

(19)



(10) **LT 3446 B**

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patento numeris: **3446**

(51) Int.Cl.⁵: **C07H 3/06,
C07H 15/14,
A61K 31/70,
A61K 37/02**

(21) Paraiškos numeris: **IP1978**

(22) Paraiškos padavimo data: **1994 06 27**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 01 31**

(45) Patento paskelbimo data: **1995 10 25**

(31,32,33) Prioritetas: **0761/93, 1993 06 25, SE**

(72) Išradėjas:

**Karin Eklind, SE
Hans Loenn, SE
Anna-Karin Tiden, SE**

(73) Patento savininkas:

Astra AB, S-151 85 Soedertaelje, SE

(74) Patentinis patikėtinis:

**Marlus Jakulis-Jason, 3, A.A.A.Baltic Service Company, Rūdninkų g. 18/2-12, 2001
Vilnius, LT**

(54) Pavadinimas:

Fukozinti glikozidai kaip bakterinio sulpimo inhibitoriai

(57) Referatas:

Nauji junginiai, aprašomi bendromis formulėmis Ia, Ib, Ic, Id, Ie If:

Y-Z₁-R

Ia

A-Z₅-B-Z₆-C-Z₇-R

Id

A-Z₁₂-B-Z₁₃-C-Z₁₄-D-Z₁₅-E-Z₁₆-R,

If

kuriose

Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, Z₅, Z₆, Z₇, Z₈, Z₉, Z₁₀, Z₁₁, Z₁₂, Z₁₃, Z₁₄, Z₁₅ ir Z₁₆ nepriklausomai yra O, S, CH₂ arba NR₂₅, kur R₂₅ yra vandenilis, C₁₋₂₄-alkilas, C₂₋₂₄-alkenilas, C₁₋₂₄-alkilkarbonilas arba benzoilas, kuris pasirinktinai gali turėti

A-Z₂-R

Ib

A-Z₈-B-Z₉-C-Z₁₀-D-Z₁₁-R

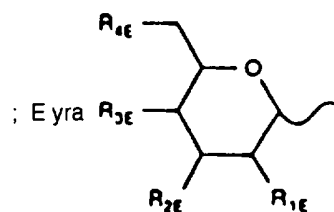
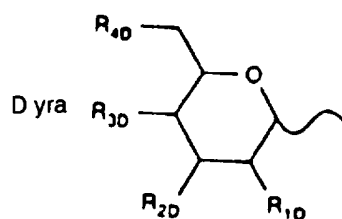
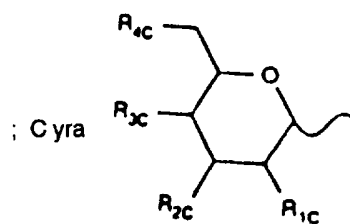
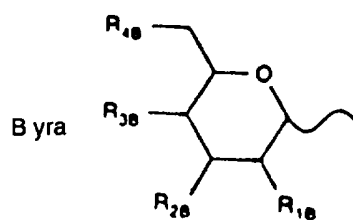
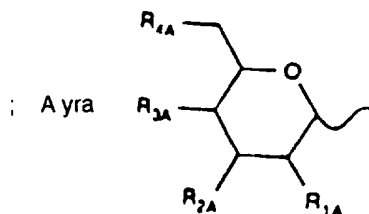
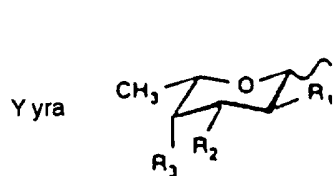
Ie

A-Z₃-B-Z₄-R

Ic

LT 3446 B

hidroksilo, aminogrupės, C₁₋₄-alkilo, C₁₋₄-alkoksilo, nitro, halogeno, fenoksi arba mono- ar dihalogen-C₁₋₄-alkilo pakaitai;



Šių junginių panaudojimas farmacinių kompozicijų, skirtų gydyti ar vartoti profilaktiškai prieš žmonių ligas, sukeltas žmogaus skrandžio gleivinės užkrėtimo su Helicobacter pylori, gamyboje, o taip pat jų gavimo būdas ir farmacinės kompozicijos.

Šis išradimas susijęs su L-fukoze turinčių glikozidinių darinių panaudojimu, ruošiant farmacines kompozicijas; skirtas gydyti bei atlikti profilaktiką ligų, sukeltų skrandžio ir žarnyno *Helicobacter pylori* infekcijomis, panaudojant šiuos darinius, o taip pat su naujais glikozidiniais dariniais.

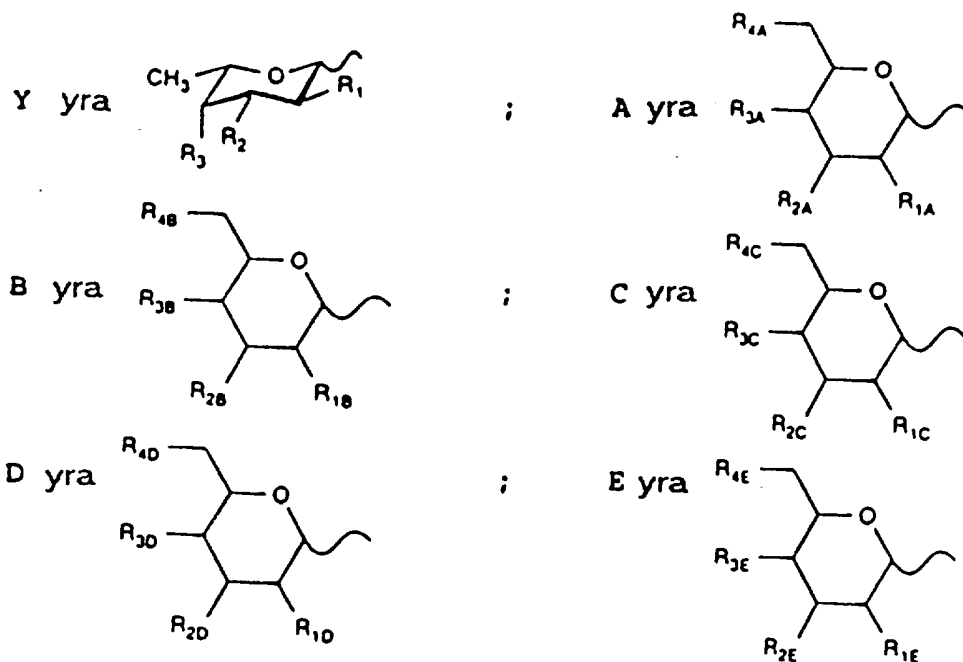
Helicobacter pylori tai mikroaerofilinis spiralinės formos organizmas (pagal kilmę priskiriamas *Campylobacter* genčiai), kuris randamas skrandyje ir, pasirodo, paprastai gyvena išimtinai žmogaus skrandžio gleivinėje. Įvertinta, kad ši bakterija užkrėtusi skrandžio gleivinę daugiau kaip 60 % suaugusių žmonių, kai jiems sukanka 60 metų. Be to, numanoma, kad *H. pylori* dalyvauja sukeliant daugelį patologinių negalavimų, tarp jų ūminį (B tipo) gastritą, skrandžio ir dvylikapirštės žarnos opą, atrofinį gastritą ir skrandžio adenokarcinomą.

Bakterijų audinių tropizmas dalinai gali būti kontroliuojamas bakterijų štamo sugebėjimu prisitaikyti prie jų gyvenimo vietos lokaliai cheminės aplinkos. Be to, kad jų nepašalintų iš naujos gyvenimo vietos, pvz., dėl peristaltinių virškinimo trakto judesių, būtina sąlyga išsikurti yra sukibimas. Žinduoliuose bakterijos prilimpa prie proteinų arba glikojunginių (glikosfingolipidų, glikoproteidų) ant bei aplink epitelinių ląstelių paviršius (gleivės), literatūroje aprašyta keletas specifinių bakterinių baltymų bei angliavandenių sukibimo sąveikų.

H. pylori atžvilgiu, tyrimai modelinėse sistemose, kaip antai pelių antinksčių Y-1 ląstelėse (žiūrėk D. G. Evans, D. J., Jr. Evans ir D. Y. Graham, (1989) Infect. Immun. 57, 2272-2278) pateikė mintį, kad susietos su paviršiumi lanksčios pluoštinės struktūros, apjuosiančios šią bakteriją, tarnauja kaip rišikliai arba

kolonizacijos faktorių antigenai, kad tarpininkautų prisirišant *H. pylori* prie ląstelės glikoproteidinio receptoriaus, turinčio sialo rūgšties.

- 5 Išradimas skirtas mono-, di-, tri- arba oligosacharidų glikozidinių darinių, turinčių bent vieną galinę grupę Y, kaip apibrėžta žemiau, išvestų iš L-fukozės, kai minėtieji dariniai yra junginiai, aprašomi bendromis formulėmis Ia, Ib, Ic, Id, Ie ir If:
- 10
- | | | |
|---------------------|---------------------|---------------------------------------|
| Y-Z ₁ -R | A-Z ₂ -R | A-Z ₃ -B-Z ₄ -R |
| Ia | Ib | Ic |
- 15
- | | |
|---|---|
| A-Z ₅ -B-Z ₆ -C-Z ₇ -R | A-Z ₈ -B-Z ₉ -C-Z ₁₀ -D-Z ₁₁ -R |
| Id | Ie |
- 20
- A-Z₁₂-B-Z₁₃-C-Z₁₄-D-Z₁₅-E-Z₁₆-R
- If
- kuriose
- 25 Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, Z₅, Z₆, Z₇, Z₈, Z₉, Z₁₀, Z₁₁, Z₁₂, Z₁₃, Z₁₄, Z₁₅ ir Z₁₆ nepriklausomai yra O, S, CH₂ arba NR₂₅, kur R₂₅ yra vandenilis, C₁₋₂₄-alkilas, C₂₋₂₄-alkenilas, C₁₋₂₄-alkilkarbonilas arba benzoilas, kuris pasirinktinai gali turėti hidroksilo, aminogrupės, C₁₋₄-alkilo, C₁₋₄-alkoksilo, nitro, halogeno, fenoksi arba mono- ar
- 30 dihalogen-C₁₋₄-alkilo pakaitą;



kuriose

Y, A, B, C, D ir E formulėse vingiuota linija pažymėtas
5 ryšys, kuris yra arba α - arba β - konfigūracijoje;

R_1 , R_2 ir R_3 kiekvienas nepriklausomai yra H, halogeno, azido, guanidinio, šakota ar nešakota C_{1-24} -alkilo, C_{2-24} -alkenilo, C_{2-24} -alkinilo, C_{3-8} -cikloalkilo, C_{3-8} -cikloalkil- C_{1-24} -alkilo arba C_{1-12} -alkoksi- C_{1-12} -alkilo grupė, kuri pasirinktinai gali turėti hidroksilo, amino, halogeno ar oksogrupės pakaitą; arilas arba aril- C_{1-4} -alkilas, kuris pasirinktinai gali turėti arilo grupėje hidroksilo, amino, C_{1-4} -alkilo, C_{1-4} -alkoksilog-
10 nitro, halogeno, fenoksi arba mono- ar dihalogen- C_{1-4} -alkilo pakaitą; tri(C_{1-4} -alkil)sililetilas; oksogrupė; $=SR_4R_5$ grupė, kur

R_4 ir R_5 nepriklausomai yra H arba C_{1-4} -alkilas; arba
20 XR_{10} grupė, kur

X yra O, S, NR₂₀ arba=N- ir

R₁₀ yra H, šakota ar nešakota C₁₋₂₄-alkilo, C₂₋₂₄-alkenilo, C₂₋₂₄-alkinilo, C₃₋₈-cikloalkilo, C₃₋₈-cikloalkil-C₁₋₂₄-alkilo arba C₁₋₁₂-alkoksi-C₁₋₁₂-alkilo grupė, kuri pasirinktinai gali turėti hidroksilo, amino, halogeno ar oksogrupės pakaitą; arilas, aril-C₁₋₄-alkilas arba heterociklil-C₁₋₄-alkilas, kuris pasirinktinai gali turėti arilo arba heterociklilo grupėje hidroksilo, amino, C₁₋₄-alkilo, C₁₋₄-alkoksilo, nitro, halogeno, fenoksi arba mono- ar dihalogen-C₁₋₄-alkilo pakaitą; tri(C₁₋₄-alkil)sililetilas; tri(C₁₋₄-alkil)sililas; tri(C₁₋₄-alkil)sililetoksimetilas; natūraliai egzistuojančių aminorūgščių acilo liekanos; C₁₋₂₄-alkilkarbonilas; C₂₋₂₄-alkenilkarbonilas; C₃₋₈-cikloalkil-C₁₋₂₄-alkilkarbonilas; arilkarbonilas; arba terpenilas; ir

R₂₀ yra H, C₁₋₂₄-alkilas, C₂₋₂₄-alkenilas, C₁₋₂₄-alkilkarbonilas arba pasirinktinai benzolo žiede turintis hidroksilo, amino, C₁₋₄-alkilo, C₁₋₄-alkoksilo, nitrogrupės, halogeno, fenoksi arba mono- ar dihalogen-C₁₋₄-alkilo pakaitą benzoilas ar ftaloilas;

R_{1A}, R_{2A}, R_{3A}, R_{4A}, R_{1B}, R_{2B}, R_{3B}, R_{4B}, R_{1C}, R_{2C}, R_{3C}, R_{4C}, R_{1D}, R_{2D}, R_{3D}, R_{4D}, R_{1E}, R_{2E}, R_{3E}, R_{4E} kiekvienas nepriklausomai yra kaip apibrėžti aukščiau R₁, R₂ ir R₃ arba yra grupė, turinti VII formulę

YZ₁

VII

30

kur Y ir Z₁ yra apibrėžti aukščiau;

su sąlyga, kad vienas iš R_{1B}, R_{2B}, R_{3B} arba R_{4B} yra Z₃, Z₅, Z₈ arba Z₁₂, kad vienas iš R_{1C}, R_{2C}, R_{3C} arba R_{4C} yra Z₆, Z₉ arba Z₁₃, kad vienas iš R_{1D}, R_{2D}, R_{3D} arba R_{4D} yra Z₁₀ arba Z₁₄, kad vienas iš R_{1E}, R_{2E}, R_{3E} arba R_{4E} yra Z₁₅, kad bent vienas ir ne daugiau kaip penki iš R_{1A}, R_{2A},

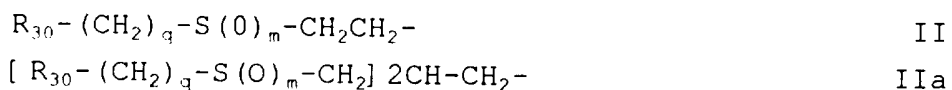
5 $R_{3A}, R_{4A}, R_{1B}, R_{2B}, R_{3B}, R_{4B}, R_{1C}, R_{2C}, R_{3C}, R_{4C}, R_{1D}, R_{2D}, R_{3D}, R_{4D}, R_{1E}, R_{2E}, R_{3E}$ ir R_{4E} yra grupė, turinti VII formulę, ir kad A grupės R_{1A}, R_{2A}, R_{3A} ir $R_{4A}CH_2$ pakaitų konfigūracijos, B grupės R_{1B}, R_{2B}, R_{3B} ir $R_{4B}CH_2$ pakaitų konfigūracijos, C grupės R_{1C}, R_{2C}, R_{3C} ir $R_{4C}CH_2$ pakaitų konfigūracijos, D grupės R_{1D}, R_{2D}, R_{3D} ir $R_{4D}CH_2$ pakaitų konfigūracijos, E grupės R_{1E}, R_{2E}, R_{3E} ir $R_{4E}CH_2$ pakaitų konfigūracijos nepriklausomai yra D-gliukozės, L-gliukozės, D-galaktozės, L-galaktozės, D-manozės, L-manozės, D-tolozės, L-tolozės, D-alozės, L-alozės, D-altrozės, L-altrozės, D-gulozės, L-gulozės, D-idozės ir L-idozės konfigūracijos;

15 R yra vandenilis, šakota ar nešakota C_{1-24} -alkilo, C_{2-24} -alkenilo, C_{2-24} -alkinilo, C_{3-8} -cikloalkilo, C_{3-8} -cikloalkil- C_{1-24} -alkilo, C_{1-12} -alkoksi- C_{1-12} -alkilo, C_{1-24} -alkilkarbonilo, C_{2-24} -alkenilkarbonilo arba C_{3-8} -cikloalkil- C_{1-24} -alkilkarbonilo grupė, kuri pasirinktinai gali turėti hidroksilo, amino, halogeno ar oksogrupės pakaitą;

20 arilo arba aril- C_{1-4} -alkilo, arilkarbonilo ar aril- C_{1-4} -alkilkarbonilo grupė, kuri pasirinktinai arilo grupėje gali turėti hidroksilo, amino, C_{1-4} -alkilo, C_{1-4} -alkoksilo, nitro, halogeno, fenoksi arba mono- ar dihalogen- C_{1-4} -alkilo pakaitą; terpenilas; tri(C_{1-4} -alkil)sili-

25 letilas; heterociklilas; heterociklil- C_{1-4} -alkilas; arba heterociklil- C_{1-4} -alkilkarbonilas;

grupė, turinti formulę II arba IIa



30

kur R_{30} yra H, karboksilas, C_{1-4} -alkoksikarbonilas, hidroksilas, aminogrupė arba MA matrica, q yra sveikas skaičius nuo 1 iki 24 ir m yra 0 arba 2; arba

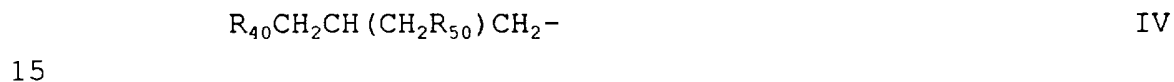
35

grupė, turinti formulę III arba IIIa



kur m apibrėžtas aukščiau, o kiekvienas Phe yra feni-
 5 las, kuris pasirinktinai gali turėti hidroksilo, amino,
 C_{1-4} -alkilo, C_{1-4} -alkoksilo, nitro, halogeno, fenoksi
 arba mono- ar dihalogen- C_{1-4} -alkilo pakaitą; arba fenil-
 C_{1-4} -alkilas, kuris pasirinktinai fenilo grupėje gali
 turėti vieną hidroksilo, amino, C_{1-4} -alkilo C_{1-4} -alkok-
 10 silo, nitro, halogeno, fenoksi arba mono- ar dihalogen-
 C_{1-4} -alkilo pakaitą;

grupė, turinti formulę IV



15 kur R_{40} ir R_{50} nepriklausomai yra halogenas; arba

Q-(tarpiklis)_r-grupė, kur r sveikas skaičius 0 arba 1,
 o Q yra MA matrica arba -COO-MA grupė;

20 panaudojimu terapijoje, ypač žmonių gydymui ir profi-
 laktikai tais atvejais, kai skrandžio gleivinė užsi-
 krėtusi *Helicobacter pylori*. Iš kitos pusės, išradimas
 susijęs su minėtųjų junginių panaudojimu gaminti farma-
 25 ciškai priimtinas kompozicijas, skirtas gydyti aukščiau
 paminėtas ligas.

Išradimo kontekste terminai " C_{1-4} -alkilas", " C_{1-8} -al-
 kilas", " C_{1-24} -alkilas" kaip atskira grupė ar grupės
 30 dalis reiškia alkilo grupes su 1-4, 1-8 arba 1-24
 anglies atomais, kurie gali sudaryti tiesią ar šakotą
 grandinę, kaip antai metilą, etilą, propilą, izo-
 propilą, butilą, izobutilą, tret.butilą, dimetilbutilą,

pentilą, heksilą, heptilą, oktilą, nonilą, decilą, undecilą, dodecilą, heksadecilą, oktadecilą, ir t.t.

- Pažymėti anglies grandinę čia vartojamas apibrėžimas
- 5 "C₁₋₂₄-alkilas", bet taip pat anglies grandinėje gali būti mažesnis anglies atomų skaičius, kaip "C₁₋₄-alkilas", "C₁₋₈-alkilas". Terminas "C₁₋₄-alkilas" čia vartojamas kai apibrėžiami pakaitai.
- 10 Terminas "C₃₋₈-cikloalkilas" kaip grupė arba grupės dalis žymi ciklinę alkilo grupę su 3-8 anglies atomais, pavyzdžiui, ciklopropilą, ciklobutilą, ciklopentilą, cikloheksilą, cikloheptilą arba ciklooktilą.
- 15 Terminas "C₂₋₂₄-alkenilas", žymi nesočias alkilo grupes su 2-24 anglies atomais, kurios gali turėti linijinę ar šakotą grandinę, geriau linijinę, kurioje dviguba jungtis gali būti bet kurioje grandinės vietoje, pavyzdžiui, vinilas, 1-propenilas, 2-propenilas, hekseenilas, decenilas, heksadecenilas, oktadecenilas. Terminas "C₂₋₂₄-alkinilas" žymi alkilo grupę su 2-24 anglies atomais, turinčią trigubą ryšį, pavyzdžiui, etinilas, 1-propinilas, 2-propinilas, 2-butinilas ir t.t. Terminas "halogenas" reiškia Cl, Br, I ir F, labiau
- 20 priimtini F ir Cl. Terminas "C₁₋₄-alkoksilas" ir "C₁₋₂₄-alkoksilas" žymi grupę sudarytą iš okso funkcinės grupės, substitutos alkilo grupę, apibrėžta aukščiau.

- Terminai "arilas" ir "ariloksilas" kaip atskira grupė
- 30 arba kaip grupės dalis žymi fenilą arba naftilą, labiau priimtinas fenilas.

- Terminas "arilamidas" apibrėžia arba aril-NH-C(O)-, pvz., anilidai, arba aril-C(O)-NH-, pvz. benzamidas.
- 35

Terminas "terpenilo grupė" žymi grupes, išvestas iš kelių skirtingų nesočiųjų angliavandenilinių junginių,

paprastai vadinamų terpenais, būtent monoterpenų ir seskviterpenų, o taip pat jų hidroksi arba okso dariniai. Mircenilas, (-)-limonenilas, terpineolilas, (+)- α -pinenilas, geraniolilas, (-)-mentolilas, (-)-kamparilas, farnesolilas, β -eudesmolilas ir manoolilas yra šių grupių pavyzdžiai.

Šiame kontekste terminas "oligosacharidas" žymi oligosacharidą, turintį 4-10 monosacharidų, labiau priimtina 4-7 monosacharidai, monosacharidai parenkami iš aldoheksозиų (t.y. D-gliukozė, L-gliukozė, D-galaktozė, L-galaktozė, D-manozė, L-manozė, D-talozė, L-talozė, D-alozė, L-alozė, D-altrozė, L-altrozė, D-gulozė, L-gulozė, D-idozė arba L-idozė) arba jų dariniai, kur oligosacharidai gali būti linijiniai arba šakoti, su sąlyga, kad ilgiausioje oligosacharido grandinėje yra ne daugiau kaip septyni monosacharidai.

Kaip nurodyta aukščiau, Y, A, B, C, D ir E grupėse vingiuotos linijos ties anglies atomais, esančiais šalia žiedo deguonies atomo, reiškia, kad šie ryšiai, kurie yra glikozidiniai, yra arba α - arba β -konfigūracijose. Aišku, kad kiekviena iš šių jungčių konkrečioje Y, A, B, C, D ir E grupėje gali būti α - arba β -konfigūracijoje nepriklausomai nuo atitinkamų jungčių kitose grupėse.

Mono- ar di-halogen- C_{1-4} -alkilo grupė gali turėti pakaitą bet kurioje pozicijoje ir jeigu yra dvi halogenų pakaitos, tai halogenų atomai gali būti tie patys arba skirtingi.

Terminas "heterociklilas" žymi monociklinę 5- arba 6-narę arba kondensuotą biciklinę (kiekvienas žiedas 5- arba 6-naris), aromatinę dalinai arba pilnai išotintą heterociklinę grupę, turinčią nuo 1 iki 4 heteroatomų kiekviename žiede, kur heteroatomai gali būti nepri-

klausomai pasirenkami iš O, S ir N bei sujungti arba per anglies atomą, arba per azoto atomą. Pirolilas, pirazolilas, piridinilas, tienilas, tiazolilas, oksazolilas, imidazolilas, izoksazolilas, izotiazolilas, furilas, pirazinilas, pirimidinilas, piridazinilas, 2H-1,3-oksazinilas, 4H-1,3-oksazinilas, 6H-1,3-oksazinilas, 2H-1,3-tiazinilas, 4H-1,3-tiazinilas, 6H-1,3-tiazinilas, 1H-1,2,3-triazolilas, 2H-1,2,3-triazolilas, 1H-1,2,4-triazolilas, 4H-1,2,4-triazolilas, indolilas, purinilas, piperidilas arba piperidinas, morfolinilas arba morfolinas, piperazinilas, tetrahidrofurilas, tiazolidinilas, oksazolidinilas, imidazolidinilas, izoksazolidinilas, izotiazolidinilas, piroolidinilas, 1H-tetrazolilas arba 2H-tetrazolilas yra tipiški, bet ne vieninteliai šios grupės pavyzdžiai.

Terminas "natūraliai egzistuojančių aminorūgščių acilo liekana" žymi L-aminorūgščių, esančių gamtiniuose proteinuose acilo liekanas, pvz., alanilas, valilas, leucilas, izoleucilas, prolinilas, fenilalanilas, triptofanilas, metionilas, glicilas, serilas, treonilas, cisteinilas, tirozilas, asparagilas, gliutamilas, lizilas, arginilas, histidilas ir asparagino bei gliutamino rūgščių acilinės liekanos, acilo liekana nurodo tiek karboksilo grupę, esančią tuoj pat už funkcinės amino grupės, tiek ir karboksilo grupę, esančią atitinkamų šoninių grandinių gale, tačiau labiau priimtinos karboksilo grupės, esančios šalia amino funkcinės grupės.

Terminas "sfingoidas" nurodo į D-eritro-2-amino-1,3-oktadekandiolą, jo homologus ir stereoisomerus bei jo hidroksilinius ir nesočiuosius darinius, tame tarpe ceramidą (žr. tolimesnius apibrėžimus Journ. of Lipid Research, vol. 19, (1978), 617-631).

Terminas "steroidas" nurodo į tokius gerai žinomus steroidus kaip cholesterolis, kortizonas, hidrokortizonas, kortikosteronas, betametazonas, prednolonas, prednizonas ir kt.

5

Terminas "matrica", kaip čia naudojamas ir žymimas "MA", reiškia bet kokią organinę ar neorganinę, polimerinę ar makromolekulinę struktūrą, prie kurios kovalentiškai arba, pvz., sąvaikaudama hidrofobiškai, prisijungia O-, S-, C- arba N- glikozidinio junginio, pagal formules Ia, Ib, Ic, Id, Ie arba If, aglikoninė dalis. Tokių matricų pavyzdžiais yra proteinų, glikoproteinų, polipeptidų, polisacharidų, liposomų, emulsijų, plastikinių polimerų liekanos ir neorganinės medžiagos. Geriau kai proteinų liekanos prisiriša per nukleofilines proteinų grupes, pvz., amino, hidroksilo ir merkaptano grupes. Patys proteinai ir polipeptidai gali būti bet kurie iš įvairiausių medžiagų, ypač biologiškai suderinami proteinai, kaip antai globulinai, albuminai, pavyzdžiui, žmogaus serumo albuminas (HSA), jaučio serumo albuminas (BSA) arba avies serumo albuminas (SSA), ovalbuminas, fibrinai arba "rakto skylutės" geldelės hemocianinas (KLH), glikoproteinai, kaip antai jaučio arba žmogaus nepakeistas kazeinas ar lecitinai, bei panašiai. Sintetiniai polimerai, kuriuose viena ar kelios aminorūgštys prijungtos prie apibrėžto dydžio(ių), polimero, pvz., polizinas arba oligolizinas, yra kitais tokių matricų pavyzdžiais. Skirtinguose proteinuose ar polipeptiduose gali būti prisirišama prie R grupės liekanos per amino arba karboksilinę grupę. Polisacharidai, prie kurių prisijungia O-, S-, C- arba N-glikozidiniai junginiai, taip pat gali būti įvairiausiais polisacharidais. Junginio, aprašomo formulėmis Ia, Ib, Ic Id, Ie arba If, aglikoninė dalis gali būti prijungta prie paprastų polisacharidų, kaip antai celiuliozės, sefarozės, krakmolo ar glikogeno, hidroksilo grupių, prie amino-

10

15

20

25

30

35

sacharidų, tokių kaip chitozanas arba amininta sefa-
rozė, amino grupių ir prie polisacharidų, modifikuotų
siera, merkaptano grupių.

5 Liposomomis gali būti bet kokia biologiškai, biolo-
giškai suardoma mikrovezikulinė sistema, sudaryta iš
vieno ar kelių bisluoksnių, apjuosiančių vandeniu
užpildytas kameras, kuriose gali būti įvairiausi
10 reagentai: hidrofobiniai reagentai lipidinių bisluoks-
nių viduje, o hidrofiliniai reagentai vidinėje van-
deninėje ertmėje. Liposomų fizikinės ir cheminės
savybės pagrinde priklauso nuo lipidų sudėties.

Liposomos sudarytos iš fosfolipidų, kaip antai kiau-
15 šinio trynio fosfolipidų, sojos fosfolipidų, sintetinio
fosfatidilcholino, pvz., dimiritoilfosfatidilcholino
(DMPC) ir/arba dipalmitoilfosfatidilchlorinas (DMPC),
arba išvalyti augalinės kilmės fosfatidilcholinai arba
kiti lipidai, kaip antai galaktolipidai, sfingolipidai
20 arba glikosfingolipidai.

Emulsijos tai heterogeniniai dviejų ar daugiau nesusi-
maišančių skysčių mišiniai. Kad šios sistemos stabi-
lizuotųsi, pridedami emulgatoriai. Emulgatorius išsi-
25 dėsto tarp nesusimaišiusių skysčių ir paprastai išlieka
tik viena fazė lašelinėje formoje.

Emulsijos būna dviejų pagrindinių tipų. Heterogeninės
sistemos, pasižyminčios organinio skysčio lašelių pasi-
30 skirstymu ištisinėje vandens fazėje, vadinamos aliejaus
vandenyje emulsijomis (o/w). Iš kitos pusės, hete-
rogeninės sistemos, pasižyminčios vandens lašelių
pasiskirstymu ištisinėje aliejinėje fazėje, vadinamos
vandens aliejuje emulsijomis (w/o).

35

Bet koks augalinis aliejus, toks kaip sojos pupelių
aliejus, dygminių aliejus, sezamo aliejus, žemės riešutų

aliejus, medvilnės aliejus, borago aliejus, saulėgrąžų aliejus, kukurūzų aliejus, alyvų aliejus, trigliceridai su vidutinio ilgio grandinėmis (kaip Miglyol®) ar acetilinti monogliceridai gali būti panaudoti kaip
5 disperguotoji fazė arba dispersinė terpė.

Aminintas lateksas, substitutas siera, aminintas arba hidroksilintas polistirolas, poliakrilamidas ir polivinilo alkoholis tai pavyzdžiai plastikų, prie kurių
10 gali prisijungti aglikoninės dalys junginių, aprašomų formulėmis Ia, Ib, Ic, Id, Ie ir If. Tarp kitų galimų nešiklių yra angliavandeninės kilmės rutuliukai ir geliai arba polimerai, kuriuose angliavandeniniai naudojami drauge su kitomis polimerinėmis medžiagomis,
15 kaip sefakrilas. Šiuose geliuose toliau atliekamos pakaitos su tokiomis grupėmis kaip amino, tiolių, ciano, aktyvuotų esterių ir disulfidų grupėmis. Aptariamieji plastikai gali būti rutuliukų arba plėvelės pavidalo.

20 Tarp neorganinių medžiagų, prie kurių gali būti prijungta junginių, aprašomų formulėmis Ia, Ib, Ic, Id, Ie ir If, aglikoninė dalis yra silicio dioksido medžiagos, tokios kaip: silikagelis, ceolitas, diatomitas arba
25 įvairių stiklo ar silikagelio tipų, kaip antai substitutų siera ar aminintų stiklų, paviršiai, kur silikagelis ar stiklas gali būti, pavyzdžiui, rutuliukų formoje. Kitu neorganinės medžiagos pavyzdžiu gali būti aliuminio oksidas.

30 Ypač priimtiniomis MA matricomis yra žmogaus serumo albuminas (HSA), jaučio serumo albuminas (BSA) ir poliakrilamidas (PAA).

35 Įdomus šio išradimo įgyvendinimas yra kai junginys, atitinkantis formulę Ia, Ib, Ic, Id, Ie arba If, turi MA matricą, kurioje įjungta daug (t.y. 2 ar daugiau,

pavyzdžiui 10-100, kai matrica yra proteinas, kaip antai: BSA ar HSA, arba 10-10000, kai matrica yra polimeras, toks kaip poliakrilamidas) grupių, atitinkančių formules Ia, Ib, Ic, Id, Ie ir If. Pastebėta, kad esant kelioms tokioms grupėms žymiai pagerėja viso junginio slopinamasis efektas, dėl daugiavalentinio jo poveikio į bakterijas. Taip pat gali būti, kad esant kelioms grupėms, atitinkančioms formules Ia, Ib, Ic, Id, Ie arba If, bakterijos gali net agliutinuotis.

Kai, ryšium su formulių Ia, Ib, Ic, Id, Ie arba If apibrėžimu, teigiama, kad A grupės R_{1A} , R_{2A} , R_{3A} ir $R_{4A}CH_2$ pakaitų konfigūracijos, B grupės R_{1B} , R_{2B} , R_{3B} ir $R_{4B}CH_2$ pakaitų konfigūracijos, C grupės R_{1C} , R_{2C} , R_{3C} ir $R_{4C}CH_2$ pakaitų konfigūracijos, D grupės R_{1D} , R_{2D} , R_{3D} ir $R_{4D}CH_2$ pakaitų konfigūracijos ir E grupės R_{1E} , R_{2E} , R_{3E} ir $R_{4E}CH_2$ pakaitų konfigūracijos nepriklausomai yra D-gliukozės, L-gliukozės, D-galaktozės, L-galaktozės, D-manozės, L-manozės, D-tolozės, L-tolozės, D-alozės, L-alozės, D-altrozės, L-altrozės, D-gulozės, L-gulozės, D-idozės ir L-idozės konfigūracijos, tai norima pasakyti, kad stereocheminis substitucinis išsidėstymas, kurį gali įgyti įvairios R-grupės ar grupės, turinčios R-grupes, esančios ciklinėse A, B, C, D ir E grupėse, atitinka 2-, 3- ir 4-hidroksigrupių ir 5-hidroksimetilo grupės stereocheminį išsidėstymą D-gliukozėje, L-gliukozėje, D-galaktozėje, L-galaktozėje, D-manozėje, L-manozėje, D-tolozėje, L-tolozėje, D-alozėje, L-alozėje, D-altrozėje, L-altrozėje, D-gulozėje, L-gulozėje, D-idozėje ir L-idozėje, atitinkamai.

Akivaizdu, kad grupės R_1 , R_2 , R_3 ir CH_3 grupėje Y sudaro tokia konfigūracija, kad gaunasi L-galaktopiranozinis junginys ir todėl Y grupė yra L-fukozė arba jos darinys.

Geriau, kai junginiuose, aprašomuose formulėmis Ia, Ib, Ic, Id, Ie arba If, Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 , Z_6 , Z_7 , Z_8 , Z_9 , Z_{10} , Z_{11} , Z_{12} , Z_{13} , Z_{14} , Z_{15} ir Z_{16} yra O.

- 5 Taip pat labiau priimtina, kai ne daugiau kaip keturi, dar geriau ne daugiau kaip trys, ypač vienas ar du iš R_{1A} , R_{2A} , R_{3A} , R_{4A} , R_{1B} , R_{2B} , R_{3B} , R_{4B} , R_{1C} , R_{2C} , R_{3C} , R_{4C} , R_{1D} , R_{2D} , R_{3D} , R_{4D} , R_{1E} , R_{2E} , R_{3E} ar R_{4E} yra grupė, aprašoma VII formule.
- 10 Taip pat geriau, kai R_{1A} yra VII grupė α konfigūracijoje.
- 15 Taip pat geriau, kai A dalies R_{1A} , R_{2A} , R_{3A} ir $R_{4A}CH_2$ turi D-galaktozės konfigūraciją, esant A β konfigūracijoje.
- 20 Ypač priimtini junginiai, kuriuose R_{1A} yra VII grupė α konfigūracijoje ir A dalies R_{1A} , R_{2A} , R_{3A} ir $R_{4A}CH_2$ turi D-galaktozės konfigūraciją, esant A β konfigūracijoje, ypač kai A yra Fuc α 1-2Gal β .
- 25 Taip pat labiau priimtina, kai R_{2B} yra Z_3 , Z_5 , Z_8 arba Z_{12} ir B dalies R_{1B} , R_{2B} , R_{3B} ir $R_{4B}CH_2$ turi D-gliukozės konfigūraciją, esant B β konfigūracijoje.
- 30 Ypač priimtini junginiai, kuriuose R_{1A} yra VII grupė α konfigūracijoje; A dalies R_{1A} , R_{2A} , R_{3A} ir $R_{4A}CH_2$ turi D-galaktozės konfigūraciją, esant A β konfigūracijoje; R_{2B} yra Z_3 , Z_5 , Z_8 arba Z_{12} ; ir B dalies R_{1B} , R_{2B} , R_{3B} ir $R_{4B}CH_2$ turi D-gliukozės konfigūraciją, esant B β konfigūracijoje, bei R_{1B} yra acetamido grupė.
- 35 Ypač įdomūs junginiai, kuriuose A- Z_3 -B yra Fuc α 1-2-Gal β 1-3GlcNAc β arba Fuc α 1-2Gal β 1-3(Fuc α 1-4)GlcNAc β , junginiai, kuriuose A- Z_5 -B- Z_6 -C yra Fuc α 1-2Gal β 1-3GlcNAc β 1-

3Gal β arba Fuc α 1-2Gal β 1-3(Fuc α 1-4)GlcNAc β 1-3Gal β , junginiai, kuriuose A-Z₈-B-Z₉-C-Z₁₀-D yra GalNAc α 1-3(Fuc α 1-2)Gal β 1-3(Fuc α 1-4)GlcNAc β 1-3Gal β arba Fuc α 1-2Gal β 1-3(Fuc α 1-4)GlcNAc β 1-3Gal β 1-4Glc β , ir junginiai, kuriuose
 5 A-Z₁₂-B-Z₁₃-C-Z₁₄-D-Z₁₅-E yra GalNAc α 1-3(Fuc α 1-2)Gal β 1-3(Fuc α 1-4)GlcNAc β 1-3Gal β 1-4Glc β .

Taip pat labiau priimtina, kai R_{3B} yra grupė, pagal VII formulę, α konfigūracijoje.

10

Ypač priimtini junginiai, kuriuose A dalies R_{1A}, R_{2A}, R_{3A} ir R_{4A}CH₂ bei B dalies R_{1B}, R_{2B}, R_{3B} ir R_{4B}CH₂ turi D-galaktozės konfigūraciją ir C dalies R_{1C}, R_{2C}, R_{3C} ir R_{4C}CH₂ turi D-gliukozės konfigūraciją, esant A α
 15 konfigūracijoje bei esant B ir C β konfigūracijoje, ir kuriuose R_{1B} bei R_{3C} yra grupės, atitinkančios VII formulę α konfigūracijoje, kuriuose R_{1A}, bei R_{1C} yra acetamido grupės, ir R_{2B} yra Z₅, Z₈ arba Z₁₂ bei R_{2C} yra Z₆, Z₉ arba Z₁₃.

20

Ypač įdomi junginių klasė, kurioje angliavandenio dalis turi Y-Z₁-A- struktūrą, kurioje Z₁ yra O ir L-fukozės junginys Y prijungtas prie A 2 pozicijos. Šioje klasėje įdomios bazinės angliavandenės struktūros, turinčios
 25 formules, kuriose pakaitai R₁, R₂, R₃, R_{1A}, R_{2A}, R_{3A} ir R_{4A} kiekvienas yra pažymėtas kaip OH, nors tai nereikėtų laikyti R-pakaitų apibrėžimo apribojimu šiuo atveju; greičiau reiktų sakyti, kad R₁, R₂, R₃, R_{1A}, R_{2A}, R_{3A}, ir R_{4A} gali įgyti visas reikšmes, apibrūžtas aukščiau
 30 ryšium su formulėmis Ia, Ib, Ic, Id, Ie arba If. Taigi struktūra Y-Z₁-A- gali būti:

Fuc α 1-2Al1 β 1 $\rightarrow$

35 Fuc α 1-2Alt β 1 $\rightarrow$

Fuc α 1-2Glc β 1 $\rightarrow$

Fuc α 1-2Man β 1 $\rightarrow$

Fuc α 1-2Gul β 1 $\rightarrow$

5

Fuc α 1-2Ido β 1 $\rightarrow$

Fuc α 1-2Gal β 1 $\rightarrow$

10

Fuc α 1-2Tal β 1 $\rightarrow$

Kai Y, A, B, C, D ir E dalių $R_1, R_2, R_3, R_{1A}, R_{2A}, R_{3A}, R_{4A}, R_{1B}, R_{2B}, R_{3B}, R_{4B}, R_{1C}, R_{2C}, R_{3C}, R_{4C}, R_{1D}, R_{2D}, R_{3D}, R_{4D}, R_{1E}, R_{2E}, R_{3E}$ bei R_{4E} grupės yra ne hidroksilai, tai
15 geriau jas pasirinkti iš šių:

H, Cl, F, azidas, guanidilas, metilas, etilas, propilas, vinilas, alilas, prop-1-enilas, etinilas, prop-2-inilas, prop-1-inilas, acetilas, ciklopropilas, ciklopropilmetilas, metoksimetilas, hidroksimetilas, fenilas
20 oksogrupė, metilenas, tiolis, aminos, metoksi-, etoksi-, propoksi-, butoksi-, heksiloksi-, deciloksi-, tetrade-ciloksi-, oktadeciloksi-, viniloksi-, aliloksi-, 1-pro-pen-1-iloksi-, krotiloksi-, 3-buten-1-iloksi-, 2-hek-sen-1-iloksi-, 5-heksen-1-iloksi-, 5-decen-1-iloksi-,
25 9-decen-1-iloksi-, 11-tetradecen-1-iloksigrupė, oleoli-las, etiniloksi-, 2-propin-1-iloksi-, 1-propin-1-ilok-si-, metiltiogrupė, metilaminas, dimetilaminas, ciklo-propoksi-, ciklopropilmetoksi-, metoksimetoksi-, fenok-si-, benziloksi-, 2-furilmetoksi-, 2-tienilmetoksi-, 2-pi-ridilmetoksi-, trimetilsililoksi-, trimetilsililetil-oksi-, acetoksi-, propioniloksi-, butiriloksi-, heksa-noiloksi-, dekanoiloksi-, tatradekanoiloksi-, oktade-kanoiloksigrupė, acetamidas, N-metilacetamidas, acetil-
35 tio-, gliciloksi- ar alaniloksigrupė.

Tarp R grupių anglikonų įdomūs šie:

metilas, etilas, propilas, izopropilas, butilas, sec. butilas, izobutilas, tert.butilas, pentilas, izopentilas, 2-metilbutilas, 1-metilbutilas, 1-etilpropilas, heksilas, izoheksilas, 3-metilpentilas, 2-metilpentilas, 1-metilpentilas, 2-etilbutilas, 1-etilbutilas, heptilas, izoheptilas, 4-metilheksilas, 3-metilheksilas, 2-metilheksilas, 1-metilheksilas, 3-etilpentilas, 2-etilpentilas, 1-etilpentilas, 1-propilbutilas, oktilas, decilas, dodecilas, tetradecilas, heksadecilas, oktadecilas, tetrakosilas, ciklopropilas, ciklopropiletilas, ciklobutilas, ciklobutilmetilas, ciklopentilmetilas, ciklopentilprop-3-ilas, cikloheksilas, cikloheksilmetilas, cikloheksilprop-3-ilas, cikloheptilas, fenilas, 4-nitrofenilas, benzilas, 4-fenilprop-1-ilas, 3-heksiltio-2-(heksiltio)metilprop-1-ilas, 3-heksilsulfonil-2-(heksilsulfonil)metilprop-1-ilas, 3-deciltio-2-(deciltio)metilprop-1-ilas, 3-decilsulfonil-2-(decilsulfonil)metilprop-1-ilas, 8-amino-3 grupė, 6-dioksaokt-1-ilas, 1,3-dihidroksiprop-2-ilas, 1,3-diaminprop-2-ilas, 3-hidroksi-2-(hidroksimetil)prop-1-ilas, 2-feniltioetilas, arba trimetilsililetilas.

Grupėje R, kuri turi MA matricą ryšys tarp šios MA matricos ir likusios R dalies paprastai gali būti sudaromas panaudojant tarpiklius, kurie gerai žinomi sudėtinių baltymų srityje, palygink, pavyzdžiui, J.H. Pazur, Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., Vol 39, (1980), 405-447; Y.C. Lee & R. T. Lee, "Glycoconjugates", Vol. 4 Part B, 57-83, Ed. Horowitz, Academic Press, N. Y. (1982); ir G. Magnusson, FEMS Symposium, 215-228 (1986). Šiame kontekste, terminas "tarpiklis" reiškia molekulės grupę, kuri jungia aktyviają medžiagą su nešikliu. Tarpiklio molekulė sukonstruota taip, kad turėtų dvi skirtingas funkcines grupes, kurių kiekviena specifiškai reaguoja su kita funkcine grupe, o tarp šių dviejų funkcinių grupių yra linijinė grupė. Prijungus aktyviają medžiagą prie nešiklio per tarpiklį, akty-

vioji medžiaga pasidaro labiau prieinama, pvz., *H. pylori* adhezinėms medžiagoms ar kolonizavimo faktorių antigenams.

5 Tarpiklis gali būti apibrėžtas kaip $(W)_v-S'-P'$, kur S' yra C_{1-24} alkilo, C_{2-24} alkenilo, C_{1-24} alkilarilo, aril C_{1-24} alkilarilo, C_{1-24} alkilaril C_{1-24} alkilo grupė, kurios gali būti pertrauktos karbonilo, tiokarbonilo, oksikarbonilo, karboniloksi, karbonilamino, aminokarbonilo, azo-,
10 okso-, arba tiogrupėmis; arilo grupė, ariloksi, C_{1-24} -alkoksilo, polietilenglikolio grupė, steroidinė grupė, sfingoidinė grupė; visos grupės gali turėti karboksilo, C_{1-4} alkilkarbonilo, amido, hidroksilo, alkoksi, ariloksi, fenoksi pakaitą;

15 P' yra $NH-C(S)$, $NH-C(O)$, $C(O)$, NH , $C(S)$, $C(O)O$, $(O)CO$, SO , SO_2 , SO_3 , SO_4 , PO_3 , PO_4 ;

20 W yra $NH-C(S)$, $NH-C(O)$, $C(O)$, $C(S)$, $C(O)O$, $(O)CO$, SO , SO_2 , SO_3 , SO_4 , PO_2 , PO_3 , PO_4 , su sąlyga, kad tai Z_1 , Z_2 , Z_4 , Z_7 , Z_{11} arba Z_{16} yra CH_2 tai W negali būti PO_2 , su sąlyga, kad kai Z_1 , Z_2 , Z_4 , Z_7 , Z_{11} arba Z_{16} yra O ar S , tai W negali būti $(O)CO$, SO_4 , ar PO_4 , ir su sąlyga, kad kai Z_1 , Z_2 , Z_4 , Z_7 , Z_{11} arba Z_{16} yra NH , tai W negali būti
25 $NH-C(S)$, $NH-C(O)$, $(O)CO$, $(O)CO$, SO_4 ar PO_4 , ir v yra sveikas skaičius 0 arba 1.

30 Cukraus grupės atomas, kuris jungia su tarpikliu, pasirenkamas tarp $-O-$, $-S-$, $-NH-$, CH_2- , geriau $-O-$.

35 Junginiuose, aprašomuose formulėmis Ia, Ib, Ic, Id, Ie arba If, įvairios R grupės, turinčios MA matricą, gali pačios turėti tarpiklį ir ryšį. Būdingais ir įprastiniais sujungimo būdais yra sujungiamas per matricas, turinčias aminogrupes arba ketogrupes. Tokie sujungimai tarp tarpiklio ir matricos gali turėti šias bendras struktūras:

$-\text{NH}-\text{C}(\text{S})-\text{NH}-$ arba $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$, arba $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$,

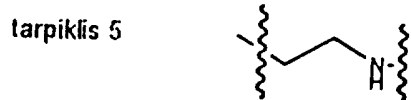
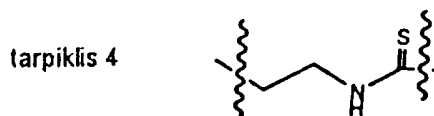
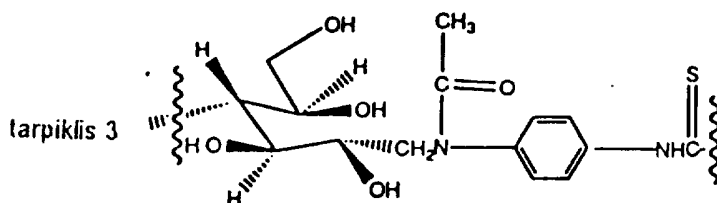
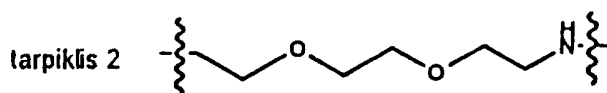
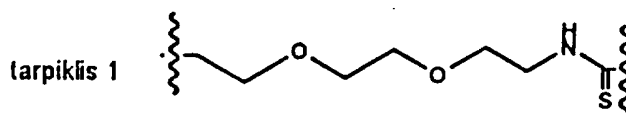
kur atomai, pažymėti ryškesniu ir kursyvinu šriftu, priklauso duotajai matricai.

5

Struktūrų, aprašomų formulėmis Ia, Ib, Ic, Id, Ie arba If, skaičius ant kiekvieno matricos vieneto gali būti mono- ar multivalentinis ir gali kisti nuo 1 iki 10000, priklausomai nuo matricos prigimtės.

10

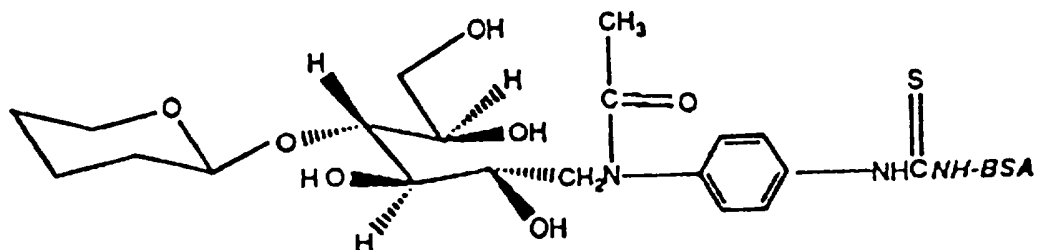
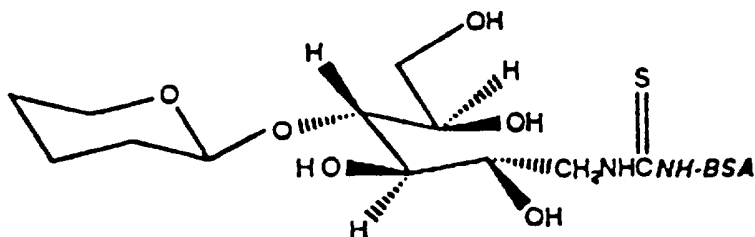
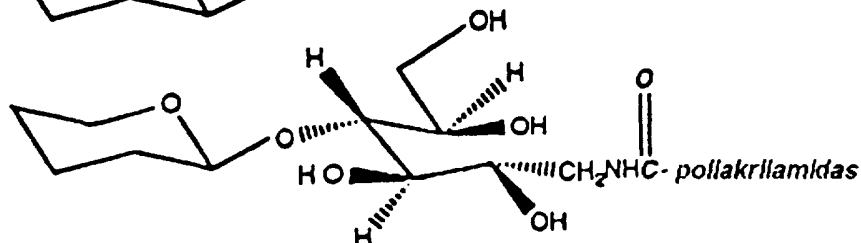
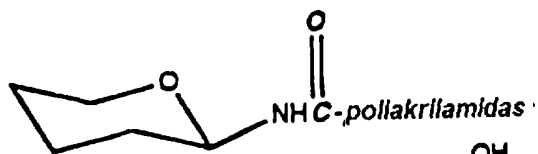
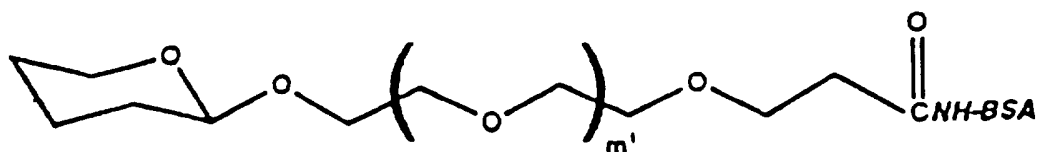
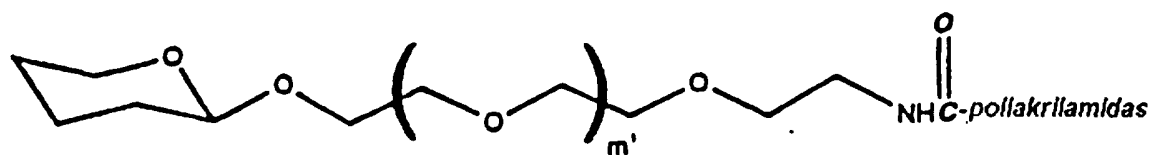
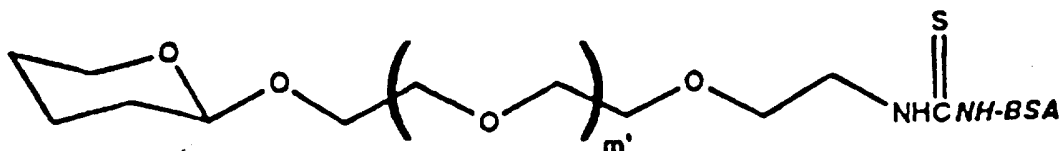
Žemiau pateiktas neapribojantis tarpiklių pavyzdžių, tinkančių tarp Q ir likusios R dalies, sąrašas:



15

Sąrašuose, pateiktuose aukščiau ir žemiau, atomai, pažymėti storesniu ir kursyvinu šriftu, priklauso atitinkamai matricai. Vertikali vingiuota linija

kairiajame ir dešiniajame tarpiklio, pateikto aukščiau, galuose, žymi, kad galuose yra ryšiai. Tarp junginių, aprašomų formulėmis Ia, Ib, Ic, Id, Ie arba If ir turinčių matricinę dalį, galima paminėti šiuos:



Kai aukščiau pateiktuose pavyzdžiuose naudojama  tai reiškia mono-, di-, tri- arba oligosacharidas, kaip paminėta tekste, ir m' yra sveikas skaičius 0-5, o p yra sveikas skaičius 0-13.

Kai aukščiau pateiktos matricos iliustruojamos BSA, HSA ir poliakrilamido (PAA), jų vietoje gali būti bet kuris proteinas ar peptidas arba kita matrica, pažymėta tekste.

Būdingais naudingų junginių, aprašomų formulėmis Ia, Ib, Ic, Id, Ie arba If, pavyzdžiais yra šie:

Fuc α 1-2Gal β 1-O-propilas

Fuc α 1-2Gal β 1-O-izopropilas

Fuc α 1-2Gal β 1-O-butilas

Fuc α 1-2Gal β 1-O-tert-butilas

Fuc α 1-2Gal β 1-O-heksilas

Fuc α 1-2Gal β 1-O-oktilas

Fuc α 1-2Gal β 1-O-decilas

Fuc α 1-2Gal β 1-O-tetradecilas

Fuc α 1-2Gal β 1-O-oktadecilas

Fuc α 1-2Gal β 1-O-(C₆bissulfidas)

Fuc α 1-2Gal β 1-O-(C₁₀bissulfidas)

Fuc α 1-2Gal β 1-O-(C₆bissulfonas)

Fuc α 1-2Gal β 1-O-(C₁₀bissulfonas)

Fuc α 1-2Gal β 1-O-(8-amino-3,6-dioksaokt-1-ilas)

Fuc α 1-2Gal β 1-3GlcNAc β 1-O-propilas

Fuc α 1-2Gal β 1-3GlcNAc β 1-O-izopropilas

Fuc α 1-2Gal β 1-3GlcNAc β 1-O-butilas

Fuc α 1-2Gal β 1-3GlcNAc β 1-O-tert.butilas

Fuc α 1-2Gal β 1-3GlcNAc β 1-O-heksilas

Fuc α 1-2Gal β 1-3GlcNAc β 1-O-oktilas

Fuc α 1-2Gal β 1-3GlcNAc β 1-O-decilas

Fuc α 1-2Gal β 1-3GlcNAc β 1-O-tetradecilas

Fuc α 1-2Gal β 1-3GlcNAc β 1-O-oktadecilas

Fuc α 1-2Gal β 1-3GlcNAc β -1-O-(C₆bissulfidas)

Fuc α 1-2Gal β 1-3GlcNAc β -1-O-(C₆bissulfonas)

5 Fuc α 1-2Gal β 1-3GlcNAc β -1-O-(8-amino-3,6-dioksaokt-1-ilas)

Fuc α 1-2Gal β 1-3Glc β 1-O-propilas

Fuc α 1-2Gal β 1-3Glc β 1-O-izopropilas

Fuc α 1-2Gal β 1-3Glc β 1-O-butilas

10 Fuc α 1-2Gal β 1-3Glc β 1-O-tert.butilas

Fuc α 1-2Gal β 1-3Glc β 1-O-heksilas

Fuc α 1-2Gal β 1-3Glc β 1-O-oktilas

Fuc α 1-2Gal β 1-3Glc β 1-O-tetradecilas

Fuc α 1-2Gal β 1-3Glc β 1-O-oktadecilas

15

Fuc α 1-2Gal β 1-3Glc β 1-O-(C₆bissulfidas)

Fuc α 1-2Gal β 1-3Glc β -1-O-(C₆bissulfonas)

Fuc α 1-2Gal β 1-3Glc β -1-O-(8-amino-3,6-dioksaoktilas)

20 kur

C₆bissulfidas = 3-heksiltio-2-(heksiltio)metilprop-1-il-

C₁₀bissulfidas = 3-deciltio-2-(deciltio)metilprop-1-il-

C₆bissulfonas = 3-heksilsulfonil-2-(heksilsulfonil)metilprop-1-il-

C₁₀bissulfonas = 3-decilsulfonil-2-(decilsulfonil)metilprop-1-il-

25

Toliau idomūs šie junginiai:

Fuc α 1-2Gal β 1-O-Me

Fuc α 1-3Glc β 1-O-Me

30 Fuc α 1-3GlcNAc β 1-O-Me

Fuc α 1-3GlcNAc β 1-tarpiklis 1-BSA

Fuc α 1-3GlcNAc β 1-O tetradecilas

Fuc α 1-4GlcNAc β 1-O-Me

Fuc α 1-4GlcNAc β 1-tarpiklis 2-poliakrilamidas

35 Fuc α 1-4GlcNAc β 1-O tetradecilas

Fuc α 1-4Gal β 1-O-Me

Fuc α 1-6Gal β 1-O-Me

- Fuca1-6Galβ1-tarpiklis 2-poliakrilamidas
 Fuca1-2Galβ1-tarpiklis 2-poliakrilamidas
 Fuca1-2Galβ1-tarpiklis 1-BSA
 Fuca1-2Galβ1-tarpiklis 1-HSA
 5 Fuca1-2Galβ1-tarpiklis 4-BSA
 Fuca1-2Galβ1-tarpiklis 4-HSA
 Fuca1-2Galβ1-tarpiklis 5-poliakrilamidas
 Fuca1-2Galβ1-O tetradecilas
 Fuca1-2Galβ1-3GlcNAcβ1-tarpiklis 5-poliakrilamidas
 10 Fuca1-2Galβ1-3GlcNAcβ1-tarpiklis 4-BSA
 Fuca1-2Galβ1-3GlcNAcβ1-tarpiklis 4-HSA
 Fuca1-2Galβ1-3GlcNAcβ1-tarpiklis 2-poliakrilamidas
 Fuca1-2Galβ1-3GlcNAcβ1-tarpiklis 1-HSA
 Fuca1-2Galβ1-3GlcNAcβ1-tarpiklis 1-BSA
 15 Fuca1-2Galβ1-3GlcNAcβ1-O-tetradecilas
 Fuca1-2Galβ1-3Glcβ1-tarpiklis 1-HSA
 Fuca1-2Galβ1-3Glcβ1-tarpiklis 1-BSA
 Fuca1-2Galβ1-3Glcβ1-tarpiklis 4-HSA
 Fuca1-2Galβ1-3Glcβ1-tarpiklis 4-BSA
 20 Fuca1-2Galβ1-3Glcβ1-tarpiklis 2-poliakrilamidas
 Fuca1-2Galβ1-3Glcβ1-tarpiklis-5-poliakrilamidas
 Fuca1-2Galβ1-3(Fuca1-4)Glcβ1-tarpiklis 1-HSA
 Fuca1-2Galβ1-3(Fuca1-4)Glcβ1-tarpiklis 1-BSA
 Fuca1-2Galβ1-3(Fuca1-4)Glcβ1-tarpiklis 4-HSA
 25 Fuca1-2Galβ1-3(Fuca1-4)Glcβ1-tarpiklis 4-BSA
 Fuca1-2Galβ1-3(Fuca1-4)Glcβ1-tarpiklis 2-poliakrilamidas
 Fuca1-2Galβ1-3(Fuca1-4)Glcβ1-tarpiklis 5-poliakrilamidas
 Fuca1-2Galβ1-3(Fuca1-4)GlcNAcβ1-3Galβ1-tarpiklis 3-BSA
 Fuca1-2Galβ1-3(Fuca1-4)GlcNAcβ1-3Galβ1-tarpiklis 2-poliakrilamidas
 30 Fuca1-2Galβ1-3(Fuca1-4)GlcNAcβ1-3Galβ1-tarpiklis 5-poliakrilamidas
 Fuca1-2Galβ1-3(Fuca1-4)GlcNAcβ1-3Galβ1-O-tetradecilas
 Fuca1-2Galβ1-4Glcβ1-tarpiklis 1-BSA
 Fuca1-2Galβ1-3Glcβ1-tarpiklis 2-poliakrilamidas
 Fuca1-2Galβ1-4Glcβ1-O-tetradecilas
 35 Galβ1-4(Fuca1-3)GlcNAcβ1-tarpiklis 1-BSA
 Galβ1-4(Fuca1-3)GlcNAcβ1-tarpiklis 2-poliakrilamidas
 Galβ1-4(Fuca1-3)GlcNAcβ1-O-tetradecilas

- Fuc α 1-2Gal β 1-3GlcNAc β 1-3Gal β 1-tarpiklis 3-BSA
 Fuc α 1-2Gal β 1-3GlcNAc β 1-3Gal β 1-tarpiklis 3-HSA
 Fuc α 1-2Gal β 1-3GlcNAc β 1-3Gal β 1-tarpiklis 5-poliakrilamidas
 Fuc α 1-2Gal β 1-3GlcNAc β 1-3Gal β 1-tarpiklis 1-HSA
 5 Fuc α 1-2Gal β 1-3GlcNAc β 1-3Gal β 1-tarpiklis 5-BSA
 Fuc α 1-2Gal β 1-3GlcNAc β 1-3Gal β 1-tarpiklis 4-HSA
 Fuc α 1-2Gal β 1-3GlcNAc β 1-3Gal β 1-tarpiklis 4-BSA
 Fuc α 1-2Gal β 1-3GlcNAc β 1-3Gal β 1-tarpiklis 2-poliakrilamidas
 Fuc α 1-2Gal β 1-3GlcNAc β 1-3Gal β 1-O-tetradecilas
 10 GalNAc α 1-3(Fuc α 1-2)3Gal β 1-3(Fuc α 1-4)GlcNAc β 1-3Gal β 1-tarpiklis 3-BSA
 GalNAc α 1-3(Fuc α 1-2)3Gal β 1-3(Fuc α 1-4)GlcNAc β 1-3Gal β 1-tarpik-
 lis 2-poliakrilamidas
 GalNAc α 1-3(Fuc α 1-2)3Gal β 1-3(Fuc α 1-4)GlcNAc β 1-3Gal β 1-O-tetradecilas
 Fuc α 1-2Gal β 1-4(Fuc α 1-3)Glc β 1-tarpiklis 1-BSA
 15 Fuc α 1-2Gal β 1-4(Fuc α 1-3)Glc β 1-tarpiklis 2-poliakrilamidas
 Fuc α 1-2Gal β 1-4(Fuc α 1-3)Glc β 1-O-tetradecilas
 Fuc α 1-2(3-O-metil)Gal β 1-O-tetradecilas
 Fuc α 1-2(3-O-metil)Gal β 1-tarpiklis 1-BSA
 Fuc α 1-2(3-O-metil)Gal β 1-tarpiklis 2-poliakrilamidas
 20 Fuc α 1-2(3-O-alil)Gal β 1-tarpiklis 1-BSA
 Fuc α 1-2(3-O-alil)Gal β 1-tarpiklis 2-poliakrilamidas
 Fuc α 1-2(3-O-alil)Gal β 1-O-tetradecilas
 Fuc α 1-2(3-O-propil)Gal β 1-tarpiklis 1-HSA
 Fuc α 1-2(3-O-propil)Gal β 1-tarpiklis 1-BSA
 25 Fuc α 1-2(3-O-propil)Gal β 1-tarpiklis 2-poliakrilamidas
 Fuc α 1-2(3-O-propil)Gal β 1-tarpiklis 4-HSA
 Fuc α 1-2(3-O-propil)Gal β 1-tarpiklis 4-BSA
 Fuc α 1-2(3-O-propil)Gal β 1-tarpiklis 5-poliakrilamidas
 Fuc α 1-2(3-O-butil)Gal β 1-tarpiklis 1-BSA
 30 Fuc α 1-2(3-O-butil)Gal β 1-tarpiklis 2-poliakrilamidas
 Fuc α 1-2(3-O-butil)Gal β 1-O-tetradecilas
 Fuc α 1-2(3-O-metil)Gal β 1-3GlcNAc β 1-tarpiklis 1-BSA
 Fuc α 1-2(3-O-metil)Gal β 1-3GlcNAc β 1-tarpiklis 2-poliakrilamidas
 Fuc α 1-2(3-O-metil)Gal β 1-3GlcNAc β 1-O-tetrdecilas
 35 Fuc α 1-2(3-O-alil)Gal β 1-3GlcNAc β 1-tarpiklis 1-BSA
 Fuc α 1-2(3-O-alil)Gal β 1-3GlcNAc β 1-tarpiklis 2-poliakrilamidas
 Fuc α 1-2(3-O-alil)Gal β 1-3GlcNAc β 1-O-tetradecilas

- Fuc α 1-2 (3-O-propil) Gal β 1-3GlcNAc β 1-tarpiklis 1-HSA
- Fuc α 1-2 (3-O-propil) Gal β 1-3GlcNAc β 1-tarpiklis 1-BSA
- Fuc α 1-2 (3-O-propil) Gal β 1-3GlcNAc β 1-tarpiklis 2-poliakrilamidas
- Fuc α 1-2 (3-O-propil) Gal β 1-3GlcNAc β 1-tarpiklis 4-HSA
- 5 Fuc α 1-2 (3-O-propil) Gal β 1-3GlcNAc β 1-tarpiklis 4-BSA
- Fuc α 1-2 (3-O-propil) Gal β 1-3GlcNAc β 1-tarpiklis 5-poliakrilamidas
- Fuc α 1-2 (3-O-butil) Gal β 1-3GlcNAc β 1-tarpiklis 1-BSA
- Fuc α 1-2 (3-O-butil) Gal β 1-3GlcNAc β 1-tarpiklis 2-poliakrilamidas
- Fuc α 1-2 (3-O-butil) Gal β 1-3GlcNAc β 1-O-tetradecilas
- 10 Fuc α 1-2 (3-O-propil) Gal β 1-3 (Fuc α 1-4) GlcNAc β 1-tarpiklis 1-HSA
- Fuc α 1-2 (3-O-propil) Gal β 1-3 (Fuc α 1-4) GlcNAc β 1-tarpiklis 1-BSA
- Fuc α 1-2 (3-O-propil) Gal β 1-3 (Fuc α 1-4) GlcNAc β 1-tarpiklis 2-poliakrilamidas
- Fuc α 1-2 (3-O-propil) Gal β 1-3 (Fuc α 1-4) GlcNAc β 1-tarpiklis 4-HSA
- Fuc α 1-2 (3-O-propil) Gal β 1-3 (Fuc α 1-4) GlcNAc β 1-tarpiklis 4-BSA
- 15 Fuc α 1-2 (3-O-propil) Gal β 1-3 (Fuc α 1-4) GlcNAc β 1-tarpiklis 5-poliakrilamidas
- Fuc α 1-2 (3-O-metil) Gal β 1-4GlcNAc β 1-tarpiklis 1-BSA
- Fuc α 1-2 (3-O-metil) Gal β 1-4GlcNAc β 1-tarpiklis 2-poliakrilamidas
- Fuc α 1-2 (3-O-metil) Gal β 1-4GlcNAc β 1-O-tetradecilas
- Fuc α 1-2 (3-O-alil) Gal β 1-4GlcNAc β 1-tarpiklis 1-BSA
- 20 Fuc α 1-2 (3-O-alil) Gal β 1-4GlcNAc β 1-tarpiklis 2-poliakrilamidas
- Fuc α 1-2 (3-O-alil) Gal β 1-4GlcNAc β 1-O-tetradecilas
- Fuc α 1-2 (3-O-butil) Gal β 1-4GlcNAc β 1-tarpiklis 1-BSA
- Fuc α 1-2 (3-O-butil) Gal β 1-4GlcNAc β 1-tarpiklis 2-poliakrilamidas
- Fuc α 1-2 (3-O-butil) Gal β 1-4GlcNAc β 1-O-tetradecilas
- 25 Fuc α 1-2 (3-O-metil) Gal β 1-3Glc β 1-tarpiklis 1-BSA
- Fuc α 1-2 (3-O-metil) Gal β 1-3Glc β 1-tarpiklis 2-poliakrilamidas
- Fuc α 1-2 (3-O-metil) Gal β 1-3Glc β 1-O-tetradecilas
- Fuc α 1-2 (3-O-alil) Gal β 1-3Glc β 1-tarpiklis 1-BSA
- Fuc α 1-2 (3-O-alil) Gal β 1-3Glc β 1-tarpiklis 2-poliakrilamidas
- 30 Fuc α 1-2 (3-O-alil) Gal β 1-3Glc β 1-O-tetradecilas
- Fuc α 1-2 (3-O-butil) Gal β 1-3Glc β 1-tarpiklis 1-BSA
- Fuc α 1-2 (3-O-butil) Gal β 1-3Glc β 1-tarpiklis 2-poliakrilamidas
- Fuc α 1-2 (3-O-butil) Gal β 1-3Glc β 1-O-tetradecilas
- Fuc α 1-2Gal β 1-4GlcNAc β 1-tarpiklis 1-BSA
- 35 Fuc α 1-2Gal β 1-4GlcNAc β 1-tarpiklis 2-poliakrilamidas
- Fuc α 1-2Gal β 1-4GlcNAc β 1-O-tetradecilas
- Gal α 1-3 (Fuc α 1-2) Gal β 1-tarpiklis 1-BSA

- Gal α 1-3(Fuc α 1-2)Gal β 1-tarpiklis 2-poliakrilamidas
 Gal α 1-3(Fuc α 1-2)Gal β 1-O-tetradecilas
 GalNAc α 1-3(Fuc α 1-2)Gal β 1-4Glc β 1-tarpiklis 1-BSA
 GalNAc α 1-3(Fuc α 1-2)Gal β 1-4Glc β 1-tarpiklis 2-poliakrilamidas
 5 GalNAc α 1-3(Fuc α 1-2)Gal β 1-4Glc β 1-O-tetradecilas
 Gal β 1-3(Fuc α 1-4)GlcNAc β 1-3Gal β 1-4Glc β 1-tarpiklis 1-BSA
 Gal β 1-3(Fuc α 1-4)GlcNAc β 1-3Gal β 1-4Glc β 1-tarpiklis 2-poliakrilamidas
 Gal β 1-3(Fuc α 1-4)GlcNAc β 1-3Gal β 1-4Glc β 1-O-tetradecilas
 Gal β 1-3(Fuc α 1-4)GlcNAc β 1-tarpiklis 1-BSA
 10 Gal β 1-3(Fuc α 1-4)GlcNAc β 1-tarpiklis 2-poliakrilamidas
 Gal β 1-3(Fuc α 1-4)GlcNAc β 1-O-tetradecilas

Šioje paraiškoje sąrašė, pateiktame aukščiau, konkretūs
 junginiai ar jų dalys gali būti pavadinti ar pateikti
 15 glaustojė formojė, pagal glikoproteinų, glikopeptidų ir
 peptidoglikanų nomenklatūros rekomendacijas, pasiūlytas
 Tarptautinės grynosios ir taikomosios chemijos bei
 Tarptautinės biochemijos sąjungos Jungtinės komisijos
 dėl biocheminės nomenklatūros (palygink Pure & Applied
 20 Chem., Vol. 60, Nr. 9, pp 1389-1988).

Kitu aspektu išradimas susijęs su farmacine kompo-
 zicija, turinčia junginį, pagal formules Ia, Ib, Ic,
 Id, Ie ir If kaip apibrėžta aukščiau, ar jų mišinį su
 25 bent vienu antiopiniu medikamentu arba bent vienu
 antibakteriniu junginiu ar jų mišiniu, o taip pat su
 farmaciškai priimtinu nešikliu.

Terminas "antiopinis medikamentas" reiškia medžiagą ar
 30 kompoziciją, kuri gali sumažinti arba dalyvauti suma-
 žinant opų susidarymą virškinimo trakte, ypač opų susi-
 darymą skrandyje ir dvylikapirštėje žarnoje. Farmacinė
 kompozicija pagal šį išradimą, turinti tokias medžiagas
 ar kompozicijas, yra potencialiai pranašesnė, kadangi
 35 gali duoti dvigubą efektą: iš vienos pusės mažina opų
 susidarymą, o iš kitos pusės kartu mažina skrandžio
 užkrėtimo *H. pylori* laipsnį, neleisdama bakterijoms

prilipti ar mažindama jų lipnumą prie skrandžio ir dvylikapirštės žarnos gleivinės, kas toliau gerina opaligės gydymą. Tinkamais antiopininiais medikamentais yra skrandžio sekreciją slopinantys junginiai (pirmiausia rūgšties sekreciją slopinantys junginiai) ir antacidai.

Pagal labiau priimtina šio išradimo panaudojimo aspektą paruošta farmacinė kompozicija pritaikoma įvesti kartu su preparatu, paprastai naudojamu gydant gastritą ar opaligę, tokiu kaip preparatai, turintys antiopinius ar antigastritinius medikamentus, pvz., iš skrandžio sekreciją slopinančių junginių tarpo, kaip antai: omeprazolis, cimetidinas, ranitidinas, lansoprazolis, pantoprazolis, sukralfatas, famotidinas ar nizatidinas, arba antacidai, kaip antai: magnio hidroksidas, aliuminio hidroksidas, kalcio karbonatas, natrio karbonatas, natrio hidrokarbonatas, simetikonas arba aliuminio magnio hidroksidas ar jo hidratas (toks kaip monohidratas, žinomas kaip magaldratas).

Pagal kitą labiau priimtina šio išradimo panaudojimo aspektą paruošta farmacinė kompozicija pritaikoma įvesti kartu su preparatu, naudojamu gydymo kursuose su antikabteriniu preparatu, tokiu kaip antibakteriniai preparatai, pateikti aukščiau, konkrečiai preparatai, turintys β laktaminių antibiotikų, tokių kaip amoksisilinas, ampicilinas, cefalotinas, cefakloras ar cefiksimas; arba makrolidų, kaip antai: eritromicinas ar klaritromicinas; arba tetraciklinų, kaip antai: tetraciklinas ar doksiciklinas; arba aminoglikozidų, kaip antai: gentamicinas, kanamicinas ar amikacinas; arba chinolonų, kaip antai: norfloksacinas, ciprofloksacinas ar enoksacinas; arba kitų medžiagų, kaip antai: metronidazolis, nitrofurantoinas ar chloramfenikolis; arba preparatų, turinčių bismuto druskų, tokių kaip bismuto

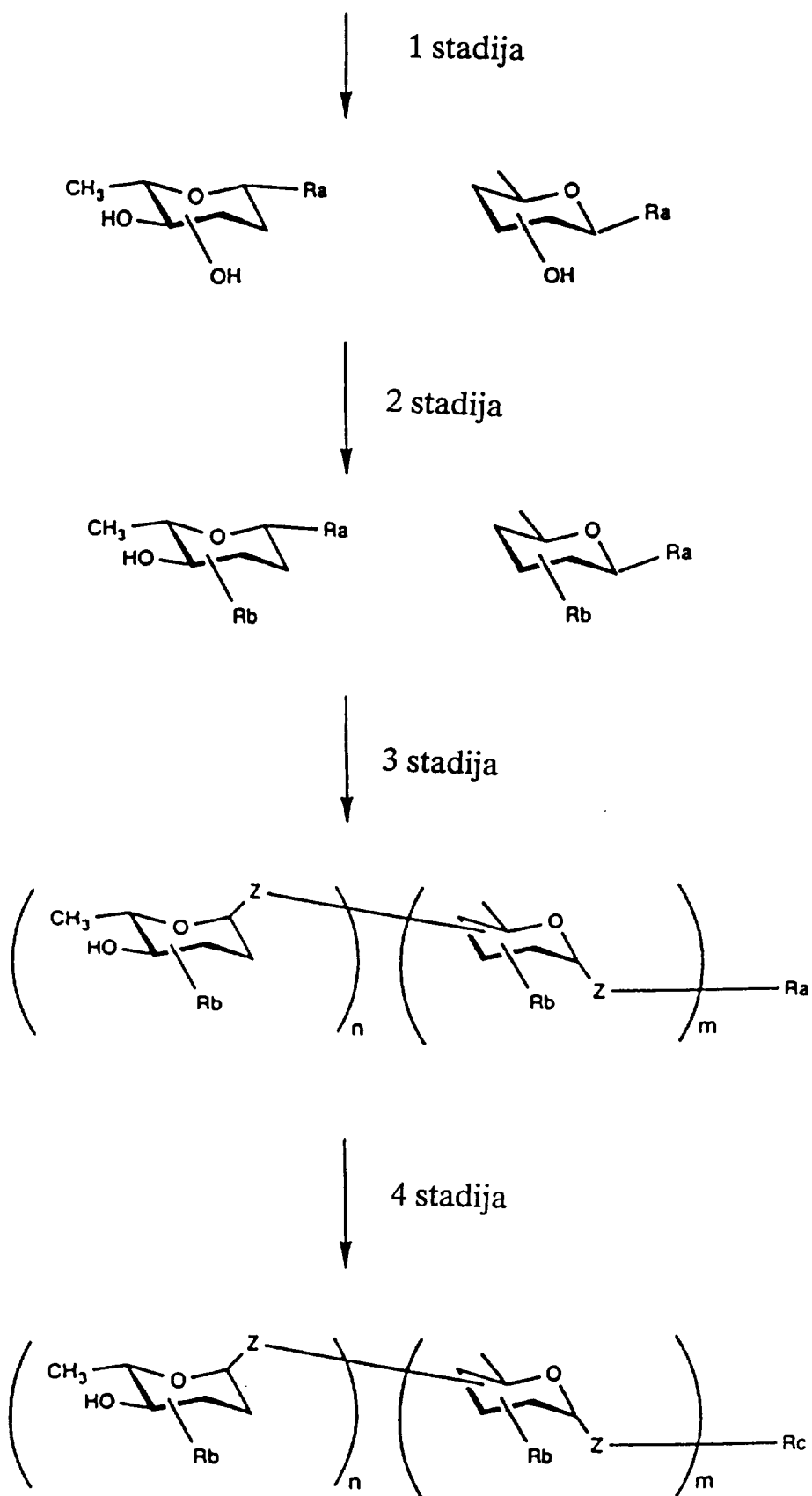
subcitratas, bismuto subsalicilatas, bismuto subkarbonatas, bismuto subnitratas ar bismuto subgalatas.

5 Dar kitu aspektu išradimas susijęs su visais naujais junginiais, kurie aprašomi aukščiau apibrėžtomis Ia, Ib, Ic, Id, Ie ir If formulėmis.

10 Junginiai, aprašomi Ia, Ib, Ic, Id, Ie ir If formulėmis, gali būti pagaminti pagal kelis bendrus būdus, panaudojant monosacharidus ar oligosacharidus kaip pradines medžiagas. Funkcinių grupių transformacijos gali būti atliktos prieš arba po glikozidinių jungčių suformavimo. Kad būtų transformuojamos funkcinės grupės tam tikrose vietose, pasirinktinai
15 gali tekti vykdyti reakcijas, kurios specifinės tam tikroms vietoms, arba panaudoti blokavimą su blokuojančiomis grupėmis. Blokuojančios grupės gali būti pašalintos arba gali sudaryti dalį aptariamo junginio.

20 Šio išradimo junginiai gali būti gauti, pavyzdžiui, pagal schemą pateiktą žemiau. Nors šioje schemoje gali būti parodyti konkretūs pakaitai ar konfigūracija, reikia ją suvokti su atitinkamu bendrumo laipsniu, įvairios grupės gali įgyti reikšmes iš pilno diapazono,
25 kaip apibrėžta bendrose Ia, Ib, Ic, Id, Ie ir If formulėse.

MONOSACHARIDAI



Pirmoje stadijoje monosacharidas, pvz., L-fukozė, D-galaktozė, D-gliukozė, 2-dezoksi-2-ftalimid-D-gliukozė, 2-dezoksi-2-ftalimid-D-galaktozė, D-manozė, paverčiamas glikozidu, su aglikonais (Ra) pvz., SEt, SPh, OTMSEt, O-alilas ar OBn (žinomi aglikonai šioje srityje), kad gautų R_a -glikozidinių darinių taip, kad šį R_a -glikozidą būtų galima transformuoti į glikozido donorą aktyvuojant anomerinį centrą. Šį R_a -glikozidą galima paruošti taip: aukščiau aprašytas monosacharidas per-O-acilinamas su acetanhidridu piridine arba su acetanhidridu-natrio acetatu arba su benzoilo chloridu piridine. Per-O-acilintas monosacharidas veikiamas su, pvz., vandenilio bromidu ar vandenilio chloridu tinkamame tirpiklyje, pavyzdžiui, acto rūgštyje ar dichlormetane, kad susidarytų per-O-acilinto glikozido bromidas ar chloridas (pvz., apie O-acilinimą ir glikozidų halogenidų sintezę žr. M. L. Wolfrom ir A. Thompson, *Methods in Carbohydrate Chemistry*, Vol. 2, 211-215, red. R.I. Whistler ir M.L. Wolfrom, Academic Press, New York, 1963, G. Hewit ir G. Fletcher Jr., ten pat, 226-228, ir R.U. Lemieux, ten pat, 223-224). Aglikonas (Ra) prijungiamas prie monosacharido reaguojant tinkamam tioalkoholiui ar alkoholiui, pvz., HSEt, HSPH, HSPH, HOTMSEt, HO-alilas ar HOBn, su per-O-acilintu monosacharidu, panaudojant Liuiso rūgštį, kaip antai boro trifluorido eteris (žr. pvz., R.J. Ferrier ir R.H. Furneaux, *Carbohydr. Res.* 52(1976), 63-68, J. Dahmen, T. Frejd, G. Grönberg, T. Lave, G. Magnusson, ir G. Noori, *Carbohydr. Res.* 116(1983), 303-307), ar trimetilsililo trifluormetansulfonatas (žr. T. Oga-wa, K. Beppu, S. Nakabayshi, *Carbohydr. Res.* 93 (1981), C6-C9), kaip promotorius. Reakcija vykdoma tinkamuose tirpikliuose, tokiuose kaip chloroformas, dichlorometanas ir/arba toluolas. Kai aptariamasis monosacharido darinys yra per-O-acilintas glikozido bromidas ar chloridas, gali būti panaudoti tokie promotoriai, kaip sidabro trifluormetansulfonatas ar gyvsidabrio(II)

druskos (žr. pvz., H. Paulsen, *Angew, Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1982), 155-173), ir reakcijos vykdomos tik kamuose tirpikliuose, kaip antai dichlormetane ir/arba toluole.

5

Monosacharido R_a-glikozidai gaunami po dez-O-acilinimo, panaudojant natrio metoksida (žr. pvz., Thompson, M.L. Wolfrom, ir E. Pascu, *Methods in Carbohydrate Chemistry*, Vol. 2, 215-220, red. R.L. Whistler ir M.L. Wolfrom, Academic Press, New York, 1963) metanolyje arba metanolyje, turinčiame papildomų tirpiklių, kaip antai dichlormetano ar tetrahidrofurano.

15

Antroje stadijoje monosacharido R_a-glikozidas toliau modifikuojamas. Įvedamos naujos funkcinės grupės (R_b), kurios sudarys dalį galutinio produkto arba veiks kaip blokuotės tolesniuose glikozilinimo žingsniuose. Funkcinių grupių transformacijų pavyzdžiai yra: OH-grupės į eterius ar esterius (žr. pvz., *Protective Groups in Organic Synthesis* red. T.W. Greene ir P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons INC., New York, 1991), OH-grupės į karbonatus (žr. pvz., J. March, *Advanced Organic Chemistry - Reaction Mechanisms, ir Structure*, 347, 3-čias leidimas, John Wiley & Sons, New York, 1985, ir ten esančias nuorodas), redukcinis OH-grupių pašalinimas per halogenidus, sulfonatus ar kitais keliais (žr. pvz., J. March, *Advanced Organic Chemistry - Reaction Mechanisms and Structure*, 389-392, 394, 3-čias leidimas, John Wiley & Sons, New York, 1985, ir ten esančias nuorodas ir H.H. Baer, *Pure Appl. Chem.* **61**(7) (1989), 1217-1234, ir ten esančias nuorodas), OH-grupės į halogenus (žr. pvz., J. March, *Advanced Organic Chemistry - Reaction Mechanisms, and Structure*, 381-286, 3-čias leidimas, John Wiley & Sons, New York, 1985, ir ten esančias nuorodas), OH-grupės į azidogrupes (žr. pvz., J. March, *Advanced Organic Chemistry - Reaction Mechanisms, and Structure*, 380, 3-čias leidimas, John Wiley & Sons, New

35

York, 1985, ir ten esančias nuorodas, ir H.H. Baer, Pure Appl. Chem. **61(7)** (1989), 1217-1234, ir ten esančias nuorodas), OH-grupes į aminogrupes per azidus ar kitais keliais (žr. pvz., J. March, *Advanced Organic Chemistry - Reaction Mechanisms, and Structure*, 798-800, 1106, 3-čias leidimas., John Wiley & Sons, New York, 1985 ir ten esančias nuorodas, ir H.H. Baer, Pure Appl. Chem. **61(7)** (1989), 1217-1234, ir ten esančias nuorodas) OH-grupes į ketogrupes (oksogrupes) (žr. pvz., J. March, *Advanced Organic Chemistry - Reaction Mechanisms, and Structure*, 1048-1120, 3-čias leidimas, John Wiley & Sons, New York, 1985, ir ten esančias nuorodas). OH-grupes į eksometileno darinius per ketogrupes ar kitais keliais (žr. pvz. J. March, *Advanced Organic Chemistry - Reaction Mechanisms, and Structure*, 400-404, 407, 845-854, 3-čias leidimas, John Wiley & Sons, New York, 1985, ir ten esančias nuorodas), OH-grupes į alkilų grupes per eksometileno darinius ir vėlesnį hidrinimą arba per kitus kelius (žr. pvz., H. O. House, *Modern Synthetic Reactions*, 1-130, 2-as leidimas, W.A. Benjamin, Inc., Menlo Park. C.A., 1972, ir ten esančias nuorodas, arba J. Yoshimura, Adv. Carbohydr. Chem. Biochem. **42** (1984), 69-134), ir OH grupių pakeitimas heterociklinėmis grupėmis per skirtingus kelius (žr. pvz., A. R. Katritzky, *Handbook of Heterocyclic Chemistry*, Pergamon Press, Oxford, 1985).

Trečiojoje stadijoje atliekama R_a -glikozidų, kurie turi aprašytų aukščiau funkcinių grupių (Rb) (blokuojančios grupės, žinomos šioje srityje) pakaitus, kondensacija. O-glikozidinio ryšio atveju: vienas R_a -glikozido darinys transformuojamas į glikozilo donorą, aktyvuojant jo anomerinį centrą, ir veikiamas kitu R_a -glikozidu, kuris buvo transformuotas į glikozilo akseptorių, pašalinant vieną ar kelias blokuotes (žr. pvz., H. Paulsen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **21** (1982), 155-173, R.R. Schmidt,

- Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **25** (1986), 212-235, P. Fügedi, P. J. Garegg, H. Lönn, ir T. Norberg, *Glycoconj. J.* **4** (1987), 97-108, *Protective Groups in Organic Synthesis*, red., T. W. Greene ir P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991). Apie C-glikozidinius ryšius žr., R. R. Smidth, ir G. Effenberger, *Liebigs Ann. Chem.* (1987), 825-831, S. Czernecki, ir G. Ville, *kompozit medžiag* (1989), 610-612, R. Preuss, ir R. R. Schmidt *Carbohydr. Chem.* **10(5)** (1992), 887-900, O. Martin, ir W. Lai, *J. Org. Chem* **58** (1993), 176-185, arba C. R. Bertozzi, P. D. Hoeprich, Jr., ir M.D. Bednarski, *J. Org. Chem* **57** (1992), 6092-6094. Apie S-glikozidinius ryšius žr., pvz., L-X Wang, N. Sakairi, ir H. Kuzuhars, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* (1990), 1677-1982, arba M. Blanc-Meusser, L. Vigne, H. Driguez, J. Lehman, J. Streck, ir K. Urbahns, *Carbohydr. Res.* **224** (1982), 59-71. Tolimesni glikozidiniai ryšiai gali būti įvesti pakartojant trečią žingsnį.
- Ketvirtojoje stadijoje įvedami pakaitai (R_c) redukuojančiame gale. R_c apibrėžiamas kaip $(Z_1-Z_{16})-R$, kur R ir Z_1-Z_{16} apibrėžimai duoti junginiuose Ia, Ib, Ic, Id, Ie ir If. Terminas " $(Z_1-Z_{16})-R$ " turi būti interpretuojamas kaip Z_1-R , Z_2-R , Z_3-R , ... $Z_{16}-R$. Aktyvuojant oligosacharido R_a -glikozido darinį, gautą 3 žingsnyje, redukuojančio galo anomeriniame centre ir veikiant su tinkamu nukleofilu gaunami O-, C-, S- ar N- glikozidiniai dariniai, atitinkamai. Jei reikia, galutinis produktas gaunamas pašalinus blokuojančias grupes. Kai išradimo junginys yra junginyje su tam tikra matrica, tai R_c -glikozido darinys toliau transformuojamas įvairiais keliais į galutinį produktą (žr. pvz., Y. G. Lee, ir R. T. Lee, *Glycoconjugates*, 121-164, redaguota H. J. Allen, ir E. C. Kisailus, Dekker, New York, 1992, R. Roy, F. D. Tropper, ir A. Romanowska, *J. Soc. Chem. Commun.* (1992), 1611-1613, arba C. P. Sotwell ir Y. C. Lee, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, Vol. 37 (1980), 225-281).

Kopolimerizacijos reakcijos ruošiant kopolimerus iš akrilamido ir mono-, di-, tri- ar oligosacharidų glikozidų su ar be tarpiklio pagal žinomus būdus, pavyzdžiui, aprašytus E. Kallin, H. Lönn, T. Norberg ir M. Elofsson, J. Carbohydr. Chemistry S (4), 597-611 (1989) arba M. Andersso ir S. Oscarsson, Bioconjugate Chemistry, vol. 4 (3), 246-247 (1993). Pagal bendrą strategiją ruošiant šiuos junginius prie angliavandenilio buvo prijungiama olefininė grupė ir tada šis darinys buvo kopolimerizuojamas su akrilamidu. Olefinė grupė buvo įstatoma į angliavandenį arba kaip alilglikozidas ankstyvoje stadijoje akrilolilinant mono-, di-, tri- ar oligosacharidų darinių amino funkcines grupes arba kitais žinomais būdais.

Kaip pažymėta aukščiau farmaciniai preparatai, turintys junginius, aprašomus bendromis Ia, Ib, Ic, Id, Ie ir If formulėmis, sudaro kitą išradimo aspektą.

Šio išradimo junginiai gali būti skirti bendram ar vietiniam organizmo poveikiui ir labiau priimtini jų įvedimo būdai yra oralinis, injekcijų, rektalinis, per odą, infuzinis ar inhaliacinis, vartojami kaip farmaciniai preparatai, turintys veikliuosius ingredientus pradinių junginių ar jų farmaciškai priimtinių druskų pavidale kartu su farmaciškai priimtinu nešikliu, kuris gali būti kieto, pusiaukieto ar skysto būvio arba praryjama kapsulė, ir tokie preparatai sudaro kitą išradimo aspektą. Farmaciškai priimtini nešikliai, žinoma, turi būti pakankamai didelio grynumo ir pakankamai mažo toksiškumo, kad tikėtų įvesti žmonėms ir gyvūnams, kuriuos reikia gydyti. Junginiai taip pat gali būti vartojami be nešiklių. Kaip pavyzdžiai farmacinių preparatų gali būti paminėtos tabletės, kapsulės, dražetės, tirpalai, lašeliai, kaip lašeliai į nosį, aerozoliai inhaliacijoms, purkštuvas į nosį, liposomos ir kt. Paprastai veiklioji medžiaga turi

preparato tarp 0,01 ir 99% pagal svorį, pvz., tarp 0,05 ir 20% pagal svorį preparatuose, skirtuose injekcijoms ir tarp 0,1 ir 50% pagal svorį preparatuose, skirtuose oraliniam vartojimui.

5

Geriau, kai preparatai yra dozuoti, ar tai būtų vienos dozės preparatai ar kelių dozių preparatai.

10 Gaminant dozuotus farmacinius preparatus, skirtus oraliniam vartojimui ir turinčius išradimo junginį, veiklusis ingredientas gali būti sumaišomas su įprastai naudojamais kietais dulkių pavidalo nešikliais, pvz., laktoze, sacharoze, sorbitu, manitu, krakmolu, kaip
15 antai: bulvių krakmolą, grūdinis krakmolą, amilopektinas, laminarijos milteliai ar citrusinės masės milteliai, celiuliozės dariniu arba želatina ir taip pat gali turėti tepalų, kaip magnio ar kalcio stearatas arba Carbowax® ar kitų polietilenglikolio vašku, ir suslėgtas, kad suformuotų tabletes ar dražečių šerdį.
20 Jei reikalingos dražetės turinys gali būti padengtas, pvz., koncentruotais cukrų tirpalais, kurie gali turėti gumiarabiką, talką, ir/arba titano dioksidą, ar, kitu atveju, plėvelę formuojančiu reagentu, ištirpintu lakiuose organiniuose tirpikliuose ar organinių tirpiklių mišiniuose. Į šiuos apvalkalus gali būti pridėti
25 dažai, pvz., kad būtų galima atskirti skirtingos veikliosios medžiagos turinius. Ruošiant minkštas želatinines kapsules, sudarytas iš želatinos ir, pvz., glicerino bei plastifikato, arba panašiai padengtas
30 kapsules, veiklioji medžiaga gali būti sumaišoma su Carbowax® arba tinkamais aliejais, pvz., sezamo, alyvų arba arachiso aliejus. Kietos želatininės kapsulės gali turėti veikliosios medžiagos granules su kietais dulkių pavidalo nešikliais, pvz., laktoze, sacharoze, sorbitu,
35 manitu, krakmolais, kaip antai: bulvių krakmolą ar grūdinis krakmolą, ar amilopektinas, celiuliozės

dariniais arba želatina ir taip pat gali turėti tepalų, kaip magnio stearatas arba stearino rūgštis.

5 Šio išradimo preparatai gali būti ruošiami taip, kad atpalaiduotų veikliąją medžiagą greitai, ištestai ar po tam tikro laiko įvedus pacientui preparatą, pagal gerai žinomas procedūras.

10 Panaudojant kelis veikliųjų vaistų sluoksnius, atskirtus lėtai tirpstančiais apvalkalais, gaunamos tabletės su ištestu atpalaidavimu. Kitas tablečių, su ištestu atpalaidavimu, gamybos būdas - tai sudalinti veikliosios medžiagos dozę į granules su skirtingo storumo apvalkalais ir suslėgti granules į tabletes kartu su
15 nešikliu.

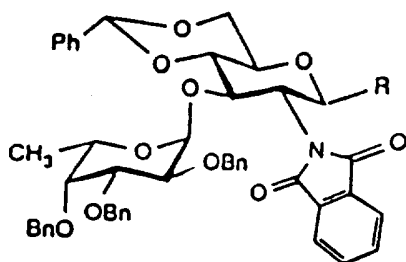
Veiklioji medžiaga taip pat gali būti įjungiama į lėtai tirpstančias tabletes, padarytas, pvz., iš riebalinių ir vaškinių medžiagų ar tolygiai paskirstytos tabletės
20 iš netirpios medžiagos, kaip antai fiziologiškai inertiškos plastikinės medžiagos.

Skysti preparatai, skirti vartoti orališkai, gali būti eliksyro, sirupo ar suspensijos pavidale, pvz., tirpalų, turinčių apytiksliai nuo 0,1% iki 20% pagal svorį veikliosios medžiagos, cukraus, o taip pat etanolio, vandens, glicerino, propilglikolio mišinio bei pasirinktinai kvepiančiųjų medžiagų, sacharino ir/arba karboksimetilceliuliozės, kaip disperguojančio agento.
25 Preparatai papildomai gali turėti drėkinančių medžiagų, emulgatorių ir suspenduojančių junginių, konservantų ir saldinančių medžiagų.
30

Preparatai, skirti parenteraliniam įvedimui išvirš-
35 čiant, gali turėti aktyviosios medžiagos vandeninį tirpalą ar jo fiziologiškai priimtina druską, pageidautina 0,5-20% koncentracijos ir taip pat pasi-

rinktinai stabilizuojanti agentą ir/arba buferinę medžiagą vandeniniame tirpale. Geriausia, kai dozuoti tirpalo vienetai uždaryti ampulėse.

- 5 Turimos ribotos žinios, apie junginius, kurie slopina *Helicobacter pylori* lipnumą prie gleivinės paviršiaus, ir kurie yra naudingi apsaugant ar gydant virškinimo trakto sutrikimus ir ligas, sukeltus ar skatintus *Helicobacter pylori*. Dėl šių ribotų žinių įvedamos
- 10 veikliosios medžiagos dozės gali kisti plačiu mastu ir priklausyti nuo įvairių faktorių, pvz., infekcijos stiprumo, paciento amžiaus ir t.t., ir gali tekti jas pritaikyti individualiai.
- 15 Labiau priimtina, kai farmacinės kompozicijos pagal išradimą turi nuo 1 mg iki apytiksliai 50 g, geriau nuo apytiksliai 10 mg iki apytiksliai 5 g veikliosios medžiagos per dieną ir gali būti sudalintos į daug dozių.
- 20 Toliau išradimas iliustruojamas žemiau einančiais neapribojančiais pavyzdžiais.

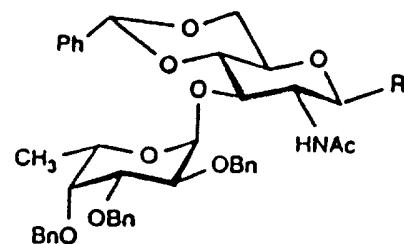


1 R = SEt

2 R = OMe

5 R =

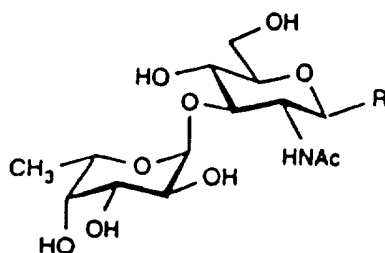
8 R =



3 R = OMe

6 R =

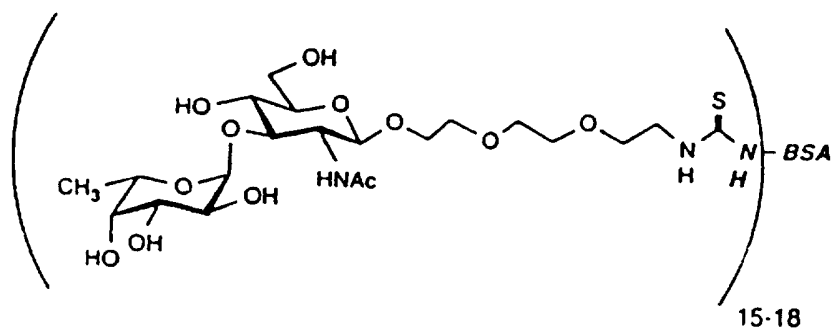
9 R =



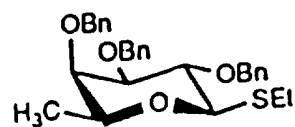
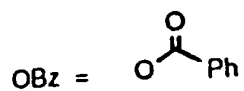
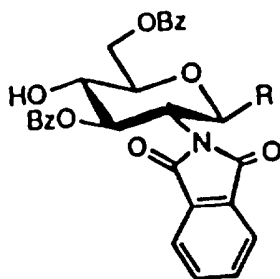
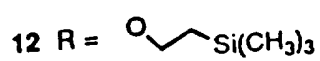
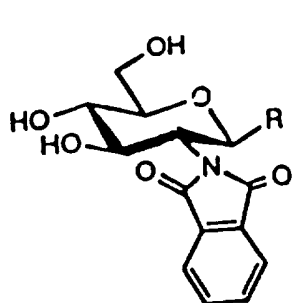
4 R = OMe

7 R =

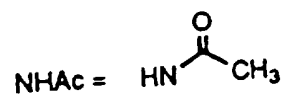
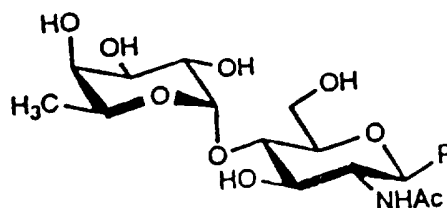
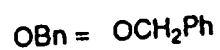
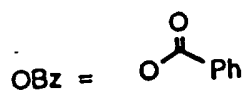
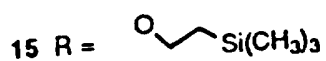
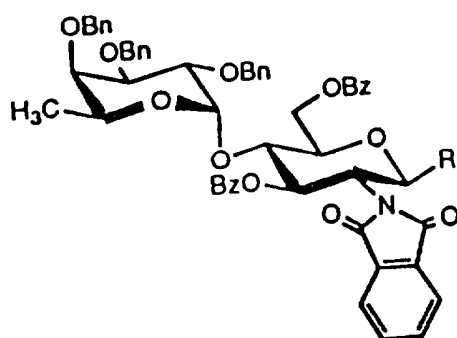
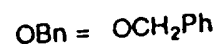
10 R =

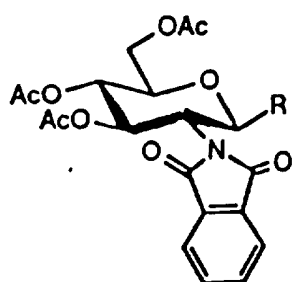


15-18

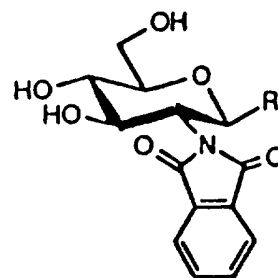
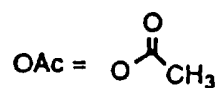


14

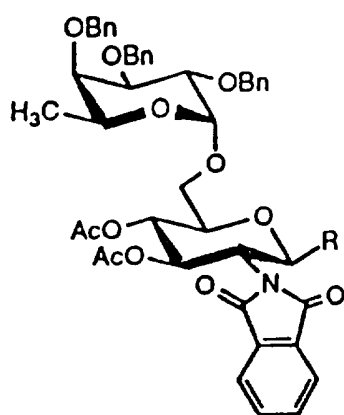




17 R = SEt

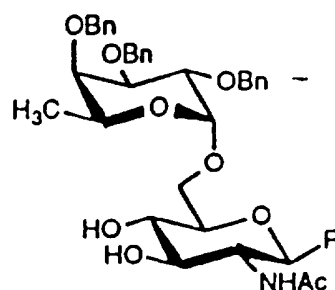
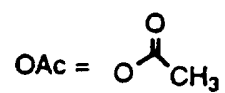
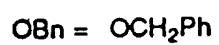
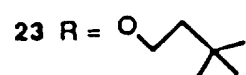


18 R = SEt

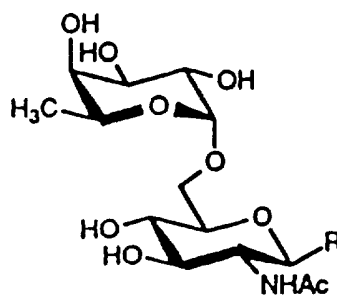
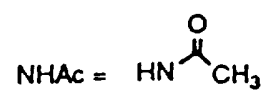


19 R = SEt

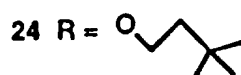
20 R = OMe

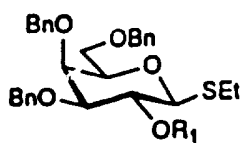


21 R = OMe



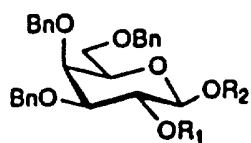
22 R = OMe





25 $R_1 = \text{Ac}$

26 $R_1 = \text{Bz}$

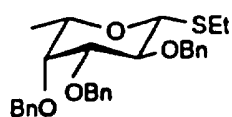


27 $R_1 = \text{Bz}, R_2 = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$

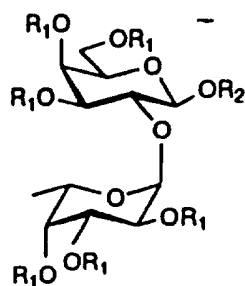
28 $R_1 = \text{H}, R_2 = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$

32 $R_1 = \text{Bz}, R_2 = -(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$

33 $R_1 = \text{H}, R_2 = -(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$



14



29 $R_1 = \text{Bn}, R_2 = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$

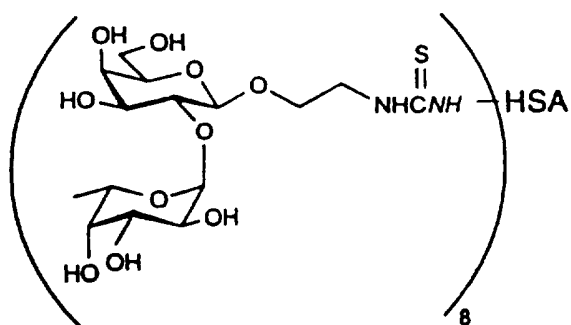
30 $R_1 = \text{H}, R_2 = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$

57 $R_1 = \text{H}, R_2 = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOCH}_2$

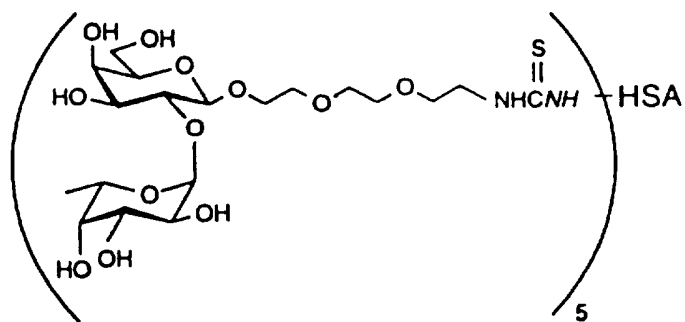
34 $R_1 = \text{Bn}, R_2 = -(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$

35 $R_1 = \text{H}, R_2 = -(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$

37 $R_1 = \text{H}, R_2 = -(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOCH}_2$



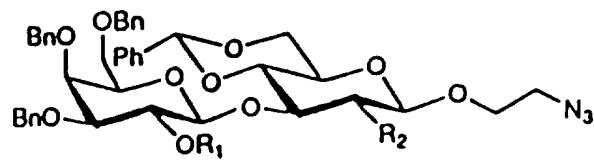
31



36

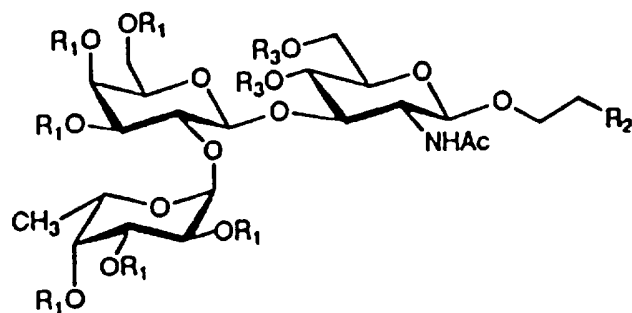
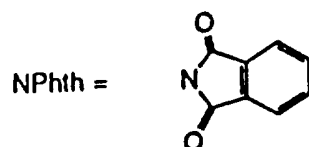


43



44 $R_1 = \text{Ac}$ $R_2 = \text{NPhth}$

45 $R_1 = \text{OH}$ $R_2 = \text{NHAc}$

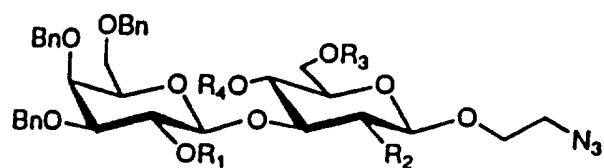


46 $R_1 = \text{Bn}$ $R_2 = \text{N}_3$ $R_3 = \text{CHPh}$

47 $R_1 = \text{Bn}$ $R_2 = \text{NHCOCF}_3$ $R_3 = \text{CHPh}$

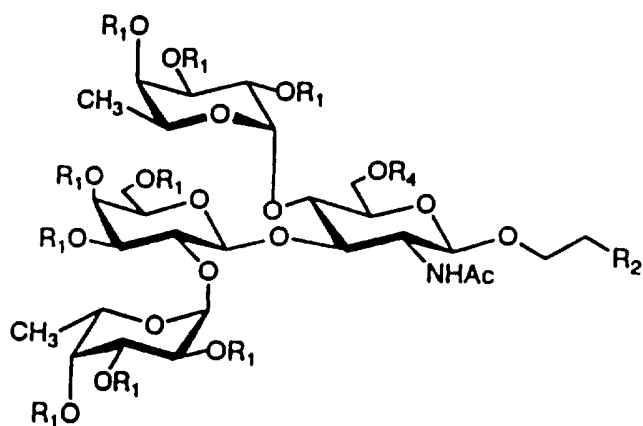
48 $R_1 = \text{H}$ $R_2 = \text{NHCOCF}_3$ $R_3 = \text{H}$

49 $R_1 = \text{H}$ $R_2 = \text{NHCOCCH}_2$ $R_3 = \text{H}$



45 $R_1 = H$ $R_2 = NHAc$ $R_3, R_4 = CHPh$

51 $R_1 = H$ $R_2 = NHAc$ $R_4 = H$ $R_3 = OBn$

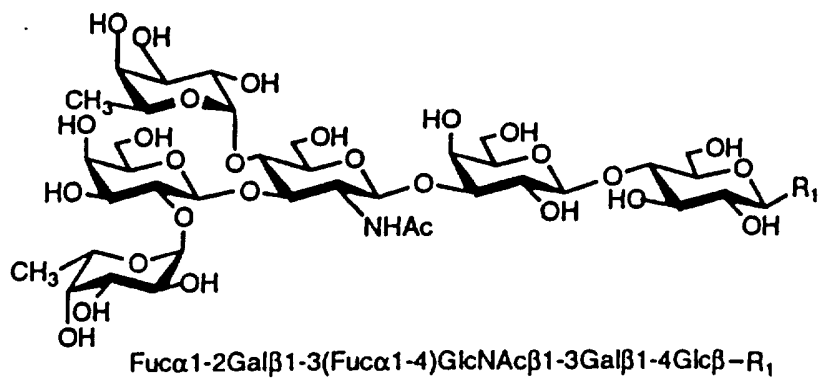


52 $R_1 = Bn$ $R_2 = N_3$ $R_4 = Bn$

53 $R_1 = Bn$ $R_2 = NHCOCF_3$ $R_4 = Bn$

54 $R_1 = H$ $R_2 = NHCOCF_3$ $R_4 = H$

55 $R_1 = H$ $R_2 = NHCOCCH_2$ $R_4 = H$



39 $R_1 = \text{OH}$

40 $R_1 = \text{NH}_2$

41 $R_1 = \text{NHCOCHCH}_2$

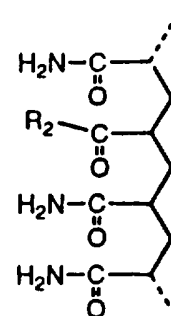
42 $R_2 = \text{Fuc}\alpha 1-2\text{Gal}\beta 1-3(\text{Fuc}\alpha 1-4)\text{GlcNAc}\beta 1-3\text{Gal}\beta 1-4\text{Glc}\beta 1-\text{NH}$

38 $R_2 = \text{Fuc}\alpha 1-2\text{Gal}\beta 1-\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$

58 $R_2 = \text{Fuc}\alpha 1-2\text{Gal}\beta 1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$

50 $R_2 = \text{Fuc}\alpha 1-2\text{Gal}\beta 1-3\text{GlcNAc}\beta 1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$

56 $R_2 = \text{Fuc}\alpha 1-2\text{Gal}\beta 1-3(\text{Fuc}\alpha 1-4)\text{GlcNAc}\beta 1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$



Bendri metodai

¹H ir ¹³C BMR spektrai 1-6 pavyzdžiuose buvo užregistruoti su Varian Gemini 300 spektrometru ir su
5 Varian Unity 400 MHz spektrometru. 1-6 pavyzdžiuose buvo panaudoti šie atraminiai signalai: CHCl₃, δ 7,25 (¹H iš CDCl₃); CHCl₃, δ 77,9 (¹³C iš CDCl₃); (CH₃)₂CO, δ 2,24 ar CHD₂OH δ 3,31 (¹H iš D₂O); (CH₃)₂CO, δ 33,19 ar CHD₂OH δ 51,89 (¹³C iš D₂O); CHD₂OH δ 3,31 (¹H iš CD₃OD).
10 ¹H ir ¹³C BMR spektrai visuose kituose pavyzdžiuose buvo registruojami prie 25°C CDCl₃ terpėje (naudojant tetrametilsilaną kaip ¹H vidinį standartą, o CDCl₃ δ 77,9 dėl ¹³C). Visiems junginiams užregistruoti BMR spektrai atitiko postuliuotas struktūras ir pateikti tik
15 atrinkti duomenys. Masės spektrai, skirti nustatyti angliavandenių komponentų pakeitimo laipsnį prieš proteinus, buvo gauti su VG TOFSPEC tiesinės skriejimo trukmės masės spektrometru. FAB-MS buvo atliekamas su Nergman 1010L, su Iontech FAB patranka ir tioglicerolio
20 matrica. Poliarizacijos plokštumos sukimas buvo matuojamas panaudojant Perkin Elmer 241 poliarimetra. Plonasluoksnė chromatografija (TLC) buvo atliekama su Merk DC-Fertigplatten (Kieselgel 60 F254 0,25 mm) ir dėmės buvo vizualizuojamos UV arba apipurškiant 10%
25 sieros rūgštimi ir po to pašildant arba apipurškiant fosfomolibdeno rūgštimi ar ninhidrinu n.butanolyje (0,5%). Kolonėlių chromatografijoje buvo naudojami silikagelis 60 (40-63 λm) ir Amicon Matrex® Silicia Si 0,35-0,70 m.
30 Atskyrimas buvo taip pat atliekamas su Chromatotron® sukamuoju TLC, panaudojant 1-2 mm silikagelio 60 PF254 sluoksnį su gipsu. Visos Biogel® P-2 kolonos buvo išplaunamos su 1% n.butanoliu dejonizuotame vandenyje, jei nepasakyta kitaip.

1 PAVYZDYS

Metilo 2-acetamid-2-dezoksi-3-O- α -L-fukopiranozil- β -D-gliukopiranozidas (4)

5

(i) Metilo 4,6-O-benziliden-3-O-(tri-O-benzil- α -L-fukopiranozil)-2-dezoksi-2-ftalimid- β -D-gliukopiranozidas (2)

10

Trifluormetansulfoninė rūgštis (2 μ l 0,023 mmol) pridama prie sumaišyto etilo 3-O-(tri-O-benzil- α -L-fukopiranozil)-4,6-O-benziliden-2-dezoksi-2-ftalimid-1-tio- β -D-gliukopiranozido (1) (100 mg, 0,117 mmol), (paruošto pagal H. Lönn, *Carbohydr. Res.* 139 (1985), 105-113), metanolio (7 μ l, 0,175 mmol), N-jodsukcinimido (40 mg, 0,175 mmol) ir sutrintų molekulinų sietų (100 mg, 3 Å) mišinio dichlormetano-dietilo eterio (3 ml, 2:1) prie -30°C. Po 45 min, reakcijos mišinys nufiltruojamas per Celito sluoksnį į vandeninį natrio hidrokarbonato ir natrio bisulfito tirpalą. Organinis sluoksnis atskirtas, praplautas vandeniniu natrio chloridu ir koncentruojamas. Kolonėlių chromatografijos (toluolas-etilacetatas, 20:1) liekana davė amorfinį (2) (93 mg, 97%), $[\alpha]_D -16,2^\circ$ (c 1,0, CHCl₃).

15

20

25

30

¹H BMR duomenys (CDCl₃, δ): 7,80 iki 7,0 (24H, benzilas ir ftaloilas), 5,29 (d, 1H, J 8,6 Hz, H-1), 4,84 iki 4,25 (5H, CH₂Ph), 4,84 pls, 1H, H-1), 4,66 (dd, 1H, J 8,5 ir 10,3 Hz, H-3), 4,48 iki 4,43 (m, 1H, H-3'), 4,35 (dd, 1H, J 8,6 ir 10,3 Hz, H-2), 4,08 (pldd, 1H, J 6,4 ir 13,0 Hz, H-5'), 3,91 iki 3,81 (2H), 3,78 iki 3,66 (4H), 3,51 iki 3,47 (1H), 3,48 (s, 3H, OCH₃), 0,90 (d, 3H, CH₃).

35

¹³C BMR duomenys (CDCl₃, δ): 168,0 (CO), 138,8 iki 123,0 (benzilas), 101,1 (CHPh), 99,7 (C-1'), 99,4 (C-1), 82,1, 79,5, 78,0, 75,7, 75,5, 74,6, 73,0, 72,5, 68,6, 67,2 (C-5'), 66,1, 56,9 (OCH₃), 55,5 (C-2), 16,3 (CH₃).

(ii) Metilo 2-acetamid-3-O-(2,3,4-tri-O-benzil- α -fukopiranozil)-4,6-O-benziliden-2-dezoksi- β -D-gliukopiranozidas (3)

5 Tirpalas, sudarytas iš (2) (1,13 g, 1,36 mmol) ir hidrazino hidrato (3,3 ml, 68 mmol) vandeniniame 59% etanolyje, virinamas su grįžtamuoju šaldymu 20 h, atšaldomas ir koncentruojamas. Likutis acetilinamas acetanhidridu-piridinu (50 ml, 1:1) per naktį. Tirpalas
10 sukoncentruojamas ir kolonėlių chromatografijos (heptanas-etilacetatas, 1:1 likutis davė neapdorotą (3), kuris buvo naudojamas tiesiog kitoje stadijoje.

¹H BMR duomenys (CDCl₃, δ): 7,50 iki 7,23 (20H, benzilas), 5,71 (d, 1H, J 7,4, NH), 5,52 (s, 1H, CH₂Ph), 5,09 (d, 1H, H-1'), 4,85 iki 4,58 (6h, CH₂Ph), 4,82 (d, 1H, H-1), 4,37 (dd, 1H, J 4,6 ir 10,4 Hz, H-6), 4,28 (bt, 1H, H-3), 4,12 iki 4,05 (2H, H-2' ir H-5'), 3,95 (dd, 1H, J 2,6 ir 10,2 Hz, H-3'), 3,78 (bt, 1H, H-6), 3,63 (bs, 1H, H-4'), 3,60 (bt, 1H, H-4), 3,53 (m, 1H, H-5), 3,48 (s, 3H, OCH₃), 3,42 (ddd, 1H, J 7,2, 8,2 ir 9,5 Hz., H-2), 1,67 (s, 3H, NHAc), 0,84 (d, 3H, CH₃).

¹³C BMR duomenys (CDCl₃), δ): 170,6 (CO), 138,6 iki 126,2 (benzilas), 101,8 (C-1), 101,6 (CHPh), 98,4 (C-1'), 80,8 (C-4), 79,8 (C-3'), 77,6 (C-4'), 77,0 (C-2' ar C-5'), 75,1 (C-3), 74,9 (CH₂Ph), 72,5 (CH₂Ph), 68,8 (C-6), 66,9 (C-2' ar C-5'), 66,2 (C-5), 58,1 (C-2), 57,0 (OCH₃), 23,2 (NHAc), 16,3 (CH₃).

30

(iii) Metilo 2-acetamid-2-dezoksi-3-O- α -L-fukopiranozil- β -D-gliukopiranozidas (4)

Tirpalas, sudarytas iš neapdoroto (3) (1,05 g) acto rūgštyje-etilo acetate-vandenyje (9:5:1, 120 ml) hidrogenolizuojamas prie 200 kPa 10% Pd/C (1 g) per naktį. Mišinys nufiltruojamas per Celio sluoksni ir sukon-

35

centruojamas. Kolonėlių chromatografijos (chloroformas-metanolis-vanduo, 65:35:6) likutis davė amorfinį (4) (469 mg, 90% skaičiuojant nuo (2), $[\alpha]_D - 116,0^\circ$ (c 1,0, vanduo)).

5

^1H BMR duomenys (D_2O , acetonas atramin. δ): 4,99 (d, 1H, J 4,0 Hz, H-1'), 4,46 (d, 1H, J 8,7 Hz, H-1), 4,33 (bdd, 1H, H-5'), 3,98 iki 3,45 (9H), 3,51 (s, 3H, OCH_3), 2,03 (s, 3H, NHAc), 1,17 (d, 3H, CH_3).

10

^{13}C BMR duomenys (D_2O , acetonas atramin., δ) 177,6 (CO), 104,7 (C-1), 102,9 (C-1'), 83,5, 78,8, 74,7, 72,5, 71,6, 70,9, 69,9, 63,7, 60,0, 59,1 (C-2), 25,2 (NHAc), 18,1 (CH_3).

15

2 PAVYZDYS

3,3-Dimetilbutilo 2-acetamid-2-dezoksi-3-O- α -L-fukopiranozil- β -D-gliukopiranozidas (7)

20

(i) 3,3-Dimetilbutilo 3-O-(2,3,4-tri-O-benzil- α -fukopiranozil)-4,6-O-benziliden-2-dezoksi-2-ftalimid- β -D-gliukopiranozidas (5)

25

Trifluormetansulfoninė rūgštis (30 μl 0,35 mmol) pridedama prie sumaišyto (1), 3,3-dimetil-butan-1-olio (317 μl , 2,62 mmol), N-jodsukcinimido (602 mg, 2,62 mmol) ir sutrintų molekulinį sietu (1,5 mg, 3 Å) mišinio dichlormetano -dietilo eteriye (2:1, 45 ml) prie -30°C .

30

Po 45 min, reakcijos mišinys buvo filtruojamas per Celito sluoksnį į vandeninį natrio hidrokarbonato ir natrio bisulfido tirpalą. Organinis sluoksnis atskirtas, praplautas vandeniniu natrio chloridu ir koncentruojamas. Kolonėlių chromatografija (heptanas-etilacetatas, 6:1) likutis davė amorfinį (5) (1,42 g, 90%), $[\alpha]_D - 22,2$ (c, 1,0, CHCl_3).

35

¹H BMR duomenys (CDCl₃, δ): 7,80 iki 7,0 (24H, benzilas ir ftaloilas), 5,57 (s, 1H, CHPh), 5,35 (d, 1H, J 8,5 Hz, H-1), 4,84 (bs, 1H, H-1'), 4,83 iki 4,24 (5H, CH₂Ph), 4,65 (dd, 1H, J 8,3 ir 10,3 Hz, H-3), 4,34 (dd, 1H, J 8,5 ir 10,4 Hz, H-2), 4,07 (dd, 1H, J 5,5 ir 10,4 Hz, H-5'), 3,96 iki 3,66 (7H, persiklojantis OCH₂), 3,53 iki 3,45 (2H, persiklojantis OCH₂), 1,46 iki 1,29 (m, 2H, CH₂C(CH₃)₃), 0,88 (d, 3H, J 6,4 Hz., CH₃), 0,73 (s, 9H, CH₂C(CH₃)₃).

10

¹³C BMR duomenys (CDCl₃, δ): 168,0 (CO), 138,8 iki 123,0 (benzilas ir ftaloilas), 101,1 (CHPh), 99,4 (C-1'), 98,9 (C-1), 82,1, 79,5 76,0 75,7 (C-3), 75,6, 74,6, 73,0, 72,6, 68,7, 67,3 (OCH₂), 6,72 (C-5), 66,2, 55,8 (C-2), 42,4 (CH₂C(CH₃)₃), 30,8 (CH₂C(CH₃)₃), 29,4 (CH₂C(CH₃)₃), 16,3 (CH₃).

15

(ii) 3,3-Dimetilbutilo 3-O-(2,3,4-tri-O-benzil-α-L-fukopiranozil)-2-acetamid-4,6-O-benziliden-2-dezoksi-β-D-gliukopiranozidas (6)

20

Tirpalas, sudarytas iš (5) (1,42 g, 1,58 mmol) ir hidrazino hidrato (3,9 ml, 79 mmol) vandeniniame 90% etanolyje (100 ml), virinamas su grižtamuoju šaldytuvu 20 h, atšaldomas ir koncentruojamas. Likutis acetilinas acetanhidridu-piridinu (50ml, 1:1) per naktį. Tirpalas sukcentruojamas. Kolonėlių chromatografija (heptanas-etilacetatas, 3:1, turintis 1% metanolio) likutis davė amorfinį (6) (1,16 g, 90%), [α]_D-74,7° (c, 1,0, CH₃Cl₃).

25

30

¹H BMR duomenys (CDCl₃, δ): 7,50 iki 7,20 (20H, benzilas), 5,63 (d, 1H, J 7,3 Hz, NH), 5,51 (s, 1H, CH₂Ph), 5,07 (d, 1H, J 3,1 Hz, H-1'), 4,93 iki 4,57 (6H, CH₂Ph), 4,92 (d, 1H, H-1), 4,39 iki 4,29 (2H, H-6 ir H-3), 4,11 iki 4,04 (2H, H-2' ir H-5'), 3,98 iki 3,85 (2H, H-3' ir OCH₂), 3,77 (bt, 1H, H-6), 3,61 (pls,

35

^1H , H-4'), 3,55 (bt, 1H, H-4), 3,59 iki 3,44 (2H, H-5 ir OCH_2), 3,33 (pldd, 1H, H-2), 1,63 (s, 3H, OAc), 1,56 iki 1,40 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0,89 (s, 9H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0,82 (d, 3H, CH_3).

5

^{13}C BMR duomenys (CDCl_3 , δ): 170,4 (CO), 138,6 iki 126,0 (benzilas), 101,6 (CHPh), 100,7 (C-1), 98,1 (C-1'), 80,9 (C-4), 79,8 (C-3'), 77,6 (C-4'), 77,0 (C-2' ar C-5'), 74,9 (C-3), 74,8 (CH_2Ph), 74,0 (CH_2Ph), 72,5 (CH_2Ph), 68,9 (OCH_2 arba H-6), 67,5 (OCH_2 arba H-6), 66,8 (C-5' ar C-2'), 66,2 (C-5'), 58,6 (C-2), 42,7 ($\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 29,7 ($\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 29,6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 23,2 (NHAc), 16,2 (CH_3).

15 (iii) 3,3-Dimetilbutilo 2-acetamid-2-dezoksi-3-O- α -L-fukopiranozil- β -D-gliukopiranozidas (7)

Tirpalas, sudarytas iš junginio (6) (1,08 g, 1,33 mmol) acto rūgštyje:etilo acetate:vandenyje, 9:5:1 (120ml), buvo hidrogenolizuojamas prie 200 kPa 10% Paladžiu ant medžio anglies (Pd/C) (1 g) per naktį. Mišinys nufiltruojamas per Celito sluoksnį ir sukonzentruojamas. Kolonėlių chromatografijos (chloroformas-metanolis-vanduo, 100:30:3) likutis davė amorfinį (7)

25 (566 mg, 94%0, $[\alpha]_D^{20}$ -109,7° (c, 1,0, vanduo).

^1H BMR duomenys (D_2O , acetonas atramin., δ): 4,99 (d, 1H, H-1') 4,84 (s, 1H, CHPh), 4,34 (bdd, 1H, H-5'), 4,02 iki 3,43 (11H), 2,01 (s, 3H, NHAc), 1,57 iki 1,41 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1,17 (d, 3H, CH_3), 0,90 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

^{13}C BMR duomenys (D_2O , acetonas atramin., δ): 177,3 (CO), 103,6 (C-1), 102,8 (C-1'), 83,6, 78,8, 74,8, 72,5, 71,6, 70,9, 69,8, 63,7, 58,1 (C-2), 44,9 ($\text{CHC}(\text{CH}_3)_3$), 31,9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31,9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25,2 (NHAc), 18,1 (CH_3).

3 PAVYZDYS**Fuc α 1-3GlcNAc β 1-O-tarpiklis 1-BSA-junginys (11)**

- 5 (i) S-Azid-3,6-dioksaoktilo 3-O-tri-O-benzil- α -L-fukopiranozil)-4,6-O-benziliden-2-dezoksi-2-ftalimid- β -D-gliukopiranozidas (8)

10 Trifluormetansulfoninė rūgštis (24 μ l, 0,27 mmol) pridama prie sumaišyto (1) (1,15 g, 1,34 mmol), 8-azid-3,6-dioksaoktan-1-olio (352 μ l, 2,01 mmol) (paruoštas pagal P.H. Amvam-Zollo ir P. Sinai, *Carbohydr. Res.* 150 (1986), 199-212), N-jodsukcinimido (461 mg, 2,01 mmol) ir sutrintų molekulinų sietų (1,15 g, 3 Å) mišinio
 15 dichlormetane-dietilo eterįje (30 ml, 2:1) prie -30°C. Po 1 h, reakcijos mišinys filtruojamas per Celito sluoksnį į vandeninį natrio hidrokarbonato ir natrio bisulfito tirpalą. Organinis sluoksnis atskirtas, praplautas vandeniniu natrio chloridu ir sukonzentruojamas. Kolonėlių chromatografijos (heptanas-etilacetatas, 2:1) likutis davė amorfinį (8) (1,03 g, 79%), $[\alpha]_D -21,7^\circ$ (c, 1,0, CHCl₃).

25 ¹H BMR duomenys (CDCl₃, δ): 7,80 iki 7,05 (24H, bz1, Phth), 5,59 (s, 1H, CHPh), 5,44 (d, 1H, J 8,6 Hz, H-1), 4,83 (bs, 1H, H-1'), 4,83 iki 4,24 (5H CH₂Ph), 4,65 (dd, 1H, J 8,5 ir 10,3 Hz, H-3), 4,45 iki 4,41 (1H, H-3'), 4,39 (dd, 1H, J 8,6 ir 10,3 Hz, H-2), 4,09 (dd, 1H, J 6,4 ir 12,6 Hz, H-5'), 3,99 iki 3,83 (3H, persiklojantis OCH₂), 3,81 iki 3,68 (5H, persiklojantis OCH₂), 3,61 iki 3,30 (11H, persiklojantis OCH₂ ir CH₂N₃), 0,90 (d, 3H, J 6,4 Hz, CH₃).

35 ¹³C BMR duomenys (CDCl₃, δ): 169,0 (CO), 138,9 iki 123,1 (Bz1, Phth), 101,1 (CH₂Ph), 99,4 (C-1'), 98,9 (C-1), 82,1, 79,6, 78,0, 75,6, 75,5, 74,7, 73,1, 72,6, 70,5

70,4, 70,1, 69,9 69,1 68,7 67,2, 66,2, 55,7 (C-2),
50,6(CH₂N₃), 16,4(CH₃).

(ii) 8-Azid-3,6-dioksaoktilo 2-acetamid-3-O-(2,3,4-tri-
5 O-benzil- α -L-fukopiranozil)-4,6-O-benziliden-2-dezoksi-
 β -D-gliukopiranozidas (9)

Tirpalas, sudarytas iš (8) (633 mg, 0,65 mmol) ir
hidrazino hidrato (1,6 ml, 33 mmol) vandeniniame 90%
10 etanolyje (45 ml), virinamas su grižtamuoju šaldytuvu
24 h, atšaldomas ir koncentruojamas. Likutis aceti-
linamas acetanhidridu-piridinu (50ml, 1:1) per naktį.
Tirpalas sukonzentruojamas. Kolonėlių chromatografija
(chloroformas-acetonas, 9:1) ir pakartotina chroma-
15 tografija (etilacetatas-heptanas, 3:1) davė amorfinį
(9), (440 mg, 77%), $[\alpha]_D -72,6^\circ$ (s, 1,0, CHCl₃).

¹H BMR duomenys (CDCl₃, δ): 7,50 iki 7,25 (20H, ben-
zilas), 7,92 (d, 1H, J 5,9 Hz, NH), 5,51 (s, 1H, CHPh),
20 5,16 (d, 1H, J 3,5 Hz, H-1'), 4,93 (d, 1H, J 7,7, H-1),
4,95 iki 4,56 (6H, CH₂Ph), 4,34 (dd, 1H, J 4,9 ir 10,4 Hz,
H-6), 4,26 (bt, 1H, H-3), 4,12(pldd, 1H, H-5'), 4,06
(dd, 1H, J 3,6 ir 10,1 Hz, H-2'), 3,95 (dd, 1H, J 2,7
ir 10,1 Hz, H-3'), 3,90 (bt, 1H, H-6), 3,81 iki 3,45
25 (14H, persiklojantis OCH₂), 3,40 (m, 2H, CH₂N₃), 1,74
(s, 3H, NHAc), 0,84 (d, 3H, J 6,4 Hz, CH₃).

¹³C BMR duomenys (CDCl₃, δ): 170,4 (CO), 138,7 iki 126,1
(benzilas), 101,5 (CHPh), 101,2 (C-1), 97,8 (C-1'),
30 80,6 (C-4), 79,6 (C-3'), 77,7 (C-4'), 76,7 (C-2' ar
C-5'), 74,9 (C-3), 74,6 (CH₂Ph), 73,7 (CH₂Ph), 72,2
(CH₂Ph), 70,6 (CH₂O), 70,6 (CH₂O), 70,4 (CH₂O), 69,9
(CH₂O), 68,8 (CH₂O), 68,8 (H-6), 66,7 (C-2' ar C-5'),
66,2 (C-5), 57,8 (C-2), 50,6(CH₂N₃), 23,2 (NHAc),
35 16,2(CH₃).

(iii) 8-Amin-3,6-dioksaoktilo 2-acetamid-2-dezoksi-3-O- α -L-fukopiranozil- β -D-gliukopiranozido acto rūgšties druska (10)

5 Tirpalas, sudarytas iš (9) (57 mg, 0,065 mmol), ištirpinto rūgštyje-vandenyje (9:1, 30 ml) buvo hidrogenolizuojamas prie 200 kPa su 10% Pd/C (100 mg) per naktį. Mišinys filtruojamas per Celito sluoksnį ir koncentruojamas. Kolonėlių chromatografija ant sili-

10 kagelio (chloroformas-metanolis-vanduo, 4:4:1), ir po to ant Al_2O_3 (Merck, bazinis, 0,063-0,200 mm, chloroformas-metanolis-vanduo, 4:4:1) davė amorfinį (10) (18 mg, 51%), $[\alpha]_D -70,6^\circ$ (c, 0,2 vanduo).

15 ^1H BMR duomenys (D_2O , acetonas atramin., δ): 4,98 (d, 1H, J 4,0 Hz, H-1;), 4,53 (d, 1H, J 8,6 Hz, H-1), 4,32 (pldd, 1H, H-5'), 4,05 iki 3,42 (19H), 3,19 (m, 2H, CH_2NH_2), 2,01 (s, 3H, NHAc), 1,88 (CH_3COOH), 1,14 (d, 3H, J 6,6 Hz, CH_3).

20 ^{13}C BMR duomenys (D_2O , acetonas atramin., δ): 184,2 (CH_3COOH), 103,8 (C-1), 102,8 (C-1'), 83,3, 78,8, 74,8, 72,6, 72,5, 72,4, 72,0, 71,5, 70,9, 69,8, 69,4, 63,7, 58,1 (C-2), 42, (CH_2NH_2), 26,3 (CH_3COOH), 25,2 (NHAc), 25,2

25 (NHAc), 18,1 (CH_3).

(iv) $\text{Fuc}\alpha 1\text{-3GlcNAc}\beta 1\text{-O-tarpiklis 1-BSA-junginys}$ (11)

30 Tiofosgenas (67 μl , 0,0856 mmol) acetone (6 ml) sulaušinamas į šaldomą ledų tirpalą, sudarytą iš (10) (120 mg, 0,214 mmol) ištirpintą vandenyje-etanolyje-0,1M fosfato buferyje pH 7 (1:1:1, 30 ml). Reakcijos metu pH palaikomas netoli 6-7 vandeniniu natrio hidroksidu (1 M). Po 20 min mišinys ekstrahuojamas dietilo eteriu

35 (30 ml), koncentruojamas iki 10 ml tūrio, ir sudedamas į tirpalą, sudarytą iš jaučio serumo albumino (695 mg, 10,7 mmol) vandeniniame natrio hidrokarbonate (15 ml,

0,1 M, pH 9,3). Sudedant pH palaikomas apie 9 vandeniniu natrio šarmu (1M). Po 24 h iš reakcijos mišinio pašalinamos druskos ultrafiltruojant (Filtron, omegacell 150, 10 K) ir išdžiovinus šaldant, gautas
 5 (11) (672 mg). Substitucijos laipsnis buvo nustatytas analizuojant cukrus (žr. M.A. Jermyn, *Anal. Chem.* **68** (1975), 332-335) iki 15-18 mol disachridų/mol proteinų.

4 PAVYZDYS

10

2-Trimetilsililetilo 2-acetamid-2-dezoksi-4-O- α -L-fukopiranozil- β -D-gliukopiranozidas (16)

(i) Trimetilsililetilo 3,6-di-O-benzoil-2-dezoksi-2-ftalimid- β -D-gliukopiranozidas (13)
 15

2-Trimetilsililetil-2-dezoksi-2-ftalimid- β -D-gliukopiranozidas (12) (1,64 g, 4,0 mmol) susintetintas pagal K. Jansson, S. Ahlfors, T. Frejd, J. Kilhberg, G. Magnusson, J. Dahmen, G. Noori ir K. Stenvall, *J. Org. Chem.* **53** (1988), 5629-5647) ištirpintas piridine-dichlormetane (3:1, 24 ml) ir atšaldytas iki -45°C . Per 30 minučių pridedamas benzoilchlorido (1060 ml, 9,1 mmol) ir piridino (900 ml) mišinys. Reakcija užbaigta po 3 valandų ir pridėta metanolio (40 ml). Tirpikliai nu-
 20 garinti ir likutis garinamas kartu su toluolu 3 kartus. Likučio chromatografija (SiO_2 , heptanas/etilacetatas 2:1 $\rightarrow$ 1:1) davė gryną (13) (2,38 g, 96%). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 69,4^{\circ}$ (c, 1,2, CHCl_3).
 25

30

^1H BMR duomenys (CDCl_3 , δ): d 7,3-8,2 (m, 14H, 2 O-benzilas, N-ftalamoilas), 5,88 (dd, 1H, J 7,1, 8,3 Hz, H-3), 5,46 (d, 1H, J 8,5 Hz, H-1), 4,79 (dABq, 1H, J 4,2, 12,4 Hz, H-6), 4,67 (dABq, 1H, J 1,9 11,7, Hz, H-6),
 35 4,45 (dd, 1H, J 8,4, 10,8 Hz, H-2), 3,8-4,1 (m, 3H, H-4, H-5, OCH_2CH_2), 3,57 (dt, 1H, J 7,2, 9,7 Hz, OCH_2CH_2), 0,7-1,0 (m, 2H, CH_2Si), -0,15 (s, 6H, SiMe_3).

(ii) 2-Trimetilsililetilo 3,6-di-O-benzoil-4-O-(2,3,4-tri-O-benzil- α -L-fukopiranozil)-2-dezoksi-2-ftalimid- β -D-gliukopiranozidas (15)

- 5 Junginys (13) ištirpintas dichlormetan-N,N-dimetilformamide (8 ml, 5:3) ir pridėti tetrabutylamonio bromidas (664 mg, 2,06 mmol) ir molekuliniai sietai (3 Å, 4 g, aktyvuoti). Prie tioetilo 2,3,4-tri-O-benzil-1-tio- β -L-fukopiranozido (14) (986 mg, 2,06 mmol) susintetinto
10 pagal H. Lönn, *Carbohydr. Res.* 139 (1985), 105-113) dichlormetane (8 ml) tirpalo pridedamas bromas (122 ml, 2,37 mmol) dichlormetane (2 ml). Po 15 min maišymo sulašintas cikloheksanas (distiliuotas) kol dingso bromo spalva. Šis tirpalas po to sudedamas į aukščiau apra-
15 šytą mišinį, turintį (13) junginį, ir maišomas 48 h. Mišinys filtruojamas pro Celitą, tirpikliai išgarinami ir likutis garinamas kartu su toluolu 3 kartus. Likučio kolonėlių chromatografija (heptanas/etilacetatas, 5:1→1:1) davė (15) (896 g, 85%), $[\alpha]_D^{20} + 14,6^\circ$ (c 1,2, CH₃Cl₃).
20

¹H BMR duomenys (CDCl₃, δ): 5,44 (d, 1H, J 8,5 Hz, H-1), 4,80 (d, 1H, J 3,6 Hz, H-1').

- 25 (iii) 2-Trimetilsililetilo 2-acetamid-2-dezoksi-4-O-(α -L-fukopiranozil)- β -D-gliukopiranozidas (16)

- Junginys (15) (760 mg, 0,74 mmol) ištirpintas metanolyje (7 ml) ir pridėta natrio metoksido (220 ml, 2M
30 metanolyje). Tirpalas maišomas per naktį kambario temperatūroje ir neutralizuotas Amberlitu IR-120(H). Nufiltravus ir išgarinus tirpiklius, gautas sirupas. Šis sirupas ištirpintas acto rūgštyje (15 ml) ir pridėta 10% Pd/C (860 mg). Po 1,5 h hidrinimo (100 kPa),
35 mišinys filtruojamas ir išgarinami tirpikliai. Gautas sirupas ištirpintas etanolyje (18 ml) ir pridėtas hidrazino hidratas. Tirpalas kaitinamas su grįžtamuoju

šaldytuvu 3 h. Išgarinus tirpiklius ir 5 kartus išgarinus kartu su etanoliu, gautas sirupas, kuris ištirpintas metanolio-vandens mišinyje (5:1, 60 ml). Pridedama acto anhidrido (5 ml) ir tirpalas maišomas 1,5 h.

5 Tirpikliai išgarinami. Kolonėlių chromatografija (SiO_2 , dichlormetanas/metanolis, 5:1) davė (16) (100 mg, 29%), $[\alpha]_D^{20} -113,5^\circ$ (c 0,7, H_2O).

^1H BMR duomenys (D_2O , δ): d 4,93 (d, 1H, J 3,66 Hz, H-1'), 4,52 (d, 1H, J 8,06 Hz, H-1).

10

5 PAVYZDYS

Metilo 2-acetamid-2-dezoksi-6-O- α -L-fukopiranozil- β -D-gliukopiranozidas (22)

15

(i) Etilo 2-dezoksi-2-ftalimid-1-tio- β -D-gliukopiranozidas (18)

20 Etilo 3,4,6-tri-O-acetil-2-dezoksi-2-ftalimid-1-tio- β -D-gliukopiranozidas (17) (5,79 g, 12 mmol) (gautas pagal H. Lönn, *Carbohydr. Res.* (1985) **139**, 105-112) ištirpintas metanolyje (250 ml) ir pridėta metanolio natrio metoksido (0,2 M, 2,5 ml). Tirpalas maišomas

25 15 h. Po neutralizacijos rūgštine kationine derva (Bio-Rad AG[®] 50W-X8), filtravimo, garinimo ir iškristalinimo iš vandens, gautas (18) (3,83 g, 89%), lyd. t. 96°C ; lyd. t. po pakartotinos kristalizacijos $159-161^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{22} + 9,8^\circ$ (c 0,9, metanolis).

30

^1H BMR duomenys (CD_3OD , CHD_2OD stand., δ) d: 7,91-7,79 (5H), 5,32 (d, 1H, J 10,5, Hz, H-1), 4,28 (dd, 1H, J 10 ir 8 Hz, H-3), 4,05 (t, 1H, J 10,5 Hz, H-2), 3,93 (dd, 1H, J 12 ir 2 Hz, H-6), 3,73 (dd, 1H, J 12 ir 5,5 Hz, H-6),

35 3,46 (ddd, 1H, J 10, 5,5 ir 2 Hz, H-5), 3,40 (dd, 1H, J 10 ir 8 Hz, H-4), 2,74 (dkv, 1H, J 12,5 ir 7,5 Hz,

SCH), 2,63 (dkv, 1H, J 12,5 ir 7,5 Hz, SCH), ir 1,17 (t, 3H, J 7,5 Hz, CH₃CH₂).

5 (ii) Etilo 3,4-di-O-acetil-6-O-(2,3,4-tri-O-benzil- α -L-fukopiranozil)-2-dezoksi)-2-ftalimid-1-tio- β -D-gliukopiranozidas (19)

Prie 0°C į etilo 2,3,4-tri-O-benzil-1-tio- α -L-fukopiranozido (14) (4,5 g, 9,4 mmol) dichlormetane (70 ml) 10 tirpalą pridėtas bromas (0,485 ml, 9,4 mmol). Mišinys maišomas 35 min ir po to du kartus garinamas su benzolu. Pridėtas cikloheksanas (0,5 ml) ir mišinys vėl garinamas su benzolu. Likutis ištirpdomas dichlormetane (25 ml) ir po to per 1 h sudedamas į maišomą mišinį, 15 sudarytą iš junginio (18) (3,32 g, 9,4 mmol), susmulkintų molekulinų sietų (20 g. 4 Å) ir tetraetilamonio bromido (3,5 g) dimetilformamide (75 ml). Reakcijos mišinys maišomas 2 h prie 0°C, po to 2 h prie kambario temperatūros, ir vėliau filtruojamas per Celitą. 20 Filtratas paskirstomas tarp dichlormetano ir sotaus natrio hidrokarbonato vandeninio tirpalo. Vandeninė fazė ekstrahuojama dichlormetanu ir apjungtos organinės fazės praplaunamos vandeniu bei sukonzentruojamos. Likutis buvo chromatografuojamas (etilacetatas/heptanas; 1:1→3:1), kad gautųsi neapdorotas produktas, 25 kuris buvo O-acetilinamas maišant acetananhidride (50 ml) ir piridine (75 ml) 17 h prie kambario temperatūros. Išgarinus su toluolu ir chromatografavus (etilacetatas-heptanas; 1:2→1:3) buvo gautas (19) (3,3 g, 40%), $[\alpha]_D^{25}$ - 30 4,6° (c 1,4, chloroformas).

¹H BMR duomenys (CHCl₃, δ): 7,90-7,83 (2H), 7,79-7,71 (2H), 7,45-7,24 (15H), 5,83 (dd, 1H, J 10 ir 9,5 Hz, H-3), 5,43 (d, 1H, J 10,5 Hz, H-1), 5,09 (dd, 1H, J 10 ir 9,5 Hz, H-4), 4,99 ir 4,67 (2H, AB-sistema, J 11,5 Hz, benzilo H), 4,97 (d, 1H, J 3,5 Hz, H-1'), 4,89 ir 4,77 (2H, AB-sistema, J, 12 Hz, benzilo H), 4,79 ir 4,73

(2H, AB-sistema, J, 12 Hz, benzilo H), 4,39 (t, 1H, J 10,5 Hz), 4,06 (dd, 1H, J 10 ir 3,5 Hz), 3,97-3,87 (3H), 3,76 (dd, 1H, J 12 ir 6 Hz), 3,70-3,62 (2H), 2,67 (dkv, 1H, J 12 ir 7,5 Hz, SCH), 2,56 (dkv, 1H, J 12 ir 7,5 Hz, SCH), 1,98 (s, 3H), CH₃CO), 1,87 (s, 3H, CH₃CO), 1,15 (1, 3H, J 7,5 Hz, CH₃CH₂), 1,13 (d, 3H, J 7,5 Hz, Fuc-CH₃).

Apskaičiuota, %: C₄₇H₅₁NO₁₂S junginiai: C 66,1; H 6,02; N 1,64; S 3,75. Rasta; %: C 66,4; H 6,1; N 1,55; S 3,25.

(iii) Metilo 3,4-di-O-acetil-6-O-(2,3,4-tri-O-benzil- α -L-fukopiranozil)-2-dezoksi-2-ftalimid- β -D-gliukopiranozidas (20)

15

Trifluormetansulfoninė rūgštis (0,030 ml, 0,3 mmol) pridedama prie mišinio, sudaryto iš (19) (853 mg, 1 mmol) metanolio (0,102 ml, 2,5 mmol), N-jodsukcinimido (344 mg, 1,52 mmol) ir sutrintų molekulinų sietų (0,9 g, 4 Å) dichlormetane-dietilo eteryje (2:1, 25 ml) prie -30°C. Po 2,5 h, reakcijos mišinys filtruojamas pro Celitą į vandeninį natrio hidrokarbonato ir natrio bisulfito tirpalą. Organinė fazė atskirta, praplauta išotintu vandeniniu natrio chloridu ir sukoncentruojama. Likučio chromatografija (etilacetatas-heptanas, 2:3) davė (20) (778 mg, 94%), $[\alpha]_D^{22}$ -2,8° (c, 1,1, chloroformas).

¹H BMR duomenys (CHCl₃, δ): 7,90-7,82 (2H), 7,78-7,70 (2H), 7,45-7,24 (15H), 5,79 (dd, 1H, J 11 ir 9 Hz, H-3), 5,26 (d, 1H, J 8,5 Hz, H-1), 5,08 (dd, 1H, J 10 ir 9 Hz, H-4), 4,99 ir 4,67 (AB-sistema, 2H, J 11,5 Hz, benzilo H), 4,96 (d, 1H, J 3,5 Hz, H-1'), 4,88 ir 4,77 (AB-sistema, 2H, J 12 Hz, benzilo H), 4,81 ir 4,69 (AB-sistema, 2H, J 12 Hz, benzilo H), 4,28 (dd 1H, J 11 ir 8,5 Hz, H-2), 4,07 (dd, 1H, J 10 ir 3,5 Hz), 3,99-3,85 (3H), 3,77 (dd, 1H, J 12 ir 6 Hz), 3,71-3,64 (2H), 3,34

(s, 3H, CH₃CO), 2,00 (s, 3H, CH₃CO), 1,86 (s, 3H, CH₃CO), 1,14 (d, 3H, J 6,5 Hz, Fuc-CH₃).

Apskaičiuota, %: C₄₆H₄₉NO₁₃ junginiui: C 67,06; H 5,99;
5 N 1,70. Rasta, %: C 67,0; H 6,1; N 1,65.

(iv) Metilo 2-acetamid-6-O-(2,3,4-tri-O-benzil- α -L-fukopiranozil)-2-dezoksi- β -D-gliukopiranozidas (21)

- 10 Junginys (20) deacetilinas 1,5 h ntrio metoksido (9,5 mM, 31,5 ml) metanolio tirpale. Po neutralizacijos rūgštine katijonine derva (Bio-Rad AG[®] 50W-X8), filtravimo ir koncentravimo, gautas likutis, kuris ištirpintas metanolyje (20 ml). Pridėta hidrazino monohidrato (0,8 ml)
- 15 ir mišinys kaitinamas su grįžtamuoju šaldytuvu 4 h ir po to atšaldomas iki 10°C. Pridėjus vandens (15 ml) ir acetanhidrido (5 ml), reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje. Po 20 min gautos baltos nuosėdos. Metanolio (10 ml) pridėjimas pagerino maišymą. Po papildomų 2,5 h, pridėta piridino (2 ml), kuris praskaidrino tirpalą. Tada tirpalas maišomas dar 30 min. Metanolis išgarintas ir vandeninis likutis ekstrahuojamas dichlormetanu. Organinė fazė perplauta su 1 M HCl ir išotintu vandeniniu natrio hidrikarbonatu
- 25 ir koncentruojamas. Likučio chromatografija (etil-acetatas-metanolis, 10:1) davė (21) (435 mg, 77%). Pavyzdžiai analizei buvo iškristalinti iš etanolio, lyd. t. 224-226°C (d), $[\alpha]_D^{25} -75,4^\circ$ (c, 0,9, CHCl₃).
- 30 ¹H BMR duomenys (CDCl₃-CD₃OD, 3:1, CHD₂OD stand. δ) d: 7,41-7,20 (15H), 4,91 ir 4,61 (AB-sistema, 2H, J 11,5 Hz, benzilo H), 4,80 ir 4,70 (AB-sistema, 2H, J 11,5 Hz, benzilo H), 4,78 (d, 1H, J 3 Hz, H-1'), 4,75 (s, 2H, benzilo H), 4,24 (d, 1H, J 8,5 Hz, H-1), 4,09-3,97
- 35 (2H), 3,92 (dd, 1H, J 10 ir 2,5 Hz), 3,86 (dd, 1H, J 11 ir 2 Hz), 3,77-3,56(3H), 3,42 (dd, 1H, J 9,5 ir 8,5 Hz),

3,36 (s, 3H, CH₃CO), 1,97 (s, 3H, CH₃CO), 1,07 (d, 3H, J 6,5 Hz, Fuc-CH₃).

(v) Metilo 2-acetamid-2-dezoksi-6-O- α -L-fukopiranozil- β -D-gliukopiranozidas (22)

Junginio (21) (362 mg, 0,56 mmol) acto rūgštyje (50 ml) tirpalas hidrinamas prie 230 kPa su 10% Pd/C (160 mg) per naktį. Mišinys filtruojamas pro Celito sluoksnį ir koncentruojamas. Likučio kolonėlių chromatografija (chloroformas-metanolis-vanduo, 65:40:10) davė amorfinį (22) (192 mg, 90%), $[\alpha]_D^{22}$ -106° (c, 1,1, H₂O).

¹H BMR duomenys (D₂O, CH₃OH stand. δ): 4,95 (d, 1H, J 4 Hz, H-1'), 4,46 (d, 1H, J 8,5 Hz, H-1), 4,15 (kv, 1H, J 6,5 Hz), 4,02 (dd, 1H, J 12 ir 1,5 Hz), 3,92 (dd, 1H, J 10,5 ir 3,5 Hz), 3,84-3,67 (4H), 3,62-3,49 (6H), 3,51 (s, CH₃O), 1,24 (d, 3H, J 6,5 Hz, Fuc-CH₃).

¹³C BMR duomenys (D₂O, CH₃OH stand., δ): 177,7, 105,0, 102,4, 78,0, 76,9, 74,8, 72,9, 72,5, 71,2, 70,3, 69,7, 60,0, 58,5, 25,2, 18,3.

6 PAVYZDYS

25

3,3-Dimetilbutilo 2-acetamid-2-dezoksi-6-O- α -L-fukopiranozil- β -D-gliukopiranozidas (24)

(i) 3,3-Dimetilbutilo 3,4-di-O-acetil-6-O-(2,3,4-tri-O-benzil- α -L-fukopiranozil)-2-dezoksi-2-ftalimid- β -D-gliukopiranozidas (23)

Trifluormetansulfoninė rūgštis (0,017 ml, 0,19 mmol) buvo pridedama prie mišinio, sudaryto iš (19) (853 mg, 1 mmol), 3,3-dimetilbutan-1-olio (0,182 ml, 1,5 mmol), N-jodsukcinimido (344 mg, 1,52 mmol) ir sutrintų molekulinų siėtų (0,9 g, 4 Å) dichlormetane-dietilo

eteryje (2:1, 25 ml) prie -30°C . Po 1 h papildomai pridedama 3,3-dimetilbutan-1-olio (0,100 ml, 0,82 mmol) ir trifluormetansulfoninės rūgšties (0,015 ml, 0,17 mmol) ir maišymas tęsiamas 2,5 h. Reakcijos mišinys filtruojamas pro Celitą į vandeninį natrio hidrokarbonato ir natrio bisulfito tirpalą. Organinė fazė praplauta vandeniniu natrio chloridu ir koncentruojama. Likučio chromatografija (etilacetatas-heptanas, 2:1) davė (23) (740 mg, 83%), $[\alpha]_D^{22} -8,5^{\circ}$ (c, 1,3, CHCl_3).

10

^1H BMR duomenys (CHCl_3 , δ): 7,89-7,82 (2H), 7,78-7,70 (2H), 7,44-7,24 (15H), 5,79 (dd, 1H J 11 ir 9 Hz, H-3), 5,32 (d, 1H, J 8,5 Hz, H-1), 5,08 (dd, 1H, J 10 ir 9 Hz, H-4), 4,99 ir 4,66 (AB-sistema, 2H, J 11,5 Hz, benzilo H), 4,91 (d, 1H, J 3,5 Hz, H-1'), 4,88 ir 4,77 (AB-sistema, 2H, J 12 Hz, benzilo H), 4,80 ir 4,69 (AB-sistema, 2H, J 12 Hz, benzilo H), 4,29 (dd 1H, J 11 ir 8,5 Hz, H-2), 4,05 (dd, 1H, J 10 ir 3,5 Hz), 3,99-3,73 (6H), 3,70-3,63 (2H), 3,38 (m, 1H), 1,98 (s, 3H, CH_3CO), 1,87 (s, 3H, CH_3CO), 1,30 (m, 2H, OCH_2CH_2), 1,13 (d, 3H, J 6,5 Hz, Fuc- CH_3), 0,69 (s, 9H).

15

20

Apskaičiuota, %: $\text{C}_{51}\text{H}_{49}\text{NO}_{13}$ junginiai: C 69,3; H 5,59; N 1,59. Rasta; %: C 68,4; H 6,65; N 1,75.

25

(ii) 3,3-Dimetilbutilo 2-acetamid-2-dezoksi-6-O- α -L-fukopiranozil- β -D-gliukopiranozidas (24)

30

35

Junginys (23) (680 mg, 76 mmol) ištirpintas metanolyje (25 ml). Buvo pridėtas metanolinis natrio metoksidas (0,2 M 1 ml) ir tirpalas maišomas 3,5 h. Po neutralizacijos rūgštine kationine derva (Bio-Rad AG[®] 50W-X8), filtravimo ir garinimo, gautas likutis, kuris ištirpintas metanolyje (20 ml). Buvo pridėtas hidrazino monohidratas (0,5 ml, 10,3 mmol) ir mišinys virinamas su grižtamuoju šaldytuvu 3,5 h ir po to atšaldomas iki 10°C . Pridedami: vanduo (10 ml), metanolis (2 ml) ir

acto rūgšties anhidridas (2,5 ml) ir mišinys maišomas kambario temperatūroje 2,5 h, kurių metu pridedamos papildomos porcijos acto rūgšties anhidrido (2,0 ir 0,5 ml). Metanolis išgarinamas ir vandeninis likutis paskirstomas tarp dichlormetano ir vandens. Vandeninė fazė ekstrahuojama dichlormetanu ir organinė fazė sukoncentruojama. Likučio chromatografija (etilacetatas/metanolis; 20:1) davė produktą, kuris ištirpintas acto rūgštyje (50 ml). Buvo pridėta 10% Pd/C (160 mg) ir mišinys hidrinamas 4 h prie 230 kPa kambario temperatūroje. Mišinys filtruojamas pro Celito sluoksnį ir sukoncentruojamas. Likučio kolonėlių chromatografija (chloroformas-metanolis-vanduo, 150:40:3→65:40:10) davė amorfinį (24) (275 mg, 80%), $[\alpha]_{D}^{22} -87,2^{\circ}$ (c 0,95, H₂O).

15

¹H BMR duomenys (D₂O, CH₃OH stand., δ): 4,94 (d, 1H, J 4 Hz, H-1'), 4,54 (d, 1H, J 8,5 Hz, H-1), 4,15 (kv, 1H, J 6,5 Hz), 4,03-3,88 (8H), 2,03 (s, 3H, CH₃CON), 1,58-1,40 (2H, OCH₂CH₂), 1,24 (d, 3H, J Hz, Fuc-CH₃), 0,90 (s, 9H).

20

¹³C BMR duomenys (D₂O, CH₃OH stand., δ): 177,5, 104,0, 102,4, 77,9, 76,9, 74,9, 73,0, 72,6, 71,0, 69,7, 58,6, 45,0, 31,9, 25,2, 18,4.

25

Apskaičiuota, %: C₂₀H₃₇NO₁₀ junginiai: C 53,2; H 8,26; N 3,10. Rasta; %: C 51,2; H 8,25; N 3,2.

7 PAVYZDYS

30

Fucα1-2Galβ1-O-tarpiklis 4-HSA (31)

(i) Etilo 2-O-acetil-3,4,6-tri-O-benzil-1-tio-β-D-galaktopiranozidas (25)

35

(25) Junginys gaminamas iš acetbromgalaktozės (70,73 g, 0,172 mmol), pagal metodiką, aprašytą S. Nilsson, H.

Lönn ir T. Norberg, Glycoconjugate J., 1989, 6, 21-34.
(25) išeiga buvo 26,13 g (28%).

TLC: R_f 0,33 (heptanas:etilacetatas, 9:2).

5

^{13}C BMR (CDCl_3 , δ): 170,2 (CO), 139,2, 138,6 138,4, (aromatinis C), 84,2, 82,1, 78,1, 75,0, 74,1, 73,6, 72,6, 70,3, 69,2, (C-1,2,3,4,5,6, $3\times\text{CH}_2\text{Ph}$), 24,1 (SCH_2CH_3), 21,6 (OCOCH_3), 15,4 (SCH_2CH_3).

10

^1H BMR (CDCl_3) δ : 5,43 (plt, 1H, $J_{2,3}$ 9,7 Hz, H-2), (d, 1H, $J_{1,2}$ 11,9 Hz, H-1), 4,01 (pld, 1H, $J_{3,4}$ 2,9 Hz, H-4), 3,55 (dd 1H, H-3).

15

(ii) Etilo 2-O-benzoil-3,4,6-tri-O-benzil-1-tio- β -D-galaktopiranozidas (26)

20

Etilo 2-O-acetil-3,4,6-tri-O-benzil-1-tio- β -D-galaktopiranozidas (25) buvo deacetilinamas natrio metoksidu metanolyje (50 ml, pH 12) ir po to benzoilinamas benzoilchloridu (1,96 g, 14 mmol) piridine (20 ml) pagal standartines metodikas.

25

Kristalinis (26) gaunamas beveik kiekybine išeiga (3,44 g, 97%).

BMR (CDCl_3) ^1H : δ 5,70 (1H, t, 9,8 Hz, H-2), 2,60-2,80 (2H, m, CH_2CH_3).

30

^{13}C : δ 14,8 23,6 (SEt), 68,6, 70,2, 71,7, 72,8, 73,6, 74,4, 76,6, 127,5-138,6 (aromatinis C), 165,4 ($\text{C}=\text{O}$).

(iii) 2-Azidetilo-3,4,6-tri-O-benzil- β -D-galaktopiranozidas (28)

35

Trifluormetansulfoninė rūgštis (TfOH); 35 mg, 0,23 mmol; pagal būdą aprašytą G.H. Veeneman, S.H. Van

- Leeuwen, J.H. Boom, Tetrahedron Lett., 1990, 31, 1331) pridedama prie suspensijos, sudarytos iš tioglikozido (26) (700 mg, 1,17 mmol), 2-aziaetanolio (204 mg, 2,34 mmol; paruoštas pagal A. Ya. Chernyak ir kt. ir A.V. Rama Rao, Carbohydr. Res., 1992, 223, 303-309), N-jod-sukcidinimido (395 mg, 1,75 mmol) ir sutrintų molekulinų sietų (3 Å, 400 mg) dichlormetane (25 ml) prie °C. Kai TLC (toluenas:etilo acetatas, 6:1) parodė pilną konversiją (< 15 min), reakcija sustabdoma pridedant trietilamino prie 0 °C. Tirpalas filtruojamas pro Celito sluoksnį atskiedžiamas dichlormetanu ir praplaunamas du kartus vandeniniu Na₂S₂O₃ (10%) ir galiausiai vandeniu. Organinė fazė džiovinama magnio sulfatu, filtruojama ir koncentruojama, o liekanai tuoju pat buvo atliekama TLC (toluolas:acetilacetatas, 15:1). Pašalinus tirpiklį, gauti 672 mg 2-azidetilo 2-O-benzoil-3,4,6-tri-O-benzil-β-D-galaktopiranozido (27), bespalvio aliejaus (92%) pavidale, kuris veikiamas natrio metoksidu metanolyje (pH 11) kambario temperatūroje 6 valandas. Tirpalas neutralizuotas Dowex 50 H⁺ derva, nufiltruotas ir sukonzentruotas. Kristalinis produktas (28) (540 mg, 89% iš 2) naudojamas be tolesnio valymo gaminant disacharidą (29).
- Junginys (27):(CDCl₃) 1H: δ 5,66(1H, dd, 10,0, 7,9 Hz, H-2), 4:57 (1H, d, 7,8 Hz H-1).
- ¹³C : δ 50,7 (CH₂N₃), 67,3, 68,7, 71,9, 72,5, 73,6, 73,9, 74,5, 101,4 (C-1), 127,6-137,8 (aromatinis C), 165,3 (C=O).
- Junginys (28):¹³C: δ 50,7 (CH₂N₃), 68,4, 68,7, 71,4, 72,6, 73,0, 73,6, 73,9, 74,5, 81,7, 103,4 (C-1), 125,3-138,4 (aromatinis C).
- (iv) 2-Azidetilo 3,4,6-tri-O-benzil-2-O-(2,3,4-tri-O-benzil-α-L-fukopiranozil)-β-D-galaktopiranozidas (29)

Prie tioetilglikozido (14) 400 mg, 0,836 mmol) dichlormetano (10 ml) tirpalo pridėtas bromas (134 mg, 0,836 mmol) prie 0°C. Po apytiksliai 5 min prie 0 °C tirpalui leista pasiekti kambario temperatūrą ir
5 tirpiklis išgarintas. Po išgarinimo su toluenu likutis buvo ištirpintas dichlormetane (2 ml) ir sudėtas prie kambario temperatūros į suspensiją, sudarytą iš tetraetilamonio bromido (176 mg, 0,836 mmol; paruošto pagal R.U. Lemieux, K.B. Hendriks, R.V. Stick, K. Ja-
10 mes, J. Am. Chem. Soc. 1975, 97:14, 4056), (28) junginio (290 mg, 0,558 mmol) ir sutrupintų molekulinį sietų (3 Å, 300 mg), esančių CH₂Cl₂:DMF (4:1,7 ml). TLC (toluenas:etilo acetatas, 6:1) parodė pilną konversiją po 20 h maišymo. Mišinys filtruojamas, atskiestas
15 dichlormetanu ir praplautas vandeniu. Organinė fazė išdžiovinta magnio sulfatu, filtruojama ir koncentruojama vakuume. Preparatyvinė TLC davė junginį (29), tiršto aliejaus pavidale (407 mg, 78%).

20 BMR (CDCl₃) ¹³C: δ 16,5, 33,6, 50,9, 66,4, 66,9, 68,8, 71,4, 72,0, 72,8, 72,9, 73,5, 73,6, 74,4, 74,8, 75,7, 78,1, 79,6, 84,3, 97,3, 102,0, 125,3, -129,0 (aromatinis C), 138,0, 138,3, 139,0.

25 (v) 2-Aminetil-2-O-α-L-fukopiranozil-β-D-galaktopiranozidas (30)

Užblokuotas disacharido darinys (29) (80 mg, 85 μmol) ištirpintas etanolyje (abs., 10 ml) ir pridėta vandens
30 (1 ml) bei Pd/C (10%, 100 mg). Mišinys hidrinamas ir greitai maišomas kambario temperatūroje prie 50 PSI. Kai reakcija nepasibaigė po 60 h, tirpalas buvo nufiltruotas ir produktas išskirtas (TLC, etilo acetatas:metanolis:acto rūgštis:vanduo, 5:3:3:1,
35 R_f=0,15). Po koncentravimo vakuume, likutis ištirpintas vandeniniame piridino/acto rūgšties (2,5%/1%, pH5,4) buferyje ir išplautas pro Bio Gel P-2 kolonėlę. Po

išgarinimo ir džiovinimo šaldant, gauta 14 mg (44%)
(30) junginio, baltų miltelių pavidale.

5 BMR (CDCl₃) ¹³C: δ 16,8, 39,8, 61,1, 66,4, 67,1, 68,7,
69,6, 71,9, 73,0, 75,0, 78,4, 100,0, 101,7.

(vi) Fucα1-2Galβ1-O-tarpiklis 4-HSA (31)

10 Prie išmaišyto šaldomo ledu tiofosgeno (10 eq.)
tetrahidrofurane (2 ml) tirpalo pridėtas (30) junginio
amino darinys (30 μmol) natrio borato buferyje (0,85 M,
pH 8,5). Tirpalas maišomas kambario temperatūroje
10 min ir po to ekstrahuojamas dietilo eteriu (3 x 2 ml).
Vandeninė fazė, turinti izotiocianato darinį, sudėta į
15 žmogaus serumo albumino (HSA) (1/30 ekv.) tirpalą toje
pačioje buferinėje sistemoje (0,5 ml). pH sukoreguotas
iki 8,5 vandeniniu natrio šarmu (0,25 M) ir mišinys
maišomas kambario temperatūroje 48 valandas. Po reak-
cijos mišinio džiovinimo šaldant, atliekamas gryninimas
20 ultracentrifuguojant Centriprep mėgintuvėliuose (10KO).
Išgrynintą tirpalą išdžiovinus šaldant, gautas HSA-
junginys (31) su puikia išeiga (18 mg). Substitucijos
laipsnis buvo nustatomas naudojant skriejimo trukmės
masės spektroskopiją iki 8 mol disacharidų/mol
25 proteinų.

8 PAVYZDYS

Fucα1-2Gal/1-O-tarpiklis 1-IISA (36)

30

(i) 8-Azid-3,6-dioksaoktilo 3,4,6-tri-O-benzil-β-D-ga-
laktopiranozidas (33)

35 (33) junginio azidodarinys gaminamas iš tioglikozido
(26) (1004 mg, 1,68 mmol) ir 1-azid-8-hidroksi-3,6-
dioksaoktano (686 mg, 3,35 mmol; gauto pagal C.R. Ber-
tozzi, M.D. Bednarski, J. Org. Chem., 1991, 56, 4326-

4329), pagal metodiką, kuri panaši į naudotą (28) junginio darinio sintezėje. TLC (toluenas:EtOAc 6:1), parodė visišką koncensiją per 40 min. Panašus 8-azid-3,6-dioksaoktilo 2-O-benzil-3,4,6-tri-O-benzil-β-D-galaktopiranozido (32) apdorojimas ir dezacilinimas davė 933 mg (78% iš 26) (33) junginio, tiršto aliejaus pavidale.

Junginys (32): BMR (CDCl₃): ¹H: δ 5,64 (1H, dd, 10,0, 7,9, Hz, H-2).

¹³C: δ 50,6 (CH₂N₃), 68,7, 68,9, 69,8, 70,3, 70,5, 70,7, 71,8, 71,9, 72,6, 73,6, 73,8, 74,6, 80,0, 101,6 (C-1).

Junginys (33): ¹³C: δ 50,6 (CH₂N₃), 68,7, 68,8, 70,0, 70,2, 70,5, 71,4, 72,6, 73,3, 73,5, 73,8, 74,5, 81,9, 103,8 (C-1).

(ii) 8-Azid-3,6-dioksaoktilo 3,4,6-tri-O-benzil-2-O-(2,3,4-tri-O-benzil-α-L-fukopiranozil)-β-D-galaktopiranozidas (34)

Disacharidas (34) buvo sintetinamas iš (33) junginio (500 mg, 82 mmol) ir tioetilglikozido (14) (512 mg, 1,07 mmol), pagal metodiką, aprašytą atitinkamam (29) dariniui. Preparatyvinė TLC davė 683 mg (81%) (34) junginio, aliejaus.

BMR (CDCl₃) ¹³C : δ 18,3, 50,2, 66,2, 68,2, 68,8, 70,0, 70,2, 70,3, 70,6, 71,2, 72,0, 72,3, 72,5, 73,0, 73,3, 73,6, 74,4, 74,6, 75,8, 78,0, 79,7, 84,2, 98,6 102,0.

(iii) 8-Amin-3,6-dioksaoktilo 2-O-α-L-fukopiranozil-β-D-galaktopiranozidas (35)

35

8-Azid-3,6-dioksaoktilo 3,4,6-tri-O-benzil-2-O-(2,3,4-tri-O-benzil-α-L-fukopiranozil)-β-D-galaktopiranozidas

(34) (35 mg, 34 μ mol) ištirpintas etilo acetato:etanolio:vandens mišinyje santykiu 1:2:2 (tūris, 12 ml) ir parūgštintas 20 μ l HOAc)pagal būdą, apršytą S. Nilsson, daktarinė disertacija, Lundo universitetas, 1992, balandis). Tirpalas hidrinamas prie 50 PSI ant 10% Pd/C (140 mg) prie kambario temperatūros per naktį ir kai TLC (etilo acetatas:metanolis:acto rūgštis:vanduo, 5:3:3:1) parodė visišką deblokavimą, mišinys filtruojamas ir garinamas. Valymas Bio-Gel® P-2 kolonėlėje (vanduo:piridinas:acto rūgštis, 25:1 pagal tūrį, pH 5,4), koncentravimas ir džiovinimas šaldant davė (35) junginį, baltų miltelių pavidale (14 mg, 90%).

BMR (CDCl_3) ^{13}C : δ 15,2, (CH_3), 38,9, 60,7, 66,1, 66,5, 68,1, 68,5, 68,7, 69,2, 69,3, 69,4, 69,6, 71,7, 73,4, 74,8, 76,6, 99,2 (C-1'), 101,4 (C-1).

(iv) Fuc α 1-2Gal β 1-O-tarpiklis 1-HSA (36)

Prie maišomo šaldomo ledu tiofosgeno (10 ekv.) tetrahidrofurane (2 ml) tirpalo pridėtas (35) junginio amino darinys (30 μ mol) natrio borato buferyje (0,85 M, 2 ml, pH 8,5). Tirpalas maišomas kambario temperatūroje 10 min ir po to ekstrahuojamas dietilo eteriu (3 x 2 ml). Vandeninė fazė, turinti izotiocianato darinį, sudėta į žmogaus seumo albumino (HSA) (1/30 ekv.) tirpalą toje pačioje buferinėje sistemoje (0,5 ml) pH sukoreguotas iki 8,5 vandeniniu natrio šarmu (0,25 M) ir gautas mišinys maišomas kambario temperatūroje 48 valandas. Po reakcijos mišinio džiovinimo šaldant, atliekamas gryninimas ultracentrifūguojant Centriprep mėgintuvėliuose (10KO). Išgrynintą tirpalą išdžiovinus gautas HSA-junginys (36) su puikia išeiga (33 mg).

Substitucijos laipsnis buvo nustatomas naudojant skriejimo trukmės masės spektroskopiją iki 5 mol disacharidų/mol proteinų.

9 PAVYZDYS**Fuc α 1-2Gal β -O-tarpiklis 2-PAA (38)**

- 5 (i) 8-N-akrilamid-3,6-dioksaoktilo 2-O- α -L-fukopiranozil- β -D-galaktopiranozidas (37)

0,8 ml deaeruito 0,5 M natrio borato vandeninio buferio (pH 8,5) ir 2,4 ml deaeruito metanolio sudėta 15mg (35) junginio. Reakcijos mišinys prapučiamas azotu ir atšaldomas iki 0°C. Buvo pridėdama 3,3 μ l akrilochlorido ir maišoma 10 min. Reakcijos mišinys koncentruojamas kambario temperatūroje iki apytiksliai trečdalis jo pradinio tūrio. Valymas Bio-Gel® P-2 kolonėlėje ir liofilizacija davė (37) junginį (14 mg, 83%).

BMR duomenys: ^{13}C (D_2O): δ 15,0, (CH_3), 38,54 (CH_2N), 60,51, 66,31, 67,87, 68,19, 68,30, 68,50, 68,98, 69,10, 69,12, 69,43, 71,50, 73,25, 74,55 76,08 (C-2, 3,4,5,6; C-2,3,4,5; $5\text{CH}_2\text{O}$), 98,88, (C-1'), 101,16 (C-1), 126,92 ir 129,43 ($\text{CH}_2=\text{CH}_2$).

(ii) Fuc α 1-2Gal β 1-O-tarpiklis 2-PAA (38)

25 Į tirpalą, sudarytą iš (37) junginio (14 mg, 0,027 mmol) ir akrilamido (9,7 mg, 0,14 mmol) deaeruoatame vandenyje (1 ml) pridėta pirma N,N,N',N'-tetrametilendiamino (6 μ l) ir po to amonio persulfato (3,5 mg). Mišinys maišomas kambario temperatūroje visą naktį. (38) polimeras gaunamas valant gelio chromatografijos būdu Bio-Gel® P-2 kolonėlėje. Išvalyto tirpalo džiovinimas šaldant davė PPA junginį su puikia išeiga (17,9 mg). ^1H -BMR parodė, kad vidutiniškai prijungiamas 1 oligosacharidas 7 akrilamido vienetams.

10 PAVYZDYS**Fuc α 1-2Gal β 1-3(Fuc α 1-4)GlcNAc β 1-3Gal β 1-4Glc β 1-NII-PAA (42)**

5 (i) Fuc α 1-2Gal β 1-3(Fuc α 1-4)GlcNAc β 1-3Gal β 1-4Glc β 1-NH₂ (40)

10 Į Fuc α 1-2Gal β 1-3(Fuc α 1-4)GlcNAc β 1-3Gal β 1-4Glc β 1-OH tirpalą (Liuiso B heksacharidas (39), pirktas iš Iso Sep AB, 25 mg vandenyje (1,25 ml) dedamas kietas amonio bikarbonatas iki išisotinimo. Mišinys maišomas atidarytame inde 6 dienas. Amonio bikarbonatas dedamas intervalais, išisotinimas stebimas pastoviai laikant mišinyje tam tikrą dalį kietos druskos. Kai TLC parodė, kad konversija daugiau nebevyksta, mišinys praskiedžiamas vandeniu (5 ml) ir koncentruojamas iki pusės pradinio tūrio. Likutis skiedžiamas vandeniu iki 20 ml ir koncentruojamas iki 5 ml. Šis procesas buvo pakartotas dar 1 kartą, ir tada likutis praskiedžiamas iki 10 ml ir liofilizuotas. Naepdorotas produktas sudėtas į Bio-gel P2 kolonėlę ir surinkta frakcija, turinti Liuiso B glikozilaminą (40) (20 mg, 80%).

25 BMR duomenys: ¹³C(D₂O): δ 84,66 (C-NH₂), 97,54, 99,33, 100,39, 100,72, 102,98, (C-1 anglies atomai iš neredukuojančių cukrų vienetų), 15,08, 15,13 (2xCH₃-fukozė), 21,95 (CH₃-CON-GlcNAc).

(ii) Fuc α 1-2Gal β 1-3(Fuc α 1-4)GlcNAc β 1-3Gal β 1-4Glc β 1-NH-CO-CH=CH₂ (41)

30 Natrio karbonatas (50 mg) ir deaerotas metanolis (0,5 ml) sudėti į glikozilamino (40) (20 mg, 0,02 mmol) vandeninį (0,5 ml) tirpalą. Mišinys maišomas prie 0°C, kol buvo sudėtas per 5 min akriloilchloridas (60 μl, 0,74 mmol) tetrahidrofurane (0,5 ml). Po 10 min tirpalas atskiestas vandeniu (3 ml) ir koncentruotas iki 2 ml. Tirpalas buvo vėl praskiestas vandeniu (2 ml),

buvo pridėta 200 μ l tetrahidrofurano (tirpalo inhibi-
toriaus) ir gautas tirpalas koncentruojamas iki 1-2 ml.
Šis tirpalas gryninamas gelfiltracijos būdu Bio-Gel® P2
kolonėlėje. Atitinkamos frakcijos buvo apjungtos ir
5 liofilizavus gautas (41) junginys (14 mg, 67%).

BMR guomenys: ^{13}C (D_2O): δ 81,28 (C-NHCOCHCH_2), 97,42,
99,18, 100,25, 102,59, 102,85, (C-1 anglies atomai iš
neredukuojančių cukrų vienetų), 14,99, 15,06, ($2\times\text{CH}_3$ -
10 fukozė), 21,92 ($\text{CH}_3\text{-CON-GlcNAc}$), 125,93, 130,32,
($\text{CH}_2=\text{CH}_2$).

Fab ms: pseudomolekulinis jonas m/z; 1053 (M+H) ir 1075
(M+Na) $^+$.

15 (iii) $\text{Fuc}\alpha 1\text{-2Gal}\beta 1\text{-3(Fuc}\alpha 1\text{-4)GlcNAc}\beta\text{-3Gal}\beta 1\text{-4Glc}\beta 1\text{-NH-}$
PAA (42)

N-akriloilglikozilamino kopolimerizacija su akrilamidu.
20 N-akriloilglikozilamino (41) (13 μ mol) ir akrilamido
(53 μ mol, 3,7 mg) tirpalas distiliuotame vandenyje (200 μ l)
deaeruojamas prapučiant azotu 20 min. Po to tirpalas
maišomas prie 0 $^{\circ}\text{C}$ ir pridedama N,N,N',N'-tetrame-
tilendiamino (2 μ l) ir amonio persulfato (1 mg).
25 Mišinys lėtai maišomas prie 0 $^{\circ}\text{C}$ 2 valandas, o po to
kambario temperatūroje visą naktį. Tirštas tirpalas
praskiestas vandeniu (1 ml) ir gryninamas gelfil-
tracijos būdu Bio-Gel® P2 kolonėlėje, išplaunant su
vandeniniu n.butanoliu (1%). Frakcijos, turinčios
30 polimero buvo apjungtos ir liofilizuotos. Išeiga: 3 mg.

^1H -BMR parodė, kad apytiksliai 1 Liuiso-B vienetas
atitinka 5 CHCH_2 vienetais.

11 PAVYZDYS**Fuc α 1-2Gal β 1-3GlcNAc β 1-O-tarpiklis 5-PAA (50)**

- 5 (i) 2-Azidetilo 4,6-O-benziliden-2-dezoksi-2-ftalimid- β -D-gliukopiranozidas (43)

Etilo 4,6-O-benziliden-2-dezoksi-2-ftalimid-1-tio- β -D-gliukopiranozidas susintetintas pagal H. Lönn, Carbohydr. Res. 139 (1985), 105-113) (0,5 g, 1,1 mmol) ištirpintas 20 ml dichlormetano ir pridėta 2-azidetanolio (gauto pagal A. Ya. Chernyak ir kt. Carbohydr. Res., 1992, 223, 303-309) (0,148 g, 1,7 mmol) sutrumpintų 4 Å molekulinį sietų ir mišinys maišomas 15 30 min. Buvo pridėta dimetil(metiltio)sulfonio triflato (DMTST) (0,439 g, 1,7 mmol); gauto pagal P. Fügedi and P.J. Gregg, Carbohydr. Res., 149 (1989), 9-12) kambario temperatūroje ir maišymas buvo tęsiamas 4 valandas. TLC analizė (toluenas-etilo acetatas) parodė, kad nebėra pradinės medžiagos ir į reakcijos mišinį pridėta 1 ml trietilamino ir maišoma dar 30 min. Reakcijos mišinys perkeltas į silikagelio kolonėlę ir išplaunamas su toluenu:etilo acetatu 6:1, kad gautųsi (372 mg, 72%). (43) junginio.

25

BMR duomenys: ^{13}C (CDCl₃): δ 50,38, (CH₂-N); 56,42 (CH-N); 66,2 (CH-O); 68,44, (CH₂O); 68,50 (CH-O); 68,53 (CH₂-O); 82,05 (CH-O); 98,89 (C-1); 101,83 (PhCH).

30

- (ii) 2-Azidetilo 3-O-(2-O-acetil--3,4,6-tri-O-benzil- β -D-galaktopiranozil)-4,6-O-benziliden-2-dezoksi-2-ftalimid- β -D-gliukopiranozidas (44)

Etilo 2-O-acetil--3,4,6-tri-O-benzil-1-tio- β -D-galaktopiranozidas (25) (818 mg, 1,5 mmol) ir (43) junginys (395 mg, 0,85 mmol) ištirpinti 30 ml dichlormetano ir pridėta sutrumpintų 4 Å molekulinį sietų ir gautas

35

mišinys maišomas 20 min. Reakcijos mišinys prapūstas su azotu ir prie reakcijos mišinio sulašinta DMTST (787 mg, 3,05 mmol, ištirpdyto 5 ml dichlormetano) ir per piltuvėlį praskalautas 6 ml dichlormetano. Po 2 valandų pridėtas 1 ml trietilamino ir maišoma 30 min., filtruojama, koncentruojama ir kolonėlių chromatografija (toluenas:etilo acetatas, 10:1) davė tris frakcijas. Frakcija 1 α -produktas (97,32, 98,89; (C-1 ir C-1')). Frakcija 2 beveik grynas (44) (306 mg, 39%).

10

BMR duomenys: $^{13}\text{C}(\text{CDCl}_3)$ atramin. tetrametilsilano 0 ppm): δ 20,32 (CH_3CO), 50,47 (CH_2N); 55,13, (CH-N); 66,57, 68,15, 68,20, 68,65, 71,58, 71,71, 72,17, 72,94, 73,46, 74,38, 75,15, 80,47, 81,08 (C-3,4,5,6; C-2,3,4,5,6; $3\times\text{CH}_2\text{Ph}$; $\text{CH}_2\text{-O}$), 98,86 (C-1), 100,75, 101,23 (C-1 ir CHPh), 168,84 (C=O).

15

(iii) 2-azidetilo 2-acetamid-3-O-(3,4,6-tri-O-benzil- β -D-galaktopiranozil)-4,6-O-benziliden-2-dezoksi- β -D-gliukopiranozidas (45)

20

Prie (44) junginio (525 mg, 0,56 mmol) pridėta 50 ml etanolio ir virinama su grįžtamuoju šaldytuvu su 1,1 ml hidrazinhidrato per naktį ir TLC (toluenas:etilacetatas 1:2) parodė naujo produkto susidarymą. Po koncentracijos ir išgarinimo kartu su toluenu, ištirpinta 45 ml dichlormetano ir praplaunama vienodu kiekiu vandens, vėl garinant kartu su toluenu gautas neapdorotas monohidroksiaminas. Šis neapdorotas produktas ištirpdytas dichlormetane:metanolyje (1:1, 15 ml), ir pridėta 1,5 ml acto anhidrido. Po 3 valandų nebuvo aptikta pradinių medžiagų (TLC). Koncentravimas ir chromatografija (toluolas:etilo acetatas, 1:2) davė (204 mg, 45%) (45) junginį.

35

BMR duomenys: $^{13}\text{C}(\text{CDCl}_3)$: δ 23,59 (NHCOCH_3), 50,59 (C-N), 56,89 (C-N); 66,40, 68,28, 68,56, 70,55, 72,44, 73,21,

73,40, 73,53, 74,60, 76,08, 79,75, 81,71, (C-3, 4, 5, 6; C-2', 3', 4', 5', 6'; $3 \times \text{CH}_2\text{Ph}$; CH_2O), 100,97, 101,25, 103,48 (C-1, C-1' ir CHPh), 171,67 ($\text{C}=\text{O}$).

5 (iv) 2-azidetilo 2-acetamid-3-O-(3,4,6,-tri-O-benzil-2-O-(2,3,4-tri-O-benzil- α -L-fukopiranozil)- β -D-galakto-piranozil)-4,6-O-benziliden-2-dezoksi- β -D-gliukopiranozidas (46)

10 (45) junginys (137 mg, 0,17 mmol), (14) junginys (162 mg, 0,34 mmol) ištirpinti dichlormetane (75 ml) ir pridėta molekulinų sietu (4 Å) ir mišinys maišomas 20 min. Buvo pridėtas DMTST (96 mg, 0,37 mmol) ir maišoma 1,5 valandos. Buvo pridėtas 1 ml trietilamino
15 ir maišoma dar 20 min. Nufiltravus pro Celitą, atlikus koncentravimą ir kolonėlių chromatografiją (toluolas:etilo acetatas. 1:1), gautas (46) junginys (101 mg, 49%).

BMR duomenys: ^{13}C (CDCl_3): δ 16,83, (CH_3 fukozė), 23,30
20 (NHCOCH_3), 50,66 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 57,40 (C-2); 66,55, 67,17, 67,96, 68,60, 72,31, 72,91, 72,99, 73,04, 73,10, 73,51, 74,48, 74,65, 76,05, 76,29, 76,62, 77,60, 79,43, 79,53, 83,21 (C-3,4,5,6; C-2',3',4',5',6'; C-2'',3'',4'',5''; $6 \times \text{CH}_2\text{Ph}$), 97,67 (C-1''), 100,94, 101,07, 102,13, (C-1,
25 C-1', CHPh), 170,92 ($\text{C}=\text{O}$).

(v) 2-trifluoracetamidetilo 2-acetamid-3-O-(3,4,6-tri-O-benzil-2-O-(2,3,4-tri-O-benzil- α -L-fukopiranozil)- β -D-galaktopiranozil)-4,6-O-benziliden-2-dezoksi- β -D-gliukopiranozidas (47)
30

(46) junginys (135 mg, 0,11 mmol) ištirpintas 11 ml etanolio ir pridėta 10% Pd/C (140 mg). Reakcijos mišinys hidrinamas atmosferiniame slėgyje 15 min. TLC
35 analizė (etilo acetatas:metanolis:acto rūgštis:vanduo, 12:3:3:1) parodė, kad nebėra pradinės medžiagos, išskyrus vieną nindhidrinimui teigiamą produktą. Mišinys

filtruojamas per Celitą, koncentruojamas ir ištirpinamas dichlormetane (7 ml) bei piridine (3,5 ml), prapučiamas azotu ir atšaldomas iki 0°C. Buvo pridėta trifluoracto anhidrido (31 ml, 0,22 mmol). Po vienos va-

5 landos mišinys sukonzentruojamas ir išgarinamas du kartus kartu su 2 ml tolueno. Kolonėlių chromatografija (toluenas:etilo acetatas, 1:3) davė (47) junginį (73 mg, 52%).

10 BMR duomenys: ^{13}C (CDCl_3): δ 17,06 (CH_3 fukozė), 22,66 (NHCOCH_3), 39,59 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 54,83 (C-2); 65,56, 66,77, 67,78, 68,44, 68,69, 72,80, 73,05, 73,24, 2x73,46, 74,46, 74,66, 76,38, 77,08, 77,80, 78,91, 79,96, 80,01, 82,07 (C-3,4,5,6; C-2',3',4', 5', 6'; C-2'',3'',4''5'';

15 6x CH_2Ph), 98,61 (C-1''), 101,22, 101,99 102,35, (C-1, C-1', CHPh), 171,64 (NHCOCH_3).

(vi) 2-trifluoracetamidetilo 2-acetamid-2-dezoksi-3-O-(2-O-(α -L-fukopiranozil)- β -D-galaktopiranozil)- β -D-

20 gliukopiranozidas (48)

(47) trisacharidas (73 mg, 56,2 μmol) ištirpintas absoliučiaje etanolyje (7 ml) su vandeniu (0,25 ml) ir ledine acto rūgštimi (2 μl). Tirpalas hidrinamas 10%

25 Pd/C (152 mg) prie 50 PSI kambario temperatūroje viena valandą. Kai TLC (etilo acetatas:acto rūgštis:metanolis:vanduo, 12:3:3:1; $R_f=0,14$ junginiui (48) parodė konversijos pabaigą, reakcijos mišinys perfiltruojamas per Celito sluoksni ir sukonzentruojamas. Neapdorotas,

30 kietas likutis (46 mg) buvo naudojamas tolesnėje reakcijoje be papildomo valymo.

BMR duomenys: ^{13}C (D_2O): δ 16,59 (CH_3 fukozė), 21,85 (NHCOCH_3), 39,44 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 54,56 (C-2); 60,45-76,95

35 (C3,4,5,6; C2',4',5,'6'; 2'',3'',4'',5''), 99,29, 99,92, 101,28 (C-1, C-1', C-1''), 173,48 (NHCOCH_3).

(vii) 2-akrilamidetilo 2-acetamid-2-dezoksi-3-O-2-O- α -L-fukopiranozil- β -D-galaktopiranozil- β -D-gliukopiranozidas (49)

- 5 Neapdorotas (48) junginys (46 mg) ištirpintas vandeniniame amoniake (25%, 4 ml) ir maišomas kambario temperatūroje. Reakcija užbaigta po valandos ir davė tik laisvą amino darinį. (TLC etilo acetatas:acto rūgštis:metanolis:vanduo, 5:3:3:1). Po koncentravimo ir
- 10 garinimo kartu su toluenu, gryninama Bond-Elut[®] (SCX, H⁺-forma) katijoninės dervos 0,5 g užtaisų. Pavyzdžiai ištirpinti 3 ml vandens ir pH sukoreguotas iki pH 6 vandenine acto rūgštimi. Pavyzdžiai buvo sudėti į kolonėlę ir išplauti 2 M amoniako metanolyje:vandeni
- 15 1:1 (5 ml). Frakcijos, turinčios laisvą aminą (teigiamos ninhidrinimui), buvo apjungtos, sukonzentruotos, liofilizuotos ir davė (30 mg, 0,05 mmol) neapdoroto amino.
- 20 Į neapdorotą aminą pridėta 1 ml deaeroto 0,5 M natrio borato vand. buferis (pH 8,5) ir deaeroto metanolio (3 ml). Reakcijos mišinys prapūstas azotu ir atšaldytas iki 0°C, pridėti 6,4 μ l (0,078 mmol) akriloilchlorido ir maišymas tęsėsi 10 minučių. Reakcijos mišinys
- 25 koncentruojamas kambario temperatūroje iki trečdalis savo pradinio tūrio, Išgryninus Bio-Gel[®] P-2 kolonėlėje ir liofilizavus, gautas (49) junginys (30 mg, 86% iš (47) junginio).
- 30 BMR duomenys; ¹³C (D₂O): δ 14,99 (-CH₃, fukozė), 21,99 (NHCOCH₃), 39,10 (CH₂N), 54,58 (C-2); 99,25, 99,93, 101,39 (C-1, C-1', C''-1), 127,27, 129,65 (CH₂=CH₂).

(vii) Fuc α 1-2Gal β 1-3GlcNAc β 1-O-tarpiklis 5-PAA (50)

2-akrilamidetilo 2-acetamid-2-dezoksi-3-O-2-O- α -L-fukopiranozil- β -D-galaktopiranozil- β -D-gliukopiranozido (49) kopolimerizacija su akrilamidu.

5 Į akrilamidą (10 mg, 144 μ mol) kambario temperatūroje sudėtas trisachrido (49) (18 mg, 29 μ mol) tirpalas deaeruotame vandenyje (1 ml). Prie šio lėtai maišomo tirpalo (laikomo tamsoje ir azoto atmosferoje) prie 0°C pridėti N,N,N',N'-tetrametilendiaminas (6 μ l) ir amonio persulfatas (3,5 mg). Mišinys maišomas kambario temperatūroje visą naktį. TLC (etilo acetatas; acto rūgštis:metanolis:vanduo, 5:3:3:2) parodė, kad beveik visas (49) junginys buvo sunaudotas ir kad susiformavo sukepęs pagrindinis produktas. Polimeras gryninamas gelio chromatografijos būdu Bio-Gel® P-2 kolonėlėje, išplaunant vandeniniu n.butanoliu (1%). Išplauta tuščiaame tūryje polimerinė frakcija džiovinama šaldant ir gauta 13,1 mg (50) polimero, kurio ^1H BMR analizė parodė, kad vidutiniškai 1 trisacharidas atitinka 7,6 akrilamido vienetų, ir 11,9 mg (50) polimero, kurio ^1H BMR analizė parodė, kad vidutiniškai 1 trisacharidas atitinka 10,3 akrilamido vienetų.

12 PAVYZDYS

25

Fuc α 1-2Gal β 1-3(Fuc α 1-4)GlcNAc β 1-O-tarpiklis 5-PAA (55)

(i) 2-azidetilo 2-acetamid-6-O-benzil-3-O-(3,4,6-tri-O-benzil- β -D-galaktopiranozil)-2-dezoksi- β -D-gliukopiranozidas (51)

30

Dietilo eteris, išotintas vandenilio chloridu, kambario temperatūroje pridedamas prie maišomo 2-azidetilo-2-acetamid-3-O-(3,4,6-tri-O-benzil- β -D-galaktopiranozil)-4,6-O-benziliden-2-dezoksi- β -D-gliukopiranozido (45) (420 mg, 0,52 mmol), natrio cianborhidrido (200 mg, 3,2 mmol) ir 3 Å molekulinų sietų mišinio tetra-

35

- hidrofurane (20 ml), kol mišinys buvo rūgštinis (kaip parodė popierinis indikatorius; būdas pagal M. Nilsson ir T. Norberg Carbohydr. Res. 76 183 (1988) 71-82). Mišinys maišomas 20 min kambario temperatūroje ir po to
- 5 buvo pridedamas trietilaminas (0,30 ml). Mišinys filtruojamas pro Celitą, plaunamas vandeniu, džiovinamas ir garinamas. Neapdorotas produktas gryninamas kolonėlių chromatografija (toluolas:etilo acetatas, 6:1) ir gautas grynas (51) junginys (266 mg, 0,32 mmol, 65%).
- 10 BMR duomenys: $^{13}\text{C}(\text{CDCl}_3)$: δ 23,41, (NHCOCH_3), 50,30 (CH_2N), 56,81 (C-N); 66,3-81,9 (C-3,4,5,6; C-2',3',4',5',6'; $4\times\text{CH}_2\text{Ph}$; CH_2O), 100,90, 103,21 (C-1, C-1'), 173,4 (CO).
- 15 (ii) 2-azidetilo 2-acetamid-2-dezoksi-4-O-(2,3,4-tri-O-benzil- α -L-fukopiranozil)-3-O-[3,4,6,-tri-O-benzil-2-O-(2,3,4-tri-O-benzil- α -L-fukopiranozil)- β -D-galaktopiranozil]- β -D-gliukopiranozidas (52)
- 20 (51) junginys (157 mg, 0,19 mmol) ir (14) junginys (362 mg, 0,76 mmol) buvo ištirpinti dichlormetane (100 ml) ir pridėti 3 g molekulinių sietų (MS) 4 Å, bei maišoma 20 min, po to pridėtas dimetil(metiltio)sulfonio triflatas (DMTST) (207 mg, 0,80 mmol) ir maišoma 1,5 va-
- 25 landos. Po to pridėti 2 ml trietilamino ir maišoma dar 20 min. Nufiltravus per Celitą, atlikus koncentravimą ir kolonėlių chromatografiją (toluenas:etilo acetatas, 1:1) gautas (52) junginys (142 mg, 0,086 mmol, 45%).
- 30 BMR duomenys: $^{13}\text{C}(\text{CDCl}_3)$: δ 17,01, 16,81 ($2\times\text{CH}_3$ fukozė), 23,20 (NHCOCH_3), 50,35 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 57,21 (C-2); 98,31, 99,70, 101,14, 102,30 (Cl, Cl', $2\times\text{Cl}$ -fukozė), 170,30 (C=O).
- 35 (iii) 2-trifluoracetamido 2-acetilamid-2-dezoksi-4-O-(2,3,4,-tri-O-benzil- α -L-fukopiranozil)-3-O-[3,4,6,-tri-O-benzil-2-O-(2,3,4-tri-O-benzil- α -L-fukopiranozil)- β -D-galaktopiranozil]- β -D-gliukopiranozidas (53)

(52) junginys (140 mg, 0,084 mmol) ištirpintas 11 ml etanolio ir pridėta 10% Pd/C (150 mg). Reakcijos mišinys hidrinamas atmosferiniame slėgyje 15 minučių. TLC (etilo acetatas:metanolis:acto rūgštis vanduo, 12:3:3:1) parodė, kad nebėra pradinės medžiagos, išskyrus vieną teigiamą ninhidrinui produktą. Mišinys filtruojamas per Celitą, koncentruojamas ir ištirpdomas dichlormetane (10 ml) ir piridine (3,5 ml), prapučiamas azotu ir atšaldomas iki 0°C.

Buvo pridėtas trifluoracto rūgšties anhidridas (31 µl, 0,22 mmol). Po vienos valandos mišinys koncentruojamas ir išgarinamas kartu su 2 ml tolueno du kartus. KOLONĖLIŲ chromatografija (toluolas:etilo acetatas, 1:2) davė (53) junginį (82,8 mg, 0,053 mmol, 63%).

BMR duomenys: ^{13}C (CDCl₃): δ 17,33, 16,93 (2xCH₃ fukozė), 22,30 (NHCOCH₃), 39,25 (CH₂-N), 54,48 (C-2); 99,03, 99,98, 101,63, 102,75 (C-1, C-1', 2xCl-fukozė), 171,73 (NHCOCH₃).

(iv) 2-trifluoracetamidetilo 2-acetamid-2-dezoksi-3-O-(2-O-α-L-fukopiranozil-β-D-galaktopiranozil)-4-O-α-L-fukopiranozil-β-D-gliukopiranozidas (54)

(53) tetrasacharidas (78 mg, 0,05 mmol) ištirpintas absoliučiaje etanolyje (8 ml) su vandeniu (0,25 ml) ir ledine acto rūgštimi (2 µl). Tirpalas buvo greitai maišomas su 10% Pd/C (150 mg) vandenilyje (50 PSI) kambario temperatūroje vieną valandą. Kai TLC (etilo acetatas:acto rūgštis:metanolis:vanduo, 12:3:3:1) parodė konversijos pabaigą, reakcijos mišinys nufiltruojamas pro Celito sluoksnį ir sukongcentruojamas. Neapdorotas (54) junginys (35 mg) buvo naudojamas tolesnėje reakcijoje be papildomo valymo.

BMR duomenys: ^{13}C (CDCl_3): δ 16,91, 16,53 ($2\times\text{CH}_3$ fukozė), 22,15 (NHCOCH_3), 39,14 (CH_2N), 54,20 (C-2); 99,33, 100,03, 101,73, 102,95 (C-1, C-1', $2\times\text{C}-1$ fukozė), 173,30 (NHCOCH_3), nebuvo aptiktas joks ^{13}C signalas "aromatinėje srityje".

(v) 2-akrilamidetilo 2-acetamid-2-dezoksi-3-O-(2-O-(α -L-fukopiranozil- β -D-galaktopiranozil)-4-O- α -L-fukopiranozil- β -D-gliukopiranozidas (55)

10

35 mg neapdoroto (54) junginio ištirpinta vandeniniame amoniake (25%, 4 ml) ir maišoma kambario temperatūroje. Reakcija buvo užbaigta po valandos ir davė tik laisvą amino darinį. Po TLC (etilo acetatas:acto rūgštis:metanolis:vanduo, 5:3:3;2), koncentravimo ir garinimo kartu su toluenu atliekamas gryninimas Bond-Elut[®] užtaisu (SCX, H^+ -forma) katijonine derva. Pavyzdžiai ištirpinti 3 ml vandens ir pH sukoreguotas iki pH 6 vandenine acto rūgštimi. Pavyzdžiai sudėti į kolonėlę ir išplauti 2 M amoniako metanolyje:vandeniu, 1:1 (5 ml). Frakcijos, turinčios laisvą aminą (teigiamos ninhidrinui) buvo apjungtos, sukonzentruotos, liofilizuotos ir davė neapdorotą aminą (20 mg).

25 Į neapdorotą aminą buvo pridėta 1 ml deaeroto 0,5 M natrio borato vand. buferio (pH 8,5) ir deaeroto metanolio (3 ml). Reakcijos mišinys prapūstas azotu ir atšaldytas iki 0 °C. Buvo pridėti 6,0 μl akrilochlorido ir maišymas tęsiamas 10 minučių. Reakcijos mišinys sukonzentruojamas kambario temperatūroje iki apytiksliai trečdalis savo pradinio tūrio. Išgryninus Bio-Gel[®] P2 kolonėlėje ir liofilizavus, buvo gautas grynas (55) junginys (15 mg).

35 BMR duomenys: ^{13}C (D_2O): δ 16,90, 16,45 ($2\times\text{CH}_3$, fukozė), 21,95 (NHCOCH_3), 39,51 (CH_2N), 54,31 (C-2); 99,21, 99,95,

101,56, 102,87, (C-1, C-1', 2xC-1 fukoze), 127,21, 129,57 (CH=CH₂), 173,27 (NHCOCH₃).

(vi) $\text{Fu}\alpha 1\text{-2Gal}\beta 1\text{-3(Fu}\alpha 1\text{-4)GlcNAc}\beta 1\text{-O-tarpiklis 5-PAA (56)}$

5

2-akrilamidetilo 2-acetamid-2-dezoksi-3-O-2-O- α -L-fukopiranozil- β -D-galaktopiranozil-4- α -L-fukopiranozil- β -D-gliukopiranozido (55) kopolimerizacija su akrilamidu.

- 10 Į akrilamidą (8,3 mg, 120 μmol) kambario temperatūroje sudėtas tetrasachrido (54) (15 mg, 20 μmol) tirpalas deaeruo tame vandenyje (1 ml). Prie šio lėtai maišomo tirpalo (laikomo tamsoje ir azoto atmosferoje) prie 0°C pridėti N,N,N',N'-tetrametilendiaminas (6 μl) ir po to
- 15 amonio persulfatas (3,5 mg). Mišinys maišomas kambario temperatūroje visą naktį. TLC (etilo acetatas:acto rūgštis:metanolis:vanduo, 5:3:3:2) parodė, kad visas (49) junginys buvo sunaudotas ir kad susiformavo sukepęs pagrindinis produktas. Polimeras gryninamas
- 20 gelio chromatografijos būdu Bio-Gel® P2 kolonėlėje, išplaunant su vandeniniu n.butanoliu (1%). Išplauta tuščiam tūryje polimerinė frakcija buvo džiovinama šaldant ir gauta 20 mg (56) polimero.
- 25 ¹H BMR analizė, parodė kad vidutiniškai 1 trisachridas atitinka 6 akrilamido vienetus.

13 PAVYZDYS

30 **$\text{Fu}\alpha 1\text{-2Gal}\beta 1\text{-O-tarpiklis 5-PAA (58)}$**

(i) 2-akrilamidetilo 2-O- α -L-fukopiranozil- β -D-galaktopiranozidas (57)

- 35 Į 6,4 mg (30) junginio pridėta 0,3 ml deaeruito 0,5 M natrio borato vand. buferio (pH 8,5) ir metanolio (0,9 ml). Reakcijos mišinys prapūstas azotu ir atšaldytas iki

0 °C. Buvo pridėti 2 µl akriloilchlorido ir maišymas tęsiamas 10 minučių. Reakcijos mišinys koncentruojamas kambario temperatūroje iki apytiksliai trečdaliao savo pradinio tūrio. Išgryninus Bio-Gel® P2 kolonėlėje ir
 5 liofilizavus, gautas (57) junginys (4 mg, 57%).

BMR duomenys: ¹H (D₂O): δ 1,2 (d, CH₃ fukozė), 4,52 (dd, H-1), 5,22 (m, H-1'), 5,80 (dd, CH=CH₂), 6,25 (m, CH=CH₂).

10

(ii) Fucα1-2Galβ1-O-tarpiklis 5-PAA (58)

Į tirpalą, sudarytą iš (57) junginio (4 mg, 9 µmol) ir akrilamido (3,3 mg, 47 µmol) deaeruo tame vandenyje
 15 (0,75 ml) pridėta pirma N,N,N',N'-tetrametilendiamino (2 µl) ir po to amonio persulfato (1,5 mg). Mišinys maišomas kambario temperatūroje visą naktį. (58) polimeras buvo valomas Bio-Gel® P-2 kolonėlėje (9,1 mg).

20 BMR duomenys: ¹H (D₂O) parodė, kad 1 prijungtas oligosacharidas vidutiniškai atitinka 12,3 akrilamido vienetams.

BIOLOGINIAI EKSPERIMENTAI

25

Medžiagos ir būdai

In situ Helicobacter pylori lipnumo bandymas

30 Neužkrėsti mėginiai iš normalių suaugusių žmonių skrandžio audinio (gauti iš Huddinge Sjukhus, Švedija) buvo naudojami tiriant *Helicobacter pylori* lipnumą. Visi pavyzdžiai buvo fiksuoti 4% formaline ir vėliau parafinu.

35

Pjūviai, 4 µm storio, padėti ant stiklinių plokštelių ir nudažyti Steinerio sidabravimo būdu (kad būtų galima

nustatyti skrandžio ląstelių tipus ir patikrinti, jog nėra pataloginių pakitimų audinių mėginiuose) ir/arba vėliau išbandytas lipnumas.

- 5 Buvo naudojami keturi klinikiniai *Helicobacter pylori* izoliatai, A4, A5, A7 ir A8 (gauti iš Huddinge Sjukhus). *Helicobacter pylori* buvo auginama prie 37°C ant Brucella agaro, papildyto 10% jaučio krauju ir 1% Iso Vitalex (Becton Dickinson Microbiology System, Cockeyville, MD) mikroaerofilinėse sąlygose (5% O₂, 10%CO₂, 85%N₂) ir 98% drėgmės. Praėjus 5 dienoms po užsėjimo, bakterijos iš vienos pilnai sužėlusios lėkštelės buvo atsargiai suspenduotos pipete 25 ml 0,1 M NaCl/0,1 M natrio karbonato, pH 9,0. Prie bakterijų suspensijos pridėta 250 µl šviežiai paruošto 10 mg/ml fluoresceino izotiocianato (FITC, Sigma Chemical Co.) tirpalo dimetilsulfoksido, ir buvo laikoma 1 valandą kambario temperatūroje tamsoje. Bakterijos išgautos centrifuguojant prie 3000 x g 10 minučių ir vėl suspenduotos, švelniai pipetuoiant, fosforu buferizuotame fiziologiniame tirpale (PBS) + 0,05% polioksietileno sorbito monolaurate (Tween 20) ir vėl išgautos kaip nuosėdos po centrifugavimo, aprašyto aukščiau. Plovimo procedūra buvo pakartota 3 kartus ir suspensija galiausiai pakartotinai suspenduota, pasiekiant optinį tankį 0,2. FITC-žymėjimo stiprumas visuose kamienuose buvo vienodas, kaip galima spręsti apžiūrėjus panašų skaičių organizmų fluorescensiniu mikroskopu. Vienodo 1 ml dydžio mėginiai paimti iš galutinių suspensijų ir tuojau pat panaudojami arba saugomi prie -20 °C iki panaudojimo. Nebuvo aptikti skirtumai tarp surišimo pobūdžio tarp kamienų pažymėtų ir tuoj pat panaudotų bei kamienų, kurie buvo užšaldyti ir vieną kartą atitirpdyti prieš panaudojimą.

Audinių pjūviai, uždėti ant objektinių stiklelių, buvo deparafinuoti Bio-Clear (Bio-Optica SpA) ir absoliučiu alkoholiu, 95% alkoholiu, bei po to 70% alkoholiu, praskalauti vandenių po to su PBS ir tada laikomi 45 min, blokuojančiame buferyje (1% želatinos/0,05% Tween 20, esantys PBS). FITC-žymėtų bakterijų suspensija (optinis tankis apie 0,200-0,250) buvo sumaišoma su tokiu pat junginio koncentruoto tirpalo kiekiu. Mišinys laikomas 2 valandas kambario temperatūroje tamsoje, 200 µl šio mišinio buvo uždėti ant audinių pjūvių, esančių ant objektinių stiklelių, ir buvo laikoma 1 valandą kambario temperatūroje drėkinamoje kameroje. Po to objektiniai stikleliai buvo 6 kartus plaunami su PBS prieš jų peržiūrą su fluorescentiniu mikroskopu.

Analizė

In situ lipnumo bandymai buvo atliekami nustatyti *Helicobacter pylori* lipumą prie žmogaus skrandžio audinio ir parodyti *Helicobacter pylori* slopinimą su junginiais, turinčiais galinę L-fukozę, pvz., LNF1-HSA.

Kad būtų galima nustatyti galinę L-fukozę turinčių junginių sugebėjimą inhibuoti prisirišimą, FITC-žymėtų bakterijų suspensija (optinis tankis apie 0,200-0,250) sumaišoma su koncentruotu junginio tirpalu. Mišinys buvo iš pradžių laikomas 2 valandas kambario temperatūroje tamsoje. 200 µl šio mišinio buvo uždėti ant audinio pjūvio, esančio ant objekcinio stiklelio, ir buvo laikoma 1 valandą kambario temperatūroje. Po inkubacijos, paveikti audinio pjūviai buvo 6 kartus plaunami su PBS prieš jų analizę.

Audinių pjūviai, paveikti su bandomuoju junginiu, bei nepaveikti audinių pjūviai buvo palyginti panaudojant fluorescentinę mikroskopiją ir vaizdų ananlizę (Neotech Image Grabber 24/1.1 buvo naudojamas perduoti regimąjį

mikroskopo vaizdą į kompiuterio ekraną ir Optilab 24/2.1.1 Grafted - suskaičiuoti prilipusias bakterijas.

5 Gautos reikšmės lentelėje yra vidurkiai iš prilipusių bakterijų trijose skirtingose ploteliuose kiekviename pjūvyje, lyginant paveiktus (su junginiu) ir nepaveiktus audinių pjūvius.

LENTELĖ

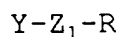
10

JUNGINYS	KONC.	SLOP. (vidurkis)
[Fuc α 1-2Gal β 1-tarpiklis 1] ₅ -HSA	2 mM	34%
[Fuc α 1-2Gal β 1-tarpiklis 4] ₈ -HSA	2 mM	35%
[Fuc α 1-2Gal β 1-tarpiklis 2] _n -PAA n=112,3 akrilamido vienetams	2 mM	45%
[Fuc α 1-2Gal β 1-tarpiklis 5] _n -PAA n=15 akrilamido vienetams	1 mM	53%
[Fuc α 1-2Gal β 1-3GlcNAc β 1-tarpiklis 2] _n -PAA n=17,6 akrilamido vienetams	2 mM	40%
[Fuc α 1-2Gal β 1-3GlcNAc β 1-Gal β 1-tarpiklis 3] ₃₅ -HSA (LNFI-SA) (Pirktas iš Iso Sep AB, Švedija)	0,2 mM	72%
[Fuc α 1-2Gal β 1-3(Fuc α 1-4)GlcNAc β 1-Gal β 1-tarpiklis 3] ₃₂ -HSA (LND1-HSA) (Pirktas iš Iso Sep AB, Švedija)	0,2 mM	71%
[Fuc α 1-2Gal β 1-3(Fuc α 1-4)GlcNAc β 1-Gal β 1-tarpiklis 3] _n -PAA n=118 akrilamido vienetų n=15 akrilamido vienetams n=16 akrilamido vienetams	0,2 mM 0,2 mM	67% 84% 93%
[GlcNAc α 1-3(Fuc α 1-2)Gal β 1-3(Fuc α 1-4)GlcNAc β 1-Gal β 1-tarpiklis 3] ₂₂ -HSA (A-hepta-HSA) (Pirktas iš Iso Sep AB, Švedija)	0,2 mM	80%

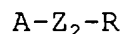
IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Junginio, aprašomo bendromis formulėmis Ia, Ib, Ic, Id, Ie arba If:

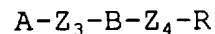
5



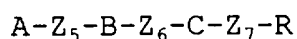
Ia



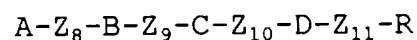
Ib



Ic

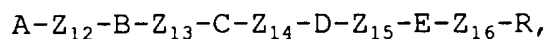


Id



Ie

10



If

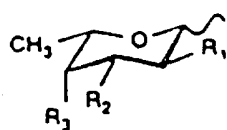
15

kuriose

$Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8, Z_9, Z_{10}, Z_{11}, Z_{12}, Z_{13}, Z_{14}, Z_{15}$ ir Z_{16} nepriklausomai yra O, S, CH_2 arba NR_{25} , kur R_{25} yra vandenilis, C_{1-24} -alkilas, C_{2-24} -alkenilas, C_{1-24} -alkilkarbonilas arba benzoilas, kuris pasirinktinai gali turėti hidroksilo, aminogrupės, C_{1-4} -alkilo, C_{1-4} -alkoksilo, nitro, halogeno, fenoksi arba mono- ar dihalogen- C_{1-4} -alkilo pakaitą;

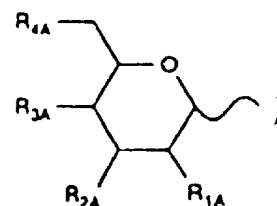
20

Y yra



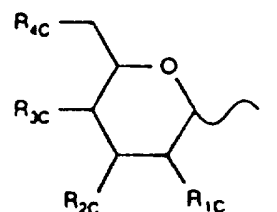
;

A yra



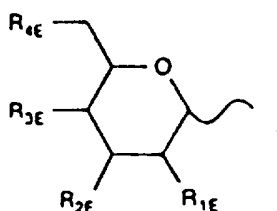
;

C yra

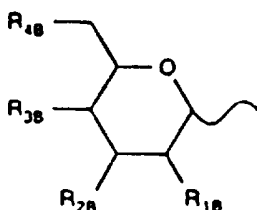


;

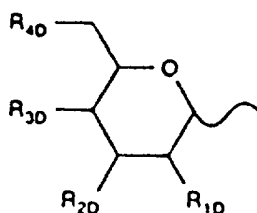
E yra



B yra



D yra



kuriose

Y, A, B, C, D ir E formulėse vingiuota linija pažymėtas ryšys, kuris yra arba α - arba β - konfigūracijoje;

5

R_1 , R_2 ir R_3 kiekvienas nepriklausomai yra H, halogeno, azido, guanidinilo, šakota ar nešakota C_{1-24} -alkilo, C_{2-24} -alkenilo, C_{2-24} -alkinilo, C_{3-8} -cikloalkilo, C_{3-8} -cikloalkil- C_{1-24} -alkilo arba C_{1-12} -alkoksi- C_{1-12} -alkilo grupė, kuri pasirinktinai gali turėti hidroksilo, amino, halogeno ar oksogrupės pakaitą; arilas arba aril- C_{1-4} -alkilas, kuris pasirinktinai gali turėti arilo grupėje hidroksilo, amino, C_{1-4} -alkilo, C_{1-4} -alkoksilo, nitro, halogeno, fenoksi arba mono- ar dihalogen- C_{1-4} -alkilo pakaitą; tri(C_{1-4} -alkil)sililetilas; oksogrupė; $=SR_4R_5$ grupė, kur

10

15

R_4 ir R_5 nepriklausomai yra H arba C_{1-4} -alkilas; arba XR_{10} grupė, kur

20

X yra O, S, NR_{20} arba $=N-$ ir

R_{10} yra H, šakota ar nešakota C_{1-24} -alkilo, C_{2-24} -alkenilo, C_{2-24} -alkinilo, C_{3-8} -cikloalkilo, C_{3-8} -cikloalkil- C_{1-24} -alkilo arba C_{1-12} -alkoksi- C_{1-12} -alkilo grupė, kuri pasirinktinai gali turėti hidroksilo, amino, halogeno ar oksogrupės pakaitą; arilas, aril- C_{1-4} -alkilas arba heterociklil- C_{1-4} -alkilas, kuris pasirinktinai gali turėti arilo arba heterociklilo grupėje hidroksilo, amino, C_{1-4} -alkilo, C_{1-4} -alkoksilo, nitro, halogeno, fenoksi arba mono- ar dihalogen- C_{1-4} -alkilo pakaitą; tri(C_{1-4} alkil)sililetilas; tri(C_{1-4} -alkil)sililas; tri(C_{1-4} -alkil)sililetoksimetilas; natūraliai egzistuojančių aminorūgščių acilo liekanos; C_{1-24} -alkilkarbonilas; C_{2-24} -alkenilkarbonilas; C_{3-8} -cikloalkil- C_{1-24} -alkilkarbonilas; arilkarbonilas; arba terpenilas; ir

25

30

35

R_{20} yra H, C_{1-24} -alkilas, C_{2-24} -alkenilas, C_{1-24} -alkilkarbonilas arba pasirinktinai benzolo žiede turintis hidroksilo, amino, C_{1-4} -alkilo, C_{1-4} -alkoksilo, nitrogrupės, halogeno, fenoksi arba mono- ar dihalogen- C_{1-4} -alkilo pakaitą benzoilas ar ftaloilas;

R_{1A} , R_{2A} , R_{3A} , R_{4A} , R_{1B} , R_{2B} , R_{3B} , R_{4B} , R_{1C} , R_{2C} , R_{3C} , R_{4C} , R_{1D} , R_{2D} , R_{3D} , R_{4D} , R_{1E} , R_{2E} , R_{3E} ir R_{4E} kiekvienas nepriklausomai yra kaip apibrėžti aukščiau R_1 , R_2 ir R_3 arba yra grupė, turinti VII formulę

YZ_1

VII,

kur Y ir Z_1 yra apibrėžti aukščiau;

15

su sąlyga, kad vienas iš R_{1B} , R_{2B} , R_{3B} arba R_{4B} yra Z_3 , Z_5 , Z_8 , arba Z_{12} , kad vienas iš R_{1C} , R_{2C} arba R_{4C} yra Z_6 , Z_9 arba Z_{13} , kad vienas iš R_{1D} , R_{2D} , R_{3D} arba R_{4D} yra Z_{10} arba Z_{14} , kad vienas iš R_{1E} , R_{2E} , R_{3E} arba R_{4E} yra Z_{15} , kad bent vienas ir ne daugiau kaip penki iš R_{1A} , R_{2A} , R_{3A} , R_{4A} , R_{1B} , R_{2B} , R_{3B} , R_{4B} , R_{1C} , R_{2C} , R_{3C} , R_{4C} , R_{1D} , R_{2D} , R_{3D} , R_{4D} , R_{1E} , R_{2E} , R_{3E} ir R_{4E} yra grupė, turinti VII formulę, ir kad A grupės R_{1A} , R_{2A} , R_{3A} ir $R_{4A}CH_2$ pakaitų konfigūracijos, B grupės R_{1B} , R_{2B} , R_{3B} ir $R_{4B}CH_2$ pakaitų konfigūracijos, C grupės R_{1C} , R_{2C} , R_{3C} ir $R_{4C}CH_2$ pakaitų konfigūracijos, D grupės R_{1D} , R_{2D} , R_{3D} ir $R_{4D}CH_2$ pakaitų konfigūracijos, E grupės R_{1E} , R_{2E} , R_{3E} ir $R_{4E}CH_2$ pakaitų konfigūracijos nepriklausomai yra D-gliukozės, L-gliukozės, D-galaktozės, L-galaktozės, D-manozės, L-manozės, D-tolozės, L-tolozės, D-alozės, L-alozės, D-altrozės, L-altrozės, D-gulozės, L-gulozės, D-idozės ir L-idozės konfigūracijos;

30

R yra vandenilis, šakota ar nešakota C_{1-24} -alkilo, C_{2-24} -alkenilo, C_{2-24} -alkinilo, C_{3-8} -cikloalkilo, C_{3-8} -cikloalkil- C_{1-24} -alkilo, C_{1-12} -alkoksi- C_{1-12} -alkilo, C_{1-24} -alkilkarbonilo, C_{2-24} -alkenilkarbonilo arba C_{3-8} -cikloalkil- C_{1-24} -

35

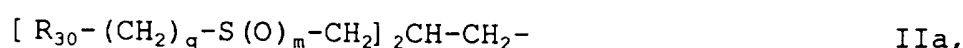
alkilkarbonilo grupė, kuri pasirinktinai gali turėti hidroksilo, amino, halogeno ar oksogrupės pakaitą; arilo arba aril- C_{1-4} -alkilo, arilkarbonilo ar aril- C_{1-4} -alkilkarbonilo grupė, kuri pasirinktinai arilo grupėje gali turėti hidroksilo, amino, C_{1-4} -alkilo, C_{1-4} -alkoksilo, nitro, halogeno, fenoksi arba mono- ar dihalogen- C_{1-4} -alkilo pakaitą; terpenilas; tri(C_{1-4} -alkil)sililetilas; heterociklilas; heterociklil- C_{1-4} -alkilas; arba heterociklil- C_{1-4} -alkilkarbonilas;

10

grupė, turinti formulę II arba IIa



15



kur R_{30} yra H, karboksilas, C_{1-4} -alkoksikarbonilas, hidroksilas, aminogrupė arba MA matrica, q yra sveikas skaičius nuo 1 iki 24 ir m yra 0 arba 2; arba grupė, turinti formulę III arba IIIa

20



25



kur m apibrėžtas aukščiau, o kiekvienas Phe yra fenilas, kuris pasirinktinai gali turėti hidroksilo, amino, C_{1-4} -alkilo, C_{1-4} -alkoksilo, nitro, halogeno, fenoksi arba mono- ar dihalogen- C_{1-4} -alkilo pakaitą; arba fenil- C_{1-4} -alkilas, kuris pasirinktinai fenilo grupėje gali turėti vieną hidroksilo, amino, C_{1-4} -alkilo, C_{1-4} -alkoksilo, nitro, halogeno, fenoksi arba mono- ar dihalogen- C_{1-4} -alkilo pakaitą;

30

35

grupė, turinti formulę IV



kur R_{40} ir R_{50} nepriklausomai yra halogenas; arba

$Q-(\text{tiltelis})_r$ -grupė, kur r yra sveikas skaičius 0 arba 1, o Q yra MA matrica arba $-\text{COO}-\text{MA}$ grupė;

5

panaudojimas farmacinės kompozicijos, skirtos gydyti ar naudoti profilaktiškai prieš žmonių ligas, sukeltas žmogaus skrandžio gleivinės užkrėtimo su *Helicobacter pylori*, gamyboje.

10

2. Panaudojimas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad $Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8, Z_9, Z_{10}, Z_{11}, Z_{12}, Z_{13}, Z_{14}, Z_{15}$ ir Z_{16} yra O.

15

3. Panaudojimas pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame daugiausia keturi, geriau daugiausia trys, ypač vienas arba du iš $R_{1A}, R_{2A}, R_{3A}, R_{4A}, R_{1B}, R_{2B}, R_{3B}, R_{4B}, R_{1C}, R_{2C}, R_{3C}, R_{4C}, R_{1D}, R_{2D}, R_{3D}, R_{4D}, R_{1E}, R_{2E}, R_{3E}$ arba R_{4E} yra grupė pagal formulę VII.

20

4. Panaudojimas pagal bet kurią iš 1-3 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R_{1A} yra VII grupė α -konfigūracijoje.

25

5. Panaudojimas pagal bet kurią iš 1-3 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad A dalies R_{1A}, R_{2A}, R_{3A} ir $R_{4A}\text{CH}_2$ turi D-galaktozės konfigūraciją, esant A β -konfigūracijoje.

30

6. Panaudojimas pagal bet kurią iš 1-3 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R_{1A} yra VII grupė α -konfigūracijoje ir A dalies R_{1A}, R_{2A}, R_{3A} ir $R_{4A}\text{CH}_2$ turi D-galaktozės konfigūraciją, esant A β -konfigūracijoje.

35

7. Panaudojimas pagal bet kurią iš 1-3 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R_{2B} yra Z_3, Z_5, Z_8 arba Z_{12}

ir B dalies R_{1B} , R_{2B} , R_{3B} ir $R_{4B}CH_2$ turi D-gliukozės konfigūraciją, esant B β - konfigūracijoje.

5 8. Panaudojimas pagal bet kurią iš 1-3 punktų, b e s i - s k i r i a n t i s tuo, kad R_{1B} yra acetamido grupė.

10 9. Panaudojimas pagal bet kurią iš 1-3 punktų, b e s i - k i r i a n t i s tuo, kad R_{1A} yra VII grupė α - konfigūracijoje; A dalies R_{1A} , R_{2A} , R_{3A} ir $R_{4A}CH_2$ turi D-galaktozės konfigūraciją, esant A β - konfigūracijoje; R_{2B} yra Z_3 , Z_5 , Z_8 arba Z_{12} ; ir B dalies R_{1B} , R_{2B} , R_{3B} ir $R_{4B}CH_2$ turi D-gliukozės konfigūraciją, esant B β - konfigūracijoje, bei R_{1B} yra acetamido grupė.

15 10. Panaudojimas pagal bet kurią iš 1-9 punktų, b e - s i s k i r i a n t i s tuo, kad R_{3B} yra grupė pagal VII formulę, α - konfigūracijoje.

20 11. Panaudojimas pagal bet kurią iš 1-10 punktų, b e - s i s k i r i a n t i s tuo, kad A dalies R_{1A} , R_{2A} , R_{3A} ir $R_{4A}CH_2$ bei B dalies R_{1B} , R_{2B} , R_{3B} ir $R_{4B}CH_2$ turi D-galaktozės konfigūraciją ir C dalies R_{1C} , R_{2C} , R_{3C} ir $R_{4C}CH_2$ turi D-gliukozės konfigūraciją, esant A α - konfigūracijoje bei esant B ir C β - konfigūracijoje, 25 ir kuriame R_{1B} bei R_{3C} yra grupės, atitinkančios VII formulę α - konfigūracijoje, kuriame R_{1A} bei R_{1C} yra acetamido grupės, ir kuriame R_{2B} yra Z_5 , Z_8 arba Z_{12} , o R_{3B} yra Z_3 , Z_4 arba Z_{13} .

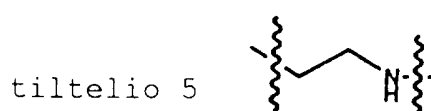
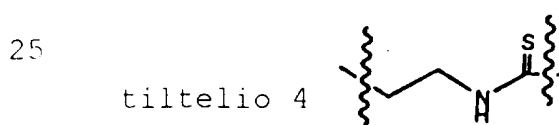
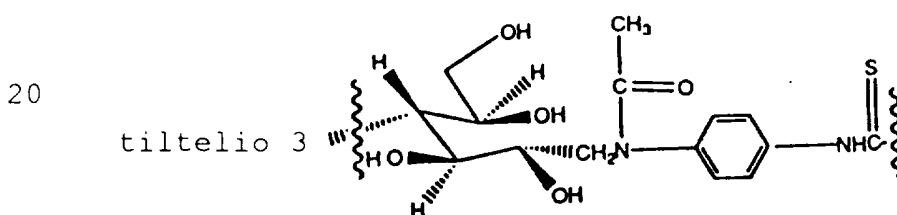
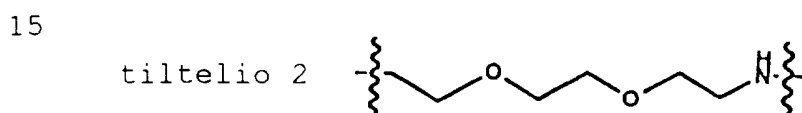
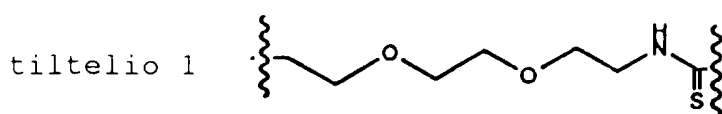
30 12. Panaudojimas pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n - t i s tuo, kad A yra Fuc α 1-2Gal β .

35 13. Panaudojimas pagal 9 punktą, b e s i s k i r i a n - t i s tuo, kad A-Z₃-B yra Fuc α 1-2Gal β 1-3GlcNAc β arba Fuc α 1-2Gal β 1-3(Fuc α 1-4)GlcNAc β .

14. Panaudojimas pagal 9 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad $A-Z_5-B-Z_6-C$ yra $Fuc\alpha 1-2Gal\beta 1-3GlcNAc\alpha 1-3Gal\beta$ arba $Fuc\alpha 1-2Gal\beta 1-3(Fuc\alpha 1-4)GlcNAc\beta 1-3Gal\beta$.
- 5 15. Panaudojimas pagal 9 arba 11 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad $A-Z_8-B-Z_9-C-Z_{10}-D$ yra $GalNAc\alpha 1-3(Fuc\alpha 1-2)Gal\beta 1-3(Fuc\alpha 1-4)GlcNAc\beta 1-3Gal\beta$ arba $Fuc\alpha 1-2Gal\beta 1-3(Fuc\alpha 1-4)GlcNAc\beta 1-3Gal\beta 1-4Glc\beta$.
- 10 16. Panaudojimas pagal 11 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad $A-Z_{12}-B-Z_{13}-C-Z_{14}-D-Z_{15}-E$ yra $GalNAc\alpha 1-3(Fuc\alpha 1-2)Gal\beta 1-3(Fuc\alpha 1-4)GlcNAc\beta 1-3Gal\beta 1-4Glc\beta$.
- 15 17. Panaudojimas pagal bet kurią iš 1-16 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R yra grupė $Q-(tiltelis)_r-$, kur r yra sveikas skaičius 0 arba 1, o Q yra matrica (MA).
- 20 18. Panaudojimas pagal bet kurią iš 1-17 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad tiltelis apibrėžiamas kaip $(W)_v-S'-P'$, kur S' yra C_{1-24} -alkilo, C_{2-24} -alkenilo, C_{1-24} -alkilarilo, aril C_{1-24} alkilo, aril C_{1-24} alkilarilo, C_{1-24} alkilaril C_{1-24} alkilo grupė, šios grupės gali būti pertrauktos karbonilo, tiokarbonilo, oksikarbonilo, karboniloksi, karbonilamino, aminokarbonilo, azo, okso arba tio grupėmis; arilo grupė, ariloksi, C_{1-24} -alkoksilo, polietilenglikolio grupė, steroidinė grupė, sfingoidinė grupė; visos grupės gali turėti karboksilo, C_{1-4} alkilkarbonilo, amido, hidroksilo, alkoksi, ariloksi, fenoksi pakaitą;
- 30 P' yra $NH-C(S)$, $NH-C(O)$, $C(O)$, NH , $C(S)$, $C(O)O$, $(O)CO$, SO , SO_2 , SO_3 , SO_4 , PO_3 , PO_4 ;
- 35 W yra $NH-C(S)$, $NH-C(O)$, $C(O)$, $C(S)$, $C(O)O$, $(O)CO$, SO , SO_2 , SO_3 , SO_4 , PO_2 , PO_3 , PO_4 , su sąlyga, kad kai Z_1 , Z_2 , Z_4 , Z_7 , Z_{11} arba Z_{16} yra CH_2 , tai W negali būti PO_2 , su

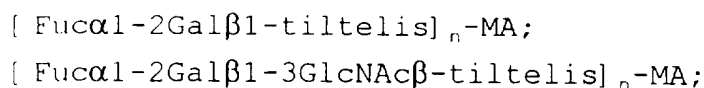
5 sąlyga, kad kai $Z_1, Z_2, Z_4, Z_7, Z_{11}$ arba Z_{16} yra O ar S, tai W negali būti $(O)CO, SO_4$ ar PO_4 , ir su sąlyga, kad kai $Z_1, Z_2, Z_4, Z_7, Z_{11}$ arba Z_{16} yra NH, tai W negali būti $NH-C(S), NH-C(O), (O)CO, SO_4$ ar PO_4 , ir v yra sveikas skaičius 0 arba 1.

10 19. Panaudojimas, pagal bet kurią vieną iš 18 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad tiltelis pasirinktas iš



30 20. Panaudojimas pagal bet kurią iš 1-17 punktų, b e - s i s k i r i a n t i s tuo, kad matrica (MA) yra žmogaus serumo albuminas (HSA), jaučio serumo albuminas (BSA) arba poliakrilaminas (PAA).

35 21. Panaudojimas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad junginys yra pasirinktas iš



[Fuc α 1-2Gal β 1-3 (Fuc α 1-4)GlcNAc β -tiltelis] $_n$ -MA;
 [Fuc α 1-2Gal β 1-3GlcNAc β 1-3Gal β 1-tiltelis] $_n$ -MA;
 [Fuc α 1-2Gal β 1-3 (Fuc α 1-4)GlcNAc β -3Gal β 1-tiltelis] $_n$ -MA;
 [GalNAc α 1-3 (Fuc α 1-2)Gal β 1-3 (Fuc α 1-4)GlcNAc β 1-3Gal β 1-
 5 tiltelis] $_n$ -MA;
 [Fuc α 1-2Gal β 1-3 (Fuc α 1-4)GlcNAc β 1-3Gal β 1-4Glc β 1-NH] $_n$ -MA;
 [GalNAc α 1-3 (Fuc α 1-2)Gal β 1-3 (Fuc α 1-4)GlcNAc β 1-3Gal β 1-
 4Glc β 1-[tiltelis] $_n$ -MA;

10 kur tiltelis yra išrinktas iš grupės, apibrėžtos 19
 punkte, n yra sveikas skaičius 1-40, kai MA yra HSA ar
 BSA, bei n yra sveikas skaičius 10-10000, kai MA yra PAA.

22. Panaudojimas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n -
 15 t i s tuo, kad junginys yra pasirinktas iš

[Fuc α 1-2Gal β 1-tiltelis 1] $_n$ -HSA;
 [Fuc α 1-2Gal β 1-tiltelis 2] $_n$ -PAA;
 [Fuc α 1-2Gal β 1-tiltelis 4] $_n$ -HSA;
 20 [Fuc α 1-2Gal β 1-tiltelis 5] $_n$ -PAA;
 [Fuc α 1-2Gal β 1-3GlcNAc β -tiltelis 5] $_n$ -PAA;
 [Fuc α 1-2Gal β 1-3 (Fuc α 1-4)GlcNAc β -tiltelis 5] $_n$ -PAA;
 [Fuc α 1-2Gal β 1-3GlcNAc β 1-3Gal β 1-tiltelis 3] $_n$ -HSA;
 [Fuc α 1-2Gal β 1-3 (Fuc α 1-4)GlcNAc β -3Gal β 1-tiltelis 3] $_n$ -HSA;
 25 [Fuc α 1-2Gal β 1-3 (Fuc α 1-4)GlcNAc β 1-3Gal β 1-4Glc 1-NH] $_n$ -PAA;
 [GalNAc α 1-3 (Fuc α 1-2)Gal β 1-3 (Fuc α 1-4)GlcNAc β 1-3Gal β 1-
 tiltelis 3] $_n$ -HSA;

kur tiltelis 1, tiltelis 2, tiltelis 3, tiltelis 4 ir
 30 tiltelis 5 yra apibrėžti 19 punkte, n yra sveikas skai-
 čius 1-40, kai MA yra HSA, bei n yra sveikas skaičius
 10-10000, kai MA yra PAA.

23. Panaudojimas, pagal bet kuri iš 1-22 punktų, b e -
 35 s i k i r i a n t i s tuo, kad junginys pagal formules
 Ia, Ib, Ic, Id, Ie arba If yra pritaikytas įvesti kartu
 su preparatu, paprastai vartojamu terapiškai gydant

gastritus arba opaliges, ypač su preparatais, turinčiais omeprazolio, cimetidino, ranitidino, lansoprazolio, pantoprazolio, sukralfato, famotidino, nizatidino, magnio hidroksido, aliuminio hidroksido, kalcio karbonato, simetikono arba magaldrato.

24. Panaudojimas, pagal bet kuri iš 1-23 punktų, b e - s i s k i r i a n t i s tuo, kad junginys pagal formules Ia, Ib, Ic, Id, Ie arba If yra pritaikytas įvesti kartu su preparatu, vartojamu gydymo kursuose su antimikrobiniais vaistais, ypač su preparatais, turinčiais:

β laktaminių antibiotikų, kaip antai: amoksicilino, ampicilino, cefalotino, cefakloro ar cefiksimo; arba

makrolidų, kaip antai, eritromicino ar klaritromicino; arba tetraciklinų, kaip antai, tetraciklino ar doksi- ciklino; arba aminoglikozidų, kaip antai, gentamicino, kanamicino ar amikacino; arba chinolonų, kaip antai: norfloksacino, ciprofloksacino ar enoksacino; arba kitų medžiagų, kaip antai: metronidazolio, nitrofurantoino ar chloramfenikolio;

arba preparatų, turinčių bismuto druskų, tokių kaip bismuto subcitrato, bismuto subsalicilato, bismuto sub- karbonato, bismuto subnitrato ar bismuto subgalato.

25. Junginys formulės Ia, Ib, Ic, Id, Ie ir If, kaip apibrėžta punktuose 1-22, skirtas gydyti ar vartoti profilaktiškai prieš žmonių ligas, sukeltas žmogaus skrandžio gleivinės užkrėtimo *Helicobacter pylori*.

26. Junginys formulės Ia, Ib, Ic, Id, Ie ir If, kaip apibrėžta punktuose 1-22 junginyje su bent vienu antio- piniu ar antigastritiniu medikamentu, arba su bent viena antimikrobine medžiaga arba jų mišiniu, skirtas gydyti ar vartoti profilaktiškai prieš žmonių ligas,

sukeltas žmogaus skrandžio gleivinės užkrėtimo *Helicobacter pylori*.

27. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i
5 tuo, kad turi junginį, pagal formules Ia, Ib, Ic, Id, Ie arba If kaip apibrėžta 1-22 punktuose, arba tokių junginių mišinį, kartu su bent vienu antiopiniu ar antigastritiniu medikamentu arba su bent viena antimikrobine medžiaga arba jų mišiniu ir su farmaciškai
10 priimtinu nešikliu.

28. Farmacinė kompozicija pagal 27 punktą, b e s i -
s k i r i a n t i tuo, kad antiopinis ar
antigastritinis medikamentas pasirinktas iš skrandžio
15 sekreciją slopinančių junginių ir antacidų.

29. Farmacinė kompozicija pagal 28 punktą, b e s i -
s k i r i a n t i tuo, kad skrandžio sekreciją
slopinantis junginys pasirinktas iš cimetidino, rani-
20 tidino, famotidino, nizatidino, omeprazolio, lansoprazolio, pantoprazolio ir sukralfato.

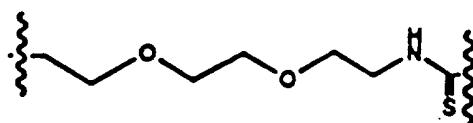
30. Farmacinė kompozicija pagal 28 punktą, b e s i -
s k i r i a n t i tuo, kad antacidai pasirinktas iš
25 $\text{Al}(\text{OH})_3$, $\text{Mg}(\text{OH})_2$, CaCO_3 , Na_2CO_3 , NaHCO_3 , aliuminio magnio hidroksido arba jo hidrato, simetikono.

31. Farmacinė kompozicija pagal 27 punktą, b e s i -
s k i r i a n t i tuo, kad

30 antimikrobine medžiaga pasirinkta iš laktaminių antibiotikų, kaip antai: amoksisilino, ampicilino, cefalotino, cefakloro ar cefiksimo; makrolidų, kaip antai: eritromicino ar klaritromicino; tetraciklinų, kaip
35 antai: tetraciklino ar doksiciklino; aminoglikozidų, kaip antai: gentamicino, kanamicino ar amikacino; chinolonų, kaip antai: norfloksacino, ciprofloksacino ar

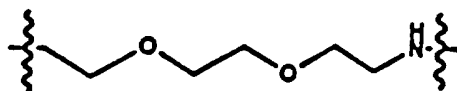
5 enoksacino; bismuto druskų, tokių kaip bismuto subci-
trato, bismuto subsalicilato, bismuto subkarbonato,
bismuto subnitrato ar bismuto subgalato; heterociklinių
antibiotikų, kaip antai: metronidozolio, nitrofu-
rantoino, ir benzolo darinių, kaip chloramfenikolio.

32. Naujas junginys $[\text{Fuc}\alpha 1\text{-}2\text{Gal}\beta 1\text{-tiltelis } 1]_n\text{-HSA}$,
kuriame tiltelis 1 yra



10 o n yra sveikas skaičius 1-40.

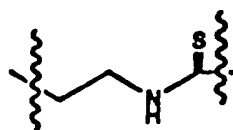
33. Naujas junginys $[\text{Fuc}\alpha 1\text{-}2\text{Gal}\beta 1\text{-tiltelis } 2]_n\text{-PAA}$,
kuriame tiltelis 2 yra



15

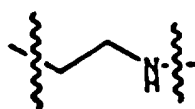
o n yra sveikas skaičius 10-10000.

20 34. Naujas junginys $[\text{Fuc}\alpha 1\text{-}2\text{Gal}\beta 1\text{-tiltelis } 4]_n\text{-HSA}$,
kuriame tiltelis 4 yra



25 o n yra sveikasis skaičius 1-40.

35. Naujas junginys $[\text{Fuc}\alpha 1\text{-}2\text{Gal}\beta 1\text{-tiltelis } 5]_n\text{-PAA}$,
kuriame tiltelis 5 yra



30

o n yra sveikasis skaičius 10-10000.

36. Naujas junginys [Fuca1-2Galβ1-3GlcNAcβ1-tiltelis 5]_n-PAA, kuriame tiltelis 5 ir n yra tokie, kaip apibrėžta 35 punkte.

5 37. Naujas junginys [Fuca1-2Galβ1-3(Fuca1-4)GlcNAcβ1-tiltelis 5]_n-PAA, kuriame tiltelis 5 ir n yra tokie, kaip apibrėžta 35 punkte.

10 38. Nauji junginiai pagal bet kuri iš 32-37 punktų, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad tas junginys skirtas vartoti gydant gastritą ar opaligę kartu su įprastu preparatu turinčiu omeprazolo, cimetidino, ranitidino, lansoprazolo, pantoprazolo, sukralfato, famotidino, nizatidino, magnio hidroksato, aliuminio hidroksato, kalcio karbonato, simetikono arba magaldrato.

20 39. Nauji junginiai pagal bet kuri iš 32-37 punktų, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad tas junginys yra pritaikytas vartoti derinyje su preparatu, vartojamu gydymo kurse su antimikrobinio agentu, ypač su preparatais, turinčiais:

25 β -laktaminių antibiotikų, kaip antai: amoksicilino, ampicilino, cefalotino, cefakloro ar cefiksimo; arba

30 makrolidų, kaip antai: eritromicino ar klaritromicino; arba tetraciklinus, kaip antai tetracikliną ar doksicikliną; arba aminoglikozidus, kaip antai, gentamiciną, kanamiciną ar amikaciną; arba chinolinas, kaip antai norfloksaciną, ciprofloksaciną ar enoksaciną; arba kitų medžiagų, kaip antai metronidazolą, nitrofurantoiną ar chloramfenikolą; arba su preparatais, turinčiais bismuto druskų, kaip antai, bismuto subcitrato, bismuto subsalicilato, bismuto subkarbonato, bismuto subnitrato ar bismuto subgalato.

40. Nauji junginiai pagal bet kuri iš 32-37 punktų, skirti vartoti terapijoje.
- 5 41. Naujų junginių pagal bet kuri iš 32-37 punktų gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad panaudojami žinomi šioje srityje būdai.
- 10 42. Naujų junginių, turinčių Ia, Ib, Ic, Id, Ie ir If formules pagal 1 punktą, gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad
- 15 i) paverčia monosacharidą į glikozidą su aglikonine R_a grupe, kad susidarytų R_a -glikozido darinys, taip, kad tą R_a -glikozidą būtų galima transformuoti į glikozilo donorą, aktyvuojant anomerinį centrą,
- ii) po to įveda naujas funkcinės grupes R_b ,
- 20 iii) kondensuoja R_b -pakeistus R_a -glikozidus, jei reikia kelių glikozidinių jungčių, ši iii) stadija pakartojama,
- 25 iv) po to įveda pakaitą R_c , apibrėžtą kaip $(Z_1-Z_{16})-R$, redukuojančiame gale, ir, jei būtina, pašalina blokuojančias grupes.