42, 230-43, 230-44, 230-45, 230-46, 230-47, 230-48, 230-49, 230-50, 230-51,
230-52, 230-53, 230-54, 230-55, 230-56, 230-57, 230-58, 230-59, 230-60, 230-61,
230-62, 230-63, 230-64, 230-65, 230-66, 230-67, 230-68, 230-69, 230-70, 230-71,
230-72, 230-73, 230-74, 230-75, 230-76, 230-77, 230-78, 230-79, 230-80, 230-81,
230-82, 230-83, 230-84, 230-85, 230-86, 230-87, 230-88, 230-89, 230-90, 230-91,
230-92, 230-93, 230-94, 230-95, 230-96, 230-97,

231-1, 231-2, 231-3, 231-4, 231-5, 231-6, 231-7, 231-8, 231-9, 231-10, 231-11,
231-12, 231-13, 231-14, 231-15, 231-16, 231-17, 231-18, 231-19, 231-20, 231-21,
231-22, 231-23, 231-24, 231-25, 231-26, 231-27, 231-28, 231-29, 231-30, 231-31,

231-32, 231-33, 231-34, 231-35, 231-36, 231-37, 231-38, 231-39, 231-40, 231-41,
 231-42, 231-43, 231-44, 231-45, 231-46, 231-47, 231-48, 231-49, 231-50, 231-51,
 231-52, 231-53, 231-54, 231-55, 231-56, 231-57, 231-58, 231-59, 231-60, 231-61,
 231-62, 231-63, 231-64, 231-65, 231-66, 231-67, 231-68, 231-69, 231-70, 231-71,
 231-72, 231-73, 231-74, 231-75, 231-76, 231-77, 231-78, 231-79, 231-80, 231-81,
 231-82, 231-83, 231-84, 231-85, 231-86, 231-87, 231-88, 231-89, 231-90, 231-91,
 231-92, 231-93, 231-94, 231-95, 231-96, 231-97,

232-1, 232-2, 232-3, 232-4, 232-5, 232-6, 232-7, 232-8, 232-9, 232-10, 232-11,
 232-12, 232-13, 232-14, 232-15, 232-16, 232-17, 232-18, 232-19, 232-20, 232-21,
 232-22, 232-23, 232-24, 232-25, 232-26, 232-27, 232-28, 232-29, 232-30, 232-31,
 232-32, 232-33, 232-34, 232-35, 232-36, 232-37, 232-38, 232-39, 232-40, 232-41,
 232-42, 232-43, 232-44, 232-45, 232-46, 232-47, 232-48, 232-49, 232-50, 232-51,
 232-52, 232-53, 232-54, 232-55, 232-56, 232-57, 232-58, 232-59, 232-60, 232-61,
 232-62, 232-63, 232-64, 232-65, 232-66, 232-67, 232-68, 232-69, 232-70, 232-71,
 232-72, 232-73, 232-74, 232-75, 232-76, 232-77, 232-78, 232-79, 232-80, 232-81,
 232-82, 232-83, 232-84, 232-85, 232-86, 232-87, 232-88, 232-89, 232-90, 232-91,
 232-92, 232-93, 232-94, 232-95, 232-96, 232-97,

233-1, 233-2, 233-3, 233-4, 233-5, 233-6, 233-7, 233-8, 233-9, 233-10, 233-11,
 233-12, 233-13, 233-14, 233-15, 233-16, 233-17, 233-18, 233-19, 233-20, 233-21,
 233-22, 233-23, 233-24, 233-25, 233-26, 233-27, 233-28, 233-29, 233-30, 233-31,
 233-32, 233-33, 233-34, 233-35, 233-36, 233-37, 233-38, 233-39, 233-40, 233-41,
 233-42, 233-43, 233-44, 233-45, 233-46, 233-47, 233-48, 233-49, 233-50, 233-51,
 233-52, 233-53, 233-54, 233-55, 233-56, 233-57, 233-58, 233-59, 233-60, 233-61,
 233-62, 233-63, 233-64, 233-65, 233-66, 233-67, 233-68, 233-69, 233-70, 233-71,
 233-72, 233-73, 233-74, 233-75, 233-76, 233-77, 233-78, 233-79, 233-80, 233-81,
 233-82, 233-83, 233-84, 233-85, 233-86, 233-87, 233-88, 233-89, 233-90, 233-91,
 233-92, 233-93, 233-94, 233-95, 233-96, 233-97,

234-1, 234-2, 234-3, 234-4, 234-5, 234-6, 234-7, 234-8, 234-9, 234-10, 234-11,
 234-12, 234-13, 234-14, 234-15, 234-16, 234-17, 234-18, 234-19, 234-20, 234-21,

234-22, 234-23, 234-24, 234-25, 234-26, 234-27, 234-28, 234-29, 234-30, 234-31,
 234-32, 234-33, 234-34, 234-35, 234-36, 234-37, 234-38, 234-39, 234-40, 234-41,
 234-42, 234-43, 234-44, 234-45, 234-46, 234-47, 234-48, 234-49, 234-50, 234-51,
 234-52, 234-53, 234-54, 234-55, 234-56, 234-57, 234-58, 234-59, 234-60, 234-61,
 234-62, 234-63, 234-64, 234-65, 234-66, 234-67, 234-68, 234-69, 234-70, 234-71,
 234-72, 234-73, 234-74, 234-75, 234-76, 234-77, 234-78, 234-79, 234-80, 234-81,
 234-82, 234-83, 234-84, 234-85, 234-86, 234-87, 234-88, 234-89, 234-90, 234-91,
 234-92, 234-93, 234-94, 234-95, 234-96, 234-97

- 5 Z kombinací skupin uvedených v Tabulce 1 shora jsou výhodné ty, které jsou uvedeny pod čísla
 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 31, 34, 35, 36, 76, 77, 78, 106, 107, 108, 136, 137, 138, 163 a 169, zvláště
 výhodné jsou kombinace uvedené pod čísla 1, 163 a 199.

- 10 Z kombinací skupin uvedených v Tabulce 2 shora jsou výhodné ty, které jsou uvedeny pod čísla
 1 až 8, 32 až 53 a 87 až 97 a zvláště výhodné jsou kombinace uvedené pod čísla 1, 38, 40, 41
 a 42.

- 15 Ze sloučenin představovaných kombinacemi skupin vybraných z Tabulky 1 a Tabulky 2 jsou
 výhodné sloučeniny číslo 1-1, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-6, 1-7, 1-8, 1-32, 1-33, 1-34, 1-35, 1-36,
 1-37, 1-38, 1-39, 1-40, 1-41, 1-42, 1-43, 1-44, 1-45, 1-48, 1-49, 1-50, 1-51, 1-52, 1-53,
 7-1, 7-2, 7-3, 7-4, 7-5, 7-6, 7-7, 7-8, 7-32, 7-33, 7-34, 7-35, 7-36, 7-37, 7-38, 7-39, 7-40,
 7-41, 7-42, 7-43, 7-44, 7-45, 7-48, 7-49, 7-50, 7-51, 7-52, 7-53, 163-1, 163-38, 163-39,
 163-40, 163-41, 163-42, 199-1, 199-38, 199-39, 199-40, 199-41 a 199-42.

- 20 Nejvýhodnější sloučeniny jsou sloučeniny č.:

1-1. 5-Acetamido-4-guanidino-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-
 non-2-enopyranosová kyselina; IUPAC název: 5-acetamido-6-(1-fluor-2,3-dihydroxypropyl)-
 4-(R)-guanidino-2-(S)-3-(R)-dihydropyran-2-karboxylová kyselina;

25 1-40. 5-acetamido-4-guanidino-9-O-dodekanoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-
 glycero-D-galakto-non-2-enopyranosová kyselina; IUPAC název: 5-acetamido-6-(1-fluor-2-
 hydroxy-3-dodekanoyloxypropyl)-4-(R)-guanidino-2-(S)-3-(R)-dihydropyran-2-
 karboxylová kyselina;

30 1-41. 5-acetamido-4-guanidino-9-O-myristoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-
 D-galakto-non-2-enopyranosová kyselina; IUPAC název: 5-acetamido-6-(1-fluor-2-hydroxy-
 3-myristoyloxypropyl)-4-(R)-guanidino-2-(S)-3-(R)-dihydropyran-2-karboxylová kyselina;

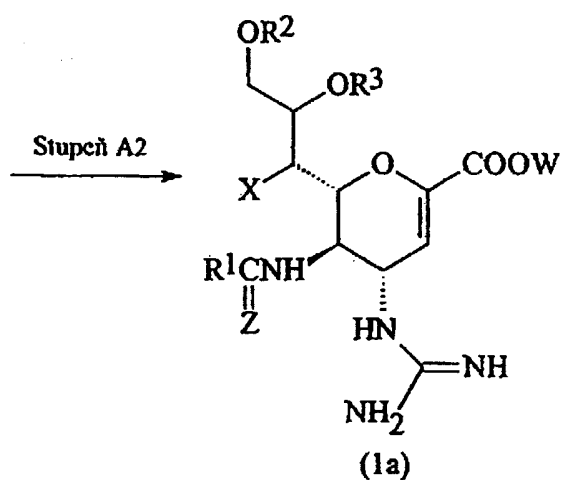
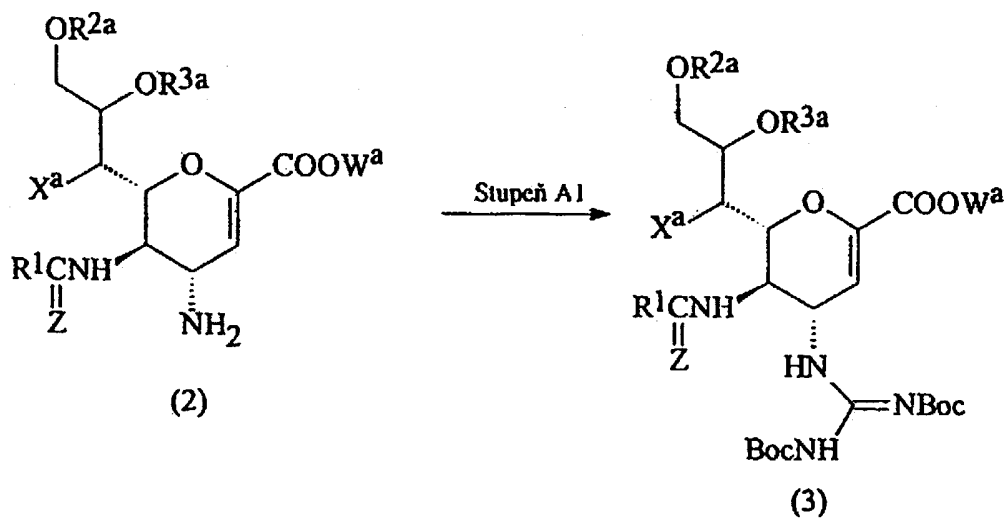
35 1-42. 5-acetamido-4-guanidino-9-O-palmitoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-
 D-galakto-non-2-enopyranosová kyselina; IUPAC název: 5-acetamido-6-(1-fluor-2-hydroxy-
 3-palmitoyloxypropyl)-4-(R)-guanidino-2-(S)-3-(R)-dihydropyran-2-karboxylová kyselina;

40 163-1. 5-acetamido-4-guanidino-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-methoxy-D-glycero-D-galakto-
 non-2-enopyranosová kyselina; IUPAC název: 5-acetamido-6-(2,3-dihydroxy-1-methoxy-
 propyl)-4-(R)-guanidino-2-(S)-3-(R)-dihydropyran-2-karboxylová kyselina;

- 163-41: 5-acetamido-4-guanidino-9-O-myristoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-methoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosová kyselina; IUPAC název: 5-acetamido-6-(2-hydroxy-1-methoxy-3-myristoyloxypropyl)-4-(R)-guanidino-2-(S)-3-(R)-dihydropyran-2-karboxylová kyselina;
- 5 199-1. 5-acetamido-4-guanidino-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-ethoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosová kyselina; IUPAC název: 5-acetamido-6-(1-ethoxy-2,3-dihydroxypropyl)-4-(R)-guanidino-2-(S)-3-(R)-dihydropyran-2-karboxylová kyselina;
- 10 199-38. 5-acetamido-4-guanidino-9-O-oktanoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-ethoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosová kyselina; IUPAC název: 5-acetamido-6-(1-ethoxy-2-hydroxy-3-oktanoyloxypropyl)-4-(R)-guanidino-2-(S)-3-(R)-dihydropyran-2-karboxylová kyselina;
- 15 199-40. 5-acetamido-4-guanidino-9-O-dodekanoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-ethoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosová kyselina; IUPAC název: 5-acetamido-6-(1-ethoxy-2-hydroxy-3-dodekanoyloxypropyl)-4-(R)-guanidino-2-(S)-3-(R)-dihydropyran-2-karboxylová kyselina;
- 20 199-41. 5-acetamido-4-guanidino-9-O-myristoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-ethoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosová kyselina; IUPAC název: 5-acetamido-6-(1-ethoxy-2-hydroxy-3-myristoyloxypropyl)-4-(R)-guanidino-2-(S)-3-(R)-dihydropyran-2-karboxylová kyselina a
- 25 199-42. 5-acetamido-4-guanidino-9-O-palmitoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-ethoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosová kyselina; IUPAC název: 5-acetamido-6-(1-ethoxy-2-hydroxy-3-palmitoyloxypropyl)-4-(R)-guanidino-2-(S)-3-(R)-dihydropyran-2-karboxylová kyselina.
- 30 Sloučeniny podle vynálezu se mohou připravit různými postupy velmi dobře známými ve stavu techniky pro přípravu sloučenin tohoto typu, například jak je uvedeno v následujících způsobech A, B a C.
- 35 Sloučenina obecného vzorce 2, která se použije jako výchozí materiál ve způsobu A nebo B se může připravit následujícími způsoby D, E, F nebo G.
- Sloučenina obecného vzorce 5, která se použije jako výchozí materiál ve způsobu C se může připravit následujícím způsobem H.

Způsob A

Reakční schéma A:



5

Ve shora uvedeném vzorci:

R¹, R², R³, X a Z mají význam uvedený shora,

10 R^{2a} znamená jakoukoliv skupinu nebo atom představovaný R² nebo hydroxy-chráncí skupinu, výhodně *tert*-butyldimethylsilylovou skupinu,

R^{3a} znamená jakoukoliv skupinu nebo atom představovaný R³ nebo hydroxy-chráncí skupinu, výhodně *tert*-butyldimethylsilylovou skupinu,

15

X^a znamená jakoukoliv skupinu nebo atom představovaný X nebo chráněnou hydroxyskupinu, výhodně *tert*-butyldimethylsilyloxyskupinu,

W znamená atom vodíku nebo esterový zbytek,

W^a znamená jakoukoliv skupinu nebo atom představovaný W nebo karboxy-chránicí skupinu, výhodně alylovou skupinu, methoxymethylovou skupinu, methylthiomethylovou skupinu, [2-(trimethylsilyl)ethoxy]methoxyskupinu nebo difenylmethylovou skupinu, výhodněji difenylmethylovou skupinu a

Boc znamená *tert*-butoxykarbonylovou skupinu.

10 V tomto způsobu se sloučenina obecného vzorce 1a připraví reakcí sloučeniny obecného vzorce 2 s N,N'-di-*tert*-butoxykarbonylthiomocovinou a získá se sloučenina obecného vzorce 3, ze které se potom odstraní chránicí skupina.

Stupeň A1

15 V tomto stupni se sloučenina obecného vzorce 3 připraví reakcí sloučeniny obecného vzorce 2 s N,N'-di-*tert*-butoxykarbonylthiomocovinou v přítomnosti báze a chloridu rtuťnatého a v inertním rozpouštědle.

20 Reakce se normálně a výhodně provádí v přítomnosti rozpouštědla. Zde neplatí žádné zvláštní omezení na povahu použitého rozpouštědla, s tím, že nemá mít nepříznivý vliv na reakci a že má výchozí materiály alespoň do určité míry rozpouštět. Příklady vhodných rozpouštědel zahrnují: aromatické uhlovodíky, jako je benzen, toluen a xylen, ethery, jako je diethylether, diizopropylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan a diethylenglykoldimethylether a amidy, jako je 25 N,N-dimethylacetamid a dimethylformamid. Z uvedených rozpouštědel pokládáme za výhodné amidy, zejména N,N-dimethylacetamid a dimethylformamid.

30 Podobně neplatí žádné zvláštní omezení na povahu použité báze a může se použít jakákoliv báze obvykle používaná pro tento typ reakce. Příklady takových bází zahrnují organické báze, jako je triethylamin nebo dimethylaminopyridin.

35 Reakce se může uskutečnit v širokém rozsahu teplot a přesná reakční teplota není pro tento vynález kritická. Výhodná reakční teplota bude záviset na takových faktorech, jako je povaha rozpouštědla a povaha výchozích sloučenin. Obecně je výhodné uskutečnit reakci při teplotě od -10 do 50 °C, výhodněji od 10 do 30 °C. Čas potřebný k reakci se také může široce měnit v závislosti na mnoha faktorech, zejména na reakční teplotě a na povaze reakčních složek, bázi a použitém rozpouštědle. Avšak za předpokladu, že se reakce uskuteční za výhodných podmínek uvedených shora, bude stačit období od 1 do 24 hodin, výhodněji od 5 do 10 hodin.

40 Po ukončení reakce se může žádaná sloučenina získat běžnými způsoby. Například jeden vhodný postup zahrnuje: filtraci reakčního roztoku za sníženého tlaku k odstranění nerozpustných materiálů, přidání s vodou nemísitelného rozpouštědla, jako je ethylacetát, oddělení organické vrstvy obsahující žádanou sloučeninu po promytí vodou a oddestilování rozpouštědla po vysušení organické vrstvy, například přes bezvodý síran hořečnatý.

45 Žádaná sloučenina se může, je-li to žádoucí, dále čistit rekrytalizací nebo různými formami chromatografie, jako je sloupcová chromatografie nebo preparativní chromatografie na tenké vrstvě.

50

Stupeň A2

V tomto stupni se sloučenina obecného vzorce 1a, která je sloučeninou podle vynálezu připraví zpracováním sloučeniny obecného vzorce 3 s činidlem, které může odstranit *tert*-butoxykarbonylovou skupinu v inertním rozpouštědle.

Reakce se normálně a výhodně provádí v přítomnosti rozpouštědla. Zde neplatí žádné zvláštní omezení na povahu použitého rozpouštědla, s tím, že nemá mít nepříznivý vliv na reakci a že má výchozí materiály alespoň do určité míry rozpouštět. Příklady vhodných rozpouštědel zahrnují: alkoholy, jako je methanol a ethanol, vodu nebo jejich směsi.

Podobně zde neplatí žádné zvláštní omezení na povahu činidel použitých k odstranění *tert*-butoxykarbonylové skupiny, může být použito jakékoliv činidlo obvykle používané pro tento typ reakce. Příklady takových činidel zahrnují kyseliny a může být použita jakákoliv kyselina obvykle používaná jako katalyzátor, například Bronstedova kyselina, jako je anorganická kyselina (například chlorovodíková kyselina, bromovodíková kyselina, kyselina sírová, kyselina chloristá a kyselina fosforečná) nebo organická kyselina (například kyselina octová, kyselina mravenčí, kyselina šťavelová, kyselina methansulfonová, kyselina *p*-toluensulfonová, kyselina trifluoroctová nebo kyselina trifluormethansulfonová), výhodně organická kyselina (zejména kyselina octová nebo kyselina trifluoroctová).

Reakce se může uskutečnit v širokém rozsahu teplot a přesná reakční teplota není pro tento vynález kritická. Výhodná reakční teplota bude záviset na takových faktorech, jako je povaha rozpouštědla a povaha výchozích sloučenin. Obecně je výhodné uskutečnit reakci při teplotě od -10 do 50 °C, výhodněji od 10 do 30 °C. Čas potřebný k reakci se také může široce měnit v závislosti na mnoha faktorech, zejména na reakční teplotě a na povaze reakčních složek a použitém rozpouštědle. Avšak za předpokladu, že se reakce uskuteční za výhodných podmínek uvedených shora, bude stačit období od 15 minut do 10 hodin, výhodněji od 1 do 5 hodin.

Po ukončení reakce se může žádaná sloučenina získat z reakční směsi běžnými způsoby. Například jeden vhodný postup zahrnuje: neutralizaci reakčního roztoku a čištění zbytku získaného oddestilováním rozpouštědla za sníženého tlaku způsoby silikagelové chromatografie.

Jestliže R^{2a} nebo R^{3a} znamená hydroxy-chránicí skupinu, X^a znamená chráněnou hydroxyskupinu nebo W^a znamená karboxy-chránicí skupinu, sloučenina podle vynálezu se může připravit odstraněním těchto chránicích skupin.

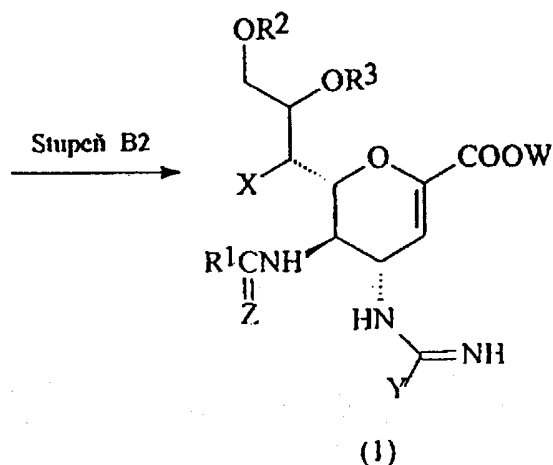
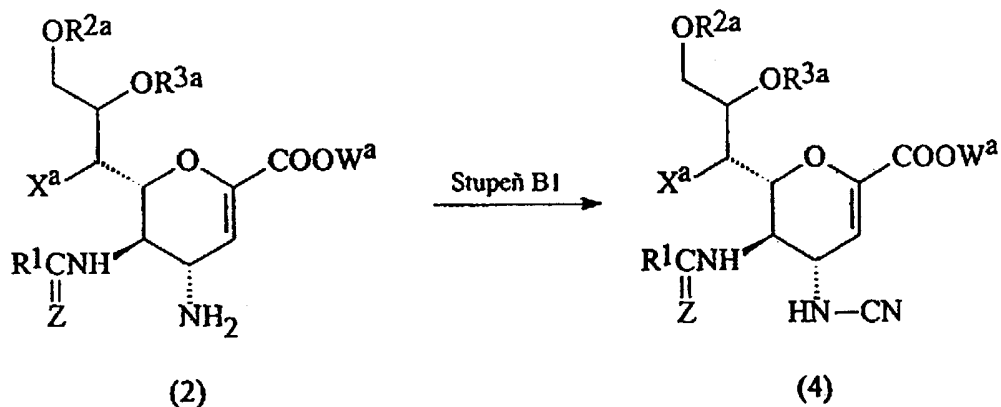
Reakce pro odstranění chránicí skupiny bude závislá na povaze chránicí skupiny. Může být provedena obvyklými způsoby, například podle způsobu popsáném v „Protective Groups in Organic Synthesis“, 2. vydání (Greene a Wuts, John Wiley & Sons, Inc., publikováno 1991), uváděno zde jako odkaz.

Jestliže hydroxy-chránicí skupina je trialkylsilylová skupina, jako je *tert*-butyldimethylsilylová skupina, výhodně se použije kyselina octová ve směsi s vodou a tetrahydrofuranem nebo tetra-butylamoniumfluorid v tetrahydrofuranu. Jestliže karboxy-chránicí skupina je difenylmethylová skupina, použije se katalytická redukce za použití plynného vodíku a katalyzátoru jako je palladiová čerň ve směsi methanolu a tetrahydrofuranu, kyseliny trifluoroctové ve fenolu, kyseliny octové jako kyseliny a rozpouštědla nebo komplexu trifluor-boran-diethylether v kyselině octové.

Způsob B

V tomto způsobu se sloučenina obecného vzorce 1 připraví reakcí sloučeniny obecného vzorce 2 s amoniakem nebo hydroxylaminem, který může být substituován alkylskupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v aminové části a je-li to žádoucí následuje odstranění chránicí skupiny.

Reakční schéma B:



10 V uvedených vzorcích R^1 , R^2 , R^3 , R^{2a} , R^{3a} , X, Y, W, Z a X^a a W^a mají význam uvedený shora.

Stupeň B1

15 V tomto stupni se sloučenina obecného vzorce 4 připraví reakcí sloučeniny obecného vzorce 2 s kyanatačním činidlem v inertním rozpouštědle.

Reakce se normálně a výhodně provádí v přítomnosti rozpouštědla. Zde neplatí žádné zvláštní omezení na povahu použitého rozpouštědla, s tím, že nemá mít nepříznivý vliv na reakci a že má výchozí materiály alespoň do určité míry rozpouštět. Příklady vhodných rozpouštědel zahrnují:

alkoholy, jako je methanol, ethanol, propanol, izopropanol, butanol, izobutanol, *terc*-butanol, izoamylalkohol, diethylenglykol, glycerin, oktanol, cyklohexanol a ethylenglykolmonomethyl-ether (methyl Cellosolve – „Cellosolve“ je ochranná známka), amidy jako je formamid dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid, N-methyl-2-pyrrolidon, N-methylpyrrolidinon a triamid
 5 kyseliny hexamethylfosforečné a sulfoxidy, jako je dimethylsulfoxid a sulfolan. Z těchto jsou výhodné alkoholy, zejména methanol.

Podobně zde neplatí žádné zvláštní omezení na povahu kyanatačního činidla, může se použít
 10 jakékoliv kyanatační činidlo obvykle používané pro tento typ reakce. Příklady kyanatačních činidel zahrnují bromkyan a octan sodný se použije následně jako báze.

Reakce se může uskutečnit v širokém rozsahu teplot a přesná reakční teplota není pro tento vynález kritická. Výhodná reakční teplota bude záviset na takových faktorech, jako je povaha rozpouštědla a povaha výchozích sloučenin. Obecně je výhodné uskutečnit reakci při teplotě od
 15 -10 do 50 °C, výhodněji od 10 do 40 °C. Čas potřebný k reakci se také může široce měnit v závislosti na mnoha faktorech, zejména na reakční teplotě a na povaze reakčních složek, bázi a použitým rozpouštědlem. Avšak za předpokladu, že se reakce uskuteční za výhodných podmínek uvedených shora, bude stačit období od 15 minut do 10 hodin, výhodněji od 1 do 5 hodin.

20 Po ukončení reakce se může žádaná sloučenina získat například použitím chromatografie na silikagelu k čištění zbytku získanému oddestilováním rozpouštědla.

Stupeň B2

25 V tomto stupni se sloučenina obecného vzorce I, která je sloučeninou podle vynálezu připraví reakcí sloučeniny obecného vzorce 4 s amoniakem nebo hydroxylaminem, který může být substituován alkylskupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v aminové části a je-li to žádoucí, následuje odstranění chránicí skupiny.

30 Reakce se normálně a výhodně provádí v přítomnosti rozpouštědla. Zde neplatí žádné zvláštní omezení na povahu použitého rozpouštědla, s tím, že nemá mít nepříznivý vliv na reakce a že má výchozí materiály alespoň do určité míry rozpouštět. Příklady vhodných rozpouštědel zahrnují alkoholy, zejména methanol.

35 Reakce se může uskutečnit v širokém rozsahu teplot a přesná reakční teplota není pro tento vynález kritická. Výhodná reakční teplota bude záviset na takových faktorech, jako je povaha rozpouštědla a povaha výchozích sloučenin. Obecně je výhodné uskutečnit reakci při teplotě od -10 do 50 °C, výhodněji od 10 do 40 °C. Čas potřebný k reakci se také může široce měnit v závislosti na mnoha faktorech, zejména na reakční teplotě a na povaze reakčních složek
 40 a použitým rozpouštědlem. Avšak za předpokladu, že se reakce uskuteční za výhodných podmínek uvedených shora, bude stačit období od 15 minut do 10 hodin, výhodněji od 1 do 5 hodin.

Po ukončení reakce se může žádaná sloučenina získat z reakční směsi známými způsoby, například jeden ze způsobů zahrnuje použitím chromatografie na silikagelu k čištění zbytku
 45 získanému oddestilováním rozpouštědla.

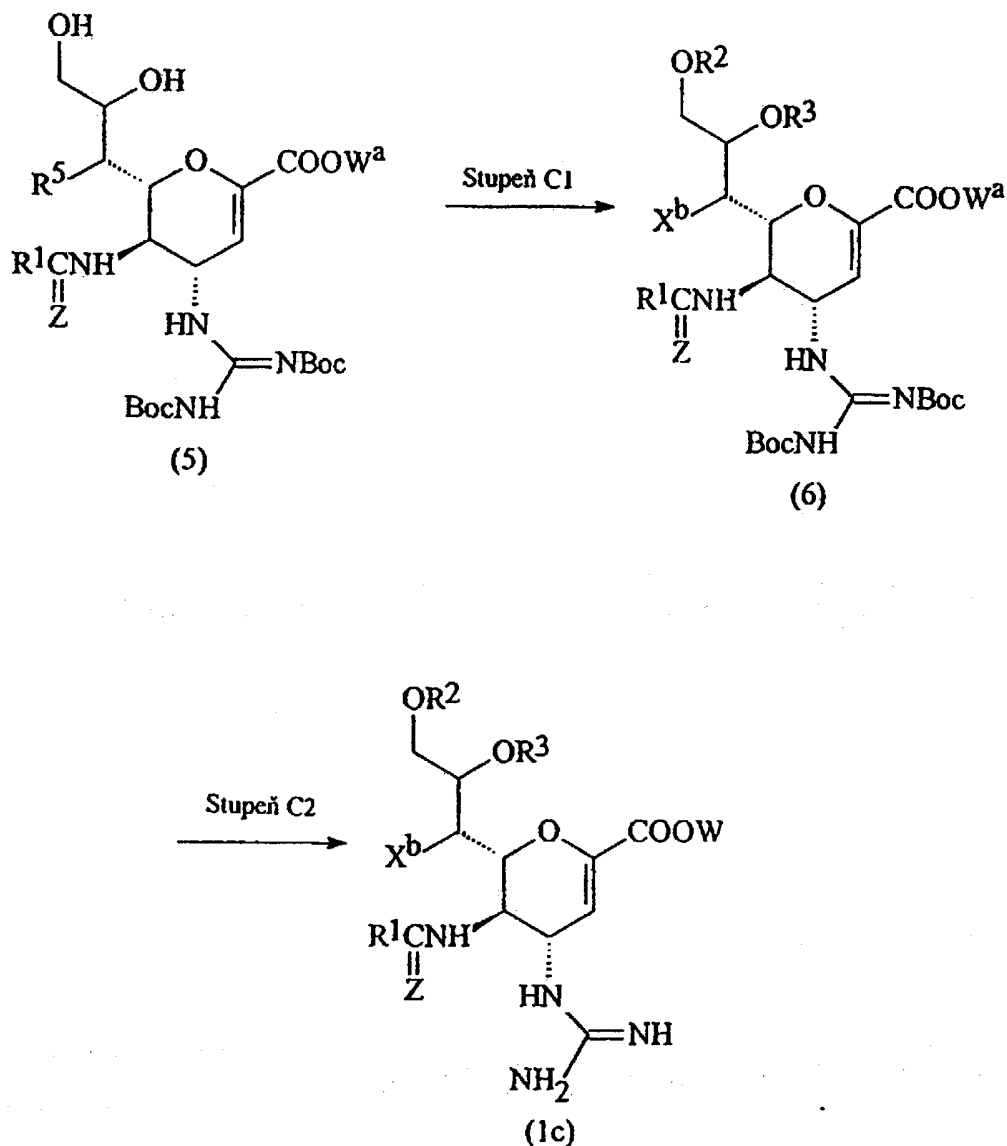
Jestliže R^{2a} nebo R^{3a} znamená hydroxy-chránicí skupinu, X^a znamená chráněnou hydroxyskupinu nebo W^a znamená karboxy-chránicí skupinu, sloučenina podle vynálezu se může připravit odstraněním těchto chránicích skupin jak je popsáno ve způsobu A.

50

Způsob C

V tomto způsobu se sloučenina obecného vzorce 1c připraví reakcí sloučeniny obecného vzorce 5 s acylačním činidlem a následným odstraněním chránicí skupiny.

Reakční schéma C:



10 Ve shora uvedeném vzorci:

$\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{W}, \text{Z}$ a W^a mají význam uvedený shora,

15 R^5 znamená atom halogenu, hydroxyskupinu nebo alkoxykupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku a

X^b znamená atom halogenu, alifatickou acyloxykupinu obsahující 2 až 25 atomů uhlíku nebo alkoxykupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku.

Stupeň C1

V tomto stupni se sloučenina obecného vzorce 6 připraví zavedením žádané acylové skupiny do sloučeniny obecného vzorce 5 v inertním rozpouštědle.

5

Acylace se může provést jakýmkoliv z následujících postupů 1, 2 a 3.

Postup 1

- 10 V tomto postupu reaguje sloučenina obecného vzorce 5 se sloučeninou obecného vzorce RCO—L nebo sloučeninou obecného vzorce RCO—O—COR, kde R znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 24 atomů uhlíku a L znamená odcházející skupinu. Zde neplatí žádné zvláštní omezení na povahu odcházející skupiny a může se použít jakákoliv nukleofilní odcházející skupina obvykle používané pro tento typ reakce. Příklady takových odcházejících skupin zahrnují atomy halogenu, jako jsou atomy chloru, bromu a jodu, alkoxykarbonyloxylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkoxylové části, jako je methoxykarbonyloxylová a ethoxykarbonyloxylová skupina, halogenované alkanoyloxylové skupiny, jako je chloracetoxylová, dichloracetoxylová, trichloracetoxylová a trifluoracetoxylová skupina, alkansulfonyloxylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, jako je methansulfonyloxylová a ethansulfonyloxylová skupina, halogenované alkansulfonyloxylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, jako je trifluormethansulfonyloxylová a pentafluorethansulfonyloxylová skupina a arylsulfonyloxylové skupiny, jako je benzensulfonyloxylová, p-toluensulfonyloxylová a p-nitrobenzensulfonyloxylová skupina. Z těchto skupin jsou výhodné atomy halogenu, halogenované alkan-sulfonyloxylové skupiny a arylsulfonyloxylové skupiny.

25

Reakce se může provádět v přítomnosti nebo nepřítomnosti báze a v rozpouštědle.

- Reakce se normálně a výhodně provádí v přítomnosti rozpouštědla. Zde neplatí žádné zvláštní omezení na povahu použitého rozpouštědla, s tím, že nemá mít nepříznivý vliv na reakci a že má výchozí materiály alespoň do určité míry rozpouštět. Příklady vhodných rozpouštědel zahrnují: alifatické uhlovodíky, jako je hexan a heptan, aromatické uhlovodíky, jako je benzen, toluen a xylén, halogenované uhlovodíky, jako je methylenchlorid, chloroform, chlorid uhličitý, dichlor-ethan, chlorbenzen a dichlorbenzen, estery, jako je ethylformiát, ethylacetát, propylacetát, butyl-acetát a diethylkarbonát, ethery, jako je diethylether, diizopropylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan a diethylen glykoldimethylether, nitrily, jako je acetonitril a izobutyronitril a amidy, jako je formamid, dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid, N-methyl-2-pyrrolidon, N-methylpyrrolidinon a triamid kyseliny hexamethylfosforečné.

- Podobně neplatí žádné zvláštní omezení na povahu použité báze a může se použít jakákoliv báze obvykle používaná pro tento typ reakce. Příklady takových bází zahrnují organické báze, jako je N-methylmorfolin, triethylamin, tributylamin, diizopropylethylamin, dicyklohexylamin, N-methylpiperidin, pyridin, 4-pyrrolidinopyridin, pikolin, 4-(N,N-dimethylamino)pyridin, 2,6-di(terc-butyl)-4-methylpyridin, chinolin, N,N-dimethylanilin a N,N-diethylanilin.

- 45 4-(N,N-Dimethylamino)pyridin a 4-pyrrolidinpyridin se mohou použít v katalytickém množství v kombinaci s jednou nebo více bázemi. Reakce se dále může urychlit tak, že se provede v přítomnosti jedné nebo více kvartérních amoniových solí, jako je benzyltrietylamoniumchlorid a tetrabutylamoniumchlorid a crown etherů, jako je dibenzo-18-crown-6.

- 50 Reakce se může uskutečnit v širokém rozsahu teplot a přesná reakční teplota není pro tento vynález kritická. Výhodná reakční teplota bude záviset na takových faktorech, jako je povaha rozpouštědla a povaha výchozích sloučenin. Obecně je výhodné uskutečnit reakci při teplotě od -20 °C do teploty refluxu použitého rozpouštědla, výhodněji při teplotě od 0 °C do teploty refluxu použitého rozpouštědla. Čas potřebný k reakci se také může široce měnit v závislosti na mnoha faktorech, zejména na reakční teplotě a na povaze reakčních složek, bázi a použitým

55

rozpouštědle. Avšak za předpokladu, že se reakce uskuteční za výhodných podmínek uvedených shora, bude stačit období od 10 minut do 3 dnů, výhodněji od 1 do 6 hodin.

Postup 2

5

V tomto postupu sloučenina obecného vzorce RCOOH [kde R má význam definovaný shora] reaguje se sloučeninou obecného vzorce 5 v přítomnosti esterifikačního činidla a v přítomnosti nebo nepřítomnosti katalytického množství báze v rozpouštědle. Reakce se také může provádět v přítomnosti kondenzačního činidla.

10

Zde neplatí žádné zvláštní omezení na povahu použitého esterifikačního činidla, jako esterifikační činidlo se může použít jakékoliv esterifikační činidlo obvykle používané pro tento typ reakce. Příklady takových esterifikačních činidel zahrnují aktivní estery, zejména alkyhalogenformiáty, jako jsou methylchlorformiát a ethylchlorformiát a diestery kyanofosforečné kyseliny, jako je diethylkyanofosfát. Esterifikace s takovými aktivními estery výhodně probíhá v přítomnosti alespoň jednoho kondenzačního činidla. Specifické příklady takových kondenzačních činidel zahrnují N-hydroxyderiváty, jako je N-hydroxysukcinimid, 1-hydroxybenzotriazol a N-hydroxy-5-norbornen-2,3-dikarboximid, disulfidové sloučeniny, jako je 2,2'-dipyridyldisulfid, sloučeniny kyseliny jantarové, jako je N,N'-disukcinimidylkarbonát, sloučeniny chloridu fosforitého, jako je chlorid N,N'-bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)fosforitý, deriváty kyseliny šťavelové, jako je N,N'-disukcinimidylloxalát (DSO), N,N'-difthalimidoxalát (DPO), N,N'-bis(norborneylsukcinimidyl)oxalát (BNO), 1,1'-bis(benzotriazolyl)oxalát (BBTO), 1,1'-bis(6-chlorbenzotriazolyl)oxalát (BCTO) a 1,1'-bis(6-trifluormethylbenzotriazolyl)oxalát (BTBO), triarylfosfiny, jako je trifenylylfosfin, dialkylkarboxylát-triarylfosfiny, ve kterých alkylová část obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku, jako je diethylazodikarboxylát-triarylfosfin, N-alkyl-5-arylizoxazolium-3'-sulfonáty, ve kterých alkylová část obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku, jako je N-ethyl-5-fenylylizoxazolium-3'-sulfonát, karbodiimidové deriváty, včetně N,N'-dicykloalkylkarbodiimidů, jako je N,N'-dicyklohexylkarbodiimid (DCC) a 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimid (EDAPC), diheteroaryldiselenidy, jako je di-2-pyridyldiselenid, arylsulfonyltriazolidy, jako je p-nitrobenzensulfonyltriazolid, 2-halo-1-alkylpyridiniumhalogenidy, ve kterých alkylová část obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku, jako je 2-chlor-1-methylpyridiniumjodid, diarylfosforylazidy, jako je difenylylfosforylazid (DPPA), imidazolové deriváty, jako je 1,1'-oxalyldiimidazol a N,N'-karbonyldiimidazol, benzotriazolové deriváty, jako je 1-hydroxybenzotriazol (HOBT) a dikarboximidové deriváty, jako je N-hydroxy-5-norbornen-2,3-dikarboximid (HONB), výhodně diarylfosforylazidy.

35

Reakce se normálně a výhodně provádí v přítomnosti rozpouštědla. Zde neplatí žádné zvláštní omezení na povahu použitého rozpouštědla, s tím, že nemá mít nepříznivý vliv na reakci a že má výchozí materiály alespoň do určité míry rozpouštět. Příklady vhodných rozpouštědel zahrnují: alifatické uhlovodíky, jako je hexan a heptan, aromatické uhlovodíky, jako je benzen, toluen a xylen, halogenované uhlovodíky, jako je methylenchlorid, chloroform, chlorid uhličitý, dichlor-ethan, chlorbenzen a dichlorbenzen, estery, jako je ethylformiát, ethylacetát, propylacetát, butylacetát a diethylkarbonát, ethery, jako je diethylether, diizopropylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan a diethylenglykoldimethylether, nitrily, jako je acetonitril a izobutyronitril a amidy, jako je formamid, dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid, N-methyl-2-pyrrolidon, N-methylpyrrolidinon a triamid kyseliny hexamethylfosforečné.

45

Podobně zde neplatí žádné zvláštní omezení na povahu použité báze a může se použít jakákoliv báze obvykle používaná pro tento typ reakce. Příklady takových bází zahrnují báze popsané v postupu 1 shora.

50

Reakce se může uskutečnit v širokém rozsahu teplot a přesná reakční teplota není pro tento vynález kritická. Výhodná reakční teplota bude záviset na takových faktorech, jako je povaha rozpouštědla a povaha výchozích sloučenin. Obecně je výhodné uskutečnit reakci při teplotě od

-20 °C do 80 °C, výhodněji při teplotě od 0 °C do teploty místnosti. Čas potřebný k reakci se také může široce měnit v závislosti na mnoha faktorech, zejména na reakční teplotě a na povaze reakčních složek a použitém rozpouštědle. Avšak za předpokladu, že se reakce uskuteční za výhodných podmínek uvedených shora, bude stačit období od 10 minut do 3 dnů, výhodněji od 30 minut do 1 dne.

Postup 3

V tomto postupu sloučenina obecného vzorce RCOOH [kde R má význam definovaný shora] reaguje se sloučeninou obecného vzorce 5 v přítomnosti halogenovaného dialkylesteru kyseliny fosforečné, jako je diethylchlorfosfát a báze v rozpouštědle.

Reakce se normálně a výhodně provádí v přítomnosti rozpouštědla. Zde neplatí žádné zvláštní omezení na povahu použitého rozpouštědla, s tím, že nemá mít nepříznivý vliv na reakci a že má výchozí materiály alespoň do určité míry rozpouštět. Příklady vhodných rozpouštědel zahrnují: alifatické uhlovodíky, jako je hexan a heptan, aromatické uhlovodíky, jako je benzen, toluen a xylen, halogenované uhlovodíky, jako je methylenchlorid, chloroform, chlorid uhlíčitý, dichlor-ethan, chlorbenzen a dichlorbenzen, estery, jako je ethylformiát, ethylacetát, propylacetát, butylacetát a diethylkarbonát, ethery, jako je diethylether, diizopropylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan a diethylen glykoldimethylether, nitrily, jako je acetonitril a izobutyronitril a amidy, jako je formamid, N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid, N-methyl-2-pyrrolidon, N-methylpyrrolidinon a triamid kyseliny hexamethylfosforečné.

Podobně zde neplatí žádné zvláštní omezení na povahu použité báze a může se použít jakákoliv báze obvykle používaná pro tento typ reakce. Příklady takových bází zahrnují báze popsané v postupu 1 shora.

Reakce se může uskutečnit v širokém rozsahu teplot a přesná reakční teplota není pro tento vynález kritická. Výhodná reakční teplota bude záviset na takových faktorech, jako je povaha rozpouštědla a povaha výchozích sloučenin. Obecně je výhodné uskutečnit reakci při teplotě od -20 do 80 °C, výhodněji při teplotě od 0 °C do teploty refluxu použitého rozpouštědla, výhodně při teplotě od teploty místnosti do 50 °C. Čas potřebný k reakci se také může široce měnit v závislosti na mnoha faktorech, zejména na reakční teplotě a na povaze reakčních složek, bází a použitém rozpouštědle. Avšak za předpokladu, že se reakce uskuteční za výhodných podmínek uvedených shora, bude stačit období od 10 minut do 3 dnů, výhodněji od 30 minut do 1 dne.

Počet zavedených acylových skupin závisí na množství použitého acylačního činidla.

Po skončení reakce podle kteréhokoliv shora uvedeného postupu se žádaná sloučenina obecného vzorce 6 může získat z reakční směsi známými způsoby. Například se žádaná sloučenina může získat následujícím postupem: neutralizací reakční směsi, přidáním s vodou se nemísitelného organického rozpouštědla, jako je ethylacetát po odstranění nerozpustných materiálů filtrací je-li to žádoucí, promytím vodou, oddělením organické vrstvy obsahující žádanou sloučeninu, sušením organické vrstvy přes bezvodý síran hořečnatý a oddestilováním rozpouštědla.

Takto získaná sloučenina se může oddělit a čistit je-li to nezbytné jakoukoliv vhodnou kombinací známých způsobů, například rekrystalizací, přesrážením nebo jinými způsoby obvykle používanými k oddělení a čištění organických sloučenin, například adsorpční sloupcovou chromatografií za použití nosiče jako je silikagel, alumina nebo gel křemičitanu hořečnatého (jak je dostupný pod ochrannou značkou „Florisil“), rozdělovací chromatografií, za použití nosiče jako je Sephadex LH-20 (ochranná značka pro materiál vyráběný Pharmacia Co., Ltd), Amberlit XAD-11 (ochranná značka pro materiál vyráběný Rohm & Haas Co., Ltd) nebo Diaion HP-20 (ochranná značka pro materiál vyráběný Mitsubishi Kasei Co, Ltd.) nebo sloupcovou chromatografií s normální nebo reverzní fází (výhodně vysokoučinná kapalinová chromatografie) užívající silikagel nebo alkylovaný silikagel a používají vhodné eluční činidlo.

Stupeň C2

5 V tomto stupni se sloučenina obecného vzorce 1c, která je sloučeninou podle vynálezu připraví zpracováním sloučeniny obecného vzorce 6 s reakčním činidlem, které může odstranit *terc*-butoxykarbonylovou skupinu. Reakce se obvykle a výhodně provádí v přítomnosti inertního rozpouštědla.

10 Tato reakce je v podstatě shodná a může se provést stejným způsobem a za použití stejných reakčních činidel a podmínek jako reakce ve stupni A2 způsobu A.

Jestliže W^a znamená karboxy-chránicí skupinu, sloučenina podle vynálezu se může připravit následným odstraněním chránicích skupin, jak je uvedeno ve stupni A2.

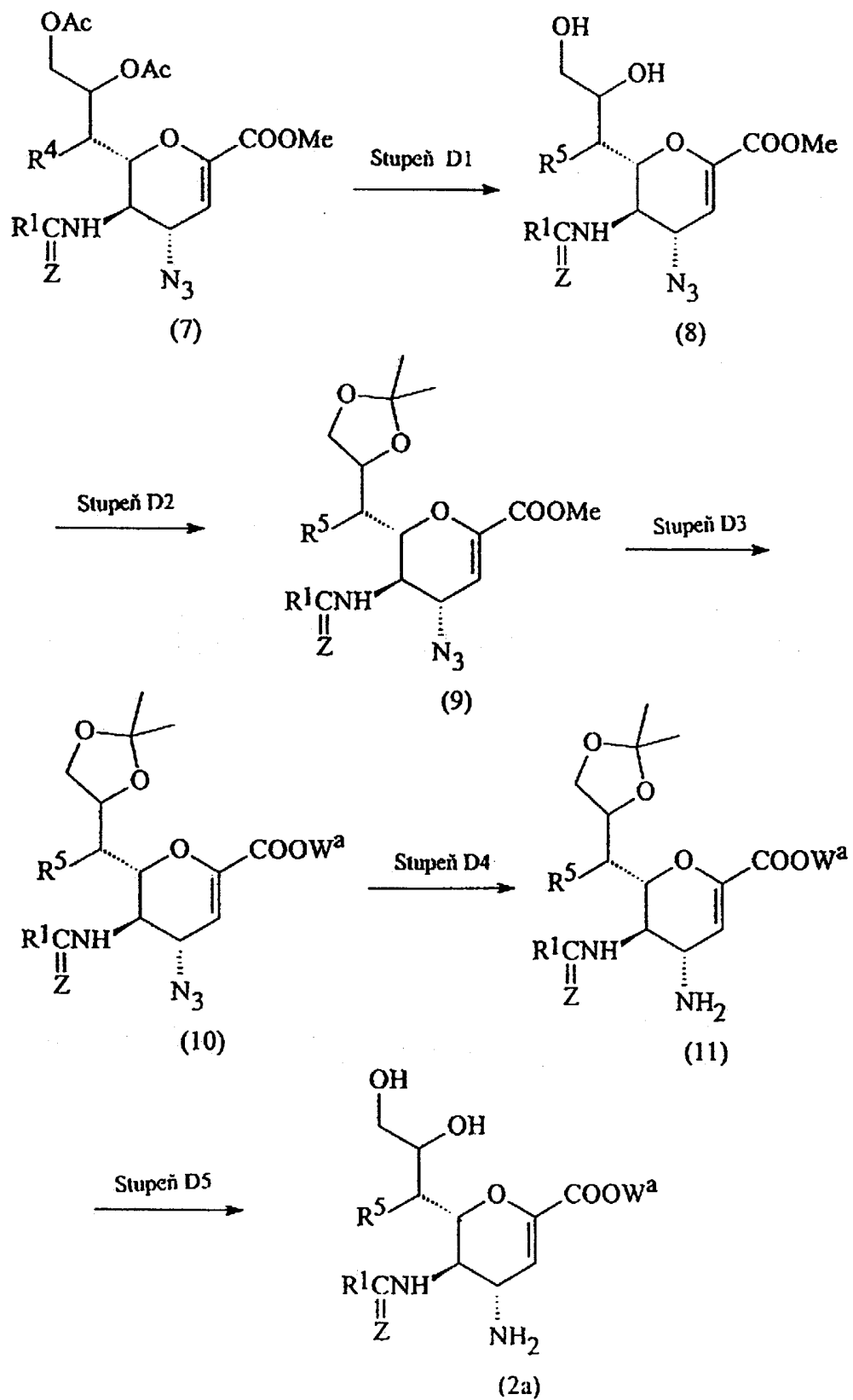
15

Způsob D

Tento způsob ilustruje přípravu sloučeniny obecného vzorce 2a, která je jedním z výchozích materiálů používaných ve způsobu A a B.

20

Reakční schéma D:



Ve shora uvedených vzorcích:

R^1 , R^5 , Z a W^a má význam definovaný shora,

- 5 R^4 znamená atom halogenu, acetoxyskupinu nebo alkoxykupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,

Ac znamená acetylovou skupinu,

- 10 Boc znamená *terc*-butoxykarbonylovou skupinu a

Me znamená methylovou skupinu.

Stupeň D1

15

V tomto stupni se sloučenina obecného vzorce 8 připraví reakcí sloučeniny obecného vzorce 7 s bází v inertním rozpouštědle.

20

Reakce se normálně a výhodně provádí v přítomnosti rozpouštědla. Zde neplatí žádné zvláštní omezení na povahu použitého rozpouštědla, s tím, že nemá mít nepříznivý vliv na reakci a že má výchozí materiály alespoň do určité míry rozpouštět. Příklady vhodných rozpouštědel zahrnují: alifatické uhlovodíky, jako je hexan, heptan, ligroin a petrolether, aromatické uhlovodíky, jako je benzen, toluen a xylén, halogenované uhlovodíky, jako je methylenchlorid, chloroform, chlorid uhličitý, dichlorethan, chlorbenzen a dichlorbenzen, ethery, jako je diethylether, diizopropylether, 25 tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan a diethylenglykoldimethylether a alkoholy, jako je methanol. Výhodné jsou halogenované uhlovodíky a methanol.

25

- Podobně zde neplatí žádné zvláštní omezení na povahu použité báze s tím, že nemá působit na ostatní funkční skupiny (například methylesterové skupiny) a může se použít jakákoliv báze obvykle používaná pro tento typ reakce. Příklady takových bází zahrnují methoxidy alkalických kovů, jako je methoxid sodný a methoxid draselný.

30

- Reakce se může uskutečnit v širokém rozsahu teplot a přesná reakční teplota není pro tento vynález kritická. Výhodná reakční teplota bude záviset na takových faktorech, jako je povaha rozpouštědla a povaha výchozích sloučenin. Obecně je výhodné uskutečnit reakci při teplotě od -10 do 50 °C, výhodněji při teplotě od 10 do 30 °C. Čas potřebný k reakci se také může široce měnit v závislosti na mnoha faktorech, zejména na reakční teplotě a na povaze reakčních složek, bázi a použitém rozpouštědle. Avšak za předpokladu, že se reakce uskuteční za výhodných podmínek uvedených shora, bude stačit období od 15 minut do 10 hodin, výhodněji od 1 do 5 hodin.

35

40

- Po skončení reakce se žádaná sloučenina může získat z reakční směsi obvyklými způsoby. Například jeden ze vhodných způsobů zahrnuje neutralizaci reakční směsi roztokem chlorovodíku v dioxanu, oddestilování rozpouštědla za sníženého tlaku a čištění zbytku chromatografií na silikagelu.

45

Stupeň D2

- V tomto stupni se sloučenina obecného vzorce 9 připraví reakcí sloučeniny obecného vzorce 8 s činidlem k zavedení izopropylidenové skupiny.

50

- Reakce se normálně a výhodně provádí v přítomnosti rozpouštědla. Zde neplatí žádné zvláštní omezení na povahu použitého rozpouštědla, s tím, že nemá mít nepříznivý vliv na reakci a že má výchozí materiály alespoň do určité míry rozpouštět. Příklady vhodných rozpouštědel zahrnují: alifatické uhlovodíky, jako je hexan, heptan, ligroin a petrolether, aromatické uhlovodíky, jako je 55

benzen, toluen a xylen, ethery, jako je diethylether, diizopropylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan a diethylenglykoldimethylether a ketony, jako je aceton, methylethylketon, methylizobutylketon, izoform a cyklohexanon. Výhodné jsou ketony, zejména aceton.

- 5 Činidlo použité k zavedení izopropylidenové skupiny je výhodně 2,2-dimethoxypropan. Reakce se výhodně provádí v přítomnosti kyseliny, jako je kyselina p-toluensulfonová a katalyzátoru.

10 Reakce se může uskutečnit v širokém rozsahu teplot a přesná reakční teplota není pro tento vynález kritická. Výhodná reakční teplota bude záviset na takových faktorech, jako je povaha rozpouštědla a povaha výchozích sloučenin. Obecně je výhodné uskutečnit reakci při teplotě od -10 do 50 °C, výhodněji při teplotě od 10 do 30 °C. Čas potřebný k reakci se také může široce měnit v závislosti na mnoha faktorech, zejména na reakční teplotě a na povaze reakčních složek a použitém rozpouštědle. Avšak za předpokladu, že se reakce uskuteční za výhodných podmínek uvedených shora, bude stačit období od 15 minut do 10 hodin, výhodněji od 1 do 5 hodin.

15 Po skončení reakce se žádaná sloučenina může získat z reakční směsi obvyklými způsoby. Například jeden ze vhodných způsobů zahrnuje přidání k reakčnímu roztoku s vodou se nemísitelného rozpouštědla, jako je ethylacetát a vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného, extrakci žádané sloučeniny rozpouštědlem jako je ethylacetát a oddestilování rozpouštědla. 20 Žádaná sloučenina se pak čistí rekrystalizací nebo různými typy chromatografie, jako je sloupceová chromatografie nebo preventivní chromatografie na tenké vrstvě, je-li to žádoucí.

Stupeň D3

- 25 Tento stupeň se může provést, je-li to žádoucí, takto:

- 1) přeměnou methylové skupiny esteru karboxylové kyseliny na jiný substituent,
- 2) hydrolyzou esteru karboxylové kyseliny nebo
- 30 3) provedením podle bodu 2) shora a potom chráněním vzniklé volné kyseliny.

1. Přeměna esteru

- 35 V tomto stupni se sloučenina obecného vzorce 10 připraví reakcí sloučeniny obecného vzorce 9 s alkoholem, který je schopný poskytovat žádanou esterovou skupinu, v přítomnosti báze a v inertním rozpouštědle.

40 Reakce se normálně a výhodně provádí v přítomnosti rozpouštědla. Zde neplatí žádné zvláštní omezení na povahu použitého rozpouštědla, s tím, že nemá mít nepříznivý vliv na reakci a že má výchozí materiály alespoň do určité míry rozpouštět. Příklady vhodných rozpouštědel zahrnují: alifatické uhlovodíky, jako je hexan, heptan, ligroin a petrolether, aromatické uhlovodíky, jako je benzen, toluen a xylen, halogenované uhlovodíky, jako je methylenchlorid, chloroform, chlorid uhličitý, dichlorethan, chlorbenzen a dichlorbenzen, ethery, jako je diethylether, diizopropylether, 45 tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan a diethylenglykoldimethylether, alkoholy, jako je methanol, ethanol, propanol, izopropanol, butanol, izobutanol, *terc*-butanol, izoamylalkohol, diethylenglykol, glycerin, oktanol, cyklohexanol a ethylenglykolmonomethylether (jak je dostupný pod ochrannou známkou „Methyl Cellosolve“). Výhodné jsou alkoholy, které tvoří žádanou esterovou skupinu.

50 Podobně neplatí žádné zvláštní omezení na povahu použité báze a může se použít jakákoliv báze obvykle používaná pro tento typ reakce. Příklady takových bází zahrnují organické báze, jako je pyridin, triethylamin, diethylamin a 4-N,N-dimethylaminopyridin.

Po skončení reakce se žádaná sloučenina může získat z reakční směsi obvyklými způsoby. Například jeden ze vhodných způsobů zahrnuje neutralizaci reakční směsi kyselinou, přidání k reakčnímu roztoku s vodou se nemísitelného rozpouštědla, jako je ethylacetát, extrakci žádané sloučeniny rozpouštědlem jako je ethylacetát, promytí extraktu a oddestilování rozpouštědla.

5 Žádaná sloučenina se pak čistí rekrystalizací nebo různými typy chromatografie, jako je sloupcová chromatografie nebo preparativní chromatografie na tenké vrstvě, je-li to žádoucí.

Stejná sloučenina obecného vzorce 10 se také může získat reakcí karboxylové kyseliny [získané odstraněním methylové skupiny sloučeniny obecného vzorce 9] s alkoholem obecného vzorce W^d-OH nebo alkylhalogenidem obecného vzorce W^d-Hal (kde W^d znamená alkylovou skupinu a Hal znamená atom halogenu).

2. Hydrolyza

15 V tomto stupni se sloučenina obecného vzorce 10 připraví reakcí sloučeniny obecného vzorce 9 s bází v inertním rozpouštědle.

Reakce se normálně a výhodně provádí v přítomnosti rozpouštědla. Zde neplatí žádné zvláštní omezení na povahu použitého rozpouštědla, s tím, že nemá mít nepříznivý vliv na reakci a že má

20 výchozí materiály alespoň do určité míry rozpouštět. Příklady vhodných rozpouštědel zahrnují vodu nebo směs vody a jednoho nebo více organických rozpouštědel. Vhodná organická rozpouštědla zahrnují alkoholy, jako je methanol a ethanol a ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran a dioxan. Výhodná je voda nebo směs vody a jednoho nebo více alkoholů.

25 Podobně neplatí žádné zvláštní omezení na povahu použité báze a může se použít jakákoliv báze obvykle používaná pro tento typ reakce. Příklady takových bází zahrnují hydroxidy alkalických kovů, jako je hydroxid sodný a hydroxid draselný.

Reakce se může uskutečnit v širokém rozsahu teplot a přesná reakční teplota není pro tento vynález kritická. Výhodná reakční teplota bude záviset na takových faktorech, jako je povaha rozpouštědla a povaha výchozích sloučenin. Obecně je výhodné uskutečnit reakci při teplotě od

30 -10 do $50^\circ C$, výhodněji při teplotě od 10 do $30^\circ C$. Čas potřebný k reakci se také může široce měnit v závislosti na mnoha faktorech, zejména na reakční teplotě a na povaze reakčních složek, bází a použitém rozpouštědle. Avšak za předpokladu, že se reakce uskuteční za výhodných

35 podmínek uvedených shora, bude stačit období od 15 minut do 10 hodin, výhodněji od 1 do 5 hodin.

Po skončení reakce se žádaná sloučenina může získat z reakční směsi obvyklými způsoby. Například jeden vhodný způsob zahrnuje přidání Dowexu-50x8 (typu H^+) (Dowex je ochranná

40 známka) k reakčnímu roztoku k neutralizaci, oddestilování rozpouštědla za sníženého tlaku a čištění takto získaného zbytku sloupcovou chromatografií na silikagelu.

3. Difenylnethylace

45 V tomto stupni se sloučenina obecného vzorce 10 připraví reakcí difenyldiazomethanu se sloučeninou obecného vzorce 9 v přítomnosti Lewisovy kyseliny a v inertním rozpouštědle.

Reakce se normálně a výhodně provádí v přítomnosti rozpouštědla. Zde neplatí žádné zvláštní omezení na povahu použitého rozpouštědla, s tím, že nemá mít nepříznivý vliv na reakci a že má

50 výchozí materiály alespoň do určité míry rozpouštět. Příklady vhodných rozpouštědel zahrnují: alifatické uhlovodíky, jako je hexan, heptan, ligroin a petrolether, aromatické uhlovodíky, jako je benzen, toluen a xylen, halogenované uhlovodíky, jako je methylenchlorid, chloroform, chlorid uhličitý, dichlorethan, chlorbenzen a dichlorbenzen, ethery, jako je diethylether, diizopropylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan a diethylen glykoldimethylether, alkoholy, jako je

55 methanol, ethanol, propanol, izopropanol, butanol, izobutanol, *tert*-butanol, izoamylalkohol,

diethylenglykol, glycerin, oktanol, cyklohexanol a ethylenglykolmonomethylether (jak je dostupný pod ochrannou známkou „Methyl Cellosolve“). Výhodné jsou alkoholy (zejména methanol), halogenované uhlovodíky, zejména dichlormethan) a jejich směsi.

- 5 Lewisova kyselina, která se s výhodou používá při této reakci je výhodně komplex fluorid boritý–diethylether.

10 Reakce se může uskutečnit v širokém rozsahu teplot a přesná reakční teplota není pro tento vynález kritická. Výhodná reakční teplota bude záviset na takových faktorech, jako je povaha rozpouštědla a povaha výchozích sloučenin. Obecně je výhodné uskutečnit reakci při teplotě od 0 do 50 °C, výhodněji při teplotě místnosti. Čas potřebný k reakci se také může široce měnit v závislosti na mnoha faktorech, zejména na reakční teplotě a na povaze reakčních složek a použitém rozpouštědle. Avšak za předpokladu, že se reakce uskuteční za výhodných podmínek uvedených shora, bude stačit období od 10 minut do 5 hodin, výhodněji od 1 do 3 hodin.

15 Po skončení reakce se žádaná sloučenina může získat z reakční směsi obvyklými způsoby. Například jeden ze vhodných způsobů zahrnuje přidání kyseliny, jako je kyselina octová, oddestilování rozpouštědla a čištění zbytku rekrystalizací nebo chromatografií.

20 Stupeň D4

V tomto stupni se sloučenina obecného vzorce 11 připraví ze sloučeniny obecného vzorce 10 za použití redukčního činidla v inertiálním rozpouštědle.

25 Reakce se normálně a výhodně provádí v přítomnosti rozpouštědla. Zde neplatí žádné zvláštní omezení na povahu použitého rozpouštědla, s tím, že nemá mít nepříznivý vliv na reakci a že má výchozí materiály alespoň do určité míry rozpouštět. Příklady vhodných rozpouštědel zahrnují: alifatické uhlovodíky, jako je hexan, heptan, ligroin a petrolether, aromatické uhlovodíky, jako je benzen, toluen a xylen, ethery, jako je diethylether, diizopropylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan a diethylenglykoldimethylether, alkoholy, jako je methanol, ethanol, propanol, izopropanol, butanol, izobutanol, *terc*-butanol, izoamylalkohol, diethylenglykol, glycerin, oktanol, cyklohexanol a ethylenglykolmonomethylether (jak je dostupný pod ochrannou známkou „Methyl Cellosolve“), ketony, jako je aceton, methylethylketon, methylizobutylketon, izoforon a cyklohexanon, nitrily, jako je acetonitril, amidy, jako je formamid, dimethylformamid, 30 dimethylacetamid, N-methyl-2-pyrrolidon, N-methylpyrrolidinon a triamid kyseliny hexamethylfosforečné, sulfoxidy, jako je dimethylsulfoxid a sulfolan, mastné kyseliny, jako je kyselina octová a směsi vody a kteréhokoliv jednoho nebo více těchto organických rozpouštědel. Výhodné jsou alkoholy (zejména methanol), ethery, jako je tetrahydrofuran a dioxan, mastné kyseliny, jako je kyselina octová a směsi jednoho nebo více těchto rozpouštědel a vody.

40 Podobně zde neplatí žádné zvláštní omezení na povahu použitého redukčního činidla, může se použít jakékoliv redukční činidlo používané pro reakci tohoto typu. Příklady takových redukčních činidel zahrnují hydrogenační katalyzátor, jako je palladium na uhlíku, platinu nebo Raneyův nikl, v přítomnosti plynného vodíku. Zvláště výhodný je Lindlarův katalyzátor (Pd–BaSO₄ nebo Pd–CaCO₃ v kombinaci s chinolinem nebo octanem olovnatým).

50 Reakce se může uskutečnit v širokém rozsahu teplot a přesná reakční teplota není pro tento vynález kritická. Výhodná reakční teplota bude záviset na takových faktorech, jako je povaha rozpouštědla a povaha výchozích sloučenin. Obecně je výhodné uskutečnit reakci při teplotě od –10 do 50 °C, výhodněji při teplotě od 10 do 30 °C. Čas potřebný k reakci se také může široce měnit v závislosti na mnoha faktorech, zejména na reakční teplotě a na povaze reakčních složek a použitém rozpouštědle. Avšak za předpokladu, že se reakce uskuteční za výhodných podmínek uvedených shora, bude stačit období od 15 minut do 10 hodin, výhodněji od 1 do 5 hodin.

Po skončení reakce se žádaná sloučenina může získat například filtrací reakčního roztoku za sníženého tlaku k odstranění katalyzátoru a oddestilování rozpouštědla za sníženého tlaku. Žádaná sloučenina se může dále čistit rekrystalizací nebo různými typy chromatografie, jako je sloupcová chromatografie nebo preparativní chromatografie na tenké vrstvě.

5

Stupeň D5

Reakce se normálně a výhodně provádí v přítomnosti rozpouštědla. Zde neplatí žádné zvláštní omezení na povahu použitého rozpouštědla, s tím, že nemá mít nepříznivý vliv na reakci a že má výchozí materiály alespoň do určité míry rozpouštět. Příklady vhodných rozpouštědel zahrnují halogenované uhlovodíky, jako je methylenchlorid nebo chloroform.

10

Reakční činidlo pro odstranění chránicí izopropylidenové skupiny je výhodně kyselina. Zde neplatí žádné zvláštní omezení na povahu použité kyseliny, může se použít jakákoliv kyselina obvykle používaná jako kyselý katalyzátor při reakcích tohoto typu. Příklady takových kyselin zahrnují Brønstedovy kyseliny, jako jsou anorganické kyseliny (například kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina chloristá nebo kyselina fosforečná) nebo organické kyseliny (například kyselina mravenčí, kyselina šťavelová, kyselina methansulfonová, kyselina p-toluensulfonová, kyselina trifluoroctová nebo kyselina trifluormethansulfonová), Lewisovy kyseliny, jako je chlorid zinečnatý, chlorid ciničitý, chlorid boritý, fluorid boritý nebo bromid boritý a kyselé iontoměničové pryskyřice. Výhodné jsou organické kyseliny, zejména kyselina trifluoroctová.

15

20

Reakce se může uskutečnit v širokém rozsahu teplot a přesná reakční teplota není pro tento vynález kritická. Výhodná reakční teplota bude záviset na takových faktorech, jako je povaha rozpouštědla a povaha výchozích sloučenin. Obecně je výhodné uskutečnit reakci při teplotě od -10 do 50 °C, výhodněji při teplotě od 10 do 30 °C. Čas potřebný k reakci se také může široce měnit v závislosti na mnoha faktorech, zejména na reakční teplotě a na povaze reakčních složek a použitém rozpouštědle. Avšak za předpokladu, že se reakce uskuteční za výhodných podmínek uvedených shora, bude stačit období od 15 minut do 10 hodin, výhodněji od 1 do 5 hodin.

25

30

Po skončení reakce se žádaná sloučenina může získat z reakční směsi obvyklými způsoby. Například jeden ze vhodných postupů zahrnuje neutralizaci reakčního roztoku a oddestilování rozpouštědla za sníženého tlaku. Žádaná sloučenina se pak může čistit, je-li to žádoucí, rekrystalizací nebo různými typy chromatografie, jako je sloupcová chromatografie nebo preparativní chromatografie na tenké vrstvě.

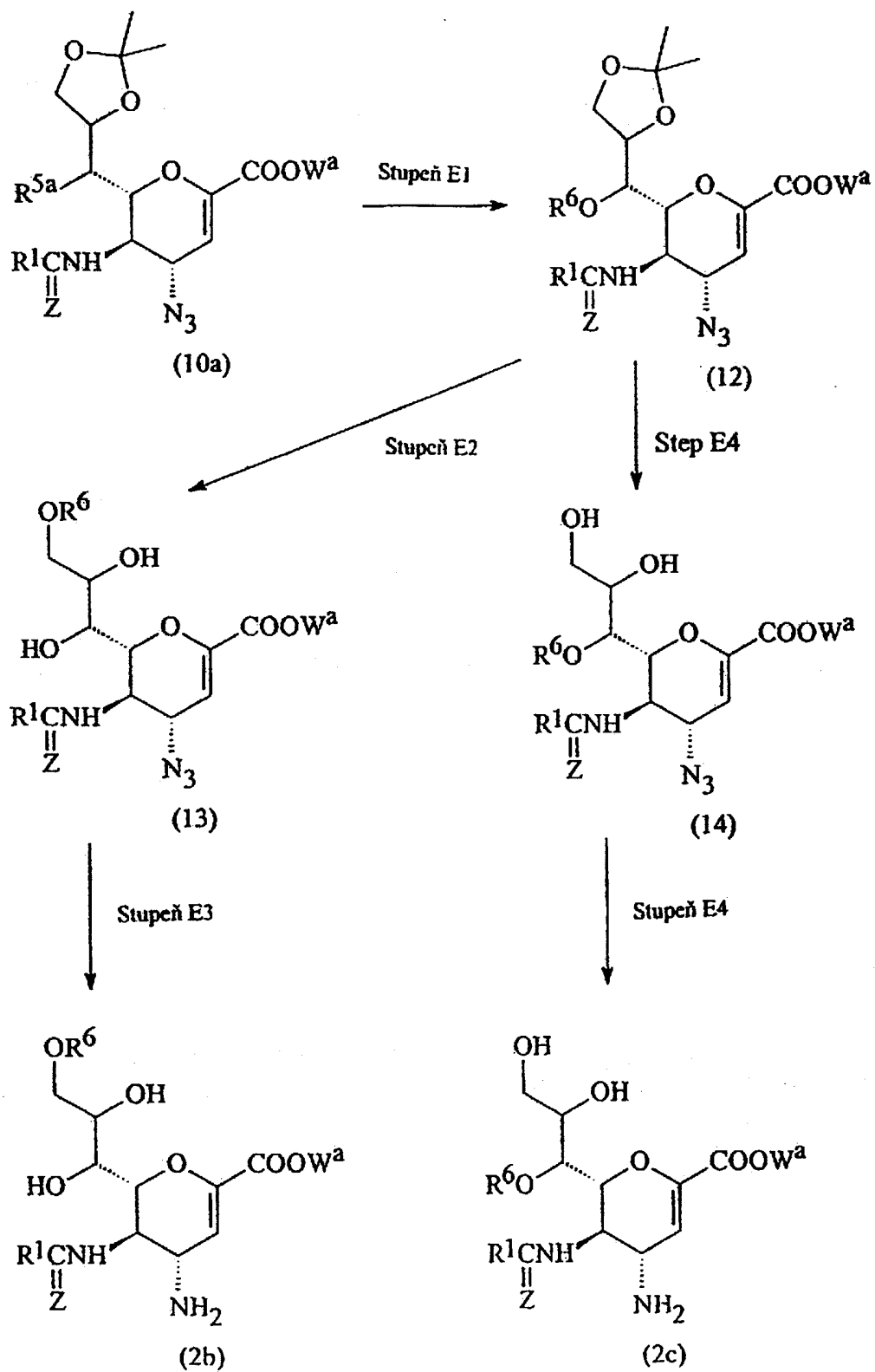
35

Způsob E

40

Ve způsobu E se připraví sloučenina obecného vzorce 2b nebo sloučenina obecného vzorce 2c, které patří mezi výchozí materiály, které mohou být použity ve způsobu A nebo B.

Reakční schéma E:



Ve shora uvedených vzorcích:

R^1 , Z a W^a mají význam uvedený shora,

5 R^{5a} znamená hydroxyskupinu a

R^6 znamená alifatickou acylovou skupinu obsahující 2 až 25 atomů uhlíku.

Stupeň E1

10

V tomto stupni se připraví sloučenina obecného vzorce 12 zavedením žádané acylové skupiny do sloučeniny obecného vzorce 10a v inertním rozpouštědle.

15

Tato reakce je v podstatě stejná jako a může být provedena stejným způsobem a za použití stejných reakčních složek a reakčních podmínek jako stupeň C1 způsobu C.

Stupeň E2

20

V tomto stupni se připraví sloučenina obecného vzorce 13 odstraněním chránicí izopropylidenové skupiny ze sloučeniny obecného vzorce 12 v inertním rozpouštědle.

Tato reakce je v podstatě stejná jako a může být provedena stejným způsobem a za použití stejných reakčních složek a reakčních podmínek jako stupeň D5 způsobu D.

25

Stupeň E3

V tomto stupni se připraví sloučenina obecného vzorce 2B ze sloučeniny obecného vzorce 13 použitím redukčního činidla a v inertním rozpouštědle.

30

Tato reakce je v podstatě stejná jako a může být provedena stejným způsobem a za použití stejných reakčních složek a reakčních podmínek jako stupeň D4 způsobu D.

Stupeň E4

35

V tomto stupni se připraví sloučenina obecného vzorce 14 zpracováním sloučeniny obecného vzorce 12 s činidlem, které odstraní izopropylidenovou skupinu v přítomnosti kyselého katalyzátoru a ve vhodném rozpouštědle.

40

Reakce se normálně a výhodně provádí v přítomnosti rozpouštědla. Zde neplatí žádné zvláštní omezení na povahu použitého rozpouštědla, s tím, že nemá mít nepříznivý vliv na reakci a že má výchozí materiály alespoň do určité míry rozpouštět. Výhodně se jako rozpouštědlo použije směs vody a kyseliny octové (která současně působí jako kyselý katalyzátor).

45

Reakce se může uskutečnit v širokém rozsahu teplot a přesná reakční teplota není pro tento vynález kritická. Výhodná reakční teplota bude záviset na takových faktorech, jako je povaha rozpouštědla a povaha výchozích sloučenin. Obecně je výhodné uskutečnit reakci při teplotě od 10 do 70 °C, výhodněji při teplotě od 30 do 60 °C. Čas potřebný k reakci se také může široce měnit v závislosti na mnoha faktorech, zejména na reakční teplotě a na povaze reakčních složek a použitím rozpouštědla. Avšak za předpokladu, že se reakce uskuteční za výhodných podmínek uvedených shora, bude stačit období od 15 minut do 24 hodin, výhodněji od 10 do 20 hodin.

50

Po skončení reakce se žádaná sloučenina může získat z reakční směsi obvyklými způsoby. Například jeden ze vhodných způsobů zahrnuje oddestilování rozpouštědla za sníženého tlaku, přidání k reakčnímu roztoku s vodou se nemísitelného rozpouštědla, jako je ethylacetát a vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného, extrakci žádané sloučeniny rozpouštědlem jako je ethylacetát

55

a oddestilování rozpouštědla. Žádaná sloučenina se pak čistí rekrytalizací nebo různými typy chromatografie, jako je sloupcová chromatografie nebo preparativní chromatografie na tenké vrstvě, je-li to žádoucí.

5 Stupeň E5

V tomto stupni se sloučenina obecného vzorce 2c připraví ze sloučeniny obecného vzorce 14 za použití redukčního činidla a v inertním rozpouštědle.

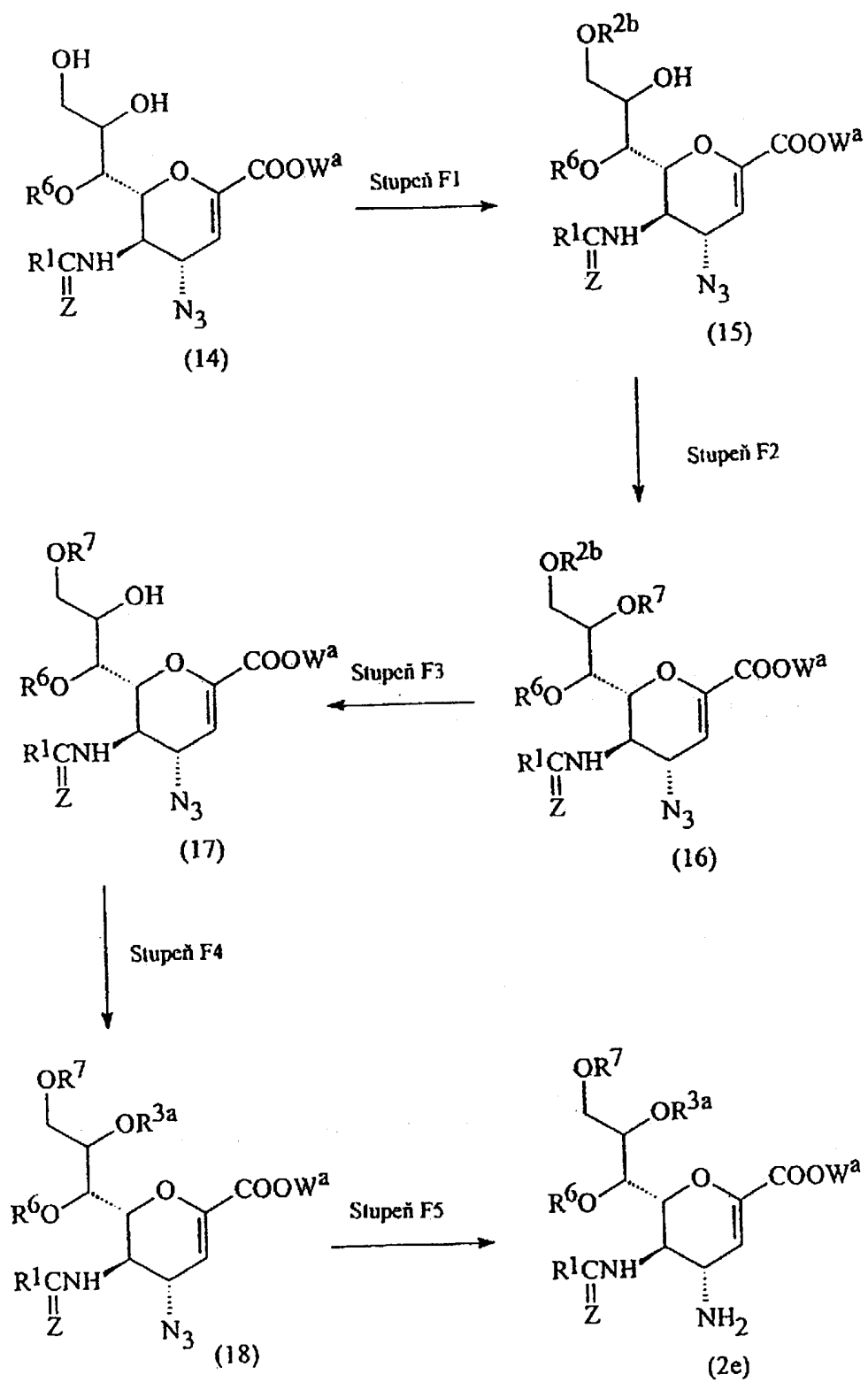
- 10 Tato reakce je v podstatě stejná jako a může být provedena stejným způsobem a za použití stejných reakčních složek a reakčních podmínek jako stupeň D4 způsobu D.

Způsob F

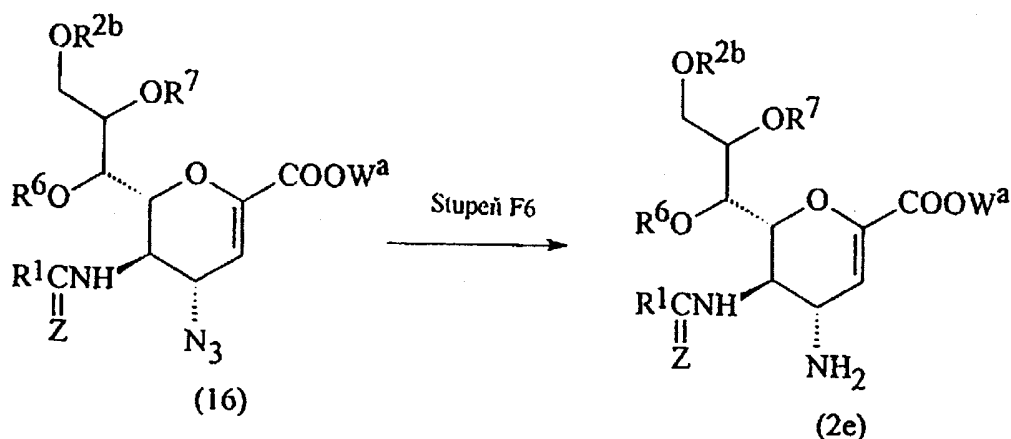
15

Ve způsobu F se připraví sloučenina obecného vzorce 2d nebo sloučenina obecného vzorce 2e, které patří mezi výchozí materiály, které mohou být použity ve způsobu A nebo B.

Reakční schéma F:



Reakční schéma F (pokračování):



Ve shora uvedených vzorcích:

5 R^1, R^{3a}, R^6, Z a W^a , má význam uvedený shora,

R^{2b} znamená hydroxy-chránicí skupinu, výhodně *tert*-butyldimethylsilylovou skupinu a

R^7 znamená alifatickou acylovou skupinu obsahující 2 až 25 atomů uhlíku.

10

Stupeň F1

V tomto stupni se sloučenina obecného vzorce 15 připraví reakcí sloučeniny obecného vzorce 14 s reakčním činidlem, které chrání primární hydroxyskupinu v inertním rozpouštědle.

15

Zde neplatí žádné zvláštní omezení na povahu chránicí skupiny, s tím, že by měla selektivně chránit primární hydroxyskupinu a může se použít jakákoliv hydroxy-chránicí skupina obvykle používaná v organické syntéze. Příklady takových skupin zahrnují trialkylsilylovou, dialkylaryl-silylovou a alkyldiarylsilylovou skupinu, jako je *tert*-butyldimethylsilylová skupina a *tert*-butyl-difenylylsilylová skupina.

20

Silylace se může provést jakýmkoliv konvenčním způsobem. Například se silylace může provést reakcí sloučeniny obecného vzorce 14 s *tert*-butyldimethylsilylhalogenidem (zejména chloridem) v přítomnosti báze, jako je triethylamin nebo 4-(*N,N*-dimethylamino)pyridin v rozpouštědle, jako je dimethylformamid.

25

Reakce se může uskutečnit v širokém rozsahu teplot a přesná reakční teplota není pro tento vynález kritická. Výhodná reakční teplota bude záviset na takových faktorech, jako je povaha rozpouštědla a povaha výchozích sloučenin. Obecně je výhodné uskutečnit reakci při teplotě od -10 do 50 °C, výhodněji při teplotě od 10 do 40 °C. Čas potřebný k reakci se také může široce měnit v závislosti na mnoha faktorech, zejména na reakční teplotě a na povaze reakčních složek a použitím rozpouštědla. Avšak za předpokladu, že se reakce uskuteční za výhodných podmínek uvedených shora, bude stačit období od 15 minut do 24 hodin, výhodněji od 10 do 20 hodin.

30

Po skončení reakce se žádaná sloučenina může získat z reakční směsi obvyklými způsoby. Například jeden ze vhodných způsobů zahrnuje přidání k reakčnímu roztoku s vodou se nemísitelného rozpouštědla, jako je ethylacetát a vodný roztok hydrogenuhlíčitanu sodného, extrakci žádané sloučeniny rozpouštědlem jako je ethylacetát a oddestilování rozpouštědla. Žádaná sloučenina se pak čistí rekrystalizací nebo různými typy chromatografie, jako je sloupcová chromatografie nebo preparativní chromatografie na tenké vrstvě, je-li to žádoucí.

40

Stupeň F2

5 V tomto stupni se sloučenina obecného vzorce 16 připraví zavedením žádané acylové skupiny do sloučeniny obecného vzorce 15 v inertním rozpouštědle.

Tato reakce je v podstatě stejná jako a může být provedena stejným způsobem a za použití stejných reakčních složek a reakčních podmínek jako stupeň C1 způsobu C.

10 Stupeň F3

V tomto stupni se sloučenina obecného vzorce 17 připraví reakcí sloučeniny obecného vzorce 16 s reakčním činidlem, které odstraní chránicí skupinu primární hydroxyskupiny.

15 Reakce se normálně a výhodně provádí v přítomnosti rozpouštědla. Zde neplatí žádné zvláštní omezení na povahu použitého rozpouštědla, s tím, že nemá mít nepříznivý vliv na reakci a že má výchozí materiály alespoň do určité míry rozpouštět. Příklady vhodných rozpouštědel zahrnují alkoholy, jako je methanol a ethanol, vodu nebo směs kterýchkoliv dvou nebo více těchto rozpouštědel.

20 Podobně zde neplatí žádné zvláštní omezení na povahu použitého činidla k odstranění chránicí skupiny, může se použít jakákoliv kyselina obvykle používaná jako kyselý katalyzátor při reakcích tohoto typu. Příklady takových činidel zahrnují kyseliny. Povaha kyseliny není pro vynález kritická, může se použít jakákoliv kyselina obvykle používaná pro tento typ reakce. Příklady zahrnují: Brönsteovy kyseliny, jako jsou anorganické kyseliny (například kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina chloristá nebo kyselina fosforečná) nebo organické kyseliny (například kyselina mravenčí, kyselina octová, kyselina šťavelová, kyselina methansulfonová, kyselina p-toluensulfonová, kyselina trifluoroctová nebo kyselina trifluormethansulfonová), Lewisovy kyseliny, jako je chlorid zinečnatý, chlorid ciničitý, chlorid boritý, fluorid boritý nebo bromid boritý a kyselé iontoměničové pryskyřice. Výhodné jsou organické kyseliny, zejména kyselina octová a kyselina trifluoroctová.

35 Reakce se může uskutečnit v širokém rozsahu teplot a přesná reakční teplota není pro tento vynález kritická. Výhodná reakční teplota bude záviset na takových faktorech, jako je povaha rozpouštědla a povaha výchozích sloučenin. Obecně je výhodné uskutečnit reakci při teplotě od -10 do 50°C , výhodněji při teplotě od 10 do 30°C . Čas potřebný k reakci se také může široce měnit v závislosti na mnoha faktorech, zejména na reakční teplotě a na povaze reakčních složek a použitém rozpouštědle. Avšak za předpokladu, že se reakce uskuteční za výhodných podmínek uvedených shora, bude stačit období od 15 minut do 10 hodin, výhodněji od 1 do 5 hodin.

40 Po skončení reakce se žádaná sloučenina může získat z reakční směsi obvyklými způsoby. Například jeden ze vhodných postupů zahrnuje neutralizaci reakčního roztoku a oddestilování rozpouštědla za sníženého tlaku. Žádaná sloučenina se pak může čistit sloupcovou chromatografií na silikagelu.

45 V tomto stupni se acylová skupina R^7 v 8 poloze převede do 9 polohy.

Jako činidlo k odstranění chránicí skupiny se může použít, je-li to žádoucí, činidlo pro tvoření fluoridového iontu, jako je tetrabutylamoniumfluorid.

50

Stupeň F4

Tento stupeň se může provést:

- 5 1) acylací hydroxyskupiny v 8 poloze nebo
- 2) chráněním hydroxyskupiny.

10 Reakční stupeň 1) je v podstatě stejný jako a může být proveden stejným způsobem a za použití stejných reakčních složek a reakčních podmínek jako stupeň C1 způsobu C.

Reakční stupeň 2) se může provést za použití *tert*-butyldimethylsilyltriflátu jako činidla pro zavedení chránicí skupiny a za použití lutidinu jako báze v methylenchloridu jako rozpouštědla.

15 Stupeň F5

V tomto stupni se sloučenina obecného vzorce 2d připraví ze sloučeniny obecného vzorce 18 za použití redukčního činidla v inertním rozpouštědle.

20 Tato reakce je v podstatě stejná jako a může být provedena stejným způsobem a za použití stejných reakčních složek a reakčních podmínek jako stupeň D4 způsobu D.

Stupeň F6

25 V tomto stupni se sloučenina obecného vzorce 2e připraví ze sloučeniny obecného vzorce 16 za použití redukčního činidla v inertním rozpouštědle.

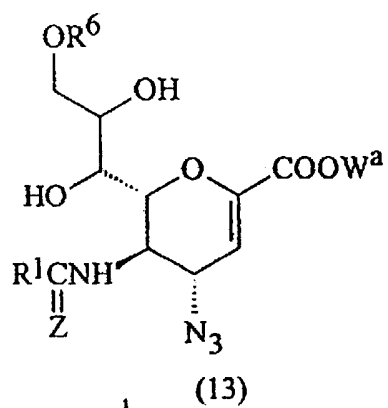
Tato reakce je v podstatě stejná jako a může být provedena stejným způsobem a za použití stejných reakčních složek a reakčních podmínek jako stupeň D4 způsobu D.

30

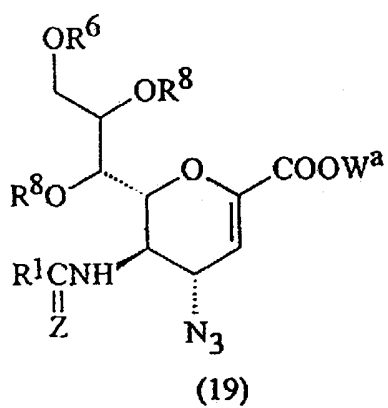
Způsob G

35 Ve způsobu G se připraví sloučenina obecného vzorce 2f nebo sloučenina obecného vzorce 2 g, které patří mezi výchozí materiály použité ve způsobu A a B.

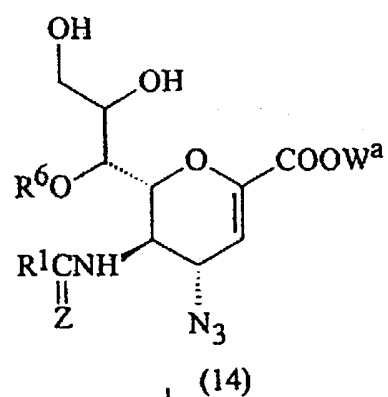
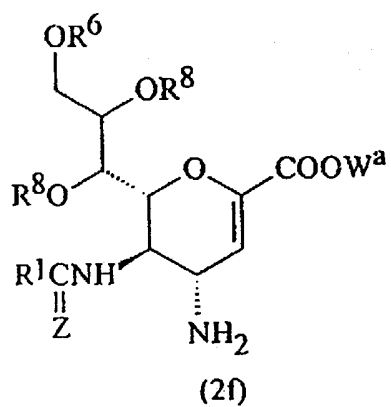
Reakční schéma G:



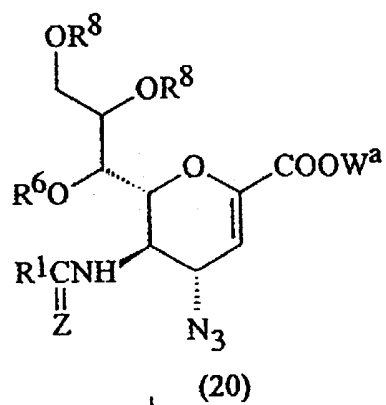
Stupeň G1



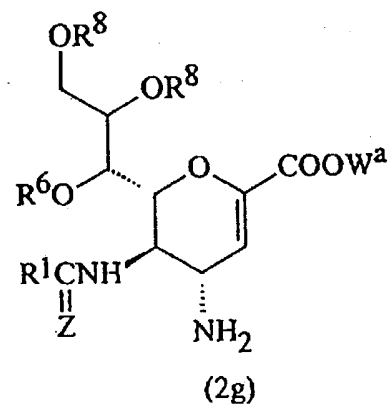
Stupeň G2



Stupeň G3



Stupeň G4



Ve shora uvedených vzorcích:

R^1 , R^6 , Z a W^a mají význam uvedený shora a

- 5 R^8 znamená alifatickou acylovou skupinu obsahující 2 až 25 atomů uhlíku.

Stupeň G1

- 10 V tomto stupni se připraví sloučenina obecného vzorce 19 zavedením žádané acylové skupiny do sloučeniny obecného vzorce 13 v inertním rozpouštědle.

Tato reakce je v podstatě stejná jako a může být provedena stejným způsobem a za použití stejných reakčních složek a reakčních podmínek jako stupeň C1 způsobu C.

- 15 Stupeň G2

V tomto stupni se připraví sloučenina obecného vzorce 2f ze sloučeniny obecného vzorce 19 použitím redukčního činidla v inertním rozpouštědle.

- 20 Tato reakce je v podstatě stejná jako a může být provedena stejným způsobem a za použití stejných reakčních složek a reakčních podmínek jako stupeň D4 způsobu D.

Stupeň G3

- 25 V tomto stupni se připraví sloučenina obecného vzorce 20 zavedením žádané acylové skupiny do sloučeniny obecného vzorce 14 v inertním rozpouštědle.

Tato reakce je v podstatě stejná jako a může být provedena stejným způsobem a za použití stejných reakčních složek a reakčních podmínek jako stupeň C1 způsobu C.

30

Stupeň G4

V tomto stupni se připraví sloučenina obecného vzorce 2g ze sloučeniny obecného vzorce 20 za použití redukčního činidla v inertním rozpouštědle.

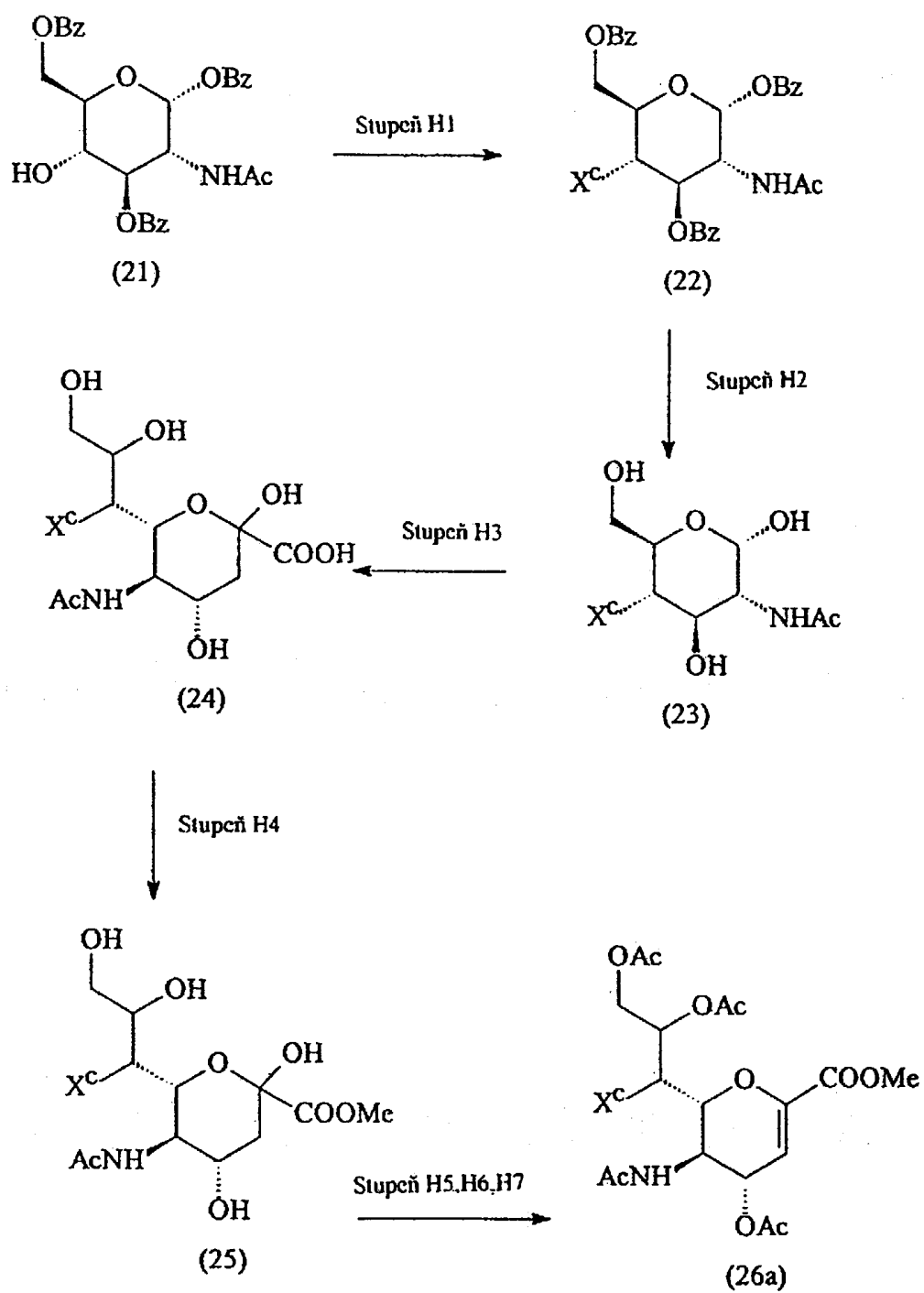
35

Tato reakce je v podstatě stejná jako a může být provedena stejným způsobem a za použití stejných reakčních složek a reakčních podmínek jako stupeň D4 způsobu D.

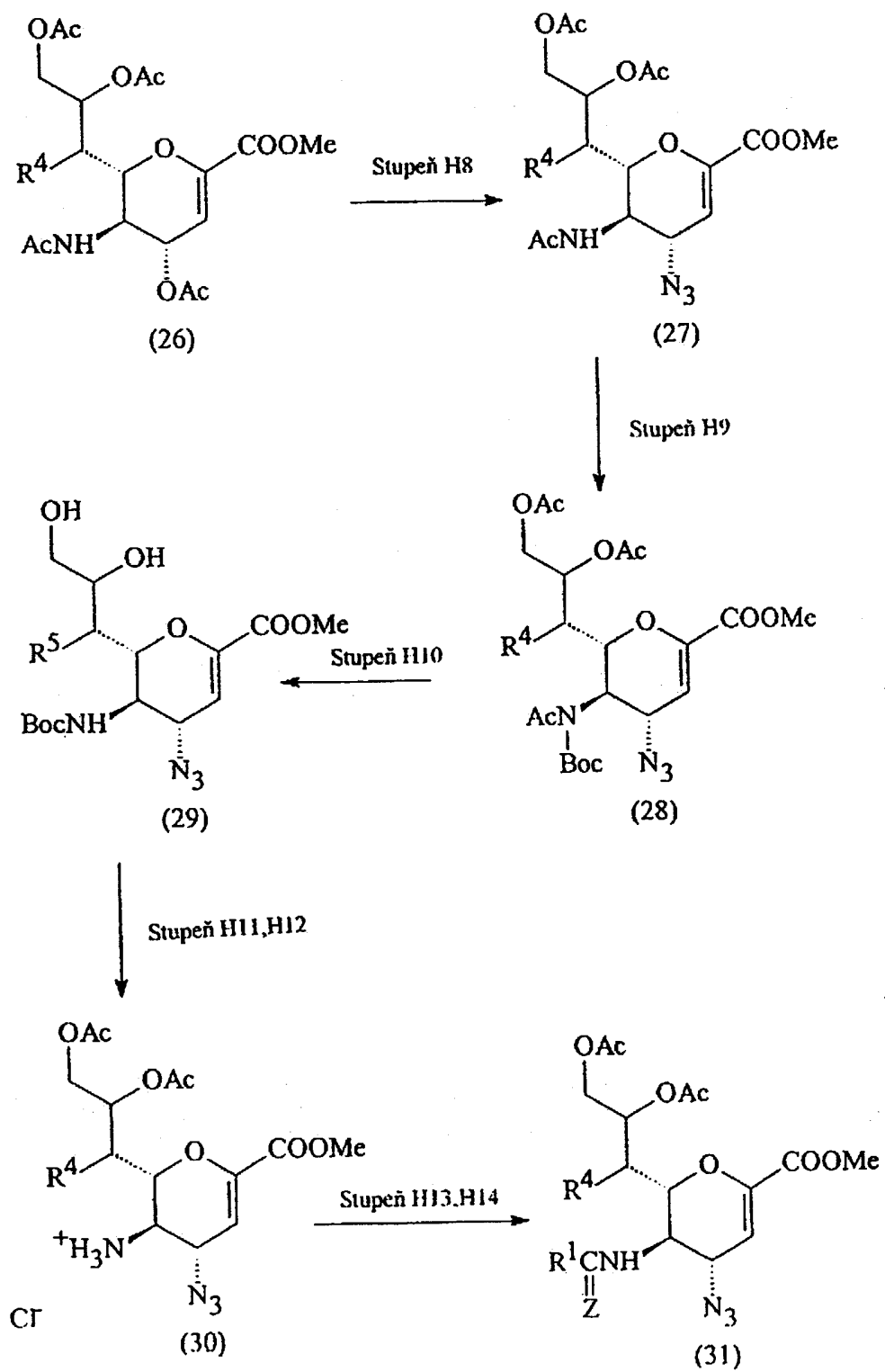
- 40 Způsob H

Ve způsobu H se připraví sloučenina obecného vzorce 5, která patří mezi výchozí materiály použité ve způsobu C.

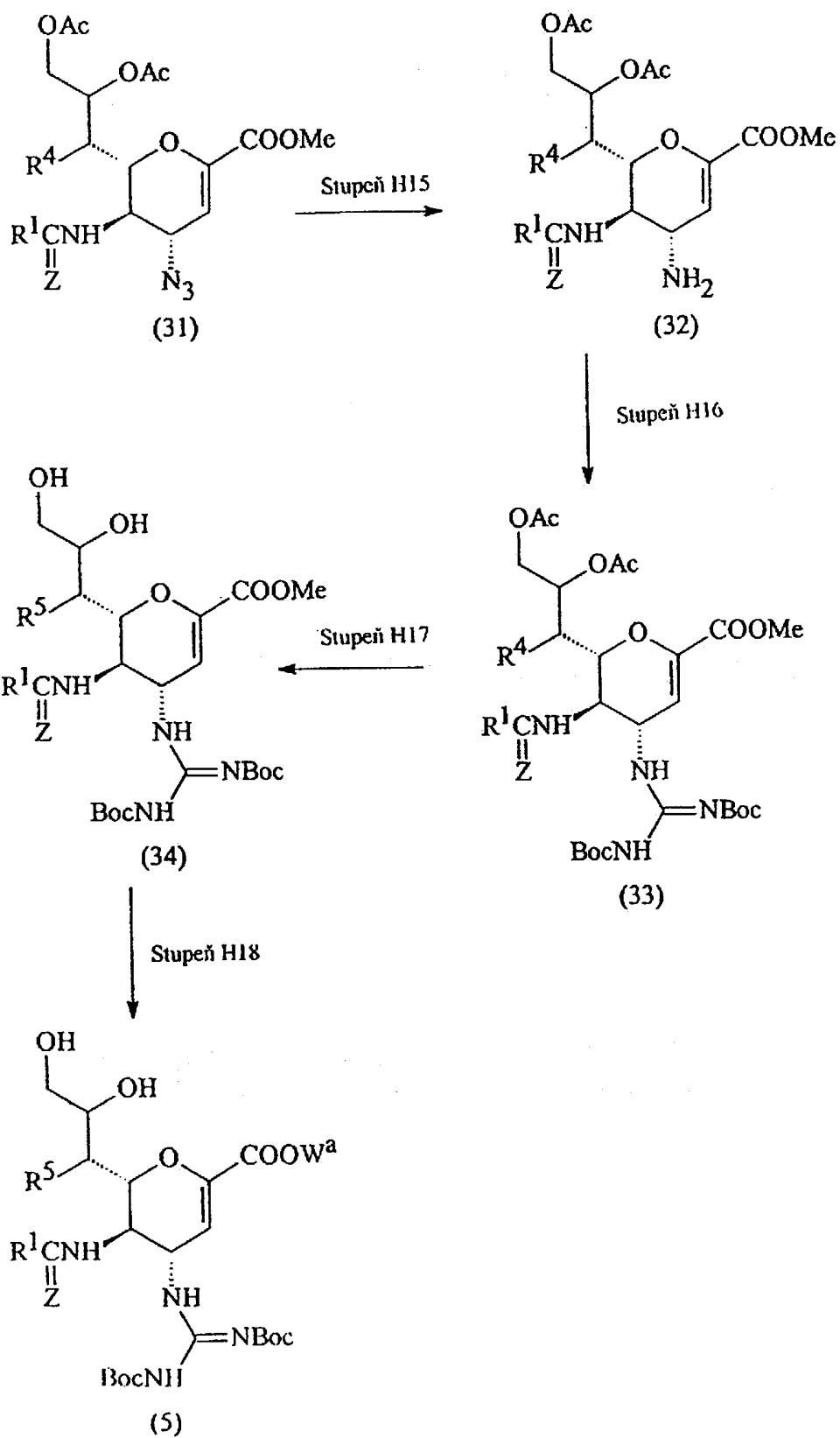
Reakční schéma H:



Reakční schéma H (pokračování):



Reakční schéma H (pokračování):



Ve shora uvedených vzorcích:

R^1 , R^4 , R^5 , Z , W^a , Ac , Boc a Me mají význam uvedený shora,

5 X^c znamená alkokyskupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku a

Bz znamená benzylovou skupinu.

Stupeň H1

10

V tomto stupni se připraví sloučenina obecného vzorce 22 reakcí alkylhalogenidu obecného vzorce 21 [popsán v Carbohydrate Research 83, 163 až 169 (1980)] v přítomnosti báze a v inertním rozpouštědle.

15 Reakce se normálně a výhodně provádí v přítomnosti rozpouštědla. Zde neplatí žádné zvláštní omezení na povahu použitého rozpouštědla, s tím, že nemá mít nepříznivý vliv na reakci a že má výchozí materiály alespoň do určité míry rozpouštět. Příklady vhodných rozpouštědel zahrnují: alifatické uhlovodíky, jako je hexan, heptan, ligroin a petrolether, aromatické uhlovodíky, jako je benzen, toluen a xylen, ethery, jako je diethylether, diizopropylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan a diethylen glykoldimethylether, amidy, jako je formamid, dimethylformamid, 20 N,N -dimethylacetamid, N -methyl-2-pyrrolidon, N -methyl-pyrrolidon a triamid kyseliny hexamethylfosforečné a sulfoxidy, jako je dimethylsulfoxid a sulfolan. Výhodné jsou amidy, zejména dimethylformamid.

25 Podobně neplatí žádné zvláštní omezení na povahu použité báze a může se použít jakákoliv báze obvykle používaná pro tento typ reakce. Příklady takových bází zahrnují hydridy alkalických kovů, jako hydrid litný, hydrid sodný a hydrid draselný, alkoxidy alkalických kovů, jako je methoxid sodný, ethoxid sodný, methoxid draselný, ethoxid draselný, *tert*-butoxid draselný a methoxid litný, merkaptany alkalických kovů, jako je methylmerkaptan sodný a ethylmerkaptan 30 sodný, organické báze, jako je N -methylmorfolin, triethylamin, tripropylamin, tributylamin, diizopropylethylamin, dicyklohexylamin, N -methylpiperidin, pyridin, 4-pyrrolidinopyridin, pikolin, 4-(N,N -dimethylamino)pyridin, 2,6-di(*tert*-butyl)-4-methylpyridin, chinolin, N,N -dimethylanilin, N,N -diethylanilin, 1,5-diazabicyklo[4.3.0]non-5-en (DBN), 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan (DABCO) a 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undek-7-en (DBU) a organické kovové báze, 35 jako je butyllithium, lithiumdiizopropylamid a lithium bis(trimethylsilyl)amid. Výhodné jsou hydridy alkalických kovů, zejména hydrid sodný.

Podobně zde neplatí žádné zvláštní omezení na povahu použitého alkylhalogenidu, může se 40 použít jakýkoliv alkylhalogenid obvykle používaný pro tento typ reakce. Výhodné alkylhalogenidy zahrnují alkylbromidy a alkyljodidy.

Reakce se může uskutečnit v širokém rozsahu teplot a přesná reakční teplota není pro tento 45 vynález kritická. Výhodná reakční teplota bude záviset na takových faktorech, jako je povaha rozpouštědla a povaha výchozích sloučenin. Obecně je výhodné uskutečnit reakci při teplotě od 0 do 50 °C, výhodněji při teplotě místnosti. Čas potřebný k reakci se také může široce měnit v závislosti na mnoha faktorech, zejména na reakční teplotě a na povaze reakčních složek, bázi a použitém rozpouštědle. Avšak za předpokladu, že se reakce uskuteční za výhodných podmínek uvedených shora, bude stačit období od 15 minut do 24 hodin, výhodněji od 2 do 10 hodin.

50 Po skončení reakce se žádaná sloučenina může získat z reakční směsi obvyklými způsoby. Například jeden ze vhodných způsobů zahrnuje přidání k reakčnímu roztoku s vodou se nemísitelného rozpouštědla, jako je ethylacetát a vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného, extrakci žádané sloučeniny vhodným rozpouštědlem jako je ethylacetát a oddestilování rozpouštědla. Žádaná sloučenina se pak čistí rekrytalizací nebo různými typy chromatografie, jako je 55 sloupcová chromatografie nebo preparativní chromatografie na tenké vrstvě, je-li to žádoucí.

Stupeň H2

5 V tomto stupni se připraví sloučenina obecného vzorce 23 reakcí redukčního činidla se sloučeninou obecného vzorce 22 v inertním rozpouštědle.

Reakce se normálně a výhodně provádí v přítomnosti rozpouštědla. Zde neplatí žádné zvláštní omezení na povahu použitého rozpouštědla, s tím, že nemá mít nepříznivý vliv na reakci a že má výchozí materiály alespoň do určité míry rozpouštět. Příklady vhodných rozpouštědel zahrnují:
10 alkoholy, jako je methanol a ethanol, ethery, jako je tetrahydrofuran a dioxan, mastné kyseliny, jako je kyselina octová nebo směs kterékoliv jednoho nebo více těchto organických rozpouštědel a vody. Výhodná je kyselina octová.

Redukce se výhodně provádí vodíkem v přítomnosti hydrogenačního katalyzátoru. Podobně zde
15 neplatí žádné zvláštní omezení na povahu hydrogenačního katalyzátoru. Podobně zde neplatí žádné zvláštní omezení na povahu hydrogenačního katalyzátoru, může se použít jakýkoliv hydrogenační katalyzátor obvykle používaný pro reakce tohoto typu. Příklady takových hydrogenačních katalyzátorů zahrnují palladium na uhlíku, platinu a Raneyův nikl, výhodně palladium na uhlí.

20 Reakce se může uskutečnit v širokém rozsahu teplot a přesná reakční teplota není pro tento vynález kritická. Výhodná reakční teplota bude záviset na takových faktorech, jako je povaha rozpouštědla a povaha výchozích sloučenin. Obecně je výhodné uskutečnit reakci při teplotě od 0 do 50 °C, výhodněji při teplotě místnosti. Čas potřebný k reakci se také může široce měnit
25 v závislosti na mnoha faktorech, zejména na reakční teplotě a na povaze reakčních složek a použitém rozpouštědle. Avšak za předpokladu, že se reakce uskuteční za výhodných podmínek uvedených shora, bude stačit období od 15 minut do 24 hodin, výhodněji od 2 do 10 hodin.

Po skončení reakce se žádaná sloučenina může získat z reakční směsi obvyklými způsoby.
30 Například jeden ze vhodných způsobů zahrnuje odstranění hydrogenačního katalyzátoru filtrací, oddestilování rozpouštědla a čištění takto získaného zbytku rekrytalizací nebo různými formami chromatografie.

Stupeň H3

35 V tomto stupni se sloučenina obecného vzorce 24 připraví reakcí pyrohroznanu se sloučeninou obecného vzorce 23 v přítomnosti aldolázy N-acetylneuraminové kyseliny a azidu sodného v inertním rozpouštědle.

40 Reakce se normálně a výhodně provádí v přítomnosti rozpouštědla. Zde neplatí žádné zvláštní omezení na povahu použitého rozpouštědla, s tím, že nemá mít nepříznivý vliv na reakci a že má výchozí materiály alespoň do určité míry rozpouštět. Výhodným rozpouštědlem je voda.

Reakce se může uskutečnit v širokém rozsahu teplot a přesná reakční teplota není pro tento
45 vynález kritická. Výhodná reakční teplota bude záviset na takových faktorech, jako je povaha rozpouštědla a povaha výchozích sloučenin. Obecně je výhodné uskutečnit reakci při teplotě od 0 do 50 °C, výhodněji při teplotě místnosti. Čas potřebný k reakci se také může široce měnit v závislosti na mnoha faktorech, zejména na reakční teplotě a na povaze reakčních složek a použitém rozpouštědle. Avšak za předpokladu, že se reakce uskuteční za výhodných podmínek
50 uvedených shora, bude stačit období od 5 hodin do 5 dnů, výhodněji od 1 do 3 dnů.

Po skončení reakce se žádaná sloučenina může získat z reakční směsi obvyklými způsoby. Například jeden ze vhodných způsobů zahrnuje odsolení sloučeniny pomocí měniče kationtů a čištění sloučeniny chromatografií za použití měniče aniontů.

55

Stupeň H4

V tomto stupni se připraví sloučenina obecného vzorce 25 esterifikací sloučeniny obecného vzorce 24 v přítomnosti kyseliny v methanolvém rozpouštědle.

5

Zde neplatí žádné zvláštní omezení na povahu použité kyseliny, může se použít jakákoliv kyselina obvykle používaná jako kyselý katalyzátor při reakcích tohoto typu. Příklady takových kyselin zahrnují Brönstedovy kyseliny, jako jsou anorganické kyseliny (například kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina chloristá nebo kyselina fosforečná) nebo organické kyseliny (například kyselina octová, kyselina mravenčí, kyselina šťavelová, kyselina methansulfonová, kyselina p-toluensulfonová, kyselina trifluoroctová nebo kyselina trifluormethansulfonová), Lewisovy kyseliny, jako je chlorid zinečnatý, chlorid ciničitý, chlorid boritý, fluorid boritý nebo bromid boritý a měniče kationtů. Výhodné jsou měniče kationtů.

15

Reakce se může uskutečnit v širokém rozsahu teplot a přesná reakční teplota není pro tento vynález kritická. Výhodná reakční teplota bude záviset na takových faktorech, jako je povaha rozpouštědla a povaha výchozích sloučenin. Obecně je výhodné uskutečnit reakci při teplotě od 0 do 50 °C, výhodněji při teplotě místnosti. Čas potřebný k reakci se také může široce měnit v závislosti na mnoha faktorech, zejména na reakční teplotě a na povaze reakčních složek a použitím rozpouštědla. Avšak za předpokladu, že se reakce uskuteční za výhodných podmínek uvedených shora, bude stačit období od 1 do 48 hodin, výhodněji od 5 do 24 hodin.

20

Po skončení reakce se žádaná sloučenina může získat z reakční směsi obvyklými způsoby. Například jeden ze vhodných postupů zahrnuje: odstranění měniče kationtů filtrací, oddestilování rozpouštědla a čištění takto získaného zbytku rekrytalizací nebo různými formami chromatografie.

25

Stupeň H5

30

V tomto stupni se sloučenina obecného vzorce 25 acyluje v inertním rozpouštědle.

Reakce je v podstatě stejná jako ve stupni C1 způsobu C a může se provést stejným způsobem a za použití stejných reakčních složek a reakčních podmínek jako v tomto stupni.

35

Stupeň H6

V tomto stupni se sloučenina získaná ve stupni H5 chloruje reakcí sloučeniny získané ve stupni H5 s chlorovodíkem v inertním rozpouštědle.

40

Reakce se normálně a výhodně provádí v přítomnosti rozpouštědla. Zde neplatí žádné zvláštní omezení na povahu použitého rozpouštědla, s tím, že nemá mít nepříznivý vliv na reakci a že má výchozí materiály alespoň do určité míry rozpouštět. Příklady vhodných rozpouštědel zahrnují: alifatické uhlovodíky, jako je hexan, heptan, ligroin a petrolether, aromatické uhlovodíky, jako je benzen, toluen a xylen a ethery, jako je diethylether, diizopropylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan a diethylenglykoldimethylether. Výhodné jsou ethery, zejména dioxan.

45

Reakce se může uskutečnit v širokém rozsahu teplot a přesná reakční teplota není pro tento vynález kritická. Výhodná reakční teplota bude záviset na takových faktorech, jako je povaha rozpouštědla a povaha výchozích sloučenin. Obecně je výhodné uskutečnit reakci při teplotě od 0 do 50 °C, výhodněji při teplotě místnosti. Čas potřebný k reakci se také může široce měnit v závislosti na mnoha faktorech, zejména na reakční teplotě a na povaze reakčních složek a použitím rozpouštědla. Avšak za předpokladu, že se reakce uskuteční za výhodných podmínek uvedených shora, bude stačit období od 5 hodin do 2 dnů, výhodněji od 10 do 24 hodin.

55

Po skončení reakce se rozpouštědlo a chlorovodík oddestilují za sníženého tlaku a produkt se použije jako takový pro další reakci.

Stupeň H7

5

V tomto stupni se sloučenina obecného vzorce 26a připraví reakcí báze se sloučeninou získanou ve stupni H6 provedením dehydrochlorace.

10

Reakce se normálně a výhodně provádí v přítomnosti rozpouštědla. Zde neplatí žádné zvláštní omezení na povahu použitého rozpouštědla, s tím, že nemá mít nepříznivý vliv na reakci a že má výchozí materiály alespoň do určité míry rozpouštět. Příklady vhodných rozpouštědel zahrnují: alifatické uhlovodíky, jako je hexan, heptan, ligroin a petrolether, aromatické uhlovodíky, jako je benzen, toluen a xylen a ethery, jako je diethylether, diizopropylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan a diethylen glykoldimethylether. Výhodné jsou aromatické uhlovodíky, zejména

15

benzen. Podobně neplatí žádné zvláštní omezení na povahu použité báze a může se použít jakákoliv báze obvykle používaná pro tento typ reakce. Příklady takových bází zahrnují alkoxidy alkalických kovů, jako je methoxid sodný, ethoxid sodný, methoxid draselný, ethoxid draselný, *terc*-butoxid draselný a methoxid litný, merkaptany alkalických kovů, jako je methylmerkaptan sodný a ethylmerkaptan sodný, organické báze, jako je *N*-methylmorfolin, triethylamin, tripropylamin, tributylamin, diizopropylethylamin, dicyklohexylamin, *N*-methylpiperidin, pyridin, 4-pyrrolidinopyridin, pikolin, 4-(*N,N*-dimethylamino)pyridin, 2,6-di(*terc*-butyl)-4-methylpyridin, chinolin, *N,N*-dimethylanilin, *N,N*-diethylanilin, 1,5-diazabicyklo[4.3.0]non-5-en (DBN), 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan (DABCO) a 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undek-7-en (DBU), výhodněji DBU.

25

30

Reakce se může uskutečnit v širokém rozsahu teplot a přesná reakční teplota není pro tento vynález kritická. Výhodná reakční teplota bude záviset na takových faktorech, jako je povaha rozpouštědla a povaha výchozích sloučenin. Obecně je výhodné uskutečnit reakci při teplotě od 0 do 50 °C, výhodněji při teplotě místnosti. Čas potřebný k reakci se také může široce měnit v závislosti na mnoha faktorech, zejména na reakční teplotě a na povaze reakčních složek a použitém rozpouštědle. Avšak za předpokladu, že se reakce uskuteční za výhodných podmínek uvedených shora, bude stačit období od 5 hodin do dvou dnů, výhodněji od 10 do 24 hodin.

35

40

Po skončení reakce se žádaná sloučenina může získat z reakční směsi obvyklými způsoby. Například jeden ze vhodných způsobů zahrnuje přidání k reakčnímu roztoku s vodou se nemísitelného rozpouštědla, jako je methylchlorid a vodný roztok chloridu amonného, extrakci žádané sloučeniny a oddestilování rozpouštědla. Žádaná sloučenina se pak čistí rekrystalizací nebo různými typy chromatografie, jako je sloupcová chromatografie nebo preparativní chromatografie na tenké vrstvě, je-li to žádoucí.

Stupeň H8

45

V tomto stupni se připraví sloučenina obecného vzorce 27 reakcí sloučeniny obecného vzorce 26a, připravené jak je popsáno ve stupni H7 nebo další sloučenina obecného vzorce 26, která se může připravit jak je popsáno ve WO95/32955 s azidačním činidlem v inertním rozpouštědle.

50

Reakce se normálně a výhodně provádí v přítomnosti rozpouštědla. Zde neplatí žádné zvláštní omezení na povahu použitého rozpouštědla, s tím, že nemá mít nepříznivý vliv na reakci a že má výchozí materiály alespoň do určité míry rozpouštět. Příklady vhodných rozpouštědel zahrnují: aromatické uhlovodíky, jako je benzen, toluen a xylen, halogenované uhlovodíky, jako je methylenchlorid a chloroform, ethery, jako je ether, tetrahydrofuran, dioxan a dimethoxyethan a nitrily, jako je acetonitril.

55

Podobně zde neplatí žádné zvláštní omezení na povahu azidačních činidel a může se použít jakékoliv azidační činidlo obvykle používané pro tento typ reakce. Příklady takových azidačních činidel zahrnují: deriváty azidu kyseliny diarylfosforečné, jako je azid kyseliny difenylfosforečné, trialkylsilylazidy, jako je trimethylsilylazid a triethylsilylazid, azidy alkalických kovů, jako je azid sodný a azid draselný. Výhodný je azid sodný.

Reakce se může uskutečnit v širokém rozsahu teplot a přesná reakční teplota není pro tento vynález kritická. Výhodná reakční teplota bude záviset na takových faktorech, jako je povaha rozpouštědla a povaha výchozích sloučenin. Obecně je výhodné uskutečnit reakci při teplotě od -10 do 50 °C, výhodněji při teplotě od 10 do 30 °C. Čas potřebný k reakci se také může široce měnit v závislosti na mnoha faktorech, zejména na reakční teplotě a na povaze reakčních složek a použitím rozpouštědla. Avšak za předpokladu, že se reakce uskuteční za výhodných podmínek uvedených shora, bude stačit období od 15 minut do 10 hodin, výhodněji od 1 do 5 hodin.

Po skončení reakce se žádaná sloučenina může získat z reakční směsi obvyklými způsoby. Například jeden ze vhodných způsobů zahrnuje: neutralizaci reakčního roztoku roztokem chlorovodíku v dioxanu, oddestilování rozpouštědla za sníženého tlaku a čištění takto získaného zbytku sloupcovou chromatografií na silikagelu.

Stupeň H9

V tomto stupni se připraví sloučenina obecného vzorce 28 reakcí sloučeniny obecného vzorce 27 s *terc*-butoxykarbonylačním činidlem v inertním rozpouštědle.

Reakce se normálně a výhodně provádí v přítomnosti rozpouštědla. Zde neplatí žádné zvláštní omezení na povahu použitého rozpouštědla, s tím, že nemá mít nepříznivý vliv na reakci a že má výchozí materiály alespoň do určité míry rozpouštět. Příklady vhodných rozpouštědel zahrnují: aromatické uhlovodíky, jako je benzen, toluen a xylen, halogenované uhlovodíky, jako je benzen, toluen a xylen, halogenované uhlovodíky, jako je methylenchlorid a chloroform, ethery, jako je ether, tetrahydrofuran, dioxan a dimethoxyethan a amidy, jako je dimethylformamid.

Terc-butoxykarbonylace se může provést reakcí di-*terc*-butyldikarbonátu nebo 2-(*terc*-butoxykarbonyloxyimino)-2-fenylacetonitrilu v přítomnosti báze, například 4-(N,N-dimethylamino)-pyridinu.

Po skončení reakce se žádaná sloučenina může získat z reakční směsi obvyklými způsoby. Například jeden ze vhodných způsobů zahrnuje: neutralizaci reakčního roztoku, oddestilování rozpouštědla za sníženého tlaku, přidání s vodou se nemísitelného rozpouštědla, jako je ethylacetát a voda, extrakce žádané sloučeniny vhodným rozpouštědlem, jako je ethylacetát a oddestilování rozpouštědla. Žádaná sloučenina se pak může, je-li to žádoucí, čistit rekrystalizací nebo různými typy chromatografie, jako je sloupcová chromatografie nebo preparativní chromatografie na tenké vrstvě.

Stupeň H10

V tomto stupni se připraví sloučenina obecného vzorce 29 reakcí sloučeniny obecného vzorce 28 s bází v inertním rozpouštědle.

Reakce je v podstatě stejná jako ve stupni D1 způsobu D a může se provést stejným způsobem a za použití stejných reakčních složek a reakčních podmínek jako v tomto stupni.

Stupeň H11

V tomto stupni se sloučenina obecného vzorce 29 acyluje v inertním rozpouštědle.

- 5 Acetylce se může provést konvenčními způsoby, obvykle používanými pro ochranu hydroxy-skupiny. Například se acetylce může provést 1) reakcí sloučeniny obecného vzorce 29 s acetanhydridem v pyridinu nebo 2) reakcí sloučeniny obecného vzorce 29 s acetylhalogenidem (výhodně chloridem) v methylenchloridu.
- 10 Po skončení reakce se žádaná sloučenina může získat z reakční směsi obvyklými způsoby. Například jeden ze vhodných způsobů zahrnuje: oddestilování rozpouštědla za sníženého tlaku, přidání s vodou se nemísitelného rozpouštědla, jako je ethylacetát a vodný roztok hydrogenuhlíčitanu sodného, extrakce žádané sloučeniny vhodným rozpouštědlem, jako je ethylacetát a oddestilování rozpouštědla. Žádaná sloučenina se pak může, je-li to žádoucí, čistit rekrystalizací nebo různými typy chromatografie, jako je sloupcová chromatografie nebo preparativní chromatografie na tenké vrstvě.
- 15

Stupeň H12

- 20 V tomto stupni se připraví sloučenina obecného vzorce 30 zpracováním sloučeniny získané ve stupni H11 reakčním činidlem, které eliminuje *terc*-butoxykarbonylovou skupinu v inertním rozpouštědle.

Eliminace *terc*-butoxykarbonylové skupiny se může provést známými postupy.

- 25 Reakce se normálně a výhodně provádí v přítomnosti rozpouštědla. Zde neplatí žádné zvláštní omezení na povahu použitého rozpouštědla, s tím, že nemá mít nepříznivý vliv na reakci a že má výchozí materiály alespoň do určité míry rozpouštět. Příklady vhodných rozpouštědel zahrnují: alifatické uhlovodíky, jako je hexan, heptan, ligroin a petrolether, aromatické uhlovodíky, jako je benzen, toluen a xylen, halogenované uhlovodíky, jako je methylenchlorid, chloroform, chlorid uhlíčitý, dichlorethan, chlorbenzen a dichlorbenzen, estery, jako je ethylformiát, ethylacetát, propylacetát, butylacetát a diethylkarbonát, ethery, jako je diethylether, diizopropylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan a diethylenglykoldimethylether, amidy, jako je formamid, dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid, N-methyl-2-pyrrolidon, N-methylpyrrolidinon
- 30 a triamid kyseliny hexamethylfosforečné a sulfoxidy, jako je dimethylsulfoxid a sulfolan. Výhodné jsou halogenované uhlovodíky, zejména methylenchlorid.
- 35

- Podobně zde neplatí žádné zvláštní omezení na povahu činidla, které se má použít k eliminaci *terc*-butoxykarbonylové skupiny, může se použít jakékoliv činidlo obvykle používané pro tento
- 40 typ reakce. Příkladem takového činidla je kyselina chlorovodíková.

- Reakce se může uskutečnit v širokém rozsahu teplot a přesná reakční teplota není pro tento vynález kritická. Výhodná reakční teplota bude záviset na takových faktorech, jako je povaha rozpouštědla a povaha výchozích sloučenin. Obecně je výhodné uskutečnit reakci při teplotě od
- 45 -10 do 50 °C, výhodněji při teplotě od 10 do 30 °C. Čas potřebný k reakci se také může široce měnit v závislosti na mnoha faktorech, zejména na reakční teplotě a na povaze reakčních složek a použitím rozpouštědla. Avšak za předpokladu, že se reakce uskuteční za výhodných podmínek uvedených shora, bude stačit období od 15 minut do 24 hodin, výhodněji od 1 do 10 hodin.

- 50 Po skončení reakce se žádaná sloučenina může získat z reakční směsi obvyklými způsoby. Například jeden ze vhodných způsobů zahrnuje oddestilování rozpouštědla za sníženého tlaku, přidání k reakčnímu roztoku a vodou se nemísitelného rozpouštědla, jako je ethylacetát a vodný roztok hydrogenuhlíčitanu sodného, extrakci žádané sloučeniny vhodným rozpouštědlem jako je ethylacetát a oddestilování rozpouštědla. Žádaná sloučenina se pak čistí rekrystalizací nebo

různými typy chromatografie, jako je sloupcová chromatografie nebo preparativní chromatografie na tenké vrstvě, je-li to žádoucí.

Stupeň H13

5

V tomto stupni se zavede do sloučeniny obecného vzorce 30 acylová skupina reakcí s acylačním činidlem v inertním rozpouštědle.

10

Reakce je v podstatě stejná jako ve stupni C1 způsobu C a může se provést stejným způsobem a za použití stejných reakčních složek a reakčních podmínek jako v tomto stupni.

Stupeň H14

15

V tomto stupni se připraví sloučenina obecného vzorce 31 reakcí sloučeniny získané ve stupni H13 s reakčním činidlem, které převede karbonylovou skupinu na thiokarbonylovou skupinu v inertním rozpouštědle.

20

Reakce se normálně a výhodně provádí v přítomnosti rozpouštědla. Zde neplatí žádné zvláštní omezení na povahu použitého rozpouštědla, s tím, že nemá mít nepříznivý vliv na reakci a že má výchozí materiály alespoň do určité míry rozpouštět. Příklady vhodných rozpouštědel zahrnují: alifatické uhlovodíky, jako je hexan, heptan, ligroin a petrolether, aromatické uhlovodíky, jako je benzen, toluen a xylen, halogenované uhlovodíky, jako je methylenchlorid, chloroform, chlorid uhličitý, dichlorethan, chlorbenzen a dichlorbenzen a ethery, jako je diethylether, diizopropylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan a diethylen glykoldimethylether. Výhodné jsou

25

ethery, zejména tetrahydrofuran. Zde neplatí žádné zvláštní omezení na povahu činidla použitého k převedení karbonylové skupiny na thiokarbonylovou skupinu, výhodně se použije Lawessonovo činidlo.

30

Reakce se může uskutečnit v širokém rozsahu teplot a přesná reakční teplota není pro tento vynález kritická. Výhodná reakční teplota bude záviset na takových faktorech, jako je povaha rozpouštědla a povaha výchozích sloučenin. Obecně je výhodné uskutečnit reakci při teplotě od 10 do 100 °C, výhodněji při teplotě od 40 do 70 °C. Čas potřebný k reakci se také může široce měnit v závislosti na mnoha faktorech, zejména na reakční teplotě a na povaze reakčních složek a použitém rozpouštědle. Avšak za předpokladu, že se reakce uskuteční za výhodných podmínek

35

uvedených shora, bude stačit období od 15 minut do 10 hodin, výhodněji od 1 do 5 hodin. Po skončení reakce se žádaná sloučenina může získat z reakční směsi obvyklými způsoby. Například jeden ze vhodných způsobů zahrnuje přidání k reakčnímu roztoku s vodou se nemísitelného rozpouštědla, jako je ethylacetát a vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného, extrakci žádané sloučeniny vhodným rozpouštědlem jako je ethylacetát a oddestilování rozpouštědla. Žádaná sloučenina se pak čistí rekrytalizací nebo různými typy chromatografie, jako je sloupcová chromatografie nebo preparativní chromatografie na tenké vrstvě, je-li to žádoucí.

40

45

Stupeň H15

V tomto stupni se připraví sloučenina obecného vzorce 32 ze sloučeniny obecného vzorce 31 použitím redukčního činidla v inertním rozpouštědle.

50

Reakce je v podstatě stejná jako ve stupni A1 způsobu A a může se provést stejným způsobem a za použití stejných reakčních složek a reakčních podmínek jako v tomto stupni.

Stupeň H17

V tomto stupni se připraví sloučenina obecného vzorce 34 reakcí sloučeniny obecného vzorce 33 popsané dále s bázi v inertním rozpouštědle.

5

Reakce je v podstatě stejná jako ve stupni D1 způsobu D a může se provést stejným způsobem a za použití stejných reakčních složek a reakčních podmínek jako v tomto stupni.

Stupeň H18

10

Tento stupeň se může provést, je-li to žádoucí 1) přeměnou methylskupiny esteru karboxylové kyseliny na jiný substituent, 2) hydrolýzou esteru karboxylové kyseliny, 3) chráněním karboxylové kyseliny po 2. stupni shora.

15

Reakce je v podstatě stejná jako ve stupni D3 způsobu D a může se provést stejným způsobem a za použití stejných reakčních složek a reakčních podmínek jako v tomto stupni.

V některých případech se sloučeniny podle vynálezu mohou účinně připravit provedením shora uvedených stupňů v jiném pořadí, jak bude oceněno odborníkem.

20

Sloučeniny podle vynálezu se mohou podávat samotné nebo ve směsi s obvyklými farmaceuticky přijatelnými nosiči, ředidly nebo pomocnými látkami v různých formulacích, jak je dobře známo ve stavu techniky. Například sloučeniny podle vynálezu mohou být podávány orálně nebo intranasálně, jako kapalný přípravek, jako roztok nebo suspenze případně ve vodném prostředí nebo ve směsi takového prostředí a vodného korozpouštědla, nebo jako aerosol nebo práškový přípravek. Kapalné přípravky, jako jsou roztoky, případně zahrnující vodné korozpouštědlo se mohou připravit obvyklými způsoby, například za použití čištěné vody, farmaceuticky přijatelného organického rozpouštědla (například ethanol, propylenglykol nebo PEG400), stabilizátory (paraoxybenzoát, jako je methylparaben nebo propylparaben, alkohol, jako je chlorbutanol, benzylalkohol nebo fenethylalkohol, benzalkoniumchlorid, fenol, jako je fenol nebo kresol, thimerosal nebo dehydrooctová kyselina). Aerosoly se mohou připravit obvyklými způsoby, za použití hnacích činidel, jako jsou různé Freony (ochranná známka) nebo plynný dusík a povrchově aktivních látek, jako je lecithin. Práškové přípravky se mohou připravit obvyklými způsoby, za použití jednoho nebo více excipientů, mazadel, stabilizátorů, korigentů nebo ředidel. Příklady takových excipientů zahrnují organické excipienty zahrnující: deriváty cukru, jako je laktóza, sacharóza, glukóza, mannitol a sorbitol, deriváty škrobu, jako je kukuřičný škrob, bramborový škrob α -škrob, dextrin a karboxymethylový škrob, deriváty celulózy, jako je krystalická celulóza, nízko substituovaná hydroxypropylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza, karboxymethylcelulóza, karboxymethylcelulóza vápenatá a vnitřně síťovaná karboxymethylcelulózová sodná, arabská guma, dextran a pullulan. Ostatní excipienty zahrnují anorganické excipienty zahrnující: křemičité deriváty, jako je měkký oxid křemičitý, syntetický křemičitan hlinitý a hlinitometa-křemičitan hořečnatý, fosforečnany, jako je fosforečnan vápenatý, uhličitany, jako je uhličitan vápenatý a sírany, jako je síran vápenatý. Příklady mazadel zahrnují: kyselinu stearovou, kovové soli kyseliny stearové, jako je stearát vápenatý a stearát hořečnatý, talek, koloidní oxid křemičitý, vosky, jako je včelí vosk a vorvaňový tuk, kyselina boritá, kyselina adipová, sírany, jako je síran sodný, dále glykol, kyselina fumarová, benzoát sodný, DL-leucin, sodné soli mastných kyselin, laurylsulfáty, jako je laurylsulfát sodný a laurylsulfát hořečnatý, kyseliny křemičité, jako je anhydrid křemičitý a hydrát křemičitý a shora uvedené deriváty škrobu. Příklady stabilizátorů zahrnují: paraoxybenzoáty, jako je methylparaben a propylparaben, alkoholy, jako je chlorbutanol, benzylalkohol a fenylethylalkohol, benzalkoniumchloridy, fenoly, jako je fenol a kresol, thimerosal, dehydrooctová kyselina a kyselina sorbová. Příklady korigentů zahrnují sladidla, okyselovadla a aromatizační činidla.

55

Množství aktivní složky, která se použije bude záviset na symptomech, věku a tělesné hmotnosti pacienta a rovněž na způsobu podání a vážnosti nemoci. Nicméně, obvykle se podá aktivní složka

- v množství od 0,1 mg denně (výhodně 1 mg) až 1000 mg (výhodně 500 mg) v případně kapalných přípravků, v případě suchých práškových přípravků se aktivní složka podá výhodně v množství od 0,1 mg denně (výhodně 1 mg) až 1000 mg (výhodně 500 mg), v případě aerosolů se aktivní složka podá v množství od 0,1 mg denně (výhodně 1 mg) až 1000 mg (výhodně 500 mg). Toto množství se může podat v jedné dávce nebo může být rozděleno do několika dávek, v závislosti na podmínkách.

Biologická účinnost

- Deriváty 2-deoxy-2,3-didehydro-N-acylneuraminové kyseliny podle vynálezu mají vynikající inhibiční účinnost vůči sialidáze a jsou proto užitečné k profylaxi a léčbě chřipky. Účinnost sloučenin podle vynálezu je dále ilustrována následujícími pokusy.

15 Pokus 1

Účinnost inhibice replikace chřipkového viru

- Virus chřipky kmene A/Yamagata/32/89(H1N1) se proliferoval v živém slepičím vejci a virus získaný touto technikou se pak aplikoval na destičky buněk MDCK (pocházející z psi ledviny) k získání plaků. Buňky MDCK se infikovaly virem v přítomnosti nebo nepřítomnosti různých koncentrací testované sloučeniny. Inhibiční účinnost replikace chřipkového viru testovaných sloučenin se vyhodnotí porovnáním množstvím plaků v kontrolních a testovaných vzorcích.

- Postup tohoto experimentu byl v souladu s Antimicrobial And Chemotherapy, 17, str. 865 až 870 (1980).

- Podrobněji, buňky MDCK se kultivovaly na jednu slévající se vrstvu na povrchu Petriho misek majících průměr 35 mm. Podmínky kultivace buněk MDCK na tyto destičky byly 37 °C ve sterilní atmosféře obsahující 5 % obj./obj. plynného oxidu uhličitého. Jakmile buňky dosáhly slití, kultivační kapalina byla odsáta. Množství fosfátového pufrového fyziologického roztoku obsahující 50 až 100 pfu (jednotek tvořících plak) viru se potom přidalo k destičkám.

- Vzniklé destičky se potom nechaly stát po dobu 1 hodiny při teplotě 37 °C k umožnění absorpce viru a po tomto čase byl odsát zbývající fosfátový pufrový fyziologický roztok a nahrazen prostředím MEM (Gibco BRL) obsahující 1 µg/ml trypsinu (Cooper Biomedical), 0,01 % hmot./hmot. dextranu DEAE (Pharmacia LKB), 0,6 % hmot./hmot. agaru (Sigma) společně s množstvím mezi 0,00056 a 5,6 µg/ml testované sloučeniny.

- Kultivace plaků pokračovala při teplotě 37 °C po dobu 40 hodin ve sterilní atmosféře obsahující 5% plyný oxid uhličitý, načež se získalo ztužené agarové prostředí. Krystalová violet (Merck) se rozpustila v 19% methanolu na finální koncentraci 0,01 % a přidala se k získanému agaru, aby zpevnila a zbarvila buňky a tím umožnila stanovit počet plaků.

- Počet plaků vzniklých v nepřítomnosti testované sloučeniny je vzat jako 100 % (kontrola). Potom bylo možné stanovit IC₅₀ (koncentrace v nM/ml, při které testovaná sloučenina snižuje počet pozorovaných plaků na 50 %) jako míru inhibiční účinnosti replikace chřipkového viru.

- Sloučeniny podle vynálezu vykazují vysokou inhibiční účinnost replikace chřipkového viru, jak vyplývá z Tabulek 3 a 4 dále.

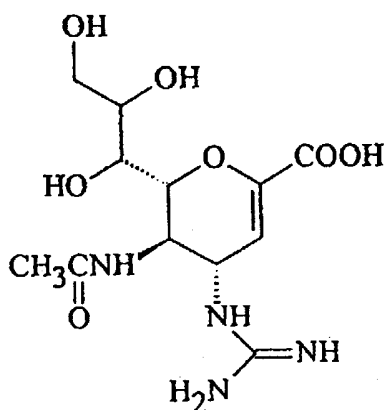
Tabulka 3

Testovaná sloučenina	IC ₅₀ (nM)
Sloučenina A	4,7
Sloučenina z Příkladu 28	1,7

5 Tabulka 4

Testovaná sloučenina	IC ₅₀ (nM)
Sloučenina A	11
Sloučenina z Příkladu 28	0,8

Sloučenina A ve shora uvedených Tabulkách 3 a 4 a rovněž v Tabulkách 5 a 6 dále je sloučenina připravená v Příkladu 3 Toku-Hyo-Hei- 5-507068. Její struktura je následující



10

Pokus 2

Inhibiční účinnost vůči sialidáze chřipkového viru

15

V tomto pokusu se vzorek chřipkového viru kmene A/PR/8/34(H1N1) rozpustí pomocí povrchově aktivní látky a potom se virová membránová frakce čistí odstředěním. Takto vyčištěná frakce se použije jako surová chřipková virová sialidáza a jako substrát k dosažení podobných testů k testům popsaným v Analytical Biochemistry, 94, 287 až 296 (1979) se použije p-nitrofenyl-N-acetylneuraminová kyselina (Wako Pure Chemical).

20

Enzymový roztok byl prvně připraven tak, aby finální enzymová účinnost byla 0,0011 jednotek/ml (jedna jednotka odpovídá množství enzymu který hydrolyzuje 1 μ mol substrátu za 1 minutu). Rovněž byly předem připravené vodné roztoky testované sloučeniny v různých koncentracích, vodný roztok substrátu koncentrace 33 μ g/ml a 20 mM pufr 2-(N-morfolino)ethansulfonové kyseliny (pH 6,5) obsahující 50 mM chloridu vápenatého. Tyto roztoky byly spojeny k přípravě směsi obsahující konečný objem 150 μ l a potom byl tento roztok nechán stát při teplotě 37 °C po dobu 20 minut. Absorbance p-nitrofenolu vzniklého ve směsi byla měřena při 415 nm. Absorbance měřená při 415 nm, kde směs se připravila přidáním vody místo vodného roztoku testované sloučeniny byla vzata jako 100 %. Tak byla stanovena IC₅₀ (nM) jako koncentrace vzorku, při které se absorbance sníží o 50 % k umožnění měření inhibiční účinnosti vůči sialidáze vůči chřipkovému viru.

30

Výsledky jsou uvedeny v Tabulce 5.

Tabulka 5

Testovaná sloučenina	IC ₅₀ (nM)
Sloučenina A	9,0
Sloučenina z Příkladu 28	13
Sloučenina z Příkladu 30	7,0

5

Pokus 3

Infekční test myši

10

Byl připraven roztok 1500 pfu myši přizpůsobeného chřipkového virového kmene A/PR/8/34 v 50 µl fosfátového pufru obsahujícího 0,42 % obj./obj. albuminu z hovězího séra a myši (BALB/C, samice, věk 5 až 6 týdnů, 20 g) byly infikovány po kapkách intranasálně vzniklým roztokem. Testovaná sloučenina byla suspendována ve fyziologickém roztoku k dosažení dávky 0,9 µmol/kg/50 µl. Vzniklá suspenze byla podána po kapkách celkem třikrát intranasálně, jednou 4 hodiny před virovou infekcí, jednou 4 hodiny po infekci a jednou 17 hodin po infekci. Výsledky jsou udány v hodnotách počtu myši, které přežily po 6 dnech, 8 dnech, 10 dnech a 15 dnech po infekci. Testy byly provedeny na skupinách myši, kde každá skupina obsahovala 12 myši. Výsledky jsou uvedeny v Tabulce 6 dále.

20

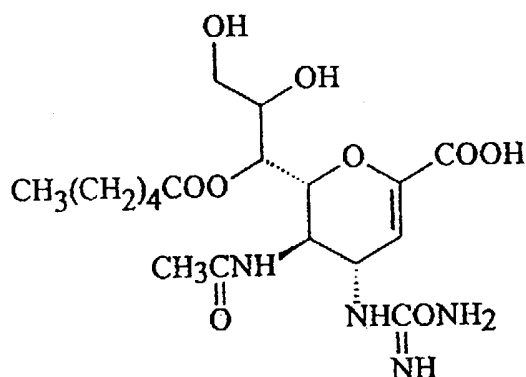
Tabulka 6

	6. den	8. den	10. den	15. den
Pouze fyziologický roztok	2	0	0	0
Sloučenina A	12	2	1	0
Sloučenina z Příkladu 29	12	12	12	12
Sloučenina z Příkladu 34	12	12	11	10

25 Z toho vyplývá, že sloučeniny podle vynálezu velmi zvyšují poměr přežití živočichů vystavených chřipkovému viru.

Příklad 1

5-Acetamido-4-(C-aminoxy-C-iminomethylamino)-7-O-hexanoyl-2,3,4,5-tetradecoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-eonpyranosová kyselina (Sloučenina č. 76-1)



5

1(i) Methyl-5-acetamido-4-azido-2,3,4,5-tetradecoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosát

7 g (15,3 mmol) methyl-5-acetamido-7,8,9-tri-O-acetyl-4-azido-2,3,4,5-tetradecoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosátu se rozpustí ve 20 ml methanolu a ke vzniklému roztoku se přidá po kapkách a za míchání při teplotě místnosti 0,2 ml 4,9 M methanolickeho roztoku methoxidu sodného (0,98 mmol). Reakční směs se pak míchá při teplotě místnosti po dobu 2 hodin a potom se přidá po kapkách 4M roztok chlorovodíku v dioxanu. Potom se upraví pH směsi na hodnotu 6 až 7 a směs se odpaří ve vakuu dosucha. Vzniklý zbytek se zpracuje sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi methylenchloridu a methanolu v objemovém poměru 10 : 1 jako eluentu a získá se 3,56 g (výtěžek 69 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá pevná látka.

20

R_f = 0,63 (5 : 1 = methylenchlorid : methanol).

Hmotové spektrum (FAB) m/e 311 (M⁺+H).

[α]_D²⁵ = +28,4° (c = 0,21, methanol).

25 Infračervené absorpční spektrum ν_{max} (cm⁻¹): 2100, 1731, 1657.

¹H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CD₃OD, 270 MHz) δ (ppm):

5,92 (1H, dublet, J = 2,3 Hz);
 4,34 (1H, dublet dubletů, J = 9,3 & 2,5 Hz);
 4,27 (1H, dublet dubletů, J = 10,7 & 1,2 Hz);
 4,13 (1H, dublet dubletů, J = 10,8 & 9,4 Hz);
 3,82 – 3,92 (2H, multiplet);
 3,79 (3H, singlet);
 35 3,66 (1H, dublet dubletů, J = 11,4 & 5,0 Hz);
 3,60 (1H, široký dublet, J = 9,3 Hz);
 2,03 (3H, singlet).

1(ii) Methyl-5-acetamido-4-azido-8,9-izopropyliden-2,3,4,5-tetradexy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoát

- 3,33 g (10,1 mmol) methyl-5-acetamido-4-azido-2,3,4,5-tetradexy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoátu [připraven jak je popsáno ve stupni (i) shora] se rozpustí v 10 ml acetonu a ke vzniklému roztoku se přidá za míchání a při teplotě místnosti 3,7 ml 2,2-dimethoxypropanu (30,2 mmol) a 100 mg 1 hydrátu kyseliny p-toluensulfonové (0,52 mmol). Směs se míchá 30 minut. Ke konci této doby se k reakční směsi přidá 200 ml ethylacetátu a 60 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a směs se rozdělí k oddělení organické vrstvy. Organická vrstva se promyje třikrát, pokaždé 50 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a potom jednou 50 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného. Směs se potom suší přes bezvodý síran sodný a rozpouštědlo se odstraní destilací za sníženého tlaku a získá se zbytek. Tento zbytek se zpracuje sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu v objemovém poměru 2 : 1 jako eluentu a získá se 3,24 g (výtěžek 87 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá pevná látka.

$R_f = 0,38$ (20 : 1 = methylenchlorid : methanol).

Hmotové spektrum (FAB) m/e 371 ($M^+ + H$).

$[\alpha]_D^{25} = +160,93^\circ$ ($c = 0,32$, $CHCl_3$).

Infračervené absorpční spektrum ν_{max} (cm^{-1}): 2094, 1734, 1656.

- 1H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CD_3OD , 270 MHz) δ (ppm):

- 5,98 (1H, dublet, $J = 2,5$ Hz);
 5,66 (1H, široký dublet, $J = 6,9$ Hz);
 4,32 – 4,41 (1H, multiplet);
 4,03 – 4,28 (6H, multiplet);
 3,81 (3H, singlet);
 3,57 (1H, dublet dubletů, $J = 7,9$ & $5,2$ Hz);
 2,12 (3H, singlet);
 1,66 (1H, singlet);
 1,39 (3H, singlet);
 1,36 (3H, singlet).

1(iii) Methyl-5-acetamido-4-azido-7-O-hexanoyl-8,9,0-izopropyliden-2,3,4,5-tetradexy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoát

- 1,35 g (3,65 mmol) methyl-5-acetamido-4-azido-8,9-O-izopropyliden-2,3,4,5-tetradexy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoátu [připraven jak je popsáno ve stupni (ii) shora] se rozpustí v 30 ml methylenchloridu a za míchání a chlazení ledem se přidá ke vzniklému roztoku 490 mg (4,01 mmol) dimethylaminopyridinu a 0,61 ml (4,37 mmol) hexanoylchloridu. Reakční směs se míchá potom při teplotě místnosti 30 minut a potom se přidá za chlazení ledem a po kapkách 0,56 ml triethylaminu. Směs se potom míchá při teplotě místnosti další 2 dny. Ke vzniklému roztoku se přidá 200 ml ethylacetátu a 100 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a směs se rozdělí k oddělení organické vrstvy. Organická vrstva se promyje třikrát, pokaždé 50 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného a suší se přes bezvodý síran sodný a potom se odstraní rozpouštědlo destilací za sníženého tlaku a získá se zbytek. Zbytek se zpracuje sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi methylenchloridu a methanolu v objemovém poměru 100 : 1 jako eluentu a získá se 0,69 g (výtěžek 34 %) sloučeniny uvedené v názvu jako žlutý olej.

- $R_f = 0,46$ (20 : 1 = methylenchlorid : methanol).

Hmotové spektrum (FAB) m/e 469 ($M^+ + H$).

$[\alpha]_D^{25} = +87,7^\circ$ ($c = 0,26$, $CHCl_3$).

5

Infračervené absorpční spektrum ν_{max} (cm^{-1}): 2099, 1745, 1660.

1H – Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm):

- 10 5,95 (1H, dublet, $J = 2,6$ Hz);
 5,76 (1H, široký dublet, $J = 7,8$ Hz);
 5,34 (1H, dublet dubletů, $J = 5,3$ & $1,8$ Hz);
 4,85 (1H, dublet dubletů, $J = 9,0$ & $2,7$ Hz);
 4,73 (1H, dublet dubletů, $J = 10,4$ & $1,7$ Hz);
 15 4,39 (1H, dublet dubletů, $J = 11,4$ & $6,1$ Hz);
 4,14 (1H, dublet dubletů, $J = 12,3$ & $6,3$ Hz);
 3,95 (1H, dublet dubletů, $J = 8,8$ & $6,2$ Hz);
 3,81 (3H, singlet);
 3,40 (1H, dublet dubletů, $J = 18,7$ & $8,6$ Hz);
 20 2,28 – 2,52 (2H, multiplet);
 2,02 (3H, singlet);
 1,53 – 1,72 (2H, multiplet);
 1,37 (3H, singlet);
 1,35 (3H, singlet);
 25 1,25 – 1,43 (4H, multiplet);
 0,86 – 0,94 (3H, multiplet).

1(iv) Methyl-5-acetamido-4-amino-7-O-hexanoyl-8,9-O-izopropyliden-2,3,4,5-tetradexy-D-glycero-D-galakto-2-enopyranosoát

30

- 650 mg (1,38 mmol) methyl-5-acetamido-4-azido-7-O-hexanoyl-8,9-O-izopropyliden-2,3,4,5-tetradexy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoátu [připraven jak je popsáno ve stupni (iii) shora se rozpustí v 20 ml methanolu a ke vzniklému roztoku se přidá za míchání při teplotě místnosti 400 mg Lindlarova katalyzátoru. Reakční systém se dearetuje a vzduch se nahradí vodíkem. Reakční směs se potom míchá 2 hodiny při teplotě místnosti a potom se filtruje za sníženého tlaku a rozpouštědlo se odstraní z filtrátu destilací za sníženého tlaku a získá se zbytek. Vzniklý zbytek se zpracuje sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi methylenchloridu a methanolu v objemovém poměru 20 : 1 a potom směsi methylenchloridu a methanolu v objemovém poměru 10 : 1 jako eluentu a získá se 0,63 g (výtěžek 100 %) sloučeniny uvedené v názvu jako žlutá amorfnní látka.

40

$R_f = 0,17$ (10 : 1 = methylenchlorid : methanol).

Hmotové spektrum (FAB) m/e 443 ($M^+ + H$).

45

$[\alpha]_D^{25} = +30,6^\circ$ ($c = 0,32$, $CHCl_3$).

Infračervené absorpční spektrum ν_{max} (cm^{-1}): 1743, 1660.

50 1H – Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm):

- 5,97 (1H, dublet, $J = 2,3$ Hz);
 5,51 (1H, široký dublet, $J = 9,0$ Hz);
 5,43 (1H, dublet dubletů, $J = 5,0$ & $1,9$ Hz);

- 4,40 (1H, dublet dubletů, $J = 17,2$ & $6,5$ Hz);
 4,37 (1H, dublet dubletů, $J = 9,9$ & $1,4$ Hz);
 4,15 (1H, dublet dubletů, $J = 8,9$ & $6,3$ Hz);
 3,95 (1H, dublet dubletů, $J = 8,7$ & $6,8$ Hz);
 5 3,80 (3H, singlet);
 3,73 – 3,80 (1H, multiplet);
 3,60 (1H, dublet dubletů, $J = 19,0$ & $9,3$ Hz);
 2,24 – 2,49 (2H, multiplet);
 2,02 (3H, singlet);
 10 1,53 – 1,70 (2H, multiplet);
 1,37 (3H, singlet);
 1,35 (3H, singlet);
 1,25 – 1,43 (4H, multiplet);
 0,86 – 0,94 (3H, multiplet).
- 15 1(v) 5-Acetamido-4-amino-7-O-hexanoyl-8,9-O-izopropyliden-2,3,4,5-tetradexy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosová kyselina
- 470 mg (1,06 mmol) methyl-5-acetamido-4-amino-7-O-hexanoyl-8,9-O-izopropyliden-2,3,4,5-tetradexy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosóátu [připraven jak je popsáno ve
 20 stupni (iv) shora se rozpustí ve směsi 4 ml methanolu a 4 ml vody a za míchání a při teplotě místnosti se přidá ke vzniklému roztoku 47 mg (1,12 mmol) 1 hydrátu hydroxidu litného. Směs se potom míchá dalších 30 minut. Ke konci této doby se přidá postupně ke směsi Dowex 50Wx8 (H^+) pryskyřice (Dowex je ochranná známka) a potom se upraví pH směsi na hodnotu
 25 okolo 7,5. Ihned po úpravě pH se vzniklá suspenze rychle filtruje za sníženého tlaku. Získaný zbytek se destiluje za sníženého tlaku a zpracuje se sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi izopropanolu, ethylacetátu a vody v objemovém poměru 2 : 5 : 1 jako eluentu a získá se 375 mg (výtěžek 82 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá pevná látka.
- 30 $R_f = 0,26$ (2 : 5 : 1 = izopropanol : ethylacetát : methanol).
- Hmotové spektrum (FAB) m/e 429 ($M^+ + H$).
- $[\alpha]_D^{25} = +8,3^\circ$ ($c = 0,48$, CH_3OH).
- 35 Infračervené absorpční spektrum ν_{max} (cm^{-1}): 1750, 1666.
- 1H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CD_3OD , 270 MHz) δ (ppm):
- 40 5,60 (1H, dublet, $J = 2,1$ Hz);
 5,41 (1H, dublet dubletů, $J = 5,4$ & $1,9$ Hz);
 4,58 (1H, triplet, $J = 6,0$ Hz);
 4,15 – 4,28 (3H, multiplet);
 3,92 (1H, dublet dubletů, $J = 10,6$ & $6,1$ Hz);
 45 3,79 – 3,87 (1H, multiplet);
 2,30 – 2,40 (2H, multiplet);
 1,96 (3H, singlet);
 1,53 – 1,70 (2H, multiplet);
 1,35 (3H, singlet);
 50 1,32 (3H, singlet);
 1,25 – 1,43 (4H, multiplet);
 0,87 – 0,96 (3H, multiplet).

1(vi) 5-Acetamido-4-amino-7-O-hexanoyl-2,3,4,5-tetradexy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosová kyselina

20 mg (0,63 mmol) 5-acetamido-4-amino-7-O-hexanoyl-8,9-O-izopropyliden-2,3,4,5-tetradexy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosové kyseliny [připravena jak je popsána ve stupni (v) shora] se rozpustí ve směsi 12 ml kyseliny octové a 3 ml vody při teplotě místnosti a směs se potom míchá při teplotě 60 °C po dobu 2,5 hodiny. Ke konci této doby se zbytek získaný oddestilováním rozpouštědla za sníženého tlaku zpracuje azeotropickou destilací s benzenem a potom se koncentruje dosucha ve vakuu. Vzniklý zbytek se zpracuje sloupcovou chromatografií za použití směsi izopropanolu, ethylacetátu a vody v objemovém poměru 2 : 5 : 1 jako eluentu a získá se 174 mg (výtěžek 71 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá pevná látka.

R_f = 0,32 (5 : 1 : 1 = izopropanol : ethylacetát : methanol).

15 Hmotové spektrum (FAB) m/e 389 (M⁺+H).

[α]_D²⁵ = +1,1° (c = 0,14, CH₃OH).

Infračervené absorpční spektrum ν_{max} (cm⁻¹): 1745, 1662.

20

¹H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (D₂O, 270 MHz) δ (ppm):

5,66 (1H, dublet, J = 2,2 Hz);
5,13 (1H, dublet dubletů, J = 9,3 & 1,7 Hz);
25 4,47 (1H, dublet dubletů, J = 10,5 & 1,3 Hz);
4,17 (1H, triplet, J = 10,0 Hz);
4,0 – 4,10 (2H, multiplet);
3,59 (1H, dublet dubletů, J = 12,0 & 3,1 Hz);
3,39 (1H, dublet dubletů, J = 12,0 & 6,1 Hz);
30 2,32 – 2,39 (2H, multiplet);
1,91 (3H, singlet);
1,45 – 1,63 (2H, multiplet);
1,20 – 1,28 (4H, multiplet);
0,78 – 0,86 (3H, multiplet).

35

1(vii) 5-acetamido-4-kyanamido-7-O-hexanoyl-2,3,4,5-tetradexy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosová kyselina

155 mg (0,40 mmol) 5-acetamido-4-amino-7-O-hexanoyl-2,3,4,5-tetradexy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosové kyseliny [připravena jak je popsáno ve stupni (vi) shora] se rozpustí ve 4 ml methanolu a ke vzniklé směsi se přidá za míchání a při teplotě místnosti 65 mg (0,80 mmol) octanu sodného a 53 mg (0,50 mmol) bromkyanu. Reakční směs se potom míchá při teplotě místnosti dalších 40 minut a potom se odstraní rozpouštědlo destilací za sníženého tlaku. Vzniklý zbytek se zpracuje sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi izopropanolu, ethylacetátu a vody v objemovém poměru 2 : 5 : 1 jako eluentu a získá se 144 mg (výtěžek 85 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá pevná látka.

45

R_f = 0,21 (2 : 5 : 1 = izopropanol : ethylacetát : methanol).

50 Hmotové spektrum (FAB) m/e 436 (M⁺+Na), 452 (M⁺+K).

^1H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CD_3OD , 270 MHz) δ (ppm):

- 5,73 (1H, dublet, $J = 1,0$ Hz);
 5,07 (1H, dublet dubletů, $J = 7,8$ & $1,2$ Hz);
 5 4,49 (1H, dublet, $J = 10,6$ Hz);
 4,47 (1H, dublet dubletů, $J = 10,5$ & $1,3$ Hz);
 4,05 – 4,18 (2H, multiplet);
 3,85 (1H, dublet dubletů, $J = 9,8$ & $1,8$ Hz);
 3,63 – 3,73 (1H, multiplet);
 10 3,48 – 3,58 (1H, multiplet);
 2,28 – 2,48 (2H, multiplet);
 1,95 (3H, singlet);
 1,54 – 1,68 (2H, multiplet);
 1,28 – 1,40 (4H, multiplet);
 15 0,87 – 0,96 (3H, multiplet).

1(viii) 5-Acetamido-4-(C-aminoxy-C-iminomethylamino)-7-O-hexanoyl-2,3,4,5-tetradecoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-eno-pyranosová kyselina

- 20 88 mg (0,21 mmol) 5-acetamido-4-kyanamido-7-O-hexanoyl-2,3,4,5-tetradecoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosové kyseliny [připravena jak je popsáno ve stupni (vii) shora] se rozpustí ve 4 ml methanolu a ke vzniklému roztoku se přidá za míchání a při teplotě místnosti 15 mg (0,21 mmol) hydroxylaminhydrochloridu. Reakční směs se potom míchá při teplotě místnosti 2,5 hodiny a potom se odstraní rozpouštědlo za sníženého tlaku. Vzniklý zbytek se
 25 zpracuje sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi izopropanolu, ethylacetátu a vody v objemovém poměru 2 : 5 : 12 jako eluentu a získá se 43 mg (výtěžek 45 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá pevná látka.

$R_f = 0,50$ (5 : 1 : 1 = izopropanol : ethylacetát : methanol).

30

Hmotové spektrum (FAB) m/e 447 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +28,0^\circ$ ($c = 0,035$, CH_3OH).

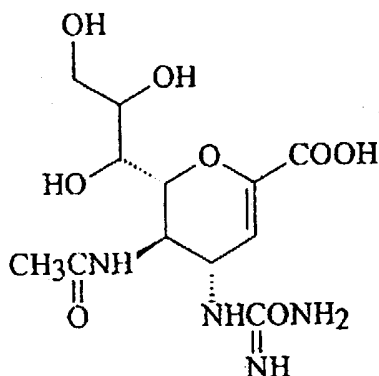
- 35 Infračervené absorpční spektrum ν_{max} (cm^{-1}): 1727, 1661, 1631.

^1H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CD_3OD , 270 MHz) δ (ppm):

- 5,57 (1H, dublet, $J = 1,9$ Hz);
 40 5,13 (1H, dublet dubletů, $J = 8,7$ & $1,9$ Hz);
 4,47 (1H, široký dublet, $J = 10,2$ Hz);
 4,29 (1H, široký dublet, $J = 9,3$ Hz);
 4,21 (1H, triplet, $J = 9,9$ Hz);
 4,00 – 4,09 (1H, multiplet);
 45 3,58 (1H, dublet dubletů, $J = 8,7$ & $3,4$ Hz);
 3,43 (1H, dublet dubletů, $J = 11,7$ & $5,7$ Hz);
 2,30 – 2,40 (2H, multiplet);
 1,91 (3H, singlet);
 1,52 – 1,68 (2H, multiplet);
 50 1,28 – 1,40 (4H, multiplet);
 0,88 – 0,96 (3H, multiplet).

Příklad 2

5-Acetamido-4-(C-aminoxy-C-iminomethylamino)-2,3,4,5-tetradecoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosová kyselina (Sloučenina č. 34-1)



5

2(i) 5-Acetamido-4-(C-aminoxy-C-iminomethylamino)-2,3,4,5-tetradeoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosová kyselina

20 mg (0,05 mmol) 5-acetamido-4-(C-aminoxyl-C-iminomethylamino)-7-O-hexanoyl-
2,3,4,5-tetradeoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosové kyseliny (připravena jak je
popsáno v Příkladu 1) se rozpustí ve 20 ml methanolu a ke vzniklému roztoku se přidá za míchá-
ní a při teplotě místnosti 2,1 ml 4,9M methanolického roztoku methoxidu sodného (0,01 mmol).
Roztok se potom míchá při teplotě místnosti další 2 hodiny a potom se přidá 4M roztok
chlorovodíku v dioxanu k úpravě pH na hodnotu 6 až 7. Směs se potom odpaří dosucha ve vakuu.
Vzniklý zbytek se zpracuje sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi izopropa-
nolu, ethylacetátu a vody v objemovém poměru 5 : 1 : 1 jako eluentu a získá se 7,3 mg (výtěžek
50 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá pevná látka.

R_f = 0,30 (4 : 1 : 1 = izopropanol : ethylacetát : methanol).

20

Hmotové spektrum (FAB) m/e 325 ($M^+ + H$).

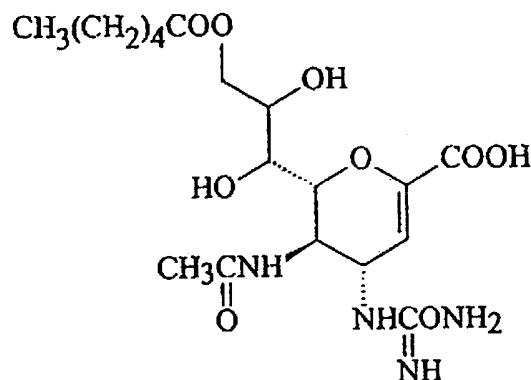
¹H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (D₂O, 270 MHz) δ (ppm):

25 5,58 (1H, dublet, J = 2,0 Hz);
4,42 (1H, dublet dublet, J = 10,0 & 2,0 Hz);
4,30 (1H, dublet, J = 10,0 Hz);
4,20 (1H, dublet dublet, J = 10,0 & 10,0 Hz);
3,90 (1H, multiplet);
30 3,85 (1H, dublet dublet, J = 12,0 & 2,2 Hz);
3,55 – 3,65 (2H, multiplet);
1,99 (3H, singlet).

30

Příklad 3

5-Acetamido-4-(C-aminoxy-C-iminomethylamino)-9-O-hexanoyl-2,3,4,5-tetradexoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosová kyselina (Sloučenina č. 34-36)



5

3(i) 5-Acetamido-4-amino-9-O-hexanoyl-2,3,4,5-tetradexoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosová kyselina

80 mg (0,21 mmol) 5-acetamido-4-amino-7-O-hexanoyl-2,3,4,5-tetradexoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosové kyseliny [připravena jak je popsáno v Příkladu 1(vi)] se rozpustí ve směsi 3 ml kyseliny trifluoroctové a 6 ml methylenchloridu při teplotě místnosti a směs se potom míchá při teplotě místnosti po dobu dalších 6 hodin. Ke konci této doby se rozpouštědlo odstraní destilací za sníženého tlaku a získá se zbytek. Tento zbytek se zpracuje azeotropickou destilací s benzenem a potom se odpaří dosucha ve vakuu. Vzniklý zbytek se potom zpracuje sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi izopropanolu, ethylacetátu a vody v objemovém poměru 2 : 5 : 1 jako eluentu a získá se 55 mg (výtěžek 68 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá pevná látka.

20

R_f = 0,39 (5 : 1 : 1 = izopropanol : ethylacetát : methanol).

Hmotové spektrum (FAB) m/e 389 (M⁺+H).

[α]_D²⁵ = +10,0° (c = 0,07, CH₃OH).

25

Infračervené absorpční spektrum ν_{max} (cm⁻¹): 1724, 1664.

¹H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CD₃OD, 270 MHz) δ (ppm):

5,56 (1H, dublet, J = 2,1 Hz);
 4,38 (1H, dublet dubletů, J = 11,1 & 1,9 Hz);
 4,30 (1H, singlet);
 4,28 (1H, dublet, J = 1,9 Hz);
 4,07 – 4,25 (2H, multiplet);
 3,93 – 4,02 (1H, multiplet);
 3,58 (1H, dublet, J = 9,3 Hz);
 2,37 (2H, triplet, J = 7,4 Hz);
 2,04 (3H, singlet);
 1,57 – 1,71 (2H, multiplet);
 1,27 – 1,40 (4H, multiplet);
 0,88 – 0,96 (3H, multiplet).

40

3(ii) 5-Acetamido-4-kyanamido-9-O-hexanoyl-2,3,4,5-tetradecoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosová kyselina

46 mg (0,12 mmol) 5-acetamido-4-amino-9-O-hexanoyl-2,3,4,5-tetradecoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosové kyseliny (připravena jak je popsáno ve stupni (i) shora] se rozpustí v 10 ml methanolu a ke vzniklému roztoku se přidá za míchání a při teplotě místnosti 29 mg (0,35 mmol) octanu sodného a 17 mg (0,16 mmol) bromkyanu. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti dalších 40 minut a potom se odstraní rozpouštědlo destilací za sníženého tlaku a získá se zbytek. Tento zbytek se zpracuje sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi izopropanolu, ethylacetátu a vody v objemovém poměru 2 : 5 : 12 jako eluentu a získá se 29 mg (výtěžek 60 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvý pevná látka.

R_f = 0,43 (2 : 5 : 1 = izopropanol : ethylacetát : methanol).

15 Hmotové spektrum (FAB) m/e 436 (M⁺+Na), 458 (M⁺+2Na-H).

[α]_D²⁵ = +8,27° (c = 0,075, CH₃OH).

¹H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CD₃OD, 270 MHz) δ (ppm):

20

5,66 (1H, dublet, J = 2,0 Hz);
3,95 – 4,36 (6H, multiplet);
3,67 (1H, dublet, J = 7,4 Hz);
2,36 (2H, triplet, J = 7,5 Hz);

25

2,05 (3H, singlet);
1,55 – 1,71 (2H, multiplet);
1,27 – 1,40 (4H, multiplet);
0,88 – 0,96 (3H, multiplet).

30

3(iii) 5-Acetamido-4-(C-aminoxoy-C-iminomethylamino)-9-O-hexanoyl-2,3,4,5-tetradecoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-eno-pyranosová kyselina

24 mg (0,06 mmol) 5-acetamido-4-kyanamido-9-O-hexanoyl-2,3,4,5-tetradecoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosové kyseliny [připravena jak je popsáno ve stupni (ii) shora] se rozpustí ve 4 ml methanolu a k vzniklému roztoku se přidá za míchání a při teplotě místnosti 4,5 mg (0,06 mmol) hydroxylaminhydrochloridu. Reakční směs se potom míchá při teplotě místnosti další 4 hodiny a potom se odstraní rozpouštědlo destilací za sníženého tlaku a získá se zbytek. Tento zbytek se zpracuje sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi izopropanolu, ethylacetátu a vody v objemovém poměru 2 : 5 : 1 jako eluentu a získá se 18 mg (výtěžek 70 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá pevná látka.

40

R_f = 0,58 (5 : 1 : 1 = izopropanol : ethylacetát : methanol).

Hmotové spektrum (FAB) m/e 447 (M⁺+H).

45

[α]_D²⁵ = +39,2° (c = 0,025, CH₃OH).

Infračervené absorpční spektrum ν_{max} (cm⁻¹): 1723, 1656, 1630.

50

¹H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (D₃O, 270 MHz) δ (ppm):

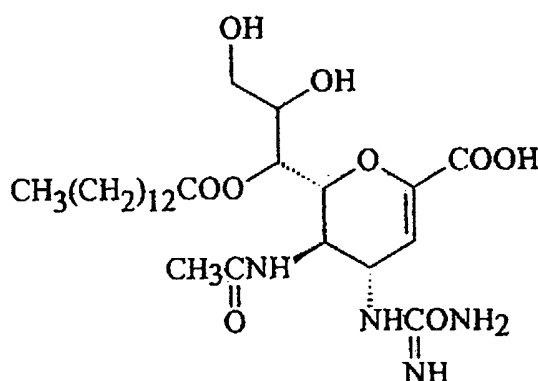
55

5,57 (1H, dublet, J = 2,0 Hz);
4,30 – 4,46 (3H, multiplet);
4,08 – 4,25 (3H, multiplet);
3,68 (1H, dublet, J = 9,4 Hz);

- 2,37 (1H, triplet, $J = 7,3$ Hz);
 1,98 (3H, singlet);
 1,50 – 1,64 (2H, multiplet);
 1,18 – 1,32 (4H, multiplet);
 5 0,77 – 0,86 (3H, multiplet).

Příklad 4

- 10 5-Acetamido-4-(C-aminoxy-C-iminomethylamino)-7-O-tetradekanoyl-2,3,4,5-tetradecoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosová kyselina (Sloučenina č. 106-1)



- 4(i) Methyl-5-acetamido-4-azido-7-O-tetradekanoyl-8,9-O-izopropyliden-2,3,4,5-tetradecoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoát
- 15 1,50 g (4,05 mmol) methyl-5-acetamido-4-azido-8,9-O-izopropyliden-2,3,4,5-tetradecoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoátu [připraven jak je popsáno v Příkladu 1(ii)] se rozpustí v 30 ml methylenchloridu a ke vzniklému roztoku se za míchání a v ledové lázni přidá 545 mg (4,45 mmol) dimethylaminopyridinu a 1,32 ml (4,86 mmol) tetradekanoylchloridu.
- 20 Reakční směs se potom míchá při teplotě místnosti 40 minut a potom se po kapkách přidá v ledové lázni 0,62 ml (4,45 mmol) triethylaminu. Směs se míchá při teplotě místnosti 20 hodin. Ke konci této doby se přidá 200 ml ethylacetátu a 100 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného a směs se rozdělí k oddělení organické vrstvy. Organická vrstva se promyje třikrát, pokaždé 50 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného. Potom se suší
- 25 přes bezvodý síran sodný a rozpouštědlo se odstraní destilací za sníženého tlaku. Zbytek se zpracuje sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití objemové směsi methylenchloridu a methanolu v objemovém poměru 100 : 1 jako eluentu a získá se 1,57 g (výtěžek 67 %) sloučeniny uvedené v názvu jako žlutý olej.

- 30 $R_f = 0,49$ (20 : 1 = methylenchlorid : methanol).

Hmotové spektrum (FAB) m/e 603 ($M^+ + Na$).

- 35 $[\alpha]_D^{25} = -56,4^\circ$ ($c = 0,11$, $CHCl_3$).

Infračervené absorpční spektrum ν_{max} (cm^{-1}): 2100, 1745, 1661.

1H – Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm):

- 40 6,14 (1H, dublet, $J = 5,8$ Hz);
 5,77 (1H, široký dublet, $J = 9,8$ Hz);
 5,42 (1H, dublet dubletů, $J = 5,2$ & 2,1 Hz);

- 4,37 – 4,53 (2H, multiplet);
 4,10 – 4,27 (3H, multiplet);
 3,94 (1H, dublet dubletů, $J = 8,7$ & $6,7$ Hz);
 3,83 (3H, singlet);
 5 2,21 – 2,47 (2H, multiplet);
 1,99 (3H, singlet);
 1,52 – 1,68 (2H, multiplet);
 1,37 (3H, singlet);
 1,35 (3H, singlet);
 10 1,20 – 1,48 (20H, multiplet);
 0,85 – 0,92 (3H, multiplet).

4(ii) Methyl-5-acetamido-4-amino-7-O-tetradekanoyl-8,9-O-izopropyliden-2,3,4,5-tetradecoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoát

- 15 1,50 g (2,65 mmol) methyl-5-acetamido-4-azido-7-O-tetradekanoyl-8,9-O-izopropyliden-2,3,4,5-tetradecoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoátu [připraven jak je popsáno ve stupni (i) shora] se rozpustí ve 20 ml methanolu a ke vzniklému roztoku se přidá za míchání a při teplotě místnosti 600 mg Lindlarova katalyzátoru. Atmosféra v reakčním systému se nahradí
 20 vodíkem a směs se míchá při teplotě místnosti 2 hodiny. Ke konci této doby se směs filtruje za sníženého tlaku za použití Celitu (ochranná známka) a rozpouštědlo se odstraní z filtrátu destilací za sníženého tlaku. Vzniklý zbytek se zpracuje sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi methylenchloridu a methanolu v objemovém poměru 20 : 1 a potom směsi methylenchloridu a methanolu v objemovém poměru 10 : 1 jako eluentu a získá se 710 mg
 25 (výtěžek 50 %) sloučeniny uvedené v názvu jako žlutá amorfnní látka.

$R_f = 0,29$ (10 : 1 = methylenchlorid : methanol).

Hmotové spektrum (FAB) m/e 555 ($M^+ + H$).

- 30 $[\alpha]_D^{25} = +25,2^\circ$ ($c = 0,25$, $CHCl_3$).

Infračervené absorpční spektrum ν_{max} (cm^{-1}): 1753, 1738, 1660.

- 35 1H – Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm):

- 5,98 (1H, dublet, $J = 2,01$ Hz);
 5,61 (1H, široký singlet);
 5,43 (1H, dublet dubletů, $J = 5,1$ & $1,9$ Hz);
 40 4,35 – 4,45 (2H, multiplet);
 4,15 (1H, dublet dubletů, $J = 8,9$ & $6,3$ Hz);
 3,95 (1H, dublet dubletů, $J = 8,9$ & $6,8$ Hz);
 3,83 (1H, široký singlet);
 3,80 (3H, singlet);
 45 3,64 (1H, široký dublet, $J = 8,4$ Hz);
 2,25 – 2,50 (2H, multiplet);
 2,01 (3H, singlet);
 1,77 (1H, široký singlet);
 1,53 – 1,69 (2H, multiplet);
 50 1,37 (3H, singlet);
 1,35 (3H, singlet);
 1,22 – 1,35 (20H, multiplet);
 0,85 – 0,92 (3H, multiplet).

4(iii) 5-Acetamido-4-amino-7-O-tetradekanoyl-8,9-O-izopropyliden-2,3,4,5-tetradeoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosová kyselina

710 mg (1,28 mmol) methyl-5-acetamido-4-amino-7-O-tetradekanoyl-8,9-O-izopropyliden-2,3,4,5-tetradeoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoátu [připraven jak je popsáno ve
5 stupni (ii) shora] se rozpustí ve směsi 4 ml methanolu a 4 ml vody a potom se ke vzniklému
roztoku přidá za míchání a při teplotě místnosti 59 mg (1,41 mmol) 1 hydrátu hydroxidu litného.
Směs se potom míchá při teplotě místnosti dalších 30 minut. Postupně se ke směsi přidá
pryskyřice Dowex 50Wx8 (H⁺) (Dowex je ochranná známka) k úpravě pH na hodnotu 7,5. Ihned
10 po této úpravě se vzniklá suspenze rychle filtruje za sníženého tlaku. Zbytek získaný destilací
rozpouštědla z filtrátu za sníženého tlaku se zpracuje sloupcovou chromatografií na silikagelu za
použití směsi izopropanolu, ethylacetátu a vody v objemovém poměru 2 : 5 : 1 jako eluentu
a získá se 490 mg (výtěžek 71 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá pevná látka.

15 R_f = 0,29 (2 : 5 : 1 = izopropanol : ethylacetát : methanol).

Hmotové spektrum (FAB) m/e 541 (M⁺+H).

[α]_D²⁵ = +10,8° (c = 0,12, CH₃OH).

20

Infračervené absorpční spektrum ν_{max} (cm⁻¹): 1750, 1666.

¹H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CD₃OD, 270 MHz) δ (ppm):

25 5,61 (1H, dublet, J = 1,9 Hz);
5,41 (1H, dublet dubletů, J = 6,0 & 1,4 Hz);
4,59 (1H, dublet dubletů, J = 12,0 & 6,2 Hz);
4,13 – 4,28 (3H, multiplet);
3,93 (1H, dublet dubletů, J = 9,0 & 6,4 Hz);
30 3,79 – 3,86 (1H, multiplet);
2,28 – 2,42 (2H, multiplet);
1,96 (3H, singlet);
1,52 – 1,70 (2H, multiplet);
1,35 (3H, singlet);
35 1,33 (3H, singlet);
1,26 – 1,43 (20H, multiplet);
0,87 – 0,95 (3H, multiplet).

40 4(iv) 5-Acetamido-4-amino-7-O-tetradekanoyl-2,3,4,5-tetradeoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosová kyselina

480 mg (0,89 mmol) 5-acetamido-4-amino-7-O-tetradekanoyl-8,9-O-izopropyliden-2,3,4,5-tetradeoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosové kyseliny [připravena jak je popsáno ve
45 stupni (ii) shora] se rozpustí při teplotě místnosti ve směsi 10 ml kyseliny octové a 10 ml vody
a směs se potom míchá při teplotě místnosti 5 hodin. Rozpouštědlo se odstraní destilací za
sníženého tlaku a vzniklý zbytek se zpracuje azeotropickou destilací s benzenem a potom se
odpaří dosucha ve vakuu. Vzniklý zbytek se zpracuje sloupcovou chromatografií na silikagelu za
použití směsi izopropanolu, ethylacetátu a vody v objemovém poměru 2 : 5 : 1 jako eluentu
a získá se 110 mg (výtěžek 25 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá pevná látka.

50

R_f = 0,37 (5 : 1 : 1 = izopropanol : ethylacetát : methanol).

Hmotové spektrum (FAB) m/e 501 (M⁺+H).

$[\alpha]_D^{25} = +7,50^\circ$ ($c = 0,07$, CH_3OH).

Infračervené absorpční spektrum $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 1740, 1661.

5 ^1H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CD_3OD , 270 MHz) δ (ppm):

5,59 (1H, dublet, $J = 2,2$ Hz);
 5,14 (1H, dublet dubletů, $J = 9,4$ & $1,8$ Hz);
 4,42 (1H, dublet dubletů, $J = 10,7$ & $1,7$ Hz);
 10 4,23 (1H, triplet, $J = 10,1$ Hz);
 4,01 – 4,09 (1H, multiplet);
 3,83 (1H, dublet dubletů, $J = 9,4$ & $2,1$ Hz);
 3,56 (1H, dublet dubletů, $J = 11,8$ & $3,2$ Hz);
 3,40 (1H, dublet dubletů, $J = 11,7$ & $6,3$ Hz);
 15 2,28 – 2,38 (2H, multiplet);
 1,95 (3H, singlet);
 1,52 – 1,68 (2H, multiplet);
 1,26 – 1,38 (20H, multiplet);
 0,87 – 0,95 (3H, multiplet).

20

4(v) 5-Acetamido-4-kyanamido-7-O-tetradekanoyl-2,3,4,5-tetradexy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosová kyselina

108 mg (0,22 mmol) 5-acetamido-4-amino-7-O-tetradekanoyl-2,3,4,5-tetradexy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosové kyseliny [připravena jak je popsáno ve stupni (iv) shora] se rozpustí ve 4 ml methanolu a ke vzniklému roztoku se přidá za míchání a při teplotě místnosti 46 mg (0,56 mmol) octanu sodného a 31 mg (0,29 mmol) bromkyanu. Reakční směs se potom míchá při teplotě místnosti 150 minut a rozpouštědlo se odstraní destilací za sníženého tlaku a získá se zbytek. Tento zbytek se zpracuje azeotropickou destilací s benzenem. Vzniklý zbytek se zpracuje sloupcovou chromatografií za použití směsi izopropanolu, ethylacetátu a vody v objemovém poměru 2 : 5 : 1 jako eluentu a získá se 66 mg (výťažek 58 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá pevná látka.

30

$R_f = 0,30$ (2 : 5 : 1 = izopropanol : ethylacetát : methanol).

35

Hmotové spektrum (FAB) m/e 526 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

$[\alpha]_D^{25} = +36,3^\circ$ ($c = 0,07$, CH_3OH).

40 Infračervené absorpční spektrum $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 2223, 1746, 1662.

^1H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CD_3OD , 270 MHz) δ (ppm):

5,71 (1H, dublet, $J = 2,1$ Hz);
 45 5,08 (1H, dublet dubletů, $J = 8,2$ & $1,8$ Hz);
 4,46 (1H, dublet dubletů, $J = 10,6$ & $1,7$ Hz);
 4,04 – 4,20 (2H, multiplet);
 3,85 (1H, dublet dubletů, $J = 9,5$ & $2,2$ Hz);
 3,66 (1H, dublet dubletů, $J = 11,5$ & $3,5$ Hz);
 50 3,45 – 3,54 (1H, multiplet);
 2,25 – 2,50 (2H, multiplet);
 1,96 (3H, singlet);

1,53 – 1,68 (2H, multiplet);
 1,26 – 1,40 (20H, multiplet);
 0,87 – 0,96 (3H, multiplet).

- 5 4(vi) 5-Acetamido-4-(C-aminoxy-C-iminomethylamino)-7-O-tetradekanoyl-2,3,4,5-tetradecoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosová kyselina

51 mg (0,1 mmol) 5-acetamido-4-kyanamido-7-O-tetradekanoyl-2,3,4,5-tetradecoxy-D-galakto-non-2-enopyranosové kyseliny [připravena jak je popsáno ve stupni (v) shora] se
 10 rozpustí ve 4 ml methanolu a potom se za míchání a při teplotě místnosti přidá 7,6 mg (0,1 mmol) hydroxylaminhydrochloridu. Reakční směs se potom míchá při teplotě místnosti další 3 hodiny a potom se odstraní rozpouštědlo destilací za sníženého tlaku. Zbytek se zpracuje sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi izopropanolu, ethylacetátu a vody v objemovém poměru 2 : 5 : 1 jako eluentu a získá se 34 mg (výtěžek 63 %) sloučeniny uvedené v názvu jako
 15 bezbarvá pevná látka.

$R_f = 0,37$ (5 : 1 : 1 = izopropanol : ethylacetát : methanol).

Hmotové spektrum (FAB) m/e 599 ($M^+ + H$).

20

$[\alpha]_D^{25} = +22,5^\circ$ ($c = 0,065$, CH_3OH).

Infračervené absorpční spektrum ν_{max} (cm^{-1}): 1743, 1726, 1664, 1633.

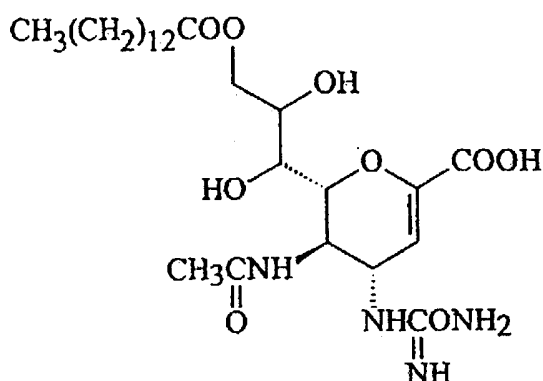
- 25 1H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CD_3OD , 270 MHz) δ (ppm):

5,55 (1H, dublet, $J = 1,9$ Hz);
 5,12 (1H, dublet dubletů, $J = 9,2$ & $2,0$ Hz);
 4,44 (1H, dublet dubletů, $J = 10,2$ & $1,5$ Hz);
 30 4,17 – 4,33 (2H, multiplet);
 3,98 – 4,08 (1H, multiplet);
 3,56 (1H, dublet dubletů, $J = 11,8$ & $3,2$ Hz);
 3,40 (1H, dublet dubletů, $J = 11,7$ & $6,1$ Hz);
 2,28 – 2,42 (2H, multiplet);
 35 1,91 (3H, singlet);
 1,53 – 1,70 (2H, multiplet);
 1,26 – 1,39 (20H, multiplet);
 0,87 – 0,94 (3H, multiplet).

40

Příklad 5

5-Acetamido-4-(C-aminoxoy-C-iminomethylamino)-9-O-tetradekanoyl-2,3,4,5-tetradeoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosová kyselina (Sloučenina č. 34-41)



5

5(i) 5-Acetamido-4-amino-9-O-tetradekanoyl-2,3,4,5-tetradeoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosová kyselina

55 mg (1,01 mmol) 5-acetamido-4-amino-7-O-tetradekanoyl-8,9-O-izopropyliden-2,3,4,5-tetradeoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosové kyseliny [připravena jak je popsáno v Příkladu 4(iii)] se rozpustí ve směsi 2 ml kyseliny trifluoroctové a 4 ml methylenchloridu při teplotě místnosti a směs se míchá při teplotě místnosti další 3 dny. Ke konci této doby se odstraní rozpouštědlo destilací za sníženého tlaku a získá se zbytek. Zbytek se zpracuje azeotropickou destilací s benzenem a potom se odpaří ve vakuu dosucha. Vzniklý zbytek se zpracuje sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi izopropanolu, ethylacetátu a vody v objemovém poměru 2 : 5 : 1 jako eluentu a získá se 51 mg (výtěžek 100 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá pevná látka.

20

R_f = 0,49 (5 : 1 : 1 = izopropanol : ethylacetát : methanol).

Hmotové spektrum (FAB) m/e 501 (M⁺+H).

[α]_D²⁵ = +3,56° (c = 0,09, CH₃OH).

25

Infračervené absorpční spektrum ν_{max} (cm⁻¹): 1734, 1628.

¹H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CD₃OD, 270 MHz) δ (ppm):

5,68 (1H, dublet, J = 1,9 Hz);
4,01 – 4,38 (3H, multiplet);
3,84 – 4,00 (4H, multiplet);
3,71 (1H, dublet, J = 7,7 Hz);
2,30 – 2,42 (2H, multiplet);
2,06 (3H, singlet);
1,53 – 1,71 (2H, multiplet);
1,26 – 1,40 (20H, multiplet);
0,87 – 0,93 (3H, multiplet).

5(ii) 5-Acetamido-4-kyanamido-9-O-tetradekanoyl-2,3,4,5-tetradeoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosová kyselina

90 mg (0,18 mmol) 5-acetamido-4-amino-9-O-tetradekanoyl-2,3,4,5-tetradeoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosové kyseliny [připravena jak je popsáno ve stupni (i) shora] se rozpustí v 10 ml methanolu a za míchání a při teplotě místnosti se přidá 44 mg (0,54 mmol) octanu sodného a 19 mg (0,18 mmol) bromkyanu. Reakční směs se potom míchá při teplotě místnosti 10 hodin a rozpouštědlo se odstraní destilací za sníženého tlaku. Vzniklý zbytek se zpracuje sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi izopropanolu, ethylacetátu a vody v objemovém poměru 2 : 5 : 1 jako eluentu a získá se 75 mg (výtěžek 79 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá pevná látka.

$R_f = 0,52$ (2 : 5 : 1 = izopropanol : ethylacetát : methanol).

Hmotové spektrum (FAB) m/e 526 ($M^+ + H$).

$[\alpha]_D^{25} = +56,7^\circ$ ($c = 0,060$, CH_3OH).

1H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CD_3OD , 270 MHz) δ (ppm):

5,70 (1H, dublet, $J = 1,9$ Hz);
4,05 – 4,32 (3H, multiplet);
3,78 – 4,02 (4H, multiplet);
2,32 – 2,38 (2H, multiplet);
2,06 (3H, singlet);
1,55 – 1,68 (2H, multiplet);
1,26 – 1,40 (20H, multiplet);
0,87 – 0,93 (2H, multiplet).

5(iii) 5-Acetamido-4-(C-aminoxoy-C-iminomethylamino)-9-O-tetradekanoyl-2,3,4,5-tetradeoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosová kyselina

55 mg (0,11 mmol) 5-acetamido-4-kyanamido-9-O-tetradekanoyl-2,3,4,5-tetradeoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosové kyseliny [připravena jak je popsáno ve stupni (ii) shora] se rozpustí ve 4 ml methanolu a ke vzniklému roztoku se přidá za míchání při teplotě místnosti 27 mg (0,39 mmol) hydroxylaminhydrochloridu. Reakční směs se potom míchá při teplotě místnosti další 2 hodiny a potom se odstraní rozpouštědlo destilací za sníženého tlaku. Zbytek se zpracuje sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi izopropanolu, ethylacetátu a vody v objemovém poměru 2 : 5 : 1 jako eluentu a získá se 11 mg (výtěžek 19 %) sloučeniny uvedené v názvu, jako bezbarvá pevná látka.

$R_f = 0,28$ (2 : 5 : 1 = izopropanol : ethylacetát : methanol).

Hmotové spektrum (FAB) m/e 599 ($M^+ + H$).

$[\alpha]_D^{25} = +53,3^\circ$ ($c = 0,015$, CH_3OH).

Infračervené absorpční spektrum ν_{max} (cm^{-1}): 1679.

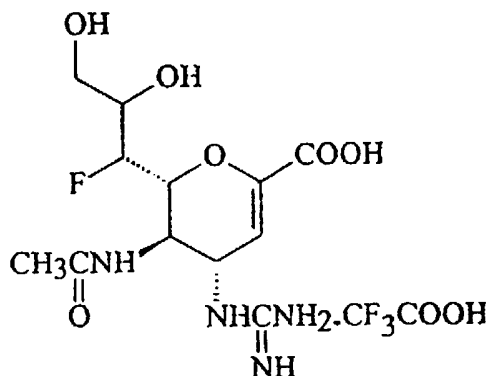
1H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CD_3OD , 270 MHz) δ (ppm):

5,53 (1H, dublet, $J = 1,9$ Hz);
4,30 – 4,43 (2H, multiplet);
4,03 – 4,28 (3H, multiplet);
3,55 – 3,65 (2H, multiplet);

- 2,32 – 2,40 (2H, multiplet);
 2,00 (3H, singlet);
 1,55 – 1,68 (2H, multiplet);
 1,26 – 1,37 (20H, multiplet);
 5 0,85 – 0,93 (3H, multiplet).

Příklad 6

- 10 Sůl trifluoroctové kyseliny 5-acetamido-4-guanidino-2,3,4,5-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosové kyseliny (Sloučenina č. 1-1)



- 6(i) Methyl-5-acetamido-4-azido-8,9-di-O-acetyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-pyranosóat
- 15 300 mg (0,70 mmol) methyl-5-acetamido-4,8,9-tri-O-acetyl-2,6-anhydro-3,5,7-trideoxy-7-fluoro-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosóatu [připraven podle postupu popsáném ve WO 95/32955] se rozpustí v 10 ml bezvodého methylenchloridu a potom se ke vzniklému roztoku přidá 25 mg (0,78 mmol) methanolu. Atmosféra v reakčním systému se nahradí dusíkem
- 20 a potom se přidá do reakčního systému diethyletherová komplexní sůl fluoridu boritého a směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 24 hodin. Ke konci této doby se reakční směs vlije do směsi 50 ml vody, 10 g ledu, 10 g pevného hydrogenuhličitanu sodného a 50 ml ethylacetátu a směs se intenzivně míchá 10 minut. Organická vrstva se oddělí, promyje se nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se přes bezvodý síran sodný a rozpouštědlo se odstraní destilací za sníženého tlaku. Vzniklý zbytek (210 mg) se rozpustí ve 4 ml dimethylformamidu a ke vzniklému roztoku se přidá 400 mg kationtoměničové pryskyřice, Dowex-50x8 (H⁺) (Dowex je ochranná známka) a 100 mg (1,53 mmol) azidu sodného. Směs se potom míchá při teplotě 80 °C po dobu 4 hodin. Ke konci této doby se Dowex-50x8 (H⁺) oddělí filtrací a rozpouštědlo se odstraní destilací za sníženého tlaku. Ke zbytku se přidá k jeho rozpuštění 30 ml ethylacetátu
- 30 a 20 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva se oddělí, promyje se nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se přes bezvodý síran sodný a potom se odstraní rozpouštědlo destilací za sníženého tlaku. Vzniklý zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi methylenchloridu a methanolu v objemovém poměru 50 : 1 jako eluentu a získá se 170 mg (výtěžek 59 %) sloučeniny uvedené v názvu jako
- 35 bezbarvá viskózní látka.

R_f = 0,31 (20 : 1 = methylenchlorid : methanol).

[α]_D²⁵ = +69,4° (c = 0,18, CHCl₃).

40

Hmotové spektrum (FAB) m/e 417 (M⁺+H).

¹H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CD₃OD, 270 MHz) δ (ppm):

- 2,07 (9H, singlet);
 3,58 (1H, dvojitý dublet dubletů, J = 9,0, 9,0 & 9,0 Hz);
 5 3,80 (3H, singlet);
 4,22 (1H, dvojitý dublet dubletů, J = 1,8, 5,2 & 13,0 Hz);
 4,65 – 5,00 (4H, multiplet);
 5,45 (1H, multiplet);
 5,98 (1H, dublet, J = 2,8 Hz);
 10 6,00 (1H, dublet, J = 8,5 Hz).

6(ii) Methyl-5-acetamido-4-(N,N'-bis-*terc*-butoxykarbonylguanidino)-8,9-di-O-acetyl-2,-3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosát

- 15 36 mg (0,08 mmol) methyl-5-acetamido-4-azido-8,9-O-acetyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosátu [připraven jak je popsáno ve stupni (i) shora] se rozpustí ve 3 ml methanolu a ke vzniklému roztoku se přidá 10 mg Lindlarova katalyzátoru. Atmosféra v reakčním systému se nahradí vodíkem a směs se potom míchá 2 hodiny. Katalyzátor se odstraní filtrací a rozpouštědlo se odstraní destilací za sníženého tlaku. Vzniklý zbytek se
 20 rozpustí ve 2 ml dimethylformamidu a ke vzniklému roztoku se přidá 26 mg (0,093 mmol) N,N'-di-*terc*-butoxykarbonylthiomocoviny, 19 mg (0,186 mmol) triethylaminu a 25 mg (0,093 mmol) chloridu rtuťnatého. Směs se pak míchá při teplotě místnosti 1 hodinu. Pevná látka se oddělí filtrací a filtrát se vlije do dvouvrstvé směsi 5 ml ethylacetátu a 3 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva se oddělí, promyje se nasyceným
 25 vodným roztokem chloridu sodného a suší se přes bezvodý síran sodný a potom se odstraní rozpouštědlo destilací za sníženého tlaku. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií za použití směsi ethylacetátu a hexanu v objemovém poměru 2 : 1 jako eluentu a získá se 32 mg (výtěžek 59 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá amorfnní látka.

- 30 R_f = 0,35 (2 : 1 = ethylacetát : hexan).

[α]_D²⁵ = +5,6° (c = 0,16, CHCl₃).

Hmotové spektrum (FAB) m/e 633 (M⁺+H).

35

¹H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CDCl₃, 270 MHz) δ (ppm):

- 1,49 (9H, singlet);
 1,52 (9H, singlet);
 40 1,98 (3H, singlet);
 2,05 (3H, singlet);
 2,07 (3H, singlet);
 3,80 (3H, singlet);
 4,00 – 4,30 (3H, multiplet);
 45 4,75 (1H, dublet dubletů, J = 9,2, 50 Hz);
 4,78 (1H, dublet, J = 18 Hz);
 5,23 (1H, dublet dubletů, J = 9,0, 9,0 Hz);
 5,43 (1H, multiplet);
 5,88 (1H, dublet, J = 2,8 Hz);
 50 6,80 (1H, dublet, J = 8,2 Hz);
 8,60 (1H, dublet, J = 8,5 Hz).

6(iii) Sůl trifluoroctové kyseliny 5-acetamido-4-guanidino-2,3,4,5-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosové kyseliny

- 32 mg (0,05 mmol) methyl-5-acetamido-4-(N,N'-bis-*tert*-butoxykarbonylguanidino)-8,9-di-O-acetyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosóátu [připraven jak je popsáno ve stupni (ii) shora] se rozpustí ve 2 ml methanolu a ke vzniklému roztoku se přidá 0,5 ml 0,1N methanolického roztoku methoxidu sodného. Směs se míchá při teplotě místnosti 1 hodinu. Ke konci této doby se reakční směs neutralizuje 4M roztokem chlorovodíku v dioxanu a rozpouštědlo se odstraní destilací za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v 3 : 1 objemové směsi methylenchlorid-kyselina trifluoroctová a směs se míchá při teplotě místnosti 5 hodin. Ke konci této doby se rozpouštědlo odstraní destilací za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí v 1 ml destilované vody a potom se přidá ke vzniklému roztoku 70 ml 1N vodného roztoku hydroxidu sodného. Směs se míchá při teplotě místnosti 1 hodinu. Ke vzniklé směsi se přidá k neutralizaci Dowex-50x8 (H⁺) (Dowex je ochranná známka) a voda se odstraní destilací. Vzniklý zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi izopropanolu, ethylacetátu a vody v objemovém poměru 5 : 1 : 1 jako eluentu a získá se 16 mg (výtěžek 71 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá pevná látka.

R_f = 0,30 (4 : 1 : 1 = izopropanol : kyselina octová : voda).

[α]_D²⁵ = +28,0° (c = 0,10, H₂O).

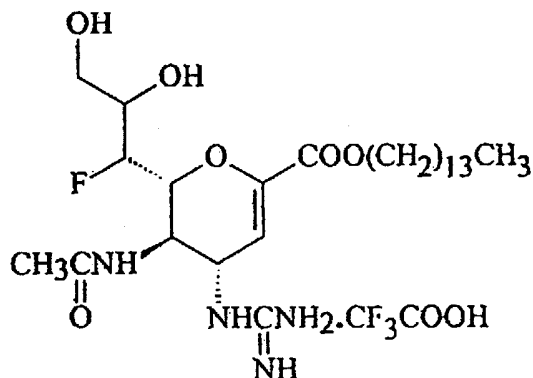
Hmotové spektrum (FAB) m/e 335 (M⁺+H).

¹H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (D₂O, 270 MHz) δ (ppm):

- 2,00 (3H, singlet);
 3,65 (1H, dvojitý dublet dubletů, J = 2,4, 5,5 & 12,0 Hz);
 3,85 (1H, dvojitý dublet dubletů, J = 2,5, 2,5 & 12 Hz);
 4,15 (1H, multiplet);
 4,23 (1H, dublet, J = 9,0 Hz);
 4,30 – 4,60 (3H, multiplet);
 5,63 (1H, singlet).

Příklad 7

Sůl trifluoroctové kyseliny tetradecyl-5-acetamido-4-guanidino-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosátu (Sloučenina č. 1-5)



5

7(i) Methyl-5-acetamido-4-azido-8,9-O-izopropyliden-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosát

300 mg (0,72 mmol) methyl-5-acetamido-4-azido-8,9-di-O-acetyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosátu [připraven jak je popsáno v Příkladu 6(i)] se rozpustí v 5 ml methanolu a ke vzniklému roztoku se přidá 0,2 ml 1M methanolickeho roztoku methoxidu sodného. Směs se potom míchá při teplotě místnosti 1 hodinu. Ke konci této doby se reakční směs neutralizuje 4M roztokem chlorovodíku v dioxanu a potom se rozpouštědlo odstraní destilací za sníženého tlaku. Vzniklý zbytek se rozpustí v 5 ml acetonu a ke vzniklému roztoku se přidá 400 mg (3,85 mmol) 2,2-dimethoxypropanu a 20 mg (0,11 mmol) p-toluensulfonové kyseliny. Směs se potom míchá při teplotě místnosti 3 hodiny. Pevné látky se oddělí filtrací a rozpouštědlo se odstraní z filtrátu destilací za sníženého tlaku. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi methylenchloridu a methanolu v objemovém poměru 50 : 1 jako eluentu a získá se 140 mg (výtěžek 52 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá amorfnní látka.

20

R_f = 0,33 (20 : 1 = methylenchlorid : methanol).

[α]_D²⁵ = +111° (c = 0,13, CHCl₃).

25

Hmotové spektrum (FAB) m/e 373 (M⁺+H).

¹H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CDCl₃, 270 MHz) δ (ppm):

- 30 1,37 (3H, singlet);
1,42 (3H, singlet);
2,05 (3H, singlet);
3,50 (1H, dvojitý dublet dubletů, J = 7,5, 7,5 & 9,5 Hz);
3,80 (3H, singlet);
35 4,13 (1H, dvojitý dublet dubletů, J = 1,2, 6,0 & 9,0 Hz);
4,20 (1H, dvojitý dublet dubletů, J = 1,2, 6,0 & 9,0 Hz);
4,45 (1H, multiplet);
4,70 (1H, dvojitý dublet dubletů, J = 1,5, 5,7 & 47,0 Hz);
4,90 (1H, dublet dubletů, J = 2,8 & 9,5 Hz);
40 4,92 (1H, dvojitý dublet dubletů, J = 1,0, 11,0 & 28,0 Hz);
5,90 (1H, dublet, J = 7,3 Hz);
5,96 (1H, dublet, J = 2,8 Hz).

7(ii) Tetradecyl-5-acetamido-4-azido-8,9-O-izopropyliden-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoát

113 g (0,31 mmol) methyl-5-acetamido-4-azido-8,9-O-izopropyliden-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoátu [připraven jak je popsáno ve stupni (i) shora] se rozpustí ve 4 ml směsi methanolu a vody v objemovém poměru 6 : 1 a ke vzniklému roztoku se přidá 0,33 ml 1M vodného roztoku hydroxidu draselného. Směs se pak míchá při teplotě místnosti 2 hodiny. Ke konci této doby se odstraní rozpouštědlo destilací za sníženého tlaku a zbytek se suší nad bezvodým síranem sodným při teplotě místnosti a za sníženého tlaku po dobu 2 hodin a získá se žlutá pevná látka. Pevná látka se rozpustí v 8 ml acetonitrilu a ke vzniklému roztoku se přidá 80 mg (0,3 mmol) 18-crown-6 a 415 mg (1,5 mmol) tetradecylbromidu. Směs se míchá při teplotě 80 °C 2 hodiny. Ke konci této doby se reakční směs vlije do dvouvrstvého roztoku 15 ml ethylacetátu a 10 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a organická vrstva se oddělí, promyje se nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se přes bezvodý síran sodný a potom se odstraní rozpouštědlo destilací za sníženého tlaku. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi methylenchloridu a methanolu v objemovém poměru 50 : 1 jako eluentu a získá se 110 mg (výtěžek 64 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá viskózní látka.

20 $R_f = 0,47$ (20 : 1 = methylenchlorid : methanol).

$[\alpha]_D^{25} = +52,9^\circ$ ($c = 0,09$, CHCl_3).

Hmotové spektrum (FAB) m/e 555 ($M^+ + H$).

25

^1H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CDCl_3 , 270 MHz) δ (ppm):

0,80 – 0,95 (3H, singlet);
1,20 – 1,50 (24H, multiplet);
30 1,37 (3H, singlet);
1,42 (3H, singlet);
1,60 – 1,80 (2H, multiplet);
2,05 (3H, singlet);
35 4,10 – 4,30 (2H, multiplet);
4,45 (1H, multiplet);
4,72 (1H, dvojitý dublet dubletů, $J = 1,5, 5,3$ & 38,0 Hz);
4,90 (1H, dublet dubletů, $J = 2,4$ & 9,3 Hz);
4,92 (1H, dvojitý dublet dubletů, $J = 1,0, 10,0$ & 28,0 Hz);
5,97 (1H, dublet, $J = 6,5$ Hz);
40 5,95 (1H, dublet, $J = 2,4$ Hz).

7(iii) Tetradecyl-5-acetamido-4-azido-8,9-O-izopropyliden-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoát

45 110 mg (0,20 mmol) tetradecyl-5-acetamido-4-azido-8,9-O-izopropyliden-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoátu [připraven jak je popsáno ve stupni (ii) shora] se rozpustí v 5 ml methanolu a ke vzniklému roztoku se přidá 30 mg Lindlarova katalyzátoru. Atmosféra v reakčním systému se potom nahradí vodíkem. Směs se míchá 2 hodiny. Ke konci této doby se katalyzátor oddělí filtrací a rozpouštědlo se odstraní destilací za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí ve 4 ml dimethylformamidu a ke vzniklému roztoku se přidá 47 mg (0,17 mmol) N,N -di-*tert*-butoxykarbonylthiomocoviny, 35 mg (0,342 mmol) triethylaminu a 47 mg (0,17 mmol) chloridu rtuťnatého. Směs se míchá při teplotě místnosti 1 hodinu. Pevné látky se oddělí filtrací a filtrát se vlije do dvouvrstvého roztoku 15 ml ethylacetátu a 10 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva se oddělí, promyje se nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se přes bezvodý síran sodný a potom se

55

oddělí rozpouštědlo destilací za sníženého tlaku. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu v objemovém poměru 2 : 1 jako eluentu a získá se 98 mg (výťažek 63 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá viskózní látka.

5 $R_f = 0,30$ (20 : 1 = methylenchlorid : methanol).

$[\alpha]_D^{25} = +2,2^\circ$ ($c = 0,14$, CHCl_3).

Hmotové spektrum (FAB) m/e 771 ($M^+ + H$).

10

^1H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CDCl_3 , 270 MHz) δ (ppm):

0,80 – 0,95 (3H, singlet);

1,20 – 1,40 (24H, multiplet);

15 1,36 (3H, singlet);

1,41 (3H, singlet);

1,49 (9H, singlet);

1,50 (9H, singlet);

1,60 – 1,80 (2H, multiplet);

20 2,05 (3H, singlet);

4,10 – 4,70 (6H, multiplet);

5,20 (1H, dvojitý dublet dubletů, $J = 2,4, 7,5 \text{ \& } 7,5 \text{ Hz}$);

5,83 (1H, dublet, $J = 2,4 \text{ Hz}$);

5,65 (1H, dublet, $J = 7,0 \text{ Hz}$);

25 8,60 (1H, dublet, $J = 8,5 \text{ Hz}$).

7(iv) Sůl trifluoroctové kyseliny tetradecyl-5-acetamido-4-guanidino-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoátu

30 80 mg (0,11 mmol) tetradecyl-5-acetamido-4-(N,N'-bis-*terc*-butoxykarbonylguanidino)-8,9-O-izopropyliden-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoátu [připraven jak je popsáno ve stupni (iii) shora] se rozpustí ve směsi methylenchloridu a kyseliny trifluoroctové v objemovém poměru 3 : 1 a směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 4 hodin. Ke konci této doby se odstraní rozpouštědlo destilací za sníženého tlaku a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi izopropanolu, ethylacetátu a vody v objemovém poměru 2 : 8 : 1 jako eluentu a získá se 40 mg (výťažek 56 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá pevná látka.

35

$R_f = 0,35$ (5 : 1 : 1 = *terc*-butanol, kyselina octová, voda).

40

$[\alpha]_D^{25} = +22,4^\circ$ ($c = 0,13$, CH_3OH).

Hmotové spektrum (FAB) m/e 531 ($M^+ + H$).

45

^1H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (D_2O , 270 MHz) δ (ppm):

0,70 – 0,85 (3H, singlet);

1,10 – 1,30 (24H, multiplet);

1,50 – 1,80 (2H, multiplet);

50 2,00 (3H, singlet);

3,60 – 3,80 (2H, multiplet);

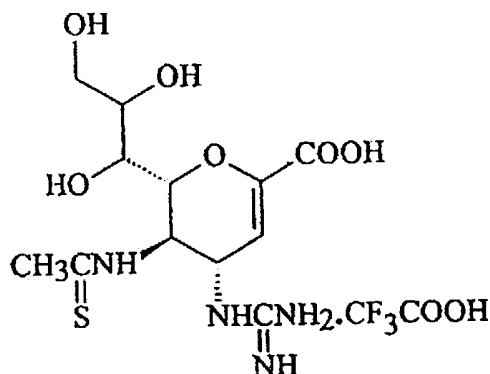
4,10 – 4,30 (3H, multiplet);

4,40 – 4,60 (2H, multiplet);

5,88 (1H, singlet).

Příklad 8

5 Sůl trifluoroctové kyseliny 4-guanidino-5-thioacetamido-2,3,4,5-tetradeoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosové kyseliny (Sloučenina č. 31-1)



8(i) Methyl-5-acetamido-4-(N,N'-bis-*tert*-butoxykarbonylguanidino)-7,8,9-tri-O-acetyl-2,3,4,5-tetradeoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoát

10 2,0 g (4,63 mmol) 5-acetamido-4-amino-7,8,9-tri-O-acetyl-3,4,5-tetradeoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoátu se rozpustí ve 40 ml dimethylformamidu a ke vzniklému roztoku se přidá 1,54 g (5,58 mmol) N,N'-bis-*tert*-butoxykarbonylthiomocoviny, 1,1 g (11,2 mmol) triethylaminu a 1,54 g (5,58 mmol) chloridu rtuťnatého. Směs se potom míchá při teplotě místnosti 2 hodiny. Nerozpustné látky se oddělí filtrací a filtrát se vlije do dvouvrstvého roztoku
15 50 ml ethylacetátu a 25 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného. Organická vrstva se oddělí, promyje se nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se přes bezvodý síran sodný a potom se odstraní rozpouštědlo destilací za sníženého tlaku. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu v objemovém poměru 1 : 1 jako eluentu a získá se 3,0 g (výtěžek 96 %) sloučeniny uvedené v názvu jako
20 bezbarvá amorfnní látka.

R_f = 0,20 (1 : 1 = ethylacetát : hexan).

¹H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CDCl₃, 270 MHz) δ (ppm):

25 1,49 (18H, singlet);
1,88 (3H, singlet);
2,07 (3H, singlet);
2,09 (3H, singlet);
30 2,13 (3H, singlet);
3,80 (3H, singlet);
4,15 (1H, dublet dubletů, J = 8,0 & 13,0 Hz);
4,20 – 4,30 (2H, multiplet);
4,67 (1H, dublet dubletů, J = 3,0 & 13,0 Hz);
35 5,15 (1H, dvojitý dublet dubletů, J = 2,5, 8,5 & 8,5 Hz);
5,30 (1H, multiplet);
5,43 (1H, dublet dubletů, J = 2,5 & 5,3 Hz);
5,90 (1H, dublet, J = 2,5 Hz);
6,20 (1H, dublet, J = 8,2 Hz);
40 8,50 (1H, dublet, J = 8,5 Hz).

8(ii) Methyl-4-(N,N'-bis-*tert*-butoxykarbonylguanidino)-5-thioacetamido-7,8,9-tri-O-acetyl-2,3,4,5-tetradexy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoát

1,95 g (2,89 mmol) methyl-5-acetamido-4-(N,N'-bis-*tert*-butoxykarbonylguanidino)-7,8,9-tri-O-acetyl-2,3,4,5-tetradexy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoátu [připraven jak je popsáno ve stupni (i) shora] se rozpustí ve 40 ml tetrahydrofuranu a ke vzniklému roztoku se přidá 2,15 (5,32 mmol) Lawessonova činidla. Reakční směs se potom míchá při teplotě 60 °C po dobu 2 hodin. Reakční směs se potom vlije do dvouvrstvého roztoku 50 ml ethylacetátu a 30 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva se oddělí, promyje se nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se přes bezvodý síran sodný a potom se odstraní rozpouštědlo destilací za sníženého tlaku. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu v objemovém poměru 2 : 1 jako eluentu a získá se 1,0 g (výtěžek 50 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá amorfnní látka.

R_f = 0,40 (1 : 1 = ethylacetát : hexan).

$[\alpha]_D^{25} = +19,0^\circ$ (c = 0,11, CHCl₃).

Hmotové spektrum (FAB) m/e 689 (M⁺+H).

¹H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CDCl₃, 270 MHz) δ (ppm):

1,46 (9H, singlet);
1,49 (9H, singlet);
1,95 (3H, singlet);
1,97 (3H, singlet);
1,99 (3H, singlet);
2,42 (3H, singlet);
3,80 (3H, singlet);
4,15 (1H, dublet dubletů, J = 8,0 & 13,0 Hz);
4,45 (1H, dublet dubletů, J = 3,0 & 8,5 Hz);
4,70 (1H, dublet dubletů, J = 3,0 & 13,0 Hz);
5,20 – 5,35 (3H, multiplet);
5,40 (1H, dublet dubletů, J = 2,5 & 4,5 Hz);
5,92 (1H, dublet, J = 2,5 Hz);
7,95 (1H, dublet, J = 8,2 Hz);
8,55 (1H, dublet, J = 8,5 Hz).

8(iii) Sůl kyseliny trifluoroctové 4-guanidino-5-thioacetamido-2,3,4,5-tetradexy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosové kyseliny

800 mg (1,16 mmol) methyl-4-(N,N'-bis-*tert*-butoxykarbonylguanidino)-5-thioacetamido-7,8,9-tri-O-acetyl-2,3,4,5-tetradexy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoátu [připraven jak je popsáno ve stupni (ii) shora] se rozpustí v 10 ml methanolu a ke vzniklému roztoku se přidá 1,5 ml 0,1N methanolickeho roztoku methoxidu sodného. Směs se potom míchá při teplotě místnosti po dobu 2 hodin a potom se neutralizuje 4M roztokem chlorovodíku v dioxanu a rozpouštědlo se odstraní destilací za sníženého tlaku. Vzniklý zbytek se rozpustí v 20 ml směsi methylenchloridu a kyseliny trifluoroctové v objemovém poměru 3 : 1 a vzniklý roztok se míchá při teplotě místnosti po dobu 5 hodin. Ke konci této doby se rozpouštědlo odstraní destilací za sníženého tlaku a vzniklý zbytek se rozpustí v 10 ml destilované vody a potom se ke vzniklému roztoku přidají 2,0 ml 1N vodného roztoku hydroxidu sodného. Směs se potom míchá při teplotě místnosti 1 hodinu. Potom se přidá k neutralizaci reakční směsi Dowex-50x8 (H⁺) (Dowex je ochranná známka) a voda se odstraní destilací za sníženého tlaku. Vzniklý zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi izopropanolu, ethylacetátu a vody v objemo-

vém poměru 5 : 1 : 1 jako eluentu a získá se 215 mg (výtěžek 40 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá pevná látka.

$R_f = 0,30$ (4 : 1 : 1 = izopropanol : ethylacetát : voda).

5

$[\alpha]_D^{25} = +41,0^\circ$ ($c = 0,11$, H_2O).

Hmotové spektrum (FAB) m/e 349 ($M^+ + H$).

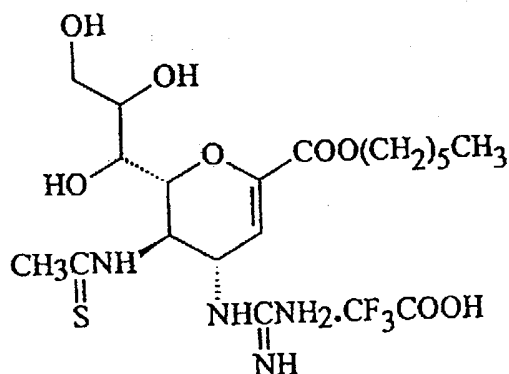
10 1H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (D_2O , 270 MHz) δ (ppm):

2,51 (3H, singlet);
3,55 (1H, dublet, $J = 10,0$ Hz);
3,62 (1H, dublet dubletů, $J = 7,0$ & $14,0$ Hz);
15 3,85 (1H, dublet dubletů, $J = 3,5$ & $14,0$ Hz);
3,92 (1H, multiplet);
4,40 – 4,60 (2H, multiplet);
4,50 (1H, multiplet);
5,63 (1H, dublet, $J = 2,5$ Hz).

20

Příklad 9

25 Sůl kyseliny trifluoroctové hexyl-5-thioacetamido-4-guanidino-2,3,4,5-tetradecoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoátu (Sloučenina č. 31-3)



9(i) Methyl-5-thioacetamido-4-(N,N'-bis-*tert*-butoxykarbonylguanidino)-8,9-O-izopropyliden-2,3,4,5-tetradecoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoát

30 700 mg (1,01 mmol) methyl-4-(N,N'-bis-*tert*-butoxykarbonylguanidino)-5-thioacetamido-7,8,9-tri-O-acetyl-2,3,4,5-tetradecoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoátu [přípraven jak je popsáno v příkladu 8(ii)] se rozpustí v 20 ml methanolu a ke vzniklému roztoku se přidá 0,2 ml 1M methanolickeho roztoku methoxidu sodného. Směs se potom míchá při teplotě místnosti 1 hodinu. Ke konci této doby se reakční směs neutralizuje 4M roztokem chlorovodíku
35 v dioxanu a rozpouštědlo se potom odstraní destilací za sníženého tlaku. Vzniklý zbytek se rozpustí v 30 ml acetonu a ke vzniklému roztoku se přidá 1,0 g (9,71 mmol) 2,2-dimethoxypropanu a 40 mg (0,22 mmol) p-toluensulfonové kyseliny. Směs se míchá při teplotě místnosti 3 hodiny. Potom se k této směsi přidá 100 mg pevného hydrogenuhličitanu sodného a směs se míchá 30 minut. Pevné látky se oddělí filtrací a rozpouštědlo se odstraní z filtrátu destilací za
40 sníženého tlaku. Vzniklý zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi methylenchloridu a methanolu v objemovém poměru 50 : 1 jako eluentu a získá se 450 mg (výtěžek 74 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá amorfnní látka.

R_f = 0,33 (20 : 1 = methylenchlorid : methanol).

[α]_D²⁵ = +14,4° (c = 0,11, CHCl₃).

5

Hmotové spektrum (FAB) m/e 603 (M⁺+H).

¹H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CDCl₃, 270 MHz) δ (ppm):

- 10 1,37 (3H, singlet);
1,41 (3H, singlet);
1,48 (9H, singlet);
1,51 (9H, singlet);
2,55 (3H, singlet);
15 3,50 (1H, dublet dubletů, J = 4,8 & 8,5 Hz);
3,80 (3H, singlet);
4,05 (1H, dublet dubletů, J = 5,0 & 9,0 Hz);
4,13 (1H, dublet dubletů, J = 7,3 & 9,2 Hz);
4,20 (1H, dublet, J = 10,0 Hz);
20 4,40 (1H, multiplet);
4,55 (1H, dvojité dublet dubletů, J = 7,4, 10,0 & 10,0 Hz);
5,30 (1H, dvojité dublet dubletů, J = 2,4, 8,0 & 10,0 Hz);
5,84 (1H, dublet, J = 2,8 Hz);
8,68 (1H, J = 8,0 Hz);
25 9,04 (1H, J = 7,2 Hz).

9(ii) Hexyl-5-thioacetamido-4-(N,N'-bis-*terc*-butoxykarbonylguanidino)-8,9-O-izopropyliden-2,3,4,5-tetradexy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosát

- 30 190 mg (0,31 mmol) methyl-5-thioacetamido-4-(N,N'-bis-*terc*-butoxykarbonylguanidino)-8,9-O-izopropyliden-2,3,4,5-tetradexy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosátu
[připraven jak je popsáno ve stupni (i) shora] se rozpustí ve 12 ml směsi methanolu a vody
v objemovém poměru 6 : 1 a ke vzniklému roztoku se přidá 0,32 ml 1M vodného roztoku
hydroxidu draselného. Směs se míchá při teplotě místnosti 3 hodiny. Ke konci této doby se
35 rozpouštědlo odstraní destilací za sníženého tlaku a zbytek se suší za sníženého tlaku při teplotě
místnosti 2 hodiny a získá se světlá žlutá pevná látka. Tato pevná látka se rozpustí v 8 ml aceto-
nitrilu a ke vzniklému roztoku se přidá 76 mg (0,29 mmol) 18-crown-6 a 236 mg (1,43 mmol)
hexylbromidu. Směs se pak míchá při teplotě 80 °C po dobu 2 hodin a potom se vlije do dvou-
vrstvého roztoku 30 ml ethylacetátu a 20 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu
40 sodného. Organická vrstva se oddělí, promyje se nasyceným vodným roztokem chloridu sodného
a suší se přes bezvodý síran sodný a potom se odstraní rozpouštědlo destilací za sníženého tlaku.
Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu
v objemovém poměru 3 : 1 jako eluentu a získá se 73 mg (výtěžek 35 %) sloučeniny uvedené
v názvu jako bezbarvá amorfnní pevná látka.

45

R_f = 0,57 (20 : 1 = methylenchlorid : methanol).

[α]_D²⁵ = +19,2° (c = 0,12, CHCl₃).

- 50 Hmotové spektrum (FAB) m/e 673 (M⁺+H).

^1H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CDCl_3 , 270 MHz) δ (ppm):

- 0,85 – 0,95 (3H, singlet);
 1,20 – 1,50 (8H, multiplet);
 5 1,36 (3H, singlet);
 1,41 (3H, singlet);
 1,48 (9H, singlet);
 1,51 (9H, singlet);
 1,60 – 1,80 (2H, multiplet);
 10 2,56 (3H, singlet);
 3,52 (1H, dublet dubletů, $J = 4,8$ & $8,5$ Hz);
 4,00 – 4,30 (3H, multiplet);
 4,40 (1H, multiplet);
 4,55 (1H, dvojitý dublet dubletů, $J = 7,4$, $10,0$ & $10,0$ Hz);
 15 5,30 (1H, dvojitý dublet dubletů, $J = 2,2$, $8,0$ & $10,0$ Hz);
 5,82 (1H, dublet, $J = 2,2$ Hz);
 8,68 (1H, $J = 8,0$ Hz);
 9,02 (1H, $J = 7,2$ Hz).

- 20 9(iii) Sůl kyseliny trifluorooctové hexyl-5-thioacetamido-4-guanidino-2,3,4,5-tetradeoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoátu

- 100 mg (0,15 mmol) hexyl-5-thioacetamido-4-(N,N'-bis-*terc*-butoxykarbonylguanidino)-8,9-O-izopropyliden-2,3,4,5-tetradeoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoátu [připraven
 25 jak je popsáno ve stupni (ii) shora] se rozpustí ve 12 ml směsi methylenchloridu a kyseliny trifluorooctové v objemovém poměru 3 : 1 a směs se míchá při teplotě místnosti 4 hodiny. Ke konci této doby se odstraní rozpouštědlo destilací za sníženého tlaku a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií za použití směsi *terc*-butanolu, ethylenacetátu a vody v objemovém poměru 15 : 1 : 1 jako eluátu a získá se 65 mg (výtěžek 79 %) sloučeniny uvedené v názvu jako
 30 bezbarvá pevná látka.

$R_f = 0,75$ (5 : 1 : 1 = *terc*-butanol : kyselina octová : voda).

$[\alpha]_D^{25} = -1,9^\circ$ ($c = 0,11$, CH_3OH).

- 35 Hmotové spektrum (FAB) m/e 633 ($M^+ + H$).

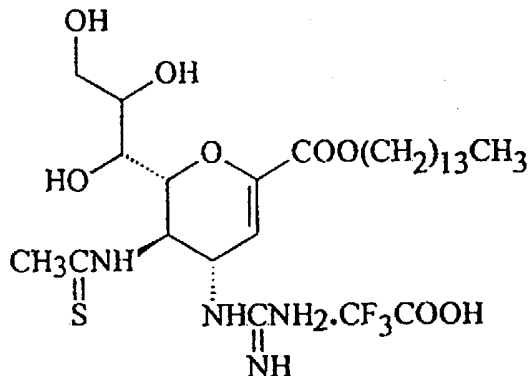
^1H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (D_2O , 270 MHz) δ (ppm):

- 40 0,70 – 0,85 (3H, singlet);
 1,10 – 1,40 (8H, multiplet);
 1,60 – 1,70 (2H, multiplet);
 2,50 (3H, singlet);
 3,51 (1H, dublet, $J = 8,5$ Hz);
 45 3,80 (1H, dublet, $J = 10,0$ Hz);
 4,20 (2H, multiplet);
 4,40 – 4,70 (2H, multiplet);
 5,10 (1H, multiplet);
 5,98 (1H, široký singlet).

50

Příklad 10

Sůl kyseliny trifluoroctové tetradecyl-5-thioacetamido-4-guanidino-2,3,4,5-tetradeoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoátu (Sloučenina č. 31-5)



5

10(i) Tetradecyl-5-thioacetamido-4-(N,N'-bis-*tert*-butoxykarbonylguanidino)-8,9-O-izopropyliden-2,3,4,5-tetradeoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoát

234 mg (0,39 mmol) methyl-5-thioacetamido-4-(N,N'-bis-*tert*-butoxykarbonylguanidino)-8,9-O-izopropyliden-2,3,4,5-tetradeoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoátu (připraven jak je popsáno v Příkladu 9(i)) se rozpustí v 12 ml směsi methanolu a vody v objemovém poměru 6 : 1 a ke vzniklému roztoku se přidá 0,43 ml 1M vodného roztoku hydroxidu draselného. Směs se potom míchá při teplotě místnosti 3 hodiny. Ke konci této doby se odstraní rozpouštědlo destilací za sníženého tlaku a zbytek se suší za sníženého tlaku při teplotě místnosti 2 hodiny a získá se světlá žlutá pevná látka. Tato pevná látka se rozpustí v 8 ml acetonitrilu a ke vzniklému roztoku se přidá 103 mg (0,39 mmol) 18-crown-6 a 593 mg (1,94 mmol) tetradecylbromidu. Směs se potom míchá při teplotě 80 °C po dobu 2 hodin. Ke konci této doby se reakční směs vlije do dvouvrstvého roztoku 30 ml ethylacetátu a 20 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva se oddělí, promyje se nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se přes bezvodý síran sodný a potom se odstraní rozpouštědlo destilací za sníženého tlaku. Vzniklý zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu v objemovém poměru 3 : 1 jako eluentu a získá se 100 mg (výtěžek 33 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá amorfnní pevná látka.

25 $R_f = 0,45$ (2 : 1 = hexan : ethylacetát).

$[\alpha]_D^{25} = +18,2^\circ$ ($c = 0,11$, CHCl_3).

Hmotové spektrum (FAB) m/e 785 ($M^+ + H$).

30

^1H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CDCl_3 , 270 MHz) δ (ppm):

0,85 – 0,95 (3H, singlet);
1,20 – 1,50 (24H, multiplet);
1,36 (3H, singlet);
1,40 (3H, singlet);
1,48 (9H, singlet);
1,51 (9H, singlet);
1,60 – 1,80 (2H, multiplet);
2,54 (3H, singlet);
3,51 (1H, dublet dubletů, $J = 4,8$ & $8,5$ Hz);
4,00 – 4,30 (3H, multiplet);

4,40 (1H, multiplet);
 4,55 (1H, dvojité dublet dubletů, $J = 7,4, 10,0 \text{ \& } 10,0 \text{ Hz}$);
 5,30 (1H, dvojité dublet dubletů, $J = 2,2, 8,0 \text{ \& } 10,0 \text{ Hz}$);
 5,82 (1H, dublet, $J = 2,2 \text{ Hz}$);
 8,66 (1H, $J = 8,0 \text{ Hz}$);
 9,00 (1H, $J = 7,2 \text{ Hz}$).

10(ii) Sůl kyseliny trifluoroctové tetradecyl-5-thioacetamido-4-guanidino-2,3,4,5-tetradeoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoátu

90 mg (0,11 mmol) tetradecyl-5-thioacetamido-4-(N,N'-bis-*terc*-butoxykarbonylguanidino)-8,9-O-izopropyliden-2,3,4,5-tetradeoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoátu {připraven jak je popsáno ve stupni (i) shora} se rozpustí ve 12 ml směsi methylenchloridu a kyseliny trifluoroctové v objemovém poměru 3 : 1 a směs se míchá při teplotě místnosti 4 hodiny. Ke konci této doby se rozpouštědlo odstraní destilací za sníženého tlaku a vzniklý zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi *terc*-butanolu, ethylacetátu a vody v objemovém poměru 5 : 1 : 1 jako eluentu a získá se 40 mg (výtěžek 47 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá pevná látka.

R_f = 0,80 (5 : 1 : 1 = *terc*-butanol : kyselina octová : voda).

$[\alpha]_D^{25} = -1,4^\circ$ ($c = 0,15$, CH₃OH).

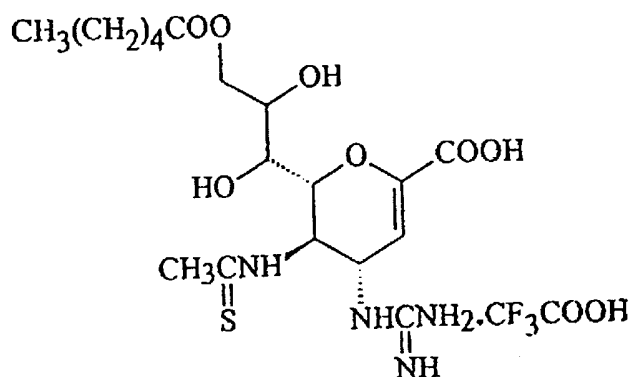
Hmotové spektrum (FAB) m/e 545 (M⁺+H).

¹H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (D₂O, 270 MHz) δ (ppm):

0,70 – 0,85 (3H, singlet);
 1,01 – 1,40 (24H, multiplet);
 1,60 – 1,70 (2H, multiplet);
 2,50 (3H, singlet);
 3,60 – 3,90 (3H, multiplet);
 4,15 (2H, multiplet);
 4,40 – 4,70 (2H, multiplet);
 5,10 (1H, multiplet);
 5,90 (1H, široký singlet).

Příklad 11

Sůl kyseliny trifluoroctové 4-guanidino-9-O-hexanoyl-5-thioacetamido-2,3,4,5-tetradeoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosové kyseliny (Sloučenina č. 31–36)



11(i) Methyl-5-thioacetamido-4-(N,N'-bis-*terc*-butoxykarbonylguanidino)-7-O-hexanoyl-8,9-O-izopropyliden-2,3,4,5-tetradeoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoát

500 mg (0,83 mmol) methyl-5-thioacetamido-4-(N,N'-bis-*terc*-butoxykarbonylguanidino)-8,9-O-izopropyliden-2,3,4,5-tetradeoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoátu [připraven jak je popsáno v Příkladu 9(i)] se rozpustí v 15 ml methylenchloridu a ke vzniklému roztoku se přidá 110 mg (0,91 mmol) dimethylaminopyridinu a 122 mg (0,91 mmol) hexanoylchloridu. Směs se míchá při teplotě místnosti 30 minut. Potom se přidá ke vzniklé směsi 92 mg (0,91 mmol) triethylaminu a směs se míchá 15 hodin. Ke konci této doby se reakční směs vlije do dvouvrstvého roztoku 30 ml ethylacetátu a 15 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva se oddělí, promyje se nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se přes bezvodý síran sodný a potom se odstraní destilací za sníženého tlaku rozpouštědlo. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií za použití směsi methylenchloridu a methanolu v objemovém poměru 50 : 1 jako eluentu a získá se 432 mg (výtěžek 74 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá amorfni pevná látka.

$R_f = 0,30$ (2 : 1 = methylenchlorid : methanol).

$[\alpha]_D^{25} = -18,0^\circ$ ($c = 0,10$, CHCl_3).

Hmotové spektrum (FAB) m/e 701 ($M^+ + H$).

^1H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CDCl_3 , 270 MHz) δ (ppm):

0,85 – 0,95 (3H, singlet);
1,20 – 1,70 (6H, multiplet);
1,35 (3H, singlet);
1,38 (3H, singlet);
1,47 (9H, singlet);
1,48 (9H, singlet);
2,20 – 2,50 (2H, multiplet);
2,42 (3H, singlet);
3,80 (3H, singlet);
3,92 (1H, dublet dubletů, $J = 6,6$ & $8,5$ Hz);
4,10 (1H, dublet dubletů, $J = 6,2$ & $8,5$ Hz);
4,35 – 4,45 (2H, multiplet);
5,15 – 5,35 (2H, multiplet);
5,90 (1H, dublet, $J = 2,0$ Hz);
7,55 (1H, $J = 10,0$ Hz);
8,55 (1H, $J = 9,5$ Hz).

11(ii) 4-(N,N'-Bis-*terc*-butoxykarbonylguanidino)-7-O-hexanoyl-8,9-O-izopropyliden-5-thioacetamido-2,3,4,5-tetradeoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosová kyselina

89 mg (0,13 mmol) methyl-5-thioacetamido-4-(N,N'-bis-*terc*-butoxykarbonylguanidino)-7-O-hexanoyl-8,9-O-izopropyliden-2,3,4,5-tetradeoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoátu [připraven jak je popsáno ve stupni (i) shora] se rozpustí ve 3 ml směsi methanolu a vody v objemovém poměru 6 : 1 a ke vzniklé směsi se přidá 5,5 mg (0,13 mmol) 1 hydrátu hydroxidu litného. Směs se potom míchá při teplotě místnosti po dobu 3 hodin. Ke konci této doby se reakční směs neutralizuje 4N roztokem chlorovodíku v dioxanu a rozpouštědlo se odstraní destilací za sníženého tlaku. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi izopropanolu, ethylacetátu a vody v objemovém poměru 2 : 5 : 1 jako eluentu a získá se 48 mg (výtěžek 64 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá pevná látka.

Rf = 0,67 (2 : 5 : 1 = izopropanol : ethylacetát : voda).

$[\alpha]_D^{25} = -25,0^\circ$ (c = 0,10, CHCl₃).

5 Hmotové spektrum (FAB) m/e 687 (M⁺+H).

¹H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CD₃OD, 270 MHz) δ (ppm):

0,85 – 0,95 (3H, singlet);
 10 1,20 – 1,70 (6H, multiplet);
 1,32 (3H, singlet);
 1,35 (3H, singlet);
 1,45 (9H, singlet);
 1,51 (9H, singlet);
 15 2,20 – 2,50 (2H, multiplet);
 2,35 (3H, singlet);
 3,40 (1H, multiplet);
 4,20 (1H, dublet dubletů, J = 6,2 & 8,5 Hz);
 4,40 (1H, dublet dubletů, J = 1,5 & 10,0 Hz);
 20 4,55 (1H, multiplet);
 5,00 (1H, dublet dubletů, J = 10,0 & 10,0 Hz);
 5,10 (1H, dublet dubletů, J = 2,1 & 10,0 Hz);
 5,30 (1H, dublet dubletů, J = 2,0 & 5,5 Hz);
 5,73 (1H, dublet, J = 2,1 Hz).

25 11(iii) Sůl kyseliny trifluoroctové 4-guanidino-9-O-hexanoyl-5-thioacetamido-2,3,4,5-tetradeoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosové kyseliny

100 mg (0,15 mmol) 4-(N,N'-bis-*terc*-butoxykarbonylguanidino)-7-O-hexanoyl-8,9-O-izo-
 30 propylden-5-thioacetamido-2,3,4,5-tetradeoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosové
 kyseliny [připravena jak je popsáno ve stupni (ii) shora] se rozpustí ve 12 ml směsi methylen-
 chloridu, kyseliny trifluoroctové a thiofenolu v objemovém poměru 2 : 6 : 1 a vzniklá směs se
 míchá při teplotě místnosti 8 hodin. Ke konci této doby se rozpouštědlo odstraní destilací za
 35 sníženého tlaku a vzniklá směs se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi
 izopropanolu, ethylacetátu a vody v objemovém poměru 2 : 5 : 1 jako eluentu a získá se 54 mg
 (výtěžek 53 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá pevná látka.

Rf = 0,55 (5 : 1 : 1 = *terc*-butanol : kyselina octová : voda).

40 $[\alpha]_D^{25} = +2,3^\circ$ (c = 0,10, CH₃OH).

Hmotové spektrum (FAB) m/e 447 (M⁺+H).

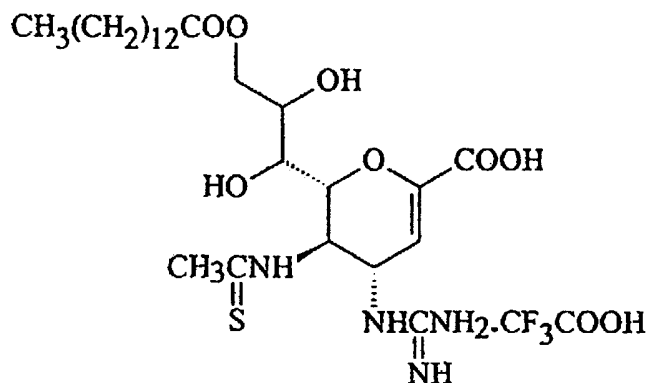
¹H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (D₂O, 270 MHz) δ (ppm):

45 0,70 – 0,85 (3H, singlet);
 1,20 – 1,70 (6H, multiplet);
 2,30 – 2,50 (2H, multiplet);
 2,52 (3H, singlet);
 50 3,51 (1H, dublet, J = 8,5 Hz);
 4,15 (1H, multiplet);
 4,23 (1H, dublet dubletů, J = 5,5 & 12,0 Hz);
 4,35 (1H, dublet dubletů, J = 2,5 & 12,0 Hz);
 4,40 – 4,60 (2H, multiplet);

5,10 (1H, multiplet);
5,63 (1H, dublet, $J = 2,4$ Hz).

5 Příklad 12

Sůl trifluoroctové kyseliny 4-guanidino-9-O-tetradekanoyl-5-thioacetamido-2,3,4,5-tetradeoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosové kyseliny (Sloučenina č. 31-41)



- 10 12(i) Methyl-4-(N,N'-bis-*tert*-butoxykarbonylguanidino)-7-O-tetradekanoyl-8,9-O-izopropyliden-5-thioacetamido-2,3,4,5-tetradeoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoát

440 mg (0,73 mmol) methyl-5-thioacetamido-4-(N,N'-bis-*tert*-butoxykarbonylguanidino)-8,9-O-izopropyliden-2,3,4,5-tetradeoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoátu [připraven jak je popsáno v Příkladu 9(i)] se rozpustí v 15 ml methylenchloridu a ke vzniklému roztoku se přidá 132 mg (1,08 mmol) dimethylaminopyridinu a 247 mg (1,0 mmol) tetradekanoylchloridu. Směs se potom míchá při teplotě místnosti 30 minut a potom se přidá 109 mg (1,08 mmol) triethylaminu a směs se míchá 15 hodin. Reakční směs se potom vlije do dvouvrstvého roztoku 30 ml ethylacetátu a 15 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva se oddělí, promyje se nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se přes bezvodý síran sodný a rozpouštědlo se odstraní destilací za sníženého tlaku. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií za použití směsi methylenchloridu a methanolu v objemovém poměru 50 : 1 jako eluentu a získá se 350 mg (výtěžek 59 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá amorfni pevná látka.

25 $R_f = 0,35$ (1 : 1 = ethylacetát : hexan).

$[\alpha]_D^{25} = -17,6^\circ$ ($c = 0,15$, CHCl_3).

30 Hmotové spektrum (FAB) m/e 813 ($M^+ + H$).

^1H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CDCl_3 , 270 MHz) δ (ppm):

0,85 – 0,95 (3H, singlet);
35 1,20 – 1,70 (22H, multiplet);
1,35 (3H, singlet);
1,38 (3H, singlet);
1,47 (9H, singlet);
1,49 (9H, singlet);
40 2,20 – 2,50 (2H, multiplet);
2,42 (3H, singlet);
3,80 (3H, singlet);

3,92 (1H, dublet dubletů, $J = 6,6$ & $8,5$ Hz);
 4,10 (1H, dublet dubletů, $J = 6,2$ & $8,5$ Hz);
 4,35 – 4,45 (2H, multiplet);
 5,15 – 5,35 (2H, multiplet);
 5,90 (1H, dublet, $J = 2,0$ Hz);
 7,55 (1H, $J = 10,0$ Hz);
 8,55 (1H, $J = 9,5$ Hz).

12(ii) 4-(N,N'-Bis-*terc*-butoxykarbonylguanidino)-7-O-tetradekanoyl-8,9-O-izopropyliden-5-thioacetamido-2,3,4,5-tetradexy-D-galakto-non-2-enopyranosová kyselina

320 mg (0,39 mmol) methyl-4-(N,N'-bis-*terc*-butoxykarbonylguanidino)-7-O-tetradekanoyl-8,9-O-izopropyliden-5-thioacetamido-2,3,4,5-tetradexy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosátu [připraven jak je popsáno ve stupni (i) shora] se rozpustí v 7 ml směsi methanolu a vody v objemovém poměru 6 : 1 a ke vzniklému roztoku se přidá 18 mg (0,41 mmol) 1 hydrátu hydroxidu litného. Směs se potom míchá při teplotě místnosti 3 hodiny. Ke konci této doby se reakční směs neutralizuje 4N roztokem chlorovodíku v dioxanu a rozpouštědlo se odstraní destilací za sníženého tlaku. Vzniklý zbytek se čistí sloupcovou chromatografií za použití směsi methylenchloridu a methanolu v objemovém poměru 5 : 1 jako eluentu a získá se 240 mg (výtěžek 77 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá pevná látka.

$R_f = 0,30$ (10 : 1 = methylenchlorid : methanol).

$[\alpha]_D^{25} = -25,0^\circ$ ($c = 0,12$, CHCl_3).

Hmotové spektrum (FAB) m/e 799 ($M^+ + H$).

^1H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CD_3OD , 270 MHz) δ (ppm):

0,85 – 0,95 (3H, singlet);
 1,20 – 1,70 (22H, multiplet);
 1,32 (3H, singlet);
 1,35 (3H, singlet);
 1,45 (9H, singlet);
 1,50 (9H, singlet);
 2,20 – 2,50 (2H, multiplet);
 2,35 (3H, singlet);
 3,95 (1H, dublet dubletů, $J = 6,2$ & $8,5$ Hz);
 4,20 (1H, dublet dubletů, $J = 6,2$ & $8,5$ Hz);
 4,40 (1H, dublet dubletů, $J = 1,5$ & $10,0$ Hz);
 4,55 (1H, multiplet);
 5,00 (1H, dublet dubletů, $J = 10,0$ & $10,0$ Hz);
 5,10 (1H, dublet dubletů, $J = 2,1$ & $10,0$ Hz);
 5,30 (1H, dublet dubletů, $J = 2,0$ & $5,5$ Hz);
 5,73 (1H, dublet, $J = 2,1$ Hz).

12(iii) Sůl kyseliny trifluoroctové 4-guanidino-9-O-tetradekanoyl-5-thioacetamido-2,3,4,5-tetradexy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosové kyseliny

220 mg (0,27 mmol) 4-(N,N'-bis-*terc*-butoxykarbonylguanidino)-7-O-tetradekanoyl-8,9-O-izopropyliden-5-thioacetamido-2,3,4,5-tetradexy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosové kyseliny [připravena jak je popsáno ve stupni (ii) shora] se rozpustí ve 12 ml směsi methylenchloridu, kyseliny trifluoroctové a thiofenolu v objemovém poměru 2 : 6 : 1 a směs se míchá při teplotě místnosti 8 hodin. Ke konci této doby se rozpouštědlo odstraní destilací za sníženého

tlaku a vzniklý zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi izopropanolu, ethylacetátu a vody v objemovém poměru 2 : 5 : 1 a získá se 120 mg (výtěžek 56 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá pevná látka.

5 $R_f = 0,60$ (5 : 1 : 1 = *terc*-butanol : kyselina octová : voda).

$[\alpha]_D^{25} = +2,2^\circ$ ($c = 0,10$, CH_3OH).

Hmotové spektrum (FAB) m/e 599 ($M^+ + H$).

10

^1H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (D_2O , 270 MHz) δ (ppm):

0,70 – 0,85 (3H, singlet);

1,20 – 1,70 (22H, multiplet);

15 2,30 – 2,50 (2H, multiplet);

2,54 (3H, singlet);

3,61 (1H, dublet, $J = 8,5$ Hz);

4,15 (1H, multiplet);

4,20 (1H, dublet dubletů, $J = 5,5$ & $12,0$ Hz);

20 4,30 (1H, dublet dubletů, $J = 2,5$ & $12,0$ Hz);

4,40 – 4,60 (2H, multiplet);

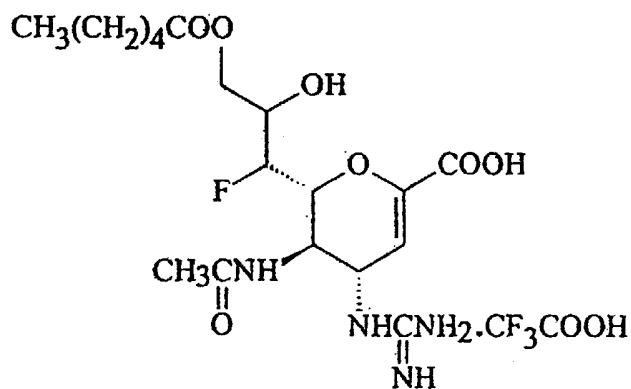
5,10 (1H, multiplet);

5,60 (1H, široký singlet).

25

Příklad 13

Sůl kyseliny trifluoroctové 5-acetamido-4-guanidino-9-O-hexanoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosové kyseliny (Sloučenina č. 1-36)



30

13(i) Difenylmethyl-5-acetamido-4-(N,N' -bis-*terc*-butoxykarbonylguanidino)-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosát

100 mg (0,24 mmol) methyl-5-acetamido-4-(N,N' -bis-*terc*-butoxykarbonylguanidino)-8,9-di-O-acetyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosátu [připraven jak je popsáno v Příkladu 6(ii)] se rozpustí ve 3 ml methanolu a ke vzniklému roztoku se přidá 0,5 ml 0,1N methanolickeho roztoku methoxidu sodného. Směs se potom míchá při teplotě místnosti 1 hodinu a reakční směs se neutralizuje 4M roztokem chlorovodíku v dioxanu a rozpouštědlo se odstraní destilací za sníženého tlaku. Vzniklý zbytek se rozpustí v 1 ml destilované vody a ke vzniklému roztoku se přidá 280 ml 1N vodného roztoku hydroxidu sodného. Směs se potom míchá při teplotě místnosti 1 hodinu a potom se reakční směs neutralizuje 4M roztokem chlorovodíku v dioxanu a potom se voda odstraní destilací. Vzniklý zbytek se rozpustí ve 3 ml

40

směsi methanolu a vody v objemovém poměru 6 : 1 a ke vzniklému roztoku se přidá 100 ml (0,52 mmol) difenyldiazomethanu a 8 mg (0,06 mmol) komplexu fluorid boritý–diethylether. Směs se potom míchá při teplotě místnosti 2 hodiny. Ke konci této doby se k reakční směsi přidá kyselina octová a rozpouštědlo se odstraní destilací za sníženého tlaku. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi methylenchloridu a methanolu v objemovém poměru 20 : 1 jako eluentu a získá se 82 mg (výtěžek 50 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá amorfnní látka.

$R_f = 0,45$ (20 : 1 = methylenchlorid : methanol).

$[\alpha]_D^{25} = -12,2^\circ$ ($c = 0,1$, CHCl_3).

Hmotové spektrum (FAB) m/e 701 ($M^+ + H$).

^1H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CDCl_3 , 270 MHz) δ (ppm):

1,50 (9H, singlet);
1,51 (9H, singlet);
1,95 (3H, singlet);
3,25 (2H, multiplet);
3,90 (2H, multiplet);
4,20 – 4,70 (3H, multiplet);
5,25 (1H, multiplet);
5,95 (1H, dublet, $J = 2,5$ Hz);
6,93 (1H, singlet);
7,10 (1H, dublet, $J = 8,5$ Hz);
7,20 – 7,40 (10H, multiplet);
8,60 (1H, dublet, $J = 8,5$ Hz).

13(ii) Difenylnmethyl–5–acetamido–4–(N,N'–bis–*terc*–butoxykarbonylguanidino)–9–O–hexanoyl–2,3,4,5,7–pentadeoxy–7–fluor–D–glycero–D–galakto–non–2–enopyranosoát

50 mg (0,072 mmol) difenylnmethyl–5–acetamido–4–(N,N'–bis–*terc*–butoxykarbonylguanidino)–2,3,4,5,7–pentadeoxy–7–fluor–D–glycero–D–galakto–non–2–enopyranosoátu [připraven jak je popsáno ve stupni (i) shora] se rozpustí ve 2 ml methylenchloridu a ke vzniklému roztoku se za chlazení ledem přidá 11 mg (0,11 mmol) triethylaminu a 11 mg (0,086 mmol) hexanoylchloridu. Směs se potom míchá při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny. Ke konci této doby se reakční směs vlije do dvouvrstvého roztoku 5 ml ethylacetátu a 3 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a organická vrstva se oddělí a promyje se nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Potom se suší přes bezvodý síran sodný a rozpouštědlo se odstraní destilací za sníženého tlaku. Vzniklý zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi methylenchloridu a methanolu v objemovém poměru 50 : 1 jako eluentu a získá se 47 mg (výtěžek 83 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá amorfnní látka.

$R_f = 0,6$ (20 : 1 = methylenchlorid : methanol).

$[\alpha]_D^{25} = -4,0^\circ$ ($c = 0,1$, CHCl_3).

Hmotové spektrum (FAB) m/e 786 ($M^+ + H$).

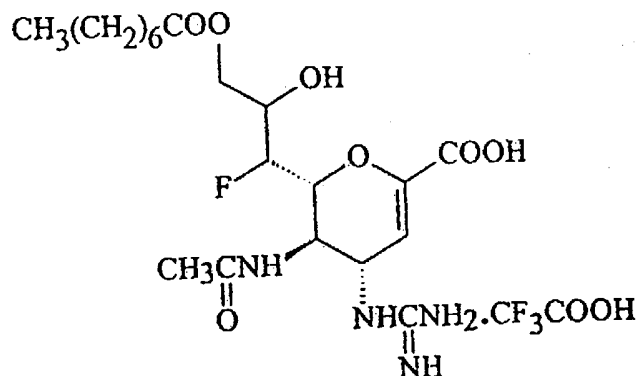
^1H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CDCl_3 , 270 MHz) δ (ppm):

0,90 (3H, multiplet);
1,20 – 1,40 (6H, multiplet);

- 1,49 (9H, singlet);
 1,50 (9H, singlet);
 1,97 (3H, singlet);
 2,35 (2H, triplet, $J = 7,5$ Hz);
 2,95 (1H, dublet, $J = 5,0$ Hz);
 4,20 – 4,60 (6H, multiplet);
 5,25 (1H, multiplet);
 5,97 (1H, dublet, $J = 2,6$ Hz);
 6,65 (1H, dublet, $J = 8,5$ Hz);
 6,93 (1H, singlet);
 7,20 – 7,40 (10H, multiplet);
 8,60 (1H, dublet, $J = 8,5$ Hz).
- 13(iii) Sůl kyseliny trifluoroctové 5-acetamido-4-guanidino-9-O-hexanoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosové kyseliny
- 40 mg (0,05 mmol) difenylmethyl-5-acetamido-4-(N,N'-bis-*tert*-butoxykarbonylguanidino)-9-O-hexanoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosótu [připraven jak je popsáno ve stupni (ii) shora] se rozpustí ve 3 ml směsi methylenchloridu a kyseliny trifluoroctové v objemovém poměru 3 : 1 a směs se míhá při teplotě místnosti 5 hodin. Ke konci této doby se rozpouštědlo odstraní destilací za sníženého tlaku a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi izopropanolu, ethylacetátu a vody v objemovém poměru 2 : 5 : 1 a získá se 18 mg (výtěžek 65 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá pevná látka.
- $R_f = 0,3$ (2 : 5 : 1 = izopropanol : ethylacetát : voda)
- $[\alpha]_D^{25} = +60,0^\circ$ ($c = 0,1$, CH_3OH).
- Hmotové spektrum (FAB) m/e 433 ($M^+ + H$).
- ^1H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CD_3OD , 270 MHz) δ (ppm):
- 0,85 – 0,95 (3H, multiplet);
 1,25 – 1,40 (4H, multiplet);
 1,55 – 1,70 (2H, multiplet);
 2,00 (3H, singlet);
 2,35 (2H, triplet, $J = 4,5$ Hz);
 4,10 – 4,40 (5H, multiplet);
 4,45 – 4,70 (2H, multiplet);
 5,60 (1H, dublet, $J = 2,4$ Hz).

Příklad 14

5 Sůl kyseliny trifluoroctové 5-acetamido-4-guanidino-9-O-oktanoyl-2,3,4,5-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosové kyseliny (Sloučenina číslo 1-38)



14(i) Difenyl-5-acetamido-4-(N,N'-bis-*tert*-butoxykarbonylguanidino)-9-O-oktanoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoát

10 50 mg (0,072 mmol) difenylmethyl-5-acetamido-4-(N,N'-bis-*tert*-butoxykarbonylguanidino)-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoátu [připraven jak je popsáno v Příkladu 13(i)] se rozpustí ve 2 ml methylenchloridu a ke vzniklému roztoku se za chlazení ledem přidá 11 mg (0,11 mmol) triethylaminu a 16 mg (0,086 mmol) oktanoylchloridu. Směs se míchá při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny. Ke konci této doby se reakční směs vlije do
15 dvouvrstvého roztoku 5 ml ethylacetátu a 3 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a organická vrstva se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Potom se suší přes bezvodý síran sodný a rozpouštědlo se odstraní destilací za sníženého tlaku. Vzniklý zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi methylenchloridu a methanolu jako eluentu a získá se 45 mg (výtěžek 77 %) sloučeniny uvedené v názvu jako
20 bezbarvá amorfnní látka.

R_f = 0,5 (20 : 1 = methylenchlorid : methanol).

[α]_D²⁵ = -5,2° (c = 0,2, CHCl₃).

25 Hmotové spektrum (FAB) m/e 814 (M⁺+H).

¹H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CDCl₃, 270 MHz) δ (ppm):

30 1,48 (9H, singlet);
1,50 (9H, singlet);
1,95 (3H, singlet);
3,65 (1H, dublet dubletů, J = 5,0 & 18, Hz);
3,80 (1H, dublet dubletů, J = 1,8 & 18, Hz);
35 4,15 (1H, multiplet);
4,23 (1H, dublet, J = 8,5 Hz);
4,30 – 4,60 (3H, multiplet);
5,95 (1H, dublet, J = 2,3 Hz);

14(ii) Sůl kyseliny trifluoroctové 5-acetamido-4-guanidino-9-O-oktanoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosové kyseliny

- 5 40 mg (0,05 mmol) difenylmethyl-5-acetamido-4-(N,N'-bis-*tert*-butoxykarbonylguanidino)-9-O-oktanoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoátu [připraven jak je popsáno ve stupni (i) shora] se rozpustí ve 3 ml směsi methylenchloridu a kyseliny trifluoroctové v objemovém poměru 3 : 1 a směs se potom míchá při teplotě místnosti 5 hodin. Ke konci této doby se odstraní rozpouštědlo destilací za sníženého tlaku a zbytek se čistí
- 10 sloupcovou chromatografií za použití směsi izopropanolu, ethylacetátu a vody v objemovém poměru 2 : 5 : 1 jako eluentu a získá se 18 mg (výtěžek 64 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá pevná látka.

R_f = 0,3 (2 : 5 : 1 = izopropanol : ethylacetát : voda).

15

[α]_D²⁵ = +56° (c = 0,2, CH₃OH).

Hmotové spektrum (FAB) m/e 461 (M⁺+H).

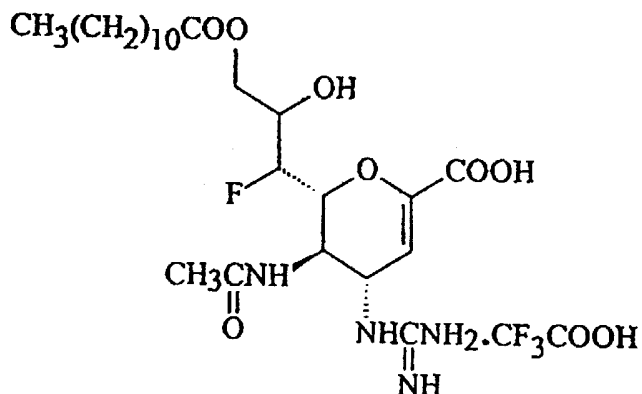
- 20 ¹H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CD₃OD, 270 MHz) δ (ppm):

0,85 – 0,95 (3H, multiplet);
1,25 – 1,40 (8H, multiplet);
1,55 – 1,70 (2H, multiplet);
25 2,00 (3H, singlet);
2,35 (2H, triplet, J = 4,5 Hz);
4,10 – 4,40 (5H, multiplet);
4,45 – 4,70 (2H, multiplet);
5,60 (1H, dublet, J = 2,4).

30

Příklad 15

- 35 Sůl kyseliny trifluoroctové 5-acetamido-4-guanidino-9-O-dodekanoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosové kyseliny (Sloučenina č. 1-40)



15(i) Difenylmethyl-5-acetamido-4-(N,N'-bis-*tert*-butoxykarbonylguanidino)-9-O-dodekanoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoát

- 40 55 mg (0,078 mmol) difenylmethyl-5-acetamido-4-(N,N'-bis-*tert*-butoxykarbonylguanidino)-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoátu [připraven jak je popsáno v Příkladu 13(i)] se rozpustí ve 2 ml methylenchloridu a ke vzniklé směsi se přidá za

chlazení ledem 10 mg (0,10 mmol) triethylaminu a 21 mg (0,094 mmol) dodekanoylchloridu. Směs se pak míchá při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny. Ke konci této doby se reakční směs vlije do dvouvrstvého roztoku 5 ml ethylacetátu a 3 ml nasyceného vodného roztoku hydrogen-
 5 uhličitanu sodného a organická vrstva se oddělí a promyje se nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Potom se suší přes bezvodý síran sodný a rozpouštědlo se odstraní destilací za sníženého tlaku. Vzniklý zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu v objemovém poměru 1 : 1 jako eluentu a získá se 48 mg (výtěžek 69 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá amorfnní látka.

10 $R_f = 0,4$ (1 : 1 = ethylacetát : hexan).

$[\alpha]_D^{25} = -5,7^\circ$ ($c = 0,12$, CHCl_3).

Hmotové spektrum (FAB) m/e 883 ($M^+ + H$).

15 ^1H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CDCl_3 , 270 MHz) δ (ppm):

0,90 (3H, multiplet);
 1,20 – 1,40 (18H, multiplet);
 20 1,48 (9H, singlet);
 1,50 (9H, singlet);
 1,97 (3H, singlet);
 2,35 (2H, triplet, $J = 7,5$ Hz);
 2,95 (1H, dublet, $J = 5,0$ Hz);
 25 4,20 – 4,60 (6H, multiplet);
 5,25 (1H, multiplet);
 5,97 (1H, dublet, $J = 2,6$ Hz);
 6,65 (1H, dublet, $J = 8,5$ Hz);
 6,93 (1H, singlet);
 30 7,20 – 7,40 (10H, multiplet);
 8,60 (1H, dublet, $J = 8,5$ Hz).

15(ii) Sůl kyseliny trifluorooctové 5-acetamido-4-guanidino-9-O-dodekanoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosová kyselina

35 43 mg (0,05 mmol) difenylmethyl-5-acetamido-4-(N,N'-bis-*tert*-butoxykarbonylguanidino)-9-O-dodekanoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosátu [připraven jak je popsáno ve stupni (i) shora] se rozpustí ve 3 ml směsi methylenchloridu a kyseliny trifluorooctové v objemovém poměru 3 : 1 a směs se míchá při teplotě místnosti 5 hodin.
 40 Ke konci této doby se odstraní destilací za sníženého tlaku rozpouštědlo a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi izopropanolu, ethylacetátu a vody jako eluentu a získá se 33 mg (výtěžek 91 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá pevná látka.

$R_f = 0,4$ (2 : 5 : 1 = izopropanol : ethylacetát : voda).

45 $[\alpha]_D^{25} = +22,7^\circ$ ($c = 0,1$, CH_3OH).

Hmotové spektrum (FAB) m/e 517 ($M^+ + H$).

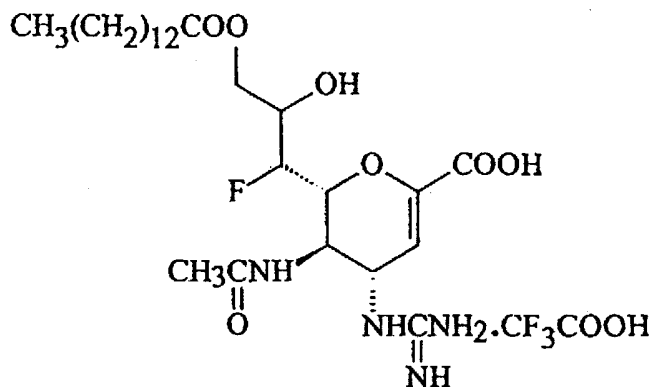
50 ^1H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CD_3OD , 270 MHz) δ (ppm):

0,85 – 0,95 (3H, multiplet);
 1,25 – 1,40 (16H, multiplet);
 1,55 – 1,70 (2H, multiplet);
 55 2,00 (3H, singlet);

2,35 (2H, triplet, $J = 7,0$ Hz);
 4,10 – 4,40 (5H, multiplet);
 4,45 – 4,70 (2H, multiplet);
 5,60 (1H, dublet, $J = 2,4$ Hz).

5

Příklad 16



10 Sůl kyseliny trifluoroctové 5-acetamido-4-guanidino-9-O-tetradekanoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosové kyseliny

16(i) Difenylmethyl-5-acetamido-4-(N,N'-bis-*tert*-butoxykarbonylguanidino)-9-O-tetradekanoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoát

15 50 mg (0,072 mmol) difenylmethyl-5-acetamido-4-(N,N'-bis-*tert*-butoxykarbonylguanidino)-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoátu [přípraven jak je popsáno v Příkladu 13(i)] se rozpustí ve 2 ml methylenchloridu a k vzniklému roztoku se přidá za chlazení ledem 11 mg (0,11 mmol) triethylaminu a 21 mg (0,086 mmol) tetradekanoylchloridu. Směs se potom míchá při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny. Ke konci této doby se reakční směs vlije
 20 do dvouvrstvého roztoku 5 ml ethylacetátu a 3 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného a organická vrstva se oddělí a promyje se nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Potom se suší přes bezvodý síran sodný a rozpouštědlo se odpaří destilací za sníženého tlaku. Vzniklý zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi methylenchloridu a methanolu v objemovém poměru 50 : 1 jako eluentu a získá se 50 mg
 25 (výtěžek 77 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá amorfnní látka.

R_f = 0,4 (1 : 1 = ethylacetát : hexan).

[α]_D²⁵ = -7,0° (c = 0,10, CHCl₃).

30

Hmotové spektrum (FAB) m/e 898 (M⁺+H).

¹H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CDCl₃, 270 MHz) δ (ppm):

35 0,90 (3H, multiplet);
 1,20 – 1,40 (22H, multiplet);
 1,48 (9H, singlet);
 1,50 (9H, singlet);
 1,97 (3H, singlet);
 40 2,35 (2H, triplet, $J = 7,5$ Hz);
 2,95 (1H, dublet, $J = 5,0$ Hz);
 4,20 – 4,60 (6H, multiplet);

5,25 (1H, multiplet);
 5,97 (1H, dublet, $J = 2,6$ Hz);
 6,65 (1H, dublet, $J = 8,5$ Hz);
 6,93 (1H, singlet);
 7,20 – 7,40 (10H, multiplet);
 8,60 (1H, dublet, $J = 8,5$ Hz).

16(ii) Sůl kyseliny trifluoroctové 5-acetamido-4-guanidino-9-O-tetradekanoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosové kyseliny

40 mg (0,05 mmol) difenylmethyl-5-acetamido-4-(N,N'-bis-*tert*-butoxykarbonylguanidino)-9-O-tetradekanoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoátu [připraven jak je popsáno ve stupni (i) shora] se rozpustí ve 3 ml směsi methylenchloridu a kyseliny trifluoroctové v objemovém poměru 3 : 1 a směs se míchá při teplotě místnosti 5 hodin. Ke konci této doby se rozpouštědlo odstraní destilací za sníženého tlaku a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi izopropanolu, ethylacetátu a vody v objemovém poměru 2 : 5 : 1 jako eluentu a získá se 21 mg (výtěžek 64 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá pevná látka.

$R_f = 0,4$ (2 : 5 : 1 = izopropanol : ethylacetát : voda).

$[\alpha]_D^{25} = +22,0^\circ$ ($c = 0,06$, CH_3OH).

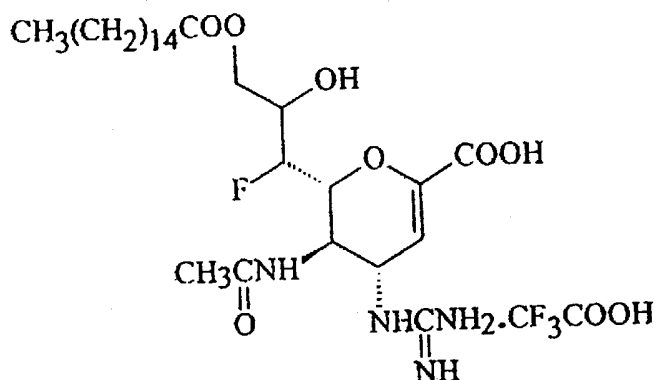
Hmotové spektrum (FAB) m/e 545 ($M^+ + H$).

^1H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CD_3OD , 270 MHz) δ (ppm):

0,85 – 0,95 (3H, multiplet);
 1,25 – 1,70 (20H, multiplet);
 1,55 – 1,07 (2H, multiplet);
 2,00 (3H, singlet);
 2,35 (2H, triplet, $J = 4,5$ Hz);
 4,10 – 4,40 (5H, multiplet);
 4,45 – 4,70 (1H, multiplet);
 5,60 (1H, dublet, $J = 2,4$ Hz).

Příklad 17

Sůl kyseliny trifluoroctové 5-acetamido-4-guanidino-9-O-hexadekanoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosové kyseliny (Sloučenina č. 1-42)



17(i) Difenylmethyl-5-acetamido-4-(N,N'-bis-*terc*-butoxykarbonylguanidino)-9-O-hexadekanoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-enopyranosoát

58 mg (0,08 mmol) difenylmethyl-5-acetamido-4-(N,N'-bis-*terc*-butoxykarbonylguanidino)-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoátu [připraven jak je popsáno v Příkladu 13(i)] se rozpustí ve 2 ml methylenchloridu a ke vzniklému roztoku se přidá za chlazení ledem 10 mg (0,10 mmol) triethylaminu a 26 mg (0,0946 mmol) hexadekanoylchloridu. Směs se míchá při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny. Ke konci této doby se reakční směs vlije do dvouvrstvého roztoku 5 ml ethylacetátu a 3 ml nasyceného vodného roztoku hydrogen-uhličitanu a organická vrstva se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Směs se potom suší přes bezvodý síran sodný a rozpouštědlo se odstraní destilací za sníženého tlaku. Vzniklý zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu v objemovém poměru 1 : 1 jako eluentu a získá se 50 mg (výtěžek 67 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá amorfnní látka.

Rf = 0,4 (1 : 1 = ethylacetát : hexan).

$[\alpha]_D^{25} = -11,0^\circ$ (c = 0,11, CHCl₃).

Hmotové spektrum (FAB) m/e 939 (M⁺+H).

¹H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CDCl₃, 270 MHz) δ (ppm):

0,90 (3H, multiplet);
1,20 – 1,40 (22H, multiplet);
1,48 (9H, singlet);
1,50 (9H, singlet);
1,97 (3H, singlet);
2,35 (2H, triplet, J = 7,5 Hz);
2,95 (1H, dublet, J = 5,0 Hz);
4,20 – 4,60 (6H, multiplet);
5,25 (1H, multiplet);
5,97 (1H, dublet, J = 2,6 Hz);
6,65 (1H, dublet, J = 8,5 Hz);
6,93 (1H, singlet);
7,20 – 7,40 (10H, multiplet);
8,60 (1H, dublet, J = 8,5 Hz).

17(ii) Sůl kyseliny trifluoroctové 5-acetamido-4-guanidino-9-O-hexadekanoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosové kyseliny

45 mg (0,05 mmol) difenylmethyl-5-acetamido-4-(N,N'-bis-*terc*-butoxykarbonylguanidino)-9-O-hexadekanoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-enopyranosoátu [připraven jak je popsáno ve stupni (i) shora] se rozpustí ve 3 ml směsi methylenchloridu a kyseliny trifluoroctové v objemovém poměru 3 : 1 a směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 5 hodin. Ke konci této doby se rozpouštědlo odstraní destilací za sníženého tlaku a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi izopropanolu, ethylacetátu a vody v objemovém poměru 2 : 5 : 1 jako eluentu a získá se 28 mg (výtěžek 73 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá pevná látka.

Rf = 0,4 (2 : 5 : 1 = izopropanol : ethylacetát : voda).

$[\alpha]_D^{25} = +19,7^\circ$ (c = 0,1, CH₃OH).

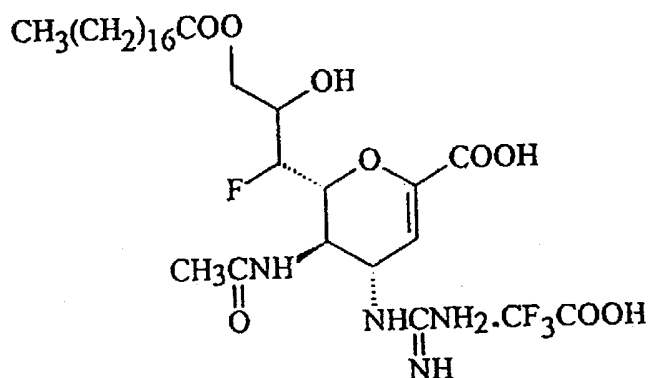
Hmotové spektrum (FAB) m/e 573 ($M^+ + H$).

1H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CD_3OD , 270 MHz) δ (ppm):

- 5 0,85 – 0,95 (3H, multiplet);
 1,25 – 1,40 (16H, multiplet);
 1,55 – 1,70 (2H, multiplet);
 2,00 (3H, singlet);
 2,35 (2H, triplet, $J = 7,0$ Hz);
 10 4,10 – 4,40 (5H, multiplet);
 4,45 – 4,70 (2H, multiplet);
 5,60 (1H, dublet, $J = 2,4$ Hz).

15 Příklad 18

Sůl kyseliny trifluoroctové 5-acetamido-4-guanidino-9-O-oktadekanoyl-2,3,4,5-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosové kyseliny (Sloučenina č. 1-43)



- 20 18(i) Difenylmethyl-5-acetamido-4-(N,N'-bis-*tert*-butoxykarbonylguanidino)-9-O-oktadekanoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosát

55 mg (0,08 mmol) difenylmethyl-5-acetamido-4-(N,N'-bis-*tert*-butoxykarbonylguanidino)-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosátu [připraven jak je popsáno v Příkladu 13(i)] se rozpustí ve 2 ml methylenchloridu a ke vzniklému roztoku se přidá za chlazení ledem 10 mg (0,10 mmol) triethylaminu a 29 mg (0,09 mmol) oktadekanoylchloridu. Směs se míchá při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny. Ke konci této doby se reakční směs vlije do dvouvrstvého roztoku 5 ml ethylacetátu a 3 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu a organická vrstva se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Směs se potom suší přes bezvodý síran sodný a rozpouštědlo se odstraní destilací za sníženého tlaku. Vzniklý zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu v objemovém poměru 1 : 1 jako eluentu a získá se 51 mg (výtěžek 67 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá amorfnní látka.

35 $R_f = 0,5$ (1 : 1 = ethylacetát : hexan).

$[\alpha]_D^{25} = -8,1^\circ$ ($c = 0,16$, $CHCl_3$).

Hmotové spektrum (FAB) m/e 967 ($M^+ + H$).

40

1H – Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm):

- 0,90 (3H, multiplet);
 1,20 – 1,40 (30H, multiplet);
 1,48 (9H, singlet);
 1,50 (9H, singlet);
 5 1,97 (3H, singlet);
 2,35 (2H, triplet, $J = 7,5$ Hz);
 2,95 (1H, dublet, $J = 5,0$ Hz);
 4,20 – 4,60 (6H, multiplet);
 5,25 (1H, multiplet);
 10 5,97 (1H, dublet, $J = 2,6$ Hz);
 6,65 (1H, dublet, $J = 8,5$ Hz);
 6,93 (1H, singlet);
 7,20 – 7,40 (10H, multiplet);
 8,60 (1H, dublet, $J = 8,5$ Hz).

- 15 18(ii) Sůl kyseliny trifluoroctové 5-acetamido-4-guanidino-9-O-oktadekanoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosové kyseliny

- 45 mg (0,047 mmol) difenylmethyl-5-acetamido-4-(N,N'-bis-*tert*-butoxykarbonylguanidino)-
 20 9-O-oktadekanoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-enopyranosoátu
 [připraven jak je popsáno ve stupni (i) shora] se rozpustí ve 3 ml směsi methylenchloridu a kyseliny trifluoroctové v objemovém poměru 3 : 1 a směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 5 hodin. Ke konci této doby se rozpouštědlo odstraní destilací za sníženého tlaku a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi izopropanolu, ethylacetátu a vody
 25 v objemovém poměru 2 : 5 : 1 jako eluentu a získá se 24 mg (výtěžek 62 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá pevná látka.

$R_f = 0,4$ (2 : 5 : 1 = izopropanol : ethylacetát : voda).

- 30 $[\alpha]_D^{25} = +14,3^\circ$ ($c = 0,15$, CH_3OH).

Hmotové spektrum (FAB) m/e 601 ($M^+ + H$).

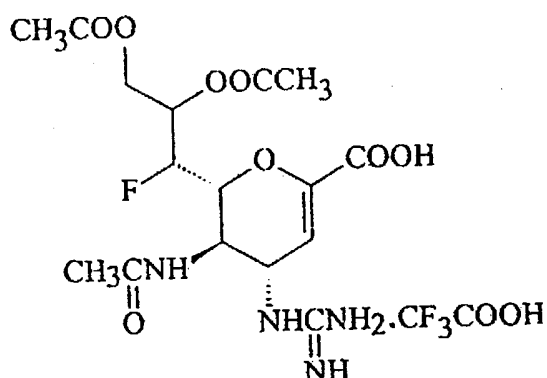
- 35 ^1H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CD_3OD , 270 MHz) δ (ppm):

- 0,85 – 0,95 (3H, multiplet);
 1,25 – 1,40 (28H, multiplet);
 1,55 – 1,70 (2H, multiplet);
 2,00 (3H, singlet);
 40 2,35 (3H, triplet, $J = 7,0$ Hz);
 4,10 – 4,40 (5H, multiplet);
 4,45 – 4,70 (2H, multiplet);
 5,60 (1H, dublet, $J = 2,4$ Hz).

45

Příklad 19

Sůl kyseliny trifluoroctové 5-acetamido-4-guanidino-8,9-di-O-acetyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosové kyseliny (Sloučenina č. 1-54)



5

19(i) Difenylmethyl-5-acetamido-4-(N,N'-bis-*tert*-butoxykarbonylguanidino)-8,9-di-O-acetyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoát

58 mg (0,83 mmol) difenylmethyl-5-acetamido-4-(N,N'-bis-*tert*-butoxykarbonylguanidino)-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoátu [připraven jak je popsáno v Příkladu 13(i)] se rozpustí ve 2 ml pyridinu a ke vzniklému roztoku se přidá za chlazení ledem 0,5 ml anhydridu kyseliny octové. Směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 3 hodin. Ke konci této doby se reakční směs vlije do dvouvrstvého roztoku 5 ml ethylacetátu a 3 ml 1N vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové a organická vrstva se oddělí a promyje

15 nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a potom nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Směs se potom suší přes bezvodý síran sodný a rozpouštědlo se odstraní destilací za sníženého tlaku. Vzniklý zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu v objemovém poměru 1 : 1 jako eluentu a získá se 59 mg (výtěžek 91 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá amorfnní látka.

20

R_f = 0,47 (1 : 1 = hexan : ethylacetát).

[α]_D²⁵ = +2,5° (c = 0,12, CHCl₃).

25 Hmotové spektrum (FAB) m/e 785 (M⁺+H).

¹H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CDCl₃, 270 MHz) δ (ppm):

1,48 (9H, singlet);
 30 1,49 (9H, singlet);
 1,99 (3H, singlet);
 2,04 (3H, singlet);
 2,08 (3H, singlet);
 4,00 – 4,30 (3H, multiplet);
 35 4,75 (1H, dublet, J = 13 Hz);
 4,80 (1H, dublet dubletů, J = 7,5 & 45 Hz);
 5,20 (1H, dvojité dublet dubletů, J = 1,0, 9,0 & 9,0 Hz);
 5,50 (1H, multiplet);
 5,92 (1H, dublet, J = 2,4 Hz);
 40 6,72 (1H, dublet, J = 7,5 Hz);
 6,94 (1H, singlet);

7,20 – 7,50 (10H, multiplet);
8,60 (1H, dublet, $J = 8,5$ Hz).

- 5 19(ii) Trifluoroctová sůl 5-acetamido-4-guanidino-8,9-di-O-acetyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosové kyseliny

50 mg (0,064 mmol) difenylmethyl-5-acetamido-4-(N,N'-bis-*tert*-butoxykarbonylguanidino)-8,9-di-O-acetyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosótu
10 [připraven jak je popsáno ve stupni (i) shora] se rozpustí ve 3 ml směsi methylenchloridu a kyseliny trifluoroctové v objemovém poměru 3 : 1 a směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 5 hodin. Ke konci této doby se rozpouštědlo odstraní destilací za sníženého tlaku a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi izopropanolu, ethylacetátu a vody v objemovém poměru 2 : 5 : 1 a získá se 23 mg (výtěžek 56 %) sloučeniny uvedené
15 v názvu jako bezbarvá pevná látka.

$R_f = 0,16$ (2 : 5 : 1 = izopropanol : ethylacetát : voda).

$[\alpha]_D^{25} = +36,9^\circ$ ($c = 0,15$, CH_3OH).

20

Hmotové spektrum (FAB) m/e 419 ($M^+ + H$).

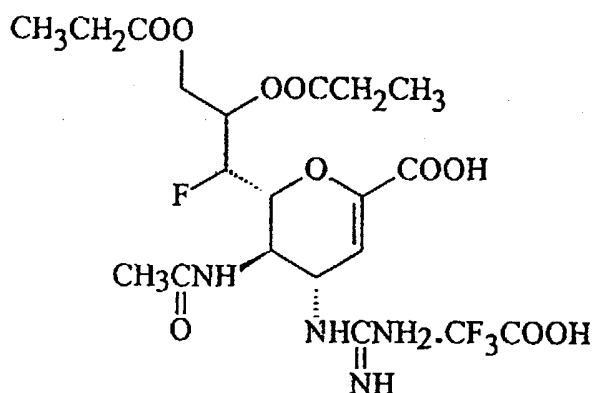
^1H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CD_3OD , 270 MHz) δ (ppm):

- 25 2,00 (3H, singlet);
2,03 (3H, singlet);
2,05 (3H, singlet);
4,10 – 4,40 (4H, multiplet);
4,70 – 5,00 (2H, multiplet);
30 5,50 (1H, multiplet);
5,70 (1H, dublet, $J = 3,0$ Hz).

Příklad 20

35

Sůl kyseliny trifluoroctové 5-acetamido-4-guanidino-8,9-di-O-propionyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosové kyseliny (Sloučenina č. 1-55)



20(i) Difenylmethyl-5-acetamido-4-(N,N'-bis-*terc*-butoxykarbonylguanidino)-8,9-di-O-propionyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoát

- 5 52 mg (0,074 mmol) difenylmethyl-5-acetamido-4-(N,N'-bis-*terc*-butoxykarbonylguanidino)-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoátu [připraven jak je popsán v Příkladu 13(i)] se rozpustí ve 2 ml pyridinu a ke vzniklému roztoku se za chlazení ledem přidá 0,5 ml anhydridu kyseliny propionové. Směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 3 hodin. Ke konci této doby se reakční směs vylije do dvouvrstvého roztoku 5 ml ethylacetátu a 3 ml 1N vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové a organická vrstva se oddělí a promyje se nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Směs se potom suší přes bezvodý síran sodný a rozpouštědlo se odstraní destilací za sníženého tlaku. Vzniklý zbytek se čistí sloupcovou chromatografií za použití směsi hexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 1 : 1 a získá se 54 mg (výtěžek 90 %) sloučeniny
- 10 uvedené v názvu jako bezbarvá amorfnní látka.
- 15

R_f = 0,54 (1 : 1 = hexan : ethylacetát).

[α]_D²⁵ = +9,6° (c = 0,14, CHCl₃).

20

Hmotové spektrum (FAB) m/e 813 (M⁺+H).

¹H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CDCl₃, 270 MHz) δ (ppm):

- 25 1,11 (9H, triplet, 7,5 Hz);
1,48 (9H, singlet);
1,49 (9H, singlet);
2,04 (3H, singlet);
2,20 – 2,35 (4H, multiplet);
30 4,00 – 4,30 (3H, multiplet);
4,75 (1H, dublet, J = 13 Hz);
4,80 (1H, dublet dubletů, J = 7,5 & 45 Hz);
5,20 (1H, dvojitý dublet dubletů, J = 1,0, 9,0 & 9,0 Hz);
5,50 (1H, multiplet);
35 5,92 (1H, dublet, J = 2,4 Hz);
6,72 (1H, dublet, J = 7,5 Hz);
6,94 (1H, singlet);
7,20 – 7,50 (10H, multiplet);
8,60 (1H, dublet, J = 8,5 Hz).

40

20(ii) Sůl kyseliny trifluoroctové 5-acetamido-4-guanidino-8,9-di-O-propionyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosové kyseliny

- 45 46 mg (0,057 mmol) difenylmethyl-5-acetamido-4-(N,N'-bis-*terc*-butoxykarbonylguanidino)-8,9-di-O-propionyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoátu [připraven jak je popsáno ve stupni (i)] shora se rozpustí ve 3 ml směsi methylenchloridu a kyseliny trifluoroctové v objemovém poměru 3 : 1 a směs se míchá při teplotě místnosti 5 hodin. Ke konci této doby se rozpouštědlo odstraní destilací za sníženého tlaku a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi izopropanolu, ethylacetátu a vody
- 50 v objemovém poměru 2 : 5 : 1 jako eluentu a získá se 24 mg (výtěžek 63 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá pevná látka.

R_f = 0,25 (2 : 5 : 1 = izopropanol : ethylacetát : voda).

$[\alpha]_D^{25} = +32,3^\circ$ ($c = 0,14$, CH_3OH).

Hmotové spektrum (FAB) m/e 447 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

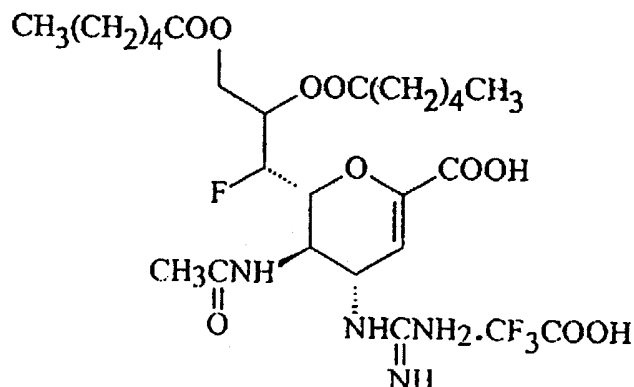
^1H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CD_3OD , 270 MHz) δ (ppm):

1,10 (6H, triplet, $J = 7,5$ Hz);
 2,00 (3H, singlet);
 2,35 (4H, kvartet, $J = 7,5$ Hz);
 4,10 – 4,40 (4H, multiplet);
 4,70 – 5,00 (2H, multiplet);
 5,50 (1H, multiplet);
 5,60 (1H, dublet, $J = 3,0$ Hz).

15

Příklad 21

Sůl kyseliny trifluoroctové 5-acetamido-4-guanidino-8,9-di-O-hexanoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosové kyseliny (Sloučenina č. 1-58)



20

21(i) Difenylmethyl-5-acetamido-4-(N,N' -bis-*tert*-butoxykarbonylguanidino)-8,9-di-O-hexanoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoát

44 mg (0,063 mmol) difenylmethyl-5-acetamido-4-(N,N' -bis-*tert*-butoxykarbonylguanidino)-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoátu [připraven jak je popsáno v Příkladu 13(i)] se rozpustí ve 2 ml methylenchloridu a ke vzniklému roztoku se přidá za chlazení ledem 19 mg (0,17 mmol) 4-dimethylaminopyridinu a 19 mg (0,14 mmol) hexanoylchloridu. Směs se potom míchá při teplotě místnosti 1 hodinu. Ke konci této doby se reakční směs vlije do dvouvrstvého roztoku 5 ml ethylacetátu a 3 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a organická vrstva se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Potom se suší přes bezvodý síran sodný a rozpouštědlo se odstraní destilací za sníženého tlaku. Vzniklý zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 3 : 1 jako eluentu a získá se 49 mg (výtěžek 87 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá amorfnní látka.

35

$R_f = 0,28$ (3 : 1 = hexan : ethylacetát).

$[\alpha]_D^{25} = +6,5^\circ$ ($c = 0,10$, CHCl_3).

40 Hmotové spektrum (FAB) m/e 897 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

^1H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CDCl_3 , 270 MHz) δ (ppm):

- 0,80 – 1,00 (6H, multiplet);
 1,20 – 1,40 (8H, multiplet);
 1,48 (9H, singlet);
 5 1,49 (9H, singlet);
 1,50 – 1,70 (4H, multiplet);
 1,98 (3H, singlet);
 2,20 – 2,30 (4H, multiplet);
 4,00 – 4,30 (3H, multiplet);
 10 4,75 (1H, dublet, $J = 13$ Hz);
 4,80 (1H, dublet dubletů, $J = 7,4$ & 45 Hz);
 5,18 (1H, dvojité dublet dubletů, $J = 1,0, 9,0$ & $9,0$ Hz);
 5,50 (1H, multiplet);
 5,93 (1H, dublet, $J = 2,4$ Hz);
 15 6,70 (1H, dublet, $J = 7,5$ Hz);
 6,93 (1H, singlet);
 7,20 – 7,50 (10H, multiplet);
 8,60 (1H, dublet, $J = 8,5$ Hz).

- 20 21(ii) Sůl kyseliny trifluoroctové 5-acetamido-4-guanidino-8,9-di-O-hexanoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-2-enopyranosové kyseliny

- 42 mg (0,047 mmol) difenylmethyl-5-acetamido-4-(N,N'-bis-*tert*-butoxykarbonylguanidino)-
 8,9-di-O-hexanoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyrano-
 25 soátu [připraven jak je popsáno ve stupni (i) shora] se rozpustí ve 3 ml směsi methylenchloridu
 a kyseliny trifluoroctové v objemovém poměru 3 : 1 a směs se potom míchá při teplotě místnosti
 po dobu 5 hodin. Ke konci této doby se odstraní rozpouštědlo destilací za sníženého tlaku
 a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi izopropanolu, ethyl-
 acetátu a vody v objemovém poměru 2 : 5 : 1 jako eluentu a získá se 21 mg (výtěžek 59 %)
 30 sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá pevná látka.

$R_f = 0,34$ (2 : 5 : 1 = izopropanol : ethylacetát : voda).

$[\alpha]_D^{25} = +23,7^\circ$ ($c = 0,11$, CH_3OH).

- 35 Hmotové spektrum (FAB) m/e 531 ($M^+ + H$).

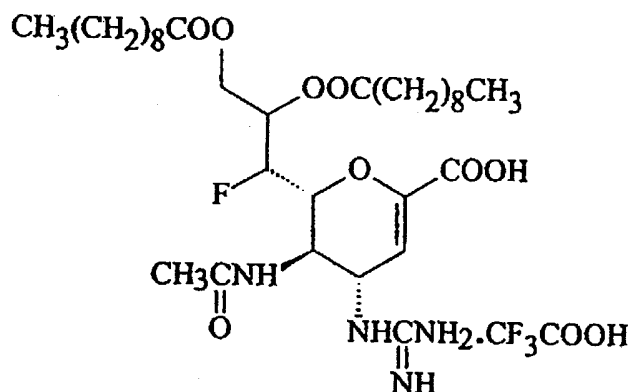
^1H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CD_3OD , 270 MHz) δ (ppm):

- 40 0,85 – 0,95 (6H, multiplet);
 1,20 – 1,40 (8H, multiplet);
 1,55 – 1,70 (4H, multiplet);
 2,00 (3H, singlet);
 2,30 (2H, triplet, $J = 7,5$ Hz);
 45 4,10 – 4,40 (4H, multiplet);
 4,70 – 5,00 (2H, multiplet);
 5,55 (1H, multiplet);
 5,65 (1H, dublet, $J = 3,0$ Hz).

50

Příklad 22

Sůl kyseliny trifluoroctové 5-acetamido-4-guanidino-8,9-dekanoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosové kyseliny (Sloučenina č. 1-61)



5

22(i) Difenylmethyl-5-acetamido-4-(N,N'-bis-*tert*-butoxykarbonylguanidino)-8,9-di-O-dekanoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoát

42 mg (0,06 mmol) difenylmethyl-5-acetamido-4-(N,N'-bis-*tert*-butoxykarbonylguanidino)-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoátu [připraven jak je popsáno v Příkladu 13(i)] se rozpustí ve 2 ml methylenchloridu a ke vzniklému roztoku se přidá za chlazení ledem 18 mg (0,15 mmol) 4-dimethylaminopyridinu a 26 mg (0,14 mmol) dekanoylchloridu. Směs se potom míchá při teplotě místnosti 1 hodinu. Ke konci této doby se reakční směs vlije do dvouvrstvého roztoku 5 ml ethylacetátu a 3 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a organická vrstva se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Potom se suší přes bezvodý síran sodný a rozpouštědlo se odstraní destilací za sníženého tlaku. Vzniklý zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 3 : 1 jako eluentu a získá se 52 mg (výtěžek 86 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá amorfnní látka.

15

20

R_f = 0,28 (3 : 1 = hexan : ethylacetát).

[α]_D²⁵ = +13,3° (c = 0,17, CHCl₃).

25 Hmotové spektrum (FAB) m/e 1009 (M⁺+H).

¹H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CDCl₃, 270 MHz) δ (ppm):

0,80 – 0,90 (6H, multiplet);
 1,20 – 1,40 (24H multiplet);
 1,48 (9H, singlet);
 1,50 – 1,65 (4H, multiplet);
 1,98 (3H, singlet);
 2,20 – 2,30 (4H, multiplet);
 4,00 – 4,30 (3H, multiplet);
 4,75 (1H, dublet, J = 13 Hz);
 4,80 (1H, dublet dubletů, J = 7,5 & 45 Hz);
 5,20 (1H, dvojité dublet dubletů, J = 1,0, 9,0 & 9,0 Hz);
 5,50 (1H, multiplet);
 5,92 (1H, dublet, J = 2,4 Hz);
 6,65 (1H, dublet, J = 7,5 Hz);
 6,93 (1H, singlet);

30

35

40

7,20 – 7,50 (10H, multiplet);
8,60 (1H, dublet, $J = 8,5$ Hz).

22(ii) Sůl kyseliny trifluoroctové 5-acetamido-4-guanidino-8,9-di-O-dekanoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosové kyseliny

45 mg (0,045 mmol) difenylmethyl-5-acetamido-4-(N,N'-bis-*tert*-butoxykarbonylguanidino)-8,9-di-O-hexanoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosótu [připraven jak je popsáno ve stupni (i) shora] se rozpustí ve 3 ml směsi methylenchloridu a kyseliny trifluoroctové v objemovém poměru 3 : 1 a směs se potom míchá při teplotě místnosti po dobu 5 hodin. Ke konci této doby se odstraní rozpouštědlo destilací za sníženého tlaku a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi izopropanolu, ethylacetátu a vody v objemovém poměru 2 : 5 : 1 jako eluentu a získá se 29 mg (výtěžek 75 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá pevná látka.

$R_f = 0,3$ (2 : 5 : 1 = izopropanol : ethylacetát : voda).

$[\alpha]_D^{25} = +20,6^\circ$ ($c = 0,14$, CH_3OH).

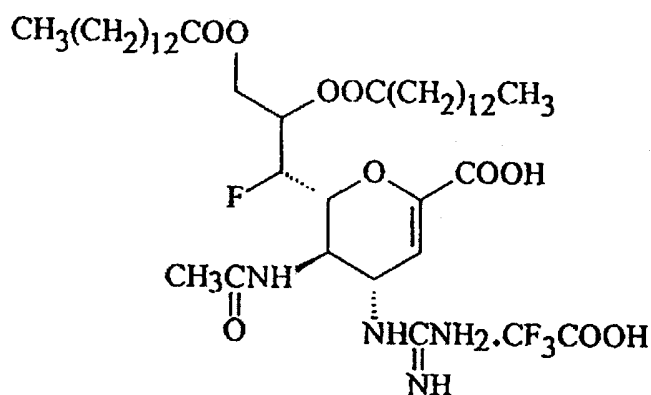
Hmotové spektrum (FAB) m/e 643 ($M^+ + H$).

^1H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CD_3OD , 270 MHz) δ (ppm):

0,85 – 0,95 (6H, multiplet);
1,20 – 1,40 (24H, multiplet);
1,55 – 1,70 (4H, multiplet);
2,00 (3H, singlet);
2,30 (2H, triplet, $J = 7,0$ Hz);
4,10 – 4,40 (4H, multiplet);
4,70 – 5,00 (2H, multiplet);
5,55 (1H, multiplet);
5,70 (1H, dublet, $J = 3,0$ Hz).

Příklad 23

Sůl kyseliny trifluoroctové 5-acetamido-4-guanidino-8,9-di-O-tetradekanoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosové kyseliny (Sloučenina č. 1-63)



5

23(i) Difenylmethyl-5-acetamido-4-(N,N'-bis-*tert*-butoxykarbonylguanidino)-8,9-di-O-tetradekanoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoát

43 mg (0,06 mmol) difenylmethyl-5-acetamido-4-(N,N'-bis-*tert*-butoxykarbonylguanidino)-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoátu [připraven jak je popsán v Příkladu 13(i)] se rozpustí ve 2 ml methylenchloridu a ke vzniklému roztoku se přidá za chlazení ledem 19 mg (0,15 mmol) 4-dimethylaminopyridinu a 26 mg (0,14 mmol) tetradekanoylchloridu. Směs se potom míchá při teplotě místnosti 1 hodinu. Ke konci této doby se reakční směs vlije do dvouvrstvého roztoku 5 ml ethylacetátu a 3 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a organická vrstva se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Potom se suší přes bezvodý síran sodný a rozpouštědlo se odstraní destilací za sníženého tlaku. Vzniklý zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 3 : 1 jako eluentu a získá se 60 mg (výtěžek 87 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá amorfnní látka.

20

$R_f = 0,28$ (3 : 1 = hexan : ethylacetát).

$[\alpha]_D^{25} = +15,5^\circ$ ($c = 0,11$, CHCl_3).

25 Hmotové spektrum (FAB) m/e 1121 ($M^+ + H$).

^1H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CDCl_3 , 270 MHz) δ (ppm):

0,80 – 0,90 (6H, multiplet);
 1,20 – 1,40 (40H, multiplet);
 1,48 (9H, singlet);
 1,49 (9H, singlet);
 1,50 – 1,65 (4H, multiplet);
 1,98 (3H, singlet);
 2,20 – 2,30 (4H, multiplet);
 4,00 – 4,30 (3H, multiplet);
 4,75 (1H, dublet, $J = 13$ Hz);
 4,80 (1H, dublet dubletů, $J = 7,5$ & 45 Hz);
 5,18 (1H, dvojité dublet dubletů, $J = 1,0, 9,0$ & 9,0 Hz);
 5,50 (1H, multiplet);
 5,93 (1H, dublet, $J = 2,4$ Hz);
 6,66 (1H, dublet, $J = 7,5$ Hz);

40

6,93 (1H, singlet);
 7,20 – 7,50 (10H, multiplet);
 8,60 (1H, dublet, $J = 8,5$ Hz).

- 5 23(ii) Sůl kyseliny trifluoroctové 5-acetamido-4-guanidino-8,9-di-O-tetradekanoyl-2,3,4-,
 5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosové kyseliny

52 mg (0,046 mmol) difenylmethyl-5-acetamido-4-(N,N'-bis-*tert*-butoxykarbonylguanidino)-
 8,9-di-O-tetradekanoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyra-
 10 nosoátu [připraven jak je popsáno ve stupni (i) shora] se rozpustí ve 3 ml směsi methylenchloridu
 a kyseliny trifluoroctové v objemovém poměru 3 : 1 a směs se potom míchá při teplotě místnosti
 po dobu 5 hodin. Ke konci této doby se odstraní rozpouštědlo destilací za sníženého tlaku
 a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi izopropanolu, ethyl-
 15 acetátu a vody v objemovém poměru 2 : 5 : 1 jako eluentu a získá se 38 mg (výtěžek 83 %)
 sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá pevná látka.

$R_f = 0,3$ (2 : 5 : 1 = izopropanol : ethylacetát : voda).

$[\alpha]_D^{25} = +28,0^\circ$ ($c = 0,16$, CH_3OH).

20

Hmotové spektrum 755 (FAB) m/e 545 ($M^+ + H$).

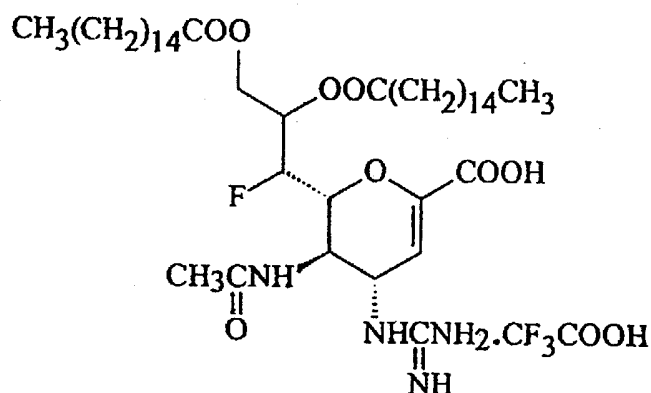
^1H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CD_3OD , 270 MHz) δ (ppm):

25 0,85 – 0,95 (6H, multiplet);
 1,20 – 1,40 (40H, multiplet);
 1,55 – 1,70 (4H, multiplet);
 2,00 (3H, singlet);
 2,30 (2H, triplet, $J = 7,0$ Hz);
 30 4,10 – 4,40 (4H, multiplet);
 4,70 – 5,00 (2H, multiplet);
 5,55 (1H, multiplet);
 5,70 (1H, dublet, $J = 3,0$ Hz).

35

Příklad 24

Sůl kyseliny trifluoroctové 5-acetamido-4-guanidino-8,9-di-O-hexadekanoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosové kyseliny (Sloučenina č. 1-64)



5

24(i) Difenylmethyl-5-acetamido-4-(N,N'-bis-*tert*-butoxykarbonylguanidino)-8,9-di-O-hexadekanoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoát

37 mg (0,053 mmol) difenylmethyl-5-acetamido-4-(N,N'-bis-*tert*-butoxykarbonylguanidino)-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoátu [připraven jak je popsán v Příkladu 13(i)] se rozpustí ve 2 ml methylenchloridu a ke vzniklému roztoku se přidá za chlazení ledem 16 mg (0,13 mmol) 4-dimethylaminopyridinu a 34 mg (0,12 mmol) hexadekanoylchloridu. Směs se potom míchá při teplotě místnosti 1 hodinu. Ke konci této doby se reakční směs vlije do dvouvrstvého roztoku 5 ml ethylacetátu a 3 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a organická vrstva se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Potom se suší přes bezvodý síran sodný a rozpouštědlo se odstraní destilací za sníženého tlaku. Vzniklý zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 3 : 1 jako eluentu a získá se 52 mg (výtěžek 84 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá amorfnní látka.

20

R_f = 0,3 (3 : 1 = hexan : ethylacetát).

[α]_D²⁵ = +10,9° (c = 0,11, CHCl₃).

25 Hmotové spektrum (FAB) m/e 1177 (M⁺+H).

¹H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CDCl₃, 270 MHz) δ (ppm):

0,80 – 0,90 (6H, multiplet);
 1,20 – 1,40 (4H, multiplet);
 1,48 (9H, singlet);
 1,49 (9H, singlet);
 1,50 – 1,65 (4H, multiplet);
 1,98 (3H, singlet);
 2,20 – 2,30 (4H, multiplet);
 4,00 – 4,30 (3H, multiplet);
 4,75 (1H, dublet, J = 13 Hz);
 4,80 (1H, dublet dubletů, J = 7,5 & 45 Hz);
 5,20 (1H, dvojitý dublet dubletů, J = 1,0, 9,0 & 9,0 Hz);
 5,50 (1H, multiplet);
 5,92 (1H, dublet, J = 2,4 Hz);

40

6,65 (1H, dublet, $J = 7,5$ Hz);
 6,93 (1H, singlet);
 7,20 – 7,50 (10H, multiplet);
 8,60 (1H, dublet, $J = 8,5$ Hz).

5

24(ii) Sůl kyseliny trifluoroctové 5-acetamido-4-guanidino-8,9-di-O-hexadekanoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosové kyseliny

10

42 mg (0,036 mmol) difenylmethyl-5-acetamido-4-(N,N'-bis-*tert*-butoxykarbonylguanidino)-8,9-di-O-hexadekanoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosátu [připraven jak je popsáno ve stupni (i) shora] se rozpustí ve 3 ml směsi methylenchloridu a kyseliny trifluoroctové v objemovém poměru 3 : 1 a směs se potom míchá při teplotě místnosti po dobu 5 hodin. Ke konci této doby se odstraní rozpouštědlo destilací za sníženého tlaku a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi izopropanolu, ethylacetátu a vody v objemovém poměru 2 : 5 : 1 jako eluentu a získá se 22 mg (výtěžek 59 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá pevná látka.

15

$R_f = 0,4$ (2 : 5 : 1 = izopropanol : ethylacetát : voda).

20

$[\alpha]_D^{25} = +15,3^\circ$ ($c = 0,11$, CH_3OH).

Hmotové spektrum (FAB) m/e 811 ($M^+ + H$).

^1H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CD_3OD , 270 MHz) δ (ppm):

25

0,85 – 0,95 (6H, multiplet);

1,20 – 1,40 (4H, multiplet);

1,55 – 1,70 (4H, multiplet);

2,00 (3H, singlet);

30

2,30 (2H, triplet, $J = 7,0$ Hz);

4,10 – 4,40 (4H, multiplet);

4,70 – 5,00 (2H, multiplet);

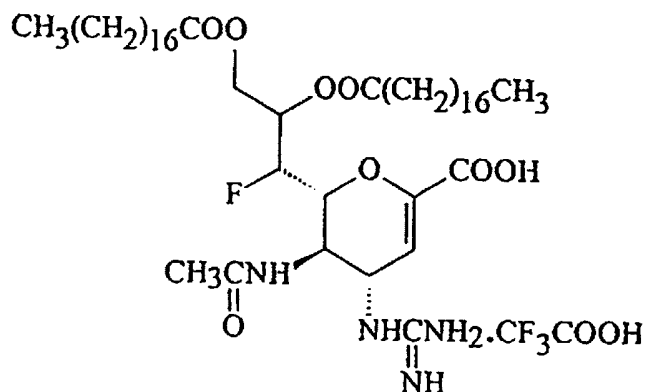
5,55 (1H, multiplet);

5,70 (1H, dublet, $J = 3,0$ Hz).

35

Příklad 25

- 5 Sůl kyseliny trifluoroctové 5-acetamido-4-guanidino-8,9-di-O-oktadekanoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosové kyseliny (Sloučenina č. 65-1)



25(i) Difenylmethyl-5-acetamido-4-(N,N'-bis-*tert*-butoxykarbonylguanidino)-8,9-di-O-oktadekanoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoát

- 10 35 mg (0,05 mmol) difenylmethyl-5-acetamido-4-(N,N'-bis-*tert*-butoxykarbonylguanidino)-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoátu [připraven jak je popsán v Příkladu 13(i)] se rozpustí ve 2 ml methylenchloridu a ke vzniklému roztoku se přidá za chlazení ledem 15 mg (0,13 mmol) triethylaminu a 35 mg (0,115 mmol) oktadekanoylchloridu. Směs se potom míchá při teplotě místnosti 1 hodinu. Ke konci této doby se reakční směs vlije do
15 dvouvrstvého roztoku 5 ml ethylacetátu a 3 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a organická vrstva se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Potom se suší přes bezvodý síran sodný a rozpouštědlo se odstraní destilací za sníženého tlaku. Vzniklý zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 3 : 1 jako eluentu a získá se 57 mg (výtěžek 93 %) sloučeniny uvedené
20 v názvu jako bezbarvá amorfni látka.

R_f = 0,3 (3 : 1 = hexan : ethylacetát).

[α]_D²⁵ = +11,2° (c = 0,18, CHCl₃).

25

Hmotové spektrum (FAB) m/e 1233 (M⁺+H).

¹H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CDCl₃, 270 MHz) δ (ppm):

- 30 0,80 – 0,90 (6H, multiplet);
1,20 – 1,40 (56H, multiplet);
1,48 (9H, singlet);
1,49 (9H, singlet);
1,50 – 1,65 (4H, multiplet);
35 1,98 (3H, singlet);
2,20 – 2,30 (4H, multiplet);
4,00 – 4,30 (3H, multiplet);
4,75 (1H, dublet, J = 13 Hz);
4,80 (1H, dublet dubletů, J = 7,5 & 45 Hz);
40 5,20 (1H, dvojitý dublet dubletů, J = 1,0, 9,0 & 9,0 Hz);
5,50 (1H, multiplet);
5,92 (1H, dublet, J = 2,4 Hz);

6,65 (1H, dublet, $J = 7,5$ Hz);
 6,93 (1H, singlet);
 7,20 – 7,50 (10H, multiplet);
 8,60 (1H, dublet, $J = 8,5$ Hz).

5

25(ii) Sůl kyseliny trifluoroctové 5-acetamido-4-guanidino-8,9-di-O-oktadekanoyl-2,3,4-,
 5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosové kyseliny

10

47 mg (0,04 mmol) difenylmethyl-5-acetamido-4-(N,N'-bis-*tert*-butoxykarbonylguanidino)-
 8,9-di-O-oktadekanoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyra-
 nosoátu [připraven jak je popsáno ve stupni (i) shora] se rozpustí ve 3 ml směsi methylenchloridu
 a kyseliny trifluoroctové v objemovém poměru 3 : 1 a směs se potom míchá při teplotě místnosti
 po dobu 5 hodin. Ke konci této doby se odstraní rozpouštědlo destilací za sníženého tlaku
 a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi izopropanolu, ethyl-
 acetátu a vody v objemovém poměru 2 : 5 : 1 jako eluentu a získá se 28 mg (výtěžek 67 %)
 sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá pevná látka.

15

$R_f = 0,4$ (2 : 5 : 1 = izopropanol : ethylacetát : voda).

20

$[\alpha]_D^{25} = +14,5^\circ$ ($c = 0,14$, CH_3OH).

Hmotové spektrum (FAB) m/e 867 ($M^+ + H$).

^1H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CD_3OD , 270 MHz) δ (ppm):

25

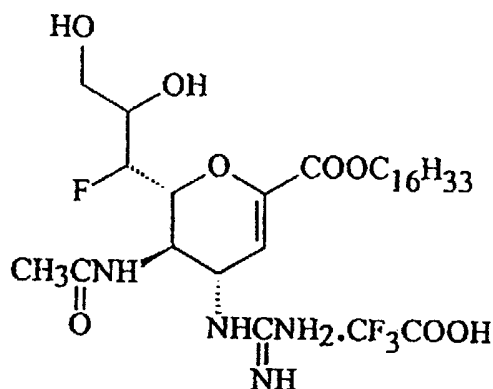
0,85 – 0,95 (6H, multiplet);
 1,20 – 1,40 (56H, multiplet);
 1,55 – 1,70 (4H, multiplet);
 2,00 (3H, singlet);
 2,30 (2H, triplet, $J = 7,0$ Hz);
 4,10 – 4,40 (4H, multiplet);
 4,70 – 5,00 (2H, multiplet);
 5,55 (1H, multiplet);
 5,70 (1H, dublet, $J = 3,0$ Hz).

30

35

Příklad 26

Sůl kyseliny trifluoroctové 5-acetamido-4-guanidino-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoátu (Sloučenina č. 1-6)



26(i) Hexadecyl-5-acetamido-4-azido-8,9-O-izopropyliden-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoát

275 mg (0,74 mmol) methyl-5-acetamido-4-azido-8,9-O-izopropyliden-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoátu [připraven jak je popsáno v příkladu 7(i)] se rozpustí v 7 ml směsi methanolu a vody v objemovém poměru 6 : 1 a ke vzniklému roztoku se přidá 0,82 ml 1M vodného roztoku hydroxidu draselného. Směs se potom míchá při teplotě místnosti 2 hodiny. Ke konci této doby se odstraní rozpouštědlo destilací za sníženého tlaku a sušením za sníženého tlaku při teplotě místnosti po dobu 2 hodin se získá světlá žlutá pevná látka. Tato pevná látka se rozpustí v 8 ml acetonitrilu a ke vzniklému roztoku se přidá 195 mg (0,74 mmol) 18-crown-6 a 677 mg (2,2 mmol) hexadecylbromidu. Směs se potom míchá při teplotě 80 °C po dobu 30 minut. Ke konci této doby se odstraní rozpouštědlo destilací za sníženého tlaku. Ke vzniklému zbytku se přilije dvouvrstvý roztok 15 ml ethylacetátu a 10 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a organická vrstva se oddělí a promyje se nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Potom se suší přes bezvodý síran sodný a rozpouštědlo se odstraní destilací za sníženého tlaku. Vzniklý zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi methylenchloridu a methanolu v objemovém poměru 50 : 1 jako eluentu a získá se 240 mg (výtěžek 56 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá amorfnní pevná látka.

$R_f = 0,50$ (20 : 1 = methylenchlorid : methanol).

$[\alpha]_D^{25} = +65,0^\circ$ ($c = 0,5$, CHCl_3).

Hmotové spektrum (FAB) m/e 583 ($M^+ + H$).

^1H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CDCl_3 , 270 MHz) δ (ppm):

0,80 – 0,95 (3H, multiplet);

1,20 – 1,40 (28H, multiplet);

1,37 (3H, singlet);

1,42 (3H, singlet);

1,60 – 1,80 (2H, multiplet);

2,05 (3H, singlet);

4,10 – 4,30 (3H, multiplet);

4,40 (1H, multiplet);

4,72 (1H, dvojitý dublet dubletů, $J = 1,3, 5,3$ & $47,0$ Hz);

4,90 (1H, dublet dubletů, $J = 2,4$ & $9,3$ Hz);
 4,92 (1H, dvojitý dublet dubletů, $J = 1,4, 10,0$ & $28,0$ Hz);
 5,92 (1H, dublet, $J = 7,2$ Hz);
 5,94 (1H, dublet, $J = 2,6$ Hz).

5

26(ii) Hexadecyl-5-acetamido-4-(N,N'-bis-*terc*-butoxykarbonylguanidino)-8,9-O-izopropyliden-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoát

10

240 mg (0,41 mmol) hexadecyl-5-acetamido-4-azido-8,9-O-izopropyliden-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoátu [přípraven jak je popsáno ve stupni (i) shora] se rozpustí v 10 ml methanolu a ke vzniklému roztoku se přidá 60 mg Lindlarova katalyzátoru. Směs se pak míchá pod atmosférou vodíku po dobu 2 hodin. Ke konci této doby se katalyzátor oddělí filtrací a rozpouštědlo se odstraní destilací za sníženého tlaku. Vzniklý zbytek se rozpustí ve 4 ml dimethylformamidu a ke vzniklému roztoku se přidá 145 mg (0,53 mmol) N,N-di-*terc*-butoxykarbonylthiomocoviny, 106 mg (1,05 mmol) triethylaminu a 142 mg (0,53 mmol) chloridu rtuťnatého. Směs se potom míchá při teplotě místnosti 1 hodinu. Ke konci této doby se pevné látky oddělí filtrací a filtrát se vlije do dvouvrstvého roztoku 15 ml ethylacetátu a 10 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se přes bezvodý síran sodný a potom se odstraní rozpouštědlo destilací za sníženého tlaku. Vzniklý zbytek se čistí sloupcovou chromatografií za použití směsi ethylacetátu a hexanu v objemovém poměru 1 : 2 jako eluentu a získá se 220 mg (výtěžek 67 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá viskózní látka.

20

$R_f = 0,40$ (20 : 1 = methylenchlorid : methanol).

25

$[\alpha]_D^{25} = -11,6^\circ$ ($c = 0,06$, CHCl_3).

Hmotové spektrum (FAB) m/e 799 ($M^+ + H$).

30

^1H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CDCl_3 , 270 MHz) δ (ppm):

35

0,80 – 0,95 (3H, multiplet);
 1,20 – 1,40 (28H, multiplet);
 1,37 (3H, singlet);
 1,41 (3H, singlet);
 1,49 (9H, singlet);
 1,50 (9H, singlet);
 1,60 – 1,80 (2H, multiplet);
 1,97 (3H, singlet);
 4,10 – 4,30 (4H, multiplet);
 4,40 – 4,65 (2H, multiplet);
 5,20 (1H, dvojitý dublet dubletů, $J = 2,4, 7,5$ & $7,5$ Hz);
 5,83 (1H, dublet, $J = 2,4$ Hz);
 5,65 (1H, dublet, $J = 7,0$ Hz);
 8,60 (1H, dublet, $J = 8,5$ Hz).

40

45

26(iii) Sůl kyseliny trifluoroctové hexadecyl-5-acetamido-4-guanidino-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoátu

50

200 mg (0,25 mmol) hexadecyl-5-acetamido-4-(N,N'-bis-*terc*-butoxykarbonylguanidino)-8,9-O-izopropyliden-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoátu [přípraven jak je popsáno ve stupni (ii) shora] se rozpustí v 10 ml směsi methylenchloridu a kyseliny trifluoroctové v objemovém poměru 3 : 1 a směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 5 hodin. Ke konci této doby se rozpouštědlo odstraní destilací za sníženého tlaku a zbytek

se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi izopropanolu, ethylacetátu a vody v objemovém poměru 2 : 8 : 1 jako eluentu a získá se 130 mg (výtěžek 77 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá pevná látka.

5 $R_f = 0,55$ (5 : 1 : 1 = *terc*-butanol : kyselina octová : voda).

$[\alpha]_D^{25} = +14,7^\circ$ ($c = 0,1$, CH_3OH).

Hmotové spektrum (FAB) m/e 559 ($M^+ + H$).

10

^1H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (D_2O , 270 MHz) δ (ppm):

0,70 – 0,85 (3H, multiplet);

1,10 – 1,30 (28H, multiplet);

15

1,60 – 1,80 (2H, multiplet);

2,00 (3H, singlet);

3,60 – 3,85 (2H, multiplet);

4,00 – 4,30 (3H, multiplet);

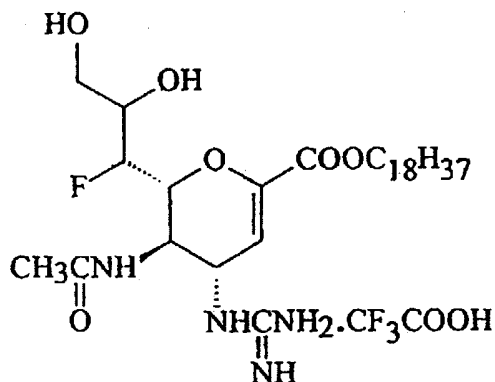
4,50 – 4,80 (2H, multiplet);

20

5,88 (1H, singlet).

Příklad 27

25 Sůl kyseliny trifluorooctové oktadecyl-5-acetamido-4-guanidino-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoátu (Sloučenina č. 1-7)



27(i) Oktadecyl-5-acetamido-4-azido-8,9-O-izopropyliden-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoát

30

45 mg (0,12 mmol) methyl-5-acetamido-4-azido-8,9-O-izopropyliden-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoátu [připraven jak je popsáno v Příkladu 7(i)] se rozpustí ve 4 ml směsi methanolu a vody v objemovém poměru 6 : 1 a ke vzniklému roztoku se přidá 0,13 ml 1M vodného roztoku hydroxidu draselného. Směs se potom míchá při teplotě místnosti 2 hodiny. Ke konci této doby se rozpouštědlo odstraní destilací za sníženého tlaku a zbytek se suší za sníženého tlaku při teplotě místnosti po dobu 2 hodin a získá se světlá žlutá pevná látka. Tato pevná látka se rozpustí ve 2 ml acetonitrilu a ke vzniklému roztoku se přidá 32 mg (0,12 mmol) 18-crown-6 a 121 mg (0,366 mmol) oktadecylbromidu. Směs se potom míchá při teplotě 80 °C po dobu 30 minut. Vzniklý zbytek se vlije do dvouvrstvého roztoku 7 ml ethylacetátu a 5 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného a organická vrstva se oddělí a promyje se nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Potom se suší přes bezvodý síran sodný a rozpouštědlo se odstraní destilací za sníženého tlaku. Vzniklý zbytek se

40

čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 2 : 1 jako eluentu a získá se 42 mg (58 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá amorfni látka.

5 R_f = 0,50 (20 : 1 = methylenchlorid : methanol).

$[\alpha]_D^{25} = +76^\circ$ (c = 0,05, CHCl₃).

Hmotové spektrum (FAB) m/e 611 (M⁺+H).

10

¹H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CDCl₃, 270 MHz) δ (ppm):

0,85 – 0,95 (3H, multiplet);
 1,20 – 1,40 (32H, multiplet);
 15 1,37 (3H, singlet);
 1,42 (3H, singlet);
 1,60 – 1,80 (2H, multiplet),
 2,05 (3H, singlet);
 4,10 – 4,30 (3H, multiplet);
 20 4,40 (1H, multiplet);
 4,72 (1H, dvojité dublet dubletů, J = 1,3, 5,3 & 47,0 Hz);
 4,90 (1H, dublet dubletů, J = 2,6 & 9,5 Hz);
 4,92 (1H, dvojité dublet dubletů, J = 1,4, 10,0 & 28,0 Hz);
 5,94 (1H, dublet, J = 7,2 Hz);
 25 5,91 (1H, dublet, J = 2,6 Hz).

27(ii) Oktadecyl-5-acetamido-4-(N,N'-bis-*terc*-butoxykarbonylguanidino)-8,9-O-izopropyliden-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoát

30 40 mg (0,066 mmol) oktaedecyl-5-acetamido-4-azido-8,9-O-izopropyliden-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoátu [připraven jak je popsáno ve stupni (i) shora] se rozpustí ve 3 ml methanolu a ke vzniklému roztoku se přidá 10 mg Lindlarova katalyzátoru. Směs se pak míchá pod atmosférou vodíku po dobu 2 hodin. Ke konci této doby se katalyzátor oddělí filtrací a rozpouštědlo se odstraní destilací za sníženého tlaku. Vzniklý zbytek se rozpustí ve 2 ml dimethylformamidu a ke vzniklému roztoku se přidá 25 mg (0,09 mmol)
 35 N,N-di-*terc*-butoxykarbonylthiomocoviny, 18 mg (0,18 mmol) triethylaminu a 25 mg (0,09 mmol) chloridu rtuťnatého. Směs se potom míchá při teplotě místnosti 1 hodinu. Ke konci této doby se pevné látky oddělí filtrací a filtrát se vlije do dvouvrstvého roztoku 5 ml ethylacetátu a 3 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva se oddělí
 40 a promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se přes bezvodý síran sodný a potom se odstraní rozpouštědlo destilací za sníženého tlaku. Vzniklý zbytek se čistí sloupcovou chromatografií za použití směsi ethylacetátu a hexanu v objemovém poměru 1 : 1 jako eluentu a získá se 39 mg (výtěžek 71 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá viskózní látka.

45 R_f = 0,40 (20 : 1 = methylenchlorid : methanol).

$[\alpha]_D^{25} = -7,4^\circ$ (c = 0,10, CHCl₃).

Hmotové spektrum (FAB) m/e 827 (M⁺+H).

50

¹H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CDCl₃, 270 MHz) δ (ppm):

- 0,80 – 0,95 (3H, multiplet);
 1,20 – 1,40 (32H, multiplet);
 5 1,37 (3H, singlet);
 1,41 (3H, singlet);
 1,49 (9H, singlet);
 1,50 (9H, singlet);
 1,60 – 1,80 (2H, multiplet);
 10 1,97 (3H, singlet);
 4,10 – 4,30 (4H, multiplet);
 4,40 – 4,65 (2H, multiplet);
 5,20 (1H, dvojitý dublet dubletů, J = 2,4, 7,5 & 7,5 Hz);
 5,83 (1H, dublet, J = 2,3 Hz);
 15 5,65 (1H, dublet, J = 7,0 Hz);
 8,60 (1H, dublet, J = 8,5 Hz).

27(iii) Sůl kyseliny trifluoroctové oktadecyl-5-acetamido-4-guanidino-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoátu

- 20 30 mg (0,04 mmol) oktadecyl-5-acetamido-4-(N,N'-bis-*tert*-butoxykarbonylguanidino)-8,9-O-izopropyliden-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoátu [připraven jak je popsáno ve stupni (ii) shora] se rozpustí ve 3 ml objemové směsi methylenchloridu a kyseliny trifluoroctové v objemovém poměru 3 : 1 a směs se míchá při teplotě
 25 místnosti po dobu 5 hodin. Ke konci této doby se rozpouštědlo odstraní destilací za sníženého tlaku a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi izopropanolu, ethylacetátu a vody v objemovém poměru 2 : 8 : 1 jako eluentu a získá se 20 mg (výtěžek 79 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá pevná látka.

- 30 R_f = 0,55 (5 : 1 : 1 = *tert*-butanol : kyselina octová : voda).

[α]_D²⁵ = +14° (c = 0,10, CH₃OH).

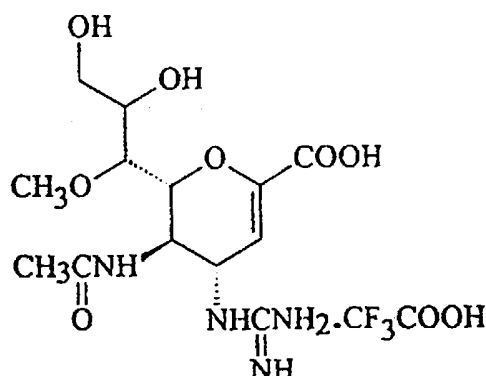
35 Hmotové spektrum (FAB) m/e 587 (M⁺+H).

¹H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (D₂O, 270 MHz) δ (ppm):

- 0,70 – 0,85 (3H, multiplet);
 1,10 – 1,30 (32H, multiplet);
 40 1,60 – 1,80 (2H, multiplet);
 2,00 (3H, singlet);
 3,60 – 3,85 (2H, multiplet);
 4,00 – 4,30 (3H, multiplet);
 4,50 – 4,80 (2H, multiplet);
 45 5,88 (1H, singlet).

Příklad 28

Sůl kyseliny trifluoroctové 5-acetamido-4-guanidino-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-methoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosové kyseliny (Sloučenina č. 163-1)



5

28(i) Benzyl-N-acetyl-3,6-di-O-benzyl-4-O-methyl- α -glukosamin

4,48 g (9,12 mmol) benzyl-N-acetyl-3,6-di-O-benzyl- α -D-glukosaminu [připraven jak je popsáno v Carbohydrate Res., 83, 163 – 169 (1980)] se rozpustí v 50 ml dimethylformamidu a ke vzniklému roztoku se přidá 1,0 g (22,5 mmol) hydridu sodného. Směs se potom míchá při teplotě místnosti 30 minut, potom se při teplotě 0 °C přidá 1,42 g (10,0 mmol) methyljodidu a směs se míchá při teplotě místnosti dalších 5 hodin. Ke konci této doby se reakční směs vlije do dvouvrstvého roztoku 100 ml ethylacetátu a 50 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného a organická vrstva se oddělí a promyje se nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Potom se suší přes bezvodý síran sodný a rozpouštědlo se odstraní destilací za sníženého tlaku. Vzniklý zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi methylenchloridu a ethylacetátu v objemovém poměru 4 : 1 jako eluentu a získá se 3,6 g (výtěžek 78 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá pevná látka.

20 $R_f = 0,55$ (20 : 1 = methylenchlorid : methanol).

$[\alpha]_D^{25} = +126^\circ$ ($c = 1,15$, CHCl_3).

Hmotové spektrum (FAB) m/e 506 ($M^+ + H$).

25

^1H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CDCl_3 , 270 MHz) δ (ppm):

1,80 (3H, singlet);

3,48 (3H, singlet);

30 3,40 – 3,80 (5H, multiplet);

4,23 (1H, dvojitý dublet dubletů, $J = 3,5, 10,0$ & $10,0$ Hz);

4,40 – 4,90 (7H, multiplet);

5,25 (1H, dublet, $J = 10,0$ Hz);

7,20 – 7,40 (15H, multiplet).

35

28(ii) N-Acetyl-4-O-methyl- α -D-glukosamin

3,6 g (7,12 mmol) benzyl-N-acetyl-3,6-di-O-benzyl-4-O-methyl- α -D-glukosaminu [připraven jak je popsáno ve stupni (i) shora] se rozpustí ve 40 ml kyseliny octové a potom se přidá ke vzniklému roztoku 5 g palladia na uhlíku. Směs se míchá pod atmosférou vodíku při třech atmosférách po dobu 30 hodin. Ke konci této doby se katalyzátor oddělí filtrací a rozpouštědlo se odstraní destilací za sníženého tlaku. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za

40

použití gradientové eluční metody směsí methylenchloridu a methanolu v objemovém poměru 10 : 1 až 5 : 1 jako eluentu a získá se 1,42 g (výtěžek 83 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá pevná látka.

5 $R_f = 0,35$ (5 : 1 = methylenchlorid : methanol).

$[\alpha]_D^{25} = +72,2^\circ$ ($c = 2,9$, CH_3OH).

Hmotové spektrum (FAB) m/e 236 ($M^+ + H$).

10

^1H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CD_3OD , 270 MHz) δ (ppm):

1,98 (3H, singlet);

3,57 (3H, singlet);

15 3,60 – 3,80 (6H, multiplet);

5,05 (1H, dublet, $J = 3,2$ Hz).

28(iii) 5-Acetamido-3,5-dideoxy-7-O-methyl-D-glycero-D-galakto-2-nonero-pyranosová kyselina

20

5,0 g (21,3 mmol) N-acetyl-4-O-methyl- α -D-glukosaminu [připraven jak je popsáno ve stupni (ii) shora] se rozpustí v destilované vodě a ke vzniklému roztoku se přidá 100 mg azidu sodného a 5,0 g (45,5 mmol) sodného pyruvátu. Potom se upraví pH reakční směsi přidáním 1N vodného roztoku hydroxidu sodného na hodnotu 10 až 11 a ke směsi se přidá 25 mg (660U) aldolázy N-acetylneuroaminové kyseliny (vyráběna fy TOYOBO K.K.) a směs se míchá při teplotě 20 °C 3 dny. Ke konci této doby se reakční směs odsolí za použití Dowex 50x8 (H^+) (Dowex je ochranná známka) a čistí se sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití Dowex 1 (HCOOH), eluováno 1,0 M vodným roztokem kyseliny mravenčí a získá se 1,8 g (výtěžek 26 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá viskózní látka.

30

$R_f = 0,30$ (4 : 1 : 1 = izopropanol : kyselina octová : voda).

$[\alpha]_D^{25} = -19,7^\circ$ ($c = 1,2$, H_2O).

35 Hmotové spektrum (FAB) m/e 324 ($M^+ + H$).

^1H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (D_2O , 270 MHz) δ (ppm):

1,80 (1H, dublet dubletů, $J = 12,0$ & $12,0$ Hz);

40 2,00 (3H, singlet);

2,10 (1H, dublet dubletů, $J = 4,5$ & $12,0$ Hz);

3,48 (3H, singlet);

3,50 – 3,80 (7H, multiplet).

45 28(iv) Methyl-5-acetamido-3,5-dideoxy-7-O-methyl-D-glycero-D-galakto-2-nonuro-pyranosát

680 mg (2,10 mmol) 5-acetamido-3,5-dideoxy-7-O-methyl-D-glycero-D-galakto-2-nonuro-pyranosové kyseliny [připravena jak je popsáno ve stupni (iii) shora] se rozpustí ve 20 ml methanolu a ke vzniklému roztoku se přidá 500 mg kationtoměničové pryskyřice Dowex 50x8 (H^+) (Dowex je ochranná známka). Směs se potom míchá při teplotě místnosti po dobu 15 hodin. Ke konci této doby se kationtoměničová pryskyřice oddělí filtrací a rozpouštědlo se odstraní destilací za sníženého tlaku. Vzniklý zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi methylenchloridu a methanolu v objemovém poměru 5 : 1 jako

50

eluentu a získá se 340 mg (výtěžek 48 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá amorfnní pevná látka.

R_f = 0,15 (5 : 1 = methylenchlorid : methanol).

5

[α]_D²⁵ = +30,2° (c = 1,1, CH₃OH).

Hmotové spektrum (FAB) m/e 338 (M⁺+H).

10 ¹H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CD₃OD, 270 MHz) δ (ppm):

1,90 (1H, dublet dubletů, J = 12,0 & 14,0 Hz);

2,00 (3H, singlet);

2,16 (1H, dublet dubletů, J = 4,5 & 12,0 Hz);

15 3,40 (1H, multiplet);

3,45 (3H, singlet);

3,50 – 3,80 (3H, multiplet);

3,77 (3H, singlet);

3,80 – 4,00 (2H, multiplet);

20 4,20 (1H, dublet dubletů, J = 1,5 & 9,5 Hz).

28(v) Methyl-5-acetamido-4,8,9-tri-O-acetyl-2,3,5-trideoxy-7-O-methyl-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoát

25 686 mg (2,03 mmol) methyl-5-acetamido-3,5-dideoxy-7-O-methyl-D-glycero-D-galakto-2-nuopyranosoátu [připraven jak je popsáno ve stupni (iv) shora] se rozpustí ve směsi 10 ml pyridinu a 10 ml anhydridu kyseliny octové a směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 15 hodin. Ke konci této doby se odstraní rozpouštědlo destilací za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí ve 20 ml 4M roztoku chlorovodíku v dioxanu a potom se míchá při teplotě místnosti 30 15 hodin. Ke konci této doby se roztok rozpustí v benzenu a ke vzniklému roztoku se přidá 182 mg (1,20 mmol) 1,8-diazabicyklo[5.4.0]-7-undecenu a směs se míchá při teplotě místnosti 2 hodiny. Reakční směs se potom vlije do dvouvrstvého roztoku 30 ml methylenchloridu a 15 ml nasyceného vodného roztoku chloridu amonného a organická vrstva se oddělí a promyje se nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Potom se suší přes bezvodý síran sodný 35 a rozpouštědlo se odstraní destilací za sníženého tlaku. Vzniklý zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi methylenchloridu a methanolu v objemovém poměru 50 : 1 jako eluentu a získá se 310 mg (výtěžek 34 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá amorfnní látka.

40 R_f = 0,30 (20 : 1 = methylenchlorid : methanol).

[α]_D²⁵ = +206° (c = 0,15, CHCl₃).

Hmotové spektrum (FAB) m/e 446 (M⁺+H).

45

¹H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CDCl₃, 270 MHz) δ (ppm):

2,00 (3H, singlet);

2,06 (3H, singlet);

50 2,08 (3H, singlet);

2,10 (3H, singlet);

3,50 (3H, singlet);

3,65 (1H, dublet dubletů, J = 3,0 & 3,0 Hz);

3,80 (3H, singlet);

4,20 – 4,35 (2H, multiplet);
 4,45 (1H, multiplet);
 4,70 (1H, dublet dubletů, $J = 3,0$ & $12,0$ Hz);
 5,35 (1H, multiplet);
 5,50 (1H, dublet dubletů, $J = 3,0$ & $7,0$ Hz);
 5,55 (1H, dublet, $J = 8,0$ Hz);
 6,00 (1H, dublet, $J = 2,8$ Hz).

28(vi) Methyl-5-acetamido-4-azido-8,9-di-O-acetyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-methoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoát

303 mg (0,67 mmol) methyl-5-acetamido-4,8,9-tri-O-acetyl-2,3,4,5-trideoxy-7-O-methyl-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoátu [připraven jak je popsáno ve stupni (v) shora] se rozpustí v 10 ml bezvodého methylenchloridu a ke vzniklému roztoku se přidá 22 mg (0,67 mmol) methanolu. Ke vzniklé směsi se přidá pod atmosférou dusíku 956 mg (6,74 mmol) komplexu fluorid boritý-diethylether a směs se míchá při teplotě místnosti 24 hodin. Ke konci této doby se reakční směs vlije do směsi 20 ml vody, 10 g ledu a 5 g pevného hydrogenuhlíčitanu sodného a 20 ml ethylacetátu a směs se intenzivně míchá 10 minut. Organická vrstva se oddělí, promyje se 10 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného a suší se přes bezvodý síran sodný a potom se rozpouštědlo odstraní destilací za sníženého tlaku. Vzniklý zbytek (270 mg) se rozpustí v 10 ml dimethylformamidu a ke vzniklému roztoku se přidá 270 mg kationtoměničové pryskyřice [Dowex 50x8 (H^+) – Dowex je ochranná známka] a 90 mg (1,37 mmol) azidu sodného. Směs se potom míchá při teplotě $90^\circ C$ po dobu 4 hodin. Ke konci této doby se Dowex 50x8 (H^+) oddělí filtrací a rozpouštědlo se odstraní destilací za sníženého tlaku. Vzniklý zbytek se rozpustí ve dvouvrstvém roztoku 30 ml ethylacetátu a 10 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného a organická vrstva se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Potom se suší přes bezvodý síran sodný a rozpouštědlo se odstraní destilací za sníženého tlaku. Vzniklý zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi methylenchloridu a methanolu v objemovém poměru 50 : 1 jako eluentu a získá se 250 mg (výtěžek 70 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá viskózní látka.

$R_f = 0,30$ (20 : 1 = methylenchlorid : methanol).

$[\alpha]_D^{25} = +97,2^\circ$ ($c = 0,25$, $CHCl_3$).

Hmotové spektrum (FAB) m/e 429 ($M^+ + H$).

1H – Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm):

2,06 (6H, singlet);
 2,10 (3H, singlet);
 3,50 (3H, singlet);
 3,65 (1H, dublet dubletů, $J = 1,8$ & $4,0$ Hz);
 3,80 (3H, singlet);
 4,25 (1H, dublet dubletů, $J = 5,0$ & $12,0$ Hz);
 4,45 – 4,55 (2H, multiplet);
 4,75 (1H, dublet dubletů, $J = 3,2$ & $12,0$ Hz);
 5,35 (1H, multiplet);
 5,52 (1H, dublet, $J = 8,2$ Hz);
 5,98 (1H, dublet, $J = 2,7$ Hz).

28(vii) Methyl-5-acetamido-4-(N,N'-bis-*terc*-butoxykarbonylguanidino)-8,9-di-O-acetyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-methoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoát

80 mg (0,42 mmol) methyl-5-acetamido-4-azido-8,9-di-O-acetyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-methoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoátu [připraven jak je popsáno ve stupni (vi) shora] se rozpustí v 10 ml methanolu a ke vzniklému roztoku se přidá 130 mg Lindlarova katalyzátoru. Směs se pak míchá pod atmosférou vodíku po dobu 2 hodin. Ke konci této doby se katalyzátor oddělí filtrací a rozpouštědlo se odstraní destilací za sníženého tlaku. Vzniklý zbytek (120 mg) se rozpustí v 10 ml dimethylformamidu a ke vzniklému roztoku se přidá 100 mg (0,37 mmol) N,N-di-*terc*-butoxykarbonylthiomocoviny, 75 mg (0,74 mmol) triethylaminu a 100 mg (0,37 mmol) chloridu rtuťnatého. Směs se potom míchá při teplotě místnosti 1 hodinu. Ke konci této doby se pevné látky oddělí filtrací a filtrát se vlije do dvouvrstvého roztoku 10 ml ethylacetátu a 50 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva se oddělí a promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se přes bezvodý síran sodný a potom se odstraní rozpouštědlo destilací za sníženého tlaku. Vzniklý zbytek se čistí sloupcovou chromatografií za použití směsi hexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 2 : 1 jako eluentu a získá se 100 mg (výtěžek 64 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá amorfni látka.

20 $R_f = 0,50$ (20 : 1 = methylenchlorid : methanol).

$[\alpha]_D^{25} = +2,8^\circ$ ($c = 0,65$, CHCl_3).

Hmotové spektrum (FAB) m/e 645 ($M^+ + H$).

25

^1H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CDCl_3 , 270 MHz) δ (ppm):

1,49 (9H, singlet);
1,50 (9H, singlet);
30 1,97 (3H, singlet);
2,05 (3H, singlet);
2,07 (3H, singlet);
3,52 (3H, singlet);
3,55 (1H, multiplet);
35 3,78 (3H, singlet);
4,10 (1H, dublet dubletů, $J = 1,0$ & $10,5$ Hz);
4,25 – 4,40 (2H, multiplet);
4,82 (1H, dublet dubletů, $J = 3,2$ & $12,0$ Hz);
5,12 (1H, dvojitý dublet dubletů, $J = 2,5$ & $11,0$ & $11,0$);
40 5,30 (1H, multiplet);
5,85 (1H, dublet, $J = 2,3$ Hz);
6,35 (1H, dublet, $J = 8,8$ Hz).

45 28(viii) Sůl kyseliny trifluoroctové 5-acetamido-4-guanidino-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-methoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosové kyseliny

53 mg (0,083 mmol) methyl-5-acetamido-4-(N,N'-bis-*terc*-butoxykarbonylguanidino)-8,9-di-O-acetyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-methoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoátu [připraven jak je popsáno ve stupni (vii) shora] se rozpustí ve 2 ml methanolu a ke vzniklému roztoku se přidá 0,2 ml 0,1N methanolického roztoku methoxidu sodného. Směs se potom míchá při teplotě místnosti 1 hodinu. Ke konci této doby se reakční směs neutralizuje 4M roztokem chlorovodíku v dioxanu a rozpouštědlo se odstraní destilací za sníženého tlaku. Vzniklý zbytek se rozpustí ve 3 ml směsi methylenchloridu a kyseliny trifluoroctové v objemovém poměru 3 : 1 a směs se míchá při teplotě místnosti 5 hodin. Ke konci této doby se odstraní rozpouštědlo

destilací za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí v 1 ml destilované vody. K reakční směsi se přidá 72 μ l 1N vodného roztoku hydroxidu sodného a reakční směs se míchá při teplotě místnosti 1 hodinu. Ke konci této doby se reakční směs neutralizuje pryskyřicí Dowex 50x8 (H^+) (Dowex je ochranná známka) a potom se odstraní voda destilací. Vzniklý zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi izopropanolu, ethylacetátu a vody v objemovém poměru 5 : 1 : 1 jako eluentu a získá se 24 mg (výtěžek 85 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá pevná látka.

$R_f = 0,30$ (4 : 1 : 1 = izopropanol : kyselina octová : voda).

$[\alpha]_D^{25} = -9,3^\circ$ ($c = 0,1$, CH_3OH).

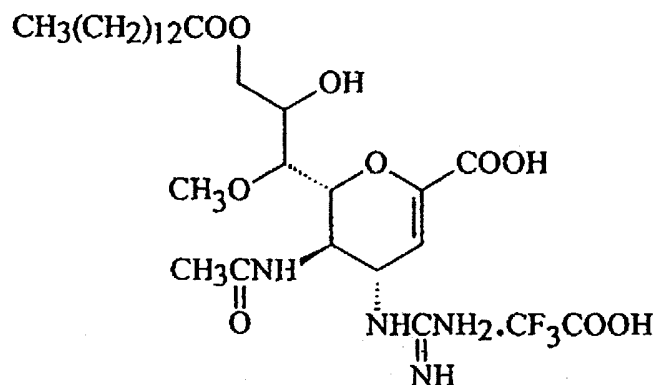
Hmotové spektrum (FAB) m/e 347 ($M^+ + H$).

1H – Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm):

2,00 (3H, singlet);
3,37 (3H, singlet);
3,55 (1H, dublet, $J = 8,5$ Hz);
3,65 (1H, dublet dubletů, $J = 5,0$ & 12 Hz);
3,90 (3H, multiplet);
4,20 (1H, dublet dubletů, $J = 10$ & 10 Hz);
4,40 – 4,50 (2H, multiplet);
5,85 (1H, dublet, $J = 1,8$ Hz).

Příklad 29

Sůl kyseliny trifluorooctové 5-acetamido-4-guanidino-9-O-tetadekanoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-methoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosové kyseliny (Sloučenina č. 163-41)



29(i) Difenylmethyl-5-acetamido-4-(N,N'-bis-*tert*-butoxykarbonylguanidino)-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-methoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosát

87 mg (0,14 mmol) methyl-5-acetamido-4-(N,N'-bis-*tert*-butoxykarbonylguanidino)-8,9-di-O-acetyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-methoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosátu [připraven jak je popsáno v Příkladu 28(ii)] se rozpustí v 5 ml methanolu a ke vzniklému roztoku se přidají 2 ml 0,4N methanolickeho roztoku methoxidu sodného. Směs se potom míchá při teplotě místnosti 1 hodinu. Ke konci této doby se reakční směs neutralizuje 4M roztokem chlorovodíku v dioxanu a rozpouštědlo se odstraní destilací za sníženého tlaku. Vzniklý zbytek se rozpustí ve 4 ml destilované vody a ke vzniklému roztoku se přidá 0,2 ml 1N vodného roztoku hydroxidu sodného. Směs se potom míchá při teplotě místnosti 1 hodinu. Ke konci této doby se

reakční směs neutralizuje 4M roztokem chlorovodíku v dioxanu a potom se voda odstraní destilací a zbytek se rozpustí ve směsi methanolu a methylenchloridu v objemovém poměru 1 : 1 a ke vzniklému roztoku se přidá 47 mg (0,24 mmol) difenyldiazomethanu a 50 mg (0,38 mmol) komplexu fluorid boritý–diethylether. Směs se potom míchá při teplotě místnosti 2 hodiny.
 5 Ke konci této doby se přidá kyselina octová a rozpouštědlo se odstraní destilací za sníženého tlaku. Vzniklý zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi methylenchloridu a methanolu v objemovém poměru 20 : 1 jako eluentu a získá se 29 mg (výtěžek 30 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá amorfnní látka.

10 $R_f = 0,3$ (20 : 1 = methylenchlorid : methanol).

$[\alpha]_D^{25} = +22,0^\circ$ ($c = 0,4$, CHCl_3).

Hmotové spektrum (FAB) m/e 713 ($M^+ + H$).

15

^1H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CD_3OD , 270 MHz) δ (ppm):

1,46 (9H, singlet);
 1,52 (9H, singlet);
 20 1,95 (3H, singlet);
 3,48 (1H, dublet, $J = 9,0$ Hz);
 3,68 (1H, dublet dubletů, $J = 4,0$ & 12 Hz);
 3,85 (1H, dublet dubletů, $J = 2,5$ & 12 Hz);
 3,95 (1H, multiplet);
 25 4,32 (1H, dublet dubletů, $J = 10$ & 10 Hz);
 4,43 (1H, dublet, $J = 10$ Hz);
 5,05 (1H, dublet dubletů, $J = 2,2$ & 10 Hz);
 6,02 (1H, dublet, $J = 2,2$ Hz);
 6,90 (1H, singlet);
 30 7,20 – 7,50 (10H, multiplet).

29(ii) Difenylnmethyl–5–acetamido–4–(N,N'–bis–*terc*–butoxykarbonylguanidino)–9–O–tetradekanoyl–2,3,4,5,7–pentadeoxy–7–methoxy–D–glycero–D–galakto–non–2–enopyranosoát

35 28 mg (0,039 mmol) difenylnmethyl–5–acetamido–4–(N,N'–bis–*terc*–butoxykarbonylguanidino)–2,3,4,5,7–pentadeoxy–7–methoxy–D–glycero–D–galakto–non–2–enopyranosoátu připraven jak je popsáno ve stupni (i) shora] se rozpustí ve 2 ml methylenchloridu a ke vzniklému roztoku se za chlazení ledem přidá 6 mg (0,06 mmol) triethylaminu a 8 mg (0,05 mmol) tetradekanoylchloridu. Směs se míchá při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny. Ke konci této doby se reakční směs nalije do
 40 dvouvrstvého roztoku 5 ml ethylacetátu a 3 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a organická vrstva se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Potom se suší přes bezvodý síran sodný a rozpouštědlo se odstraní destilací za sníženého tlaku. Vzniklý zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi methylenchloridu a methanolu v objemovém poměru 50 : 1 jako eluentu a získá se 22 mg (výtěžek 61 %)
 45 sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá amorfnní látka.

$R_f = 0,45$ (20 : 1 = methylenchlorid : methanol).

$[\alpha]_D^{25} = +40,5^\circ$ ($c = 0,2$, CHCl_3).

50

Hmotové spektrum (FAB) m/e 923 ($M^+ + H$).

¹H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CDCl₃, 270 MHz) δ (ppm):

- 0,85 (3H, multiplet);
 1,20 – 1,30 (20H, multiplet);
 5 1,48 (9H, singlet);
 1,50 (9H, singlet);
 1,55 – 1,70 (2H, multiplet);
 1,98 (3H, singlet);
 2,33 (2H, triplet, J = 7,5 Hz);
 10 3,40 (1H, multiplet);
 3,48 (3H, singlet);
 4,10 – 4,50 (5H, multiplet);
 5,18 (1H, dvojité dublet dubletů, J = 2,4, 9,0 & 9,0 Hz);
 5,95 (1H, dublet, J = 2,3 Hz);
 15 6,18 (1H, dublet, J = 8,7 Hz);
 6,92 (1H, singlet);
 7,20 – 7,50 (10H, multiplet);
 8,55 (1H, dublet, J = 8,7 Hz).
- 20 29(iii) Sůl kyseliny trifluoroctové 5-acetamido-4-guanidino-9-O-tetradekanoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-methoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosové kyseliny

- 22 mg (0,024 mmol) difenylmethyl-5-acetamido-4-(N,N'-bis-*terc*-butoxykarbonylguanidino)-9-O-tetradekanoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-methoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-eno-
 25 pyranosátu [připraven jak je popsáno ve stupni (ii) shora] se rozpustí ve 3 ml směsi methylenchloridu a kyseliny trifluoroctové v objemovém poměru 3 : 1 a směs se míchá při teplotě místnosti 5 hodin. Ke konci této doby se odstraní rozpouštědlo destilací za sníženého tlaku a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi izopropanolu, ethylacetátu a vody v objemovém poměru 2 : 5 : 1 jako eluentu a získá se 10 mg (výtěžek 74 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá pevná látka.
 30

R_f = 0,4 (2 : 5 : 1 = izopropanol : ethylacetát : voda).

[α]_D²⁵ = +24,0° (c = 0,1, CH₃OH).

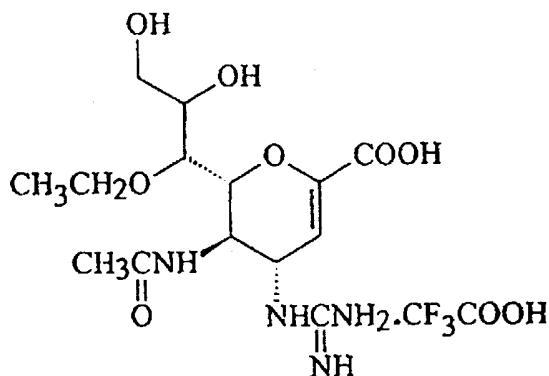
Hmotové spektrum (FAB) m/e 557 (M⁺+H).

¹H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CD₃OD, 270 MHz) δ (ppm):

- 40 0,90 (3H, multiplet);
 1,25 – 1,40 (20H, multiplet);
 1,60 – 1,70 (2H, multiplet);
 2,00 (3H, singlet);
 2,37 (2H, triplet, J = 7,5 Hz);
 45 3,38 (3H, singlet);
 3,45 (1H, multiplet);
 4,10 – 4,40 (6H, multiplet);
 5,53 (1H, dublet, J = 1,8 Hz).

Příklad 30

- 5 Sůl kyseliny trifluoroctové 5-acetamido-4-guanidino-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-ethoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enové kyseliny (Sloučenina č. 199-1)

30(i) Benzyl-N-acetyl-3,6-di-O-benzyl-4-O-ethyl- α -D-glukosamin

- 8,35 g (16,8 mmol) benzyl-N-acetyl-3,6-di-O-benzyl- α -D-glukosaminu [připraven jak je popsáno v Carbohydrate Res., 83, 163 – 169 (1980)] se rozpustí v 80 ml dimethylformamidu a ke vzniklému roztoku se přidá 1,84 g (42,2 mmol) hydridu sodného. Směs se potom míchá při teplotě místnosti 30 minut, potom se při teplotě 0 °C přidá 2,86 g (18,5 mmol) ethyljodidu a směs se míchá při teplotě místnosti dalších 5 hodin. Ke konci této doby se reakční směs vlije do dvouvrstvého roztoku 200 ml ethylacetátu a 100 ml nasyceného vodného roztoku hydrogen-uhlíčitanu sodného a organická vrstva se oddělí a promyje se nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Potom se suší přes bezvodý síran sodný a rozpouštědlo se odstraní destilací za sníženého tlaku. Vzniklý zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi methylenchloridu a ethylacetátu v objemovém poměru 4 : 1 jako eluentu a získá se 7,0 g (výtěžek 80 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá pevná látka.

R_f = 0,55 (20 : 1 = methylenchlorid : methanol).

$[\alpha]_D^{25} = +123^\circ$ (c = 2,3, CHCl₃).

- 25 Hmotové spektrum (FAB) m/e 520 (M⁺+H).

¹H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CDCl₃, 270 MHz) δ (ppm):

- 1,10 (3H, triplet, J = 7,0 Hz);
 1,80 (3H, singlet);
 3,40 – 3,90 (7H, multiplet);
 4,21 (1H, dvojitý dublet dubletů, J = 3,5, 10,0 & 10,0 Hz);
 4,40 – 4,90 (7H, multiplet);
 5,22 (1H, dublet, J = 10,0 Hz);
 7,20 – 7,40 (15H, multiplet).

30(ii) N-Acetyl-4-O-ethyl- α -D-glukosamin

- 7,0 g (13,4 mmol) benzyl-N-acetyl-3,6-di-O-benzyl-4-O-ethyl- α -D-glukosaminu [připraven jak je popsáno ve stupni (i) shora] se rozpustí v 60 ml kyseliny octové a potom se přidá ke vzniklému roztoku 10 g palladia na uhlíku. Směs se míchá pod atmosférou vodíku při třech atmosférách po dobu 30 hodin. Ke konci této doby se katalyzátor oddělí filtrací a rozpouštědlo se

odstraní destilací za sníženého tlaku. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití gradientové eluční metody směsí methylenchloridu a methanolu v objemovém poměru 10 : 1 až 5 : 1 jako eluentu a získá se 2,4 g (výtěžek 81 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá pevná látka.

5

$R_f = 0,35$ (5 : 1 = methylenchlorid : methanol).

$[\alpha]_D^{25} = +66,1^\circ$ ($c = 2,1$, CH_3OH).

10

Hmotové spektrum (FAB) m/e 250 ($M^+ + H$).

^1H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (D_2O , 270 MHz) δ (ppm):

15
1,15 (3H, triplet, $J = 7,0$ Hz);
2,00 (3H, singlet);
3,33 (2H, kvartet, $J = 7,0$ Hz);
3,60 – 3,90 (6H, multiplet);
5,15 (1H, singlet).

20

30(iii) 5-Acetamido-3,5-dideoxy-7-O-ethyl-D-glycero-D-galakto-2-nonuropyranosová kyselina

25
5,0 g (20,1 mmol) N-acetyl-4-O-methyl- α -D-glukosaminu [připraven jak je popsáno ve stupni (iii) shora] se rozpustí v destilované vodě a ke vzniklému roztoku se přidá 100 mg azidu sodného a 5,0 g (45,5 mmol) sodného pyruvátu. Potom se upraví pH reakční směsi přidáním 1N vodného roztoku hydroxidu sodného na hodnotu 10 až 11 a ke směsi se přidá 25 mg (660U) aldolázy N-acetylneuraminové kyseliny (vyráběna fy TOYOBO K.K.) a směs se míchá při teplotě 20°C 3 dny. Ke konci této doby se reakční směs odsolí za použití Dowex 50x8 (H^+) (Dowex je ochranná známka) a čistí se sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití
30 Dowex 1 (HCOOH), eluováno 1,0 M vodným roztokem kyseliny mravenčí a získá se 500 mg (výtěžek 7,4 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá viskózní látka.

$R_f = 0,20$ (4 : 1 : 1 = izopropanol : kyselina octová : voda).

35

$[\alpha]_D^{25} = -8,4^\circ$ ($c = 0,19$, CH_3OH).

Hmotové spektrum (FAB) m/e 338 ($M^+ + H$).

40

^1H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (D_2O , 270 MHz) δ (ppm):

45
1,05 (3H, triplet, $J = 7,0$ Hz);
1,80 (1H, dublet dubletů, $J = 12,0$ & $12,0$ Hz);
2,00 (3H, singlet);
2,20 (1H, dublet dubletů, $J = 4,5$ & $12,0$ Hz);
3,50 – 3,80 (7H, multiplet).

30(iv) Methyl-5-acetamido-3,5-dideoxy-7-O-ethyl-D-glycero-D-galakto-2-nonuropyranosóat

50

1,9 g (5,64 mmol) 5-acetamido-3,5-dideoxy-7-O-ethyl-D-glycero-D-galakto-2-nonuropyranosové kyseliny [připravena jak je popsáno ve stupni (iii) shora] se rozpustí v 60 ml methanolu a ke vzniklému roztoku se přidá 600 mg kationtoměničové pryskyřice Dowex 50x8 (H^+) (Dowex je ochranná známka). Směs se potom míchá při teplotě místnosti po dobu 15 hodin. Ke konci této doby se Dowex 50x8 (H^+) oddělí filtrací a rozpouštědlo se odstraní destilací za sníženého tlaku.

Vzniklý zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi methylenchloridu a methanolu v objemovém poměru 5 : 1 jako eluentu a získá se 1,4 g (výtěžek 71 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá amorfnní pevná látka.

5 $R_f = 0,3$ (5 : 1 = methylenchlorid : methanol).

$[\alpha]_D^{25} = -7,5^\circ$ ($c = 0,10$, CHCl_3).

Hmotové spektrum (FAB) m/e 352 ($M^+ + H$).

10

^1H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CD_3OD , 270 MHz) δ (ppm):

1,17 (3H, triplet, $J = 7,0$ Hz);

1,95 (1H, dublet dubletů, $J = 12,0$ & $14,0$ Hz);

15 2,00 (3H, singlet);

2,16 (1H, dublet dubletů, $J = 4,5$ & $12,0$ Hz);

3,42 (1H, dublet dubletů, $J = 1,5$ & $8,0$ Hz);

3,60 (2H, kvartet, $J = 7,0$ Hz);

3,77 (3H, singlet);

20 3,70 – 4,00 (4H, multiplet);

4,15 (1H, dublet dubletů, $J = 1,5$ & $9,5$ Hz).

30(v) Methyl-5-acetamido-4,8,9-tri-O-acetyl-2,3,5,7-tetradexy-7-ethoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosát

25

1,4 g (3,99 mmol) methyl-5-acetamido-3,5-dideoxy-7-O-ethyl-D-glycero-D-galakto-2-nonuropyranosátu [připraven jak je popsáno ve stupni (iv) shora] se rozpustí ve směsi 20 ml pyridinu a 10 ml anhydridu kyseliny octové a směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 15 hodin. Ke konci této doby se odstraní rozpouštědlo destilací za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí v 50 ml 4M roztoku chlorovodíku v dioxanu a potom se míchá při teplotě místnosti 15 hodin. Ke konci této doby se rozpouštědlo odstraní destilací za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí v benzenu a ke vzniklému roztoku se přidá 952 mg (6,30 mmol) 1,8-diazabicyklo-[5.4.0]-7-undecenu a směs se míchá při teplotě místnosti 2 hodiny. Reakční směs se potom vlije do dvouvrstvého roztoku 30 ml methylenchloridu a 15 ml nasyceného vodného roztoku chloridu amonného a organická vrstva se oddělí a promyje se nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Potom se suší přes bezvodý síran sodný a rozpouštědlo se odstraní destilací za sníženého tlaku. Vzniklý zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi methylenchloridu a methanolu v objemovém poměru 50 : 1 jako eluentu a získá se 1,1 g (výtěžek 60 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá amorfnní látka.

40

$R_f = 0,30$ (20 : 1 = methylenchlorid : methanol).

$[\alpha]_D^{25} = +24,1^\circ$ ($c = 0,5$, CHCl_3).

45

Hmotové spektrum (FAB) m/e 460 ($M^+ + H$).

^1H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CDCl_3 , 270 MHz) δ (ppm):

1,20 (3H, triplet, $J = 7,0$ Hz);

50 1,98 (3H, singlet);

2,05 (3H, singlet);

2,08 (3H, singlet);

3,50 – 3,80 (3H, multiplet);

3,80 (3H, singlet);

4,20 – 4,35 (2H, multiplet);
 4,45 (1H, multiplet);
 4,70 (1H, dublet dubletů, $J = 3,2$ & $12,0$ Hz);
 5,33 (1H, multiplet);
 5,47 (1H, dublet dubletů, $J = 3,3$ & $7,0$ Hz);
 5,51 (1H, dublet, $J = 7,0$ Hz);
 6,00 (1H, dublet, $J = 3,3$ Hz).

30(vi) Methyl-5-acetamido-4-azido-8,9-di-O-acetyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-ethoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoát

1000 mg (2,18 mmol) methyl-5-acetamido-4,8,9-tri-O-acetyl-2,3,5,7-tetradexy-7-ethoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoátu [přípraven jak je popsáno ve stupni (v) shora] se rozpustí v 20 ml bezvodého methylenchloridu a ke vzniklému roztoku se přidá 25 mg (0,78 mmol) methanolu. Ke vzniklé směsi se přidá pod atmosférou dusíku 3,1 g (21,8 mmol) komplexu fluorid boritý-diethylether a směs se míchá při teplotě místnosti 24 hodin. Ke konci této doby se reakční směs vlije do směsi 50 ml vody, 10 g ledu a 10 g pevného hydrogen-uhličitanu sodného a 50 ml ethylacetátu a směs se intenzivně míchá 10 minut. Organická vrstva se oddělí, promyje se 10 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného a suší se přes bezvodý síran sodný a potom se rozpouštědlo odstraní destilací za sníženého tlaku. Vzniklý zbytek (800 mg) se rozpustí v 10 ml dimethylformamidu a ke vzniklému roztoku se přidá 800 mg kationtoměničové pryskyřice [Dowex 50x8 (H^+) – Dowex je ochranná známka] a 400 mg (6,15 mmol) azidu sodného. Směs se potom míchá při teplotě $90^\circ C$ po dobu 4 hodin. Ke konci této doby se Dowex 50x8 (H^+) oddělí filtrací a rozpouštědlo se odstraní destilací za sníženého tlaku. Vzniklý zbytek se rozpustí ve dvouvrstevném roztoku 30 ml ethylacetátu a 20 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a organická vrstva se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Potom se suší přes bezvodý síran sodný a rozpouštědlo se odstraní destilací za sníženého tlaku. Vzniklý zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi methylenchloridu a methanolu v objemovém poměru 50 : 1 jako eluentu a získá se 600 mg (výtěžek 63 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá viskózní látka.

$R_f = 0,30$ (20 : 1 = methylenchlorid : methanol).

$[\alpha]_D^{25} = +72,6^\circ$ ($c = 0,05$, $CHCl_3$).

Hmotové spektrum (FAB) m/e 443 ($M^+ + H$).

1H – Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm):

1,25 (3H, triplet, $J = 7,0$ Hz);
 2,09 (3H, singlet);
 2,10 (3H, singlet);
 2,13 (3H, singlet);
 3,50 – 3,80 (3H, multiplet);
 3,80 (3H, singlet);
 4,05 (1H, multiplet);
 4,25 (1H, dublet dubletů, $J = 5,0$ & $12,0$ Hz);
 4,45 – 4,55 (2H, multiplet);
 4,80 (1H, dublet dubletů, $J = 3,2$ & $12,0$ Hz);
 5,35 (1H, multiplet);
 5,51 (1H, dublet, $J = 8,2$ Hz);
 6,00 (1H, dublet, $J = 2,7$ Hz).

30(vii) Methyl-5-acetamido-4-(N,N'-bis-*tert*-butoxykarbonylguanidino)-8,9-di-O-acetyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-ethoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoát

580 mg (1,31 mmol) methyl-5-acetamido-4-azido-8,9-di-O-acetyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-ethoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoátu [připraven jak je popsáno ve stupni (vi) shora] se rozpustí v 10 ml methanolu a ke vzniklému roztoku se přidá 270 mg Lindlarova katalyzátoru. Směs se pak míchá pod atmosférou vodíku po dobu 2 hodin. Ke konci této doby se katalyzátor oddělí filtrací a rozpouštědlo se odstraní destilací za sníženého tlaku. Vzniklý zbytek (400 mg) se rozpustí v 10 ml dimethylformamidu a ke vzniklému roztoku se přidá 408 mg (1,48 mmol) N,N-di-*tert*-butoxykarbonylthiomocoviny, 300 mg (2,95 mmol) triethylaminu a 402 mg (1,48 mmol) chloridu rtuťnatého. Směs se potom míchá při teplotě místnosti 1 hodinu. Ke konci této doby se pevné látky oddělí filtrací a filtrát se vlije do dvouvrstvého roztoku 20 ml ethylacetátu a 10 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva se oddělí a promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se přes bezvodý síran sodný a potom se odstraní rozpouštědlo destilací za sníženého tlaku. Vzniklý zbytek se čistí sloupcovou chromatografií za použití směsi hexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 2 : 1 jako eluentu a získá se 530 mg (výtěžek 61 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá amorfni látka.

20 $R_f = 0,40$ (20 : 1 = methylenchlorid : methanol).

$[\alpha]_D^{25} = +2,8^\circ$ ($c = 0,05$, CHCl_3).

Hmotové spektrum (FAB) m/e 659 ($M^+ + H$).

25

^1H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CDCl_3 , 270 MHz) δ (ppm):

1,20 (3H, triplet, $J = 7,0$ Hz);
 1,49 (9H, singlet);
 30 1,50 (9H, singlet);
 1,95 (3H, singlet);
 2,06 (3H, singlet);
 2,09 (3H, singlet);
 3,50 – 3,80 (3H, multiplet);
 35 3,80 (3H, singlet);
 4,10 (1H, dublet dubletů, $J = 1,0$ & $10,5$ Hz);
 4,25 – 4,40 (2H, multiplet);
 4,80 (1H, dublet dubletů, $J = 3,2$ & $12,0$ Hz);
 5,10 (1H, dvojitý dublet dubletů, $J = 2,5$, $11,0$ & $11,0$ Hz);
 40 5,30 (1H, multiplet);
 5,83 (1H, dublet, $J = 2,3$ Hz);
 6,20 (1H, dublet, $J = 8,8$ Hz).

45 30(viii) Sůl kyseliny trifluoroctové 5-acetamido-4-guanidino-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-ethoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosové kyseliny

50 mg (0,076 mmol) methyl-5-acetamido-4-(N,N'-bis-*tert*-butoxykarbonylguanidino)-8,9-di-O-acetyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-ethoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoátu [připraven jak je popsáno ve stupni (vii) shora] se rozpustí ve 2 ml methanolu a ke vzniklému roztoku se přidá 0,2 ml 0,1N methanolickeho roztoku methoxidu sodného. Směs se potom míchá při teplotě místnosti 1 hodinu. Ke konci této doby se reakční směs neutralizuje 4M roztokem chlorovodíku v dioxanu a rozpouštědlo se odstraní destilací za sníženého tlaku. Vzniklý zbytek se rozpustí ve 3 ml směsi methylenchloridu a kyseliny trifluoroctové v objemovém poměru 3 : 1 a směs se míchá při teplotě místnosti 5 hodin. Ke konci této doby se odstraní rozpouštědlo

destilací za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí v 1 ml destilované vody. K reakční směsi se přidá 110 μ l 1N vodného roztoku hydroxidu sodného a reakční směs se míchá při teplotě místnosti 1 hodinu. Ke konci této doby se reakční směs neutralizuje pryskyřicí Dowex 50x8 (H^+) (Dowex je ochranná známka) a potom se odstraní voda destilací. Vzniklý zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi izopropanolu, ethylacetátu a vody v objemovém poměru 5 : 1 : 1 jako eluentu a získá se 25 mg (výtěžek 75 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá pevná látka.

$R_f = 0,30$ (4 : 1 : 1 = izopropanol : kyselina octová : voda).

$[\alpha]_D^{25} = +32,5^\circ$ ($c = 0,1$, CH_3OH).

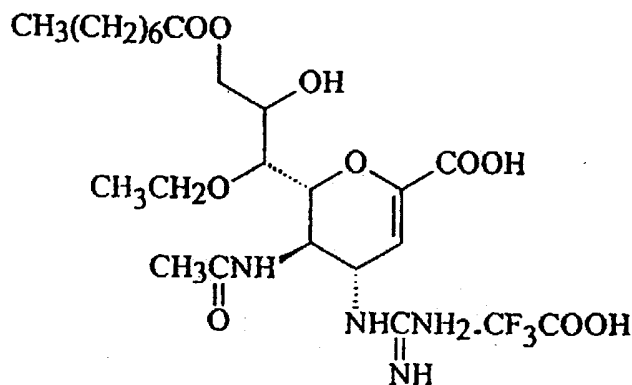
Hmotové spektrum (FAB) m/e 361 ($M^+ + H$).

1H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (D_2O , 270 MHz) δ (ppm):

1,05 (3H, triplet, $J = 7,0$ Hz);
 1,97 (3H, singlet);
 3,40 (1H, multiplet);
 3,50 – 3,65 (3H, multiplet);
 3,80 (1H, dublet dubletů, $J = 5,0$ & 12 Hz);
 3,90 (1H, multiplet);
 4,15 (1H, dublet dubletů, $J = 10$ & 10 Hz);
 4,40 – 4,50 (2H, multiplet);
 5,55 (1H, dublet, $J = 1,8$ Hz).

Příklad 31

Sůl kyseliny trifluoroctové 5-acetamido-4-guanidino-9-O-oktanoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-ethoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosové kyseliny (Sloučenina č. 199–38)



31(i) Difénylmethyl-5-acetamido-4-(N,N'-bis-*tert*-butoxykarbonylguanidino)-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-ethoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosát

495 mg (0,75 mmol) methyl-5-acetamido-4-(N,N'-bis-*tert*-butoxykarbonylguanidino)-8,9-di-O-acetyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-ethoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosátu [připraven jak je popsáno v Příkladu 30(vii)] se rozpustí v 10 ml methanolu a ke vzniklému roztoku se přidají 2 ml 0,1N methanolického roztoku methoxidu sodného. Směs se míchá při teplotě místnosti 1 hodinu. Ke konci této doby se reakční směs neutralizuje 4M roztokem chlorovodíku v dioxanu a rozpouštědlo se odstraní destilací za sníženého tlaku. Vzniklý zbytek se rozpustí v 10 ml destilované vody a přidá se 1,0 ml 1N vodného roztoku hydroxidu sodného.

Směs se potom míchá při teplotě místnosti 1 hodinu. Ke konci této doby se reakční směs neutralizuje 4M roztokem chlorovodíku v dioxanu a voda se odstraní destilací. Vzniklý zbytek se rozpustí ve směsi methanolu a methylenchloridu v objemovém poměru 6 : 1 a přidá se 500 mg (2,60 mmol) difenyldiazomethanu a 50 mg (0,38 mmol) komplexu fluorid boritý-diethylether.

5 Směs se míchá při teplotě místnosti 2 hodiny a potom se přidá kyselina octová a rozpouštědlo se odstraní destilací za sníženého tlaku. Vzniklý zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi methylenchloridu a methanolu v objemovém poměru 20 : 1 jako eluentu a získá se 450 mg (výtěžek 82 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá amorfnní látka.

10 $R_f = 0,25$ (10 : 1 = methylenchlorid : methanol).

$[\alpha]_D^{25} = -10,7^\circ$ ($c = 0,13$, CHCl_3).

Hmotové spektrum (FAB) m/e 727 ($M^+ + H$).

15

^1H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CDCl_3 , 270 MHz) δ (ppm):

1,20 (3H, triplet, $J = 7,0$ Hz);

1,48 (9H, singlet);

20 1,50 (9H, singlet);

1,95 (3H, singlet);

3,60 – 4,10 (6H, multiplet);

4,30 – 4,50 (2H, multiplet);

5,10 (1H, multiplet);

25 5,95 (1H, dublet, $J = 2,7$ Hz);

6,55 (1H, dublet, $J = 8,0$ Hz);

6,95 (1H, singlet);

7,20 – 7,50 (10H, multiplet);

8,50 (1H, dublet, $J = 8,5$ Hz).

30

31(ii) Difenylnmethyl-5-acetamido-4-(N,N'-bis-*terc*-butoxykarbonylguanidino)-9-O-oktanoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-ethoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoát

30 mg (0,041 mmol) difenylnmethyl-5-acetamido-4-(N,N'-bis-*terc*-butoxykarbonylguanidino)-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-ethoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoátu [připraven jak je popsáno ve stupni (i) shora] se rozpustí ve 2 ml methylenchloridu a ke vzniklému roztoku se přidá za chlazení ledem 6 mg (0,06 mmol) triethylaminu a 8 mg (0,05 mmol) oktanoylchloridu. Směs se míchá při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny. Ke konci této doby se reakční směs vlije do dvouvrstvého roztoku 5 ml ethylacetátu a 3 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a organická vrstva se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Potom se suší přes bezvodý síran sodný a rozpouštědlo se odpaří destilací za sníženého tlaku. Vzniklý zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi methylenchloridu a methanolu v objemovém poměru 50 : 1 jako eluentu a získá se 24 mg (výtěžek 69 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá amorfnní látka.

45

$R_f = 0,30$ (20 : 1 = methylenchlorid : methanol).

$[\alpha]_D^{25} = -14,0^\circ$ ($c = 0,05$, CHCl_3).

50 Hmotové spektrum (FAB) m/e 854 ($M^+ + H$).

¹H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CDCl₃, 270 MHz) δ (ppm):

- 0,85 (3H, multiplet);
 1,20 (3H, triplet, J = 7,0 Hz);
 5 1,20 – 1,30 (8H, multiplet);
 1,48 (9H, singlet);
 1,50 (9H, singlet);
 1,55 – 1,70 (2H, multiplet);
 1,95 (3H, singlet);
 10 2,33 (2H, triplet, J = 7,5 Hz);
 3,50 (1H, triplet, J = 5,5 Hz);
 3,59 (2H, kvartet, J = 7,0 Hz);
 4,10 – 4,50 (5H, multiplet);
 5,10 (1H, dvojitý dublet dubletů, J = 2,4, 9,0 & 9,0 Hz);
 15 5,95 (1H, dublet, J = 2,3 Hz);
 6,10 (1H, dublet, J = 8,7 Hz);
 6,94 (1H, singlet);
 7,20 – 7,50 (10H, multiplet);
 8,55 (1H, dublet, J = 8,7 Hz).

20 31(iii) Sůl kyseliny trifluoroctové 5-acetamido-4-guanidino-9-O-oktanoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-ethoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosové kyseliny

20 mg (0,023 mmol) difenylmethyl-5-acetamido-4-(N,N'-bis-*terc*-butoxykarbonylguanidino)-
 25 9-O-oktanoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-ethoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosóatu
 [připraven jak je popsáno ve stupni (ii) shora] se rozpustí ve 3 ml směsi methylenchloridu
 a kyseliny trifluoroctové a směs se míchá při teplotě místnosti 5 hodin. Ke konci této doby se
 odstraní rozpouštědlo destilací za sníženého tlaku a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na
 30 silikagelu za použití směsi izopropanolu, ethylacetátu a vody v objemovém poměru 2 : 5 : 1 jako
 eluentu a získá se 10 mg (výtěžek 73 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá pevná látka.

R_f = 0,3 (2 : 5 : 1 = izopropanol : ethylacetát : voda).

[α]_D²⁵ = +55° (c = 0,10, CH₃OH).

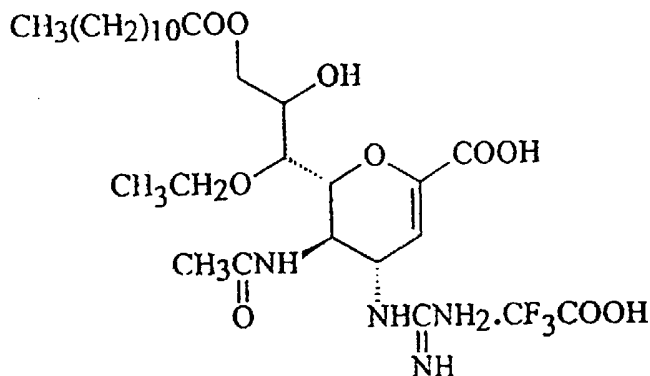
35 Hmotové spektrum (FAB) m/e 487 (M⁺+H).

¹H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CD₃OD, 270 MHz) δ (ppm):

- 40 0,90 (3H, multiplet);
 1,15 (3H, triplet, J = 7,0 Hz);
 1,20 – 1,40 (8H, multiplet);
 1,55 – 1,70 (2H, multiplet);
 2,00 (3H, singlet);
 45 2,35 (2H, triplet, J = 7,5 Hz);
 3,45 – 3,60 (3H, multiplet);
 4,10 – 4,40 (6H, multiplet);
 5,53 (1H, dublet, J = 1,8 Hz).

Příklad 32

Sůl kyseliny trifluoroctové 5-acetamido-4-guanidino-9-O-dodekanoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-
 5 7-ethoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosové kyseliny (Sloučenina č. 199-40)



32(i) Difenylmethyl-5-acetamido-4-(N,N'-bis-*tert*-butoxykarbonylguanidino)-9-O-dodekanoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-ethoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoát

30 mg (0,041 mmol) difenylmethyl-5-acetamido-4-(N,N'-bis-*tert*-butoxykarbonylguanidino)-
 2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-ethoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoátu [připraven jak je
 popsáno v Příkladu 31(i)] se rozpustí ve 2 ml methylenchloridu a ke vzniklému roztoku se přidá
 za chlazení ledem 6 mg (0,06 mmol) triethylaminu a 11 mg (0,05 mmol) dodekanoylchloridu.
 Směs se potom míchá při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny. Ke konci této doby se reakční směs
 15 nalije do dvouvrstvého roztoku 5 ml ethylacetátu a 3 ml nasyceného vodného roztoku hydrogen-
 uhličitanu sodného a organická vrstva se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodné-
 ho. Potom se suší přes bezvodý síran sodný a rozpouštědlo se odstraní destilací za sníženého
 tlaku. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi methylenchloridu
 a methanolu v objemovém poměru 50 : 1 jako eluentu a získá se 29 mg (výtěžek 78 %)
 20 sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá amorfnní látka.

Rf = 0,35 (20 : 1 = methylenchlorid : methanol).

$[\alpha]_D^{25} = -9,0^\circ$ (c = 0,1, CHCl₃).

Hmotové spektrum (FAB) m/e 910 (M⁺+H).

¹H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CDCl₃, 270 MHz) δ (ppm):

30 0,85 (3H, multiplet);
 1,20 (3H, triplet, J = 7,0 Hz);
 1,20 – 1,30 (16H, multiplet);
 1,48 (9H, singlet);
 1,50 (9H, singlet);
 35 1,55 – 1,70 (2H, multiplet);
 1,95 (3H, singlet);
 2,33 (2H, triplet, J = 7,5 Hz);
 3,50 (3H, triplet, J = 5,5 Hz);
 3,59 (2H, kvartet, J = 7,0 Hz);
 40 4,10 – 4,50 (5H, multiplet);
 5,10 (1H, dvojitý dublet dubletů, J = 2,4, 9,0 & 9,0 Hz);
 5,95 (1H, dublet, J = 2,3 Hz);

6,10 (1H, dublet, $J = 8,7$ Hz);
 6,94 (1H, singlet);
 7,20 – 7,50 (10H, multiplet);
 8,55 (1H, dublet, $J = 8,7$ Hz).

5

32(ii) Sůl kyseliny trifluoroctové 5-acetamido-4-guanidino-9-O-dodekanoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-ethoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosové kyseliny

28 mg (0,03 mmol) difenylmethyl-5-acetamido-4-(N,N'-bis-*tert*-butoxykarbonylguanidino)-9-O-dodekanoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-ethoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosátu [připraven jak je popsáno ve stupni (i) shora] se rozpustí ve 3 ml směsi methylenchloridu a kyseliny trifluoroctové v objemovém poměru 3 : 1 a směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 5 hodin. Ke konci této doby se odstraní rozpouštědlo destilací za sníženého tlaku a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi izopropanolu, ethylacetátu a vody v objemovém poměru 2 : 5 : 1 jako eluentu a získá se 12 mg (výtěžek 61 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá pevná látka.

15

$R_f = 0,3$ (2 : 5 : 1 = izopropanol : ethylacetát : voda).

20

$[\alpha]_D^{25} = +50^\circ$ ($c = 0,05$, CH_3OH).

Hmotové spektrum (FAB) m/e 543 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

25

^1H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CD_3OD , 270 MHz) δ (ppm):

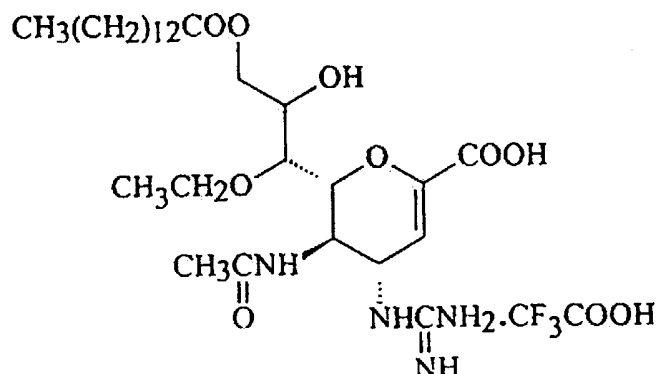
30

0,90 (3H, multiplet);
 1,15 (3H, triplet, $J = 7,0$ Hz);
 1,20 – 1,40 (16H, multiplet);
 1,55 – 1,70 (2H, multiplet);
 2,00 (3H, singlet);
 2,35 (2H, triplet, $J = 7,5$ Hz);
 3,45 – 3,60 (3H, multiplet);
 4,10 – 4,40 (6H, multiplet);
 5,53 (1H, dublet, $J = 1,8$ Hz).

35

Příklad 33

- 5 Sůl kyseliny trifluoroctové 5-acetamido-4-guanidino-9-O-tetradekanoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-ethoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosové kyseliny (Sloučenina č. 199-41)



33(i) Difenylmethyl-5-acetamido-4-(N,N'-bis-*tert*-butoxykarbonylguanidino)-9-O-tetradekanoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-ethoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosát

- 10 30 mg (0,041 mmol) difenylmethyl-5-acetamido-4-(N,N'-bis-*tert*-butoxykarbonylguanidino)-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-ethoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosátu [připraven jak je popsáno v Příkladu 31(i)] se rozpustí ve 2 ml methylenchloridu a ke vzniklému roztoku se přidá za chlazení ledem 6 mg (0,06 mmol) triethylaminu a 12 mg (0,05 mmol) tetradekanoylchloridu. Směs se potom míchá při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny. Ke konci této doby se reakční směs
15 nalije do dvouvrstvého roztoku 5 ml ethylacetátu a 3 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného a organická vrstva se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Potom se suší přes bezvodý síran sodný a rozpouštědlo se odstraní destilací za sníženého tlaku. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi methylenchloridu a methanolu v objemovém poměru 50 : 1 jako eluentu a získá se 30 mg (výtěžek 78 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá amorfnní látka.
20

R_f = 0,35 (20 : 1 = methylenchlorid : methanol).

[α]_D²⁵ = -8,0° (c = 0,1, CHCl₃).

25

Hmotové spektrum (FAB) m/e 938 (M⁺+H).

¹H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CDCl₃, 270 MHz) δ (ppm):

- 30 0,85 (3H, multiplet);
1,20 (3H, triplet, J = 7,0 Hz);
1,20 – 1,30 (20H, multiplet);
1,48 (9H, singlet);
1,50 (9H, singlet);
35 1,55 – 1,70 (2H, multiplet);
1,95 (3H, singlet);
2,33 (3H, triplet, J = 7,5 Hz);
3,50 (1H, triplet, J = 5,5 Hz);
3,59 (2H, kvartet, J = 7,0 Hz);
40 4,10 – 4,50 (5H, multiplet);
5,10 (1H, dvojitý dublet dubletů, J = 2,4, 9,0 & 9,0 Hz);
5,95 (1H, dublet, J = 2,3 Hz);

6,10 (1H, dublet, $J = 8,7$ Hz);
 6,94 (1H, singlet);
 7,20 – 7,50 (10H, multiplet);
 8,55 (1H, dublet, $J = 8,7$ Hz).

5

33(ii) Sůl kyseliny trifluoroctové 5-acetamido-4-guanidino-9-O-tetradekanoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-ethoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosové kyseliny

28 mg (0,03 mmol) difenylmethyl-5-acetamido-4-(N,N'-bis-*tert*-butoxykarbonylguanidino)-9-O-tetradekanoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-ethoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosátu [přípraven jak je popsáno ve stupni (i) shora] se rozpustí ve 3 ml směsi methylenchloridu a kyseliny trifluoroctové v objemovém poměru 3 : 1 a směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 5 hodin. Ke konci této doby se odstraní rozpouštědlo destilací za sníženého tlaku a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi izopropanolu, ethylacetátu a vody v objemovém poměru 2 : 5 : 1 jako eluentu a získá se 13 mg (výtěžek 74 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá pevná látka.

15

$R_f = 0,3$ (2 : 5 : 1 = izopropanol : ethylacetát : voda).

20 $[\alpha]_D^{25} = +38^\circ$ ($c = 0,05$, CH_3OH).

Hmotové spektrum (FAB) m/e 571 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

^1H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CD_3OD , 270 MHz) δ (ppm):

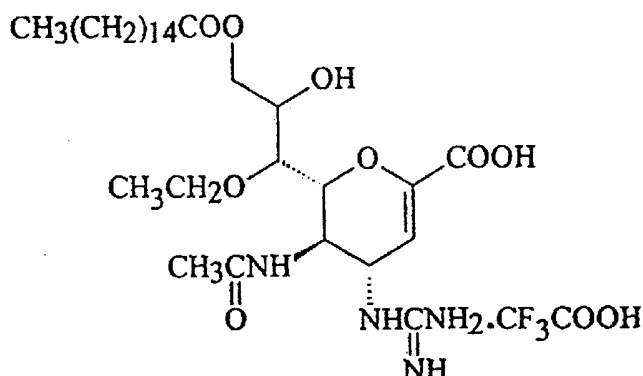
25

0,90 (3H, multiplet);
 1,15 (3H, triplet, $J = 7,0$ Hz);
 1,20 – 1,40 (20H, multiplet);
 1,55 – 1,70 (2H, multiplet);
 2,00 (3H, singlet);
 2,35 (2H, triplet, $J = 7,5$ Hz);
 3,45 – 3,60 (3H, multiplet);
 4,10 – 4,40 (6H, multiplet);
 5,53 (1H, dublet, $J = 1,8$ Hz).

35

Příklad 34

Sůl kyseliny trifluoroctové 5-acetamido-4-guanidino-9-O-hexadekanoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-ethoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosové kyseliny (Sloučenina č. 199-42)



5

34(i) Difenylmethyl-5-acetamido-4-(N,N'-bis-*tert*-butoxykarbonylguanidino)-9-O-hexadekanoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-ethoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosát

30 mg (0,041 mmol) difenylmethyl-5-acetamido-4-(N,N'-bis-*tert*-butoxykarbonylguanidino)-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-ethoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosátu [přípraven jak je popsáno v Příkladu 31(i)] se rozpustí ve 2 ml methylenchloridu a ke vzniklému roztoku se přidá za chlazení ledem 6 mg (0,06 mmol) triethylaminu a 14 mg (0,05 mmol) hexadekanoylchloridu. Směs se potom míchá při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny. Ke konci této doby se reakční směs nalije do dvouvrstvého roztoku 5 ml ethylacetátu a 3 ml nasyceného vodného roztoku hydrogen-

15 uhličitanu sodného a organická vrstva se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Potom se suší přes bezvodý síran sodný a rozpouštědlo se odstraní destilací za sníženého tlaku. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi methylenchloridu a methanolu v objemovém poměru 50 : 1 jako eluentu a získá se 31 mg (výtěžek 78 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá amorfnní látka.

20

R_f = 0,35 (20 : 1 = methylenchlorid : methanol).

[α]_D²⁵ = -7,5° (c = 0,1, CHCl₃).

25 Hmotové spektrum (FAB) m/e 966 (M⁺+H).

¹H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CDCl₃, 270 MHz) δ (ppm):

0,85 (3H, multiplet);
 1,20 (3H, triplet, J = 7,0 Hz);
 1,20 – 1,30 (24H, multiplet);
 1,48 (9H, singlet);
 1,50 (9H, singlet);
 1,55 – 1,70 (2H, multiplet);
 1,95 (3H, singlet);
 2,33 (2H, triplet, J = 7,5 Hz);
 3,50 (1H, triplet, J = 5,5 Hz);
 3,59 (2H, kvartet, J = 7,0 Hz);
 4,10 – 4,50 (5H, multiplet);
 5,10 (1H, dvojitý dublet dubletů, J = 2,4, 9,0 & 9,0 Hz);
 5,95 (1H, dublet, J = 2,3 Hz);
 6,10 (1H, dublet, J = 8,7 Hz);

40

6,94 (1H, singlet);
7,20 – 7,50 (10H, multiplet);
8,55 (1H, dublet, $J = 8,7$ Hz).

- 5 34(ii) Sůl kyseliny trifluoroctové 5-acetamido-4-guanidino-9-O-hexadekanoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-ethoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosové kyseliny

- 28 mg (0,029 mmol) difenylmethyl-5-acetamido-4-(N,N'-bis-*tert*-butoxykarbonylguanidino)-9-O-hexadekanoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-ethoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyrano-
10 soátu [přípraven jak je popsáno ve stupni (i) shora] se rozpustí ve 3 ml směsi methylenchloridu a kyseliny trifluoroctové v objemovém poměru 3 : 1 a směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 5 hodin. Ke konci této doby se odstraní rozpouštědlo destilací za sníženého tlaku a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi izopropanolu, ethylacetátu a vody v objemovém poměru 2 : 5 : 1 jako eluentu a získá se 12 mg (výtěžek 58 %) sloučeniny
15 uvedené v názvu jako bezbarvá pevná látka.

$R_f = 0,3$ (2 : 5 : 1 = izopropanol : ethylacetát : voda).

$[\alpha]_D^{25} = +30,0^\circ$ ($c = 0,1$, CH_3OH).

- 20 Hmotové spektrum (FAB) m/e 599 ($M^+ + H$).

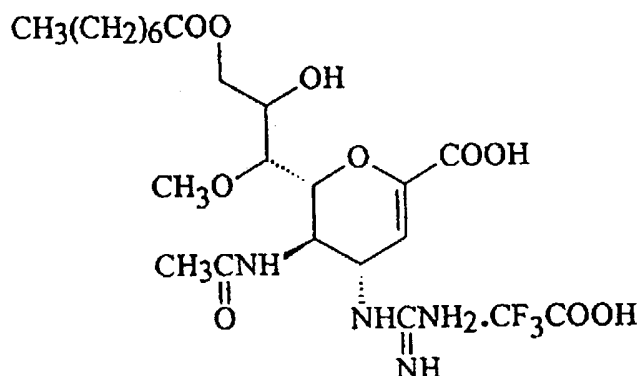
^1H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CD_3OD , 270 MHz) δ (ppm):

- 25 0,90 (3H, multiplet);
1,15 (3H, triplet, $J = 7,0$ Hz);
1,20 – 1,40 (24H, multiplet);
1,55 – 1,70 (2H, multiplet);
2,00 (3H, singlet);
30 2,35 (2H, triplet, $J = 7,5$ Hz);
3,45 – 3,60 (3H, multiplet);
4,10 – 4,40 (6H, multiplet);
5,53 (1H, dublet, $J = 1,8$ Hz).

35

Příklad 35

Sůl kyseliny trifluoroctové 5-acetamido-4-guanidino-9-O-oktanoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-methoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosové kyseliny (Sloučenina č. 163-38)



5

35(i) Difenylmethyl-5-acetamido-4-(N,N'-bis-*terc*-butoxykarbonylguanidino)-9-O-oktanoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-methoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoát

57 mg (0,08 mmol) difenylmethyl-5-acetamido-4-(N,N'-bis-*terc*-butoxykarbonylguanidino)-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-methoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoátu [připraven jak je popsáno v Příkladu 29(i)] se rozpustí ve 2 ml methylenchloridu a ke vzniklému roztoku se přidá za chlazení ledem 11 mg (0,10 mmol) triethylaminu a 16 mg (0,09 mmol) oktanoylchloridu. Směs se potom míchá při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny. Ke konci této doby se reakční směs nalije do dvouvrstvého roztoku 5 ml ethylacetátu a 3 ml nasyceného vodného roztoku hydrogen-
uhličitanu sodného a organická vrstva se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Potom se suší přes bezvodý síran sodný a rozpouštědlo se odstraní destilací za sníženého tlaku. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi methylenchloridu a methanolu v objemovém poměru 50 : 1 jako eluentu a získá se 38 mg (výtěžek 58 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá amorfnní látka.

20

R_f = 0,5 (20 : 1 = methylenchlorid : methanol).

[α]_D²⁵ = +2,7° (c = 0,11, CHCl₃).

25 Hmotové spektrum (FAB) m/e 839 (M⁺+H).

¹H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CDCl₃, 270 MHz) δ (ppm):

0,85 (3H, multiplet);
1,20 – 1,30 (8H, multiplet);
1,48 (9H, singlet);
1,50 (9H, singlet);
1,55 – 1,70 (2H, multiplet);
1,98 (3H, singlet);
2,33 (2H, triplet, J = 7,5 Hz);
3,40 (1H, multiplet);
3,48 (3H, singlet);
4,10 – 4,50 (5H, multiplet);
5,10 (1H, dvojitý dublet dubletů, J = 2,4, 9,0 & 9,0 Hz);
5,95 (1H, dublet, J = 2,3 Hz);
6,18 (1H, dublet, J = 8,7 Hz);
6,92 (1H, singlet);

40

7,20 – 7,50 (10H, multiplet);
8,55 (1H, dublet, $J = 8,7$ Hz).

35(ii) Sůl kyseliny trifluoroctové 5-acetamido-4-guanidino-9-O-oktanoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-methoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosové kyseliny

31 mg (0,037 mmol) difenylmethyl-5-acetamido-4-(N,N'-bis-*tert*-butoxykarbonylguanidino)-9-O-oktanoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-methoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosóátu [připraven jak je popsáno ve stupni (i) shora] se rozpustí ve 3 ml směsi methylenchloridu a kyseliny trifluoroctové v objemovém poměru 3 : 1 a směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 5 hodin. Ke konci této doby se odstraní rozpouštědlo destilací za sníženého tlaku a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi izopropanolu, ethylacetátu a vody v objemovém poměru 2 : 5 : 1 jako eluentu a získá se 15 mg (výtěžek 69 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá pevná látka.

$R_f = 0,34$ (2 : 5 : 1 = izopropanol : ethylacetát : voda).

$[\alpha]_D^{25} = +38,2^\circ$ ($c = 0,11$, CH_3OH).

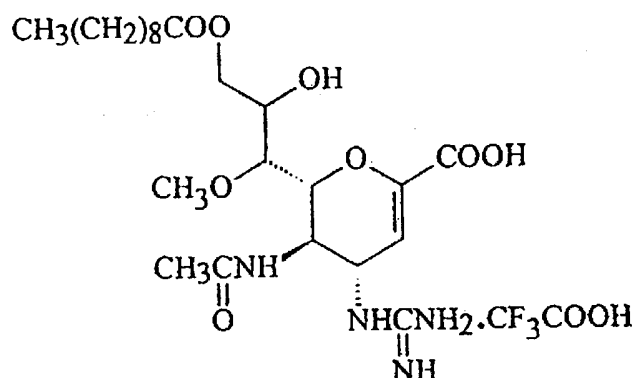
Hmotové spektrum (FAB) m/e 473 ($M^+ + H$).

^1H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CD_3OD , 270 MHz) δ (ppm):

0,90 (3H, multiplet);
1,25 – 1,40 (8H, multiplet);
1,60 – 1,70 (2H, multiplet);
2,00 (3H, singlet);
2,37 (2H, triplet, $J = 7,5$ Hz);
3,38 (3H, singlet);
3,45 (3H, multiplet);
4,10 – 4,40 (6H, multiplet);
5,53 (1H, dublet, $J = 1,8$ Hz).

Příklad 36

Sůl kyseliny trifluoroctové 5-acetamido-4-guanidino-9-O-dekanoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-methoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosové kyseliny (Sloučenina č. 163-39)



5

36(i) Difenylnmethyl-5-acetamido-4-(N,N'-bis-*terc*-butoxykarbonylguanidino)-9-O-dekanoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-methoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoát

56 mg (0,08 mmol) difenylnmethyl-5-acetamido-4-(N,N'-bis-*terc*-butoxykarbonylguanidino)-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-methoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosoátu [připraven jak je popsáno v Příkladu 29(i)] se rozpustí ve 2 ml methylenchloridu a ke vzniklému roztoku se přidá za chlazení ledem 11 mg (0,10 mmol) triethylaminu a 18 mg (0,09 mmol) dekanoylchloridu. Směs se potom míchá při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny. Ke konci této doby se reakční směs nalije do dvouvrstvého roztoku 5 ml ethylacetátu a 3 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a organická vrstva se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Potom se suší přes bezvodý síran sodný a rozpouštědlo se odstraní destilací za sníženého tlaku. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi methylenchloridu a methanolu v objemovém poměru 50 : 1 jako eluentu a získá se 40 mg (výtěžek 50 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá amorfnní látka.

20

R_f = 0,5 (10 : 1 = methylenchlorid : methanol).

[α]_D²⁵ = +13,9° (c = 0,11, CHCl₃).

25 Hmotové spektrum (FAB) m/e 867 (M⁺+H).

¹H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CDCl₃, 270 MHz) δ (ppm):

0,85 (3H, multiplet);
 1,20 – 1,30 (12H, multiplet);
 1,48 (9H, singlet);
 1,50 (9H, singlet);
 1,55 – 1,70 (2H, multiplet);
 1,98 (3H, singlet);
 2,33 (2H, triplet, J = 7,5 Hz);
 3,40 (1H, multiplet);
 3,48 (3H, singlet);
 4,10 – 4,50 (5H, multiplet);
 5,18 (1H, dvojitý dublet dubletů, J = 2,4, 9,0 & 9,0 Hz);
 5,95 (1H, dublet, J = 2,3 Hz);
 6,18 (1H, dublet, J = 8,7 Hz);
 6,92 (1H, singlet);

40

7,20 – 7,50 (10H, multiplet);
8,55 (1H, dublet, $J = 8,7$ Hz).

- 5 36(ii) Sůl kyseliny trifluoroctové 5-acetamido-4-guanidino-9-O-dekanoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-methoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosové kyseliny

33 mg (0,04 mmol) difenylmethyl-5-acetamido-4-(N,N'-bis-*tert*-butoxykarbonylguanidino)-9-O-dekanoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-methoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosátu [připraven jak je popsáno ve stupni 36(i)] se rozpustí ve 3 ml směsi methylenchloridu a kyseliny trifluoroctové v objemovém poměru 3 : 1 a směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 5 hodin. Ke konci této doby se odstraní rozpouštědlo destilací za sníženého tlaku a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi izopropanolu, ethylacetátu a vody v objemovém poměru 2 : 5 : 1 jako eluentu a získá se 20 mg (výtěžek 85 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá pevná látka.

15 $R_f = 0,34$ (2 : 5 : 1 = izopropanol : ethylacetát : voda).

$[\alpha]_D^{25} = +33,3^\circ$ ($c = 0,11$, CH_3OH).

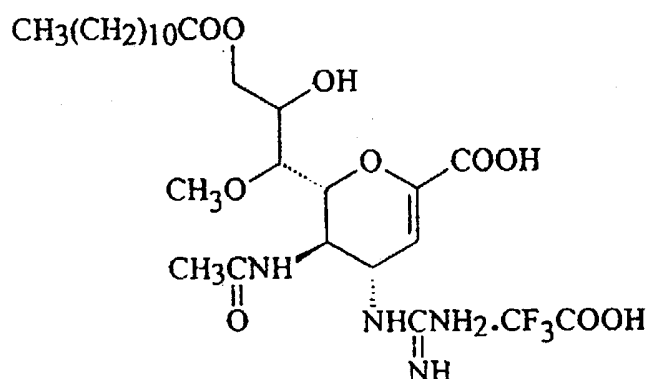
- 20 Hmotové spektrum (FAB) m/e 501 ($M^+ + H$).

^1H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CD_3OD , 270 MHz) δ (ppm):

0,90 (3H, multiplet);
25 1,25 – 1,40 (12H, multiplet);
1,60 – 1,70 (2H, multiplet);
2,00 (3H, singlet);
2,37 (2H, triplet, $J = 7,5$ Hz);
3,38 (3H, singlet);
30 3,45 (1H, multiplet);
4,10 – 4,40 (6H, multiplet);
5,53 (1H, dublet, $J = 1,8$ Hz).

Příklad 37

Sůl kyseliny trifluoroctové 5-acetamido-4-guanidino-9-O-dodekanoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-methoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosové kyseliny (Sloučenina č. 163-40)



5

37(i) Difenylmethyl-5-acetamido-4-(N,N'-bis-*tert*-butoxykarbonylguanidino)-9-O-dodekanoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-methoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosát

51 mg (0,07 mmol) difenylmethyl-5-acetamido-4-(N,N'-bis-*tert*-butoxykarbonylguanidino)-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-methoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosátu [připraven jak je popsáno v Příkladu 29(i)] se rozpustí ve 2 ml methylenchloridu a ke vzniklému roztoku se přidá za chlazení ledem 9 mg (0,09 mmol) triethylaminu a 19 mg (0,09 mmol) dodekanoylchloridu. Směs se potom míchá při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny. Ke konci této doby se reakční směs nalije do dvouvrstvého roztoku 5 ml ethylacetátu a 3 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného a organická vrstva se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Potom se suší přes bezvodý síran sodný a rozpouštědlo se odstraní destilací za sníženého tlaku. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi methylenchloridu a methanolu v objemovém poměru 50 : 1 jako eluentu a získá se 39 mg (výtěžek 61 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá amorfní látka.

15

R_f = 0,6 (20 : 1 = methylenchlorid : methanol).

[α]_D²⁵ = +2,4° (c = 0,13, CHCl₃).

25 Hmotové spektrum (FAB) m/e 895 (M⁺+H).

¹H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CDCl₃, 270 MHz) δ (ppm):

0,85 (3H, multiplet);
 1,20 – 1,30 (16H, multiplet);
 1,48 (9H, singlet);
 1,50 (9H, singlet);
 1,55 – 1,70 (2H, multiplet);
 1,98 (3H, singlet);
 2,33 (2H, triplet, J = 7,5 Hz);
 3,40 (1H, multiplet);
 3,48 (3H, singlet);
 4,10 – 4,50 (5H, multiplet);
 5,18 (1H, dvojitý dublet dubletů, J = 2,4, 9,0 & 9,0 Hz);
 5,95 (1H, dublet, J = 2,3 Hz);
 6,18 (1H, dublet, J = 8,7 Hz);
 6,92 (1H, singlet);

40

7,20 – 7,50 (10H, multiplet);
8,55 (1H, dublet, $J = 8,7$ Hz).

- 37(ii) Sůl kyseliny trifluoroctové 5-acetamido-4-guanidino-9-O-dodekanoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-methoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosové kyseliny

31 mg (0,035 mmol) difenylmethyl-5-acetamido-4-(N,N'-bis-*terc*-butoxykarbonylguanidino)-9-O-dodekanoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-methoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosótu [připraven jak je popsáno ve stupni (ii) shora] se rozpustí ve 3 ml směsi methylenchloridu a kyseliny trifluoroctové v objemovém poměru 3 : 1 a směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 5 hodin. Ke konci této doby se odstraní rozpouštědlo destilací za sníženého tlaku a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi izopropanolu, ethylacetátu a vody v objemovém poměru 2 : 5 : 1 jako eluentu a získá se 22 mg (výtěžek 98 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá pevná látka.

$R_f = 0,31$ (2 : 5 : 1 = izopropanol : ethylacetát : voda).

$[\alpha]_D^{25} = +25,8^\circ$ ($c = 0,16$, CH_3OH).

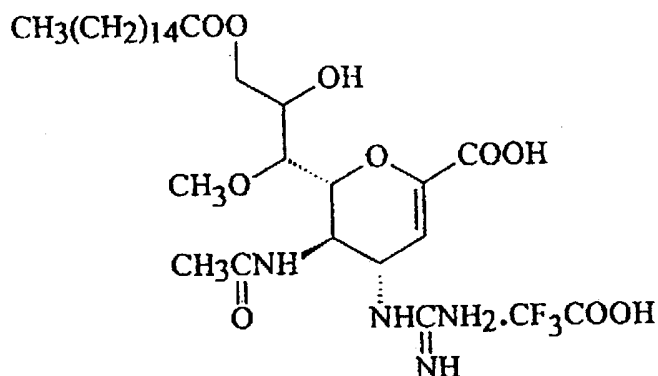
- 20 Hmotové spektrum (FAB) m/e 529 ($M^+ + H$).

^1H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CD_3OD , 270 MHz) δ (ppm):

0,90 (3H, multiplet);
1,25 – 1,40 (16H, multiplet);
1,60 – 1,70 (2H, multiplet);
2,00 (3H, singlet);
2,37 (2H, triplet, $J = 7,5$ Hz);
3,38 (3H, singlet);
3,45 (1H, multiplet);
4,10 – 4,40 (6H, multiplet);
5,53 (1H, dublet, $J = 1,8$ Hz).

Příklad 38

Sůl kyseliny trifluoroctové 5-acetamido-4-guanidino-9-O-hexadekanoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-methoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosové kyseliny (Sloučenina č. 163-42)



5

38(i) Difenylmethyl-5-acetamido-4-(N,N'-bis-*tert*-butoxykarbonylguanidino)-9-O-hexadekanoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-methoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosát

50 mg (0,07 mmol) difenylmethyl-5-acetamido-4-(N,N'-bis-*tert*-butoxykarbonylguanidino)-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-methoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosátu [připraven jak je popsáno v Příkladu 29(i)] se rozpustí ve 2 ml methylenchloridu a ke vzniklému roztoku se přidá za chlazení ledem 9 mg (0,09 mmol) triethylaminu a 23 mg (0,084 mmol) hexadekanoylchloridu. Směs se potom míchá při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny. Ke konci této doby se reakční směs nalije do dvouvrstvého roztoku 5 ml ethylacetátu a 3 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a organická vrstva se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Potom se suší přes bezvodý síran sodný a rozpouštědlo se odstraní destilací za sníženého tlaku. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi methylenchloridu a methanolu v objemovém poměru 50 : 1 jako eluentu a získá se 40 mg (výtěžek 60 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá amorfnní látka.

15

Rf = 0,6 (10 : 1 = methylenchlorid : methanol).

$[\alpha]_D^{25} = +5,5^\circ$ (c = 0,11, CHCl₃).

25 Hmotové spektrum (FAB) m/e 951 (M⁺+H).

¹H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CDCl₃, 270 MHz) δ (ppm):

0,85 (3H, multiplet);
 1,20 – 1,30 (24H, multiplet);
 1,48 (9H, singlet);
 1,50 (9H, singlet);
 1,55 – 1,70 (2H, multiplet);
 1,98 (3H, singlet);
 2,33 (2H, triplet, J = 7,5 Hz);
 3,40 (1H, multiplet);
 3,48 (3H, singlet);
 4,10 – 4,50 (5H, multiplet);
 5,18 (1H, dvojitý dublet dubletů, J = 2,4, 9,0 & 9,0 Hz);
 5,95 (1H, dublet, J = 2,3 Hz);
 6,18 (1H, dublet, J = 8,7 Hz);
 6,92 (1H, singlet);

40

7,20 – 7,50 (10H, multiplet);
8,55 (1H, dublet, $J = 8,7$ Hz).

38(ii) Sůl kyseliny trifluoroctové 5-acetamido-4-guanidino-9-O-hexadekanoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-methoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosové kyseliny

34 mg (0,036 mmol) difenylmethyl-5-acetamido-4-(N,N'-bis-*tert*-butoxykarbonylguanidino)-9-O-hexadekanoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-methoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosátu [připraven jak je popsáno ve stupni (i) shora] se rozpustí ve 3 ml směsi methylenchloridu a kyseliny trifluoroctové v objemovém poměru 3 : 1 a směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 5 hodin. Ke konci této doby se odstraní rozpouštědlo destilací za sníženého tlaku a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi izopropanolu, ethylacetátu a vody v objemovém poměru 2 : 5 : 1 jako eluentu a získá se 23 mg (výtěžek 92 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá pevná látka.

$R_f = 0,47$ (2 : 5 : 1 = izopropanol : ethylacetát : voda).

$[\alpha]_D^{25} = +21,6^\circ$ ($c = 0,12$, CH_3OH).

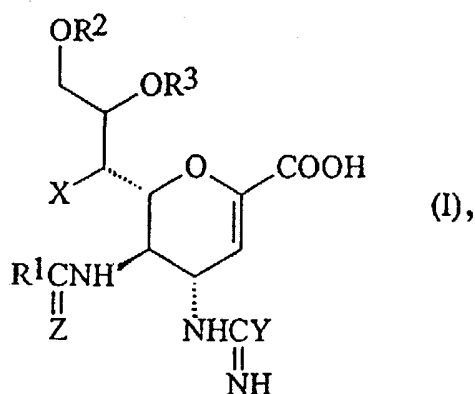
Hmotové spektrum (FAB) m/e 585 ($M^+ + H$).

^1H – Spektrum nukleární magnetické rezonance (CD_3OD , 270 MHz) δ (ppm):

0,90 (3H, multiplet);
1,25 – 1,40 (24H, multiplet);
1,60 – 1,70 (2H, multiplet);
2,00 (3H, singlet);
2,37 (2H, triplet, $J = 7,5$ Hz);
3,38 (3H, singlet);
3,45 (1H, multiplet);
4,10 – 4,40 (6H, multiplet);
5,53 (1H, dublet, $J = 1,8$ Hz).

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Deriváty kyseliny neuraminové obecného vzorce I



ve kterém:

- R^1 znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku;
- 5 R^2 a R^3 jsou stejné nebo navzájem různé a každé znamená atom vodíku nebo alifatickou acylovou skupinu obsahující 2 až 25 atomů uhlíku;
- X znamená atom halogenu, alkoxy skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku;
- 10 Y znamená skupinu obecného vzorce R^bR^cN- nebo R^bR^cN-O- , kde R^b a R^c jsou stejné nebo navzájem různé a každé znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku a
- Z znamená atom kyslíku nebo atom síry,
- 15 a jejich farmaceuticky přijatelné soli estery.
2. Derivát neuraminové kyseliny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde R^1 znamená methylovou skupinu.
- 20 3. Derivát neuraminové kyseliny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde R^2 znamená atom vodíku nebo alifatickou karboxylovou acylovou skupinu obsahující 6 až 25 atomů uhlíku.
4. Derivát neuraminové kyseliny podle nároku 3 obecného vzorce I, kde R^2 znamená atom
- 25 vodíku nebo alifatickou karboxylovou skupinu obsahující 8 až 16 atomů uhlíku.
5. Derivát neuraminové kyseliny podle nároku 3 obecného vzorce I, kde R^2 znamená atom vodíku nebo alifatickou karboxylovou acylovou skupinu obsahující 8 až 16 atomů uhlíku a R^3 znamená atom vodíku.
- 30 6. Derivát neuraminové kyseliny podle nároku 3 obecného vzorce I, kde R^2 znamená oktanoylovou, dekanoylovou, dodekanoylovou, myristoylovou nebo palmitoylovou skupinu.
7. Derivát neuraminové kyseliny podle nároku 5 obecného vzorce I, kde R znamená oktanoylovou, dekanoylovou, dodekanoylovou, myristoylovou nebo palmitoylovou skupinu a R^3 znamená atom vodíku.
- 35 8. Derivát neuraminové kyseliny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde R^3 znamená atom vodíku nebo alifatickou karboxylovou acylovou skupinu obsahující 6 až 25 atomů uhlíku.
- 40 9. Derivát neuraminové kyseliny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde R^3 znamená atom vodíku nebo alifatickou karboxylovou acylovou skupinu obsahující 8 až 16 atomů uhlíku.
10. Derivát neuraminové kyseliny podle nároku 9 obecného vzorce I, kde R^3 znamená atom
- 45 vodíku nebo oktanoylovou, dekanoylovou, dodekanoylovou, myristoylovou nebo palmitoylovou skupinu.
11. Derivát neuraminové kyseliny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde X znamená atom fluoru, methoxy skupinu nebo ethoxy skupinu.
- 50 12. Derivát neuraminové kyseliny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde Y znamená aminoskupinu nebo skupinu obecného vzorce R^bR^cN-O- , kde R^b a R^c mají význam definovaný v nároku 1.

13. Derivát neuraminové kyseliny podle nároku 12 obecného vzorce I, kde Y znamená aminoskupinu nebo aminoxyskupinu.
14. Derivát neuraminové kyseliny podle nároku 12 obecného vzorce I, kde Y znamená aminoskupinu.
15. Derivát neuraminové kyseliny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde Z znamená atom kyslíku.
16. Derivát neuraminové kyseliny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde:
- R^1 znamená methylovou skupinu;
- R^2 znamená atom vodíku nebo alifatickou karboxylovou acylovou skupinu obsahující 6 až 25 atomů uhlíku;
- R^3 znamená atom vodíku nebo alifatickou karboxylovou acylovou skupinu obsahující 6 až 25 atomů uhlíku;
- X znamená atom halogenu nebo alkoxyskupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,
- Y znamená aminoskupinu nebo skupinu obecného vzorce $R^b R^c N-O-$, kde R^b a R^c mají význam uvedený v nároku 1.
- Z znamená atom kyslíku.
17. Derivát neuraminové kyseliny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde:
- R^1 znamená methylovou skupinu;
- R^2 znamená atom vodíku nebo alifatickou karboxylovou acylovou skupinu obsahující 8 až 16 atomů uhlíku;
- R^3 znamená atom vodíku nebo alifatickou karboxylovou acylovou skupinu obsahující 8 až 16 atomů uhlíku;
- X znamená atom fluoru, methoxyskupinu nebo ethoxyskupinu,
- Y znamená aminoskupinu nebo aminoxyskupinu; a
- Z znamená atom kyslíku.
18. Derivát neuraminové kyseliny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde:
- R^1 znamená methylovou skupinu;
- R^2 znamená atom vodíku nebo alifatickou karboxylovou acylovou skupinu obsahující 8 až 16 atomů uhlíku;
- R^3 znamená atom vodíku;
- X znamená atom fluoru, methoxyskupinu nebo ethoxyskupinu,
- Y znamená aminoskupinu nebo aminoxyskupinu a

Z znamená atom kyslíku.

19. Derivát neuraminové kyseliny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde:

5 R¹ znamená methylovou;

R² znamená oktanoylovou, dekanoylovou, dodekanoylovou, myristoylovou nebo palmitoylovou skupinu;

10 R³ znamená atom vodíku nebo oktanoylovou, dekanoylovou, dodekanoylovou, myristoylovou nebo palmitoylovou skupinu;

X znamená atom fluoru, methoxyskupinu nebo ethoxyskupinu;

15 Y znamená aminoskupinu; a

Z znamená atom kyslíku.

20. Derivát neuraminové kyseliny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde:

20 R¹ znamená methylovou skupinu;

R² znamená oktanoylovou, dekanoylovou, dodekanoylovou, myristoylovou nebo palmitoylovou skupinu;

25 R³ znamená atom vodíku;

X znamená atom fluoru, methoxyskupinu nebo ethoxyskupinu;

30 Y znamená aminoskupinu; a

Z znamená atom kyslíku.

21. Deriváty neuraminové kyseliny podle nároku 1 obecného vzorce I, kterými jsou:

35 5-acetamido-4-guanidino-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosová kyselina;

40 5-acetamido-4-guanidino-9-O-dodekanoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosová kyselina;

5-acetamido-4-guanidino-9-O-myristoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosová kyselina;

45 5-acetamido-4-guanidino-9-O-palmitoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-fluor-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosová kyselina;

5-acetamido-4-guanidino-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-methoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosová kyselina;

50 5-acetamido-4-guanidino-9-O-myristoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-methoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosová kyselina;

55 5-acetamido-4-guanidino-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-ethoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosová kyselina;

- 5-acetamido-4-guanidino-9-O-oktanoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-ethoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosová kyselina;
- 5 5-acetamido-4-guanidino-9-O-dodekanoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-ethoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosová kyselina;
- 5-acetamido-4-guanidino-9-O-myristoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-ethoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosová kyselina;
- 10 5-acetamido-4-guanidino-9-O-palmitoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-ethoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosová kyselina;
- 5-acetamido-4-guanidino-9-O-oktanoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-methoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosová kyselina;
- 15 5-acetamido-4-guanidino-9-O-dekanoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-methoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosová kyselina;
- 5-acetamido-4-guanidino-9-O-dodekanoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-methoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosová kyselina;
- 20 5-acetamido-4-guanidino-9-O-hexadekanoyl-2,3,4,5,7-pentadeoxy-7-methoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosová kyselina;
- 25 a jejich farmaceuticky použitelné soli a estery.
22. Použití derivátu kyseliny neuraminové obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo esteru podle kteréhokoliv nároku 1 až 21 pro přípravu léčiva k léčbě nebo prevenci infekce u savců, která je způsobena virem nesoucím sialidázu.
- 30 23. Farmaceutický prostředek pro léčbu nebo prevenci infekcí u savců způsobených virem nesoucím sialidázu, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že obsahuje sloučeninu inhibující sialidázu ve směsi s farmaceuticky přijatelným nosičem nebo ředidlem, kde sloučenina inhibující sialidázu je alespoň jeden derivát neuraminové kyseliny obecného vzorce I nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl nebo ester, podle kteréhokoliv nároku 1 až 21.
- 35

40

Konec dokumentu
