



(12) **BREVET DE INVENȚIE**

Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată
în termen de 6 luni de la data publicării

- | | |
|--|--|
| (21) Nr. cerere: 94-00351 | (61) Perfecționare la brevet:
Nr. |
| (22) Data de depozit: 02.09.1992 | (62) Divizată din cererea:
Nr. |
| (30) Prioritate: 09.09.1991 US 756,946;
05.08.1992 US 921,851; | (86) Cerere internațională PCT:
Nr. US 92 / 07508 02.09.1992 |
| (41) Data publicării cererii:
BOPI nr. | (87) Publicare internațională:
Nr. WO 93/05058 18.03.1994 |
| (42) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului:
30.03.1999 BOPI nr. 3/1999 | (56) Documente din stadiul tehnicii:
US 4894366; 0428365 |
| (45) Data eliberării și publicării brevetului:
BOPI nr. | |

- | | |
|-------------------|--|
| (71) Solicitant: | MERCK & CO., INC., RAHWAY, US; |
| (73) Titular: | MERCK & CO., INC., RAHWAY, US; |
| (72) Inventatori: | SINCLAIR PETER J., HIGHLAND PARK, US; WONG FREDERICK, GLEN RIDGE, US;
GOULET JOUNG, WESTFIELD, US; GOULET MARK, WESTFIELD, US; PARSONS
WILLIAMS H., RAHWAY, US; WYVRATT MATTHEW J., MOUNTAINSIDE, US; |
| (74) Mandatar: | ROMINVENT S.A. (AGENȚIE PENTRU BREVETE, DESENE, MĂRCI ȘI TRANSFER
TEHNOLOGIE) BUCUREȘTI |

(54) **DERIVAȚI DE O-HETEROARIL, O-ALCHILHETEROARIL,
O-ALCHENILHETEROARIL ȘI O-ALCHINILHETEROARIL MACROLIDE,
PROCEDEU PENTRU PREPARAREA ACESTORA, COMPOZIȚIE
FARMACEUTICĂ CONȚINÂND ACEȘTI DERIVAȚI ȘI METODĂ DE
TRATAMENT**

(57) **Rezumat:** Invenția se referă la derivați de O-heteroaril, O-alchilheteroaril, O-alchenilheteroaril și O-alchinilheteroaril macrolide, procedeu pentru prepararea acestora, compoziție farmaceutică conținând acești derivați și metodă de tratament, preparate din precursori adecvați, prin alchilare și/sau

arilare la C-3", și/sau C-4" al inelului ciclohexil. Aceste macrolide imunosupresante sunt utilizabile într-o gazdă mamifer, pentru tratamentul bolilor autoimune, al bolilor infecțioase, pentru prevenirea respingerii transplanturilor de organe străine și/sau bolilor și maladiilor legate de aceasta.

Revendicări: 12

RO 114331 B1



Invenția de față se referă la derivați de O-heteroaril, O-alchilheteroaril, O-alchenilheteroaril și O-alchinilheteroaril macrolide, la un procedeu pentru prepararea acestora, la o compoziție farmaceutică pe bază de acești derivați și la o metodă de tratament.

Derivații de O-heteroaril, O-alchilheteroaril, O-alchenil-heteroaril și O-alchinilheteroaril macrolide sunt utilizați la o gazdă mamiferă, pentru tratamentul bolilor autoimune (cum ar fi diabetul melitus juvenil, scleroze multiple și artrita reumatoidă), imunodepresiile, bolile infecțioase și/sau prevenirii respingerii unor transplanturi de organe străine (de exemplu, măduvă osoasă și transplanturi de inimă și xeno-transplanturi) și sunt, de asemenea, utilizate în tratamentul topic al bolilor inflamatorii și hiperproliferative ale pielii și manifestărilor cutanate ale bolilor mediate imunologic (cum ar fi: psoriasis, dermatită atopică, dermatită de contact și alte dermatite eczematoase, dermatită seboreică, *Lichen planus*, *Pemphigus*, boala Pemphigoid la bovine, *Epidermolysis bullosa*, *urticaris*, angiodeme, vaaculitide, eriteme, ecsinofilias cutanat, Lupus eritematos, Alopecia areata), alopecia la masculi, alopecia senilis, bolilor obstructive reversibile ale căilor respiratorii, astm în special, alopecia, inflamațiilor mucoasei și vaselor sanguine, infecției cu citomegalovirus, rezistenței multimedicaționale, purpura trombocitopenică idiopatică, sindromul Bechet, conjunctivite, boala lui Crohn, ulcerul lui Mooren, uveitis, inflamații severe intraoculare și/sau boli hepatice asociate cu ischemia. În plus, unii din compușii acestei invenții pot avea proprietăți antagonice și astfel își găsesc utilitate în activitatea imunosupresivă, la tratarea acestora și/sau în diminuarea toxicității altor agenți imunosupresivi.

Brevetul **US 4894366**, **EP 0184162** și descrierea **PBJ 63-17884** și publicațiile *J. Am. Chem. Soc.*, 1987 109, 5031 și *J. Antibiotica* 1987, 40, 1249, descriu compușii 17-alil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-hidroxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo-/22.3.1.O^{4,9}/octacos-18-enă-2,3,10,16-tetraona (FR 900506) (FK 506; L 679934), 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-hidroxi-3"-metoxi-ciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo-/22.3.1.O^{4,9}/octacos-18-enă-2,3,10,16-tetraona (FR 900520) și compușii înrudiți cu aceștia care sunt materiile prime pentru prepararea compușilor conform invenției. Prepararea sintetică a materiilor prime menționate mai sus (FR-900506) a fost de curând descrisă în *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111 1157. EP, A, No. 0356399) descrie stereoizomerii compușilor din brevet **FR 900506** și a derivaților acestora în poziția 17. **EPO 0323042** și cererea *PCT nr. WO 89/05304*) descriu derivați diverși ai compușilor FR 900506, FR-900520, precum și a compușilor înrudiți. **EPO 0437680** descrie derivați de clor, brom, iod și azido ai compușilor **FR 900506**, FR900520 și a compușilor înrudiți. **EPO 0437680** descrie numeroși amino derivați ai compușilor **FR 900506**, **FR 900520** și a compușilor înrudiți cu aceștia. Cererea de brevet Fujisawa (**GB 2245891-A**) descrie numeroși derivați ai compușilor **FR 900506** având o grupă heterociclică.

Brevetele **US 4929611**, **4956352**, **US 5110811** descriu utilizarea compușilor tip FK-506 la tratarea rezistenței la transplanturi. **EPO 0315978** descrie utilizarea compușilor **FR-900506** și a compușilor înrudiți cu aceștia în tratamentul tipic al bolilor inflamatorii și hiperproliferative de piele și a manifestărilor cutanate ale bolilor mediate imunologic.

WO 91/04025 descrie utilizarea numeroșilor derivați ai compuşilor **FR-900506** în tratamentul imunodepresiei. **WO 90/14826** descrie utilizarea compuşilor **FR-900506** și compuşilor înrudiți cu aceștia în tratamentul bolilor reversibile obstructive ale căilor respiratorii, în particular astm. **EPO 0423734** descrie utilizarea compuşilor FK-506 și a derivaților săi cu agenți de revitalizare a părului. Numeroase studii au sugerat 50
eficacitatea compuşilor FK-506 în tratamentul unui număr de boli, inclusiv artrita reumatoidă [C. Arita, și al., *Clinical exp. Immunol.*, 1990, 82, 456-461; N. Inamura, et. al., *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 1988, 46, 82-90], a diabetului (N. Murase et. al., *Diabetes*, 1990, 39, 1584-86; N. Murase, et. al., *Lancet*, 1990, 336, 373-74), 55
uveitis posterior (H. Kawashima, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1988, 29, 1265-71), a bolilor hepatice asociate cu ischemia (M. Sakr, et. al., *Life Sci.*, 1990, 47, 687-91) encefalomielita alergică (K. Deguchi și al., *Brain Nerve*, 1990, 391, 42, 391-97) glomerulonefrita (J. McCauley, și al., *Lancet*, 1990, 335, 674) și lupus eritوماتos sistemic (K. Takabayashi, și al., *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 1989, 51, 110-117) rezistența multimedimentoasă (M. Naito, și al., *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 1992, 29, 195-200), inflamarea mucoaselor și a vaselor sanguine (publicația **PCT WO 91/17754**), infecții cu citomegalovirus (publicația engleză **GB 2247620-A**) și purpura idiopatică trombocitopenică și boala Basedow (publicația **PCT WO 91/19494**). 60

S-a constatat că anormalitățile imunoregulatorii există într-o largă varietate de boli inflamatorii cronice și "autoimune", incluzând lupus eritوماتos sistemic, artrita reumatoidă cronică, diabetul mellitus tip I și II, boală intestinală inflamatorie, ciroză biliară, uveitis, scleroza multiplă, și alte boli cum ar fi boala lui Crohn, colita ulcerativă, pemphigoid bovin, sarcoidoză, psorazis, ictiosis și oftamopatia Graves. Deși patogenoza definitorie a fiecăreia din acestea poate fi diferită, ele pot avea în comun apariția unei varietăți de autoanticorpi și limfocite auto-reactive. Astfel de auto-reactivitate poate fi datorată 70
în parte unei pierderi a controlului homeostatic sub care acționează sistemul imun normal.

În mod similar, urmărind un transplant de măduvă osoasă sau de organ, limfocitele gazdă recunosc antigenii de țesut străin și încep să producă anticorpi care duc la o respingere a grefei.

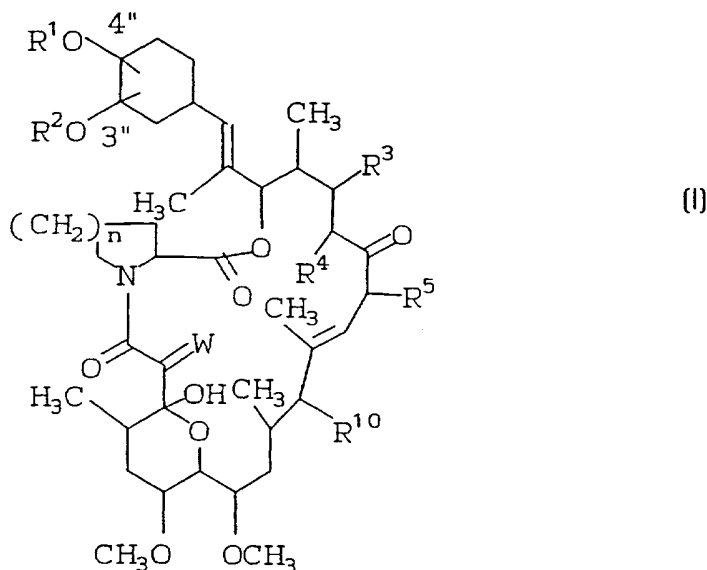
Un rezultat final al unui proces autoimun sau de respingere este distrugerea țesutului determinată de celule inflamatorii și mediatorii pe care ele îi eliberează. Agenții antiinflamatorii cum ar fi NSAID și corticosteroizii acționează în principal prin blocarea efectului sau secreției acestor mediatori, dar nu fac nimic să modifice baza imunologică a bolii. Pe de altă parte, agenții citotoxici cum ar fi ciclofosfamidele, acționează într-un mod atât de nespecific, încât atât răspunsul normal cât și cel autoimun sunt eliminate. 80
Într-adevăr, pacienții tratați cu astfel de agenți nespecifici mai probabil sucombă din cauza infecției decât din cauza bolii lor autoimune.

Ciclosporina A, care a fost aprobată de US FDA în 1993, este în mod curent cel mai important medicament utilizat pentru prevenirea respingerii organelor transplantate. Medicamentul acționează prin inhibarea sistemului imun al corpului de la mobilizarea vastului său arsenal de agenți naturali protectori de a respinge proteina străină de transplant. Deși ciclosporina A este eficientă în combaterea respingerii de transplant, ea este nefrotoxică și se știe că produce numeroase efecte secundare nedorite, incluzând nefuncționarea rinichilor, funcționarea anormală a ficatului și discomfort gastrointestinal. De aceea, s-au căutat mereu alte medicamente mai noi, mai sigure 90
cu efecte secundare mai puține în acest domeniu.

Imunosupresantul triciclo-macrolidă cu 23 de membrii, tacrolimus, **FR-900506**, **FK-506** [17-alil-1, 14-dihidroxi-12-/2'-(4"-hidroxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo-/22.3.1.0^{4,9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraona] și compușii înrudiți cu acesta care au fost izolați și caracterizați de Tanaka, Kuroda și colectivul, vezi *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, 109, 5031 și brevetul **US 4894366** a fost prezentat că posedă activitate imunosupresivă excepțională. Brevetele **US 4929611**; **US 4956352** și **US 5110811** descriu utilizarea compușilor de tip FK-506 la tratarea rezistenței la transplaturi. În particular, compusul **FR-900506** s-a raportat că este de 100 ori mai eficient decât ciclosporina în represia sistemelor imune in vitro (**J. Antibiotics**, 1987, 40, 1256). În plus, acești compuși sunt cunoscuți a poseda activitate topică în tratamentul bolilor de piele inflamatorii și hiperproliferative și manifestărilor cutanate ale bolilor mediate imunologic (publicația **EPO 0315978**).

Compusul **FK-506** și compușii înrudiți cu acesta, s-a sugerat, în continuare, ca fiind folositori în tratamentul bolilor obstructive ale căilor respiratorii, în particular astmul (publicația **PCT WO 90/14826**), alopecia la masculi sau alopecia senilis (EPO nr. 0423714), artrita reumatoidă (C. Arita, și al., *Clinical exp. Immunol.*, 1990, 82, 456-461; N. Inamura, și al., *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1988, 46, 82.90), recent-onset diabetes (N. Murase, și al., *Diabetes*, 1990, 39, 1584-86; N. Murase, și al., *Lancet*, 1990, 336, 373-74) posterior uveitis (H. Kawashima, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1988, 29, 1265-71) boli hepatice asociate cu ischemia (M. Sakr, și al., *Life Sci.*, 1990, 47, 687-91) encefalomielită alergică (K. Deguchi, și al., *Brain Nerve*, 1990, 42, 391-97), glomerulonefrită (J. McCauley, și al., *Lancet*, 1990, 335, 674) lupus eritematos sistemic (K. Takabayashi, și al., *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1989, 51, 110-117) rezistența multimedicațională (M. Naito și al., *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 1992, 29, 195-200), inflamarea mucoaselor și vaselor sanguine (publicația **PCT WO 92/17754**), infecția cu citomegalovirus (**GB 2247620-A**) și purpura idiopatică trombocitopenică și boala lui Basedow (publicația **PCT WO 91/19495**).

Invenția de față constă în derivați de O-heteroaril, O-alchilheteroaril, O-alchenilheteroaril și O-alchinilheteroaril cu eficiență mărită în tratamentul bolilor enumerate mai sus, care au formula generală structurală I sau o sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acestora,



în care:

RO 114331 B1

R¹ este ales dintre:

(1) heteroaril; (2) heteroaril substituit, în care substituenții sunt X, Y și Z; (3) heteroaril-C₁₋₁₀alchil; (4) heteroaril-C₁₋₁₀alchil substituit, în grupa heteroaril este substituită cu X, Y și Z iar partea alchil poate fi substituită cu unul sau mai mulți substituenți aleși dintre: 140

(a) hidroxi; (b) oxo; (c) C₁₋₆alcoxi; (d) aril-C₁₋₃alcoxi; (e) aril substituit-C₁₋₃alcoxi, în care substituenții arilului sunt X, Y și Z; (f) ariloxi nesubstituit sau substituit, în care substituenții arilului sunt X, Y și Z; (g) -OCO-C₁₋₆alchil; (h) -NR⁶R⁷, în care R⁶ și R⁷ sunt aleși în mod independent dintre: 145

(i) hidrogen; (ii) C₁₋₁₀alchil nesubstituit sau substituit cu unu sau mai mulți substituenți aleși dintre:

(a') aril, nesubstituit sau substituit cu X, Y și Z; (b') heteroaril, nesubstituit sau substituit cu X, Y și Z; (c') -OH; (d') C₁₋₆alcoxi; (e') -CO₂H; (f') -CO₂-C₁₋₆alchil; (g') C₃₋₇cicloalchil; și (h') -OR¹¹; (iii) C₃₋₁₀alchenil, nesubstituit sau substituit cu unu sau mai mulți substituenți aleși dintre: 150

(a') aril, nesubstituit sau substituit cu X, Y și Z, (b') heteroaril care este nesubstituit sau substituit cu X, Y și Z, (c') -OH, (d') C₁₋₆alcoxi, (e') -CO₂H, (f') -CO₂-C₁₋₆alchil, (g') -C₃₋₇cicloalchil și (h') OR¹¹; (iv) sau în care R⁶ și R⁷ împreună cu atomul de azot de care sunt legați formează un heterociclu de 3-7 atomi nesubstituit sau substituit, care mai include unu sau doi heteroatomi aleși din grupul constituit din O, S(O)_p, NR¹⁴, unde R¹⁴ este hidrogen sau C₁₋₆alchil, nesubstituit sau substituit cu fenil, iar p este 0, 1 sau 2; 155

(i) -NR⁶CO-C₁₋₆alchil-R⁷; în care R⁶ și R⁷ sunt definiți anterior, (j) -NR⁶CO-C₁₋₆alchil-R⁷, (k) -NR⁶CONR⁶R⁷, (l) -OCONR⁶R⁷, (m) -COOR⁶, (n) -CHO, (o) aril, (p) aril substituit în care substituenții sunt X, Y și Z, (q) -OR¹¹, și (r) -S(O)_p-C₁₋₆alchil; 160

(5) heteroaril-C₁₋₁₀alchil, în care unu sau mai mulți atomi de carbon alchilici sunt înlocuiți de o grupă aleasă dintre -NR⁶, -O-, -S(O)_p-, -CO₂-, -O₂C-, -CONR⁶, NR⁶CO-, NR⁶CONR⁷-;

(6) heteroaril-C₁₋₁₀alchil substituit, în care unu sau mai mulți atomi de carbon alchilici pot fi înlocuiți de o grupă aleasă dintre: -NR⁶-, -O-, -S(O)_p-, -CO₂-, -O₂C-, -CONR⁶-, -NR⁶CO- și -NR⁶CONR⁷-, grupa heteroaril este substituită cu X, Y și Z, iar grupa alchil poate fi substituită cu unul sau mai mulți substituenți aleși dintre: 165

(a) hidroxi, (b) oxo, (c) C₁₋₆alcoxi, (d) aril-C₁₋₃alcoxi, (e) aril substituit-C₁₋₃alcoxi, în care substituenții arilului sunt X, Y și Z, (f) ariloxi nesubstituit sau substituit, în care substituenții arilului sunt X, Y și Z, (g) -OCO-C₁₋₆alchil, (h) -NR⁶R⁷, în care R⁶ și R⁷ sunt definiți anterior, (i) -NR⁶CO-C₁₋₆alchil-R⁷, (j) -NR⁶CO-C₁₋₆alchil-R⁷, (k) -NR⁶CONR⁶R⁷, (l) -OCONR⁶R⁷, (m) -COOR⁶, (n) -CHO, (o) aril, (p) aril substituit, în care substituenții sunt X, Y și Z, (q) -OR¹¹, și (r) -S(O)_p-C₁₋₆alchil; 170

(7) heteroaril-C₃₋₁₀alchenil, conținând de la una până la patru duble legături;

(8) heteroaril-C₃₋₁₀alchenil, în care grupa alchenil conține de la una până la patru duble legături și în care unu sau mai mulți atomi de carbon alchilici sunt înlocuiți printr-o grupă aleasă dintre: -NR⁶-, -O-, -S(O)_p-, -CO₂-, -O₂C-, -CONR⁶-, NR⁶CO-, și -NR⁶CONR⁷-; 175

(9) heteroaril-C₃₋₁₀alchenil substituit, în care grupa alchenil conține de la una până la patru duble legături și în care unu sau mai mulți atomi de carbon alchilici pot fi înlocuiți cu o grupă aleasă dintre: -NR⁶-, -O-, -S(O)_p-, -CO₂-, -O₂C-, -CONR⁶-, -NR⁶CO-, și -NR⁶CONR⁷-, grupa heteroaril este substituită cu X, Y și Z, iar grupa alchil poate fi substituită cu unul sau mai mulți substituenți aleși dintre: 180

RO 114331 B1

(a) hidroxi, (b) oxo, (c) C_{1-6} alcoxi, (d) aril- C_{1-3} alcoxi, (e) aril substituit- C_{1-3} alcoxi, în care substituenții arilului sunt X, Y și Z, (f) ariloxi nesubstituit sau substituit, în care substituenții arilului sunt X, Y și Z, (g) $-OCO-C_{1-6}$ alchil, (h) $-NR^6R^7$, în care R^6 și R^7 sunt definiți anterior, (i) $-NR^6CO-C_{1-6}$ alchil, în care R^6 este definit anterior, (j) $-NR^6CO_2-C_{1-6}$ alchil, (k) $-NR^6CONR^6R^7$, (l) $-CONR^6R^7$, (m) $-COOR^6$, (n) $-CHO$, (o) aril, (p) aril substituit, în care substituenții sunt X, Y și Z, (q) $-OR^{11}$, și $-S(O)_p-C_{1-6}$ alchil;

R^2 este ales dintre:

(1) definițiile lui R^1 ; (2) hidrogen; (3) fenil; (4) fenil substituit, în care substituenții sunt X, Y și Z; (5) 1- sau 2-naftil; (6) 1- sau 2-naftil substituit, în care substituenții sunt X, Y și Z; (7) bifenil; (8) bifenil substituit, în care substituenții sunt X, Y și Z; (9) C_{1-10} alchil; (10) C_{1-10} alchil substituit, în care unu sau mai mulți substituenți sunt aleși dintre:

(a) hidroxi, (b) oxo, (c) C_{1-6} alcoxi, (d) aril- C_{1-3} alcoxi, (e) aril substituit- C_{1-3} alcoxi, în care substituenții arilului sunt X, Y și Z. (f) ariloxi nesubstituit, în care substituenții arilului sunt X, Y și Z, (g) $-OCO-C_{1-6}$ alchil, (h) $-NR^6R^7$, în care R^6 și R^7 sunt definiți anterior, (i) $-NR^6CO-C_{1-6}$ alchil- R^7 , în care R^6 și R^7 sunt definiți anterior, (j) $-COOR^6$, în care R^6 este definit anterior, (k) $-CHO$, (l) fenil, (m) fenil substituit în care substituenții fenilului sunt X, Y și Z, (n) 1- sau 2-naftil, (o) 1- sau 2-naftil substituit, în care substituenții sunt X, Y și Z, (p) bifenil, (q) bifenil substituit în care substituenții sunt X, Y și Z, (r) $-OR^{11}$, și (s) $-S(O)_p-C_{1-6}$ alchil;

(11) C_{3-10} alchenil; (12) C_{3-10} alchenil substituit, în care unul sau mai mulți substituenți sunt aleși dintre:

(a) hidroxi, (b) oxo, (c) C_{1-6} alcoxi, (d) fenil- C_{1-3} alcoxi, (e) fenil substituit- C_{1-3} alcoxi, în care substituenții fenilului sunt X, Y și Z, (f) $-OCO-C_{1-6}$ alchil, (g) $-NR^6R^7$ în care R^6 și R^7 sunt definiți anterior, (h) $-NR^6CO-C_{1-6}$ alchil, în care R^6 este definit anterior, (i) $-COOR^6$, în care R^6 este definit anterior, (j) $-CHO$, (k) fenil, (l) fenil substituit, în care substituenții fenilului sunt X, Y și Z, (m) 1- sau 2-naftil, (n) 1- sau 2-naftil substituit, în care substituenții sunt X, Y și Z, (o) bifenil, (p) bifenil substituit, în care substituenții sunt X, Y și Z, (q) $-OR^{11}$ și (r) $-S(O)_p-C_{1-6}$ alchil;

(13) C_{3-10} alchinil; (14) C_{3-10} alchinil, în care unu sau mai mulți substituenți sunt aleși dintre:

(a) hidroxi, (b) oxo, (c) C_{1-6} alcoxi, (d) fenil- C_{1-3} alcoxi, (e) fenil substituit- C_{1-3} alcoxi, în care substituenții fenilului sunt X, Y și Z, (f) $-OCO-C_{1-6}$ alchil, (g) $-NR^6R^7$, în care R^6 și R^7 sunt definiți mai jos, (h) $-NR^6CO-C_{1-6}$ alchil, în care R^6 este definit anterior, (i) $-COOR^6$, în care R^6 este definit anterior, (j) $-CHO$, (k) fenil, (l) fenil substituit, în care substituenții fenilului sunt X, Y și Z, (m) 1- sau 2-naftil, (n) 1- sau 2-naftil substituit, în care substituenții sunt X, Y și Z, (o) bifenil, (p) bifenil substituit, în care substituenții sunt X, Y și Z, (q) $-OR^{11}$; și

(15) $-R^{11}$;

R^3 este hidrogen, hidroxi, $-OR^{11}$ sau C_{1-6} alcoxi;

R^4 este hidrogen, sau R^3 și R^4 formează împreună o dublă legătură;

R^5 este metil, etil, propil sau alil;

R^{10} este hidrogen, hidroxi, $-OR^{11}$ și fluor;

R^{11} este ales dintre:

(a) $-PO(OH)OM^+$, în care M^+ este un contraion anorganic sau organic încărcat pozitiv, (b) $-SO_3M^+$, (c) $-CO(CH_2)_qCO_2M^+$, în care q este 1-3, și (d) $-CO-C_{1-6}$ alchil NR^6R^7 ,

RO 114331 B1

în care R^6 și R^7 sunt definiți anterior iar alchilul este nesubstituit sau substituit cu unul sau mai mulți substituenți aleși dintre:

(i) hidroxi, (ii) C_{1-6} alcoxi, (iii) $-NR^{16}R^{17}$, în care R^{16} și R^{17} sunt independent aleși 230
dintre:

(a') hidrogen, și (b') C_{1-6} alchil;

(iv) $-COOR^6$, în care R^6 este definit anterior, (v) fenil, (vi) fenil substituit, în care substituenții fenilului sunt X, Y și Z, (vii) heteroaril, (viii) $-SH$, și (ix) $-SC_{1-6}$ alchil; W este O sau H, OH); X, Y și Z sunt independent aleși dintre: 235

(a) hidrogen, (b) C_{1-10} alchil, nesubstituit sau substituit cu unu sau mai mulți substituenți aleși dintre:

(i) aril, (ii) aril substituit, în care substituenții sunt X', Y' și Z', (iii) heteroaril, (iv) heteroaril substituit, în care substituenții sunt X', Y' și Z', (v) ariloxi nesubstituit sau substituit, în care substituenții arilului sunt X', Y' și Z', (vi) $-OR^6$, (vii) $-OR^{11}$, (viii) $-OCOR^6$, 240
(ix) $-OCO_2R^6$, (x) $-NR^6R^7$, (xi) $-CHO$, (xii) $-NR^6COC_{1-6}$ alchil- R^7 , (xiii) $-NR^6CO_2C_{1-6}$ alchil- R^7 , (xiv) $-NR^6CONR^6R^7$, (xv) $-OCONR^6R^7$, (xvi) $-CONR^6R^7$,

(c) C_{1-10} alchil, în care unu sau mai mulți atomi de carbon alchilici sunt înlocuiți cu $-NR^6$ -, $-O$ -, $-S(O)_p$ -, $-CO_2$ -, $-O_2C$ -, $-CONR^6$ -, $-NR^6CO$ -, $-NR^6CONR^6$ -, $-CO$ -, $-CH(OH)$ -, alchenil, sau alchinil, iar alchilul poate fi nesubstituit sau substituit cu unul sau mai mulți substituenți 245
aleși dintre:

(i) aril, (ii) aril substituit în care substituenții sunt X', Y' și Z', (iii) heteroaril, (iv) heteroaril substituit, în care substituenții sunt X', Y' și Z', (v) ariloxi nesubstituit sau substituit, în care substituenții arilici sunt X', Y' și Z', (vi) $-OR^6$, (vii) $-OR^{11}$, (viii) $-OCOR^6$, 250
(ix) $-OCO_2R^6$, (x) $-NR^6R^7$, (xi) $-CHO$, (xii) $-NR^6COC_{1-6}$ alchil- R^7 , (xiii) $-NR^6CO_2C_{1-6}$ alchil- R^7 , (xiv) $-NR^6CONR^6R^7$, (xv) $-OCONR^6R^7$, (xvi) $-CONR^6R^7$,

(d) halogen, (e) $-NR^6R^7$, (f) $-CN$, (g) $-CHO$, (h) $-CF_3$,

(i) $-SR^8$, în care R^8 este hidrogen, C_{1-6} alchil, trifluormetil, sau fenil, (j) $-SOR^8$, (k) $-SO_2R^8$, 255
(l) $-CONR^6R^7$, (m) $-R^9O(CH_2)_m$ -, în care R^9 este hidrogen, C_{1-6} alchil, hidroxi- C_{2-3} alchil, $-CF_3$, fenil, R^{11} sau naftil iar m este 0, 1, 2 sau 3, (n) $-CH(OR^{12})(OR^{13})$, în care R^{12} și R^{13} sunt C_{1-3} alchil sau legați împreună formează o punte etil sau propil,



(o) $R^9OC(CH_2)_m$ - în care R^9 și m sunt definiți anterior; (p) $R^9OC(CH_2)_m$, în care R^9 și m 260
sunt definiți anterior, și (q) $-R^{11}$;

sau oricare doi dintre X, Y și Z se pot lega între ei cu formarea unui ciclu saturat de 5, 6 sau 7 atomi în ciclu, acești atomi din ciclu cuprinzând 1 sau 2 atomi de oxigen, restul atomilor din ciclu fiind carbon;

X', Y' și Z' sunt aleși în mod independent dintre:

(a) hidrogen, (b) C_{1-7} alchil, (c) C_{2-6} alchenil, (d) halogen, (e) $\{CH_2\}_m-NR^6R^7$, în care 265
 R^6 , R^7 și m sunt definiți anterior, (f) $-CN$, (g) $-CHO$, (h) $-CF_3$, (i) $-SR^8$, în care R^8 este hidrogen, C_{1-6} alchil, trifluorometil sau fenil, (j) $-SOR^8$, în care R^8 este definit anterior, (k) $-SO_2R^8$, în care R^8 este definit anterior, (l) $-CONR^6R^7$, în care R^6 și R^7 sunt definiți anterior, (m) $R^9O(CH_2)_m$ -, în care R^9 și m sunt definiți anterior, (n) $-CH(OR^{12})(OR^{13})$, în 270
care R^{12} și R^{13} sunt definiți anterior,



(o) $R^9CO(CH_2)_m$, în care R^9 și m sunt definiți anterior, (p) $R^9OC(CH_2)_m$ -

în care R^9 și m sunt definiți anterior, și (q) - R^{11} ;

275 n este 1 sau 2.

Compușii conform prezentei invenții au centri asimetrici și astfel invenția include toți izomerii optici și amestecurile acestora.

În plus, compușii cu dublă legătură carbon-carbon mai pot apărea în formele Z și E cu toate formele izomere și care pot fi incluse în prezenta invenție.

280 Când radicalii (de exemplu alchil, aril, R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , X, Y, Z etc.) se schimbă mai mult decât odată în formula I, definirea lor de fiecare dată este independentă de definițiile acestora la altă apariție.

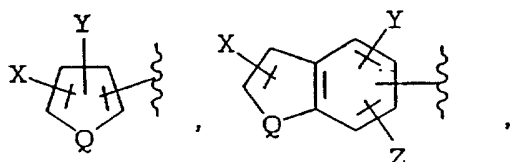
Astfel termenul "alchil" include acele grupe alchil cu număr de atomi de carbon desemnat, având configurație dreaptă, ramificată sau ciclică.

285 Exemple de "alchil" includ metil, etil, propil, izopropil, butil, sec- și tert- butil, pentil, hexil, heptil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil, norbonil și alții. Grupa "alcoxi" reprezintă o grupă alchil având numărul de atomi indicați, atașată printr-o legătură de oxigen, și poate fi metoxi, etoxi, propoxi, butoxi sau pentoxi. Grupa "alchenil" include catene de hidrocarburi cu număr de atomi de carbon specificat, catenele fiind drepte sau ramificate și având cel puțin una nesaturată, care pot apărea în orice punct de-a lungul lanțului, cum este etenil, propenil, butenil, pentenil, dimetilpentil, și alte asemenea grupe, și include forme E și Z, acolo unde este posibil; și grupa "heteroarilalchil" reprezintă grupe heteroaril ca cele aici definite care sunt atașate printr-un lanț drept sau ramificat de o grupă alchil având 1 până la 10 atomi de carbon. "Halogen" așa cum este utilizat
295 în această descriere reprezintă fluor, clor, brom și iod. Așa după cum se va înțelege de către specialiști, sărurile farmaceutic acceptabile includ, dar nu sunt limitate la acestea, săruri cu acizi anorganici cum ar fi acidul clorhidric, deci hidroclozuri, sulfati, fosfati, difostat, hidrobromură și nitrat și săruri cu un acid organic cum ar fi maleat, malat, fumarat, tartrat, succinat, citrat, acetat, lactat, metansulfonat, p-toluensulfonat sau
300 palmoat, salicilat și stearat. În mod similar, cationi farmaceutic acceptabili includ dar nu sunt limitați la aceștia, sodiu, potasiu, calciu, aluminiu, litiu și amoniu (în special săruri de amoniu cu amine având formula HNR^6R^7).

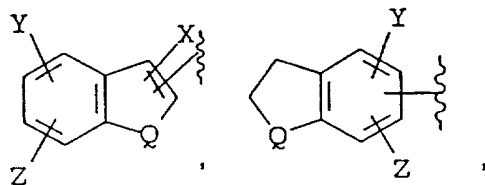
Grupa heteroaril utilizată în această descriere include acridină, carbazol, cinolină, dibenzosulfuran, dibenzotiofen, chinoxalină, pirazol, indol, benzotriazol, furan, benzofuran,
305 chinolină, izochinolină, pirazină, piridazină, piridină, pirimidină, pirol care sunt eventual substituiți. În compușii cu formula I grupa heteroaril poate fi eventual substituită cu X, Y și Z la orice atom de carbon disponibil, sau la orice atom de azot disponibil (dacă este prezent), dar compușii conținând anumiți dintre X, Y și Z direct substituiți la atomul de azot al ciclului heteroaril pot fi relativ instabili și nu sunt preferați.

310 Termenul "heteroaril" utilizat în această descriere poate include următoarele grupe heteraromate care pot include substituenții X, Y și Z indicați și în care Q este -N(X)-, -O-, -S-, -SO- sau -SO₂;

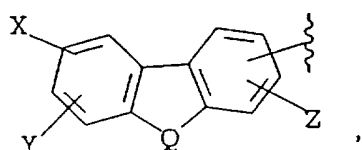
Grupa aril sau aromatică poate include fenil sau naftil care sunt eventual substituiți cu de la unu la trei membri independent, aleși din grupul constând din: alchil, alchenil,
315 halogen, carboxil, CHO, amino, mono-alchilamino, di-alchilamino, aminoalchil, mono-alchilaminoalchil, di-alchilaminoalchil, alchiltio, alchilsulfinil, alchilsulfonil, trifluorometil, amido, mono-alchilamido, dialchilamido, hidroxi, hidroxi alchil, $R^{11}O$ -alchil, alcoxi, alcoxialchil, formamido, alchil-CO₂-, formamidoalchil, alchil-CO₂-alchil-, carboxil, alchil-CO₂H, alchil-O₂C-, alchil-O₂C-alchil-, și OR¹¹.



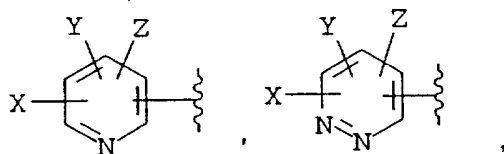
320



325



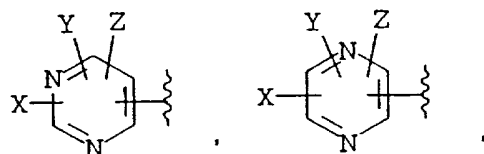
330



335

(Piridina)

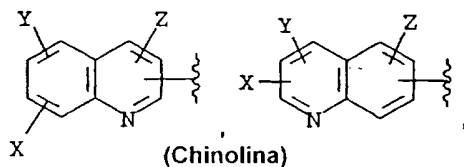
(Piridazina)



340

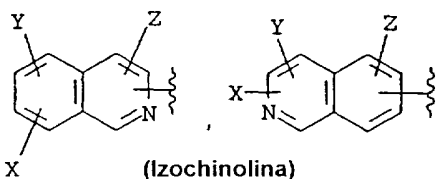
(Pirimidina)

(Pirazina)



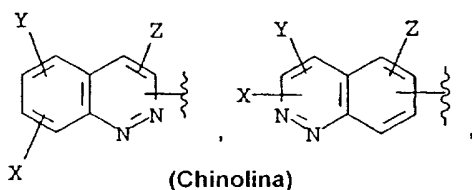
345

(Chinolina)



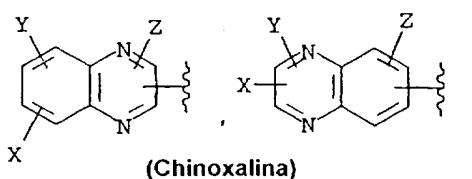
350

(Izochinolina)



355

(Chinolina)



360

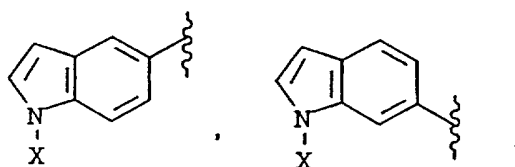
(Chinoxalina)

În compusul cu formula I este preferat ca grupa heteroaril să fie aleasă din grupul constând din compușii indicați în continuare, în care X este definit ca mai sus.

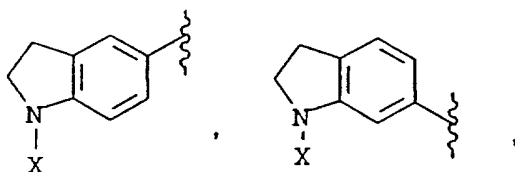
365

RO 114331 B1

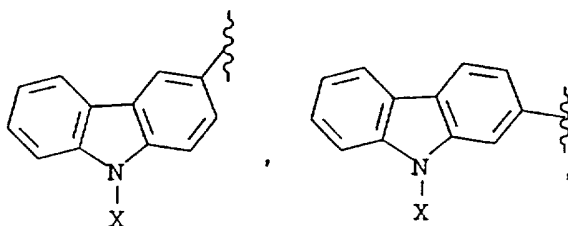
370



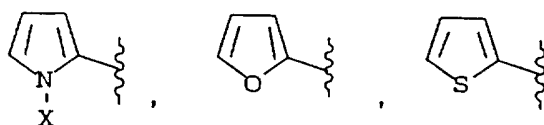
375



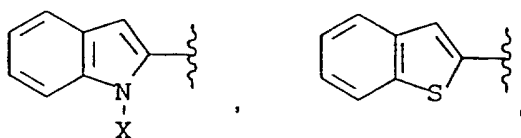
380



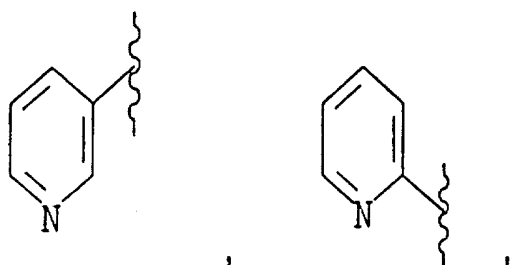
385



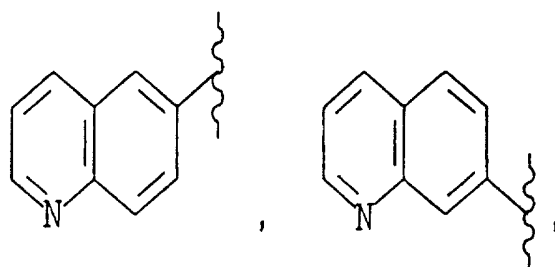
390



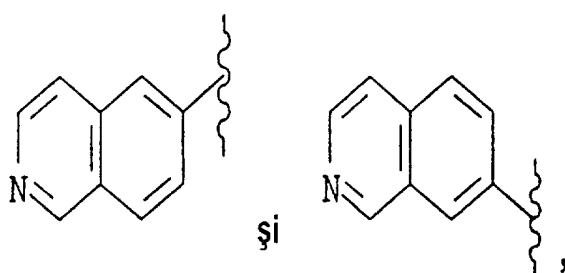
395



400



405



410

și

RO 114331 B1

În compusul cu formula I este de asemenea preferat ca:

R² să fie selectat dintre: (1) hidrogen, (2) metil, (3) etil, (4) propil, (5) alil, (6) R¹¹, (7) -(C₂-C₃)alchil-OH și (8) -(C₂-C₃)alchil-OR¹¹;

R³ să fie ales dintre: (1) hidrogen, (2) hidroxi, (3) -OR¹¹, sau

415

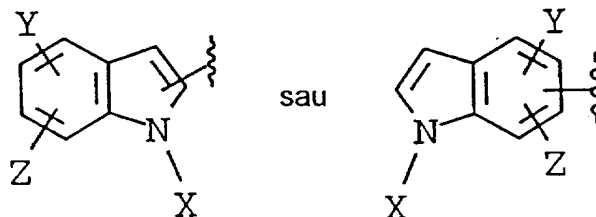
R³ și R⁴ luați împreună formează o dublă legătură;

R¹⁰ să fie hidrogen, hidroxi, fluor, sau -OR¹¹;

W să fie O și n este 2.

Într-o variantă a invenției, grupa heteroaril este indol, care poate fi reprezentat prin

420



425

în care X, Y și Z sunt definiți ca mai sus.

Compușii preferați din prezenta invenție sunt compuşii identificați după cum urmează:

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4''-(2-furanil)metoxi-3''-metoxiciclohexil}-1'-metilvinil/- 430
23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4,9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4''-(2-furanil)metoxi-3''-hidroxiciclohexil}-1'-metilvinil/-
23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4,9}/octacos-18-
en-2,3,10,16-tetraonă;

435

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4''-hidroxi-3''-(2-furanil)metoxi-3''-ciclohexil}-1'-metilvinil/-
23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4,9}/octacos-18-
en-2,3,10,16-tetraonă;

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4''-(2-tiofen)metoxi-3''-metoxiciclohexil}-1'-metilvinil/-
23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4,9}/octacos-18- 440
en-2,3,10,16-tetraonă;

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4''-(2-tiofen)metoxi-3''-hidroxiciclohexil}-1'-metilvinil/-
23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4,9}/octacos-18-
en-2,3,10,16-tetraonă;

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4''-(3-tiofen)metoxi-3''-hidroxiciclohexil}-1'-metilvinil/- 445
23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4,9}/octacos-18-
en-2,3,10,16-tetraonă;

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4''-hidroxi-3''-(2-tiofen)metoxi-ciclohexil}-1'-metilvinil/-
23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4,9}/octacos-18-
en-2,3,10,16-tetraonă;

450

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4''-hidroxi-3''-(3-tiofen)metoxiciclohexil}-1'-metilvinil/-
23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4,9}/octacos-18-
en-2,3,10,16-tetraonă;

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4''-(2-tiofen)oxi-3''-metoxiciclohexil}-1'-metilvinil/-23,25-
dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4,9}/octacos-18-en- 455
2,3,10,16-tetraonă;

RO 114331 B1

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-(2-benzotienil)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

460 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-(5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

465 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-(5-indolil)oxi-3"-hidroxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

17-etil-1,14,20-trihidroxi-12-/2'-(4"-(5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

470 17-etil-1,20-dihidroxi-12-/2'-(4"-(5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

17-etil-1-hidroxi-12-/2'-(4"-(5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

475 17-alil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-(5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

480 17-alil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-(5-indolil)oxi-3"-hidroxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

17-alil-1,14,20-trihidroxi-12-/2'-(4"-(5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

485 17-alil-1,20-dihidroxi-12-/2'-(4"-(5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-(5-indolil)oxi-3"-etoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

490 17-alil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-(5-indolil)oxi-3"-etoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

495 17-alil-1-hidroxi-12-/2'-(4"-(5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-(5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

500 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-metil-5-indolil)oxi-3"-hidroxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

RO 114331 B1

17-etil-1,14,20-trihidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-metil-5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

17-etil-1,14,20-trihidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-metil-5-indolil)oxi-3"-hidroxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă; 505

17-etil-1,20-dihidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-metil-5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă; 510

17-etil-1,20-dihidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-metil-5-indolil)oxi-3"-hidroxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

17-alil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-metil-5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă; 515

17-alil-1,14,20-trihidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-metil-5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

17-alil-1,20-dihidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-metil-5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă; 520

17-etil-1-hidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-metil-5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă; 525

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-metil-5-indolil)oxi-3"-etoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

17-alil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-metil-5-indolil)oxi-3"-etoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă; 530

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-metil-5-indolil)oxi-3"-etoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

17-alil-1-hidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-metil-5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă; 535

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-metil-5-indolil)oxi-3"-aliloxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă; 540

17-etil-1-hidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-metil-5-indolil)oxi-3"-aliloxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-metil-5-indolil)oxi-3"-n-propiloxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă; 545

RO 114331 B1

17-etil-1-hidroxi-12-/2'-{4"-{1-N-metil-5-indolil)oxi-3"-n-propiloxiciclohexil}-1'-metilvinil/-
23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-
en-2,3,10,16-tetraonă;

550 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-N-metil-5-indolil)oxi-3"-i-propiloxiciclohexil}-1'-
metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-
azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

555 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-N-etil-5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil}-1'-metilvinil/-
23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-
en-2,3,10,16-tetraonă;

17-etil-1,14,20-trihidroxi-12-/2'-{4"-{1-N-etil-5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil}-1'-
metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-
azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

560 17-etil-1,20-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-N-etil-5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil}-1'-metilvinil/-
23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-
en-2,3,10,16-tetraonă;

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-N-etil-5-indolil)oxi-3"-hidroxiciclohexil}-1'-metilvinil/-
23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-
en-2,3,10,16-tetraonă;

565 17-alil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-N-etil-5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil}-1'-metilvinil/-
23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-
en-2,3,10,16-tetraonă;

570 17-alil-1,14,20-trihidroxi-12-/2'-{4"-{1-N-etil-5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil}-1'-
metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-
azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

17-alil-1,20-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-N-etil-5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil}-1'-metilvinil/-
23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-
en-2,3,10,16-tetraonă;

575 17-alil-1,4-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-N-etil-5-indolil)oxi-3"-hidroxiciclohexil}-1'-metilvinil/-
23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-
en-2,3,10,16-tetraonă;

17-etil-1-hidroxi-12-/2'-{4"-{1-N-etil-5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil}-1'-metilvinil/-
23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-
en-2,3,10,16-tetraonă;

580 17-alil-1-hidroxi-12-/2'-{4"-{1-N-etil-5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil}-1'-metilvinil/-23,25-
dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-
2,3,10,16-tetraonă;

585 17-alil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-N-etil-5-indolil)oxi-3"-etoxiciclohexil}-1'-metilvinil/-
23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-
en-2,3,10,16-tetraonă;

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-N-propil-5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil}-1'-
metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-
azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

590 17-etil-1,14,20-trihidroxi-12-/2'-{4"-{1-N-propil-5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil}-1'-
metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-
azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

RO 114331 B1

17-etil-1,20-dihidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-propil-5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-propil-5-indolil)oxi-3"-hidroxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă; 595

17-etil-1,14,20-trihidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-propil-5-indolil)oxi-3"-hidroxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă; 600

17-etil-1,20-dihidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-propil-5-indolil)oxi-3"-hidroxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

17-alil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-propil-5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă; 605

17-alil-1,14,20-trihidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-propil-5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

17-alil-1,20-dihidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-propil-5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă; 610

17-alil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-propil-5-indolil)oxi-3"-hidroxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă; 615

17-etil-1-hidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-propil-5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

17-alil-1-hidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-propil-5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă; 620

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-propil-5-indolil)oxi-3"-etoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

17-alil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-propil-5-indolil)oxi-3"-etoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă; 625

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-alil-5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă; 630

17-etil-1,14,20-trihidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-alil-5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

17-etil-1,20-dihidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-alil-5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă; 635

RO 114331 B1

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-N-alil-5-indolil)oxi-3"-hidroxiciclohexil}-1'-metilvinil/-
23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-
en-2,3,10,16-tetraonă;

640 17-etil-1,14,20-trihidroxi-12-/2'-{4"-{1-N-alil-5-indolil)oxi-3"-hidroxiciclohexil}-1'-
metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-
azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

17-etil-1,20-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-N-alil-5-indolil)oxi-3"-hidroxiciclohexil}-1'-metilvinil/-
23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-
645 en-2,3,10,16-tetraonă;

17-alil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-N-alil-5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil}-1'-metilvinil/-
23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-
en-2,3,10,16-tetraonă;

17-alil-1,14,20-trihidroxi-12-/2'-{4"-{1-N-alil-5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil}-1'-
650 metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-
azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

17-alil-1,20-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-N-alil-5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil}-1'-metilvinil/-
23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-
en-2,3,10,16-tetraonă;

655 17-alil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-N-alil-5-indolil)oxi-3"-hidroxiciclohexil}-1'-metilvinil/-
23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-
en-2,3,10,16-tetraonă;

17-etil-1,-hidroxi-12-/2'-{4"-{1-N-alil-5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil}-1'-metilvinil/-
23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-
660 en-2,3,10,16-tetraonă;

17-alil-1-hidroxi-12-/2'-{4"-{1-N-alil-5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil}-1'-metilvinil/-23,25-
dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-
2,3,10,16-tetraonă;

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-N-alil-5-indolil)oxi-3"-etoxiciclohexil}-1'-metilvinil/-
23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-
665 en-2,3,10,16-tetraonă;

17-alil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-N-alil-5-indolil)oxi-3"-etoxiciclohexil}-1'-metilvinil/-
23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-
en-2,3,10,16-tetraonă;

670 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-N-2-hidroxietyl-5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil}-1'-
metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-
azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

17-etil-1,14,20-trihidroxi-12-/2'-{4"-{1-N-2-hidroxietyl-5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil}-
1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-
675 azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

17-etil-1,20-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-N-2-hidroxietyl-5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil}-1'-
metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-
azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-N-2-hidroxietyl-5-indolil)oxi-3"-hidroxiciclohexil}-1'-
680 metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-
azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

RO 114331 B1

17-etil-1,14,20-trihidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-2-hidroxi-5-indolil)oxi-3"-hidroxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

17-etil-1,20-dihidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-2-hidroxi-5-indolil)oxi-3"-hidroxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă; 685

17-alil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-2-hidroxi-5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă; 690

17-alil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-2-hidroxi-5-indolil)oxi-3"-hidroxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-benzil-5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă; 695

17-etil-1,14,20-trihidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-benzil-5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

17-etil-1,20-dihidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-benzil-5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă; 700

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-benzil-5-indolil)oxi-3"-hidroxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă; 705

17-etil-1,14,20-trihidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-benzil-5-indolil)oxi-3"-hidroxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

17-etil-1,20-dihidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-benzil-5-indolil)oxi-3"-hidroxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă; 710

17-alil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-benzil-5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

17-alil-1,14,20-trihidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-benzil-5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă; 715

17-alil-1,20-dihidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-benzil-5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă; 720

17-alil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-benzil-5-indolil)oxi-3"-hidroxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

17-etil-1-hidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-benzil-5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă; 725

RO 114331 B1

17-alil-1-hidroxi-12-/2'-{4"-{1-N-benzil-5-indolil}oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

730

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-N-benzil-5-indolil}oxi-3"-etoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

17-alil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-N-benzil-5-indolil}oxi-3"-etoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

735

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-N-ciclopropil-5-indolil}oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-N-ciclopropil-5-indolil}oxi-3"-hidroxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

740

17-alil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-N-ciclopropil-5-indolil}oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

17-alil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-N-ciclopropil-5-indolil}oxi-3"-hidroxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

745

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-N-ciclopropil-5-indolil}oxi-3"-etoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

750

17-alil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-N-ciclopropil-5-indolil}oxi-3"-etoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

17-etil-1-hidroxi-12-/2'-{4"-{1-N-ciclopropil-5-indolil}oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

755

17-alil-1-hidroxi-12-/2'-{4"-{1-N-ciclopropil-5-indolil}oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

760

17-etil-1-hidroxi-12-/2'-{4"-metoxi-N-triptofanil-carbonilmetoxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

17-etil-1-hidroxi-12-/2'-{4"-3-indoliletilamino-carbonilmetoxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

765

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-{3-hidroxipropil}indol-5-il}-oxi-3"-hidroxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{3"-hidroxi-4"-{1-hidroxi-etilindol-5-il}oxi-3"-hidroxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

770

RO 114331 B1

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-4"-{1-hidroxi-etilindol-6-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-4"-{1-metilindol-6-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă; 775

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-4"-{1-dibenzilfosfonoxi-etilindol-5-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă; 780

sare de monopotasiu a 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-4"-{1-fosfonoxi-etilindol-5-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-4"-{1-dimetilgliciloxi)etilindol-5-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă; 785

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-4"-{1-succiniloxi-etilindol-5-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-4"-{1-metil-3-fenil-indol-5-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă; 790

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-4"-{1-metil-3-{2-hidroxi-etil)-indol-5-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă; 795

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-4"-{1,3-dimetilindol-5-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-4"-{1-3-dimetilindol-5-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă; 800

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-4"-{9'-metilcarbazol-3'-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-4"-{2"-{3"-dietilamino-propioniloxi)etil)indol-5"-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă; 805

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-4"-{2"-{3"-dietilamino-propioniloxi)etil)indol-5"-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă; 810

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-4"-{2"-{3"-amino-propioniloxi)etil)indol-5"-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-4"-{2"-{3"-benziloxycarbonil-2"-benziloxycarbonilamino-propioniloxi)etil)indol-5"-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă; 815

RO 114331 B1

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-4"-{2"-{aspartiloxi)etil}indol-5"-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

820 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-4"-{2"-{1"-imidazolilcarboniloxi)etil}indol-5"-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

825 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-4"-{2"-{1"-piperazino-carboniloxi)etil}indol-5"-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-4"-{2"-{2"-hidroxi)-etilaminocarboniloxi)etil}indol-5"-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

830 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-4"-{1"-{2"-{izopropilamino-carboniloxi)etil}indol-5"-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-4"-{1"-{2"-{1"-piperidinocarboniloxi)etil}indol-5"-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

835 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-4"-{1"-{2"-{1"-morfinocarboniloxi)etil}indol-5"-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-4"-{1"-{2"-{difenilaminocarboniloxi)etil}indol-5"-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

840 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-4"-{1"-{2"-{dietilaminocarboniloxi)etil}indol-5"-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-4"-{1"-{2"-{metansulfoniloxietil}indol-5"-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-4"-{1"-{2"-{azidoetil}indol-5"-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

850 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-4"-{1"-{2"-{aminoetil}indol-5"-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-4"-{1"-{t-butildimetilsililoxi-etoxietilindol-5"-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

855 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-4"-{1"-{hidroxietoxietilindol-5"-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

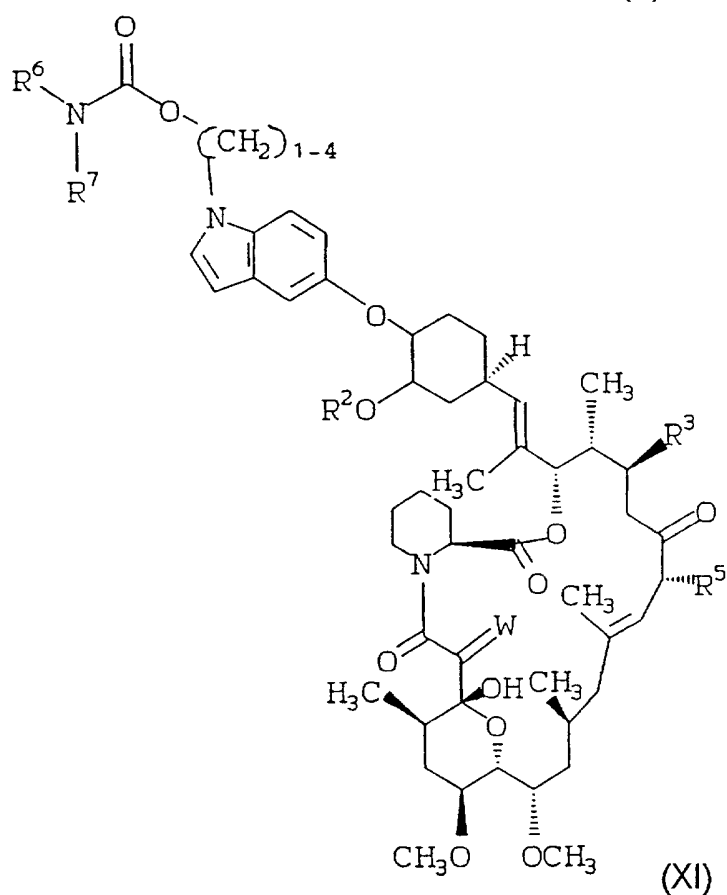
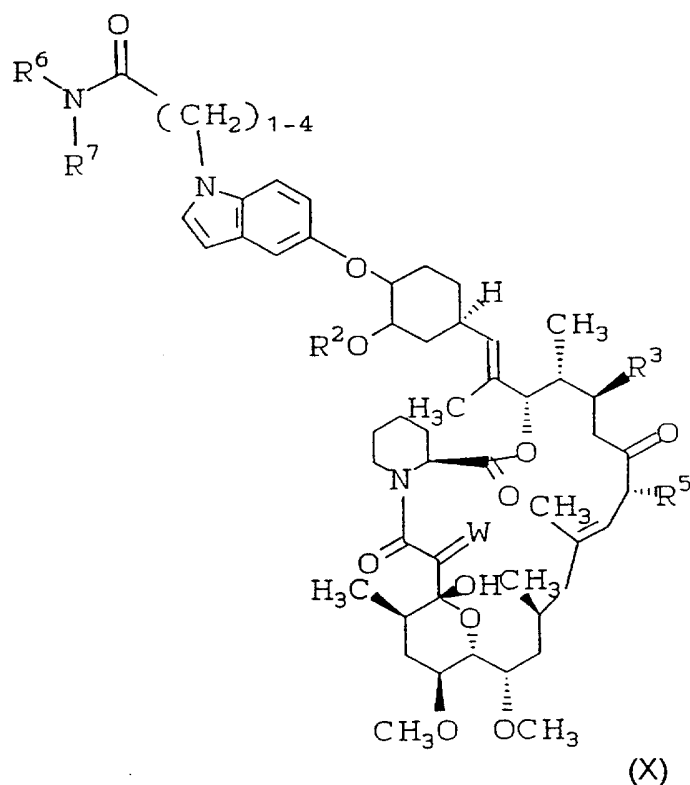
17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-3"-metoxi-4"-{1"-{1"-oxoprop-3"-il}indol-5"-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă; și

860

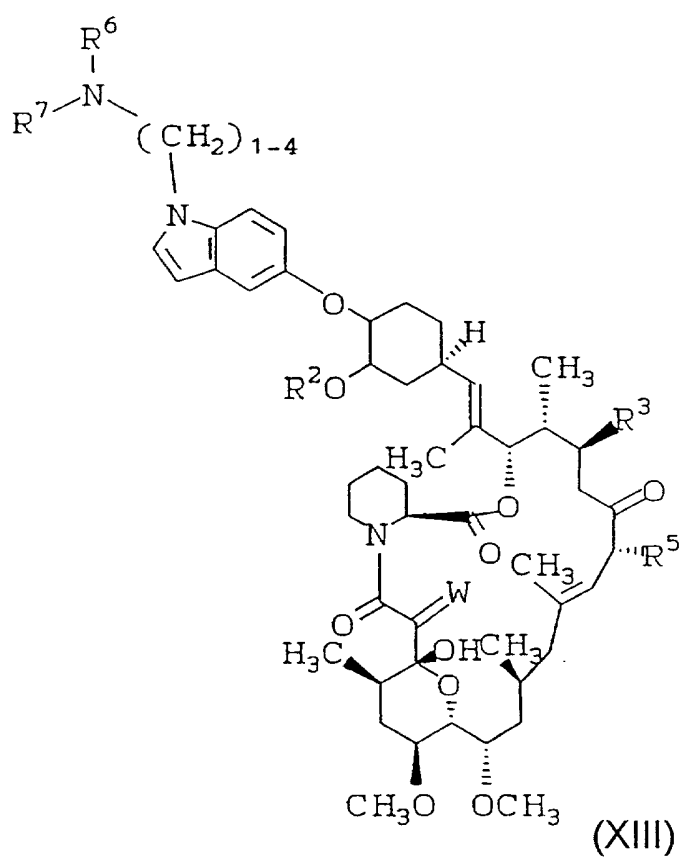
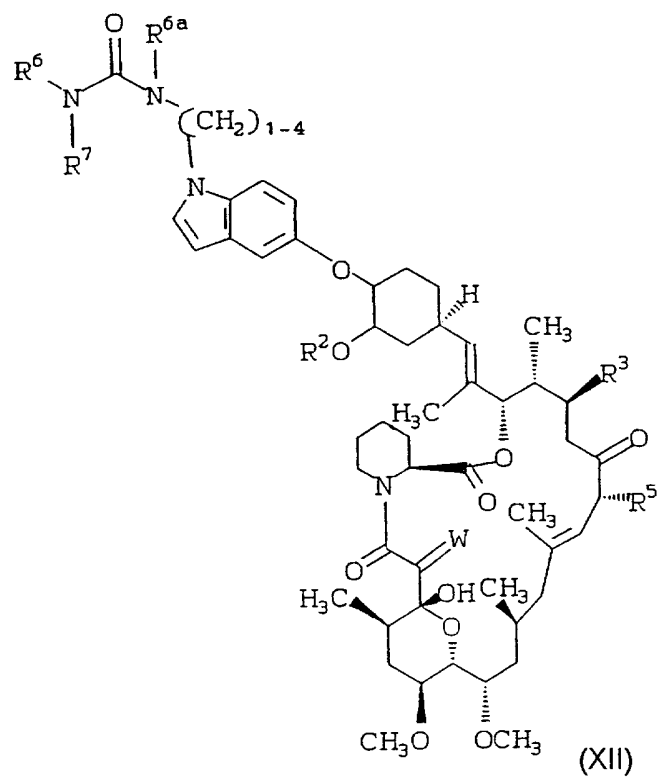
RO 114331 B1

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(3"-metoxi-4"-{1'''-{1''''-carboxiet-2''''-il}indol-5'''-il)oxiciclohexil]-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.0^{4,9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă.

Compuși reprezentativi ai prezentei invenții includ compuși cu formulele X, XI, XII și XIII.



RO 114331 B1



RO 114331 B1

În care R^{6a} este H sau CH_3 și definițiile lui R^2 , R^3 , R^5 , R^6 și R^7 sunt alese din următoarele grupe de substituenți:

R^6	R^7	R^2	R^3	R^5	
fenil	fenil	CH_3	OH	etil	955
fenil	H	CH_3	OH	etil	
benzil	H	CH_3	OH	etil	
4- HO_2C -benzil	H	CH_3	OH	etil	
4- OH_2NCO -benzil	H	CH_3	OH	etil	
4- CH_3O -benzil	H	CH_3	OH	etil	960
4-HO-benzil	H	CH_3	OH	etil	
4-Cl-benzil	H	CH_3	OH	etil	
4- $(CH_3)_2N$ -benzil	H	CH_3	OH	etil	
3- HO_2 -benzil	H	CH_3	OH	etil	
3- H_2NCO -benzil	H	CH_3	OH	etil	965
3- CH_3O -benzil	H	CH_3	OH	etil	
3-HO-benzil	H	CH_3	OH	etil	
3-Cl-benzil	H	CH_3	OH	etil	
3- $(CH_3)_2N$ -benzil	H	CH_3	OH	etil	
4-piridil	H	CH_3	OH	etil	970
3-piridil	H	CH_3	OH	etil	
2-piridil	H	CH_3	OH	etil	
4-piridilmetil	H	CH_3	OH	etil	
3-piridilmetil	H	CH_3	OH	etil	
2-piridilmetil	H	CH_3	OH	etil	975
fenil	Fenil	CH_3	H	etil	
fenil	H	CH_3	H	etil	
benzil	H	CH_3	H	etil	
4- HO_2C -benzil	H	CH_3	H	etil	
4- H_2NCO -benzil	H	CH_3	H	etil	980
4- CH_3O -benzil	H	CH_3	H	etil	
4-HO-benzil	H	CH_3	H	etil	
4-Cl-benzil	H	CH_3	H	etil	
4- $(CH_3)_2N$ -benzil	H	CH_3	H	etil	
3- HO_2C -benzil	H	CH_3	H	etil	985
3- H_2NCO -benzil	H	CH_3	H	etil	
3- CH_3O -benzil	H	CH_3	H	etil	
3-HO-benzil	H	CH_3	H	etil	
3-Cl-benzil	H	CH_3	H	etil	
3- $(CH_3)_2N$ -benzil	H	CH_3	H	etil	990
4-piridil	H	CH_3	H	etil	
3-piridil	H	CH_3	H	etil	
2-piridil	H	CH_3	H	etil	
4-piridilmetil	H	CH_3	H	etil	
3-piridilmetil	H	CH_3	H	etil	995
2-piridilmetil	H	CH_3	H	etil	
fenil	fenil	CH_3	OH	alil	

RO 114331 B1

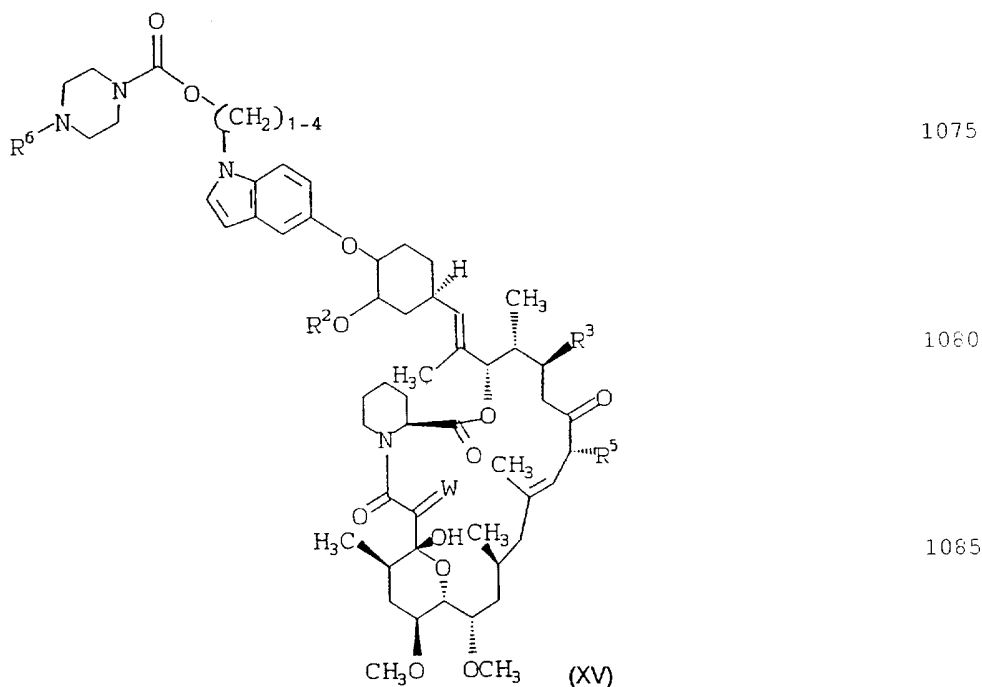
1000	fenil	H	CH ₃	OH	alil
	benzil	H	CH ₃	OH	alil
	4-HO ₂ C-benzil	H	CH ₃	OH	alil
	4-H ₂ NCO-benzil	H	CH ₃	OH	alil
	4-CH ₃ O-benzil	H	CH ₃	OH	alil
1005	4-HO-benzil	H	CH ₃	OH	alil
	4-Cl-benzil	H	CH ₃	OH	alil
	4-(CH ₃) ₂ N-benzil	H	CH ₃	OH	alil
	3-NO ₂ C-benzil	H	CH ₃	OH	alil
	3-H ₂ NCO-benzil	H	CH ₃	OH	alil
1010	3-CH ₃ O-benzil	H	CH ₃	OH	alil
	3-HO-benzil	H	CH ₃	OH	alil
	3-Cl-benzil	H	CH ₃	OH	alil
	3-(CH ₃) ₂ N-benzil	H	CH ₃	OH	alil
	4-piridil	H	CH ₃	OH	alil
1015	3-piridil	H	CH ₃	OH	alil
	2-piridil	H	CH ₃	OH	alil
	4-piridilmetil	H	CH ₃	OH	alil
	3-piridilmetil	H	CH ₃	OH	alil
	2-piridilmetil	H	CH ₃	OH	alil
1020	CH ₃	H	CH ₃	OH	etil
	CH ₃ CH ₂	H	CH ₃	OH	etil
	CH ₃ CH ₂ CH ₂	H	CH ₃	OH	etil
	(CH ₃) ₂ CH	H	CH ₃	OH	etil
	HO ₂ CCH ₂ CH ₂	H	CH ₃	OH	etil
1025	H ₂ NCOCH ₂ CH ₂	H	CH ₃	OH	etil
	HOCH ₂ CH ₂	H	CH ₃	OH	etil
	HOCH ₂ CH ₂ CH ₂	H	CH ₃	OH	etil
	CH ₃	CH ₃	CH ₃	OH	etil
	CH ₃ CH ₂	CH ₃ CH ₂	CH ₃	OH	etil
1030	CH ₃ CH ₂ CH ₂	CH ₃ CH ₂ CH ₂	CH ₃	OH	etil
	HOCH ₂ CH ₂	HOCH ₂ CH ₂	CH ₃	OH	etil
	HOCH ₂ CH ₂ CH ₂	HOCH ₂ CH ₂ CH ₂	CH ₃	OH	etil
	CH ₃	H	CH ₃	H	etil
	CH ₃ CH ₂	H	CH ₃	H	etil
1035	CH ₃ CH ₂ CH ₂	H	CH ₃	H	etil
	(CH ₃) ₂ CH	H	CH ₃	H	etil
	HO ₂ CCH ₂ CH ₂	H	CH ₃	H	etil
	H ₂ NCOCH ₂ CH ₂	H	CH ₃	H	etil
	HOCH ₂ CH ₂	H	CH ₃	H	etil
1040	HOCH ₂ CH ₂ CH ₂	H	CH ₃	H	etil
	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	etil
	CH ₃ CH ₂	CH ₃ CH ₂	CH ₃	H	etil
	CH ₃ CH ₂ CH ₂	CH ₃ CH ₂ CH ₂	CH ₃	H	etil
	HOCH ₂ CH ₂	HOCH ₂ CH ₂	CH ₃	H	etil
1045	HOCH ₂ CH ₂ CH ₂	HOCH ₂ CH ₂ CH ₂	CH ₃	H	etil

RO 114331 B1

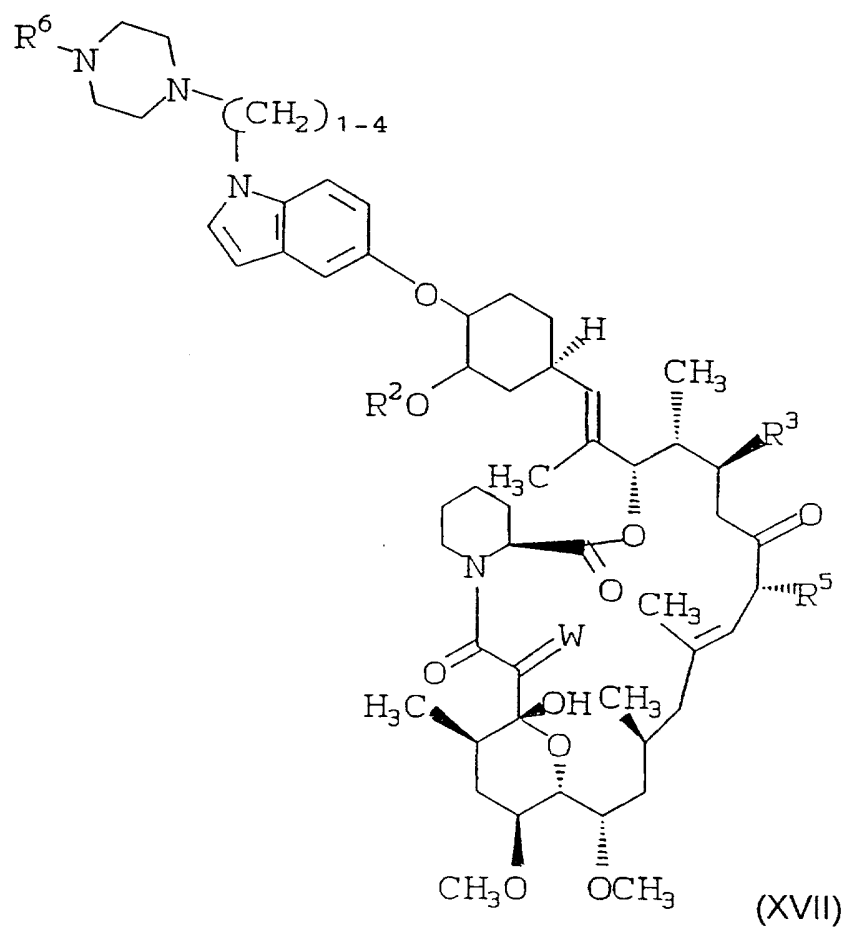
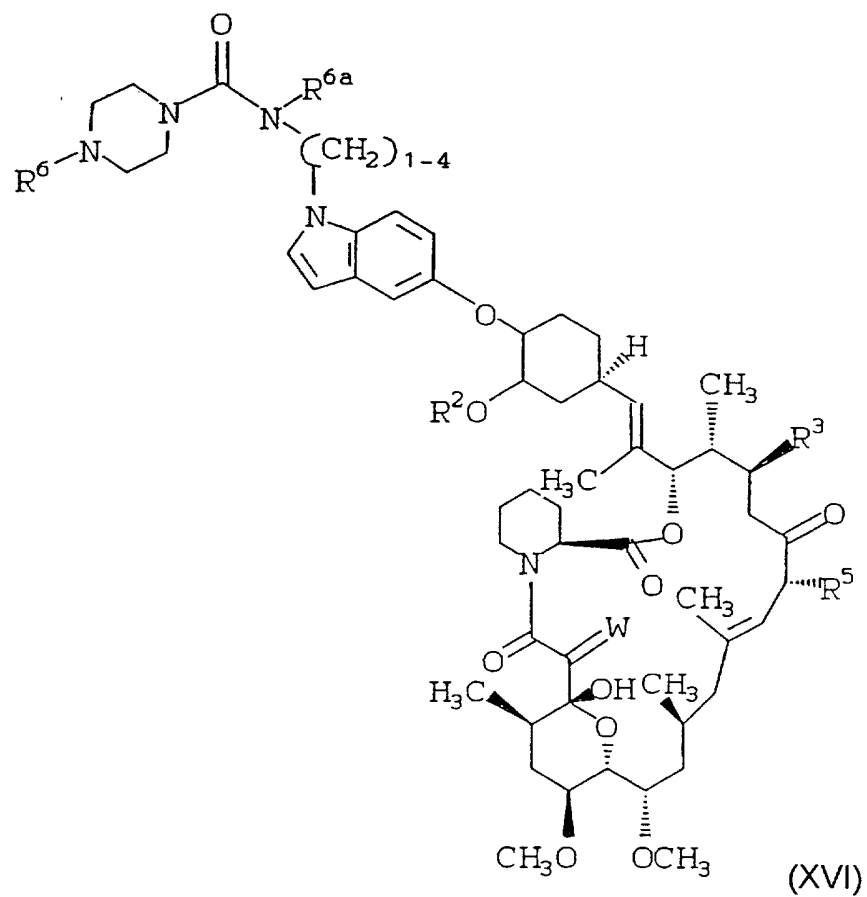
CH ₃	H	H	OH	etil	
CH ₃ CH ₂	H	H	OH	etil	
CH ₃ CH ₂ CH ₂	H	H	OH	etil	
(CH ₃) ₂ CH	H	H	OH	etil	
HO ₂ CCH ₂ CH ₂	H	H	OH	etil	1050
H ₂ NCOCH ₂ CH ₂	H	H	OH	etil	
HOCH ₂ CH ₂	H	H	OH	etil	
HOCH ₂ CH ₂ CH ₂	H	H	OH	etil	
CH ₃	CH ₃	H	OH	etil	
CH ₃ CH ₂	CH ₃ CH ₂	H	OH	etil	1055
CH ₃ CH ₂ CH ₂	CH ₃ CH ₂ CH ₂	H	OH	etil	
HOCH ₂ CH ₂	HOCH ₂ CH ₂	H	OH	etil	
HOCH ₂ CH ₂ CH ₂	HOCH ₂ CH ₂ CH ₂	H	OH	etil	

-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	CH ₃	H	etil	
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CH ₃	H	etil	1060
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	CH ₃	OH	etil	
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	H	OH	etil	
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	H	OH	etil	
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	H	OH	etil	
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	CH ₃	H	alil	1065
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CH ₃	H	alil	
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	CH ₃	OH	alil	
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	H	OH	alil	
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	H	OH	alil	
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	H	OH	alil	1070

Compuși reprezentativi ai prezentei invenții includ compușii cu formulele XIV, XV, XVI și XVII.



RO 114331 B1



RO 114331 B1

În care R^{6a} este H sau CH₃ și R², R³, R⁵ și R⁶ sunt aleși din următoarele grupe de substituenți:

R ⁶	R ²	R ³	R ⁵	
H	CH ₃	OH	etil	1135
CH ₃	CH ₃	OH	etil	
CH ₃ CH ₂	CH ₃	OH	etil	
CH ₂ =CHCH ₂	CH ₃	OH	etil	
CH ₃ CH ₂ CH ₂	CH ₃	OH	etil	1140
(CH ₃) ₂ CH	CH ₃	OH	etil	
HO ₂ CCH ₂ CH ₂	CH ₃	OH	etil	
H ₂ NCOCH ₂ CH ₂	CH ₃	OH	etil	
HOCH ₂ CH ₂	CH ₃	OH	etil	
HOCH ₂ CH ₂ CH ₂	CH ₃	OH	etil	1145
(CH ₃) ₂ CH ₂	CH ₃	OH	etil	
fenil	CH ₃	OH	etil	
4-piridil	CH ₃	OH	etil	
3-piridil	CH ₃	OH	etil	
2-piridil	CH ₃	OH	etil	1150
4-piridilmetil	CH ₃	OH	etil	
3-piridilmetil	CH ₃	OH	etil	
2-piridilmetil	CH ₃	OH	etil	
benzil	CH ₃	OH	etil	
4-HO ₂ C-benzil	CH ₃	OH	etil	1155
4-OH ₂ NCO-benzil	CH ₃	OH	etil	
4-CH ₃ O-benzil	CH ₃	OH	etil	
4-HO-benzil	CH ₃	OH	etil	
4-C1-benzil	CH ₃	OH	etil	
4-(CH ₃) ₂ N-benzil	CH ₃	OH	etil	1160
3-HO ₂ C-benzil	CH ₃	OH	etil	
3-H ₂ NCO-benzil	CH ₃	OH	etil	
3-CH ₃ -benzil	CH ₃	OH	etil	
3-HO-benzil	CH ₃	OH	etil	
3-Cl-benzil	CH ₃	OH	etil	1165
3-(CH ₃) ₂ N-benzil	CH ₃	OH	etil	
2-HO-benzil	CH ₃	OH	etil	
2-Cl-benzil	CH ₃	OH	etil	
2-(CH ₃) ₂ N-benzil	CH ₃	OH	etil	
CH ₃	CH ₃	H	etil	1170
CH ₃ CH ₂	CH ₃	H	etil	
CH ₂ =CHCH ₂	CH ₃	H	etil	
CH ₃ CH ₂ CH ₂	CH ₃	H	etil	
(CH ₃) ₂ CH	CH ₃	H	etil	
HO ₂ CCH ₂ CH ₂	CH ₃	H	etil	1175
H ₂ NCOCH ₂ CH ₂	CH ₃	H	etil	
HOCH ₂ CH ₂	CH ₃	H	etil	
HOCH ₂ CH ₂ CH ₂	CH ₃	H	etil	
(CH ₃) ₂ CH ₂	CH ₃	H	etil	

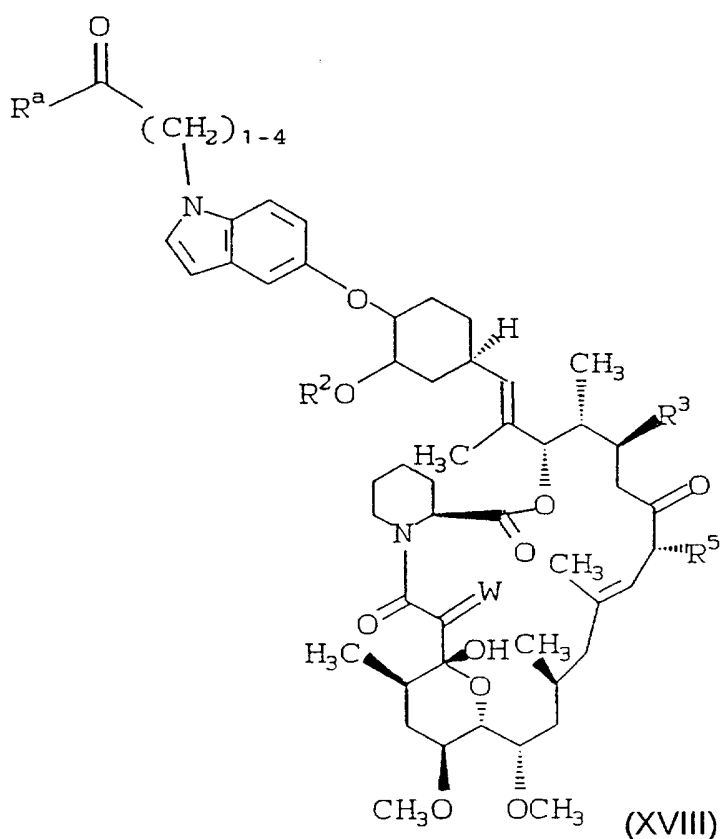
RO 114331 B1

1180	fenil	CH ₃	H	etil
	4-piridil	CH ₃	H	etil
	3-piridil	CH ₃	H	etil
	2-piridil	CH ₃	H	etil
	4-piridilmetil	CH ₃	H	etil
1185	3-piridilmetil	CH ₃	H	etil
	2-piridilmetil	CH ₃	H	etil
	benzil	CH ₃	H	etil
	4-HO ₂ C-benzil	CH ₃	H	etil
	4-H ₂ NCO-benzil	CH ₃	H	etil
1190	4-CH ₃ O-benzil	CH ₃	H	etil
	4-HO-benzil	CH ₃	H	etil
	4-Cl-benzil	CH ₃	H	etil
	4-(CH ₃) ₂ N-benzil	CH ₃	H	etil
	3-HO ₂ C-benzil	CH ₃	H	etil
1195	3-H ₂ NCO-benzil	CH ₃	H	etil
	3-CH ₃ O-benzil	CH ₃	H	etil
	3-HO-benzil	CH ₃	H	etil
	3-Cl-benzil	CH ₃	H	etil
	3-(CH ₃) ₂ N-benzil	CH ₃	H	etil
1200	2-HO ₂ C-benzil	CH ₃	H	etil
	2-H ₂ NCO-benzil	CH ₃	H	etil
	2-CH ₃ O-benzil	CH ₃	H	etil
	2-HO-benzil	CH ₃	H	etil
	2-Cl-benzil	CH ₃	H	etil
1205	2-(CH ₃) ₂ N-benzil	CH ₃	H	etil
	CH ₃	CH ₃	OH	alil
	CH ₃ CH ₂	CH ₃	OH	alil
	CH ₂ =CHCH ₂	CH ₃	OH	alil
	CH ₃ CH ₂ CH ₂	CH ₃	OH	alil
1210	(CH ₃) ₂ CH	CH ₃	OH	alil
	HO ₂ CCH ₂ CH ₂	CH ₃	OH	alil
	H ₂ NCOCH ₂ CH ₂	CH ₃	OH	alil
	HOCH ₂ CH ₂	CH ₃	OH	alil
	HOCH ₂ CH ₂ CH ₂	CH ₃	OH	alil
1215	(CH ₃) ₂ CH ₂	CH ₃	OH	alil
	fenil	CH ₃	OH	alil
	4-piridil	CH ₃	OH	alil
	3-piridil	CH ₃	OH	alil
	2-piridil	CH ₃	OH	alil
1220	4-piridilmetil	CH ₃	OH	alil
	3-piridilmetil	CH ₃	OH	alil
	2-piridilmetil	CH ₃	OH	alil
	benzil	CH ₃	OH	alil
	4-HO ₂ C-benzil	CH ₃	OH	alil
1225	4-H ₂ NCO-benzil	CH ₃	OH	alil

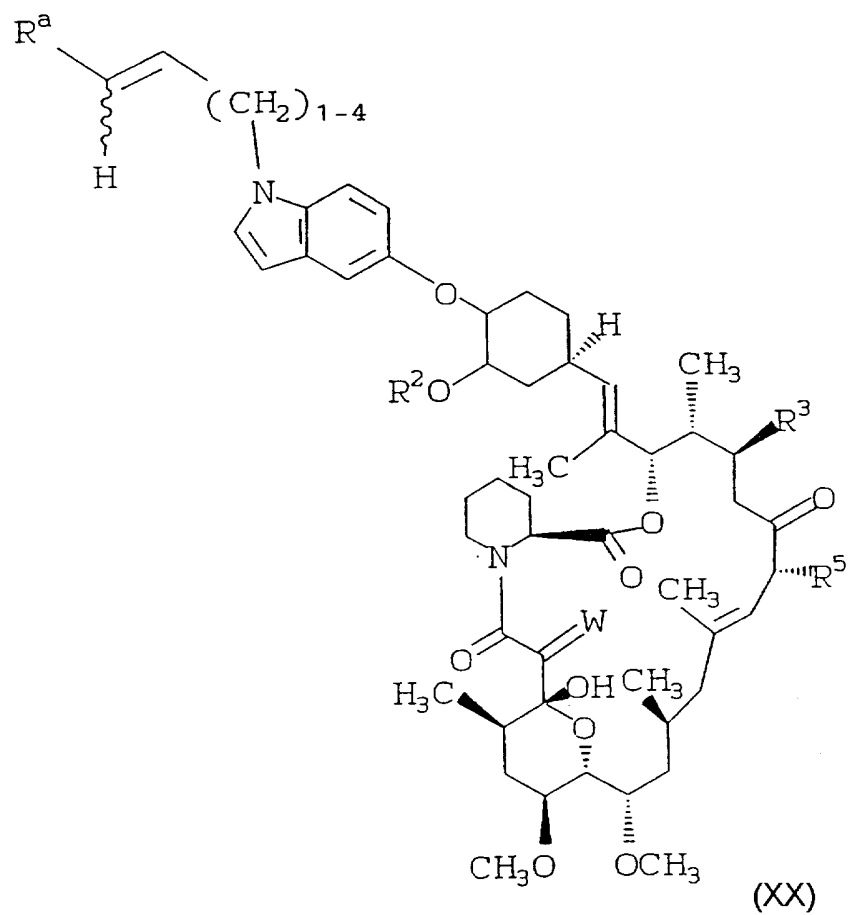
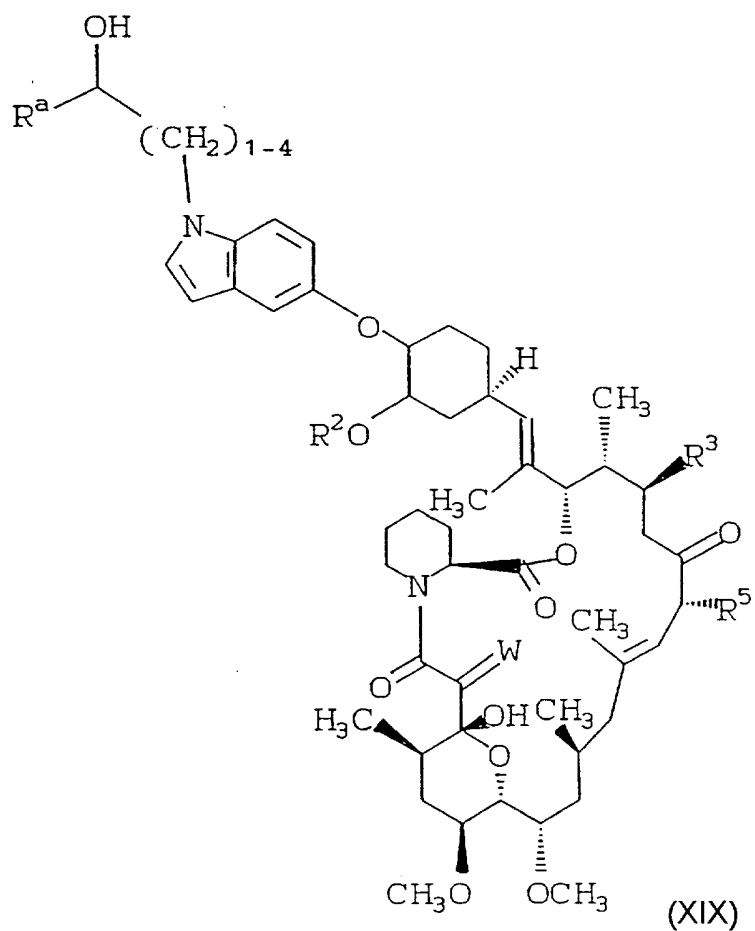
RO 114331 B1

4-CH ₃ O-benzil	CH ₃	OH	alil	
4-HO-benzil	CH ₃	OH	alil	
4-Cl-benzil	CH ₃	OH	alil	
4-(CH ₃) ₂ N-benzil	CH ₃	OH	alil	
3-HO ₂ C-benzil	CH ₃	OH	alil	1230
3-H ₂ NCO-benzil	CH ₃	OH	alil	
3-CH ₃ O-benzil	CH ₃	OH	alil	
3-HO-benzil	CH ₃	OH	alil	
3-Cl-benzil	CH ₃	OH	alil	
3-(CH ₃) ₂ N-benzil	CH ₃	OH	alil	1235
2-HO ₂ C-benzil	CH ₃	OH	alil	
2-H ₂ NCO-benzil	CH ₃	OH	alil	
2-CH ₃ O-benzil	CH ₃	OH	alil	
2-HO-benzil	CH ₃	OH	alil	
2-Cl-benzil	CH ₃	OH	alil	1240
2-(CH ₃) ₂ N-benzil	CH ₃	OH	alil	

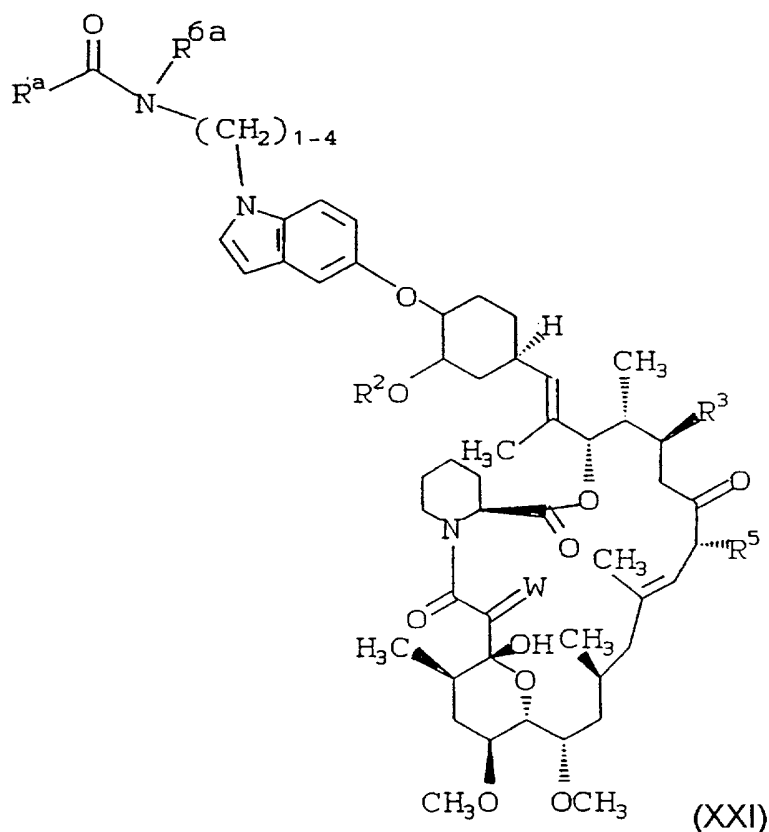
Compuși reprezentativi ai prezentei invenții includ compuși cu formulele XVIII, XIX, XX și XXI.



RO 114331 B1



RO 114331 B1



În care R^{6a} este H sau CH^3 și R^a , R^2 , R^3 și R^5 sunt aleși dintre următoarele grupe de constituenți:

R^a	R^2	R^3	R^5	
CH_3	CH_3	OH	etil	1340
CH_3CH_2	CH_3	OH	etil	
$CH_2=CHCH_2$	CH_3	OH	etil	
$CH_3CH_2CH_2$	CH_3	OH	etil	
$(CH_3)_2CH$	CH_3	OH	etil	1345
$HO_2CCH_2CH_2$	CH_3	OH	etil	
$H_2NCOCH_2CH_2$	CH_3	OH	etil	
$HOCH_2CH_2$	CH_3	OH	etil	
$HOCH_2CH_2CH_2$	CH_3	OH	etil	
$(CH_3)_2CH_2$	CH_3	OH	etil	1350
fenil	CH_3	OH	etil	
4-piridil	CH_3	OH	etil	
3-piridil	CH_3	OH	etil	
2-piridil	CH_3	OH	etil	
4-piridilmetil	CH_3	OH	etil	1355
3-piridilmetil	CH_3	OH	etil	
2-piridilmetil	CH_3	OH	etil	
benzil	CH_3	OH	etil	
4- HO_2C -benzil	CH_3	OH	etil	
4- H_2NCO -benzil	CH_3	OH	etil	1360
4- CH_3O -benzil	CH_3	OH	etil	
4- HO -benzil	CH_3	OH	etil	

RO 114331 B1

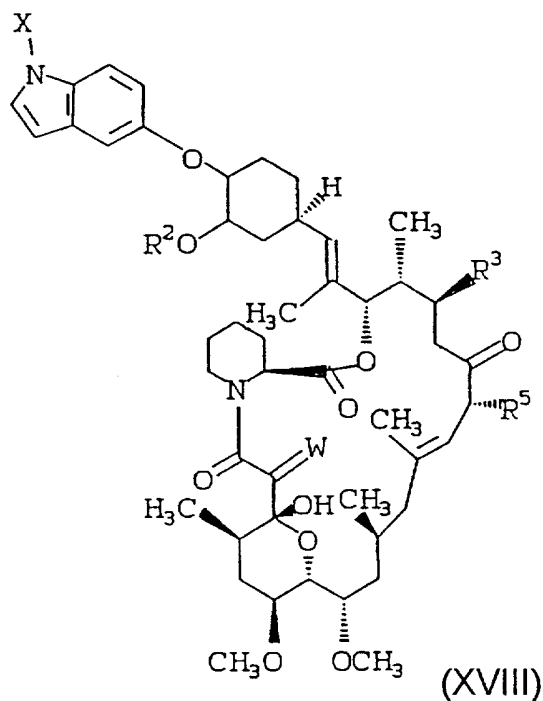
	4-Cl-benzil	CH ₃	OH	etil
	4-(CH ₃) ₂ N-benzil	CH ₃	OH	etil
1365	3-HO ₂ C-benzil	CH ₃	OH	etil
	3-H ₂ NCO-benzil	CH ₃	OH	etil
	3-CH ₃ O-benzil	CH ₃	OH	etil
	2-HO-benzil	CH ₃	OH	etil
	2-Cl-benzil	CH ₃	OH	etil
1370	2-(CH ₃) ₂ N-benzil	CH ₃	OH	etil
	2-HO ₂ C-benzil	CH ₃	OH	etil
	2-H ₂ NCO-benzil	CH ₃	OH	etil
	2-CH ₃ O-benzil	CH ₃	OH	etil
	2-HO-benzil	CH ₃	OH	etil
1375	2-Cl-benzil	CH ₃	OH	etil
	2-(CH ₃) ₂ N-benzil	CH ₃	OH	etil
	CH ₃	CH ₃	H	etil
	CH ₃ CH ₂	CH ₃	H	etil
	CH ₂ =CHCH ₂	CH ₃	H	etil
1380	CH ₃ CH ₂ CH ₂	CH ₃	H	etil
	(CH ₃) ₂ CH	CH ₃	H	etil
	HO ₂ CCH ₂ CH ₂	CH ₃	H	etil
	H ₂ NCOCH ₂ CH ₂	CH ₃	H	etil
	HOCH ₂ CH ₂	CH ₃	H	etil
1385	HOCH ₂ CH ₂ CH ₂	CH ₃	H	etil
	(CH ₃) ₂ CH ₂	CH ₃	H	etil
	fenil	CH ₃	H	etil
	4-piridil	CH ₃	H	etil
	3-piridil	CH ₃	H	etil
1390	2-piridil	CH ₃	H	etil
	4-piridilmetil	CH ₃	H	etil
	3-piridilmetil	CH ₃	H	etil
	2-piridilmetil	CH ₃	H	etil
	benzil	CH ₃	H	etil
1395	4-HO ₂ C-benzil	CH ₃	H	etil
	4-H ₂ NCO-benzil	CH ₃	H	etil
	4-CH ₃ O-benzil	CH ₃	H	etil
	4-HO-benzil	CH ₃	H	etil
	4-Cl-benzil	CH ₃	H	etil
1400	4-(CH ₃) ₂ N-benzil	CH ₃	H	etil
	3-HO ₂ C-benzil	CH ₃	H	etil
	3-H ₂ NCO-benzil	CH ₃	H	etil
	3-CH ₃ O-benzil	CH ₃	H	etil
	3-HO-benzil	CH ₃	H	etil
1405	3-Cl-benzil	CH ₃	H	etil
	3-(CH ₃) ₂ N-benzil	CH ₃	H	etil
	2-HO ₂ C-benzil	CH ₃	H	etil
	2-H ₂ NCO-benzil	CH ₃	H	etil

RO 114331 B1

2-CH ₃ O-benzil	CH ₃	H	etil	
2-HO-benzil	CH ₃	H	etil	1410
2-Cl-benzil	CH ₃	H	etil	
2-(CH ₃) ₂ N-benzil	CH ₃	H	etil	
CH ₃	CH ₃	OH	alil	
CH ₃ CH ₂	CH ₃	OH	alil	
CH ₂ =CHCH ₂	CH ₃	OH	alil	1415
CH ₃ CH ₂ CH ₂	CH ₃	OH	alil	
(CH ₃) ₂ CH	CH ₃	OH	alil	
HO ₂ CCH ₂ CH ₂	CH ₃	OH	alil	
H ₂ NCOCH ₂ CH ₂	CH ₃	OH	alil	
HOCH ₂ CH ₂	CH ₃	OH	alil	1420
HOCH ₂ CH ₂ CH ₂	CH ₃	OH	alil	
(CH ₃) ₂ CH ₂	CH ₃	OH	alil	
fenil	CH ₃	OH	alil	
4-piridil	CH ₃	OH	alil	
3-piridil	CH ₃	OH	alil	1425
2-piridil	CH ₃	OH	alil	
4-piridilmetil	CH ₃	OH	alil	
3-piridilmetil	CH ₃	OH	alil	
2-piridilmetil	CH ₃	OH	alil	
benzil	CH ₃	OH	alil	1430
4-HO ₂ C-benzil	CH ₃	OH	alil	
4-H ₂ NCO-benzil	CH ₃	OH	alil	
4-CH ₃ O-benzil	CH ₃	OH	alil	
4-HO-benzil	CH ₃	OH	alil	
4-Cl-benzil	CH ₃	OH	alil	1435
4-(CH ₃) ₂ N-benzil	CH ₃	OH	alil	
3-HO ₂ C-benzil	CH ₃	OH	alil	
3-H ₂ NCO-benzil	CH ₃	OH	alil	
3-CH ₃ O-benzil	CH ₃	OH	alil	
3-HO-benzil	CH ₃	OH	alil	1440
3-Cl-benzil	CH ₃	OH	alil	
3-(CH ₃) ₂ N-benzil	CH ₃	OH	alil	
2-HO ₂ C-benzil	CH ₃	OH	alil	
2-H ₂ NCO-benzil	CH ₃	OH	alil	
2-CH ₃ O-benzil	CH ₃	OH	alil	1445
2-HO-benzil	CH ₃	OH	alil	
2-Cl-benzil	CH ₃	OH	alil	
2-(CH ₃) ₂ N-benzil	CH ₃	OH	alil	

RO 114331 B1

Compuși reprezentativi ai prezentei invenții includ compuși cu formula XVIII de mai jos:



În care X, R², R³ și R⁵ sunt aleși din următoarele grupe de substituenți:

X	R ²	R ³	R ⁵
1-imidazolimetil	CH ₃	OH	etil
2-imidazolimetil	CH ₃	OH	etil
3-tiazolimetil	CH ₃	OH	etil
2-tiazolimetil	CH ₃	OH	etil
2-oxazolimetil	CH ₃	OH	etil
5-tetrazolimetil	CH ₃	OH	etil
4-piridimetil	CH ₃	OH	etil
3-piridimetil	CH ₃	OH	etil
2-piridimetil	CH ₃	OH	etil
benzil	CH ₃	OH	etil
4-HO ₂ C-benzil	CH ₃	OH	etil
4-H ₂ NCO-benzil	CH ₃	OH	etil
4-CH ₃ O-benzil	CH ₃	OH	etil
4-HO-benzil	CH ₃	OH	etil
4-R ¹¹ O-benzil	CH ₃	OH	etil
4-Cl-benzil	CH ₃	OH	etil
4-(CH ₃) ₂ N-benzil	CH ₃	OH	etil
3-HO ₂ C-benzil	CH ₃	OH	etil
3-H ₂ NCO-benzil	CH ₃	OH	etil
3-CH ₃ O-benzil	CH ₃	OH	etil
3-HO-benzil	CH ₃	OH	etil
3-R ¹¹ O-benzil	CH ₃	OH	etil
3-Cl-benzil	CH ₃	OH	etil
3-(CH ₃) ₂ N-benzil	CH ₃	OH	etil

RO 114331 B1

2-HO ₂ C-benzil	CH ₃	OH	etil	
2-H ₂ NCO-benzil	CH ₃	OH	etil	
2-CH ₃ O-benzil	CH ₃	OH	etil	
2-HO-benzil	CH ₃	OH	etil	
2-R ¹¹ O-benzil	CH ₃	OH	etil	1500
2-C1-benzil	CH ₃	OH	etil	
2-(CH ₃) ₂ N-benzil	CH ₃	OH	etil	
3-(4-piridil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	etil	
3-(3-piridil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	etil	
3-(2-piridil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	etil	1505
3-fenilimidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	etil	
3-(4-HO ₂ C-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	etil	
3-(4-H ₂ NCO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	etil	
3-(4-CH ₃ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	etil	
3-(4-HO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	etil	1510
3-(4-R ¹¹ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	etil	
3-(4-Cl-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	etil	
3-(4-(CH ₃) ₂ N-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	etil	
3-(3-HO ₂ C-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	etil	
3-(3-H ₂ NCO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	etil	1515
3-(3-CH ₃ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	etil	
3-(3-HO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	etil	
3-(3-R ¹¹ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	etil	
3-(3-Cl-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	etil	
3-(3-(CH ₃) ₂ N-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	etil	1520
3-(2-HO ₂ C-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	etil	
3-(2-H ₂ NCO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	etil	
3-(2-CH ₃ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	etil	
3-(2-HO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	etil	
3-(2-R ¹¹ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	etil	1525
3-(2-Cl-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	etil	
3-(2-(CH ₃) ₂ N-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	etil	
1-imidazolilmetil	CH ₃	H	etil	
2-imidazolilmetil	CH ₃	H	etil	
3-tiazolilmetil	CH ₃	H	etil	1530
2-tiazolilmetil	CH ₃	H	etil	
2-oxazolilmetil	CH ₃	H	etil	
5-tetrazolilmetil	CH ₃	H	etil	
4-piridilmetil	CH ₃	H	etil	
3-piridilmetil	CH ₃	H	etil	1535
2-piridilmetil	CH ₃	H	etil	
benzil	CH ₃	H	etil	
4-HO ₂ C-benzil	CH ₃	H	etil	
4-H ₂ NCO-benzil	CH ₃	H	etil	
4-CH ₃ O-benzil	CH ₃	H	etil	1540
4-HO-benzil	CH ₃	H	etil	

RO 114331 B1

	4-R ¹¹ O-benzil	CH ₃	H	etil
	4-Cl-benzil	CH ₃	H	etil
	4-(CH ₃) ₂ N-benzil	CH ₃	H	etil
1545	3-HO ₂ C-benzil	CH ₃	H	etil
	3-H ₂ NCO-benzil	CH ₃	H	etil
	3-CH ₃ O-benzil	CH ₃	H	etil
	3-HO-benzil	CH ₃	H	etil
	3-R ¹¹ O-benzil	CH ₃	H	etil
1550	3-Cl-benzil	CH ₃	H	etil
	3-(CH ₃) ₂ N-benzil	CH ₃	H	etil
	2-HO ₂ C-benzil	CH ₃	H	etil
	2-H ₂ NCO-benzil	CH ₃	H	etil
	2-CH ₃ O-benzil	CH ₃	H	etil
1555	2-HO-benzil	CH ₃	H	etil
	2-R ¹¹ O-benzil	CH ₃	H	etil
	2-Cl-benzil	CH ₃	H	etil
	2-(CH ₃) ₂ N-benzil	CH ₃	H	etil
	3-(4-piridil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	etil
1560	3-(3-piridil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	etil
	3-(2-piridil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	etil
	3-fenilimidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	etil
	3-(4-HO ₂ C-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	etil
	3-(4-H ₂ NCO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	etil
1565	3-(4-CH ₃ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	etil
	3-(4-HO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	etil
	3-(4-R ¹¹ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	etil
	3-(4-Cl-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	etil
	3-(4-(CH ₃) ₂ N-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	etil
1570	3-(3-HO ₂ C-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	etil
	3-(3-H ₂ NCO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	etil
	3-(3-CH ₃ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	etil
	3-(3-HO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	etil
	3-(3-R ¹¹ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	etil
1575	3-(3-Cl-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	etil
	3-(3-(CH ₃) ₂ N-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	etil
	3-(2-HO ₂ C-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	etil
	3-(2-H ₂ NCO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	etil
	3-(2-CH ₃ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	etil
1580	3-(2-HO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	etil
	3-(2-R ¹¹ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	etil
	3-(2-Cl-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	etil
	3-(2-(CH ₃) ₂ N-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	etil
	1-imidazolilmetil	H	OH	etil
1585	2-imidazolilmetil	H	OH	etil
	3-tiazolilmetil	H	OH	etil
	2-tiazolilmetil	H	OH	etil

RO 114331 B1

2-oxazolilmetil	H	OH	etil	
5-tetrazolilmetil	H	OH	etil	
4-piridilmetil	H	OH	etil	1590
3-piridilmetil	H	OH	etil	
2-piridilmetil	H	OH	etil	
benzil	H	OH	etil	
4-HO ₂ C-benzil	H	OH	etil	
4-H ₂ NCO-benzil	H	OH	etil	1595
4-CH ₃ O-benzil	H	OH	etil	
4-HO-benzil	H	OH	etil	
4-R ¹¹ O-benzil	H	OH	etil	
4-Cl-benzil	H	OH	etil	
4-(CH ₃) ₂ N-benzil	H	OH	etil	1600
3-HO ₂ C-benzil	H	OH	etil	
3-H ₂ NCO-benzil	H	OH	etil	
3-CH ₃ O-benzil	H	OH	etil	
3-HO-benzil	H	OH	etil	
3-R ¹¹ O-benzil	H	OH	etil	1605
3-Cl-benzil	H	OH	etil	
3-(CH ₃) ₂ N-benzil	H	OH	etil	
2-HO ₂ C-benzil	H	OH	etil	
2-H ₂ NCO-benzil	H	OH	etil	
2-CH ₃ O-benzil	H	OH	etil	1610
2-HO-benzil	H	OH	etil	
2-R ¹¹ O-benzil	H	OH	etil	
2-Cl-benzil	H	OH	etil	
2-(CH ₃) ₂ N-benzil	H	OH	etil	
3-(4-piridil)-imidazol-2-ilmetil	H	OH	etil	1615
3-(3-piridil)-imidazol-2-ilmetil	H	OH	etil	
3-(2-piridil)-imidazol-2-ilmetil	H	OH	etil	
3-fenilimidazol-2-ilmetil	H	OH	etil	
3-(4-HO ₂ C-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	OH	etil	
3-(4-H ₂ NCO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	OH	etil	1620
3-(4-CH ₃ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	OH	etil	
3-(4-HO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	OH	etil	
3-(4-R ¹¹ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	OH	etil	
3-(4-Cl-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	OH	etil	
3-(4-(CH ₃) ₂ N-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	OH	etil	1625
3-(3-HO ₂ C-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	OH	etil	
3-(3-H ₂ NCO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	OH	etil	
3-(3-CH ₃ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	OH	etil	
3-(3-HO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	OH	etil	
3-(3-R ¹¹ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	OH	etil	1630
3-(3-Cl-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	OH	etil	
3-(3-(CH ₃) ₂ N-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	OH	etil	
3-(2-HO ₂ C-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	OH	etil	

RO 114331 B1

1635	3-(2-H ₂ NCO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	OH	etil
	3-(2-CH ₃ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	OH	etil
	3-(2-HO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	OH	etil
	3-(2-R ¹¹ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	OH	etil
	3-(2-Cl-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	OH	etil
1640	3-(2-(CH ₃) ₂ N-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	OH	etil
	1-imidazolilmetil	H	H	etil
	2-imidazolilmetil	H	H	etil
	3-tiazolilmetil	H	H	etil
	2-tiazolilmetil	H	H	etil
1645	2-oxazolilmetil	H	H	etil
	5-tetrazolilmetil	H	H	etil
	4-piridilmetil	H	H	etil
	3-piridilmetil	H	H	etil
	2-piridilmetil	H	H	etil
1650	benzil	H	H	etil
	4-HO ₂ C-benzil	H	H	etil
	4-H ₂ NCO-benzil	H	H	etil
	4-CH ₃ O-benzil	H	H	etil
	4-HO-benzil	H	H	etil
1655	4-R ¹¹ O-benzil	H	H	etil
	4-Cl-benzil	H	H	etil
	4-(CH ₃) ₂ N-benzil	H	H	etil
	3-HO ₂ C-benzil	H	H	etil
	3-H ₂ NCO-benzil	H	H	etil
1660	3-CH ₃ O-benzil	H	H	etil
	3-HO-benzil	H	H	etil
	3-R ¹¹ O-benzil	H	H	etil
	3-Cl-benzil	H	H	etil
	3-(CH ₃) ₂ N-benzil	H	H	etil
1665	2-HO ₂ C-benzil	H	H	etil
	2-H ₂ NCO-benzil	H	H	etil
	2-CH ₃ O-benzil	H	H	etil
	2-HO-benzil	H	H	etil
	2-R ¹¹ O-benzil	H	H	etil
1670	2-Cl-benzil	H	H	etil
	2-(CH ₃) ₂ N-benzil	H	H	etil
	3-(4-piridil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	etil
	3-(3-piridil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	etil
	3-(2-piridil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	etil
1675	3-fenilimidazol-2-ilmetil	H	H	etil
	3-(4-HO ₂ C-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	etil
	3-(4-H ₂ NCO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	etil
	3-(4-CH ₃ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	etil
	3-(4-HO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	etil
	3-(4-R ¹¹ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	etil

RO 114331 B1

3-(4-Cl-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	etil	1680
3-(4-(CH ₃) ₂ N-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	etil	
3-(3-HO ₂ C-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	etil	
3-(3-H ₂ NCO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	etil	
3-(3-CH ₃ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	etil	
3-(3-HO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	etil	1685
3-(3-R ¹¹ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	etil	
3-(3-Cl-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	etil	
3-(3-(CH ₃) ₂ N-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	etil	
3-(2-HO ₂ C-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	etil	
3-(2-H ₂ NCO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	etil	1690
3-(2-CH ₃ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	etil	
3-(2-HO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	etil	
3-(2-R ¹¹ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	etil	
3-(2-Cl-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	etil	
3-(2-(CH ₃) ₂ N-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	etil	1695
1-imidazolilmetil	CH ₃	OH	alil	
2-imidazolilmetil	CH ₃	OH	alil	
3-tiazolilmetil	CH ₃	OH	alil	
2-tiazolilmetil	CH ₃	OH	alil	
2-oxazolilmetil	CH ₃	OH	alil	1700
5-tetrazolilmetil	CH ₃	OH	alil	
4-piridilmetil	CH ₃	OH	alil	
3-piridilmetil	CH ₃	OH	alil	
2-piridilmetil	CH ₃	OH	alil	
benzil	CH ₃	OH	alil	1705
4-HO ₂ C-benzil	CH ₃	OH	alil	
4-H ₂ NCO-benzil	CH ₃	OH	alil	
4-CH ₃ O-benzil	CH ₃	OH	alil	
4-HO-benzil	CH ₃	OH	alil	
4-R ¹¹ O-benzil	CH ₃	OH	alil	1710
4-Cl-benzil	CH ₃	OH	alil	
4-(CH ₃) ₂ N-benzil	CH ₃	OH	alil	
3-HO ₂ C-benzil	CH ₃	OH	alil	
3-H ₂ NCO-benzil	CH ₃	OH	alil	
3-CH ₃ O-benzil	CH ₃	OH	alil	1715
3-HO-benzil	CH ₃	OH	alil	
3-R ¹¹ O-benzil	CH ₃	OH	alil	
3-Cl-benzil	CH ₃	OH	alil	
3-(CH ₃) ₂ N-benzil	CH ₃	OH	alil	
2-HO ₂ C-benzil	CH ₃	OH	alil	1720
2-H ₂ NCO-benzil	CH ₃	OH	alil	
2-CH ₃ O-benzil	CH ₃	OH	alil	
2-HO-benzil	CH ₃	OH	alil	
2-R ¹¹ O-benzil	CH ₃	OH	alil	
2-Cl-benzil	CH ₃	OH	alil	1725

RO 114331 B1

	2-(CH ₃) ₂ N-benzil	CH ₃	OH	alil
	3-(4-piridil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	alil
	3-(3-piridil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	alil
	3-(2-piridil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	alil
1730	3-fenilimidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	alil
	3-(4-HO ₂ C-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	alil
	3-(4-H ₂ NCO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	alil
	3-(4-CH ₃ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	alil
	3-(4-HO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	alil
1735	3-(4-R ¹¹ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	alil
	3-(4-Cl-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	alil
	3-(4-(CH ₃) ₂ N-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	alil
	3-(3-HO ₂ C-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	alil
	3-(3-H ₂ NCO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	alil
1740	3-(3-CH ₃ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	alil
	3-(3-HO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	alil
	3-(3-R ¹¹ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	alil
	3-(3-Cl-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	alil
	3-(3-(CH ₃) ₂ N-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	alil
1745	3-(2-HO ₂ C-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	alil
	3-(2-H ₂ NCO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	alil
	3-(2-CH ₃ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	alil
	3-(2-HO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	alil
	3-(2-R ¹¹ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	alil
1750	3-(2-Cl-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	alil
	3-(2-(CH ₃) ₂ N-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	alil
	1-imidazolilmetil	CH ₃	H	alil
	2-imidazolilmetil	CH ₃	H	alil
	3-tiazolilmetil	CH ₃	H	alil
1755	2-tiazolilmetil	CH ₃	H	alil
	2-oxazolilmetil	CH ₃	H	alil
	5-tetrazolilmetil	CH ₃	H	alil
	4-piridilmetil	CH ₃	H	alil
	3-piridilmetil	CH ₃	H	alil
1760	2-piridilmetil	CH ₃	H	alil
	benzil	CH ₃	H	alil
	4-HO ₂ C-benzil	CH ₃	H	alil
	4-H ₂ NCO-benzil	CH ₃	H	alil
	4-CH ₃ O-benzil	CH ₃	H	alil
1765	4-HO-benzil	CH ₃	H	alil
	4-R ¹¹ O-benzil	CH ₃	H	alil
	4-Cl-benzil	CH ₃	H	alil
	4-(CH ₃) ₂ N-benzil	CH ₃	H	alil
	3-HO ₂ C-benzil	CH ₃	H	alil
1770	3-H ₂ NCO-benzil	CH ₃	H	alil
	3-CH ₃ O-benzil	CH ₃	H	alil

RO 114331 B1

3-HO-benzil	CH ₃	H	alil	
3-R ¹¹ O-benzil	CH ₃	H	alil	
3-Cl-benzil	CH ₃	H	alil	
3-(CH ₃) ₂ N-benzil	CH ₃	H	alil	1775
2-HO ₂ C-benzil	CH ₃	H	alil	
2-H ₂ NCO-benzil	CH ₃	H	alil	
2-CH ₃ O-benzil	CH ₃	H	alil	
2-HO-benzil	CH ₃	H	alil	
2-R ¹¹ O-benzil	CH ₃	H	alil	1780
2-Cl-benzil	CH ₃	H	alil	
2-(CH ₃) ₂ N-benzil	CH ₃	H	alil	
3-(4-piridil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	alil	
3-(3-piridil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	alil	
3-(2-piridil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	alil	1785
3-fenilimidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	alil	
3-(4-HO ₂ C-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	alil	
3-(4-H ₂ NCO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	alil	
3-(4-CH ₃ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	alil	
3-(4-HO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	alil	1790
3-(4-R ¹¹ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	alil	
3-(4-Cl-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	alil	
3-(4-(CH ₃) ₂ N-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	alil	
3-(3-HO ₂ C-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	alil	
3-(3-H ₂ NCO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	alil	1795
3-(3-CH ₃ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	alil	
3-(3-HO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	alil	
3-(3-R ¹¹ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	alil	
3-(3-Cl-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	alil	
3-(3-(CH ₃) ₂ N-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	alil	1800
3-(2-HO ₂ C-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	alil	
3-(2-H ₂ NCO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	alil	
3-(2-CH ₃ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	alil	
3-(2-HO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	alil	
3-(2-R ¹¹ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	alil	1805
3-(2-Cl-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	alil	
3-(2-(CH ₃) ₂ N-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	alil	
1-imidazolilmetil	CH ₃	H	alil	
2-imidazolilmetil	H	OH	alil	
3-tiazolilmetil	H	OH	alil	1810
2-tiazolilmetil	H	OH	alil	
2-oxazolilmetil	H	OH	alil	
5-tetrazolilmetil	H	OH	alil	
4-piridilmetil	H	OH	alil	
3-piridilmetil	H	OH	alil	1815
2-piridilmetil	H	OH	alil	
benzil	H	OH	alil	

RO 114331 B1

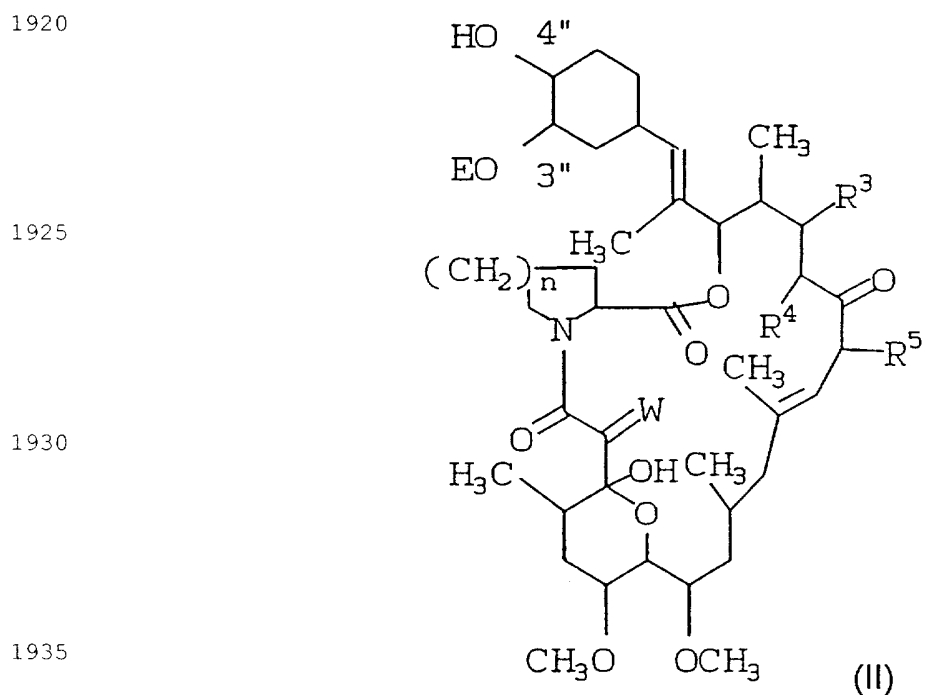
	4-HO ₂ C-benzil	H	OH	alil
	4-H ₂ NCO-benzil	H	OH	alil
1820	4-CH ₃ O-benzil	H	OH	alil
	4-HO-benzil	H	OH	alil
	4-R ¹¹ O-benzil	H	OH	alil
	4-Cl-benzil	H	OH	alil
	4-(CH ₃) ₂ N-benzil	H	OH	alil
1825	3-HO ₂ C-benzil	H	OH	alil
	3-H ₂ NCO-benzil	H	OH	alil
	3-CH ₃ O-benzil	H	OH	alil
	3-HO-benzil	H	OH	alil
	3-R ¹¹ O-benzil	H	OH	alil
1830	3-Cl-benzil	H	OH	alil
	3-(CH ₃) ₂ N-benzil	H	OH	alil
	2-HO ₂ C-benzil	H	OH	alil
	2-H ₂ NCO-benzil	H	OH	alil
	2-CH ₃ O-benzil	H	OH	alil
1835	2-HO-benzil	H	OH	alil
	2-R ¹¹ O-benzil	H	OH	alil
	2-Cl-benzil	H	OH	alil
	2-(CH ₃) ₂ N-benzil	H	OH	alil
	3-(4-piridil)-imidazol-2-ilmetil	H	OH	alil
1840	3-(3-piridil)-imidazol-2-ilmetil	H	OH	alil
	3-(2-piridil)-imidazol-2-ilmetil	H	OH	alil
	3-fenilimidazol-2-ilmetil	H	OH	alil
	3-(4-HO ₂ C-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	OH	alil
	3-(4-H ₂ NCO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	OH	alil
1845	3-(4-CH ₃ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	OH	alil
	3-(4-HO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	OH	alil
	3-(4-R ¹¹ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	OH	alil
	3-(4-Cl-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	OH	alil
	3-(4-(CH ₃) ₂ N-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	OH	alil
1850	3-(3-HO ₂ C-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	OH	alil
	3-(3-H ₂ NCO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	OH	alil
	3-(3-CH ₃ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	OH	alil
	3-(3-HO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	OH	alil
	3-(3-R ¹¹ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	OH	alil
1855	3-(3-Cl-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	OH	alil
	3-(3-(CH ₃) ₂ N-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	OH	alil
	3-(2-HO ₂ C-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	OH	alil
	3-(2-H ₂ NCO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	OH	alil
	3-(2-CH ₃ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	OH	alil
1860	3-(2-HO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	OH	alil
	3-(2-R ¹¹ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	OH	alil
	3-(2-Cl-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	OH	alil
	3-(2-(CH ₃) ₂ N-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	OH	alil

RO 114331 B1

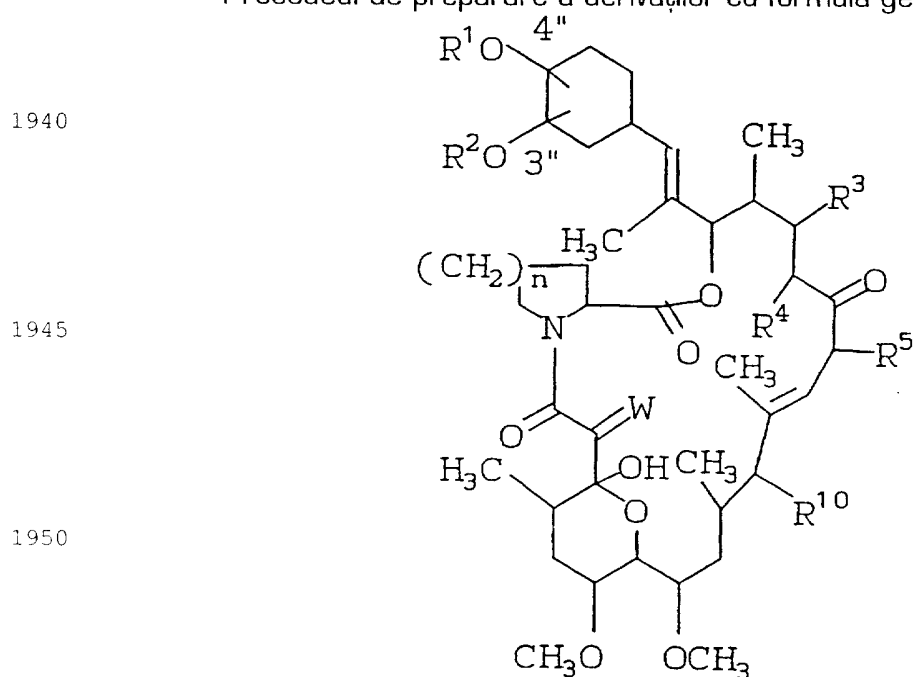
1-imidazolilmetil	H	H	alil	
2-imidazolilmetil	H	H	alil	1865
3-tiazolilmetil	H	H	alil	
2-tiazolilmetil	H	H	alil	
2-oxazolilmetil	H	H	alil	
5-tetrazolilmetil	H	H	alil	
4-piridilmetil	H	H	alil	1870
3-piridilmetil	H	H	alil	
2-piridilmetil	H	H	alil	
benzil	H	H	alil	
4-HO ₂ C-benzil	H	H	alil	
4-H ₂ NCO-benzil	H	H	alil	1875
4-CH ₃ O-benzil	H	H	alil	
4-HO-benzil	H	H	alil	
4-R ¹¹ O-benzil	H	H	alil	
4-Cl-benzil	H	H	alil	
4-(CH ₃) ₂ N-benzil	H	H	alil	1880
3-HO ₂ C-benzil	H	H	alil	
3-H ₂ NCO-benzil	H	H	alil	
3-CH ₂ O-benzil	H	H	alil	
3-HO-benzil	H	H	alil	
3-R ¹¹ O-benzil	H	H	alil	1885
3-Cl-benzil	H	H	alil	
3-(CH ₃) ₂ N-benzil	H	H	alil	
2-HO ₂ C-benzil	H	H	alil	
2-H ₂ NCO-benzil	H	H	alil	
2-CH ₃ O-benzil	H	H	alil	1890
2-HO-benzil	H	H	alil	
2-R ¹¹ O-benzil	H	H	alil	
2-Cl-benzil	H	H	alil	
2-(CH ₃) ₂ N-benzil	H	H	alil	
3-(4-piridil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	alil	1895
3-(3-piridil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	alil	
3-(2-piridil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	alil	
3-fenilimidazol-2-ilmetil	H	H	alil	
3-(4-HO ₂ C-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	alil	
3-(4-H ₂ NCO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	alil	1900
3-(4-CH ₃ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	alil	
3-(4-HO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	alil	
3-(4-R ¹¹ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	alil	
3-(4-Cl-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	alil	
3-(4-(CH ₃) ₂ N-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	alil	1905
3-(3-HO ₂ C-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	alil	
3-(3-H ₂ NCO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	alil	
3-(3-CH ₃ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	alil	
3-(3-HO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	alil	

RO 114331 B1

1910	3-(3-R ¹¹ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	alil
	3-(3-Cl-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	alil
	3-(3-(CH ₃) ₂ N-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	alil
	3-(2-HO ₂ C-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	alil
	3-(2-H ₂ NCO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	alil
1915	3-(2-CH ₃ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	alil
	3-(2-HO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	alil
	3-(2-R ¹¹ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	alil
	3-(2-Cl-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	alil
	3-(2-(CH ₃) ₂ N-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	alil



Procedeul de preparare a derivaților cu formula generală I



sau a sărurilor acestora acceptabile farmaceutic,

1955

în care R^1 este ales dintr: (1) heteroaril; (2) heteroaril substituit în care substituenții sunt X, Y și Z; (3) heteroaril- C_{1-6} alchil; (4) heteroaril substituit- C_{1-10} alchil, în care grupa heteroaril este substituită cu X, Y și Z și radicalul alchil poate fi substituit cu unul sau mai mulți substituenți aleși dintre:

(a) hidroxi, (b) oxo, (c) C_{1-6} -alcoxi, (d) aril- C_{1-3} alcoxi, (e) aril substituit- C_{1-3} alcoxi, în care substituenții grupei aril sunt X, Y și Z, (f) ariloxi substituit sau nesubstituit, în care substituenții grupei aril sunt X, Y și Z, (g) $-OCO-C_{1-6}$ alchil, (h) $-NR^6R^7$, în care R^6 și R^7 sunt aleși independent dintre:

1960

(i) hidrogen; (ii) C_{1-10} alchil nesubstituit sau substituit cu unul sau mai mulți substituenți aleși dintre:

1965

(a') aril, care este nesubstituit sau substituit cu X, Y și Z, (b') heteroaril, care este nesubstituit sau substituit cu X, Y și Z, (c') $-OH$, (d') C_{1-6} alcoxi, (e') $-CO_2H$, (f') $-CO_2-C_{1-6}$ alchil, (g') $-C_{3-7}$ cicloalchil și (h') $-OR^{11}$, (iii) C_{3-10} alchil nesubstituit sau substituit cu unul sau mai mulți substituenți aleși dintre:

(a') aril, care este nesubstituit sau substituit cu X, Y și Z, (b') heteroaril, care este nesubstituit sau substituit cu X, Y și Z, (c') $-OH$, (d') C_{1-6} alcoxi, (e') $-CO_2H$, (f') $-CO_2-C_{1-6}$ alchil, (g') $-C_{3-7}$ cicloalchil și (h') $-OR^{11}$, (iv) sau R^6 și R^7 împreună cu atomul de azot de care sunt legați pot forma un inel heterociclic cu 3-7 atomi care poate include unul sau doi heteroatomi suplimentari aleși dintre grupul constituit din O, $S(O)_p$, NR^{14} unde R^{14} este hidrogen sau C_{1-6} alchil nesubstituit sau substituit cu fenil, și p este 0, 1 sau 2, (i) $-NR^6-NR^6CO-C_{1-6}$ alchil- R^7 , în care R^6 și R^7 au semnificațiile date anterior, (j) $-NR^6CO_2-C_{1-6}$ alchil R^7 , (k) $-NR^6CONR^6R^7$, (l) $-OCONR^6R^7$, (m) $-COOR^6$, (n) $-CHO$, (o) aril, (p) aril substituit în care substituenții sunt X, Y și Z, (q) $-OR^{11}$, și (r) $-S(O)_p-C_{1-6}$ alchil,

1970

1975

(5) heteroaril- C_{1-10} alchil în care unul sau mai mulți atomi de carbon ai grupei alchil sunt înlocuiți cu o grupă aleasă dintre: $-NR^6$ -, $-O$ -, $-S(O)_p$ -, $-CO_2$ -, $-O_2C$ -, $-CONR^6$ -, $-NR^6CO$ -, $-NR^6CONR^7$ -,

1980

(6) heteroaril- C_{1-10} alchil substituit în care unu sau mai mulți atomi de carbon ai grupei sunt înlocuiți cu o grupă aleasă dintre: $-NR^6$ -, $-O$ -, $-S(O)_p$ -, $-CO_2$ -, $-CONR^6$ -, $-NR^6CO$ -, $-NR^6CONR^7$ -, grupa heteroaril este substituită cu X, Y și Z, și grupa alchil poate fi substituită cu unul sau mai mulți substituenți aleși dintre:

1985

(a) hidroxi, (b) oxo, (c) C_{1-6} alcoxi, (d) aril- C_{1-3} alcoxi, (e) aril- C_{1-3} alcoxi substituit, în care substituenții grupei sunt X, Y și Z, (f) ariloxi nesubstituit sau substituit, în care substituenții grupei aril sunt X, Y și Z, (g) $-OCO-C_{1-6}$ alchil, (h) $-NR^6R^7$, în care R^6 și R^7 au semnificațiile date anterior, (i) $-NR^6CO-C_{1-6}$ alchil- R^7 , (j) $-NR^6CO_2-C_{1-6}$ alchil- R^7 , (k) $-NR^6CONR^6R^7$, (l) $-OCONR^6R^7$, (m) $-COOR^6$, (n) $-CHO$, (o) aril, (p) aril substituit în care substituenții sunt X, Y și Z, (q) $-OR^{11}$ și (r) $-S(O)_p-C_{1-6}$ alchil;

1990

(7) heteroaril- C_{3-10} alchenil în care alchenilul conține una până la patru duble legături; (8) heteroaril- C_{3-10} alchenil în care alchenilul conține una până la patru duble legături și în care unul sau mai mulți atomi de carbon ai grupei alchil sunt înlocuiți cu o grupă aleasă dintre: $-NR^6$ -, $-O$ -, $-S(O)_p$ -, $-CO_2$ -, $-O_2C$ -, $-CONR^6$ -, $-NR^6CO$ -, $-NR^6CONR^7$ -, (9) heteroaril- C_{3-10} alchenil în care grupa alchenil conține una până la patru duble legături și în care unu sau mai mulți atomi de carbon ai grupei alchil pot fi înlocuiți cu o grupă aleasă dintre: $-NR^6$ -, $-O$ -, $-S(O)_p$ -, $-CO_2$ -, $-O_2C$ -, $-CONR^6$ -, $-NR^6CO$ -, $-NR^6CONR^7$ -, grupa heteroaril fiind substituită cu X, Y și Z și grupa alchil poate fi substituită cu unul sau mai mulți substituenți aleși dintre:

1995

2000

RO 114331 B1

(a) hidroxi, (b) oxo, (c) C_{1-6} alcoxi, (d) aril- C_{1-3} alcoxi, (e) aril- C_{1-3} alcoxi substituit, în care substituenții grupei sunt X, Y și Z, (f) ariloxi nesubstituit sau substituit, în care substituenții grupei aril sunt X, Y și Z, (g) $-OCO-C_{1-6}$ alchil, (h) $-NR^6R^7$, în care R^6 și R^7 au semnificațiile date anterior, (i) $-NR^6CO-C_{1-6}$ alchil în care R^6 are semnificațiile date anterior,, (j) $-NR^6CO_2-C_{1-6}$ alchil-, (k) $-NR^6CONR^6R^7$, (l) $-OCONR^6R^7$, (m) $-COOR^6$, (n) $-CHO$, (o) aril, (p) aril substituit în care substituenții sunt X, Y și Z, (q) $-OR^{11}$ și (r) $-S(O)_p-C_{1-6}$ alchil; R^2 este ales dintre:

(1) semnificațiile lui R^1 ; (2) hidrogen; (3) fenil; (4) fenil substituit în care substituenții sunt X, Y și Z; (5) 1- sau 2-naftil; (6) 1- sau 2-naftil substituit în care substituenții sunt X, Y și Z; (7) bifenil; (8) bifenil substituit în care substituenții sunt X, Y și Z; (9) C_{1-10} alchil; (10) C_{1-10} alchil substituit în care unul sau mai mulți substituenți sunt aleși dintre:

(a) hidroxi, (b) oxo, (c) C_{1-6} alcoxi, (d) aril- C_{1-3} alcoxi, (e) aril- C_{1-3} alcoxi substituit, în care substituenții grupei aril sunt X, Y și Z, (f) ariloxi nesubstituit sau substituit, în care substituenții grupei aril sunt X, Y și Z, (g) $-OCO-C_{1-6}$ alchil, (h) $-NR^6R^7$, în care R^6 și R^7 au semnificațiile date anterior, (i) $-NR^6CO-C_{1-6}$ alchil, în care R^6 și R^7 au semnificațiile date anterior, (j) $-COOR^6$, în care R^6 are semnificațiile date anterior, (k) $-CHO$, (l) fenil, (m) fenil substituit în care substituenții sunt X, Y și Z, (n) 1- sau 2-naftil, (o) 1- sau 2-naftil substituit în care substituenții sunt X, Y și Z, (p) bifenil, (q) bifenil substituit în care substituenții sunt X, Y și Z, (r) $-OR^{11}$ și (s) $-S(O)_p-C_{1-6}$ alchil;

(11) C_{3-10} alchenil;

(12) C_{3-10} alchenil substituit în care unu sau mai mulți substituenți sunt aleși dintre:

(a) hidroxi, (b) oxo, (c) C_{1-6} alcoxi, (d) aril- C_{1-3} alcoxi, (e) aril- C_{1-3} alcoxi substituit, în care substituenții grupei fenil sunt X, Y și Z, (f) $-OCO-C_{1-6}$ alchil, (g) $-NR^6R^7$, în care R^6 și R^7 au semnificațiile date anterior, (h) $-NR^6CO-C_{1-6}$ alchil, în care R^6 are semnificațiile date anterior, (i) $-COOR^6$, în care R^6 are semnificațiile date anterior, (j) $-CHO$, (k) fenil, (l) fenil substituit în care substituenții sunt X, Y și Z, (m) 1- sau 2-naftil, (n) 1- sau 2-naftil substituit în care substituenții sunt X, Y și Z, (o) bifenil, (p) bifenil substituit în care substituenții sunt X, Y și Z, (q) $-OR^{11}$ și (r) $-S(O)_p-C_{1-6}$ alchil;

(13) C_{3-10} alchil;

(14) C_{3-10} alchinil substituit în care unu sau mai mulți substituenți sunt aleși dintre: (a) hidroxi, (b) oxo, (c) C_{1-6} alcoxi, (d) fenil- C_{1-3} alcoxi, (e) fenil- C_{1-3} alcoxi substituit, în care substituenții grupei fenil sunt X, Y și Z, (f) $-OCO-C_{1-6}$ alchil, (g) $-NR^6R^7$, în care R^6 și R^7 au semnificațiile date anterior, (h) $-NR^6CO-C_{1-6}$ alchil, în care R^6 are semnificațiile date anterior, (i) $-COOR^6$, în care R^6 are semnificațiile date anterior, (j) $-CHO$, (k) fenil, (l) fenil substituit în care substituenții sunt X, Y și Z, (m) 1- sau 2-naftil, (n) 1- sau 2-naftil substituit în care substituenții sunt X, Y și Z, (o) bifenil, (p) bifenil substituit în care substituenții sunt X, Y și Z, (q) $-OR^{11}$ și

(15) $-R^{11}$;

R^3 este hidrogen, hidroxi, $-OR^{11}$ sau C_{1-6} alcoxi;

R^4 este hidrogen sau R^3 și R^4 împreună formează o legătură dublă;

R^5 este metil, etil, propil sau alil;

R^{10} este hidrogen, hidroxi, $-OR^{11}$ sau fluor;

R^{11} este ales dintre:

(a) $-PO(OH)OM^+$, în care M^+ este un contraion organic încărcat pozitiv, (b) $-SO_3M^+$, (c) $-CO(CH_2)_qCO_2M^+$, în care q este 1-3, și (d) $-CO-C_{1-6}$ alchil- $-NR^6R^7$, în care R^6 și R^7 au

RO 114331 B1

semnificațiile date anterior și alchilul este nesubstituit sau substituit cu unul sau mai mulți substituenți aleși dintre:

(i) hidroxi, (ii) C_{1-6} alcoxi, (iii) $-NR^{16}R^{17}$, în care R^{16} și R^{17} sunt aleși independent dintre:

(a') hidrogen și (b') C_{1-6} alchil, (iv) $-COOR^6$, în care R^6 are semnificațiile date anterior, 2050
(v) fenil, (vi) fenil substituit în care substituenții sunt X, Y și Z, (vii) heteroaril, (viii) $-SH$ și (ix) $-SC_{1-6}$ alchil;

W este O sau (H, OH);

X, Y și Z sunt aleși independent dintre:

(a) hidrogen, (b) C_{1-10} alchil nesubstituit sau substituit cu unul sau mai mulți 2055
substituenți aleși dintre:

(i) aril, (ii) aril substituit în care substituenții sunt X', Y' și Z', (iii) heteroaril, (iv) heteroaril substituit în care substituenții sunt X', Y' și Z', (v) ariloxi nesubstituit sau substituit, în care substituenții grupei aril sunt X', Y' și Z', (vi) $-OR^6$, (vii) $-OR^{11}$, (viii) $-OCOR^6$, (ix) $-OCO_2R^6$, (x) $-NR^6R^7$, (xi) $-CHO$, (xii) $-NR^6COC_{1-6}$ alchil- R^7 , (xiii) $-NR^6CO_2C_{1-6}$ alchil- R^7 , (xiv) 2060
 $-NR^6CONR^6R^7$, (xv) $-OCONR^6R^7$, (xvi) $-CONR^6R^7$; (c) C_{1-10} alchil în care unul sau mai mulți atomi de carbon ai grupei sunt înlocuiți cu o grupă aleasă dintre $-NR^6$ -, $-O$ -, $-S(O)_p$ -, $-CO_2$ -, $-O_2C$ -, $-CONR^6$ -, $-NR^6CO$ -, $-NR^6CONR^7$ -, $-CO$ -, $CH(OH)$ -, alchenil sau alchinil și alchilul poate fi nesubstituit sau substituit cu unu sau mai mulți substituenți aleși dintre:

(i) aril, (ii) aril substituit, în care substituenții sunt X', Y' și Z', (ii) heteroaril, (iv) 2065
heteroaril substituit în care substituenții sunt X', Y' și Z', (v) ariloxi nesubstituit sau substituit în care substituenții grupei aril sunt X', Y' și Z', (vi) $-OR^6$, (vii) $-OR^{11}$, (viii) $-OCOR^6$, (ix) $-OCO_2R^6$, (x) $-NR^6R^7$, (xi) $-CHO$, (xii) $-NR^6COC_{1-6}$ alchil- R^7 , (xiii) $-NR^6CO_2C_{1-6}$ alchil- R^7 , (xiv) $-NR^6CONR^6R^7$, (xv) $-OCONR^6R^7$, (xvi) $-CONR^6R^7$; (d) halogen; (e) $-NR^8R^9$; (f) $-CN$; (g) $-CHO$; (h) $-CF_3$; (i) $-SR^8$, în care R^8 este hidrogen, C_{1-6} alchil, trifluormetil sau fenil; (j) $-SOR^8$, 2070
(k) $-SO_2R^8$; (l) $-CONR^6R^7$; (m) $R^8O(CH_2)_m$, în care R^8 este hidrogen, C_6 alchil, hidroxi- C_3 alchil, $-CF_3$, fenil, R^{11} sau naftil și m este 0, 1, 2 sau 3; (n) $-CH(OR^{12})(OR^{13})$, în care R^{12} și R^{13} sunt C_{1-3} alchil sau împreună formează o punte etil sau propil; $R^9CO(CH_2)_m$, în care R^9 și m au semnificațiile date anterior;



2075

(p) $R^9OC(CH_2)_m$, în care R^9 și m au semnificațiile date anterior; și

(q) R^{11} ; sau oricare dintre X, Y și Z luați câte doi pot fi uniți pentru a forma un ciclu saturat având 5, 6 sau 7 atomi, acest ciclu conținând 1 sau 2 atomi de oxigen, atomii din ciclul rămași fiind atomi de carbon, X', Y' și Z' sunt în mod independent aleși dintre: 2080

(a) hidrogen, (b) C_{1-7} alchil, (c) C_{2-6} alchenil, (d) halogen, (e) $-(CH_2)_m-NR^6R^7$, în care R^6 , R^7 și m au semnificațiile date anterior, (f) $-CN$, (g) $-CHO$, (h) $-CF_3$, (i) $-SR^8$, în care R^8 este hidrogen, C_{1-6} alchil, trifluormetil, sau fenil, (j) $-SOR^8$, în care R^8 are semnificațiile date anterior, (k) $-SO_2R^8$, în care R^8 are semnificațiile date anterior, (l) $-CONR^6R^7$ în care R^6 și R^7 au semnificațiile date anterior, (m) $R^8O(CH_2)_m$ -, în care R^8 și m au semnificațiile 2085
date anterior, (n) $-CH(OR^{12})(OR^{13})$, în care R^{12} și R^{13} au semnificațiile date anterior,



(o) $R^9CO(CH_2)_m$, în care R^9 și m au semnificațiile date anterior,

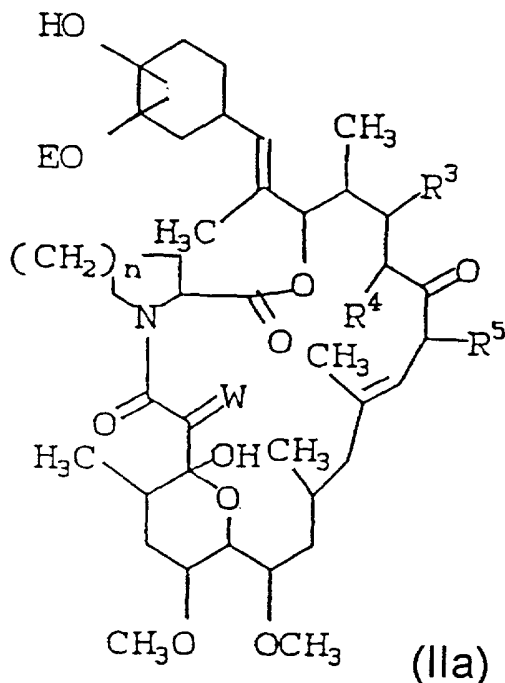
2090

RO 114331 B1



(p) $R^9OC(CH_2)_m-$, în care R^9 și m au semnificațiile date anterior, și (q) $-R^{11}$; n este 1 sau 2;

constă în aceea că se contactează un compus cu formula structurală IIa



în care

E este hidrogen, metil sau R^2 ; W este O sau (H, OH) ; R^3 este hidrogen, hidroxi sau C_{1-6} alcoxi; R^4 este hidrogen sau R^3 și R^4 împreună formează o legătură dublă; R^5 este metil, etil, propil sau alil; și n este 1 sau 2; cu un diacetat de triheteroarilbismut cu formula: $(R^1)_3Bi(OAc)_2$ sau $(R^2)_3Bi(OAc)_2$, în care R^1 și R^2 au semnificațiile date anterior, într-un solvent organic la o temperatură de la $^\circ C$ la temperatura de reflux a solventului, în prezența unui agent oxidat și a unei cantități catalitice de sare de cupru (II).

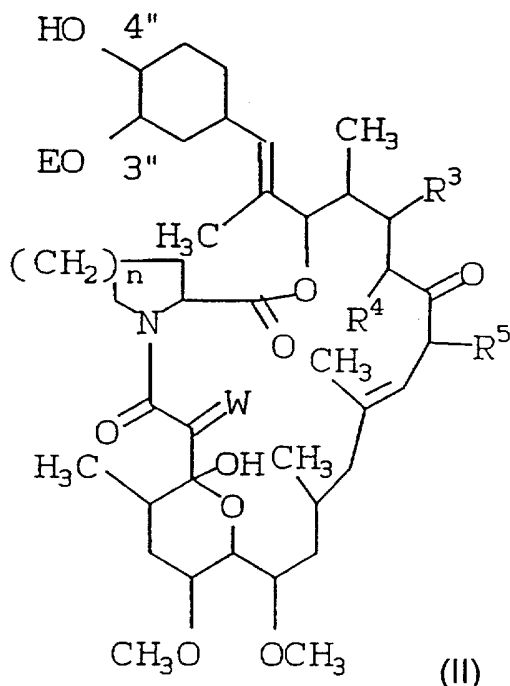
De asemenea, un alt procedeu pentru prepararea derivaților cu formula generală I, constă în aceea că se contactează un compus cu formula structurală generală IIa, cu tricloracetimidat cu formula: $(R^1O)C=NH(CCl_3)$ sau $(R^2O)C=NH(CCl_3)$ în care R^1 și R^2 au semnificațiile date anterior, într-un solvent organic, la o temperatură cuprinsă între $0^\circ C$ și temperatura de reflux a solventului, în prezența unei cantități catalitice de acid organic sau anorganic.

Un alt procedeu pentru prepararea derivaților cu formula generală I constă în aceea că se contactează un compus cu formula structurală generală IIa, cu un agent de alchilare cu formula R^1-LG sau R^2-LG

în care LG este o grupă labilă adecvată și R^1 și R^2 au semnificațiile date anterior, într-un solvent organic, la o temperatură cuprinsă între $0^\circ C$ și temperatura de reflux a solventului, în prezența unei baze aminice.

Materiile prime pentru prepararea compușilor conform acestei invenții sunt reprezentate prin formula II, în care: E este hidrogen sau metil; W este O sau (H, OH) ; R^3 este hidrogen, hidroxi sau C_{1-6} alcoxi; R^4 este hidrogen sau R^3 și R^4 luați împreună formează o dublă legătură; R^5 este metil, etil, propil sau alil; și n este 1 sau 2. Obținerea și caracterizarea compușilor cu formula II este bine

RO 114331 B1



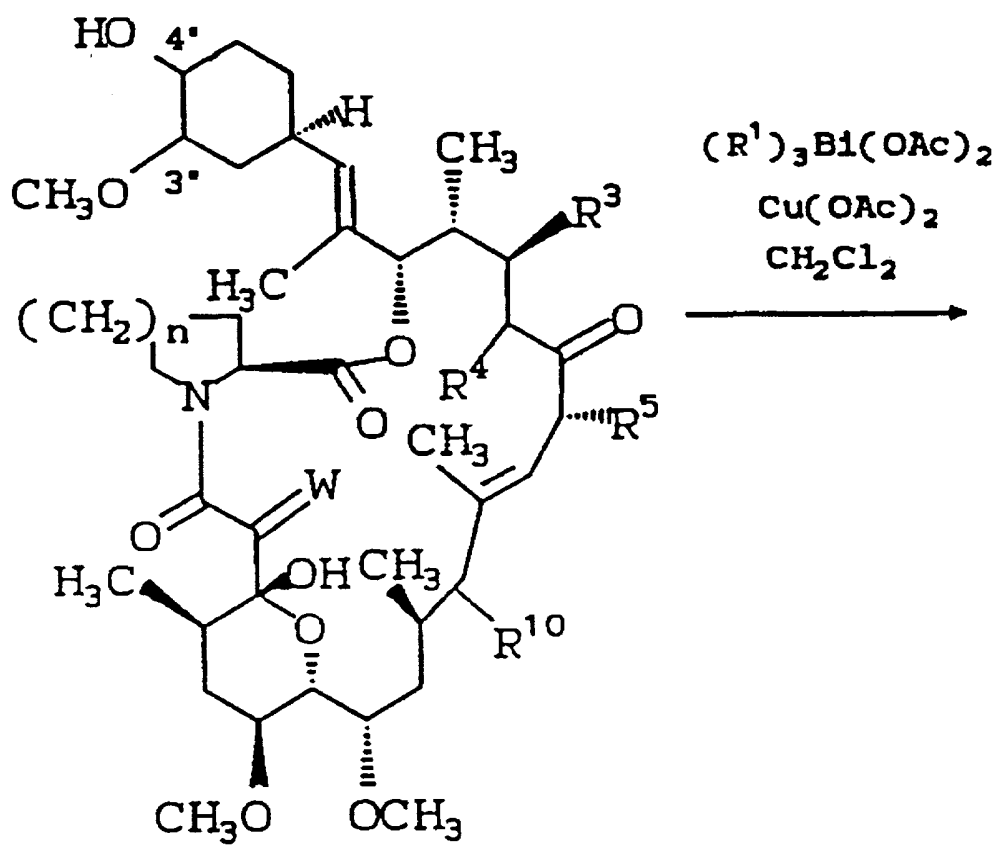
cunoscută în literatură (vezi **US 4894366; 4929611; 3244592** Publicațiile **EPO** 2155
0323042; 0356399; PBJ 63-17884; *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, 109; *J. Antibiotics*,
 1987, 40, 1249, *J. Antibiotics*, 1988, 41(11), 1592; și *J. Antibiotics*, 1992, 45(1),
 118. În aceste materiale documentare, sunt ilustrate procedeele prin fermentația biologică
 cât și pe cale sintetică a compușilor cu formula generală II. O cale sintetică pentru
 obținerea compușilor cu formula generală II poate implica modificări ale căii descrise 2160
 în *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 1157. Fermentația biologică urmată de modificarea
 sintetică este prezentată actualmente ca un procedeu preferat pentru obținerea compușilor
 cu formula generală II. Organismele aparținând genului *Streptomyces* precum *Streptomyces*
higroscopicus, var. *ascomictis*, nr. 14891, plasate într-un mediu nutritiv apos vor produce
 compușii doriți în cantități izolabile. Mediul nutritiv conține surse de carbon și azot 2165
 asimilabili, de preferat în condiții aerobice. Se produc în fermentație 4 compuși cu formula
 generală II, (A) unde E este metil, W este O, R³ este hidroxil, R⁴ hidrogen, R⁵ este alil
 și n este 2; (B) unde E este metil, W este O, R³ este hidroxil, R⁴ este hidrogen, R⁵ este
 etil și n este 2; (C) unde E este metil, W este O, R³ este hidroxil, R⁴ este hidrogen,
 R⁵ este metil și n este 2; și (D) unde E este metil, W este O, R³ este hidroxil, R⁴ este 2170
 alil și n este 1. O probă liofilizată din *Streptomyces tsukubaensis*, nr. 9993, izolată, a
 fost înregistrată cu *Fermentation Research Institute, Agency of Industrial Science and*
Tehnology (nr. 1-3, Higashi 1-chome, Yatabemachi Tsukuba-gun, Ibarachi Prefecture,
 Japan) sub numărul de depozit *FERM P-7886* (data depozitului: 05.Oct.1984), și apoi
 transformat Să prin Tratatul Budapesta la 19 oct. 1985 sub noul număr de depozit 2175
FERM BP-927. Folosind cei 4 compuși obținuți în fermentația de mai sus, pot fi ușor
 produși restul de compuși cu formula II. Substituentul alil de la R⁵ poate fi în mod convenabil
 redus la propil prin metode binecunoscute, de exemplu ca cele descrise în brevetul **US**
4894366. Grupa hidroxil din R³ poate fi protejată prin metode binecunoscute, de exemplu
 ca în **EPO nr. 0323042**. Asemănător, grupa hidroxil din poziția C-4" poate fi protejată. 2180
 În plus, grupa hidroxil din poziția R³ poate fi redusă la un atom de hidrogen sau eliminată
 pentru a forma o dublă legătură cu R⁴ (prin metode publicate în brevet **US 4894366**,

RO 114331 B1

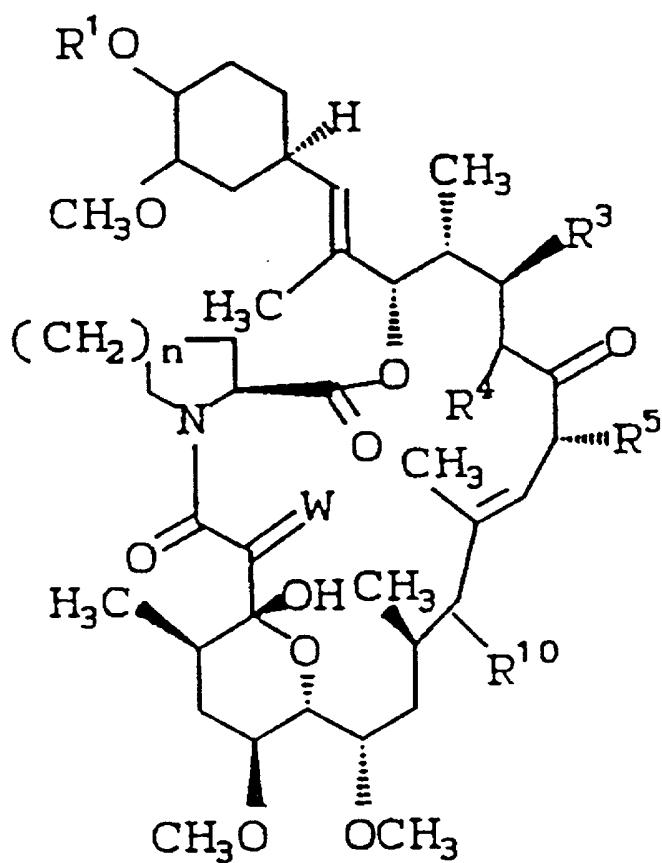
publicația **EPO nr. 0413532**). Grupa carbonil din poziția W poate fi redusă la alcool prin metode publicate în **EPO nr. 0323042** sau prin metode descrise în publicația **EPO nr. 0445975**. Grupa metil din poziția E poate fi înlocuită cu hidrogen sau poate fi demetilată și apoi protejată după dorință, dacă este necesar. Această demetilare a compușilor în care E este metil poate fi realizată într-o reacție de fermentare folosind compușii cu formula II ca rezervă nutritivă. De exemplu, compusul A numit cu formula II de mai sus, poate fi demetilat la substituentul E de mai sus, folosind microorganismul *Actinomicetales* ATCC nr. 53771 (descriș în brevetul **US 4981792**) sau folosind microorganismul *Streptomyces tsukubaensis*, nr. 9993 (descriș în publicația **EPO nr. 0353678**). Similar, compusul B cu formula II de mai sus poate fi demetilat la substituentul E de mai sus folosind microorganismul *Actinoplanacete sp.* ATCC nr. 53771 (descriș în publicația **EPO nr. 0349061**). În plus, compusul cu formula II în care E este H, W este O, R³ este hidroxi, R⁴ este hidrogen, R⁵ este etil și n este 2 poate fi produs direct prin fermentație folosind microorganismul mutant *Streptomyces hiroscopicus sup. ascomieticus*, nr. 53855 (fiind un mutant bloc al *Streptomyces hiroscopicus sup. ascomieticus*, nr. 14891) (după descrierea din publicația **EPO nr. 0388152**). Similar, compusul cu formula II în care R este hidrogen, W este O, R³ este hidroxi, R⁴ este hidrogen, R⁵ este metil și n este 2 poate fi produs direct prin fermentație folosind microorganismul mutant *Streptomyces hiroscopicus sup. ascomietices*, nr. 53855 (fiind un mutatnt bloc al *Streptomyces hiroscopicus sup. ascomieticus*, nr. 14891) (publicație **EPO nr. 0388153**). Grupa hidroxi din substituentul C-3" poate fi protejat prin metode similare aceloră cunoscute pentru protecția grupelor din R³ și/sau C-4", de exemplu după descrierea din brevetul **US 4894366**. Grupe de protecție convenabile pentru grupa hidroxil includ acele grupări binecunoscute precum: metiltiometil, etiltiometil, silil trisubstituit ca trimetilsilil, trietilsilil, tributilsilil, *tri-i*-propilsilil, *tri-i*-propilsilil, *t*-butildimetilsilil, *tri-t*-butilsilil metil-difenilsilil, etildifenilsilil, *t*-butildifenilsilil, și altele asemenea; acil precum acetil, pivaloil benzoil, 4-metoxibenzoil, 4-nitrobenzoil și acil alifatic substituit cu grupe aromatice, care derivă din acizi carboxilici, și alții asemenea. Compușii A, B, C și D cu formula II, organisme pentru producerea acestora, condițiile de fermentație, tehnici de separație, și modificările chimice ale produșilor sunt descrise complet **US 4894366, 4929611, 5110811**.

Noile procedee pentru obținerea noilor compuși din prezenta invenție sunt descrise după cum urmează, unde R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, E, W și n sunt ca cei definiți mai sus dacă nu se specifică altfel.

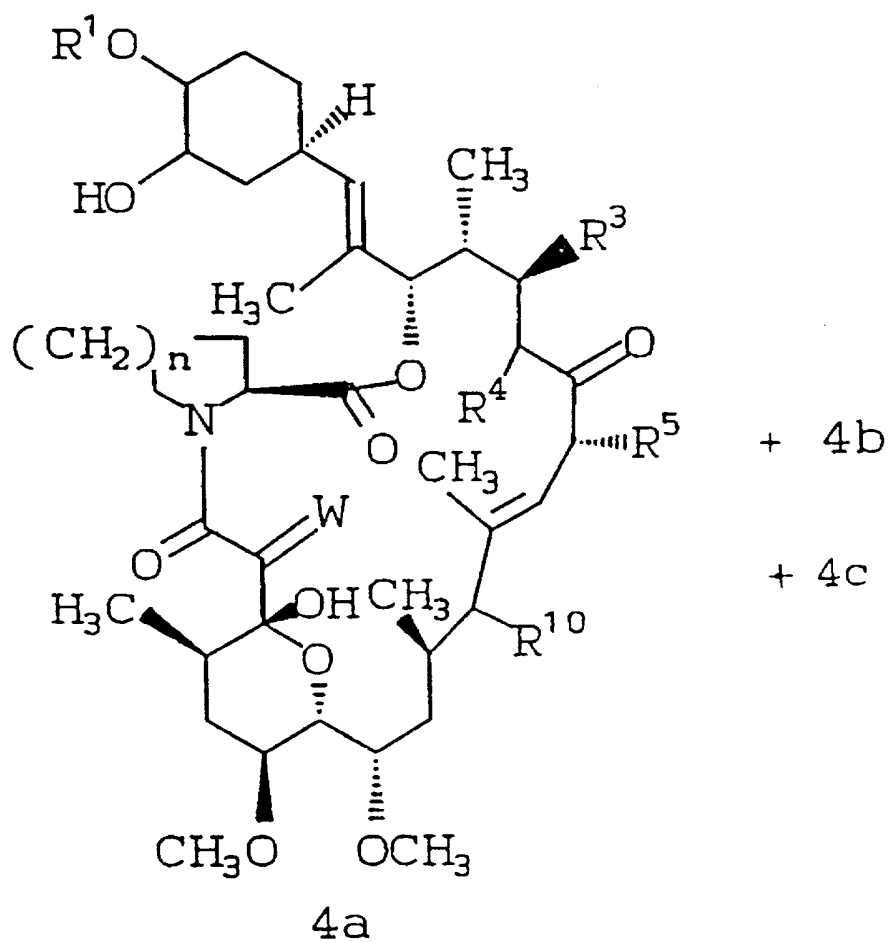
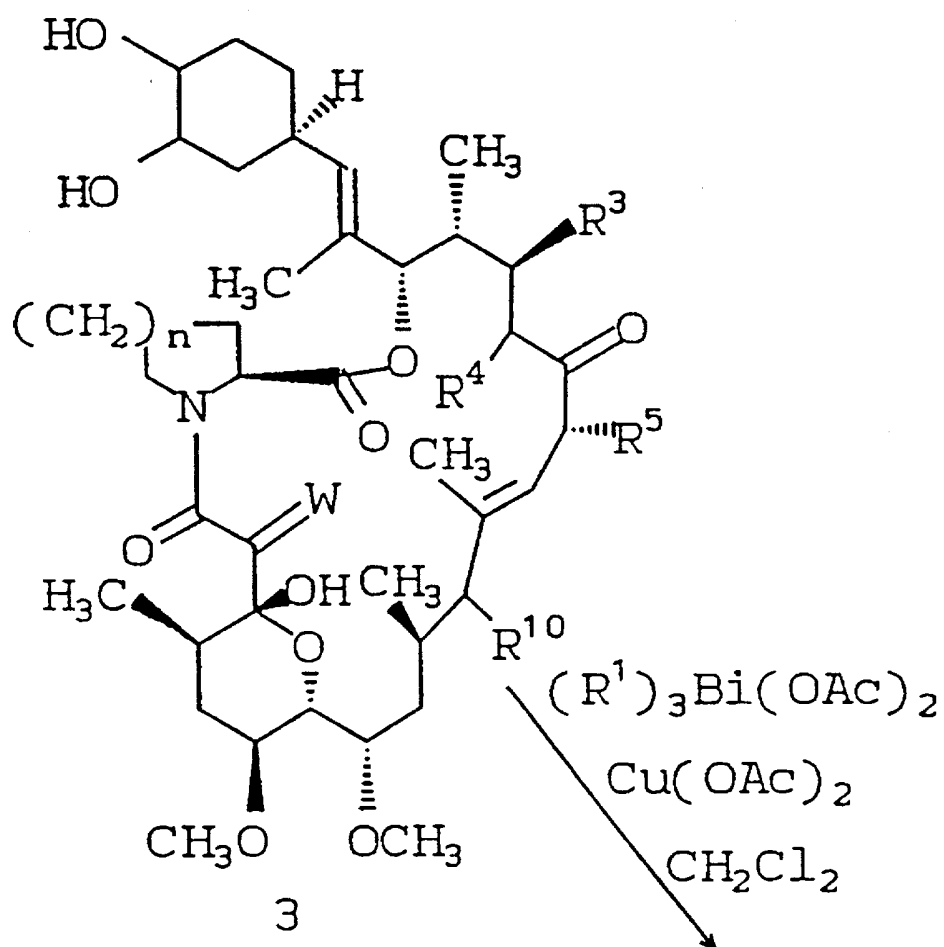
Va fi evident pentru cei cu experiență în domeniu prevăzând procedeul sintetic descriș mai jos că alți compuși cu formula I pot fi sintetizați prin substituția reactanților și agenților potriviți în sinteza arătată mai jos.

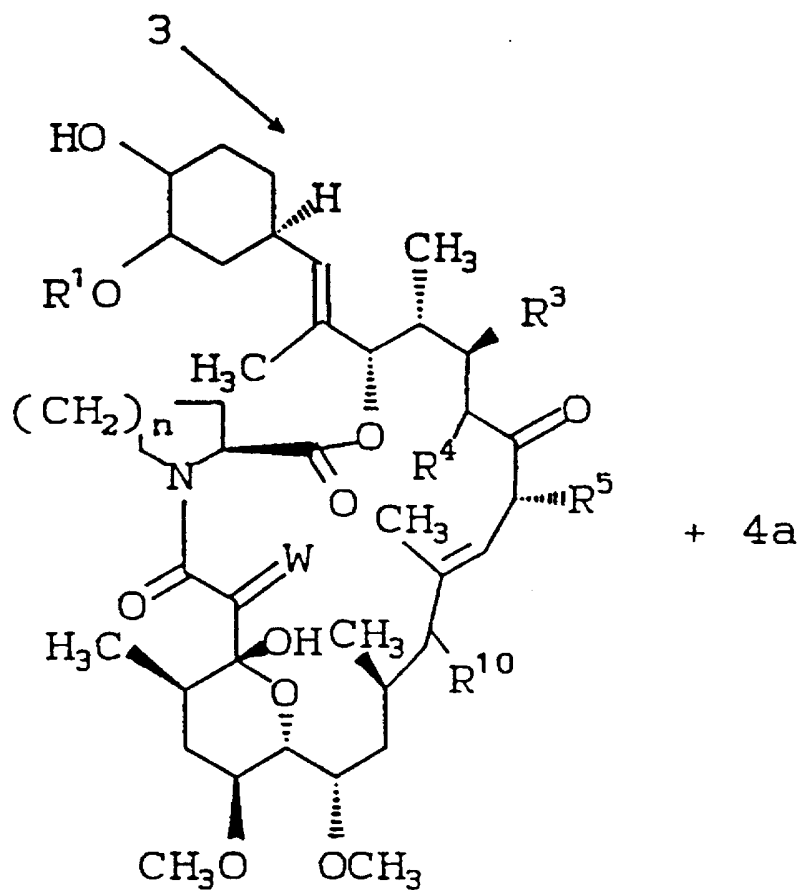


1



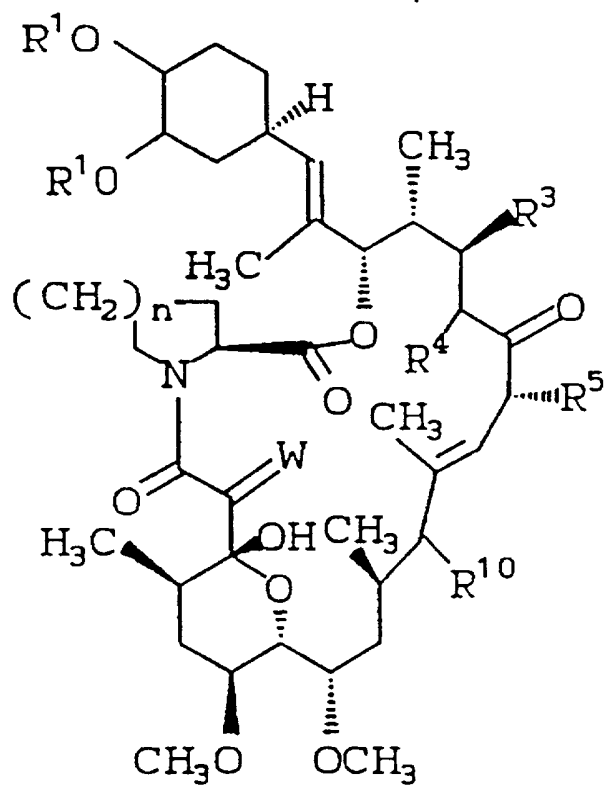
2



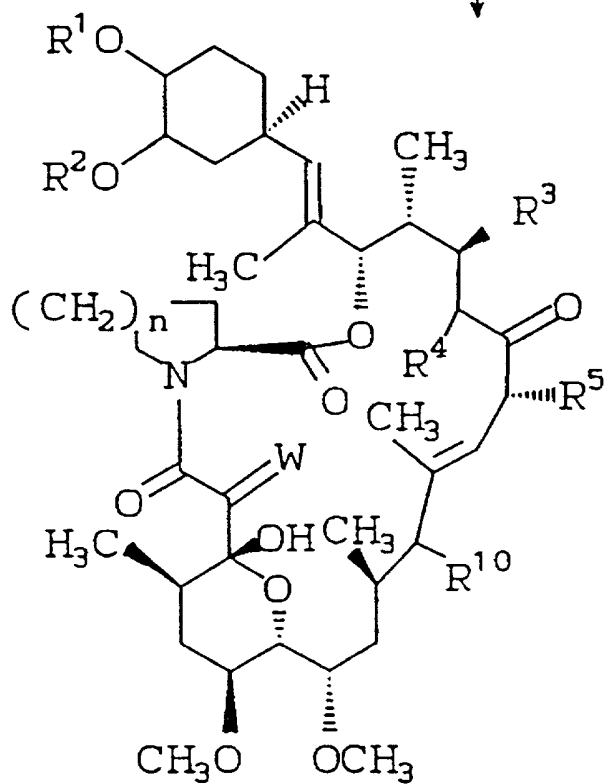
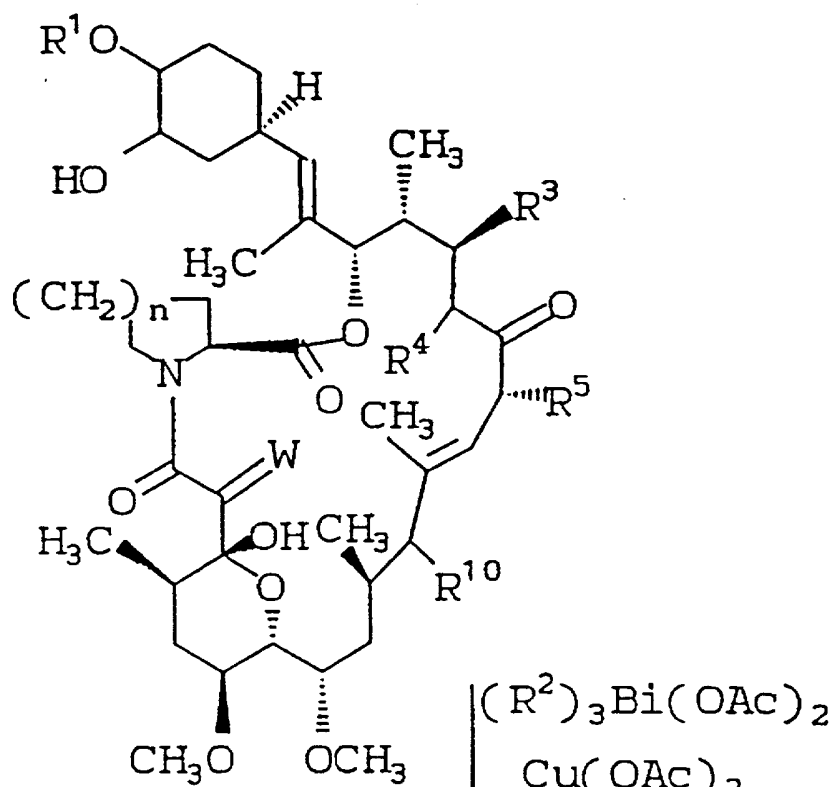


4b

+

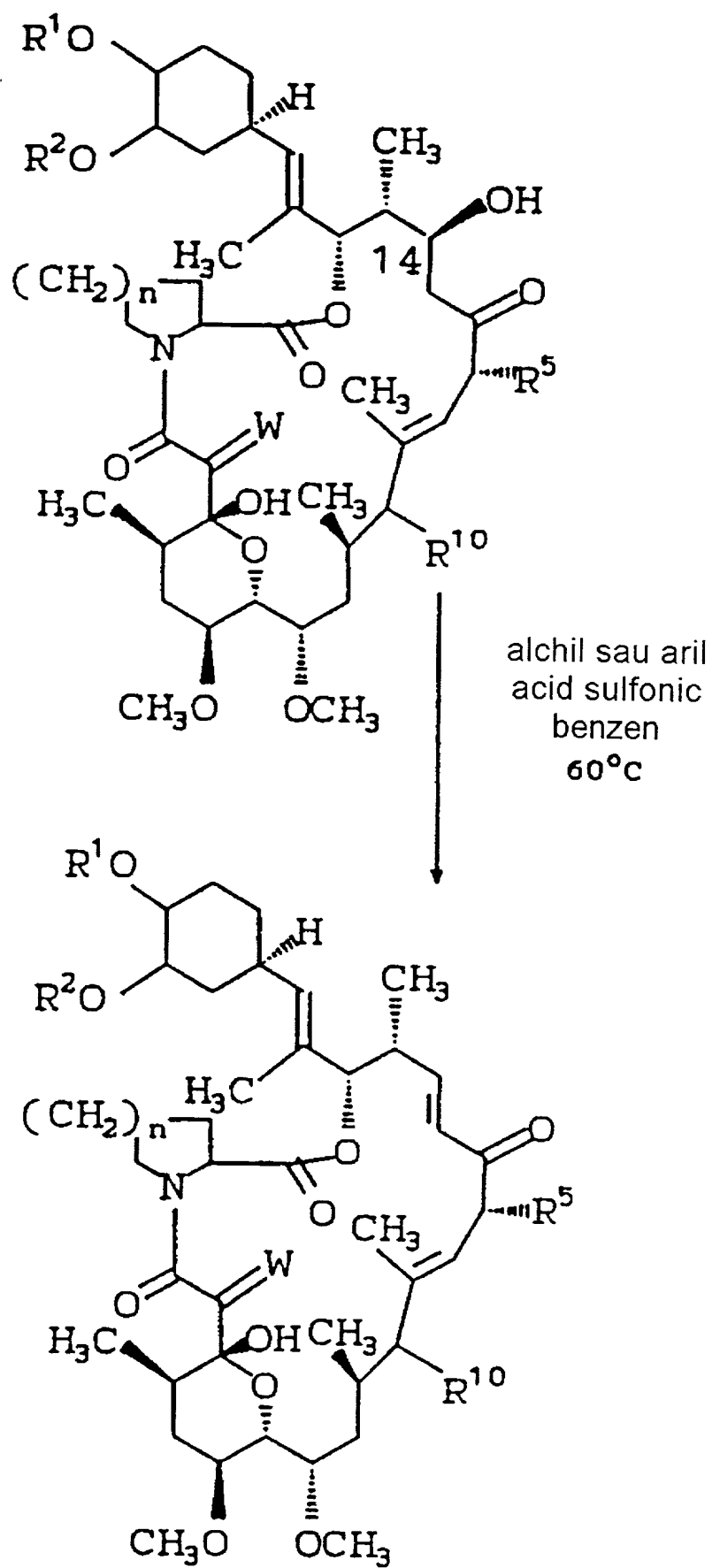


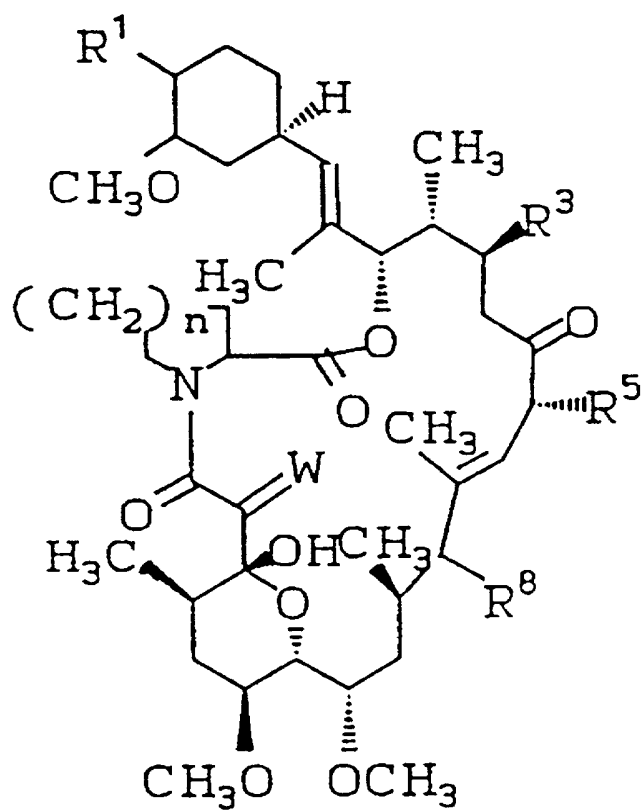
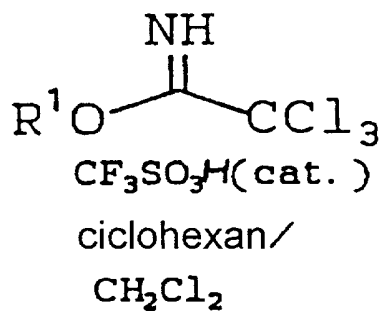
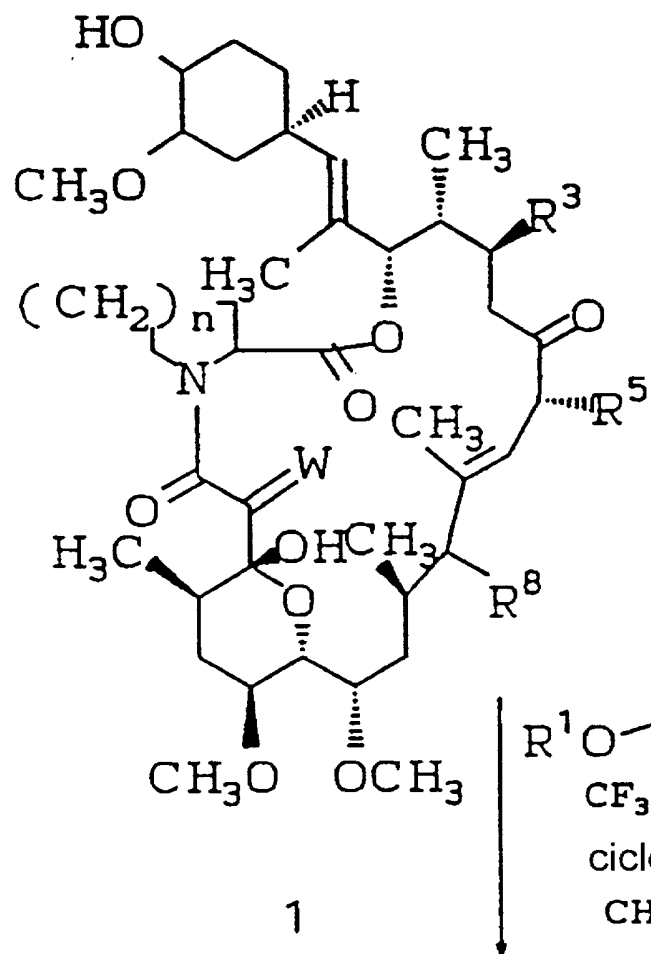
4c

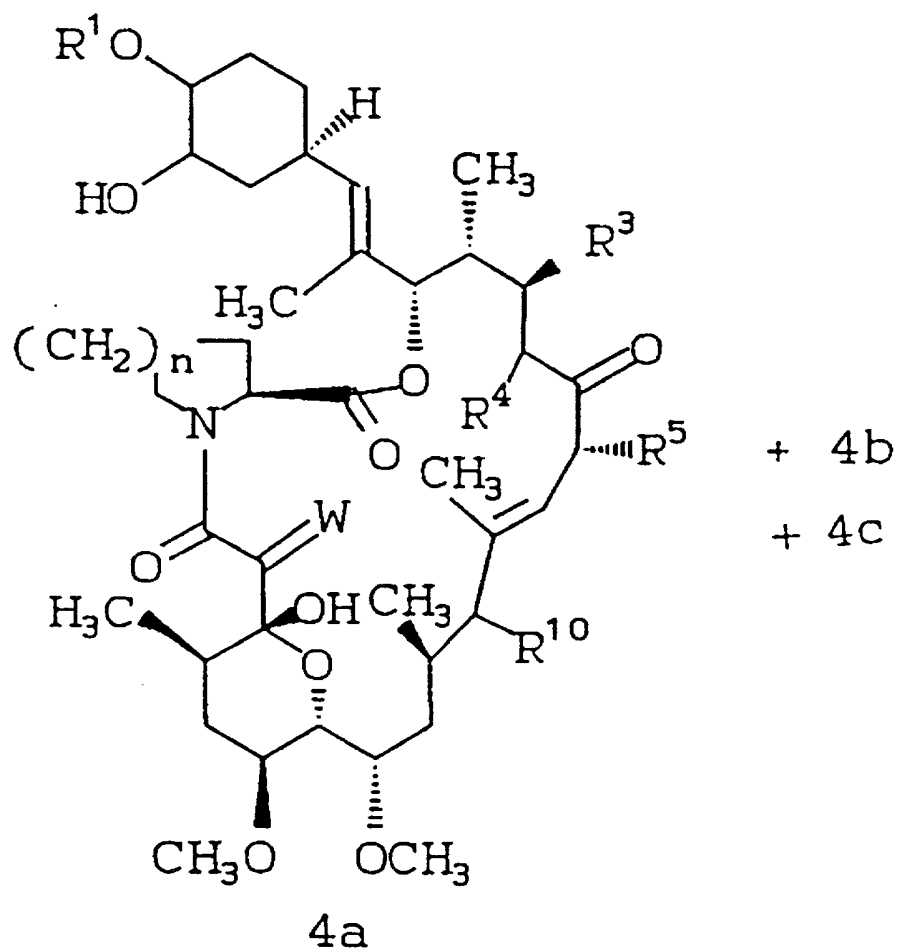
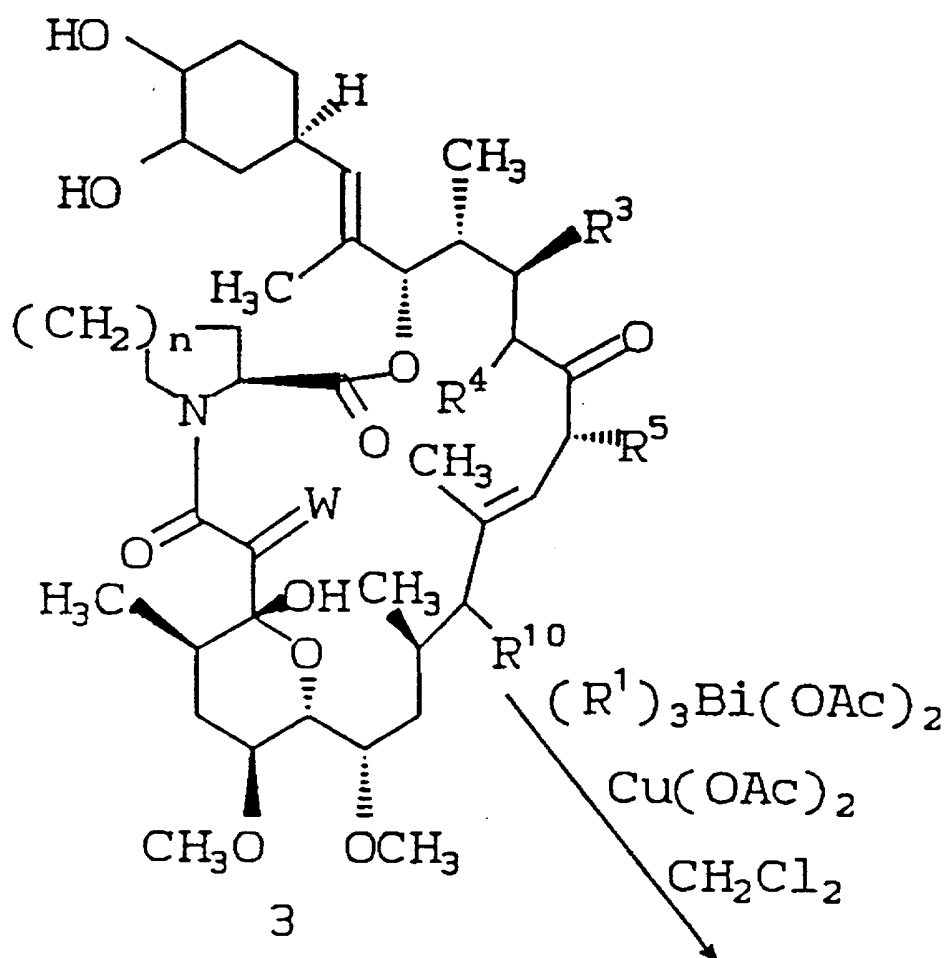


2405

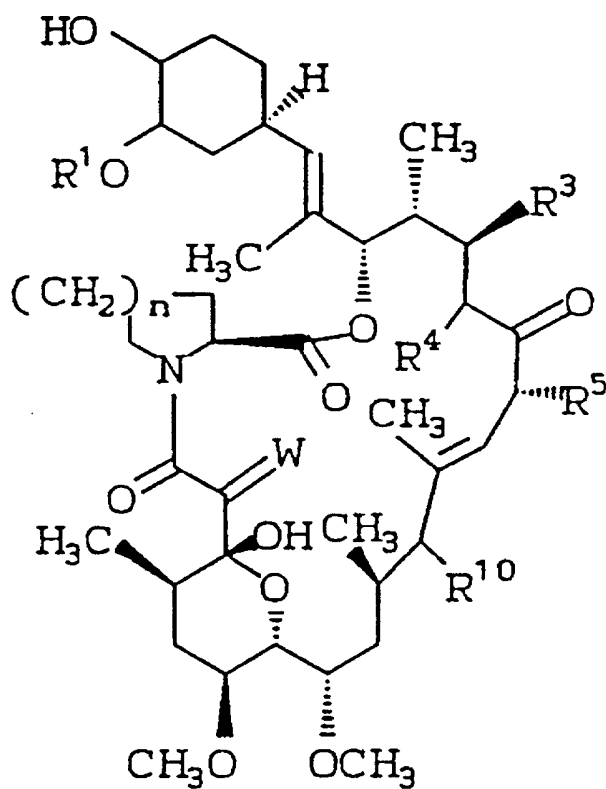




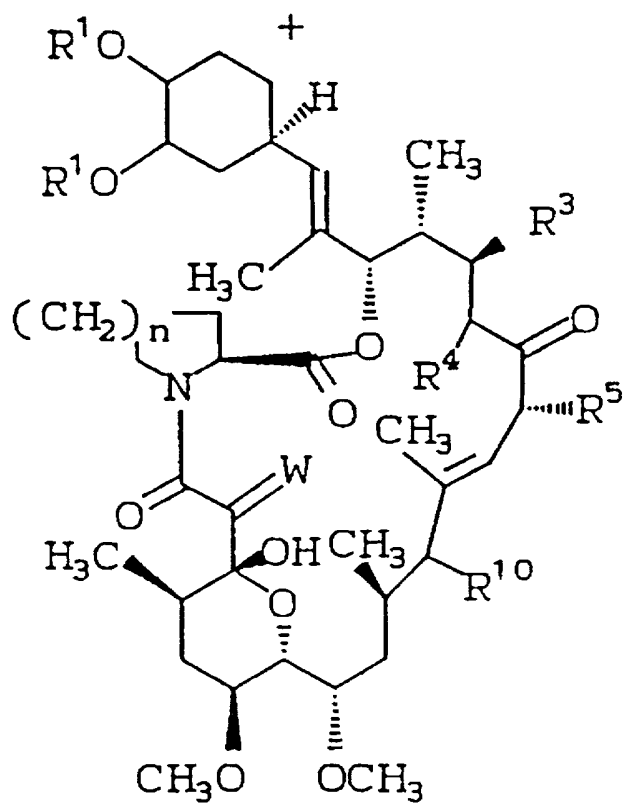




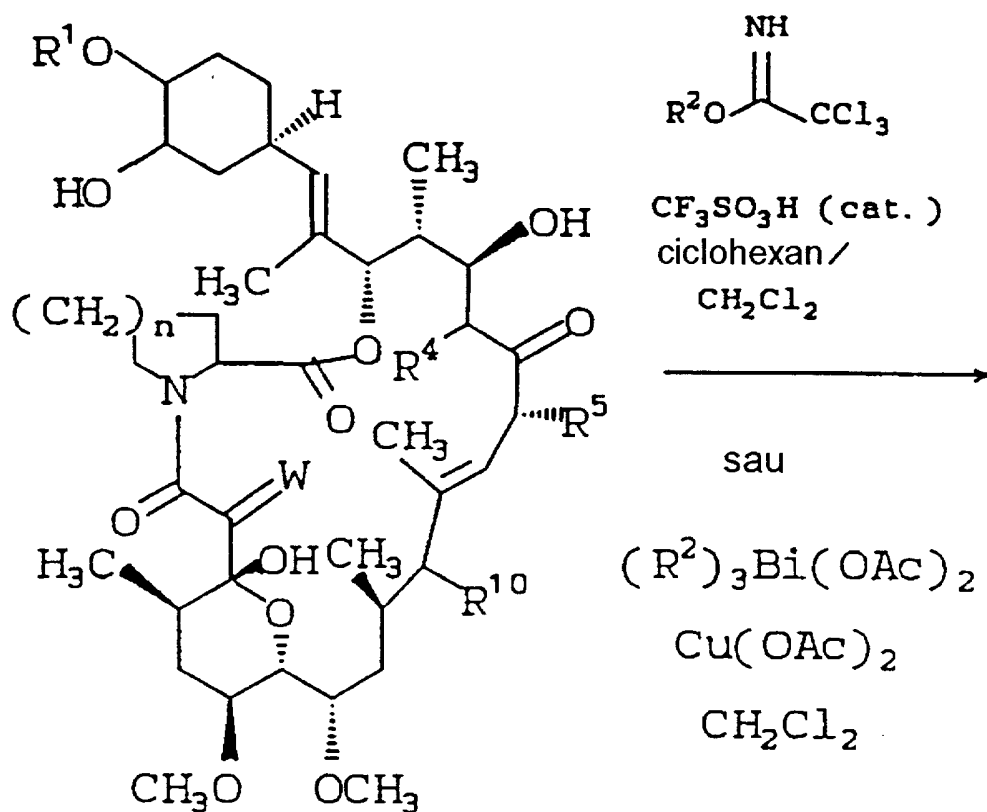
3



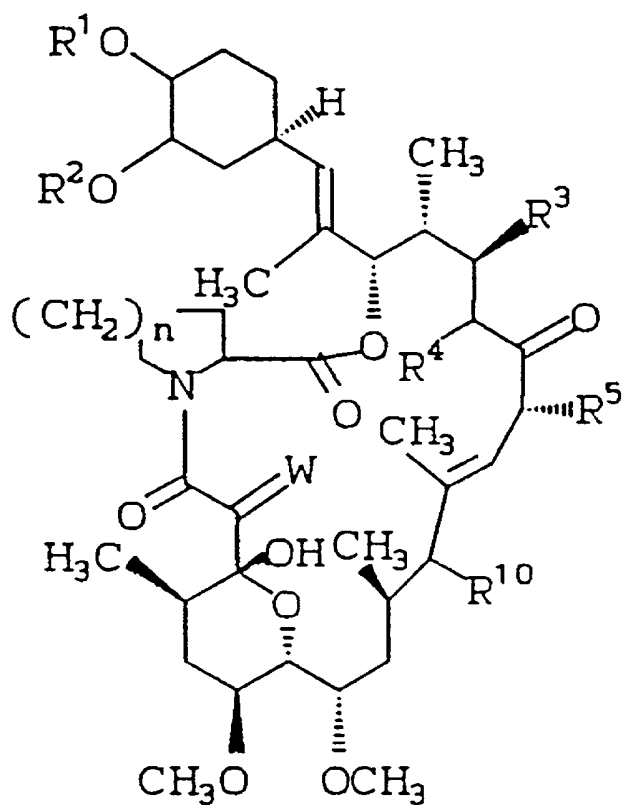
4b



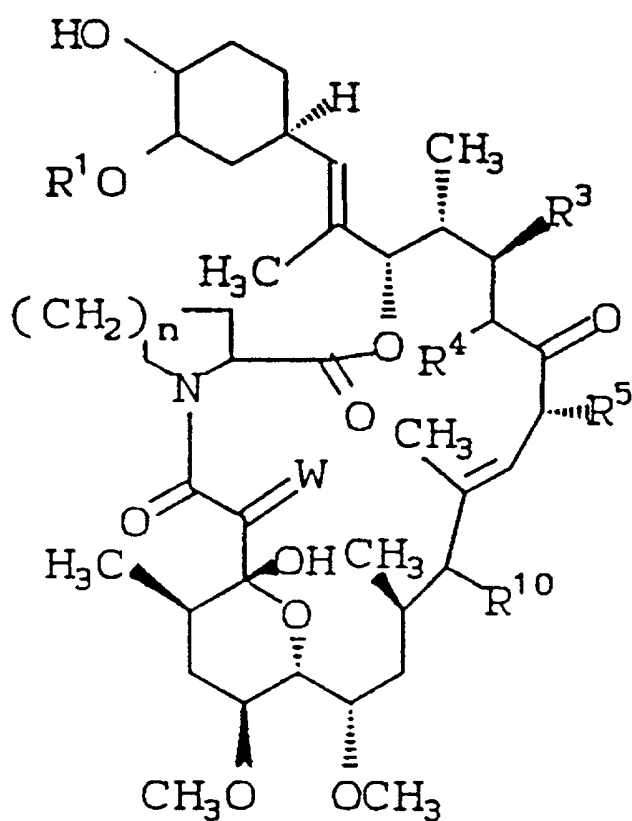
4c



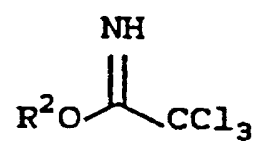
4a'



5a'



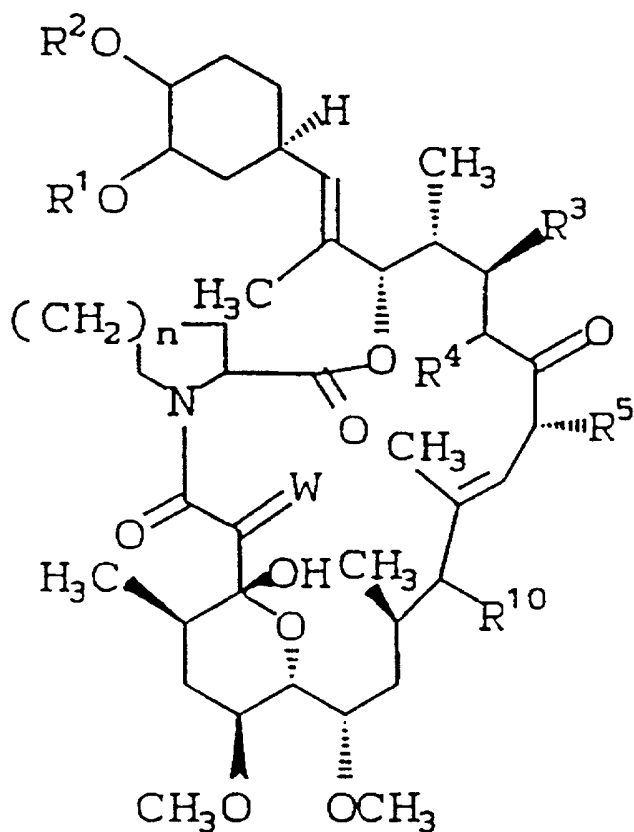
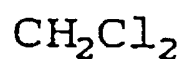
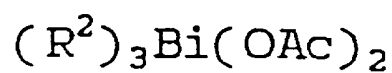
4b'



CF_3SO_3H (cat.)
ciclohexan/
 CH_2Cl_2



sau



5b'



2735

2740

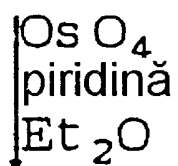
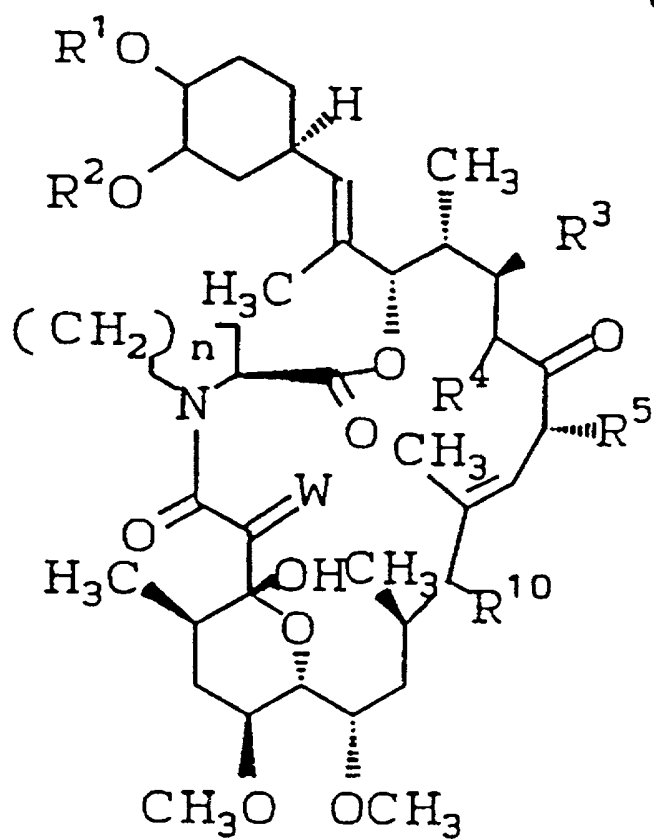
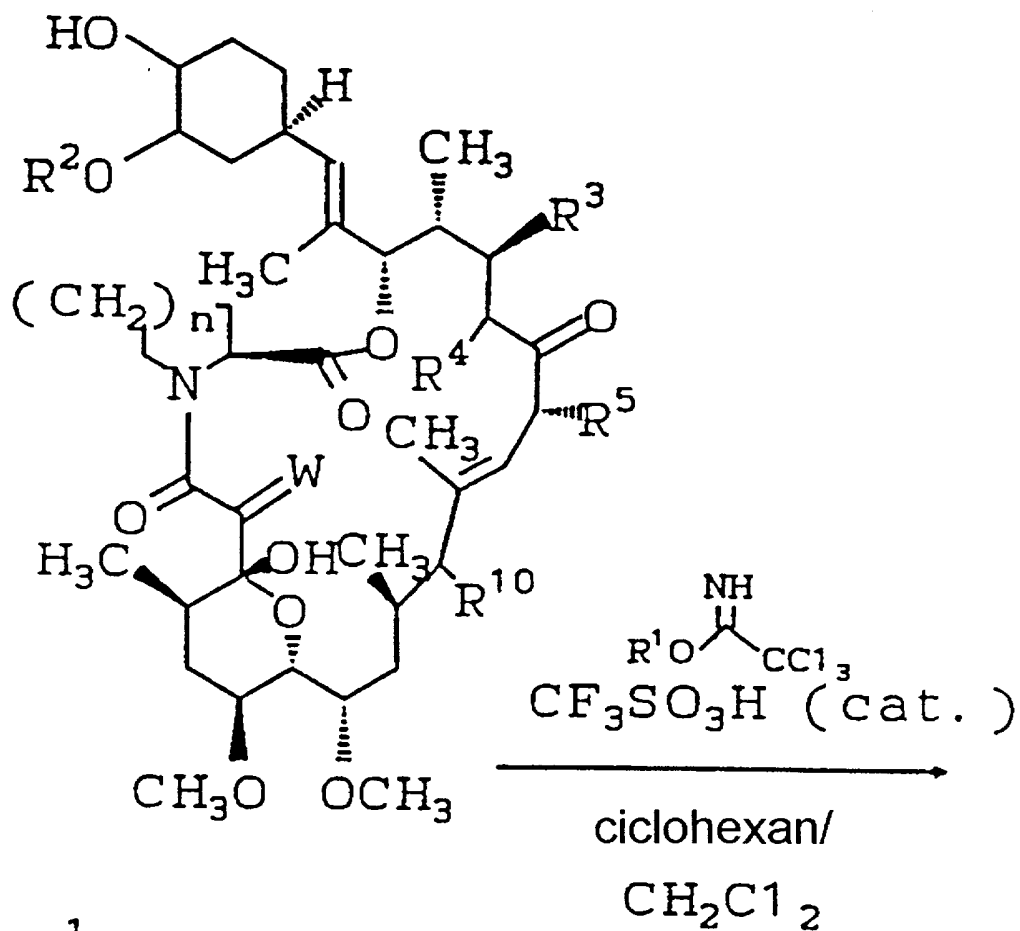
2745

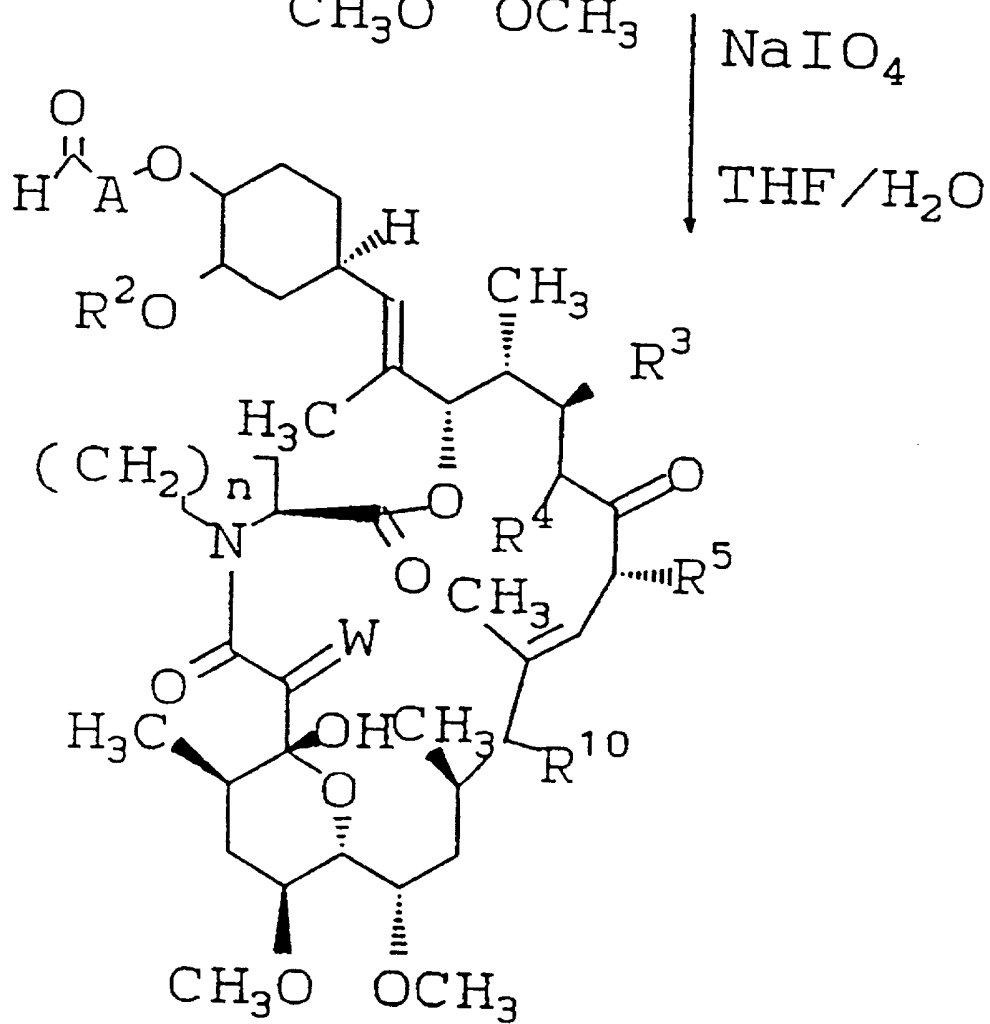
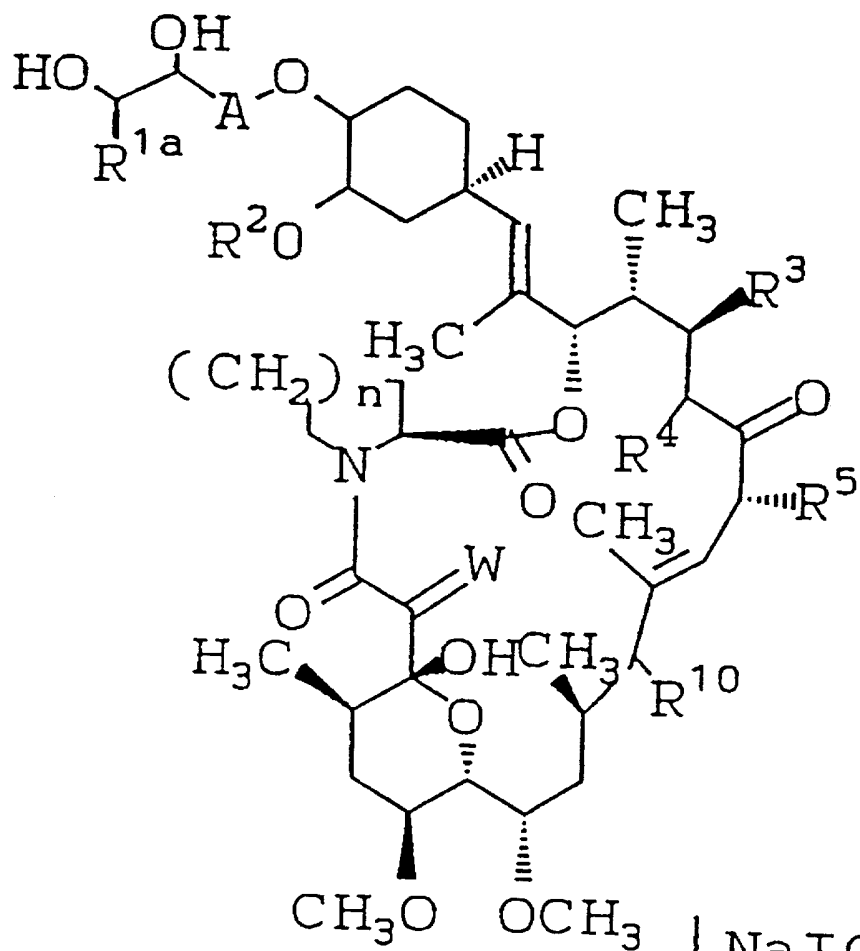


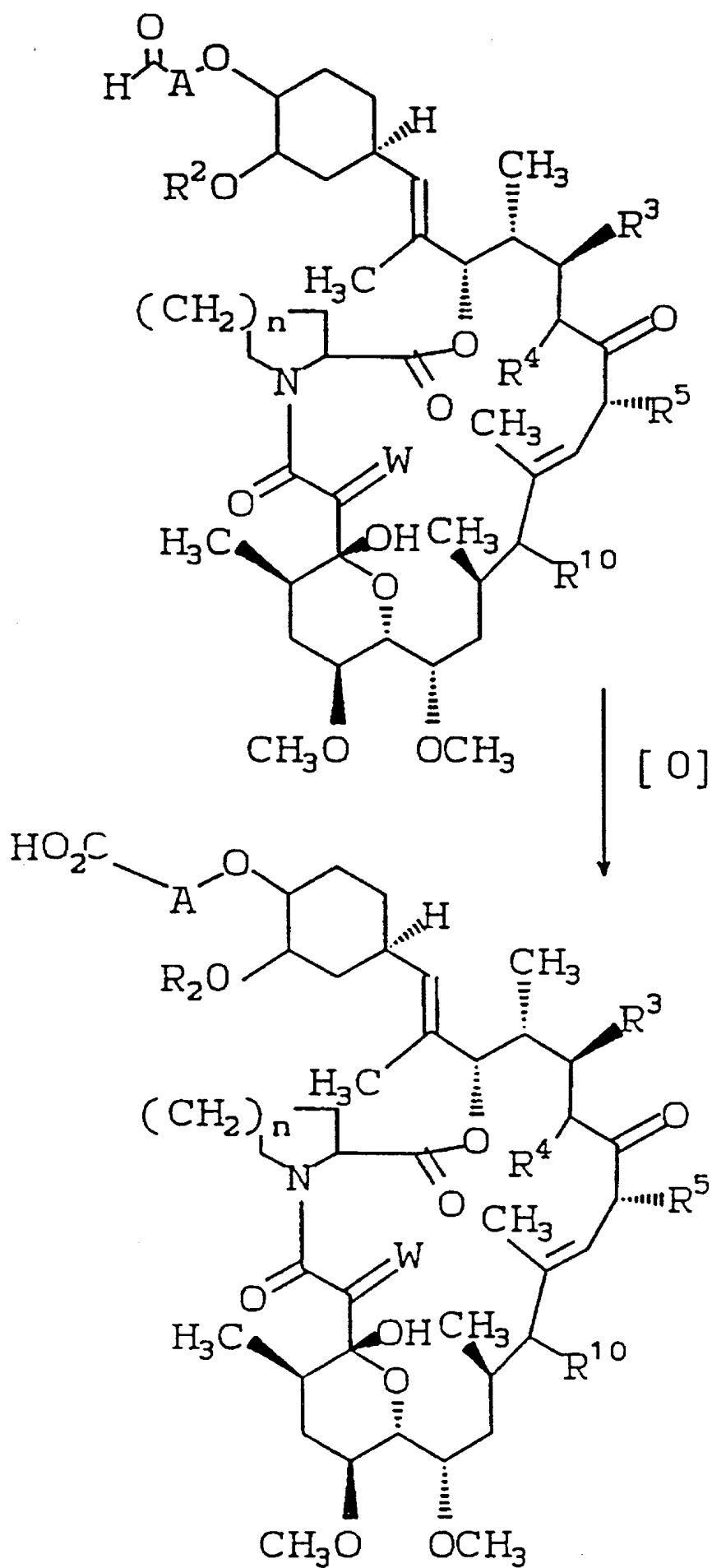
2755

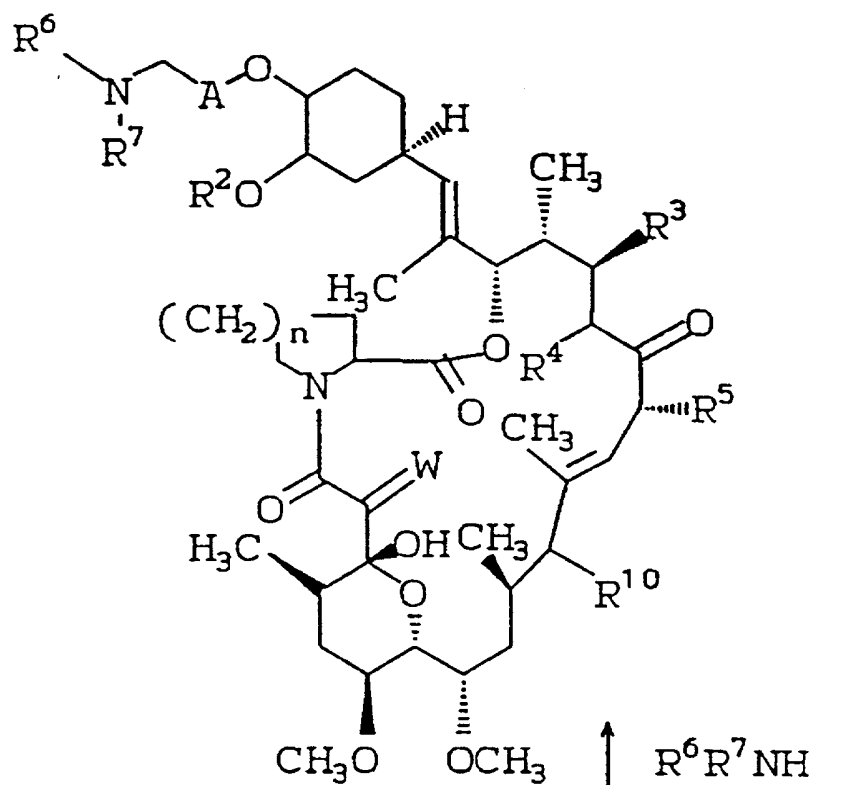
2760

2765

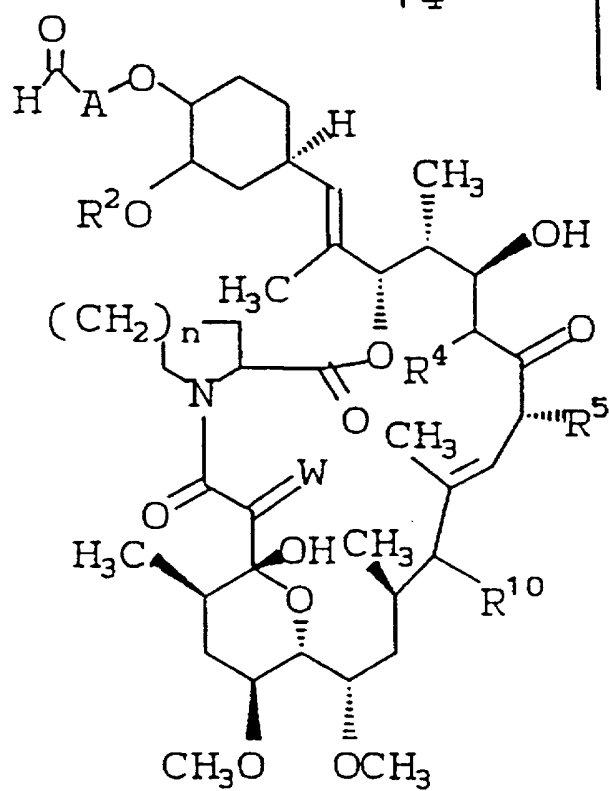




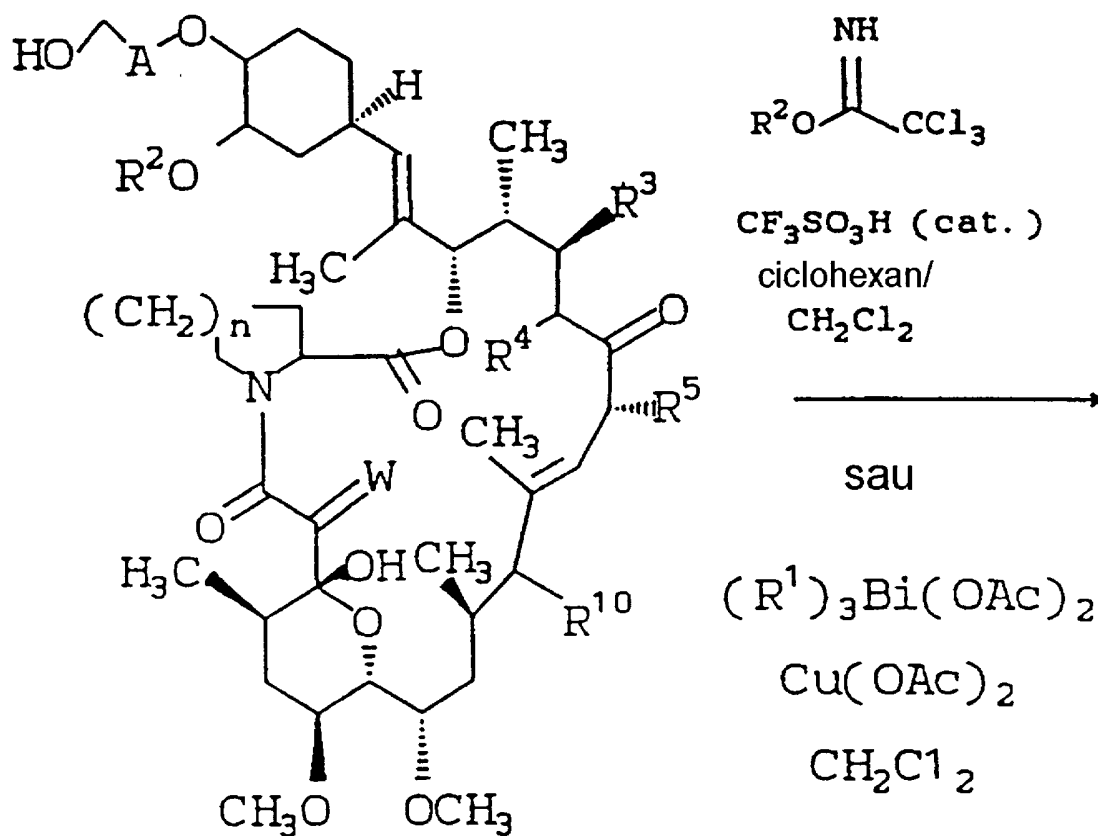




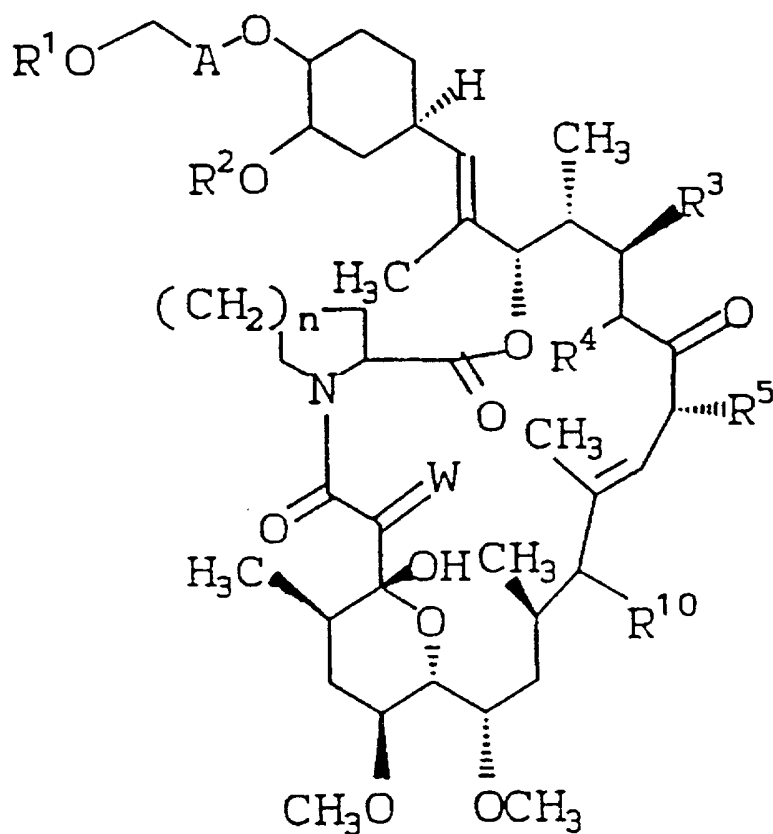
R^6R^7NH
 $NaCNBH_3$
 THF



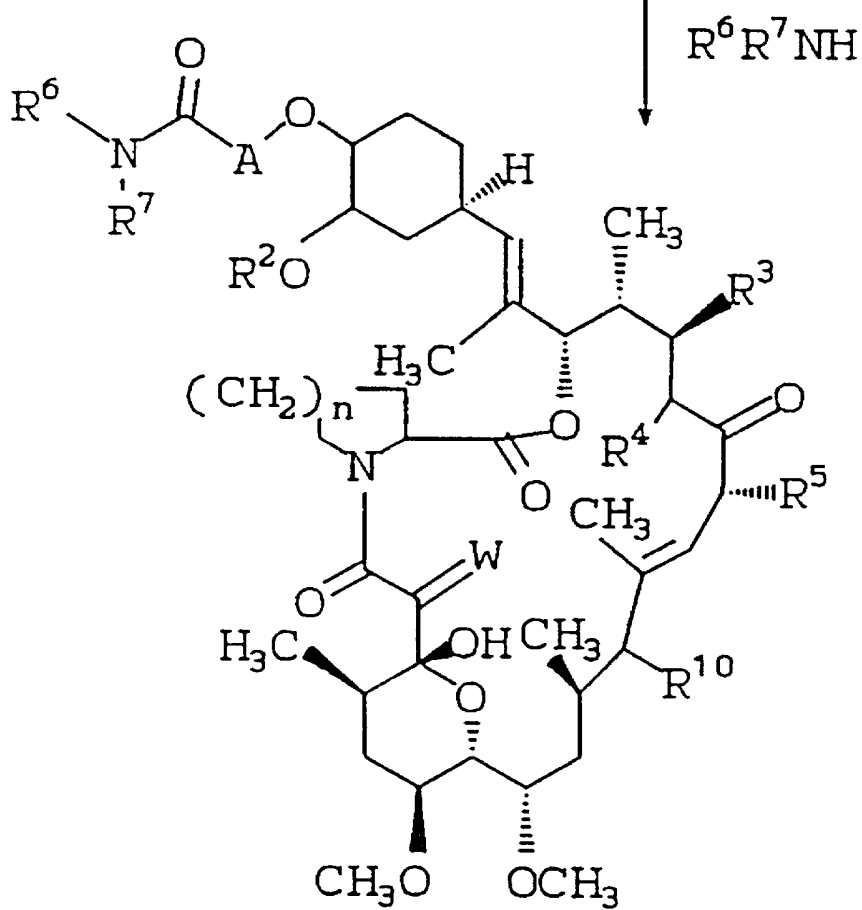
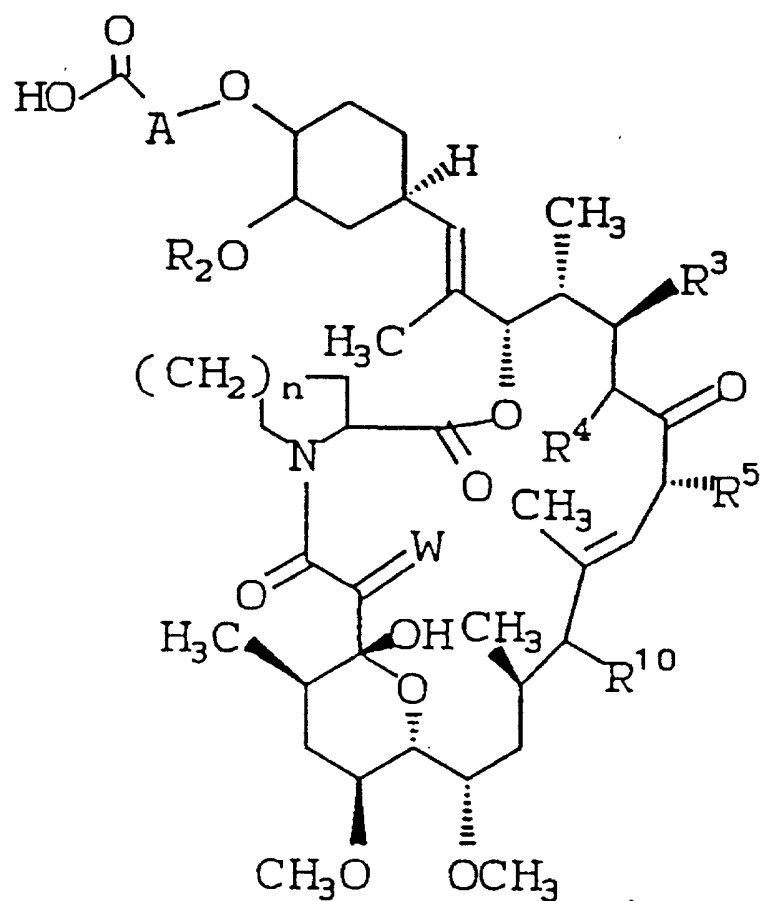
$K(Ph)_3BH$
 THF

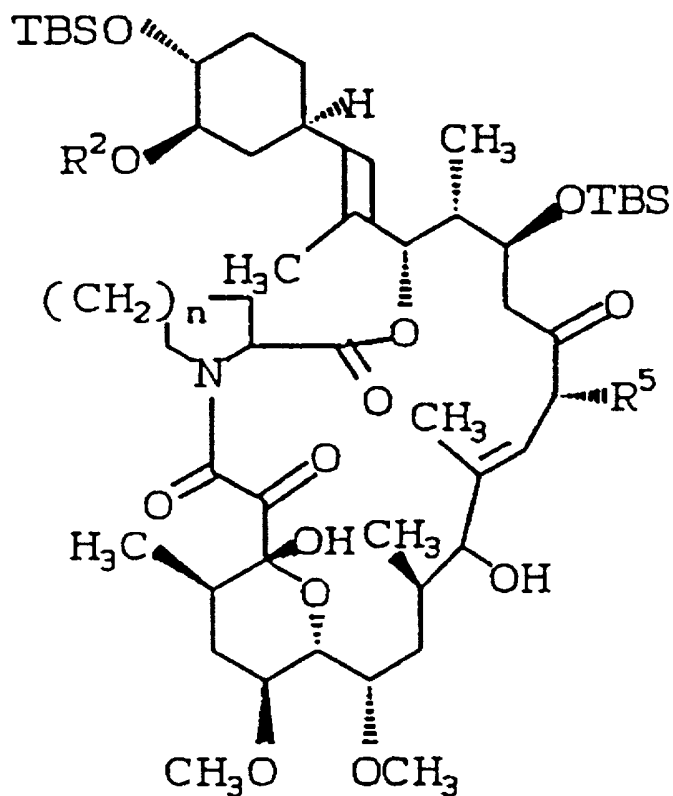
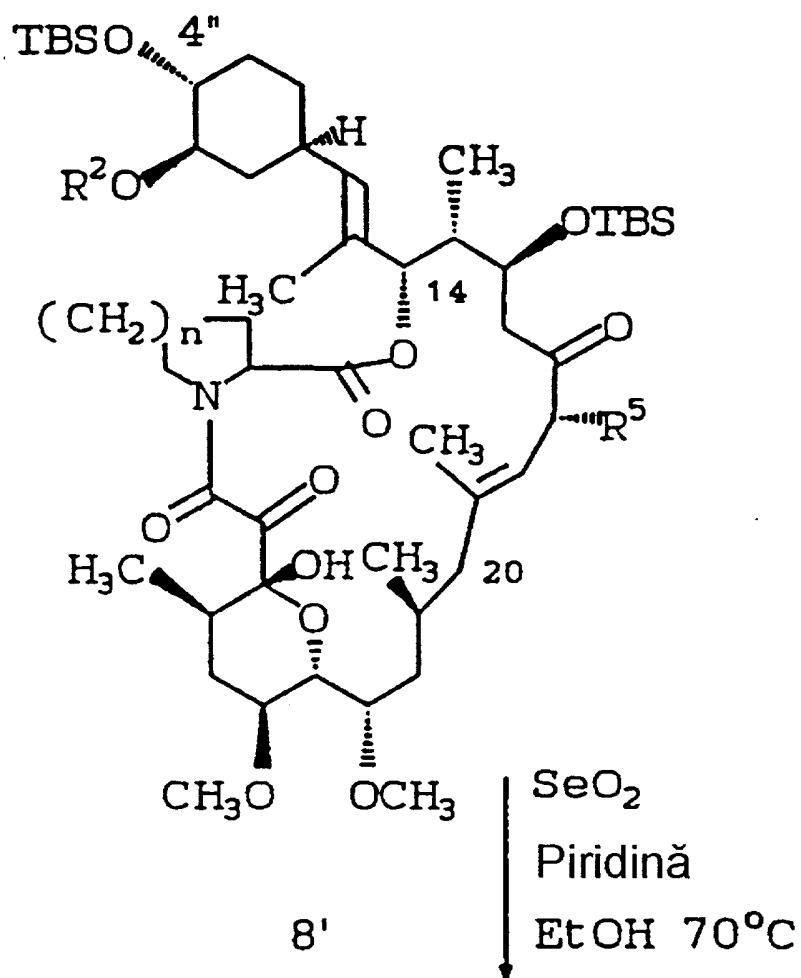


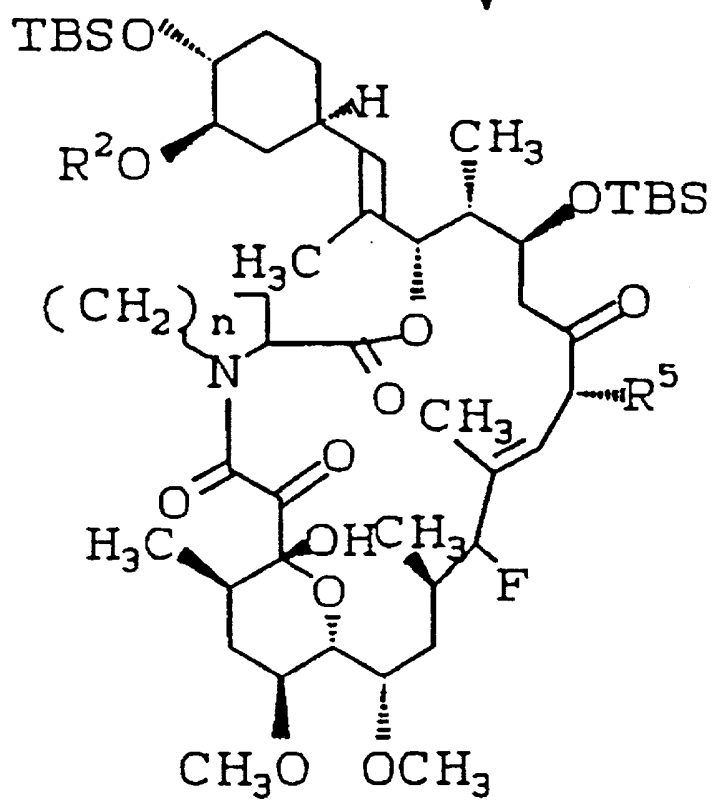
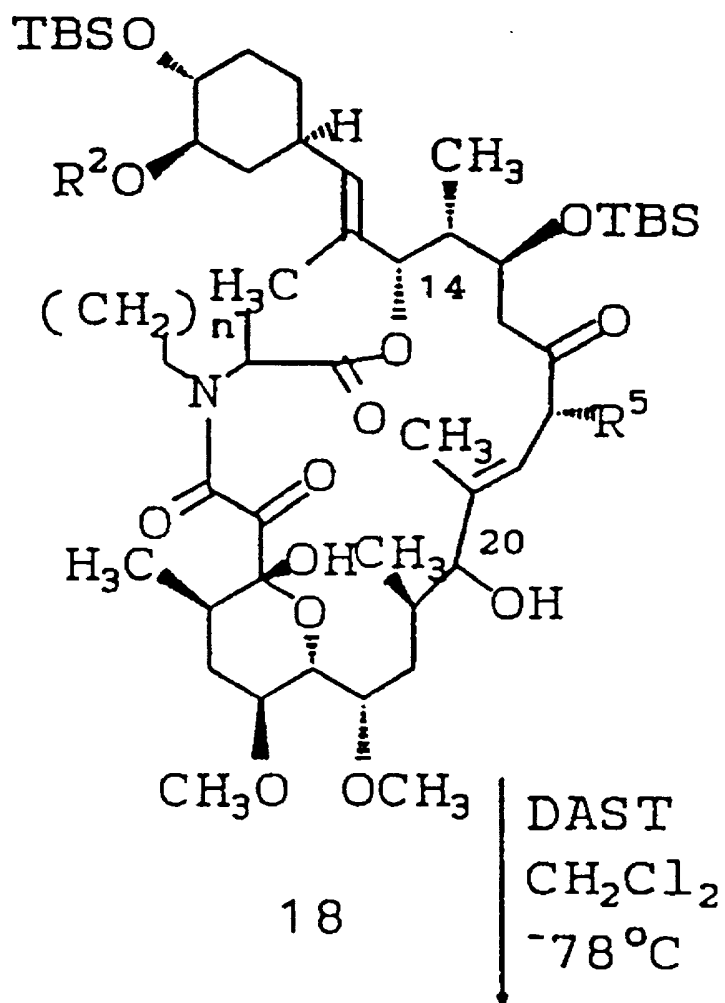
15

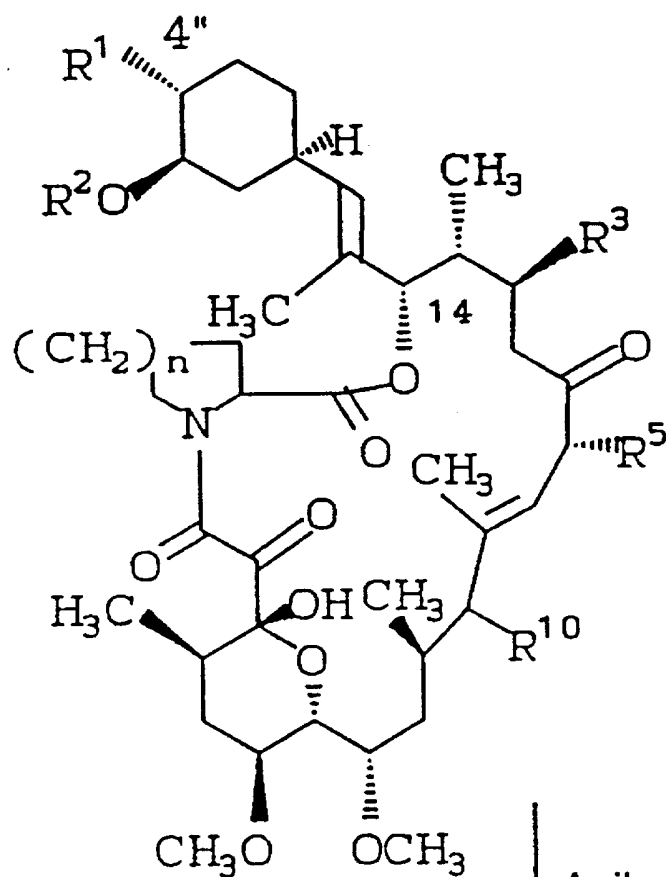


16

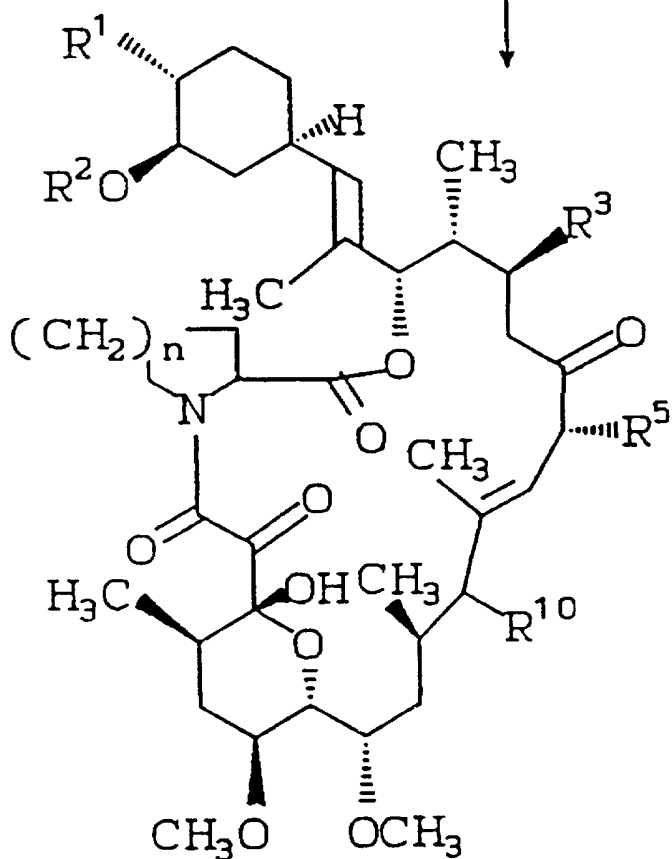








Acilare
sau
fosforilare





Schema de reacție A

După cum se vede în schema de reacție A, o soluție de 4"-hidroxi-3"-metoxi macrolidă 1 într-un solvent organic inert ca clorură de metilen, benzen, toluen, cloroform sau altele de acest gen, sau amestecuri ale acestora, este tratată cu diacetat de triheteroarilbismut ca reactant (în care R¹ este heteroaril) (preparată înainte de a fi utilizată prin introducerea de acid acetic într-o suspensie de carbonat de triheteroarilbismut într-un solvent organic inert cum ar fi clorura de metil, cloroform sau alții asemănători, sau un amestec al acestora) în prezența unei cantități catalitice de acetat de cupru (II) la o temperatură de 20-50°C, de preferință la temperatura camerei, timp de o oră până la 7 zile, de preferință o zi, pentru a se obține 4"-O-heteroaril-3"-metoxi macrolidă-2. În mod alternativ, reactantul de triheteroarilbismut (IV) poate fi preparat prin tratarea triheteroarilbismutinei cu un oxidant adecvat cum ar fi acidul peracetic, peroxid de benzoil, peroxid de hidrogen (apă oxigenată), diacetat de iodobenzen, bis(trifluoroacetoxi)iodobenzen și alții asemănători, într-un solvent inert cum este clorura de metilen, cloroformul, benzenul, toluenul și alții. Reactantul triheteroarilbismut (V) poate fi utilizat fără purificare sau poate fi purificat prin cromatografie pe gel de silice. Triheteroarilbismutinele pot fi preparate prin reacția unui reactant adecvat heteroaril Grignard sau specii de heteroaril litiat cu triclorură de bismut într-un solvent organic inert, cum ar fi tetrahidrofuran, dietil eter, toluen sau 1,4-dioxan, sau amestecuri ale acestora, la, sau aproximativ temperatura camerei, timp de 1 la 48 ore. Procedurile generale pentru preparare și utilizarea reactanților de triaril bismut pot fi găsite în materialul documentar Barton, D.H.E., și al., J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1986, 65 și referințele citate în acesta.

Schema de reacție B

În mod similar, așa cum s-a arătat la schema de reacție A, o soluție de 3", 4"-dihidroxi macrolidă 3 tratată cu reactant de diacetat de triheteroarilbismut este descrisă din schema de reacție A, pentru a da un amestec de 3"-hidroxi-4"-O-heteroaril macrolidă 4a, 3"-O-heteroaril-4"-hidroxi macrolidă 4b și 3",4"-di-O-heteroaril macrolidă 4c. În această etapă, o soluție de 3"-hidroxi-4"-O-heteroaril macrolidă 4a, sau de 3"-O-heteroaril-4"-hidroxi macrolidă 4b poate fi tratată cu reactant de diacetat de triarilbismut (preparată imediat înainte de a fi utilizată prin proceduri analoge celor arătate anterior) pentru a se obține 3"-O-aril-4"-O-heteroaril macrolidă 5a, sau respectiv 3"-O-heteroaril-4"-O-aril macrolidă 5a,.

Schema de reacție C

Așa cum se arată în schema de reacție C grupa 14-hidroxi a unei macrolide 5a sau 5b (în care R¹, R², R⁵, R¹⁰, W și n sunt definiți ca mai sus) poate fi eliminată prin tratare cu acid p-toluensulfonic, acid benzensulfonic sau acid metansulfonic într-un solvent organic inert ar fi benzen, sau toluen la o temperatură de 40 la 60°C, timp de circa 0,5 la 6 h, sau o perioadă de timp suficientă pentru a elimina grupa 14-hidroxi. Neutralizarea cu o soluție apoasă de bază slabă cum ar fi bicarbonat de sodiu saturat cu apă conduce la obținerea 14,15-dehidro-macrolide 6a sau 6b. Grupa 14-hidroxi poate fi de asemenea eliminată prin activarea urmată de eliminarea bazică așa cum este descris în brevetul **US 4894366**. Prin schimbarea secvenței etapelor de sinteză, toate variațiile posibile de substituție se pot atinge.

Schema de reacție D

Așa cum se arată în schema de reacție D, o soluție de 4"-hidroxi-3"-metoxi macrolidă 1, într-un solvent organic inert cum ar fi clorura de metilen, cloroform, pentan, hexan,

RO 114331 B1

3275 ciclohexan, heptan sau amestecuri ale acestora, este tratată cu un reactant de tricloraacetimidat de heteroarilalchil, heteroarilalchenil sau heteroarilalchinil (preparat prin reacția unui alcoxid de sodiu adecvat cu trichloroacetoneitril, așa cum este descris de Wessel, H.P., Iversen, T., Bundle, D.R., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1985, 2247) în prezența unui catalizator de acid blând, cum ar fi acidul trifluoro-metansulfonic, acidul p-toluensulfonic, acidul metansulfonic sau amestecuri ale acestora, la o temperatură de 20-50°C pe o perioadă de timp de o oră până la șapte zile, pentru a se obține 4"-O-heteroarilalchil, 4"-O-heteroarilalchenil- sau 4"-O-heteroarilalchinil-3".metoxi macrolidă 2a.

Schema de reacție E

3285 În mod similar așa cum se arată în schema de reacție E o soluție de 3", 4"-dihidroxi macrolidă 3 într-un solvent organic inert cum ar fi clorura de metilen, cloroform, pentan, hexan, ciclohexan, heptan sau altele asemenea sau amestecuri ale acestora este tratată cu tricloraacetimidat de heteroarilalchil, heteroarilalchenil sau heteroarilalchinil (preparat după cum s-a descris în schema de reacție D) la temperatura de 20-50°C, de preferință 40°C, timp de o oră până la șapte zile, de preferință 6 ore, pentru a se obține un amestec de 4"-O-heteroarilalchil, 4"-O-heteroarilalchenil sau 4"-O-heteroarilalchinil-3-hidroxi macrolidă 4a', 3"-O-heteroarilalchil, 3"-O-heteroarilalchenil sau 3"-O-heteroarilalchinil-4"-hidroximacrolidă 4b' și 3",4"-di-O-heteroarilalchil, -heteroarilalchenil sau -heteroarilalchinil macrolidă 4c'. În continuare, o soluție de 4"-O-heteroaril, 4"-O-heteroarilalchil, 4"-O-heteroarilalchenil sau 4"-O-heteroarilalchinil-3-hidroxi macrolidă 4a (din schema de reacție B sau 4a', sau 3"-O-heteroaril-, 3"-O-heteroarilalchil, 3"-O-heteroarilalchenil, 3"-O-heteroarilalchinil-4"-hidroximacrolidă 4b din schema de reacție B sau 4b' poate fi tratată cu trichloroacetimidat de arilalchil, alchenil sau alchinil prin procedurile descrise mai sus.), pentru a se obține macrolide 5a' sau 5b'.

3300 Procedurile descrise în schemele de reacție C și D pot fi eventual conduse urmând procedurile schemelor de reacție E sau F. În mod alternativ, procedurile descrise în schema de reacție F poate fi realizată.

3305 În oricare din schemele de reacție de mai sus, macrolida (în care R¹ și/sau R² conține un radical alchenil, alchenil substituit, alchinil sau alchinil substituit și în care R³ este o grupă hidroxi sau (C₁-C₆)alcoxi, R⁴ este hidrogen, sau R³ și R⁴ luați împreună formează o dublă legătură) poate fi redusă cu hidrură de tri-n-butil staniu în prezență de catalizator de tetrakis(trifenilfosfină) paladiu(O) și acid acetic într-un solvent organic cum este toluen sau tetrahidrofuren la o temperatură apropiată de temperatura camerei, timp de 2 până la 10 ore pentru a se obține macrolida redusă. Procedurile descrise în schema F pot fi conduse pe compuși mono-substituiți ale schemei de reacție B (și vice versa) pentru a obține compuși disubstituiți amestecați. De fapt, în cadrul schemelor de reacție B și F, tratarea compusului mono-substituit cu un reactant diferit va permite obținerea compuşilor micşti disubstituiți.

Schema de reacție F

3315 Protecția grupelor hidroxi ale substituenților C-3", C-4" și/sau C-14 poate fi realizată prin metode cunoscute în stadiul tehnicii pentru compuși cu formula II, cum este tratarea cu: 2,6-lutidină și triizopropilsilil trifluorometansulfonat într-o soluție de clorură de metilen; 2,6-lutidină și t-butildimetilsilil trifluorometansulfonat într-o soluție de clorură de metilen; piridină și anhidridă acetică într-o soluție de diclorometan; piridină și clorură de p-nitrobenzoil într-o soluție de diclorometan; imidazol și clorură de t-butildifenilsilil într-o soluție de clorură

RO 114331 B1

de metilen; și altele asemenea. De exemplu, așa cum se arată în schema de reacție 7 3320
F, C-4", 14-dihidroxi-C-3"-metoxi macrolida 7 poate fi protejată la C-14 ca t-butildimetilsilil
eter prin tratare cu t-butildimetilsilil trifluorometansulfonat în clorură de metilen pentru
a se obține C-4", 14-di-O-TBDMS macrolida. Tratarea cu acid toluensulfonic în metanol
are ca rezultat îndepărtarea selectivă a C-4"-silil eterului pentru a se obține C-14-O-TBDMS
macrolida 8. 3325

Schema de reacție G

Așa cum se arată în schema de reacție G, 4"-hidroxi-3"-R²-O-macrolida 9 sau
alternativ 3"-hidroxi-4"-R²-O macrolida (nedescrisă) (în care R³ este hidroxi protejat sau
hidrogen) poate fi supusă reacției cu tricloroacetimidat de alchenil (în care alchenil este
(C₃-C₁₀)alchenil) în condițiile descrise în schema de reacție E pentru a se obține O-alchenil 3330
macrolida 10. Tratarea cu o cantitate stoichiometrică de tetroxid de osmiu într-un solvent
organic inert, cum ar fi dietileter sau tetrahidrofuran, în prezență de o bază aminică
cum ar fi piridina, la o temperatură apropiată de temperatura camerei, conduce la glicolul
11 corespunzător (în care A este (C₁-C₈)alchil). Tratarea glicolului 11 cu metaperiodat
de sodiu într-o soluție de tetrahidrofuran/apă dă aldehida 12. În mod alternativ, alchenil 3335
macrolida 10 poate fi tratată cu metaperiodat de sodiu în prezența unei cantități catalitice
de tetroxid de osmiu într-un solvent organic inert pentru a da direct aldehydă. Aldehida
12 poate fi în continuare oxidată la acid carboxilic 13 prin orice metode comune utilizate.

Schema de reacție H

O varietate de compuși pot fi preparați din aldehida 12 așa cum se ilustrează 3340
în schema de reacție H. Aldehida 12 poate fi supusă reacției cu o amină primară sau
secundară, HNR⁶R⁷ (în care R⁶ și/sau R⁷ sunt așa cum au fost definiți și conțin o grupă
heteroaril) într-un solvent organic cum ar fi tetrahidrofuran pentru a obține o imină care
este redusă "in situ" cu un agent de reducere, cum ar fi cianoborohidru de sodiu,
pentru a da macrolida 14 care poartă o funcție aminoalcoxi la C-4". Aldehida 12 poate 3345
de asemenea să fie redusă la alcoolul 15 corespunzător prin tratare cu un agent de
reducere ca hidru de sodiu, cum ar fi trifenil borohidru de potasiu sau cianoborohidru de
sodiu într-un solvent organic ca, tetrahidrofuran. Alcoolul 15 poate fi în continuare modificat
prin utilizarea metodelor schemei de reacție B (în care R¹ este definit ca mai sus) sau
schemei de reacție E pentru a produce macrolida 16. Procedurile descrise în schema 3350
de reacție H sunt gata aplicabile la prepararea compușilor având funcționalitate analoagă
la C-3".

Schema de reacție I

Derivați de amide pot fi preparați din acidul carboxilic 13 așa cum este ilustrat
în schema de reacție I. Acidul carboxilic 13 poate fi cuplat cu o amină primară sau 3355
secundară, HNR⁶R⁷ (în care R⁶ și/sau R⁷ sunt definiți ca mai sus și conțin(e) o grupă
heteroaril) prin oricare din metodele de cuplare a peptidelor utilizate în mod obișnuit
în stadiul tehnicii, cum ar fi cu reactant BOP sau DCC/HOBT.

Schema de reacție J

O grupă fluoro sau hidroxil poate fi introdusă la substituentul C-20 în mod esențial 3360
prin procedurile schemei de reacție J. Așa cum se arată în schema de reacție R, 4",
14-dihidroxi macrolida (sau 14-deoximacrolida) este protejată ca di(t-butildimetilsilil eter)
prin tratare a triflat de t-butildimetilsilil într-un solvent organic inert ca clorura de metilen,
cloroform sau altele asemenea în prezență de bază non-nucleofilică cum ar fi 2,6-lutidina.

RO 114331 B1

3365 Macrolida diprotejată este oxidată la C-20 așa cum se arată în continuare în schema de reacție J prin tratare cu dioxid de seleniu într-un solvent alcoolic, cum ar fi, etanol în prezență de piridină la temperatura de reflux a solventului pentru a se obține 20-hidroxi macrolida 18. 20-hidroxi-macrolida poate fi în continuare alchilată la C-20, acilată sau
3370 folsforilată pentru a se obține un eter, ester sau derivați de fosfați prin proceduri cunoscute de specialiștii din domeniu. Așa cum se ilustrează în continuare, tratarea 20-hidroxi 4", 14-di OTBS macrolidei cu trifluorură de dietilaminosulfură într-un solvent organic inert cum este clorura de metilen, cloroform sau alții asemenea, la o temperatură de circa 0 până la 90°C, de preferință la circa -78°C, conduce la obținerea de 20-fluoro 4", 14-di-OTBS macrolida 19. Îndepărtarea grupelor protectoare de silil eter prin tratare
3375 cu un complex de acid fluorhidric complex în tetrahidrofuran conduce la obținerea 20-fluoro 4", 14-dihidroxi macrolida care poate fi în continuare derivatizată prin orice metode descrise anterior. Schema de reacție J poate fi de asemenea realizată pe 3", 4", 14-trihidroxi macrolide pentru a se obține 20-fluoro 3", 4", 14-trihidroxi macrolidă. Procedurile schemei de reacție J pot fi conduse înainte, în același timp sau ulterior procedurilor schemei de reacție A-I.

Compușii cu formula I obținuți conform reacțiilor explicate mai sus pot fi izolați și purificați într-o manieră convențională, de exemplu prin extragere, precipitare, cristalizare fracționată, recristalizare, cromatografie și altele asemenea.

În compușii cu formula I, OR^1 poate fi substituit la C-4" sau C-3", sau ambii C-4" și C-3" (în care R^2 este în mod independent ales dintre semnificațiile lui R^1), dar este preferat ca $-OR^1$ să fie substituit la C-4".
3385

Este de menționat că în reacțiile de mai sus și post-tratamentul amestecului de reacție, stereoizomerul complexului folosit ca materie primă și a compușilor finali datorită atomului (atomilor) de carbon asimetric(i) sau dublei (dubleurilor) legături ale compușilor cu formula I pot fi ocazional transformați în ceilalți stereoizomer(i), și astfel de cazuri se includ de asemenea în obiectul prezentei invenții.

În prezenta invenție, compușii cu centre asimetrice pot apărea ca racemați, ca amestecuri diastereomerice și ca diasteriomeri individuali, cu toate formele izomere ale compușilor incluse în prezenta invenție. Acestea pot fi preparate prin metode cum
3395 sunt acelea publicate, care descriu procedee sintetice la fragmente ale macrolidei FR-900506 și sinteza totală a macrolidei FR-900506 (*J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 1157; *J-Am- Chem. Soc.* 1990, 112, 2998; *J-Org. Chem.* 1990, 55, 2786; *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 5583). *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 277; *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 281; *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 3895; *J.Org. Chem.* 1988, 53, 4643; *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 4245; *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 4481; *J. Org. Chem.* 1989, 54, 9; *J.Org. Chem.* 1989, 54, 11; *J.Org. Chem.* 1989, 54, 12; *J.Org. Chem.* 1989, 54, 15; *J.Org.Chem.* 1989, 54, 17; *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 919; *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 1037; *J. Org. Chem.* 1989, 54, 2785; *J. Org. Chem.* 1989, 54, 4267; *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 5235; *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 6611; *J. Org. Chem.* 1989, 30, 6963; *Synlett* 1990, 38; *J.Org. Chem.* 1990, 55, 2284; *J.Org. Chem.* 1990, 55, 2771; *J.Org. Chem.* 1990, 55, 2776; *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 1439; *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 1443; *Tetrahedron Lett* 1990, 31, 3007; *Thetrahedron Lett.* 1990, 31, 3283, 3287).
3400
3405

Compușii conform prezentei invenții sunt apti de a forma săruri cu numeroși acizi organici, anorganici și baze, și obținerea de astfel de săruri constituite, de asemena,
3410

RO 114331 B1

un scop prezentei invenții. Exemplele de astfel de săruri acide de adiție (care sunt ioni negativi definiți în cele ce urmează ca M⁻) includ acetat, adipat, benzoat, benzosulfonat, bisulfat, butirat, citrat, camforat, camforsulfonat, etansulfonat, fumarat, hemisulfat, heptanoat, hexanoat, hidrociorură, hidrobromură, hidroiodură, metansulfonat, lactat, maleat, 2-naftalensulfonat, oxalat, pamoat, persulfat, picrat, pivalat, propionat, succinat, tartrat, tosilat și undecanoat. Săruri de baze (care sunt anioni pozitivi definiți aici ca M⁺) includ săruri de amoniu, săruri de metal alcalin cum este sodiu, litu și sărurile de potasiu, săruri de metal alcalino pământos cum sunt sărurile de calciu și magneziu, săruri cu baze organice cum ar fi sărurile de dicitlohexilamină, N-metil-D-glucamină și săruri cu amino acizi cum ar fi arginină, lizină și altele. De asemenea, grupele conținând azot bazic pot fi cuaternizate cu astfel de agenți ca: halogenuri de alchil inferior, cum ar fi clorură, bromură și iodură de metil, etil, propil și butil; dialchil sulfați ca dimetil, dietil, dibutil; diamil sulfați; halogenuri cu catenă lungă cum ar fi cloruri, bromuri și ioduri de decil, lauril, miristil și stearyl; halogenuri de aralchil ca bromura de benzil și altele. Sărurile netoxice fiziologic acceptabile sunt preferate, deși sunt de asemenea utile, și alte săruri ca acelea care se folosesc în izolarea și purificarea produsului. Sărurile pot fi formate în mod convenabil, ca, prin reacția bazei libere a produsului cu unul sau mai mulți echivalenți ai acidului adecvat într-un solvent sau un mediu în care sarea este insolubilă, sau într-un solvent cum este apa care este îndepărtat "in vacuo", sau prin uscare-înghețare sau prin schimbarea anionilor unei săruri existente cu un alt anion pe o rășină adecvată de schimbători de ioni.

Compușii cu formula I pot fi folosiți ca imunosupresanți sau compuși antimicrobieni prin metode și dozări cunoscute în stadiul tehnicii pentru compușii cu formula II. Acești compuși posedă activitate farmaceutică cum ar fi activitate imunosupresivă, activitate antimicrobiană și altele și de aceea sunt utilizați pentru tratamentul și prevenirea rezistenței la transplanturi sau respingerea transplantării de organe sau țesuturi (cum ar fi inimă, rinichi, ficat, plămân, măduvă osoasă, corne, pancreas, intestin tenue, membru, mușchi, nervi, medulla ossium, duoden, intestin subțire, piele, celulă pancreatică etc. incluzând xenotransplanturile), boli de grefare-contra-gazdă prin transplant medulla ossium, boli autoimune cum este artrita reumatică, lupus eritematos sistemic, sindrom de lupus nefrotic, tiroidită Hashimoto, scleroze multiple, miastenia gravis, diabetes mellitus tip I și diabet onset la adult tip II, sindrom nefrotic, nefroză steroid dependentă și steroid-rezistentă, pustuloză Palmoplantar, encefalomielite alergică, glomerulonefrită etc., și boli infecțioase provocate de microorganisme patogene.

Compușii cu formula I sunt, de asemenea, folositori în tratarea bolilor inflamatorii, proliferative și hiperproferative ale pielii și manifestări cutanate ale bolilor mediate imunologic cum sunt: psoriasis, artrita psoriatică, dermatita atopică, dermatita de contact și alte dermatite eczematoase, dermatita seboreică, *Lichen planus*, *Pemphigus*, *bullous Pemphigoid*, *Epidermolysis bullosa*, urticaria, angioedem, vasculitide, eriteme, eosinophilias cutaneous, acnee, Alopecia areata, eosinophilic fasciitis și ateroscleroză. În particular, compușii cu formula I sunt utilizați la revitalizarea părului, cum ar fi în tratamentul alopeciei la persoane de sex masculin și feminin sau alopecia senilis prin prevenirea căderii părului, germinarea părului și/sau promovarea generării și creșterii părului.

Compușii conform cu formula I sunt în continuare folosiți în tratamentul bolilor respiratorii, de exemplu sarcoidoză, plămân fibroid, pneumonie idiopatică interstițială,

RO 114331 B1

și boli obstructive ale căilor respiratorii, incluzând astmul, inclusiv astmul bronșic, astmul alergic, astmul intrinsec, astmul extrinsec și astmul la praf, în mod particular astmul cronic sau inveterat (de exemplu astmul târziu și hipersensibilitatea căilor respiratorii), bronșita și altele.

Compușii cu formula I pot de asemenea fi folosiți pentru tratarea bolilor hepatice asociate cu ischemie.

Compușii prezentei invenții sunt de asemenea indicați în anumite boli de ochi cum ar fi keratoconjunctivite, conjunctivită vernală, uveitis asociată cu boala lui Bechet, keratită, keratită herpetică, corneă cronică, dystrophia epithelialis corneae, leucom al corneei, pemhigus ocular, ulcer Mooren, *Scleritis*, *oftalmopatis Graves*, inflamații intraoculare severe, și altele.

Compușii prezentei invenții sunt utilizați pentru tratarea rezistenței multimedimentoase a celulelor tumorale (de exemplu mărirea activității și/sau sensibilității agenților chemoterapeutici), prevenirea sau tratarea inflamațiilor mucoasei sau vaselor sanguine (cum ar fi bolile mediate de B₄, ulcer gastric, boli vasculare cauzate de boli ischemice și tromboze, boală ischemică intestinală, boală inflamatorie intestinală (de exemplu boala Crohn și colita ulcerativă), enterocolita necrotizantă) sau leziuni intestinale asociate cu febră, infecții cu citomegalovirus, în mod particular HCMV-infecții.

Compușii cu formula I mai sunt utilizați la tratarea sau prevenirea bolilor renale incluzând nefrita renală, sindromul Coodpasture, sindromul hemolitic-uremic și nefropatia diabetică; boli nervoase între care mioritis multiple, sindromul Guillain-Barre, boala Meniere și radiculopatia; boli endocrine incluzând hipertiroidism și boala lui Basedow; boli hematice incluzând aplazia de celule roșii pure, anemia aplastică, anemia hipoplastică, purpura idiopatică trombocipenică, anemia hemolitică autoimună, agranulo-citoza și aneritroplazia; boli osoase incluzând osteoporoza; boli respiratorii incluzând sarcoidoza, plămân fibroid și pneumonia idiopatică interstițială; boli de piele incluzând dermatomiositis, luecoderma vulgaris, ichthyosis vulgaris, sensibilitate fotoalergică și limfom cutanat de celule T; boli circulatorii incluzând arterioscleroza, sindromul aortitis, poliarteritis nodosa și miocardoză; collagen incluzând scleroderma, granulom Wegener și sindrom Sjogren; adiposis; eosinophilic fasciitis; boală periodontală; sindrom nefrotic; sindrom hemolitic-uremic; și distrofie musculară.

Compușii prezentei invenții mai sunt indicați în tratamentul bolilor incluzând inflamații/alergii intestinale cum ar fi boala Coeliac, proctiris, gastroenterita eosinofilică, mastocitoza, boala lui Crohn și colită ulcerativă; și boli alergice alimentare care au manifestări simptomatice îndepărtate față de tractul intestinal, de exemplu migrene, rinite și eczeme.

Compușii prezentei invenții prezintă de asemenea activitate de regenerare a ficatului și/sau activitate în stimularea hipertrofiei și hiperplaziei hepatocitelor. De aceea ele sunt folosite în tratamentul și prevenirea bolilor hepatice cum ar fi bolile imunogene (de exemplu boli cronice autoimune ale ficatului incluzând hepatita autoimună, ciroza biliară primară și colangita sclerozantă), rezecția parțială a ficatului, necroza acută a ficatului (de exemplu necroza cauzată de toxine, hepatita virală, șoc sau anoxia), hepatita virală B, hepatita non A/non B și cirozele.

Compușii conform prezentei invenții sunt de asemenea indicați a fi utilizați ca agenți antimicrobieni și astfel pot fi utilizați în tratamentul bolilor cauzate de microorganisme patogene și altele asemenea.

RO 114331 B1

Compușii cu formula I pot de asemenea acționa ca antagoniști ai compușilor macrociclic imunosupresiv, incluzând derivați de 12-{2'-ciclohexil-1'-metilvinil}-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-aza-triciclo/22.3.1.0^{4,9}/octacos-18-enă, și astfel sunt utilizați în tratamentul imunodepresiilor (cum ar fi SIDA, cancer, demență senilă), trauma (incluzând vindecarea rănilor, chirurgie și șoc) infecții bacteriene cronice și anume tulburări ale sistemului nervos central) supradoze sau toxicitate de astfel de compuși imunosupresivi, și ca adjunct la administrarea unui antigen în vaccinare. 3505

Invenția de față mai are ca obiect o compoziție farmaceutică, care conține o cantitate eficientă de derivat cu formula generală I ca ingredient activ, asociată cu ingrediente uzuali din punct de vedere farmaceutic. 3510

Compozițiile farmaceutice conform acestei invenții pot fi utilizate sub formă de preparate farmaceutice, de exemplu în formă solidă, semisolidă sau lichidă, care conține unul sau mai mulți din compușii prezentei invenții, ca ingredient activ, în amestec cu un suport organic sau anorganic sau un excipient adecvat pentru aplicații externe, enterale sau parenterale. Ingredientul activ poate fi condiționat de exemplu cu suporturile uzuale netoxice, farmaceutic acceptabile pentru tablete, pelete, capsule, supozitoare, soluții, emulsii, suspensii și orice altă formă adecvată pentru a fi utilizată. Suporturile care pot fi utilizate sunt apa, glucoza, lactoza, guma acacia, gelatina, mannitolul, pasta de amidon, trisilicat de magneziu, talc, amidon de porumb, keratină, silice coloidală, amidon de cartofi, ureea sau alte suporturi adecvate pentru a fi utilizate în preparatele fabricate, sub formă solidă, semisolidă sau lichidă, și în plus agenți auxiliari de stabilizare, îngroșare, colorare și odorare. De exemplu, compușii cu formula I pot fi utilizați cu hidroxipropil metilceluloză, în esență așa cum este descris în brevetul **US 4916138** publicat la 10.04.90, sau cu un agent de suprafață ca în publicația **EPO 0428169**. Dozarea orală, respectiv formele de dozare orală pot fi preparate în principal așa cum este descris de T. Hondo și al. **Transplantation Proceedings**, 1987, XIX, Supp. 6, 17-22. Formele de dozare pentru aplicația externă pot fi preparate în esență așa cum s-a descris în publicație **EPO 0423714**. Compusul activ care este obiectul invenției este inclus în compoziția farmaceutică într-o cantitate suficientă pentru a produce efectul dorit asupra procesului sau condiția bolii. 3515 3520 3525 3530

Un alt obiect al invenției constă într-o metodă de tratament a tulburărilor imunoregulatorie care constă în aceea că intervenția se face direct pe organismele vii, cu compuși cu formula I sau cu săruri ale acestora acceptabile farmaceutic, împreună cu un diluant sau purtător, administrat zilnic, de două ori pe săptămână, săptămânal, de două ori pe lună și lunar, prin metode convenționale, într-o doză de 0,005-50 mg per kilogram corp. 3535

De asemenea invenția mai conține o metodă de tratament a rezistenței la transplant care constă în aceea că intervenția se face direct pe organismele vii, cu compuși cu formula I sau săruri ale acestora acceptabile farmaceutic, împreună cu un diluant sau purtător, administrat zilnic, de două ori pe săptămână, săptămânal, de două ori pe lună și lunar, prin metode convenționale, într-o doză de 0,005-50 mg per kilogram corp. 3540

Pentru tratamentul acestor condiții și boli cauzate de imunoiregularități, un compus conform prezentei invenții poate fi administrat oral, topic, parenteral, prin spray inhalant sau rectal în formulări de unități de dozare conținând suporturi convenționale ne-toxice farmaceutic acceptabile, adjuvanți și vehicule. Termenul "parenteral" așa cum este folosit în prezenta descriere include injecții subcutanate, intravenoase, intramusculare, injecții 3545

intrasternale sau tehnici de infuzie.

3550 Pentru tratamentul bolilor obstructive reversibile ale căilor respiratorii este preferabil să se administreze compusul cu formula I prin inhalare în plămân, în special sub formă de pulbere.

3555 Pentru modificarea activității și/sau toxicității imunosupresanților de tip FK-506, un compus cu formula I poate fi administrat înainte de, împreună cu sau ulterior administrării unui compus de tipul FK-506.

Compușii cu formula I pot eventual fi utilizați în co-terapia cu agenți antiproliferativi. În mod special este preferată co-terapia cu un agent antiproliferativ ales din grupul constând din: azatropină, brequinar sodium, deoxispermualină, mizaribină, acid micofenolic, morfolino ester, ciclosporină și rapamicină.

3560 Nivelurile de dozare ale compuşilor prezentei invenții sunt de ordinul de la circa 0,005 mg la circa 50 mg per kilogram corp pe zi, de preferință de la circa 0,1 mg la circa 10 mg pe kilogram de greutate corporală pe zi, utilizate în tratamentul condițiilor (stărilor) indicate mai sus (de la circa 0,7 mg la circa 3,5 mg per pacient, pe zi, presupunând un pacient cu o greutate corporală de 70 kg). În plus, compușii prezentei invenții pot fi administrați pe baze intermitente; de exemplu la intervale zilnice, semisăptămânale, săptămânale, semi-lunare sau intervale lunare.

3565 Cantitatea de ingredient activ, care poate fi combinată cu materialele suport pentru a produce o doză unică, va varia funcție de gazda tratată și modul particular de administrare. De exemplu, o formulare internațională pentru administrarea orală la om poate conține de la 0,5 la 5 mg de agent activ compoundat cu o cantitate adecvată și convenabilă de material suport care poate varia de la circa 5 la circa 95 procente din compoziția totală. Formele de unitate de dozare vor conține în general de la circa 0,01 mg la circa 500 mg și de preferință circa 0,5 mg la circa 100 mg de ingredient activ. Pentru administrarea externă a compusului cu formula I acesta poate fi formulat în cadrul intervalului de exemplu de 0,0001% la 60% în greutate, de preferință de la 0,001 la 10% în greutate, și în special preferabil de la circa 0,005 la 0,8% în greutate. Se înțelege, totuși că nivelul de factori incluzând activitatea compusului specific, vârsta, greutatea corporală, starea generală a sănătății, sex, alimentație, tipul de administrare, calea de administrare, viteza de excreție, combinarea de medicamente și gravitatea bolii particulare supusă terapiei.

3580 Invenția de față prezintă avantajul obținerii unor compuși care au eficiență mărită în tratamentul bolilor imunosupresive.

Se dau în continuare exemple de realizare a invenției:

Prepararea intermediarilor utilizați ca materie primă

3585 17-Etil-1-hidroxi-12-/2'-(4"-hidroxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.0^{4,9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă se obține astfel:

3590 O soluție de 500 mg de 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-hidroxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.0^{4,9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă în 7 ml de benzen a fost tratată cu 10 mg acid p-toluen sulfonic și soluția s-a încălzit la 60°C timp de 2 h. Amestecul de reacție a fost turnat în soluție saturată de bicarbonat de sodiu și extrasă cu acetat de etil. Straturile organice combinate au fost spălate cu apă și soluție de clorură de sodiu saturată, uscate cu sulfat de magneziu anhidru și concentrate. Reziduul a fost

RO 114331 B1

cromatografiat pe gel de silice (66% acetat de etil; 33% hexan; 1% metanol) pentru a se obține 350 mg produs. Acest material a fost dizolvat în 10 ml acetat de etil și tratat cu 15 mg de 5% Rh/C. Un balon conținând hidrogen a fost plasat deasupra amestecului de reacție și amestecul este agitat până când reacția este completă. Amestecul a fost filtrat prin pământ de diatomee, concentrat și reziduul supus eromatografierii (75% CH₂Cl₂; 5% MeOH; 20% hexan) pentru a se obține 294 mg de produs.

17-Etil-1-hidroxi-12-/2'-(4",3"-dihidroxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo-/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2.3.10.16-tetraonă se obține astfel:

O soluție de 17-etil-1-hidroxi-12-/2'-(4",3"-dihidroxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo-/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2.3.10.16-tetraonă (210 mg) și o cantitate catalitică de acid p-toluensulfonic în 40 ml benzen a fost refluxată timp de 4 h în atmosferă de azot. Solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă și reziduul închis la culoare a fost purificat prin cromatografie (gel de silice, 7% i-propanol/CH₂Cl₂) pentru a se obține 17-etil-1-hidroxi-12-/2'-(4"-hidroxi-3"-izopropiloxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo-/22.3.1.O^{4.9}/octacos-14,18-dien-2.3.10.16-tetraonă (180 mg) sub formă de solid alb. Acest produs a fost dizolvat în etanol (20 ml) și tratat cu 5% Rh/C (40 mg). S-a introdus hidrogen printr-un balon timp de 30 min și amestecul a fost filtrat prin celită. Îndepărtarea solventului a avut loc prin cromatografie (gel de silice) și s-au obținut 172 mg de compus din titlu. Masa, ¹H și ¹³C prin RMN su evidențiat structura compusului din titlu.

17-Etil-1-hidroxi-12-/2'-(4"-triizopropildililoxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-14-triizopropil-sililoxi-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo-/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă s-a obținut astfel:

Într-o soluție răcită (0°C) de 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-hidroxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo-/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă (120 mg) în clorură de metilen uscată (15 ml) s-a adăugat 2,6-lutidină (64,3 mg) urmată de triizopropilsilil trifluorometansulfonat (184 mg). Temperatura de reacție a fost crescută la temperatura camerei și amestecul s-a agitat peste noapte în atmosferă de azot. Reacția a fost amestecată cu 10 ml apă și extrasă cu acetat de etil. Stratul organic s-a spălat (cu apă, bicarbonat acid de sodiu soluție saturată, soluție saturată de NaCl) și s-a uscat (sulfat de magneziu anhidru). Îndepărtarea solventului a fost efectuată prin cromatografie pe silicagel (70% hexan/acetat de etil) și a dat 150 mg de produs. MASS:(FAB) 110(M⁺+Li).

17-Etil-1-hidroxi-12-/2'-(4"-hidroxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-14-triizopropil-sililoxi-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo-/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă se prepară astfel:

Compusul de la prepararea anterioară (680 mg) a fost dizolvat în clorură de metil (45 ml) și s-a adăugat soluție 10% acid p-toluen-sulfonic în metanol (45 ml), cu agitare. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei și evoluția a fost urmărită prin analiză TLC. După 4 h, reacția a fost neutralizată cu soluție saturată de bicarbonat de sodiu și extrasă cu acetat de etil de trei ori. Prelucrarea normală și îndepărtarea solventului au avut loc prin purificare pe coloană de silicagel (80% acetat de etil/hexan) și s-au

RO 114331 B1

obținut 560 mg de produs (2a) sub formă de solid alb. MASS: (FAB) 954(M⁺+Li).

17-Etil-1-hidroxi-12-/2'-{4"-t-butildimetilsililoxi-3"-metoxiciclohexil}-1'-metilvinil/-14-t-butildimetilsililoxi-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo-/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă se prepară astfel:

3645 Într-o soluție răcită (0°C) de 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-hidroxi-3"-metoxiciclohexil}-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo-/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2.3.10.16-tetraonă (1a) (395 mg) în clorură de metilen uscată (15 ml), s-a introdus 2,6-lutidină (160 mg) urmată de t-butildimetilxilil trifluorometansulfonat (250 mg). Temperatura de reacție a crescut la temperatura
3650 camerei și amestecul a fost agitat sub atmosferă de azot. După 6 h, reacția a fost finalizată cu 10 ml apă și extrasă cu acetat de etil. Stratul organic a fost spălat (apă, soluție saturată de bicarbonat de sodiu, soluție saturată de NaCl) și uscat (sulfat de magneziu anhidru). Îndepărtarea solventului sub presiune redusă a dus la obținerea de 50 mg de produs brut. MASS:(FAB) (M⁺+Li) 1023.

3655 17-Etil-1-hidroxi-12-/2'-{4"-hidroxi-3"-metoxiciclohexil}-1'-metilvinil/-14-t-butildimetilsililoxi-2.25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo-/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă se obține astfel:

Produsul din exemplul anterior (500 mg) a fost dizolvat în acetonitril (20 ml) și s-au adăugat 100 ml acid fluorhidric (48%). Amestecul de reacție a fost agitat 20
3660 min la temperatura camerei, neutralizat cu bicarbonat de sodiu saturat, apoi extras cu acetat de etil. Îndepărtarea solventului în vid a avut loc prin cromatografie pe gel de silice (80% acetat de etil/hexan) și s-au obținut 300 mg de produs (masa, datele RMN ¹H și ¹³C fiind ale compusului din titlu).

3665 17-Etil-1-hidroxi-12-/2'-{4"-terț-butildimetilsililoxi-3"-hidroxiciclohexil}-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo-/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă se obține astfel:

La o soluție de 17-etil-1-hidroxi-12-/2'-{3",4"-dihidroxi-ciclohexil}-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo-/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă (3,01 g) în clorură de metilen uscată (70 mg) s-a adăugat un exces
3670 de imidazol (80 mg) urmat de clorură de terț-butildimetilsilil (716 mg). După 3 zile de agitare la temperatura camerei, amestecul a fost diluat cu acetat de etil și a fost spălat cu HCl 1N, cu bicarbonat de sodiu saturat și saramură, uscat pe sulfat de magneziu și purificat prin cromatografie rapidă (acetat de etil: hexan 1:3) pentru a da compusul din titlu (941 mg). Datele ¹H RMN au concordat cu structura compusului dorit.

3675 17-Etil-1-hidroxi-12-/2'-{4"-terț-butildimetilsililoxi-3"-metoxiciclohexil}-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo-/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă se obține astfel:

Întrosoluție de 17-etil-1-hidroxi-12-/2'-{4"-hidroxi-3"-metoxiciclohexil}-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo-/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă (200 mg) în clorură de metilen uscată (3 ml) s-a adăugat un
3680 exces de 2,6-lutidină (45 μl) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei. După 10 minute, s-a adăugat terț-butildimetilsilil trifluorometansulfonat (64 μl) prin seringă. După 15 minute, amestecul de reacție este diluat cu acetat de etil, extras din bicarbonat saturat, spălat cu saramură și faza organică este uscată pe sulfat de magneziu.
3685 Îndepărtarea solventului in vacuo și cromatografia rapidă pe silicagel (acetat de etil:hexan

1:2) + 1% metanol) au condus la compusul din titlu (235 mg) (^1H RMN au concordat cu structura dorită).

17-Etil-1,20-dihidroxi-12-/2'-(4"-(terț-butildimetilsiloxi)-3"-metoxiciclohexil)-4"-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.0^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă se obține astfel:

3690

Într-o soluție de 17-etil-1-hidroxi-12-/2'-(4"-(terț-butildimetilsiloxi)-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.0^{4.9}/octacos-18-enă-2,3,10,16-tetraonă (235 mg) în 95% etanol (2,2 ml) s-a adăugat 53 μl piridină, după care s-a adăugat dioxid de seleniu (48 mg). Vasul a fost racordat la un condensator de apă și încălzit la 70°C pe un strat protector. După 20 de h amestecul a fost răcit la temperatura camerei, filtrat prin pământ de diatomee și filtratul a fost turnat într-o soluție de bicarbonat de sodiu. Acesta a fost extras cu acetat de etil, spălat cu saramură și uscat pe sulfat de magneziu. Soluția a fost concentrată și purificată prin cromatografie rapidă pe gel de silice (acetat de etil:hexan 1:2+ 1% metanol) pentru a se obține compusul din titlu (89 mg). (^1H RMN concordanță cu structura dorită).

3695

3700

17-Etil-20-fluoro-1-hidroxi-12-/2'-(4"-(terț-butildimetil-siloxi)-3"-metoxiciclohexil)-4"-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.0^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă se obține astfel:

Într-o soluție de 17-etil-1,20-dihidroxi-12-/2'-(4"-(terț-butildimetilsiloxi)-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo /22.3.1.0^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă (30,5 mg) în clorură de metilen (0,5 ml) s-a răcit la -78°C într-o baie uscată de gheață/izopropanol. La această soluție amestecată, s-a adăugat trifluorură de dietilminosulfur (4,5 μl). După 3 minute, s-a adăugat bicarbonat de sodiu saturat (500 μl) urmat de etil acetat (2 ml) și amestecul a fost încălzit la temperatura camerei. Extragerea din acetat de etil, uscarea pe sulfat de magneziu și purificarea prin cromatografiere rapidă pe silicagel (acetat de etil:hexan 1:2 + 1% MeOH) au condus la compusul din titlu (22 mg). (^1H RMN concordanță cu structura dorită).

3705

3710

17-Etil-1,20-dihidroxi-12-/2'-(4"-(hidroxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11-28-dioxa-4-azatriciclo-/22.3.1.0^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă se obține astfel:

3715

La o soluție de 17-etil-1,20-dihidroxi-12-/2'-(4"-(terț-butildimetilsiloxi)-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.0^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă (7 mg) în acetonitril (0,3 ml) s-a adăugat o soluție de 2% acid fluorhidric în acetonitril apos (100 μl), și amestecul a fost agitat la temperatura camerei. După 28 h, soluția a fost diluată cu acetat de etil, extrasă cu bicarbonat de sodiu saturat și faza organică a fost uscată prin trecere pe coloană de sulfat de magneziu. Purificarea concentratului prin cromatografie rapidă pe gel de silice (acetat de etil:hexan 1:2 + 1% metanol) a condus la compusul din titlu.

3720

3725

17-Etil-20-fluoro-1-hidroxi-12-/2'-(4"-(hidroxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11-28-dioxa-4-azatriciclo-/22.3.1.0^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă se prepară astfel:

Într-o soluție de 17-etil-20-fluor-1-hidroxi-21/2'-(4"-(terț-butildimetilsiloxi)-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/2,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11-28-dioxa-4-azatriciclo - / 22.3.1.0^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă (7 mg) în acetonitril

3730

RO 114331 B1

[0,3 ml], s-a adăugat o soluție de 2% acid fluorhidric în acetonitril apos (100 µl), și amestecul a fost agitat la temperatura camerei. După 2 h, soluția a fost diluată cu acetat de etil, extrasă cu bicarbonat de sodiu saturat și faza organică a fost uscată prin trecere printr-o coloană de sulfat de magneziu. Purificarea concentratului prin cromatografie rapidă pe gel de silice (acetat de etil:hexan 1:1 + 1% metanol) au condus la compusul din titlu. MASS: (FAB) 816 (M+Na). parțial ^{13}C NMR δ : 211,5 (C-16); 196,1(2) 169(2) 169,3 (10); 165,0(3); 138,1(C-19); 135,8(C-1'); 121,1(C-18' major); 84,1(C-3'); 43,1(C-15); 26,0(C-21).

17-Etil-1,14,20-trihidroxi-12-/2'-(4"-hidroxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo-/22.3.1.0^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă se obține astfel:

(Procedeu alternativ) Într-o soluție de 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-hidroxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo-/22.3.1.0^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă (5,15 mg, 0,065 mol) în acid acetic glacial (500 ml) la temperatura camerei. S-a adăugat o soluție de dioxid de seleniu (9,27 mg, 0,083 mol) în apă (90 ml). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 41 h, după care a fost turnat într-un amestec agitat de apă (3 l) și celită. După agitare timp de 15 min, amestecul a fost filtrat printr-o umplutură de celită și extras cu dietil eter (1x2 L, 2x1 L). Frațiile organice au fost spălate cu bicarbonat de sodiu saturat și saramură, uscate pe sulfat de magneziu, filtrate și evaporate în vacuo, Produsul a fost purificat prin cromatografie (silice, acetona:hexan 2:5) pentru a se obține compusul din titlu, Analizele MASS și ^1H RMN au concordat cu structura compusului dorit.

Exemplul 1 17-Etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-{2-furanil)metoxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo-/22.3.1.0^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă se obține astfel:

Într-o soluție de 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-hidroxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo-/22.3.1.0^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă (63 mg în 1,0 ml clorură de metilen) se adăugă furfuril tricloraacetimidat (39 µl) și reactanții sunt lăsați să se amestece timp de 5 min. Se adaugă apoi acid camforsulfonic (3,7 mg) și amestecul se agită la temperatura camerei. După 4,5 h reacția se neutralizează prin adăugare de bicarbonat de sodiu saturat și se extrage cu acetat de etil (3x5 ml). Fazele organice combinate se spală cu saramură și se usucă pe sulfat de magneziu. Purificarea concentratului prin cromatografie rapidă pe gel de silice (acetat de etil:hexan 1:2 + 1% metanol) a condus la compusul din titlu (20 mg). MASS: (FAB) 878 (M+Li). Parțial ^1H RMN δ : 7,38 (brs, 1H); 6,30 (m, 3H); 5,32 M, 5,19 m (brd J=3 Hz, 1H); 4,83 m, 4,21 M (brs, 1H); 4,62 (dd J=15 Hz, 2H); 4,41 (brd J=14 Hz, 1H).

Exemplele 2 și 3. 17-Etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-{2-furanil)metoxi-3"-hidroxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo-/22.3.1.0^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă -
(4"-hidroxi-3"-(2-furanil)metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-aza-triciclo-/22.3.1.0^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă se obțin astfel:

Într-o soluție de 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(3",4"-dihidrociclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-aza-triciclo-/22.3.1.0^{4.9}/octacos-18-

RO 114331 B1

en-2,3,10,16-tetraonă (52mg) în 0,9 ml clorură de metilen] se adaugă furfuril tricloraacetimidat (20 µl net) și reactanții sunt lăsați să se amestece timp de 5 min. Se adaugă acid camforsulfonic (2 mg) și amestecul este agitat la temperatura camerei. 3780
După 3,5 h reacția este neutralizată prin adăugarea de bicarbonat de sodiu saturat și extrasă cu acetat de etil (3x5 ml). Fazele organice combinate se spală cu saramură și se usucă pe sulfat de magneziu. Purificarea concentratului prin cromatografie rapidă pe silice gel (acetat de etil:hexan 1:1 + 1% metanol) a condus la compusul din titlu (16 mg 4" eter; 13 mg 3" eter). 4" eter: MASS (FAB) 864 (M+Li); Parțial ¹H RMN δ:7,41 (brs, 1H); 6,30 (m, 2H); 5,32 M, 5,19 m (brd J=3 Hz, 1H); 4,87 m, 4,19 (brs, 1H); 4,41 (brd J=14 Hz, 1H). 3785

3"eter: MASS:(FAB) 864 (M+Li; Parțial ¹H RMN δ:7,44 (brs, 1H); 6,37 (m, 2H); 5,32 M, 5,19 m (brd J=3Hz, 1H); 4,88 m, 4,27 M (brs, 1H); 4,41 (brd J= 14 Hz, 1H). 3790

Exemplul 4. 17-Etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-2-tiofen)-metoxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă, a fost preparată în principal ca în exemplul 1 utilizând tricloraacetimidat de 2-tiofenilmetil ca agent de alchilare. Parțial ¹H RMN δ:7,27 (m, 1H); 6,96(m, 2H); 5,31 M, 5,18 m (brd J=3 Hz, 1H); 4,81 m, 4,22 M (brs, 1H); 4,41 (brs J=14 Hz, 1H); 3,07 (d J=4 Hz, 1H). 3795

Exemplele 5 și 6 17-eEil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-(2 tiofen)-metoxi-3" hidroxi-ciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11, 28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă și 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-hidroxil-3"-(2-tiofen)-metoxi-ciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă, au fost preparați în principal ca în exemplele 2 și 3 folosind tricloraacetimidat de 2-tiofenilmetil ca agent de alchilare. 3800

4" eter: MASS:(FAB) 896 (M+Na); parțial ¹H RMN δ:7,29 (m, 1H); 6,97 (m, 2H); 5,31M, 5,19 (brd J=3Hz, 1H); 4,41 (brd J=14 Hz, 1H); 3,04 (d J=4 Hz, 1H); 2,63 M, 2, 61m (s, 1H); 3805

3" eter: MASS:(FAB) 880(M+Li); parțial ¹H RMN δ:7,18 (m, 1H), 6,97 (m, 2H); 5,31M, 5,19m (brd J=3 Hz, 1H); 4,41 (brd J=14 Hz, 1H); 3,08 (d J=3 Hz, 1H); 2,69 (s, 1H).

Exemplele 7 și 8 17-Etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-(3-tiofen)-metoxi-3"-hidroxiciclohexil)-1-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă și 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-hidroxil-3"-tiofen)metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă au fost preparați în principal așa cum s-a descris în exemplele 2 și 3 utilizând tricloraacetimidat de 3-tiofenilmetil ca agent de alchilare. 3810 3815

4" eter:MASS(FAB) 880 (M+Li), parțial ¹H RMN δ:7,30 (m, 1H);7,04 (m,2H); 5, 31M, 5,19m (brd J=3 Hz, 1H); 4,89M (s, 1H); 4,41 (brd J=14 Hz, 1H); 3,04 (d J=4 Hz, 1H); și 3" eter: MASS:(FAB) 880 (M+Li); parțial ¹H RMN δ:7,28 (m, 2H); 7,05 (dd, J=5,2, 2Hz, 1H); 5,31 M; 5,19m (brd J=3 Hz, 1H); 4,83m, 4,25 M /brd, 1H); 4,41 (brd J=14 Hz, 1H); 3,06 (d J=3 Hz, 1H); 2,69 (s, 1H). 3820

Exemplul 9 17-Etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-4''-(benzotien-2-il)-oxi-3''-etoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-di-metoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă, se prepară astfel:

Într-o soluție agitată de tri(benzotien-2-il)bismutină (100 mg, 0,164 mmol) în diclormetan (2 ml) s-a adăugat acid peracetic (0,050 ml, 0,224 mmol, 32% în acid acetic) urmată în 10 min de 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-4''-hidroxi-3''-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă (100 mg, 0,126 mmol) și Cu(OAc)₂ (15 mg, 0,08 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 16 h la temperatura camerei. Reacția a fost neutralizată cu soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu și amestecul extras de 3 ori cu clorură de metilen. Extractele au fost combinate, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și concentrate în vacuo. Produsul a fost izolat și purificat prin TLC preparativ de 3x pe silicagel (3:1 hexan/acetona) pentru a se obține 23 mg de 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-4''-(benzotien-1-il)oxi-3''-metoxi-ciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă.

Exemplul 10 17-Etil-1,14-dihidroxi-12-/2'(4''-(tien-2-il)oxi-3''-metoxiciclohexil)-1'metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo-/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă se prepară astfel:

Într-o soluție agitată de tri(tien-2-il)bismutină (80 mg, 0,175 mmol) în clorură de metilen (2 ml) se adaugă acid peracetic (0,060 ml, 0,253 mmol, 32% în acid acetic) urmată de adăugarea în 15 min de 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'(4''-hidroxi-3''-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil(-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă (100 mg, 0,126 mmol) și Cu(OAc)₂ (10 mg, 0,055 mmol). Amestecul de reacție a fost lăsat să se agite la temperatura camerei timp de 3 zile. Reacția a fost neutralizată cu bicarbonat de sodiu apos și amestecul este extras cu clorură de metilen. Extractele au fost combinate, uscate cu sulfat de sodiu, filtrate și concentrate în vacuo. Produsul a fost izolat și purificat prin TLC preparativ de 2x pe silicagel (2:1, hexan/acetona) pentru a se obține 36 mg de 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'(4''-(tien-2-il)oxi-3''-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo-/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă.

Exemplul 11 17-Etil-1,14-dihidroxi-12-/2'(4''-indolilamino-carbonilmetoxi-3''-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă se obține astfel:

Etapă 11A

17-Etil-1-hidroxi-1-(terț-butildimetilsiloxi)-12-/2'(4''-terț-butildimetilsiloxi)-3''-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă, se obține prin adăugarea într-o soluție de 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'(4''-hidroxi-3''-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă (2,0 g) în clorură de metilen uscată (25 ml), a unui exces de 2,6-lutidină (1,2 ml) și amestecul a fost amestecat la temperatura camerei. După 10 minute, s-a adăugat trifluoro-metansulfonat de terț-butildimetilsilil (1,8 ml) prin seringă. După 1 oră, amestecul de reacție a fost diluat cu acetat de etil, spălat cu 1N HCl, apă, bicarbonat de sodiu saturat și saramură. Faza organică a fost uscată pe sulfat de

RO 114331 B1

magneziu. Îndepărtarea solventului în vacuo și cromatografierea rapidă pe silicagel (acetat de etil:hexan 1:6 + 1% metanol) au condus la compusul din titlu (2,37 g). ¹H RMN concordă cu structura dorită.

3870

Etapă 11B

17-Etil-1-hidroxi-14-(terț-butildimetilsiloxi)-12-/2'-(4"-hidroxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă se obține astfel:

La o soluție de 17-etil-1-hidroxi-14-(terț-butildimetilsiloxi)-12-/2'-(4"-hidroxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă (2,37 g) (etapa 11A) în clorură de metilen uscată (25 ml), s-a adăugat o soluție de 10% acid p-toluensulfonic în metanol (25 ml) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei. După 10 minute, amestecul a fost răcit la 0°C și reacția a fost neutralizată cu o soluție saturată de bicarbonat de sodiu. Amestecul a fost diluat cu acetat de etil și straturile au fost separate. Stratul organic a fost spălat cu bicarbonat de sodiu saturat și saramură și uscat pe sulfat de magneziu. Purificarea concentratului prin cromatografiere rapidă pe silicagel (acetat de etil:hexan (1:2) + 1%metanol) a dat compusul din titlu (2,1 g). ¹H RMN concordă cu structura dorită.

3885

Etapă 11C

17-Etil-1-hidroxi-14-(terț-butildimetilsiloxi)-12-/2'-(4"-aliloxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă. se obține astfel:

Într-o soluție de 17-etil-1-hidroxi-14-(terț-butildimetilsiloxi)-12-/2'-(4"-hidroxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă (2,1 g) (etapa 11B) în 24 ml) 33% clorură de metilen în ciclohexan se adaugă tricloracetimidat de alil (938 mg net) și amestecul de reacție este lăsat să se amestece timp de 5 minute. Se adaugă încet, prin seringă acid trifluorometansulfonic (41 μl net) și amestecul este agitat la temperatura camerei. După 24 h, amestecul de reacție se diluează cu acetat de etil și se spală cu bicarbonat de sodiu saturat, apă și saramură. Stratul organic este uscat pe sulfat de magneziu. Purificarea concentratului prin cromatografie rapidă pe gel de silice (acetat de etil:hexan (1:5) + 1%metanol) a condus la compusul din titlu (1,03 g). ¹H RMN concordă cu structura dorită.

3900

Etapă 11D

17-Etil-1-hidroxi-14-(terț-butildimetilsiloxi)-12-/2'-(4"-(2,3-dioxi-1-propoxi)-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/-22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă se obține astfel:

Într-o soluție de 17-etil-1-hidroxi-14-(terț-butildimetilsiloxi)-12-/2'-(4"-aliloxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/-22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă (etapa 11V) (1,03 g) în 22 ml tetrahidrofuran se adaugă N-metilmorfolină-N-oxid (883 mg) urmată de soluție 0,25 M de tetraoxid de osmiu în THF (87 μl) și amestecul este agitat la temperatura camerei. După 3 h, reacția a fost stinsă prin adăugare de bisulfid de sodiu 20% (20 ml) și precipitatul a fost filtrat prin celită și curățat cu acetat de etil. Filtratele combinate au fost spălate cu 20% bisulfid de sodiu (2x), bicarbonat de sodiu saturat și saramură și uscate pe sulfat de magneziu. Concentratul a fost purificat prin cromatografiere rapidă

3910

RO 114331 B1

pe silicagel (acetat de etil:hexan (2:1 + 1% metanol) pentru a da compusul din titlu (705 mg). 1H RMN concordă cu structura dorită.

Etapa 11E

17-Etil-1-hidroxi-14-(terț-butildimetilsiloxi)-12-/2'-(4"-etanaloxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă se obține astfel:

Într-o soluție de 17-etil-1-hidroxi-14-(terț-butildimetol-siloxi)-12-/2'-(4"-2,3-dioxi-1-propoxi)-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă (1,56 g) (etapa 11D) în tetrahidrofuran apos 20% (20 ml) se adaugă sodiu metaperiodat (510 mg) și amestecul este agitat viguros timp de 30 min. În acest timp se adaugă un supliment de 170 mg metaperiodat de sodiu. După 30 min, amestecul este diluat cu acetat de etil, filtrat prin celită și reziduul este cutățat cu acetat de etil. Porțiunea organică se spală cu bicarbonat de sodiu saturat și saramură se usucă pe sulfat de magneziu și se purifică prin cromatografiere rapidă pe silicagel (acetat de etil:hexan (1:2) + 1%metanol) pentru a da compusul din titlu (1,45 g). 1H RMN concordă cu structura dorită.

Etapa 11F

17-Etil-1-hidroxi-14-(terț-butildimetiloxi)-12-/2'-(4"-carboximetoxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă se obține astfel:

Într-o soluție de 17-etil-1-hidroxi-14-(terț-butildimetil-siloxi)-12-/2'-(4"-etanaloxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-12,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă (311 mg) (etapa 11E) în terț-butanol (6,6 ml) și 2-metil-2-butenă (1,65 ml) s-a adăugat clorit de sodiu (273 mg) și fosfat acid de sodiu (272 mg) în apă (2,7 ml), încet. După 2 h, solventul a fost îndepărtat in vacuo, și reziduul rezultat s-a dizolvat în apă și acidulat la pH=3 cu 1N HCl. Porțiunea apoasă a fost extrasă cu acetat de etil (3x10 ml) și porțiunea organică combinată a fost spălată cu saramură. Aceasta a fost uscată pe sulfat de magneziu și purificată prin cromatografiere rapidă pe silicagel (2% metanol în clorură de metilen urmată de 2% metanol în clorură de metilen + 0,5% acid acetic) pentru a se obține compusul din titlu (255 mg). 1H RMN concordă cu structura dorită.

Etapa 11G

17-Etil-1-hidroxi-14-(terț-butildimetilsiloxi)-12-/2'-(4"-5-indolilamino-carbonilmetoxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă se obține astfel:

Într-o soluție de 17-etil-1-hidroxi-14-(terț-butildimetilsiloxi)-12-/2'-(4"-carboximetoxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă (150 mg) (Etapa 11F) în clorură de metilen (1,6 ml) s-a adăugat hexafluorofosfat de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfoniu (10 mg) urmată de trietilamină (43 μl). După 10 min, s-a adăugat la amestecul de reacție 5-aminoindol (43 mg) și s-a agitat timp de 0 oră. Amestecul a fost diluat cu acetat de etil și spălat cu 1N HCl, apă, bicarbonat de sodiu saturat și saramură. Porțiunea organică a fost uscată pe sulfat de magneziu și purificată prin cromatografiere rapidă pe gel de silice (acetat de etil:hexan (1:2 + 1% metanol) pentru a se obține compusul din titlu (138 mg). 1H RMN concordă cu structura dorită.

RO 114331 B1

Etapă 11H

3960

17-Etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-5-indolilamino-carbonilmetoxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă se obține astfel:

Într-o soluție de 17-etil-1-hidroxi-14-terț-butildimetilsiloxi)-12-/2'-(4"-5-indolilamino-carbonil-metoxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă (138 mg în 1 ml tetrahidrofuran conținut într-o fiolă de polipropilenă) s-au adăugat 200 μl dintr-o soluție de complex acid fluorhidric-piridină (40% în (2:1) tetrahidrofuran + piridină) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei. După 2 zile, reacția s-a neutralizat prin adăugare atentă de bicarbonat de sodiu saturat și a fost extrasă cu acetat de etil. Porțiunea organică combinată a fost spălată cu saramură, uscată pe sulfat de magneziu, concentrată in vacuo și purificată prin cromatografiere rapidă (acetat de etil:hexan (1:1) + 1% metanol) pentru a se obține compusul din titlu. MASS /FAB) 971 (M+Li); parțial ¹H RMN δ: 9,52 (brs, 1H); 8,15 (brs, 1H); 7,91 (s, 1H); 7,30 (s, 2H); 7,16 (dd, J=3,3 Hz, 1H); 6,49 (dd, J= 3Hz, 1H); 4,41 (brd, J=14 Hz, 1H).

3975

Exemplul 12 17-Etil-1-hidroxi-12-/2'-(4"-(metil-N-triptofanil-carbonilmetoxi)-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă se obține prin etapele de procedeu care urmează.

Etapă 12A

3980

17-Etil-1-hidroxi-12-/2'-(4"-aliloxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-1,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă (510 mg) în 6,6 ml clorură de metilen 33% în ciclohexan se adaugă tricloraacetimidat de alil (266 mg net) și amestecul de reacție este lăsat să se amestece timp de 5 minute. Se adaugă apoi încet printr-o seringă acid trifluorometansulfonic (12 μl net) și amestecul este agitat la temperatura camerei. După 24 h amestecul este diluat cu acetat de etil și spălat cu carbonat de sodiu saturat, apă și saramură. Stratul organic este uscat pe sulfat de magneziu. Purificarea concentratului prin cromatografiere rapidă pe silicagel (acetat de etil:hexan (1:9) + 1% metanol) a condus la compusul din titlu (434 mg). ¹H RMN concordă cu structura dorită.

3990

Etapă 12B

17-Etil-1-hidroxi-12-/2'-(4"-(2,3-dioxi-1-propoxi)-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă se obține astfel:

Într-o soluție de 17-etil-1-hidroxi-12-/2'-(4"-aliloxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă (434 mg) (etapa 12A) în 15 ml tetrahidrofuran s-a adăugat N-metilmorfolin-N-oxid (431 mg) urmate de adăugarea unei soluții 0,25 M tetraoxid de osmiu în THF (425 μl) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei. După 4,5 h, reacția a fost stinsă prin adăugare de 20% bisulfid de sodiu și precipitatul a fost filtrat prin celită și curățat cu acetat de etil. Filtratele combinate au fost spălate cu bisulfid de sodiu 20% (2x) bicarbonat de sodiu saturat și saramură și uscate pe sulfat de magneziu. Concentratul a fost purificat prin cromatografiere pe gel de silice (acetat de etil:hexan (3:1) + 1% metanol) pentru a da compusul din titlu. ¹H RMN concordă cu structura dorită.

4005

RO 114331 B1

Etapa 12C

17-Etil-1-hidroxi-12-/2'-(4"-etanaloxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo-/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă se prepară astfel:

4010 Într-o soluție de 17-etil-1-hidroxi-12-/2'-(dioxi-1-propioxi)-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,26-dioxa-4-azatriciclo-/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă (177 mg) (etapa 12B) în tetrahidrofuran apos 20% (2 ml) s-a adăugat metaperiodat de sodiu (67 mg) și amestecul a fost agitat viguros timp de 30 minute. În acest timp s-a adăugat un supliment de 20
4015 mg de metaperiodat de sodiu. După 30 min amestecul a fost diluat cu acetat de etil, filtrat prin celită și reziduul curățat cu acetat de etil. Porțiunea organică a fost spălată cu bicarbonat de sodiu saturat și saramură, uscat pe sulfat de magneziu și purificată prin cromatografiere rapidă pe gel de silice (acetat de etil:hexan (2:3) + 1% metanol) pentru a da compusul din titlu (157 mg). ¹H RMN concordă cu structura dorită.

4020 Etapa 12D

17-Etil-1-hidroxi-12-/2'-(4"-carboximetoxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo-/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă se prepară astfel:

4025 Într-o soluție de 17-etil-1-hidroxi-12-/2'-(4"-etanaloxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,26-dioxa-4-azatriciclo-/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă (157 mg) (etapa 12C) în tetrabutanol (4 ml) și 2-metil-2-butenă (1 ml) s-a adăugat clorit de sodiu (159 mg) și fosfat acid de sodiu (159 mg) în apă (1,6 ml), încet. După 1 oră, solventul a fost îndepărtat in vacuo și reziduul a fost dizolvat în apă și acidulat la pH=3 cu 1N HCl. Porțiunea apoasă a fost spălată cu acetat de etil
4030 (3x10 ml) și porțiunea organică combinată a fost spălată cu saramură. S-a uscat pe sulfat de magneziu și s-a purificat prin cromatografiere rapidă pe gel de silice (2% metanol + 0,5% acid acetic) pentru a da compusul din titlu (114 mg). ¹H RMN concordă cu structura dorită.

Etapa 12E

4035 17-Etil-1-hidroxi-12-/2'-(4"-metoxi-N-triptofanil-carbonilmetoxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo-/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă se prepară astfel:

4040 Într-o soluție de 17-etil-1-hidroxi-12-/2'-(4"-carboximetoxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,26-dioxa-4-azatriciclo-/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă (39 mg) (etapa 12D) în clorură de metilen (0,5 ml) s-a adăugat hexafluorofosfat de benzotriazol-1-iloxi-tri(dimetil-amino)fosfoniu (31 mg) urmată de trietilamină (14μl). După 10 minute, se adaugă hidrocarbură de triptofan metil ester (24 mg) în amestecul de reacție și se agită timp de o oră. Amestecul a fost diluat cu acetat de etil și spălat cu 1N HCl, apă, soluție saturată
4045 de bicarbonat de sodiu și saramură. Porțiunea organică a fost uscată pe sulfat de magneziu și purificată prin cromatografiere rapidă pe silicagel (acetat de etil:hexan (1:1) + 1% metanol) pentru a se obține compusul din titlu (28 mg). MASS(FAB) 1041 (M+Li); parțial ¹H RMN δ: 8,21 (brs, 1H; 8,04 (brd, J= 8 Hz, 1H); 7,56 (d, J=8 Hz, 1H); 7,33 (d, J=8 Hz, 1H); 7,11 (m, 3H); 4,41 (brd, J=14 Hz, 1H); 3,64 (s, 3H).

4050 **Exemplul 13** 17-Etil-1-hidroxi-12-/2'-(4"-indoliletilamino-carbonilmetoxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-

RO 114331 B1

azatriciclo/22.3.1.0^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă se prepară ca mai jos:

Într-o soluție de 17-etil-1-hidroxi-12-/2'-4"-carboximetiloxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.0^{4.9}/octacos-10-en-2,3,10,16-tetraonă (13 mg) (etapa 12D) în clorură de metilen (150 μ l) a fost adăugat hexaclorofosfat de benzotriazol-1-iloxi-tri(dimetilamino)fosfoniu (10,3 mg) urmată de trietilamină (4,3 μ l). După 10 minute, se adaugă triptamindă (5 mg) în mediu de reacție și se amestecă timp de o oră. Amestecul a fost diluat cu acetat de etil și spălat cu 1N HCl, apă, bicarbonat de sodiu saturat și saramură. Porțiunea organică a fost uscată pe sulfat de magneziu și purificată prin cromatografiere rapidă pe silicagel (acetat de etil:hexan (1:1) + 1% metanol) pentru a se obține compusul din titlu (7,5 mg). MASS:(FAB) 983 (M+Li); parțial 1H RMN δ : 8m32 (brs, 1H); 7,89 (m, 1H); 7,58 (d, J=8 Hz, 1H); 7,31 (m, 1H); 7,10 (m, 3H); 4,51 (brd, J=3 Hz, 1H); 4,41 (brd, J=14 Hz, 1H).

Exemplul 14 17-Etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-N-metil-5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.0^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă se obține așa cum este descris mai jos.

Etapa 14A

1-Metil-5-bromoindol. Un amestec de hidroxid de sodiu (0,4 g, 10 mmol) în DMSO (20 ml) a fost încălzit la 80-85°C timp de 6 h pentru a dizolva cea mai mare parte din solide, apoi este lăsat să se răcească la temperatura camerei. La amestecul agitat se adaugă 5-bromoindol (2,0 g, 10 mmol) urmat într-o oră de metiliodură (0,62 ml, 10 mmol). După agitare încă 3 h, reacția s-a dovedit completă prin analiza TLC. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă și apoi extras cu eter. Extractele au fost spălate de 2 ori cu apă, uscată de sulfat de sodiu și concentrate in vacuo pentru a se obține 2,08 g de 1-metil-5-bromoindol sub formă de ulei galben care a cristalizat prin ședere.

Etapa 14B

Tri(1-metilindol-5-il)bismutină

Într-o soluție de 1-metil-5-bromoindol (5,0 g, 13,8 mmol) în eter (100 ml) la -78°C s-a adăugat o soluție 1,7 M de t-butillitiu în pentan (28 ml, 47 mmol). Amestecul a fost agitat la -78°C timp de o oră. La acest amestec s-a adăugat apoi o soluție de triclorură de bismut (2,36 g, 7,5 mmol) în THF (25 ml) printr-o seringă. Baia de răcire s-a menținut timp de 2 h, apoi s-a lăsat să se încălzească peste noapte la temperatura camerei. Dimineata, amestecul s-a stins cu apă de gheață și produsul a fost extras de 2 ori cu toluen. Extractele au fost combinate, spălate cu apă, uscate cu sulfat de sodiu, și concentrate in vacuo la un volum de circa 30 ml. După răcire în frigider timp de mai multe h, produsul solid a fost filtrat, spălat cu toluen rece și uscat in vid pentru a se obține tri(1-metil-indol-5-il)bismutină (1,7 g) sub forma unui solid de culoarea muștarului.

Etapa 14C

17-Etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-N-metil-5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.0^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă se obține în modul descris mai jos. Într-o soluție agitată de tri(1-metilindol-5-il)bismutină (450 mg, 0,75 mmol) (etapa 14B) în clorură de metilen (10 ml) s-a adăugat acid peracetic (0,158 ml, 0,75 mmol, 32% în acid peracetic) urmată în 15 min de 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-hidroxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-

RO 114331 B1

dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo-/22.3.1.O^{4,9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă (350 mg, 0,442 mmoli) și Cu(OAc)₂. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 zile. Reacția a fost stinsă cu bicarbonat de sodiu apos saturat și produsul extras 3x cu clorură de metilen. Extractele au fost combinate, uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și concentrate în vacuo. Produsul a fost izolat și purificat de 2x prin TLC preparativ pentru a se obține 203 mg de compus din titlu sub forma unui solid incolor. Masa (FAB), M+Li 927. RMN ¹H parțial (CDC13, 200 MHz) δ: 7,19 (brs. 1H); 7,17 (d, J=10 Hz, 1H); 6,98 (d, J=4 Hz, 1H); 6,91 (dd, J=3 Hz și 10 Hz, 1H); 6,34 (d, J=4 Hz, 1H); 3,72 (s, 3H); 3,51 (s, 3H).

Exemplul 15 17-Etil-1,14,20-trihidroxi-12-/2'-(4''-(1-N-metilindol-5-il)oxi-3''-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo(22.2.1.O^{4,9})octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă se prepară în modul descris mai jos.

Într-o soluție, sub agitare, de tri(1-metilindol-5-il)bismutină (350 mg, 0,584 mmol) în CH₂Cl₂ (6 ml) s-a adăugat acid peracetic (0,15 ml, 0,74 mmol, 32% în acid acetic), urmat după 15 min de 17-etil-1,14,20-trihidroxi-12-/2'-(4''-hidroxi-3''-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo(22.3.1.O^{4,9})octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă (250 mg, 0,32 mmol) și Cu(OAc)₂ (35 mg, 0,138 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat 2 zile la temperatura camerei. Reacția a fost stopată cu soluția apoasă saturată de NaHCO₃ și amestecul extras de 2 ori cu CH₂Cl₂. Extractele au fost combinate, uscate cu Na₂SO₄, filtrate și concentrate în vid. Produsul a fost izolat prin cromatografie de coloană rapidă pe silicagel (3:1 hexan/acetona) urmată de TLC pregătitor (3% CH₃OH în CH₂Cl₂) pentru a obține 111 mg din compusul din titlu. Masa (FAB), M+Li 943. RMN parțial ¹H (CDC13, 200 MHz) δ: 7,21 (bs, 1H); 7,18 (d, J=7,5 Hz, 1H); 6,98 (d, J=3 Hz, 1H); 6,94 (dd, J=2,5 Hz și 7,5 Hz, 1H); 6,37 (d, J=3 Hz, 1H); 3,75 (s, 3H); 3,59 (s, 3H).

Exemplul 16 17-Etil-1-hidroxi-12-/2'-(4''-(1-N-metilindol-5-il)oxi-3''-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo(22.3.1.O^{4,9})octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă a fost preparată în modul descris mai jos.

Într-o soluție, sub agitare, de tri(1-metilindol-5-il)bismutină (35 mg, 0,058 mmol) în CH₂Cl₂ (0,7 ml), s-a adăugat acid peracetic (0,015 ml, 0,074 mmol, 32% în acid acetic), urmat în 15 min de 17-etil-1-hidroxi-12-/2'-(4''-hidroxi-3''-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo(22.3.1.O^{4,9})octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă (25 mg, 0,032 mmol) și Cu(OAc)₂ (5 mg, 0,03 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat 3 zile la temperatura camerei. Reacția a fost oprită cu soluție apoasă saturată de NaHCO₃ și extrasă de 2 ori cu CH₂Cl₂. Extractele au fost combinate, uscate cu Na₂SO₄, filtrate și concentrate în vid. Produsul a fost izolat și purificat prin TLC pregătitor pe silicagel (2:1 hexan/acetona, apoi 5% CH₃OH în CH₂Cl₂) pentru a obține 10,2 mg din compusul din titlu. RMN parțial ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ: 7,18 (bs, 1H); 7,16 (d, J=7,5 Hz, 1H); 6,98 (d, J=3 Hz); 6,92 (dd, J=2,5 Hz și 7,5 Hz, 1H); 5,33 (d, J=3 Hz, 1H); 3,64 (s, 3H); 3,51 (s, 3H).

Exemplele 17 și 18 17-Etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(3''-hidroxi-4''-(1-N-metilindol-5-il)oxi)ciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo(22.3.1.O^{4,9})octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă și 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4''-hidroxi-3''-(1-N-metilindol-5-il)oxi)ciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-

RO 114331 B1

tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo(22.3.1.0^{4,9})octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă se obține așa cum este redat mai jos.

4145

Într-o soluție, sub agitare, de tri(1-metilindol-5-il)bismutină (150 mg, 0,25 mmol) în CH₂Cl₂ (2 ml) s-a adăugat acid peracetic (0,05 ml, 0,23 mmol, 32% în acid acetic) urmat după 10 min de 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-3",4"-dihidroxiciclohexil)-1'-metilvinil)-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo(22.3.1.0^{4,9})octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă (100 mg, 0,129 mmol) și Cu(OAc)₂ (20 mg, 0,11 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat 2 zile la temperatura camerei. Reacția a fost oprită cu soluție apoasă saturată de NaHCO₃ și amestecul extras de 2 ori cu CH₂Cl₂. Extractele au fost combinate, uscate cu Na₂SO₄, filtrate și concentrate în vid. Produsele au fost separate și purificate de 2 ori prin TLC pregătitor (2:1 hexan/acetona apoi 5% CH₃OH în CH₂Cl₂) pentru a se obține 19 mg de compus 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{3"-hidroxi-4"- (1-metilindol-5-il)oxi-ciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4 azatriciclo (22.3.1. 0^{4,9}) octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă, RMN parțial ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ: 7,19 (d, J=10 Hz, 1H); 7,17 (d, J=2,5 Hz, 1H); 7,00 (d, J=3 Hz, 1H); 6,88 (dd, H=2,5 Hz și 10 Hz, 1H); 6,35 (d, J=3 Hz, 1H); 3,73 (s, 3H) și 33 mg de 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-hidroxi-3"-{1-metilindol-5-il)oxi-ciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo(22.3.1.0^{4,9})octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă. RMN parțial ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ: 7,18 (d, J=8 Hz, 1H); 7,16 (d, J=2,5 Hz, 1H); 6,98 (d, J=3 Hz, 1H); 6,88 (dd, J=1,5 Hz și 8 Hz, 1H); 6,33 (d, J=3 Hz, 1H); 3,73 (s, 3H).

4160

Exemplul 19 Tri(indol-5-il)bismutină.

O soluție de 5-bromoindol (5,0 g, 25,5 mmol) în eter (50 ml) a fost adăugată încet, la 0°C, unei suspensii de KH (2,8 g, 25 mmol, 35% în ulei; spălat de 3 ori cu hexan) în eter (40 ml). Amestecul de reacție a fost agitat 20 min apoi răcit la -78°C. O soluție prerăcită de t-butillitiu (29,7 ml, 50,5 mmol, 1,7 M în pentan) a fost adăugată amestecului sub formă de picături cu o seringă, urmată după 40 min de o soluție de (1,89 g, 6,0 mmol) în THF (25 ml). Baia de răcire a fost menținută 2 h apoi a fost lăsată să se încălzească la temperatura camerei peste noapte. Reacția a fost stopată cu apă înghețată și extrasă de 3 ori cu toluen. Extractele au fost combinate, uscate cu Na₂SO₄, filtrate și concentrate în vid. Reziduul a fost diluat cu 75 ml de toluen și apoi stocat la 4°C peste noapte. Partea solidă a fost filtrată și uscată cu aer pentru a obține 1,53 g de tri(indol-5-il)bismutină.

4165

Etapa 19B

17-Etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{indol-5-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo(22.3.1.0^{4,9})octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă se prepară în modul arătat mai jos.

4170

Într-o soluție agitată de tri(indol-5-il)bismutină (1,3 g, 2,33 mmol), obținută prin metodele date la etapa 14B în CH₂Cl₂ (30 ml) s-a adăugat acid peracetic (0,50 ml, 2,31 mmol, 32% în acid acetic), urmat după 10 min de 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-hidroxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo(22.3.1.0^{4,9})octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă (1,0 g, 1,26 mmol) și Cu(OAc)₂ (100 mg, 0,55 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei 3 zile. Reacția a fost stopată cu soluție apoasă saturată de NaHCO₃ și amestecul extras de 2 ori cu CH₂Cl₂. Extractele au fost combinate, uscate cu Na₂SO₄, filtrate și concentrate în vid. Produsul a fost izolat și purificat prin TLC pregătitor de 2 ori cu 2:1 hexan/acetona

4175

4180

4185

RO 114331 B1

4190 și o dată cu 2:1 hexan/EtOAc pentru a obține 208 mg din compusul din titlu. Masa (RAB), M+906. RMN parțial ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 8,12 (bs, 1H); 7,26 (d, J=10 Hz, 1H); 7,22 (d, J=2,5 Hz, 1H); 7,18 (m, 1H); 6,9 (dd, J=2,5 Hz și 10 Hz, 1H); 6,44 (m, 1H); 3,53 (s, 3H).

4195 **Exemplul 20** 17-Alil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4''-(indol-5-il)oxi-3''-metoxiciclohexil}-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo[22.3.1.0^{4,9}]octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă se obține prin procedeul descris mai jos.

4200 Într-o soluție, sub agitare, de tri(indol-5-il)bismutină (150 mg, 0,27 mmol) în CH_2Cl_2 (3 ml) s-a adăugat acid peracetic (0,05 ml, 0,23 mmol, 32% în acid acetic) urmată după 15 min de 17-alil,1,14-dihidroxi-12-/2'-{4''-hidroxi-3''-metoxiciclohexil}-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo[22.3.1.0^{4,9}]octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă (100 mg, 0,124 mmol) și $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (20 mg, 0,11 mmol). amestecul de reacție a fost amestecat la temperatura camerei timp de 2 zile. Reacția a fost oprită cu soluția apoasă saturată de NaHCO_3

4205 și amestecul extras cu CH_2Cl_2 . Extractele au fost combinate, uscate cu Na_2SO_4 , filtrate și concentrate în vid. Produsul a fost izolat și purificat prin TLC pregătitor de 2 ori (2:1 hexan/acetona apoi 5% CH_3OH în CH_2Cl_2) pentru a obține 11 mg din compusul din titlu. Masa (FAM), M+Li 925, TMN parțial ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 8,12 (bs, 1H); 7,24 (d, J=10 Hz, 1H); 7,22 (d, J=2,5 Hz, 1H); 7,17 (t, J=3 Hz, 1H); 6,9 (dd, J=3 Hz și 10 Hz, 1H); 6,44 (bs, 1H); 5,70 (m, 1H); 3,53 (s, 3H).

4210

Exemplul 21 17-Etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4''-(1-etilindol-5-il)oxi-3''-metoxiciclohexil}-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo[22.3.1.0^{4,9}]octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă se obține prin procedeul descris mai jos.

4215 Într-o soluție, sub agitare, de tri(1-tilindol-5-il)bismutină (150 mg, 0,23 mmol), obținută prin procedeele din etapele 14 A și B, în CH_2Cl_2 (3 ml), s-a adăugat acid peracetic (0,063 ml, 0,3 mmol, 32% în acid acetic) urmat după 15 min de 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4''-hidroxi-3''-metoxiciclohexil}-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-1,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo[22.3.1.0^{4,9}]octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă (100 mg, 0,126 mmol) și $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (20 mg, 0,11 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei 3 zile. Reacția a fost oprită cu soluție apoasă saturată de NaHCl_3 și amestecul extras de 2 ori cu CH_2Cl_2 . Extractele au fost combinate, uscate cu Na_2SO_4 , filtrate, și concentrate în vid până la un ulei maroniu. Produsul a fost izolat și purificat prin TLC pregătitor, pe silicagel (mai întâi cu 2:1 hexan/acetona urmat de 3% CH_3OH în CH_2Cl_2)

4220 pentru a obține 60 mg din compusul din titlu. Masa (FAB) M+Na 957. RMN parțial ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 7,19 (d, J=10 Hz, 1H); 7,18 (d, J=3 Hz, 1H); 7,05 (d, J=4 Hz, 1H); 6,90 (dd, J=3 Hz, 10 Hz, 1H); 6,35 (d, J=4 Hz, 1H); 4,09 (q, J=6,7 Hz, 1H); 3,5 (s, 3H); 1,4 (t, J=6,7 Hz, 3H).

4225

4230 **Exemplul 22** 17-Etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4''-(1-etilindol-5-il)oxi-3''-hidroxiciclohexil}-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo[22.3.1.0^{4,9}]octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă se obține așa cum este descris mai jos.

4235 Într-o soluție de tri(1-etilindol-5-il)bismutină (0,2 mg), preparată prin procesurile arătate în etapa 14 A și B, în CH_2Cl_2 (2 ml) la temperatura camerei s-a adăugat acid peracetic (37 μl , 0,2 mmol). După agitare timp de 15 min la temperatura camerei,

RO 114331 B1

s-a adăugat 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4",3"-dihidrox ciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă (0,2 mg, 0,25 mmol) urmată de Cu(OAc)₂ (20 mg) și amestecul de reacție a fost agitat timp de 2 zile. Amestecului de reacție i s-a adăugat bicarbonat de sodiu saturat (aproximativ 20 ml) și amestecul a fost extras de două ori cu CH₂Cl₂. 4240

Extractele organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și concentrate în vid. Amestecul de 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-etilindol-5-il)oxi-3"-hidrox ciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetil-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo-/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-enă 2,3,10,16-tetraonă 3"-}1-etilindol-5-il)oxi ciclohexil)-1'-metilvinil/23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă a fost separat prin cromatografiere (silice, 3:1, hexani:etilacetat) pentru a da compusul din titlu. TLC (silice, 3:1, hexani:acetat de etil) R_f=0,55. parțial ¹H RMN (CDCl₃, 200 MHz) δ, J=10 Hz, 1H) 7,14(d, J=3 Hz, 1H); 7,08 (d, J=4 Hz, 1H); 6,85 (dd, J=3 Hz și 10 Hz, 1H); 6,36 (d, J=4 Hz, 1H), 4,10 (q, J=6,7 Hz, 1H); 1,42 (t, J=6,7 Hz, 3H). 4250

Exemplul 23 17-Etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-propilindol-5-il)oxi-3"-metoxi ciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă se obține ca în modul arătat mai jos.

Într-o soluție agitată de tri(1-propilindol-5-il)bismutină (200 mg, 0,29 mmol), 4255 preparată prin procedeele analoge de la etapele 14 A și B în CH₂Cl₂ (3 ml) s-a adăugat acid peracetic (0,075 ml, 0,36 mmol, 32% în acid acetic) urmată de adăugarea în 10 min de 17-etil-1,14-12-/2'-{4"-hidroxi-3"-metoxi ciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo-/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă (150 mg, 0,19 mmol) și Cu(OAc)₂ (30 mg, 0,17 mmol). Amestecul de reacție 4260 este agitat timp de 20 h la temperatura camerei. Reacția este apoi neutralizată cu bicarbonat de sodiu apos saturat și amestecul este extras cu clorură de metilen. Extractele au fost combinate, uscate cu sulfat de sodiu, filtrate și concentrate în vid. Produsul a fost izolat și purificat prin TLC preparativ de 3 ori pe silicagel (2:1 hexan/acetona); 3% acid acetic în clorură de metilen; 2:1 hexan/acetona) pentru a obține 70 mg din 4265 compusul din titlu. MASS /FAB) M+Na 971. Parția ¹H RMN (CDCl₃, 200 MHz) δ: 7,17(d, J=10 Hz, 1H); 7,02 (d, J=4 Hz, 1H); 6,88 (dd, J=3 Hz și 10 Hz, 1H); 6,32 (d, J=4 Hz, 1H); 3,97 (t, J=7 Hz, 2H); 3,50 (s, 3H); 1,80 (m, 2H).

Exemplul 24 17-Etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-4"-{1-propilindol-5-il)oxi-3"-hidrox ciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă se obține în felul descris mai jos. 4270

Într-o soluție agitată de tri(1-propilindol-5-il)bismutină (200 mg, 0,29 mmol), preparată prin proceduri analoge ca în etapele 14 A și B, în CH₂Cl₂ (3ml) s-a adăugat acid peracetic (0,075 ml, 0,36 mmol, 32% în acid acetic) urmată în 10 min de adăugarea 4275 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{3",4"-dihidroxi-3"-ciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo-/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă (150 mg, 0,19 mmol) și Cu(OAc)₂ (30 mg, 0,17 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 20 h la temperatura camerei. Reacția este apoi neutralizată cu soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu și amestecul de reacție este extras cu 4280 clorură de metilen. Extractele sunt combinate, uscate cu sulfat de sodiu, filtrate și

RO 114331 B1

concentrate în vid. Produsul este izolat și purificat din C-3" eter prin TLC preparativ pe silicagel pentru a obține compusul din titlu.

Exemplul 25

4285 17-Etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-4''-{1-hidroxi-3"-metoxiciclohexil}-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.0^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă se obține așa cum se arată mai jos.

Etapă 25A

4290 1-(2-Hidroxi-5-bromoindol). Un amestec de NaOH (4,4g, 0,011 mmol) în DMSO (175 ml) a fost agitat la 100°C timp de 5 h, timp în care a fost răcit la 20°C. La acest amestec s-a adăugat 5-bromoindol (20 g, 0,102 mmol) și reacția a fost agitată timp de 8 h la temperatura camerei. O soluție de oxid de etilenă (5,1 g, 0,125 mmol) în DMSO (20 ml) a fost preparată prin introducerea de gaz în DMSO. La amestecul de reacție
4295 cu bromoindol s-a adăugat încet o soluție de oxid de etilenă și agitarea a fost continuată încă 2,5 h. Amestecul de reacție a fost apoi turnat pe apă de gheață și extras de două ori cu dietil eter. Extractele combinate de eter au fost concentrate în vid după care a avut loc cristalizarea. Produsul brut a fost recristalizat din dietil eter:hexani (3:2) pentru a se obține compusul din titlu (6,25 g).

4300 Etapă 25 B

1-(2-t-Butildimetilsiloxietil)-5-bromoindol. O soluție de 1-(2-hidroxi-5-bromoindol (6 g, 0,025 mmol) clorură de t-butildimetilsilil (4,5 g, 0,03 mmol) și trietilamină (4,2 ml, 0,03 mmol) în clorură de metil (60 ml) a fost agitată timp de 12 h la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost apoi spălat de două ori cu apă, uscat pe sulfat
4305 de sodiu, filtrat și concentrat în vacuo pentru a se obține compusul din titlu sub formă de ulei galben. ¹H RMN a concordat cu structura dorită.

Etapă 25 c

Tri/1-(2-t-butildimetilsiloxietil)-indol-5-il/bismutină. Într-o soluție de 1-(2-t-butildimetilsiloxi-etil)-5-bromoindol (1,4 g, 0,004 mmol) în dietileter (14 ml) la -78°C
4310 s-a adăugat t-butillitiu (4,7 ml dintr-o soluție de 1,7 M în pentani, 0,008 mmol). După agitare timp de 1,5 h, se adaugă o soluție de triclorură de bismut (0,4 g, 0,013 mmol) în THF (4 ml). Reacția a fost agitată la -78°C timp de 2 h și apoi lăsată să se încălzească la temperatura camerei, după care agitarea s-a continuat încă 8 h. Amestecul de reacție
4315 a fost apoi turnat în apă și extras cu toluen. Extractele organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și filtratul a fost concentrat în vacuo. Purificarea prin cromatografiere (silice, 4:1, hexani:acetat de etil) a condus la compusul din titlu (1,03 g) ca semisolid. ¹H RMN a concordat cu structura dorită.

Etapă 25 D

4320 17-Etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-4''-{1-t-butildimetilsiloxi-etilindol-5-il}oxi-3"-metoxiciclohexil}-1'-metilvinil/23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.0^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă s-a preparat în modul arătat mai jos.

4325 Într-o soluție de tri/2-t-butildimetilsiloxietil)-indol-5-il/bismutină (1,03 g, 0,001 mmol) în CH₂Cl₂ (10 mmol) la temperatura camerei, s-a adăugat acid peracetic (150 μl). După agitare timp de 15 minute, se adaugă în amestecul de reacție 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-4''-hidroxi-3"-metoxiciclohexil}-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.0^{4.9}/octacos-18-en-2.3.10.16-tetraonă

RO 114331 B1

(1 g) urmat de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (0,04 g) și amestecul de reacție a fost agitat timp de 20 h. La amestecul de reacție s-a adăugat apoi bicarbonat de sodiu saturat și apoi a fost extras cu clorură de metil. Extractele organice au fost uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și filtratul a fost concentrat în vacuo. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie (silice, 3:1, hexani:acetat de etil) pentru a se obține compusul din titlu (0,38 g). ^1H RMN a concordat cu structura dorită.

Etapă 25 E

17-Etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-1-hidroxietylindol-5-il)oxi-3"-metoxiciclohexil}-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.0^{4,9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă s-a preparat ca mai jos.

La o soluție de 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-t-butildimetilsililoxietilindol}oxi-3"-metoxiciclohexil}-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo-(22.3.1.0^{4,9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă (0,38 g) în clorură de metil (10 ml) la temperatura camerei s-a adăugat o soluție de acid paratoluen sulfonic (0,05 g) în acid acetic (10 ml). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 3 h până când prin analiză TLC (silice, 2:1, hexani:acetat de etil) s-a verificat că reacția este completă. Amestecul de reacție a fost turnat în bicarbonat de sodiu saturat și extras de două ori cu clorură de metilen. Extractele organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și concentrate în vacuo. Produsul brut a fost purificat cromatografic (silice, 2:1 hexani:acetat de etil) pentru a se obține compusul din titlu 0,24 g. MASS (FAB) M+Li. Parțial ^1H RMN (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 7,18 (d, J=10 Hz, 1H); 7,16 (bs, 1H); 7,06 (d, J=4 Hz, 1H); 6,86 (dd, J=3 Hz și 10 Hz, 1H); 6,33 (d, J=4 Hz, 1H); 4,13 (t, J=6,7, 2H); 3,83 (t, J=6,7 Hz, 2H); 3,43 (s, 3H).

Exemplul 26 17-Etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-alilindol-5-il)oxi-3"-metoxiciclohexil}-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.0^{4,9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă se prepară prin procedeul descris mai jos.

Etapă 26 A

1-Alil-5-bromoindol. Într-o soluție agitată de hidroxid de sodiu (20 mg, 5,1 mmol, 1 eq) în DMSO (10 ml) s-a adăugat 5-bromoindol (1,0 g, 5,1 mmol, 1 eq). Soluția a fost agitată timp de trei h până la dizolvarea completă a NaOH (aproximativ 1 oră). La această soluție s-a adăugat iodură de alil (0,466 ml, 5,1 mmol, 1 eq) prin seringă. După 2 h amestecul a fost diluat cu apă și extras 2x cu dietil eter. Extractele organice au fost combinate, uscate pe sulfat de magneziu anhidru, apoi filtrate și concentrate în vid. Produsul a fost purificat prin cromatografiere rapidă pe gel de silice (4:1 hexani/acetona) dând 730 mg 1-alil-5-bromoindol.

Etapă 26 B

Tri(1-alilindol-5-il)bismutină. La o soluție de 1-alil-5-bromoindol (730 mg, 3,09 mmol, 1 eq) în dietil eter (15 ml) la -78°C sub azot, s-a adăugat t-butillitiu (1,8 ml, 3,09 mmol, 1 eq, 1,7 M soluție în pentan). Amestecul a fost agitat la -78°C sub azot timp de 1 oră. La acest amestec s-a adăugat o soluție de triclorură de bismut (292 mg, 0,93 mmol, 0,3 eq) în THF uscat (3 ml) cu picătură prin seringă. Baia de gheață a fost învelită cu gheață uscată și vasul a fost acoperit. Amestecul a fost lăsat să se încălzească încet la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacție a fost apoi diluat cu toluen și spălat cu saramură. Structurile au fost separate și stratul apos extras de 3 ori cu toluen. Extractele organice au fost combinate, uscate peste noapte

RO 114331 B1

pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și concentrate în vacuo. Reziduul a fost dizolvat în eter și filtrat printr-o membrană de 0,4 microni de PTFE. Produsul a început să cristalizeze. Soluția răcită s-a introdus în congelator. Cristalele colectate au dat 200 mg tri-(1-alilindol-5-il)bismutină.

Etapă 26 C

17-Etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4'-(1'-alilindol-5-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.0^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă se obține în modul descris mai jos.

Într-o soluție agitată de tri-(1-alilindol-5-il)bismutină (186 mg, 0,275 mmol, 1,2 eq) în clorură de metilen (3 ml) s-a introdus acid peracetic (0,064 ml, 0,303 mmol, 1,32 eq, soluție 32% în acid acetic diluat). La această soluție s-a adăugat THF (1 ml), 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-hidroxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.0^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă (181 mg, 0,229 mmol, 1,1 eq) și acetat de cupru (II) (10 mg, 0,055 mmol, 0,24 eq). Amestecul a fost închis și agitat peste noapte. Reacția a fost diluată cu bicarbonat de sodiu apos și extrasă de patru ori cu clorură de metilen. Extractele organice au fost combinate, uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și concentrate în vid. Produsul a fost izolat și purificat prin cromatografiere rapidă pe silicagel (2:1 hexani/acetona) urmată de TLC preparativ (metanol 3,5% clorură de metilen) dând 56 mg de compus din titlu pur. MASS (FAB) M+Li 953. Parțial ¹H RMN (CDCl₃, 200 MHz) δ: 7,17 (bs, 1H); 7,15 (d, J=10 Hz, 1H); 7,02 (d, J=3 Hz, 1H); 6,88 (dd, J=2 Hz și 10 Hz, 1H); 6,36 (d, J=3 Hz, 1H); 5,95 (m, 1H); 4,63 (bd, J=14 Hz, 1H); 3,50 (s, 3H).

Exemplul 27 7-Etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4'-(1'-alilindol-5-il)oxi-3"-hidroxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.0^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă se prepară așa cum se arată mai jos.

Într-o soluție agitată de tri-(1-alilindol-5-il)bismutină (1,0 g, 1,48 mmol, 1,2 eq) în clorură de metilen (3 ml) se adaugă acid peracetic (0,315 ml, 1,162 mmol, 1,32 eq, soluție 32% în acid acetic). La această soluție se adaugă 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4",3"-dihidroxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.0^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă (956 mg, 1,23 mmol, 1 eq) și acetat de cupru (II) (22 mg, 0,123 mmol, 0,1 eq). Amestecul a fost ținut închis și agitat timp de patru zile. Reacția a fost diluată cu bicarbonat de sodiu apos saturat și extrasă de patru ori cu clorură de metilen. Extractele organice au fost combinate, uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și concentrate în vacuo. Produsul a fost izolat și purificat prin cromatografiere rapidă pe silicagel (3:1 hexani/acetona) urmată de TLC preparativ (3,5% metanol/clorură de metilen) dând 163 mg produs pur 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-alilindol-5-il)oxi-3"-hidroxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.0^{4.9}/octacos-18-en-2,3,19,16-tetraonă-MASS (FSM) M+Li 953. Parțial ¹H RMN (CDCl₃, 200 MHz) δ: 7,17 (d, J=10 Hz, 1H); 7,15 (brs, 1H); 7,05 (d, J=3 Hz, 1H); 6,86 (dd, J=10 Hz, J=2,5 Hz, 1H); 6,39 (d, J=3 Hz, 1H); 6,05-5,85 (m, 1H); 4,66 (brd, J=8 Hz, 2H); 4,57 (brd, J=5 Hz, 1H); 4,38 (brd, J=13 Hz, 1H).

Exemplul 28 7-Etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4'-(3'-metilcarbazol-3'-il)oxi-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-1,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.0^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă se obține prin procedeul descris mai jos.

Etapa 28 A

4420

Tri(9-metilcarbazol-3-il)bismutină. Într-o soluție agitată de 3-bromo-9-metil-carbazol (646 mg, 2,48 mmol, 1 eq) în dietil eter (12 ml) la -78°C (nu tot carbazolul în soluție), sub azot, s-a adăugat t-butillitiu (3,0 ml, 4,96 mmol, 2 eq, soluție 1,7 M în pentan). Amestecul a fost încălzit rapid la temperatura camerei și apoi a fost răcit rapid la -78°C și agitat sub azot timp de 40 minute. La acest amestec s-a adăugat o soluție de triclorură de bismut (235 mg, 0,744 mmol, 0,3 eq) în THF uscat (2,5 ml) în picătură prin seringă. Baia de gheață a fost învelită în gheață uscată și vasul a fost acoperit. Amestecul a fost lăsat să se încălzească încet la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacție a fost turnat într-o pâlnie separatoare conținând saramură și extras de patru ori cu clorură de metilen. Extractele organice au fost combinate, uscate pe sulfat anhidru de sodiu, filtrate și concentrate in vacuo. Reziduul solid a fost triturat cu eter și eter/metanol. Solidele au fost colectate rezultând 200 mg tri(9-metilcarbazol-3-il)bismutină. Supernatantul a fost păstrat pentru purificare ulterioară.

Etapa 28 B

17-Etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{9'-metilcarbazol-3'-il)oxi-metoxiciclohexil}-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-1,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.0^{4,9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă. Într-un amestec agitat de tri(9-metilcarbazol-3-il)bismutină (200 mg, 0,267 mmol, 1,2 eq) în clorură de metilen (3 ml) și THF (1 ml) s-a adăugat acid peracetic (0,062 ml, 0,295 mmol, 1,32 eq, soluție 32% în acid acetic diluat). La această soluție s-a adăugat 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-hidroxi-3"-metoxiciclo-hexil}-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.0^{4,9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă (175 mg, 0,222 mmol, 1 eq) și acetat de cupru (II) (10 mg, 0,055 mmol, 0,24 eq). Amestecul a fost astupat și agitat timp de 48 h. Reacția a fost diluată cu bicarbonat apos de sodiu saturat și extrasă de patru ori cu fluorură de metilen. Extractele organice au fost combinate, uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și concentrate în vid. Produsul a fost izolat și purificat prin cromatografiere rapidă pe coloană de silicagel (3:1 hexani/acetona) urmată de TLC preparativ (metanol 3,5%/clorură de metilen) dând 100 mg de compus din titlu. MASS (FAB) M+Li 977. Parțial ¹HRMN (CDCl₃, 200 MHz) δ: 7,68 (d, J=2 Hz, 1H); 7,48-7,10 (m, 6H); 4,58 (bd, J=4,8 Hz, 1H); 4,39 (bd, J=14 Hz, 1H); 3,80 (s, 3H); 3,53 (s, 2H).

Exemplul 29 17-Etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1'-benzilindol-5-il)oxi-3"-metoxiciclohexil}-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.0^{4,9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă.

Etapa 29 A

1-benzil-5-bromoindol. Într-o soluție agitată de NaOH (204 mg), 5,1 mmol, 1 eq) în DMSO (10 ml) s-a adăugat 5-bromoindol (1,0 g, 5,1 mmol, 1 eq). Soluția a fost agitată timp de 20 h până la completa dizolvare a NaOH (aproximativ 1 h). În această soluție s-a adăugat bromură de benzil (0,606 ml, 5,1 mmol, 1 eq) prin seringă. După 7 h, amestecul a fost diluat cu apă și extras de patru ori cu dietil eter. Extractele organice au fost combinate, uscate pe sulfat de magneziu anhidru, filtrate și concentrate în vid. Produsul a fost purificat prin cristalizare (eter/hecani) dând 88 mg de 1-benzil-5-bromoindol.

Etapa 29 B

Tri(1-benzilindol-5-il)bismutină.

Într-un amestec agitat de 1-benzil-5-bromoindol-3 (333 mg, 3,105 mmol, 1 eq)

RO 114331 B1

în dietil eter (15 ml), la -78°C (nu tot indolul a fost în soluție) sub azot s-a adăugat t-butillitiu (3,65 ml, 6,21 mmol, 2 eq, soluție 1,7 M în pentan). Amestecul a fost agitat la -78°C sub azot timp de o oră. La acest amestec s-a adăugat o soluție de triclorură de bismut (294 mg, 0,932 mmol, 0,3 eq) în THF uscat (3 ml), în picătură prin seringă. Baia de gheață a fost învelită cu gheață uscată și vasul a fost acoperit. Amestecul a fost lăsat să se încălzească încet la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacție a fost turnat într-o pâlnie separatoare conținând saramură și extras de patru ori cu clorură de metilen. Extractele combinate organice au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și concentrate în vid. Reziduul solid a fost triturat cu eter. Solidele au fost colectate dând 200 mg de tri(1-benzilindol-5-il)bismutină. Supernatatul a fost păstrat pentru purificare ulterioară.

Etapa 29 C

17-Etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1'-benzilindol-5-il}oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4,9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă. Într-o soluție amestecată de tri(1-benzilindol-5-il)bismutină (200 mg, 0,242 mmol, 1,2 eq) în clorură de metilen (3 ml) și THF (1 ml) s-a adăugat acid peracetic (0,060 ml, 0,285 mmol, 1,4 eq, soluție 32% în acid acetic diluat). La această soluțieseadaugă 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-hidroxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-azatriciclo/22.3.1.O^{4,9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă (159 mg, 0,202 mmol, 1 eq) și acetat de cupru (II) (10 mg mmol, 0,24 eq). Amestecul a fost astupat și agitat peste noapte. Reacția a fost diluată cu soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu și extrasă de patru ori cu clorură de metilen. Extractele organice au fost combinate, uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și concentrate în vid. Produsul a fost izolat și purificat prin cromatografiere rapidă pe coloană de silicagel (3:1 hexani/acetona) urmată de TLC preparativ metanol 3,5%/clorură de metilen] dând 100 mg de compus din titlu. MASS /FAB) M+Li 1003. Parțial ¹H RMN (CDCl₃, 200 MHz) δ: 7,3-7,0 (m, 8H); 6,48 (dd, J=9 Hz, 1H); 6,40 (d, 3Hz, 1H); 5,23 (bs, 2H); 4,6 (bd, J=6 Hz, 1H); 4,38 (bd, J=14 Hz, 1H); 3,5 (s, 3H).

Exemplul 317-Etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-N-metil-5-indolil}oxi-3"-aliloxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4,9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă se prepară în modul descris mai jos.

Etapa 31 A

17-Etil-1-hidroxi-12-/2'-4"-{tert-butildimetilsiloxi)-3"-aliloxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4,9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă se obține în felul următor.

Într-o soluție de 17-1-hidroxi-12-/2'-{4"-{tert-butildimetil-siloxi)-3"-hidroxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetil-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4,9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă (300 mg) în 9 ml de clorură de metilen 33% în ciclohexan s-a adăugat aliltricloracetimidat (138 ml net) și amestecul de reacție s-a agitat timp de 5 minute. S-a adăugat acid trifluorometansulfonic (18 μl, net) încet prin seringă și amestecul a fost agitat la temperatura camerei. După trei zile, reacția a fost diluată cu acetat de etil și neutralizată cu soluție saturată de bicarbonat de sodiu. Straturile au fost separate și stratul organic a fost spălat cu saramură și apoi uscat pe sulfat de magneziu. Purificarea concentratului prin cromatografiere rapidă

RO 114331 B1

pe gel de silice (acetat de etil:hexan 1:4 + 1% metanol) a dat compusul din titlu (230 mg; prezență tricloroacetamidă). ¹H RMN concordă cu structura dorită.

Etapă 31 B

17-Etil-1-hidroxi-12-/2'-(4"-hidroxi-3"-aliloxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo-/22.3.1.O^{4,9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă se obține în modul arătat mai jos.

Într-o soluție de 17-etil-1-hidroxi-12-/2'-4'-(terț-butil-dimetilsiloxi)-3"-aliloxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23-25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo-/22.3.1.O^{4,9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă (115 mg) (Etapă 31 A) în acetonitril (2,5 ml) s-a introdus o soluție de 2% HF în acetonitril apos (40 μl) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei. După 4 h, soluția a fost diluată cu acetat de etil și stinsă cu bicarbonat de sodiu saturat. Straturile au fost separate și stratul organic a fost spălat cu saramură și uscat pe sulfat de magneziu. Purificarea concentratului prin cromatografiere rapidă pe gel de silice (acetat de etil:hexan (1:2)) a dat compusul din titlu (42 mg). ¹H RMN concordă cu structura dorită.

Etapă 31 C

17-Etil-1-hidroxi-12-/2'-(4"-1-N-metil-5-indolil)oxi-3"-aliloxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo-/22.3.1.O^{4,9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă se prepară ca mai jos.

Într-o soluție de tri(1-metilindol-5-il)bismutină (53 mg) în clorură de metilen (700 μl) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 15 minute.

17-Etil-1-hidroxi-12-/2'-(4"-hidroxi-3"-aliloxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo-/22.3.1.O^{4,9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă (42 mg) a fost dizolvat în clorură de metilen (270 μl) și s-a adăugat la amestecul de reacție. După 18 h amestecul a fost diluat cu acetat de etil și spălat cu soluție saturată de bicarbonat de sodiu și saramură și uscat pe sulfat de magneziu. Purificarea concentratului prin cromatografiere pe silicagel (acetat de etil:hexan 1:3 + 1% metanol) a dat compusul din titlu (25 mg). MASS (FAB) 938 (M+Li); Parțial ¹H RMN δ: 7,19 (s, 1H); 7,18 (d, J=9 Hz, 1H); 6,98 (d, J=3 Hz, 1H); 6,92 (dd, J=9,3 Hz, 1H); 6,34 (d, J=3 Hz, 1H); 5,89 (m, 1H); 4,56 (brs, J=4 Hz, 1H); 3,72 (s, 3H).

Exemplul 32 17-Etil-1-hidroxi-12-/2'-(4"-1-N-metil-5-indolil)oxi-3"-n-propiloxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo-/22.3.1.O^{4,9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă se obține în modul arătat mai jos.

Într-o soluție de 17-etil-1-hidroxi-12-/2'-(4'-(1-N-metil-5-indolil)oxi-3"-aliloxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo-/22.3.1.O^{4,9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă (20 mg) (exemplul 31) în acetat de etil (500 μl) s-a adăugat rodiiu pe carbon (5 mg). Vasul a fost umplut cu hidrogen și amestecul a fost agitat la temperatura camerei. După 1,5 h, amestecul a fost filtrat prin celită și apoi solventul a fost îndepărtat în vid pentru a se obține compusul din titlu (20 mg). MASS (FAB) 940 (M+Li); Parțial ¹H RMN δ: 7,16 (d, J=9 Hz, 1H); 6,96 (d, J=3 Hz, 1H); 6,92 (dd, J=9,3 Hz, 1H); 6,34 (d, J=3 Hz, 1H); 4,55 (bed, J=4 Hz, 1H); 3,72 (s, 3H).

Exemplul 33 17-Etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-4'-(1-N-metil-5-indolil)oxi-3"-1-propiloxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-

RO 114331 B1

azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă se prepară urmărind etapele de mai jos.

Etapă 33 A

4560 17-Etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-hidroxi-3"-i-propiloxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2.3.10.16-tetraonă. Într-o soluție de 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-3",4"-dihidroxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă (300 mg în 4,5 ml clorură de metilen 33% în diclohexan) s-a adăugat izopropil tricloroacetimidat (142 mg net) și reactanții au fost lăsați să se amestece timp de 5 minute. S-a adăugat încet prin seringă acid trifluorometansulfonic (13,4 μl net) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei. După 5 zile, reacția a fost diluată cu acetat de etil și neutralizată cu bicarbonat de sodiu saturat. Straturile au fost separate și stratul organic a fost spălat cu saramură și uscat pe sulfat de magneziu. Purificarea concentratului prin TLC preparativ pe gel de silice (acetat de etil:hexan 1:1 + 1% metanol) a dat compusul din titlu (42 mg). ¹H RMN a concordat cu structura dorită.

Etapă 33 b

4575 17-Etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-1-N-metil-5-indolil)oxi-3"-i-propiloxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclor/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2.3.10.16-tetraonă. Într-o soluție de tri(1-metilindol-5-il) bismutină (52 mg) în clorură de metilen (700 μl) s-a adăugat acid peracetic (17 μl) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 15 minute. 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-hidroxi-3"-i-propiloxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă (42 mg) s-au dizolvat în clorură de metilen (450 μl) și s-a adăugat la amestecul de reacție. După 18 h, amestecul a fost diluat cu acetat de etil și spălat cu bicarbonat de sodiu saturat și saramură și apoi uscat pe sulfat de magneziu. Purificarea concentratului prin TLC preparativ pe silicagel (acetat de etil:hexan 1:1 + 1% metanol) au condus la compusul din titlu (9 mg). MASS (FAM) 956 (M + Li): Parțial ¹H RMN δ: 7,19 (s, 1H); 7,16 (d, J=9 Hz, 1H); 6,97 (d, J=3 Hz, 1H); 6,92 (dd, J=9,3 Hz, 1H); 6,34 (d, J=3 Hz, 1H); 4,41 (brd, J=14 Hz, 1H); 2,72 (s, 2H).

4585 **Exemplul 34** 17-Etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-1-N-metil-5-indolil)oxi-3"-aliloxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2.3.10.16-tetraonă se obține urmărind etapele de mai jos.

Etapă 34 A

4595 17-Etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-terț-butildimetilsiloxi)-3"-hidroxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil - 11,28 - dioxa - 4-azatriciclor/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2.3.10.16-tetraonă. Într-o soluție de 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(3",4"-dihidroxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2.3.10.16-tetraonă (1,0 g) în clorură de metilen uscată (14 ml) s-a introdus 2,6-lutidină (240 μl) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei. După 10 minute, s-a adăugat cu o seringă terț-butil-dimetilsilil-trifluorometansulfonat (295 μl). După 15 min reacția a fost diluată cu acetat de etil, spălată cu 1N HCl, apă, bicarbonat de sodiu saturat și saramură. Faza organică a fost uscată pe sulfat de magneziu. Îndepărtarea solventului în vid și cromatografierea rapidă

4600

RO 114331 B1

pe gel de silice (acetat de etil:hexan 1:3 + 1%metanol) a condus la compusul din titlu (293 mg). ¹H RMN concordă cu structura dorită.

Etapă 34 B

17-Etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-terț-butildimetilsiloxi)-3"-aliloxiciclohexil)-1'-metilvinil/- 4605
23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.0^{4,9}/octacos-18-en-2.3.10.16-tetraonă. La o soluție de 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-terț-butildimetilsiloxi)-3"-hidroxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclor/22.3.1.0^{4,9}/octacos-18-en-2.3.10.16-tetraonă (290 mg în 3,9 ml clorură de metilen 33% în ciclohexan) s-a adăugat tricloroacetimidat de alil (131 mg net) și 4610
reactanții sunt lăsați să se amestece timp de 5 minute. Se adaugă încet prin seringă acid trifluorometansulfonic (6 μl curat) și amestecul este agitat la temperatura camerei. După 5 zile, reacția este diluată cu acetat de etil și neutralizată cu bicarbonat de sodiu saturat. Straturile se separă și stratul organic a fost spălat cu saramură și apoi uscat pe sulfat de magneziu. Purificarea concentratului prin TLC preparativ pe silicagel (acetat de etil:hexan (1:5) + 1% metanol) a condus la compusul din titlu (150 mg) ¹H TMN 4615
a concordat cu structura dorită.

Etapă 34 C

17-Etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-hidroxi-3"-aliloxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclor/22.3.1.0^{4,9}/octacos-18-en- 4620
2.3.10.16-tetraonă. Într-o soluție de 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-terț-butildimetilsiloxi)-3"-aliloxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.0^{4,9}/octacos-18-en-2.3.10.16-tetraonă (150 mg) în acetonitril (3 ml) s-a introdus o soluție de 2% HF în acetonitril apos (80 μl) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei. După 2 h, soluția a fost diluată cu acetat de etil și neutralizată 4625
cu bicarbonat de sodiu saturat. Straturile au fost separate, stratul organic a fost spălat cu saramură și uscat pe sulfat de magneziu. Purificarea concentratului prin cromatografie rapidă pe silicagel (acetat de etil:hexan (1:) + 1% metanol) a dat compusul din titlu (63 mg). ¹H RMN concordă cu structura dorită.

Etapă 34 D

17-Etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-1-N-metil-5-indolil)oxi-3"-aliloxiciclohexil)-1'-metilvinil/- 4630
23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.0^{4,9}/octacos-18-en-2.3.10.16-tetraonă. Într-o soluție de tri(1-metilindol-5-il)bismutină (60 mg) în clorură de metilen (1,0 ml) s-a adăugat acid peracetic (23 μl) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 15 minute. 17-Etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-hidroxi-3"- 4635
aliloxiciclo-hexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclor/22.3.1.0^{4,9}/octacos-18-en-2.3.10.16-tetraonă (60 mg) s-au dizolvat în clorură de metilen (500 μl) și s-au adăugat la amestecul de reacție. După 20 h amestecul a fost diluat cu acetat de etil și spălat cu bicarbonat de sodiu saturat și saramură și apoi uscat pe sulfat de magneziu. Purificarea concentratului prin TLC preparativ pe silicagel 4640
(acetat de etil:hexan 1:2 + 1% metanol) a dat compusul din titlu (26 mg). Parțial ¹H RMN δ: 7,18 (s, 1H); 7,16 (d, J=9 Hz, 1H); 6,97 (d, J=3 Hz, 1H); 6,91 (dd, J=9,3 Hz, 1H); 6,34 (d, J=3 Hz, 1H); 5,89(m, 1H); 4,57 (brd, J=4 Hz, 1H); 4,41 (brd, J=14 Hz, 1H); 3,70 (s, 3H).

Exemplul 35 17-Etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-1-N-metil-5-indolil)oxi-3"-n- 4645
propiloxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-

azatriciclo/22.3.1.0^{4.9}/octacos-18-en-2.3.10.16-tetraonă se obține prin procedeul redat mai jos.

Într-o soluție de 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-1-N-metil-5-indolil)oxi-3"-aliloxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.0^{4.9}/octacos-18-en-2.3.10.16-tetraonă (14 mg) în acetat de etil (400 µl) s-a adăugat rodiiu pe carbon (4 mg). Vasul a fost umplut cu hidrogen și amestecul a fost agitat la temperatura camerei. După 1,5 h amestecul a fost filtrat prin celită și apoi solventul a fost îndepărtat în vid. Purificarea prin cromatografie rapidă (acetat de etil:hexan 1:1 + 1% metanol) a condus la compusul din titlu (10 mg). Parțial ¹H RMN δ: 7,17 (s, 1H); 7,15 (d, J=9 Hz, 1H); 6,97 (d, J=3 Hz, 1H); 6,92 (dd, J=9,3 Hz, 1H); 6,34 (d, J=3 Hz, 1H); 4,56 (brd, J=4 Hz, 1H); 4,40 (brd, J=14 Hz, 1H); 3,71 (s, 3H).

Exemplul 36 17-Etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-3-t-butildimetilsililoxi-propil)indol-5-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclor/22.3.1.0^{4.9}/octacos-18-en-2.3.10.16-tetraonă se prepară ca mai jos.

Într-o soluție de tri/1-(3-t-butildimetilsililoxipropil)indol-5-il/bismutină (0,43 g, 0,4 mmol) în clorură de metilen (4 ml), la temperatura camerei, s-a adăugat acid peracetic (0,075 ml, 32% în acid acetic) urmată în 15 min de 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-hidroxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.0^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă (350 mg, 0,44 mmol) și acetat de cupru (II) (30 mg). Amestecul de reacție a fost agitat timp de două zile. Reacția a fost apoi neutralizată cu bicarbonat de sodiu și amestecul a fost extras cu clorură de metilen. Extractele organice au fost combinate, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și concentrate în vid. Produsul a fost izolat și purificat prin TLC preparativ pe silicagel (3:1 hexan/acetona) pentru a da 144 mg de compus din titlu.

Exemplul 37

17-Etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-(3-t-hidroxiopropil)indol-5-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.0^{4.9}/octacos-18-en-2.3.10.16-tetraonă se prepară în modul arătat mai jos.

Într-o soluție de 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-(3-t-butildimetilsililoxi)indol-5-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclor/22.3.1.0^{4.9}/octacos-18-en-2.3.10.16-tetraonă (144 mg) în clorură de metilen (4 ml), la temperatura de reflux s-a adăugat o soluție de acid p-toluen sulfonic (20 mg) în acid acetic (4 ml). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 3 h, stins cu bicarbonat de sodiu saturat și apoi extras cu clorură de metilen. Extractele au fost combinate, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și concentrate în vid. Produsul a fost purificat prin TLC preparativ pe silicagel (2:1, hexan/acetona) pentru a se obține 18 mg de compus din titlu. Parțial ¹H RMN (CDCl₃, 200 MHz) δ: 7,22 (d, J=9 Hz, 1H); 7,18 (d, J=3 Hz, 1H); 7,1 (d, J=3 Hz, 1H); 6,89 (dd, J=3 Hz, și J=9 Hz 1H); 6,34 (d, J=3 Hz, 1H); 4,20 (t, J=6,5 Hz, 2H); 2,00 (m, 2H).

Exemplul 38 17-Etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{3"-hidroxi-4"-{1-t-butildimetilsililoxietil)indol-5-il)oxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclor/22.3.1.0^{4.9}/octacos-18-en-2.3.10.16-tetraonă se obține prin procedeul mai jos.

La o soluție de tri/1-(2-t-butildimetilsililoxietil)indol-5-il/bismutină (250 mg, 0,24 mmol) în clorură de metilen (2 ml) la temperatura de reflux se adaugă acid peracetic

RO 114331 B1

(0,05 ml, 32% în acid acetic) urmată în 15 min de 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(3",4"-dihidroxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2.3.10.16-tetraonă (200 mg, 0,25 mmol) și acetat de cupru (II) (20 mg). Amestecul de reacție a fost agitat timp de două zile. Reacția a fost stinsă cu bicarbonat de sodiu saturat și extrasă cu clorură de metil. Extractele organice au fost combinate, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și concentrate în vid. Produsul a fost izolat și purificat prin TLC preparativ (3:1, hexan/acetona) pentru a se obține 74 mg de compus din titlu. 4695

Exemplul 39 17-Etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(3"-hidroxi-4"-{1-hidroxi-etilindol-5-il}oxociclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2.3.10.16-tetraonă se obține prin procedeul mai jos. 4700

La o soluție de 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(3"-hidroxi-4"-{1-butildimetilsiloxietilindol-5-il}oxociclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2.3.10.16-tetraonă (74 mg) în clorură de metilen (2 ml) la temperatura de reflux s-a adăugat o soluție de acid p-toluen sulfonic (10 mg) în acid acetic (2 ml). Amestecul de reacție a fost agitat timp de trei h neutralizat cu bicarbonat de sodiu și apoi extras cu clorură de metilen. Extractele au fost combinate, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și concentrate în vid. Produsul a fost purificat prin TLC preparativ pe silicagel (2:1, hexan/cetona) pentru a da 44,8 mg din compusul din titlu. Parțial ¹H RMN (CDCl₃, 200 MHz) δ: 7,24 (d, J=9 Hz, 1H); 7,15 (d, J=3 Hz, 1H); 7,12 (d, J=3 Hz, 5H, 1H); 6,86 (dd, J=3 Hz, și J=9 Hz 1H); 6,39 (d, J=3,5 Hz, 1H); 4,20 (t, J=5 Hz, 2H). 4705 4710 4715

Exemplul 40 Tri/1-2(t-butildimetilsiloxietil)indol-6-il/bismutină se obține urmărind etapele descrise mai jos.

Etapa A: 6-bromoindol. La o soluție de 4-bromo-2-nitrotoluen (4,3 mg, 200 mmol) în DMF (40 ml) s-a adăugat DMF dimetilacetal (7,15, 60 mmol) și pirolidină (1,4 g, 20 mmol). Soluția a fost încălzită la 110°C timp de 4 h și apoi răcită la temperatura de reflux și diluată cu etil eter. Amestecul a fost spălat de 3 ori cu apă, uscat cu sulfat de sodiu, filtrat și solventul evaporat. Reziduul a fost dizolvat în acid acetic apos 80% (125 ml) și încălzit la 75°C. S-a adăugat treptat praf de zinc (9,75 g, 150 mmol) timp de 20 minute. Amestecul de reacție a fost încălzit la 85°C timp de 2 h și apoi răcit la -35°C și filtrat pentru a îndepărta zincul nereacționat. Filtratul a fost diluat cu etil eter, spălat de trei ori cu apă și apoi cu soluție saturată de bicarbonat de sodiu apos. Soluția a fost uscată pe sulfat de sodiu, filtrată și concentrată în vid la cca 30 ml, apoi diluată cu hexani și filtrată. Filtratul a fost concentrat la un solid alb care a fost dizolvat în hexan, filtrat și concentrat pentru a se obține 1,65 g din compusul din titlu ca solid verde deschis. 4720 4725 4730

Etapa B: 1-{2-t-butildimetilsiloxietil}-6-bromoindol.

La un mol de NaH (192 mg, 4,8 mmol, dispersie 60% ulei) în DMF (4 ml) s-a adăugat în picătură o soluție de 6-bromoindol (0,85 g, 4,34 mmol) în DMF (4 ml). După agitare timp de 10 min la temperatura de reflux, s-a adăugat bromură de 2-t-butildimetilsiloxietil (1,15 g, 4,8 mmol, net) și amestecul a fost agitat timp de 1,5 h. Amestecul de reacție a fost porționat între apă de gheață și hexan. Substanțele organice au fost spălate cu apă de două ori, uscate cu sulfat de sodiu, filtrate și concentrate în vid la un ulei închis la culoare. Produsul a fost izolat prin cromatografie rapidă pe coloană 4735

(silice, 4:1 hexan/acetonă] pentru a se obține 1,04 g din compusul din titlu.

4740 Etapa C: Tri-/1-(2-butildimetilsililoxietil)indol-6-il/bismutină.

La o soluție de 1-(2-t-butildimetilsililoxietil)-6-bromoindol (1,0 g, 2,81 mmol) în eter etilic (10 ml) la -78°C s-a adăugat t-butillitiu (3,4 ml, 5,8 mmol, 1,7 M în pentan). După agitare timp de 10 minute, s-a adăugat o soluție de triclorură de bismut (285 mg, 0,9 mmol) în THF (3 ml). Amestecul de reacție a fost agitat încă 10 min la -78°C
4745 apoi este lăsat să se încălzească la temperatura de reflux peste noapte. Amestecul de reacție este porționat între apă de gheață și diclorură de metilen. Stratul organic a fost spălat cu apă, uscat cu sulfat de sodiu și concentrat la un ulei închis la culoare. prin cromatografiere pe coloană rapidă (silice, 4:1 hexan/acetonă) s-au obținut 630 mg din compusul din titlu sub formă de ulei închis la culoare (cca 60% pur) care a fost
4750 utilizat în continuare fără purificare ulterioară în exemplul 41.

Exemplul 41 17-Etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-butildimetilsililoxi-etilindol-6-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatri-ciclo/22.3.1.O^{4,9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă se obține prin procedeul de mai jos.

4755 La o soluție de tri-/1-(2-t-butildimetilsililoxietil)indol-6-il/bismutină (0,60 g, 0,58 mmol) în clorură de metilen (5 ml) la temperatura camerei s-a adăugat acid peracetic (0,080 ml, 32% în acid acetic) urmată în 15 min de 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-hidroxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatri-ciclo/22.3.1.O^{4,9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă (350 mg, 0,44 mmol)
4760 și Cu(OAc)₂ (30 mg). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 20 h. Reacția a fost apoi neutralizată cu bicarbonat de sodiu saturat și amestecul extras cu clorură de metilen. Extractele organice au fost combinate, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și concentrate în vid. Produsul a fost izolat și purificat prin TLC preparativ pe gel de silice (3:1, hexan/acetonă) pentru a se obține 150 mg din compusul din titlu.

4765 **Exemplul 42** 17-Etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-(1-hidroxietilindol-6-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4,9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă se obține așa cum se arată mai jos.

Într-o soluție de 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-(1-t-butildimetilsililoxietilindol-6-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatri-ciclo/22.3.1.O^{4,9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă (150 mg) în diclorură de metilen (4 ml) la temperatura de reflux, s-a adăugat o soluție de acid p-toluen sulfonic (20 mg) în acid acetic (4 ml). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 2 h, stins cu o soluție saturată de bicarbonat de sodiu, apoi extras cu clorură de metilen. Extractele
4770 au fost combinate, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și concentrate în vid. Produsul a fost purificat prin TLC preparativ pe silicagel (2:1, hexan/acetonă) pentru a se obține 55 mg de compus din titlu. Parțial ¹H RMN (CDCl₃, 200 MHz) δ: 7,47 (d, J=6 Hz, 1H); 7,03 (d, J=3 Hz, 1H); 6,94 (bs, 1H); 6,82 (dd, J=1,5 Hz, și J=6 Hz 1H); 6,41 (d, J=3 Hz, 1H); 4,20 (t, J=5 Hz, 2H); 3,93 (t, J=5 Hz, 2H); 3,50 (s, 3H).

4780 **Exemplul 43** Tri(1-metilindol-6-il)bismutină se obține prin procedeul de mai jos.

La o soluție de 1-metil-6-bromoindol (760 mg, 3,6 mmol) în eter etilic (15 ml) la -78°C s-a adăugat t-butillitiu (4,4 ml, 7,5 mmol, 1,7 M în pentan). După 10 minute, s-a adăugat o soluție de triclorură de bismut BiCl₃ (375 mg, 1,2 mmol) în THF (4 ml) și baia de răcire a fost îndepărtată. Amestecul de reacție a fost agitat timp de 4 h,

RO 114331 B1

apoi turnat în apă de gheață și extras cu clorură de metilen. Extractele au fost combinate, 4785
spălate din nou cu apă, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și concentrate în vid la un
ulei închis la culoare. Produsul a fost cristalizat din metanol pentru a se obține 290
mg de compus din titlu sub forma unui solid ars.

Exemplul 44 17-Etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-metilindol-6-il)oxi-3"-metoxiciclohexil}-
1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4- 4790
azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă se obține prin procedeul
de mai jos.

La o soluție de tri/1-metilindol-6-il/bismutină (200 mg, 0,33 mmol) în clorură
de metilen (2 ml), la temperatura camerei, s-a adăugat acid peracetic (0,070 ml, 32%
în acid acetic) urmată în 15 min de 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-hidroxi-3"-metoxi- 4795
ciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-
azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă (150 mg, 0,19 mmol) și
cu Cu(OAc)₂ (30 mg). Amestecul de reacție a fost agitat 4 zile. Reacția a fost apoi oprită
cu NaHCO₃ saturat și amestecul extras cu CH₂Cl₂. Extractele organice au fost combinate,
uscate peste Na₂SO₄, filtrate și concentrate în vid. Produsul a fost izolat și purificat 4800
prin TLC pregătitor pe silicagel (2:1 hexan/acetona) pentru a obține 76 mg din compusul
din titlu. RMN parțial ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,44 (d, J=7 Hz, 1H); 6,91 (d, J=3 Hz,
1H); 6,91 (d, J=7 Hz, 1H); 6,88 (d, J=2 Hz, 1H); 6,81 (m, 1H); 6,37 (d, J=7, 1H);
3,68 (s, 3H); 3,51 (s, 3H).

Exemplul 45 17-Etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-dibenzilfosfonoxi-etilindol-5-il)oxi-3"- 4805
metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatri-
ciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă se obține prin procedeul de mai
jos.

La o soluție de 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{hidroxi-etilindol-5-il)oxi-3"-
metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatri- 4810
ciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă (202 mg, în amestec azeotrop
cu toluen) în THF uscat s-a adăugat dibenzil fosfat (88,6 mg) urmat de trifenilfosfină
(83,5 mg). Amestecul de reacție a fost răcit la 0°C, apoi s-a adăugat dietilazodicarboxilat
(50 ml). Amestecul de reacție a fost agitat la 0°C timp de 5 minute, s-a îndepărtat baia
de răcire și s-a agitat la temperatura camerei 2 h. Amestecul de reacție brut a fost 4815
încărcat direct pe coloana de silicagel și purificat (etil acetat:hexan 2:3 + 1% MeOH)
pentru a obține compusul din titlu (197 mg). RMN parțial ¹H (CDCl₃) δ: 7,29 (m, 6H);
7,18 (m, 5H); 7,12 (d, J=9 Hz, 1H); 7,0 (d, J=4 Hz, 1H); 6,89 (dd, J=9,2 Hz, 1H);
6,36 (s, J=4 Hz, 1H); 4,82 (m, 4H); 4,40 (brd, J=14 Hz, 1H); 4,20 (m, 4H).

Exemplul 46 Sare de monopotasiu de 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1- 4820
fosfonoxietilindol-5-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-
tetrametil-11,28-dioxa-4-azatri-ciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă
se obține prin procedeul de mai jos.

La o soluție de 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-dibenzil-fosfat-etilindol-5-il)oxi-3"-
metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatri- 4825
ciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă (197 mg) în metanol (3,2 ml)
s-a adăugat bicarbonat de potasiu (16,3 mg) dizolvat în apă (200 ml). S-a adăugat hidroxid
de paladiu peste carbon, apoi s-a adăugat la amestecul de reacție hidrogen printr-un
balon. După ce reacția a fost completă (10 min prin analiză TLC), s-a filtrat peste celită
și s-a uscat cu metanol și o mică cantitate de apă. Solventul a fost îndepărtat în vid, 4830

RO 114331 B1

și materialul brut a fost purificat pe o coloană HP-20 pentru a obține compusul din titlu (69 mg). RMN parțial ^1H (CD_3OD) δ : 7,34 (d, $J=9$ Hz, 1H); 7,27 (d, $J=4$ Hz, 1H); 7,12 (d, $J=2$ Hz, 1H); 6,85 (dd, $J=9$ Hz, 2 Hz, 1H); 6,31 (d, $J=4$ Hz, 1H); 5,23 (m, 2H); 4,35 (m, 2H), 4,13 (m, 2H).

Exemplul 47 17-Etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-(1-(N,N-dimetil-gliciloxi)etilindol-5-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatri-ciclo/22.3.1. $\text{O}^{4,9}$ /octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă se obține așa cum se arată mai jos.

La o soluție de 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-(1-hidroxi-etilindol-5-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatri-ciclo/22.3.1. $\text{O}^{4,9}$ /octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă (26,6 mg) în clorură de metilen uscată (0,3 ml), s-a adăugat sare hidroclorură de N,N-dimetilglicină (5,8 mg), DMAP (3,4 mg) și EDC (8 mg), respectiv la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost agitat 4 h, apoi s-a diluat cu acetat de etil și s-a spălat cu bicarbonat de sodiu și saramură. Stratul organic a fost uscat peste sulfat de magneziu și solventul a fost îndepărtat în vid. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă (1:2 acetonă/hexan) pentru a obține 23 mg din compusul din titlu. RMN parțial ^1H (CDCl_3) δ : 7,21 (m, 2H); 7,04 (d, $J=4$ Hz, 1H); 6,91 (dd, $J=9,2$ Hz, 1H); 6,49 (d, $J=4$ Hz, 1H); 4,41 (m, 2H); 4,32 (m, 2H), 3,07 (s, 3H); 2,26 (s, 3H).

Exemplul 48 17-Etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-(1-succiniloxietilindol-5-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1. $\text{O}^{4,9}$ /octacos-18-en-2.3.10.16-tetraonă se obține prin procedeul descris mai jos.

La o soluție de 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-(1-hidroxi-etilindol-5-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatri-ciclo/22.3.1. $\text{O}^{4,9}$ /octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă (109 mg) în clorură de metilen uscată s-a adăugat anhidridă succinică (11,5 mg) și trietilamină (19 ml). S-a adăugat amestecului de reacție DMAP (7 mg) și a urmat reacția la TLC. După 1,5 h, amestecul de reacție a fost diluat cu acetat de etil și s-a ajustat pH-ul la valoarea 4 cu HCl 1N. S-a turnat în pâlnia de separare și straturile au fost separate. Stratul apos a fost extras cu acetat de etil și straturile organice combinate au fost spălate cu saramură. S-a uscat peste sulfat de magneziu și produsul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă (3% metanol/ CH_2Cl_2) pentru a obține 66 mg din compusul din titlu. RMN parțial ^1H (CDCl_3) δ : 7,19 (m, 2H); 7,04 (d, $J=4$ Hz, 1H); 6,91 (dd, $J=9,2$ Hz, 1H); 6,39 (d, $J=4$ Hz, 1H); 4,32 (m, 4H), 2,49 (brs, 4H).

Exemplul 49 17-Etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-(1-metil-3-fenilindol-5-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1. $\text{O}^{4,9}$ /octacos-18-en-2.3.10.16-tetraonă se obține prin etapele de reacție de mai jos.

Etapa A: 5-bromo-3-fenilizină

La un amestec sub agitare de 5-bromoizatin (5 g, 22,1 mmol, 1 echiv) în THF uscat (150 ml) s-a adăugat bromură de fenilmagneziu (14,7 ml, 44,2 mmol, 2 echiv, 3 M soluție în dietileter). (Adiția reactantului Grignard a fost inițiată la -78°C . Amestecul de reacție a devenit prea vâscos pentru agitare după adăugarea a aproximativ 5 ml din reactantul Grignard. Baia de răcire a fost îndepărtată și reactivul Grignard rămas a fost adăugat repede sub formă de picături). Amestecul de reacție a fost agitat peste

RO 114331 B1

noapte. Analiza prin TLC a arătat o mică cantitate de materie primă nereacționată. S-a adăugat o cantitate suplimentară de reactiv Grignard de 1,5 ml și amestecul de reacție a fost agitat încă 6 h. Amestecul de reacție a fost turnat în pâlnia de separare conținând soluție apoasă saturată de clorură de amoniu și s-a extras de 4 ori cu dietil eter. 4880
Extractele organice au fost combinate, uscate peste MgSO_4 anhidru, filtrate și concentrate în vid. Produsul a fost folosit fără o purificare ulterioară.

Etapa B: 5-bromo-3-fenilindol

La o soluție, sub agitare, de 5-bromo-3-fenilizin (6,39 g, 21 mmol, 1 echiv) în THF uscat (50 ml) la 0°C , s-a adăugat hidru de litiu și aluminiu (2,0 g, 52,5 mmol, 2,5 echiv) în porții timp de 1,5 h. Baia de răcire a fost îndepărtată și amestecul a fost lăsat sub agitare peste noapte. Amestecul a fost răcit la 0°C și reacția a fost oprită cu atenție, cu o soluție apoasă de HCl 1N. Amestecul a fost filtrat prin celită și cetita a fost spălată cu THF. Filtratul a fost concentrat în vid, dizolvat în EtOAc și spălat cu apă. Stratul organic a fost uscat peste MgSO_4 anhidru, filtrat și concentrat în vid. 4885
4890

Etapa C: 5-bromo-1-metil-3-fenilindol

La o soluție sub agitare de 5-bromo-3-fenilindol (24, g, 8,78 mmol, 1 echiv) în dimetilformamidă (20 ml) s-a adăugat NaH (422 mg dintr-o suspensie 60% în ulei, 10,54 mmol, 1,2 echiv). Amestecul a fost agitat 15 minute. S-a adăugat cu o seringă iodură de metil (0,6 ml, 9,66 mmol, 1,1, echiv) și amestecul de reacție a fost agitat 3 h. Reacția a fost oprită cu apă și extrasă de 4 ori cu EtOAc. Extractele organice au fost combinate, uscate peste MgSO_4 anhidru, filtrate și concentrate în vid. Produsul a fost purificat prin cromatografie de coloană rapidă (2:1 hexan/acetona), obținându-se 1,63 g de 5-bromo-1-metil-3-fenilindol. 4895

Etapa D: Tri(1-metil-3-fenilindol-5-il)bismutină

La o soluție sub agitare de 5-bromo-1-metil-3-fenilindol (1,63 g, 5,7 mmol, 1 echiv) în Et_2O (35 ml) la -78°C în atmosferă de azot, s-a adăugat t-BuLi (6,7 ml dintr-o soluție 1,7 M în hexan, 11,4 mmol, 2 echiv) sub formă de picături cu o seringă. Amestecul a fost agitat 10 min la -78°C . În această soluție, s-a adăugat o soluție de BiCl_3 (540 mg, 1,71 mmol, 0,3 echiv) în THF (7 ml), rapid, sub formă de picături. Amestecul a fost agitat 10 min la -78°C și baia de răcire a fost îndepărtată, permițându-se amestecului să se încălzească la temperatura camerei. După 3 h, amestecul a fost turnat într-o pâlnie de separare conținând apă și a fost extras 4x cu CH_2Cl_2 . Extractele organice au fost combinate, uscate peste Na_2SO_4 anhidru, filtrate și concentrate în vid. Reziduu a fost triturat cu Et_2O și partea solidă colectată și spălată cu Et_2O , obținându-se 710 mg de tri(1-metil-3-fenilindol-5-il)bismutină. 4900
4905
4910

Etapa E: 17-Etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4'-(1-metil-3-fenilindol-5-il)oxi-3"-metoxyciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.0^{4,9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă.

Într-o soluție agitată de tri(1-metil-3-fenilindol-5-il) bismutină (645 mg, 0,78 mmol, 1,2 eq) în clorură de metilen (10 ml) și THF (3 ml) s-a adăugat acid peracetic (0,514 ml, dintr-o soluție 32% în acid acetic diluat, 0,858 mmol, 1,3 eq). Amestecul a fost agitat 5 min și s-a adăugat 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-hidroxi-3"-metoxyciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatri-ciclo/22.3.1.0^{4,9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă (514 mg, 0,56 mmol, 1,1 eq). S-a adăugat $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (12 mg, 0,065 mmol, 0,1 eq). Vasul a fost închis și amestecul agitat. După 48 de h, reacția a fost neutralizată cu bicarbonat de sodiu în soluție apoasă 4915
4920

RO 114331 B1

saturată și extras de patru ori cu clorură de metilen. Extractele organice au fost combinate, uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și concentrate în vid. Produsul a fost purificat prin cromatografie rapidă în coloană pe silicagel (2:1 hexani/acetona) și din nou (3,5% alcool metilic/clorură de metilen), rezultând 78 mg 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4'-(1-metil-3-fenilindol-5-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatri-ciclo/22.3.1.O^{4,9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă. MASS (FAB) 1003 (M+Li); 996 (M⁺). Parțial ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,59 (d, J=7Hz, 2H); 7,50 (m, 1H); 7,41 (t, J=7 Hz, 2H); 7,25-7,15 (m, 3H); 6,99 (dd, J=9 Hz, J=2 Hz, 1H); 4,57 (d, J=6 Hz, 1H); 4,39 (bd, J=13 Hz, 1H); 3,78 (s, 3H).

Exemplul 50 17-Etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4'-(1-metil-3-(2-hidroxietyl)indol-5-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatri-ciclo/22.3.1.O^{4,9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă se obține urmând etapele de mai jos.

Etapă A: 5-Bromo-3-hidroxietylindol.

Într-o soluție agitată de acid-5-bromoindol-3-acetic (1,9 g, 7,48 mmol, 1 eq) în THF uscat (17 ml) la 0°C s-a adăugat hidrură de litiu și aluminiu (570 mg, 14,96 mmol, 2 eq), în porții pe o perioadă de 30 minute. Amestecul de reacție a coagulat. S-a adăugat THF (20 ml) și baia de răcire a fost îndepărtată. Amestecul a fost agitat viguros. A fost agitat peste noapte. Amestecul a fost stins cu HCl apos 1N și apoi acidulat cu HCl apos 2N. Amestecul a fost filtrat prin celită și celita a fost spălată cu THF. Filtratul a fost concentrat în vid, dizolvat în EtOAc, spălat cu apă. Stratul organic a fost uscat pe sulfat de magneziu anhidru, filtrat și concentrat în vid. Analiza TLC a rezidului a arătat că există materie primă nereacționată. Reziduul a fost dizolvat în Et₂O și extras cu NaOH apos 0,25N. Stratul organic a fost uscat pe sulfat de magneziu anhidru, filtrat și concentrat în vid rezultând 1,16 g 5-bromo-3-hidroxietylindol.

Etapă B: 5-Brom-3-(2-t-butildimetilsililoxi)etylindol.

Într-o soluție agitată de 5-brom-3-hidroxietylindol (1,16 g, 4,83 mmol, 1 eq) în clorură de metilen (12 ml), s-a adăugat trietilamină (1,0 ml, 7,25 mmol, 1,5 eq) urmată de adăugarea de t-butildimetilclorosilan (875 mg, 1,2 mmol, 1,2 eq) și dimetilamino-piridină (cantitate catalitică). Amestecul a fost agitat peste noapte, turnat într-o pâlnie separatoare conținând apă și extras de patru ori clorură de metilen. Extractele organice au fost combinate, uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și concentrate în vid, obținându-se 1,66 g de 5-bromo-3-(2-t-butildimetilsililoxi)etylindol.

Etapă C: 5-Bromo-1-metil-3-(2-t-butildimetilsililoxi)etylindol.

Într-o soluție agitată de 5-bromo-3-(2-t-butildimetil-sililoxi)etylindol (1,66 g, 4,66 mmol, 1 eq) în DMF (15 ml), a fost adăugat NaH (225 mg dintr-o dispersie 60% în ulei, 5,6 mmol, 1,2 eq). După 15 minute, s-a adăugat iodometan (0,320 ml, 5,1 mmol, 1,1 eq). Amestecul a fost agitat timp de 4 h și apoi turnat într-o pâlnie separatoare conținând apă și extras de 2 ori cu EtOAc. Extractele organice au fost combinate, uscate pe sulfat de magneziu anhidru, filtrate și concentrate în vid pentru a se obține 1,49 g de 5-bromo-1-metil-3-(2-t-butildimetilsililoxi)etylindol.

Etapă D: Tri(1-metil-3-(2-t-butilsimetilsililoxi)etylindol-5-il)bismutină.

Într-o soluție agitată de 5-bromo-1-metil-3-(2-t-butildimetil-sililoxi)etylindol (1,49 g, 4,03 mmol, 1 eq) în Et₂O (15 ml) la -78°C în atmosferă de azot, s-a adăugat t-butillitiu (4,8 ml dintr-o soluție 1,7 M în pentani, 8,06 mmol, 2 eq) cu picătura, prin seringă. Amestecul a fost agitat 10 min la -78°C și apoi s-a adăugat o soluție de triclorură de

bismut (381 mg, 1,21 mmol, 0,3 eq) în THF (5 ml), rapid cu picătura prin seringă. Amestecul a fost agitat timp de 7 min la -78°C sub azot. Baia de răcire a fost îndepărtată și amestecul a fost lăsat să se încălzească la temperatura camerei. După 1 oră, amestecul a fost turnat într-o pâlnie separatoare conținând apă și extras de patru ori cu clorură de metilen. Extractele organice au fost combinate, uscate pe sulfat de sodiu anhidru și concentrate în vid obținându-se 554 mg de produs brut. Analiza ¹H RMN a rezidului indică un amestec de aproximativ 2:1 bismutină față de indol redus. S-a utilizat amestecul brut în reacția următoare. 4970 4975

Etapă E: 17-Etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-metil-3-(2-t-butildimetilsililoxietil)indol-5-il)oxi-3"-metoxiciclohexil}-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă.

Într-o soluție de tri(1-metil-3-(2-t-butildimetilsililoxi) etilindol-5-il)bismutină (554 mg brut în clorură de metilen (10 ml) și THF (3 ml), s-a adăugat acid peracetic (0,12 ml dintr-o soluție 32% în acid acetic diluat, 0,571 ml). La acest amestec s-a adăugat 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-hidroxi-3"-metoxiciclohexil}-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă (374 mg, 0,439 mmol) urmată de adăugare de Cu(OAc)₂ (24 mg, 0,13 mmol). Amestecul de reacție a fost lăsat sub agitare peste noapte. Apoi a fost turnat într-o pâlnie separatoare conținând bicarbonat de sodiu apos saturat și extras de patru ori cu clorură de metilen. Extractele organice au fost combinate, uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și concentrate în vid. Produsul a fost purificat prin cromatografie rapidă prin coloană pe silicagel (2:1 hexan/acetona) rezultând 200 mg de 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-metil-3-(2-t-butildimetilsililoxietil)indol-5-il)oxi-3"-metoxiciclohexil}-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă sub formă de ulei brun. 4980 4985 4990

Etapă F: 17-Etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-metil-3-(2-hidroxi-etil)indol-5-il)oxi-3"-metoxiciclohexil}-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă 4995

Într-o soluție agitată de 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-metil-3-(2-t-butildimetilsililoxietil)indol-5-il)oxi-3"-metoxiciclohexil}-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă (200 mg) în clorură de metilen (6 ml) și acid acetic (6 ml), s-a adăugat acid p-toluensulfonic monohidrat (30 mg). Amestecul de reacție a fost lăsat să se agite 3 h. Reacția a fost neutralizată cu bicarbonat apos de sodiu saturat și extrasă de patru ori cu clorură de metilen. Extractele organice au fost combinate, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și concentrate în vid. Produsul a fost purificat prin TLC preparativ pe silicagel (1:1 hexan/acetona) și din nou (7% acid acetic/clorură de metilen) rezultând 75 mg de 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-metil-3-(2-hidroxi-etil)indol-5-il)oxi-3"-metoxiciclohexil}-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă. MASS /FAB) 972 (M+Li). Parțial ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,17-7,13 (m, 2H); 6,94 (dd, J=9 Hz, J=2 Hz, 1H); 6,88 (s, 1H); 4,58 (d, J=6 Hz, 1H); 4,39 (bd, J=13 Hz, 1H); 3,84 (t, J=6 Hz, 2H); 3,70 (s, 3H); 2,94 (t, J=7 Hz, 2H). 5000 5005 5010

Exemplul 51 17-Etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1,3-dimetilindol-5-il)oxi-3"-metoxiciclohexil}-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă se obține prin procedeul

RO 114331 B1

5015 de mai jos, cu următoarele etape.

Etapa A: 5-Bromo-3-metilindol. Într-un amestec agitat de 5-bromoizatină (5 g, 22,1 mmol, 1 eq) în THF uscat (150 ml), s-a adăugat bromură de metilmagneziu (32 ml într-o soluție 1,4 M în toluen, 44,2 mmol, 2 eq) cu picătura prin seringă. După 45 minute, analiza TLC a arătat o cantitate mică de bromoizatină nereacționată. S-au adăugat
5020 3,2 ml soluție de bromură de metilmagneziu. S-a agitat timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost răcit la 0°C. S-a adăugat hidruură de litiu și aluminiu (1,26 g, 33,15 mmol, 1 eq) în porțiuni și s-a agitat 30 min la 0°C. S-a îndepărtat apoi baia de răcire și s-a agitat peste noapte. Amestecul a fost răcit la 0°C și reacția a fost întreruptă cu grijă cu HCl 1N. S-a acidulat cu HCl 2N apos. S-a îndepărtat baia de răcire și s-a agitat timp
5025 de 3 h. S-a filtrat apoi amestecul prin celită, s-a spălat celita cu THF. Filtratul s-a concentrat în vid. Reziduul diluat cu apă s-a extras de patru ori cu clorură de metilen. Extractele organice au fost combinate, uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și concentrate în vid. Reziduul s-a încărcat pe un tampon de silicagel într-un filtru fritat și a fost eluat cu 4/1 hexani/acetona. Fracțiunile colectate conținând produsul dorit și concentrate în
5030 vid au dat 2,85 g de 5-bromo-3-metilindol.

Etapa B: 5-Bromo-1,3-dimetilindol. Într-o soluție, sub agitare de 5-bromo-3-metilindol (2,85 g, 13,6 mmol, 1 eq) în DMF (35 ml) s-a adăugat NaH (651 mg, dintr-o dispersie 60% în ulei, 16,28 mmol, 1,2 eq). Amestecul a fost agitat 15 minute. La acest amestec s-a adăugat iodometan (0,930 ml, 14,93 mmol, 1,1 eq). Amestecul a fost agitat 2
5035 h. DMF s-a îndepărtat în vid. Reziduul a fost diluat cu apă și extras de patru ori cu Et₂O. Extractele organice au fost combinate, uscate pe sulfat de magneziu anhidru, filtrate și concentrate în vid dând 3,04 g 5-bromo-1,3-dimetilindol sub forma unui lichid roșatic.

Etapa C: Tri(1,3-dimetilindol-5-il)bismutină. Într-o soluție agitată de 5-bromo-1,3-dimetilindol (3,04 g, 13,5 mmol, 1 eq) în Et₂O (50 ml) la -78°C sub azot, s-a adăugat t-butilitiu (16 ml, dintr-o soluție 1,7 M în hexani, 27,2 mmol, 2 eq) cu picătura prin seringă. Amestecul a fost agitat 10 min la -78°C. La reacție s-a adăugat o soluție de BiCl₃ (1,28 g, 4,07 mmol, 0,3 eq) în THF (17 ml) rapid cu picătura prin seringă. Amestecul a fost agitat 5 min la -78°C. Baia de răcire a fost îndepărtată și amestecul de reacție a fost lăsat să se încălzească la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost turnat
5045 într-o pâlnie separatoare conținând apă de gheață și extras de patru ori cu clorură de metilen. Extractele organice au fost combinate, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și concentrate în vid. Reziduul a fost triturat cu Et₂O. Solidele au fost îndepărtate prin filtrare. Filtratul a fost concentrat în vid, rezultând 1,28 g ulei brun. Analiza ¹H RMN a reziduului indică faptul că materialul este un amestec de aproximativ 1:2 tri(1,3-dimetilindol-5-il)bismutina:dimetilindol. Amestecul obținut a fost utilizat în etapa D următoare.

Etapa D: 17-Etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-(1,3-dimetilindol-5-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.0^{4,9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă. Într-o soluție agitată de tri(1,3-dimetilindol-5-il)bismutină (aproximativ 420 mg de 1,28 g de material conținând
5055 o treime bismutină, 0,7 mmol, 1,2 eq) în clorură de metilen (12 ml) și THF (4 ml), s-a adăugat acid peracetic (0,193 ml dintr-o soluție 32% în acid acetic, 0,916 mmol, 1,3 eq). La acest amestec, s-a adăugat 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-hidroxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.0^{4,9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă (464 mg, 0,59 mmol, 1
5060 eq) urmată de adăugarea de Cu(OAc)₂ (30 mg, 0,176 mmol, 0,3 eq). Amestecul a

fost agitat 4 zile. Reacția a fost întreruptă cu bicarbonat de sodiu apos saturat și extrasă de patru ori cu clorură de metilen. Extractele organice au fost combinate, uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și concentrate în vid. Produsul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană (2:1 hexani/acetona) și din nou (3,5% acid acetic/clorură de metilen) urmată de TLC preparativ (eluat cu 4:1 hexani/acetona de patru ori), rezultând 117 mg de 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1,3-dimetilindol-5-il)oxi-3"-metoxiciclohexil}-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4,9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă. MASS (FAB) 934 (M+). Parțial ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,14-7,10 (m, 2H); 6,91 (dd, J=9 Hz, 1H); 6,76 (s, 1H); 4,57 (d, J=6 Hz, 1H); 4,39 (bd, J=13 Hz, 1H); 3,66 (s, 3H); 2,24 (s, 3H). 5065

Exemplul 52 17-Etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-benzilindol-5-il)oxi-3"-metoxiciclohexil}-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4,9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă se obține prin procedeul de mai jos. 5070

Într-o soluție agitată de tri(1-benzilindol-5-il)bismutină (1,28 g, 1,54 mmol, 1,2 eq) în clorură de metilen (9 ml) și THF (3 ml) s-a adăugat acid peracetic (0,357 ml dintr-o soluție 32% în acid acetic diluat, 1,69 mmol, 1,3 eq). La acest amestec, s-a adăugat 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{3",4"-dihidroxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatri-ciclo/22.3.1.O^{4,9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă (1 g, 1,2 mmol, 1 eq) urmată de adăugarea de Cu(OAc)₂ (23 mg). Amestecul a fost agitat timp de 2 zile. Reacția a fost întreruptă cu bicarbonat de sodiu apos și extrasă de patru ori cu clorură de metilen. Extractele organice au fost combinate, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și concentrate în vid. Produsul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel (2:1 hexani/acetona) și din nou (3,5% acid acetic/clorură de metilen) și din nou (2:1 hexani/acetona) rezultând 253 mg de 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-benzilindol-5-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatri-ciclo/22.3.1.O^{4,9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă. MASS/FAB) 990 (M+Li). Parțial ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,30-7,05 (m, 8H); 6,82 (dd, J=2 Hz, H=8 Hz, 1H); 6,43 (d, J=3 Hz, 1H); 5,27 (s, 2H); 4,58 (d, J=6 Hz, 1H); 4,40 (bd, J=13 Hz, 1H). 5075 5080 5085 5090

Exemplul 53 17-Etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-1-{3-hidroxipropil}indol-6-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatri-ciclo/22.3.1.O^{4,9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă se obține prin următoarele etape.

Etapă A: Bromură de 2-t-butildimetilsililoxietil. Într-o soluție de 2-brometanol (50 mg, 0,40 mmol) în clorură de metilen (50 ml) s-a adăugat t-butilmetilclorosilan (63,4 g, 0,42 mmol), trietilamină (45,4 g, 0,45 mmol) și dimetilaminopiridină (0,5 g). După agitare peste noapte, amestecul de reacție a fost spălat de trei ori cu apă. Frația organică a fost uscată pe sulfat de sodiu, filtrată și concentrată în vid pentru a rezulta 85 g din compusul din titlu sub forma unui lichid galben descris. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 3,85 (t, 2H); 3,36 (t, 2H); 0,86 (s, 9H); 0,05 (s, 6H). 5095 5100

Etapă B: 1-{2-butildimetilsililoxietil}-5-bromoindol

Într-un șlam de hidrură de sodiu (12 g, 0,3 mmol, dispersie 60% în ulei în DMF (200 ml), s-a adăugat sub formă de picături o soluție de 5-bromoindol (50 g, 0,255 mmol) în DMF (300 ml). După agitare timp de 15 minute, s-a adăugat sub formă de picături bromură de 2-t-butildimetilsililoxietil (60 g, 0,255 mmol, net) și amestecul de reacție a fost agitat 1 h. Amestecul de reacție a fost împărțit între apă de gheață și 5105

RO 114331 B1

etil eter. Fracția organică a fost spălată cu apă, uscată peste Na_2SO_4 , filtrată și concentrată în vid. Produsul a fost purificat prin cromatografie de coloană (silice, 3:1 hexan/acetona) pentru a obține 68,6 g din compusul din titlu sub forma unui ulei galben.

5110 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 7,72 (s, 1H); 7,1-7,3 (m, 3H); 6,4 (d, 1H); 4,18 (t, 2H); 3,86 (t, 2H); 0,8 (s, 9H); 0,18 (s, 6H).

Etapă C: 17-Etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-(3-t-butildimetilsililoxipropil)indol-6-il)oxi-3"-metoxiciclohexil}-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1. $\text{O}^{4,9}$ /octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă se obține prin procedeul de mai jos.

5115 La o soluție de tri(1-(3-t-butildimetilsililoxipropil)indol-6-il)bismutină (0,917 mg, brut) în CH_2Cl_2 (7 ml) la temperatura camerei, s-a adăugat acid peracetic (0,10 ml, 32% în acid acetic), urmat după 15 min de 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-hidroxi-3"-metoxi-ciclohexil}-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1. $\text{O}^{4,9}$ /octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă (500 mg, 0,63 mmol) și

5120 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (50 mg). Amestecul de reacție a fost agitat 2 zile. Reacția a fost oprită cu NaHCO_3 saturat și amestecul extras cu CH_2Cl_2 . Extractele organice au fost combinate, uscate peste Na_2SO_4 , filtrate, și concentrate în vid. Produsul a fost izolat și purificat prin TLC pregătitor pe silicagel (3:1 hexan/acetona) pentru a obține 318 mg din compusul

5125 din titlu.

Etapă D: 7-Etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-hidroxipropil)indol-6-il)oxi-3"-metoxiciclohexil}-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1. $\text{O}^{4,9}$ /octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă.

5130 La o soluție de 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-(3-t-butildimetilsililoxipropil)indol-6-il)oxi-3"-metoxiciclohexil}-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatri-ciclo/22.3.1. $\text{O}^{4,9}$ /octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă (318 mg) în CH_2Cl_2 (5 ml) la temperatura de reflux, s-a adăugat o soluție de acid p-toluen sulfonic (25 mg) în CH_3OH (5 ml). Amestecul de reacție a fost agitat 3 h, oprit din reacție cu NaHCO_3 saturat, apoi extras cu CH_2Cl_2 . Extractele au fost combinate, uscate cu Na_2SO_4 , filtrate și

5135 concentrate în vid. Produsul a fost purificat prin TLC pregătitor pe silicagel (2:1 hexan/acetona) pentru a se obține 190 mg din compusul din titlu.

Parțial ^1H RMN (CDCl_3 , 200 Hz) δ : 7,43 (d, $J=9$ Hz, 1H); 7,02 (d, $J=2$ Hz, 1H); 6,98 (d, $J=3$ Hz, 1H); 6,78 (dd, $J=2$ Hz și $J=9$ Hz, 1H); 6,38 (d, $J=3$ Hz, 1H); 4,20 (t, $J=6,5$ Hz, 2H); 2,00 (m, 2H).

5140 **Exemplul 54** 17-Etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{2"-{3"-dimetil-aminopropioni-loxi)etil)indol-5"-il)oxi-3"-metoxiciclohexil}-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatri-ciclo/22.3.1. $\text{O}^{4,9}$ /octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă.

5145 La o soluție agitată de 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1"-{2"-hidroxietil)indol-5"-il)oxi-3"-metoxiciclohexil}-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatri-ciclo/22.3.1. $\text{O}^{4,9}$ /octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă (200 mg, 0,210 mmol, 1 eq) în clorură de metilen (2 ml), sub azot, s-a adăugat 3-N,N-dietilamino-propionic acid hidroclorură (57 mg, 0,315 mmol, 1,5 eq), dimetilaminopiridină (26 mg, 0,210 mmol, 1 eq) și EDC (60 mg, 0,315 mmol, 1,5 eq). Reacția a fost agitată timp de 1 oră. Amestecul a fost diluat cu acetat de etil, spălat cu HCl apos 1N, saturat cu carbonat acid de sodiu și apoi saramură. Stratul organic a fost uscat pe sulfat de magneziu anhidru, filtrat și concentrat în vid. Produsul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană

RO 114331 B1

(3:2 hexani/acetonă) pentru a se obține 194 mg 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{(2""-{3""-dietilminopropioniloxi)etil}indol-5""-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă. MASS (FAB) 1079 (M⁺ + 1).

5155

Exemplul 55 17-Etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{(2""-{3""-dimetil-aminopropioniloxi)etil}indol-5""-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă se prepară în același mod ca în exemplul 54 utilizând acid 3-N,N-dimetil-aminopropionoc.

Exemplul 56 17-Etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{(2""-{3""-aminopropioniloxi)etil}indol-5""-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă se prepară în același mod ca în exemplul 54 folosind acid 3-aminopropionic sub formă adecvată protejată, urmată de deprotejarea grupei amino.

Exemplul 57 17-Etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{(2""-{3""-benzoiloxi-carbonil-2""-benzoiloxicarbonilaminopropioniloxi)etil}indol-5""-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă se prepară prin procedeul descris mai jos.

Într-o soluție agitată de 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1"-{2""-hidroxietil}indol-5""-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă (500 mg, 0,526 mmol, 1 eq) în clorură de metilen (5 ml) sub azot, s-a adăugat acid N-Cbz-aspartic-β-benzil ester (225 mg, 0,63 mmol, 1,2 eq), dimetilaminopiridină (64 mg, 0,526 mmol, 1 eq) și EDC (120 mg, 0,631 mmol, 1,2 eq). Reacția a fost agitată timp de 2 h. Analiza TLC a indicat o reacție completă. Amestecul a fost diluat cu acetat de etil spălat cu HCl apos 1N, bicarbonat apos de sodiu saturat și saramură. Stratul organic a fost uscat pe sulfat de magneziu uscat și concentrat în vid. Produsul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană (70:30 hexani/acetonă) pentru a se obține 687 mg de 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{(2""-{3""-benziloxicarbonil-2""-benziloxicarbonilaminopropioniloxi)etil}indol-5""-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă.

Exemplul 58 17-Etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{(2""-{aspartil-oxi)etil}indol-5""-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraona se obține prin procedeul descris mai jos.

5185

Într-o soluție de 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{(2""-{3""-benzoiloxicarbonil-2""-benzoiloxicarbonilamino-propioniloxi)etil}indol-5""-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă (125 mg, 0,093 mmol, 1 echiv.) în metanol (2 ml), s-a adăugat hidroxid de paladiu pe carbon (25 mg). Vasul a fost încărcat cu hidrogen și s-a amestecat 30 minute. Produsul de reacție a fost filtrat printr-o membrană 0,45 μm PTFE și concentrat în vid. Produsul a fost purificat prin cromatografie în coloană cu trecere rapidă (100:10:5:0,5/ CHCl₃:MeOH:acid formic:H₂O) pentru a obține 95 mg de 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{(2""-{aspartiloxi)etil}indol-5""-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-

5190

RO 114331 B1

23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraona. Masa (FAB) 1067 (M⁺).

5200 **Exemplul 59** 17-Etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-4"-{2'''-{1''''-imidazolilcarboniloxi)etil}indol-5'''-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă se obține prin procedeul descris mai jos.

5205 Într-o soluție agitată de 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-4"-{1'''-{2''''-hidroxi)etil}indol-5'''-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă (1,5 g, 1,58 mmol, 1 echiv.) în CH₂Cl₂ (15 ml) sub azot, s-a adăugat carbonil diimidazol (256 mg, 1,58 mmol, 1 echiv.). După 45 minute, amestecul de reacție a fost diluat cu acetat de etil spălat cu soluție apoasă 1 N de HCl și apoi cu saramură. Stratul organic a fost uscat pe MgSO₄

5210 anhidru, filtrat și concentrat în vid. Reziduul a fost folosit fără o altă purificare.

Exemplul 60 17-Etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-4"-{2'''-{1''''-piperazino-carboniloxi)etil}indol-5'''-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă se obține prin procedeul descris mai jos.

5215 Într-o soluție agitată de 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-4"-{2'''-{1''''-imidazolilcarboniloxi)etil}indol-5'''-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă (100 mg, 0,096 mmol, 1 echiv.) în THF (1 ml) la temperatura camerei, sub azot, a fost adăugată piperazină (82 mg, 0,956 mmol, 10 echiv.). Amestecul a fost agitat

5220 timp de 2 h la temperatura camerei, păstrat peste noapte în congelator și apoi amestecat încă 6 h la temperatura camerei. Produsul de reacție a fost diluat cu acetat de etil, spălat cu HCl 1N, cu NaHCO₃ și apoi saturat cu saramură. Produsul a fost purificat prin cromatografie pe coloana cu trecere rapidă pe silicagel (5% metanol/CH₂Cl₂ și apoi 5% metanol/CH₂Cl₂ plus 1% NH₄OH), pentru a obține 74 mg. Masa (FAB) 1064

5225 (M⁺ + 1).

Exemplul 61 17-Etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-4"-{1'''-{2''''-{2'''''-hidroxi)etilaminocarboniloxi)etil}indol-5'''-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă se prepară prin procedeul de mai jos.

5230 Într-o soluție, sub agitare, de 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-4"-{1'''-{2''''-{1''''-imidazolilcarboniloxi)etil}indol-5'''-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă (100 mg, 0,096 mmol, 1 echiv.) în THF (1 ml) la temperatura camerei, sub azot, a fost adăugată etanilamină (29 μl, 0,478 mmol, 5 echiv.). Produsul de reacție

5235 a fost amestecat 30 min la temperatura camerei. Produsul de reacție a fost diluat cu acetat de etil, spălat cu HCl 1N, NaHCO₃ saturat și saramură. Produsul a fost purificat prin cromatografiere pe coloană rapidă pe silicagel (45/65 acetonă/hexan) pentru a obține 50 mg de 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-4"-{1'''-{2''''-{2'''''-hidroxi)etilaminocarboniloxi)etil}indol-5'''-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-aza-triciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă.

5240 Masa (FAB) 1061 (M⁺ + 1).

Exemplul 62 17-Etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-4"-{1'''-{2''''-izopropilamino carboniloxi)etil}indol-5'''-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-

11,28-dioxa-4-aza-triciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă se prepară prin procedeul de mai jos.

5245

Într-o soluție, sub agitare, de 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-4'-{1''-{2'''-{1''''-imidazolilcarboniloxi)etil]indol-5'''-il}oxi-3''-metoxiciclohexil}-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-aza-triciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă (116 mg, 0,111 mmol, 1 echiv) în THF (1 ml), la temperatura camerei sub azot, s-a adăugat izopropilamină (48 μl, 0,55 mmol, 5 echiv). Produsul de reacție a fost amestecat peste noapte. Produsul a fost diluat cu acetat de etil, spălat cu HCl 1N și saramură. El a fost purificat prin cromatografie de coloană cu trecere rapidă pe silicagel (2:3 acetonă/hexan) pentru a obține 50 mg 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-4'-{1''-{2'''-{1''''-imidazolilcarboniloxi)etil]indol-5'''-il}oxi-3''-metoxiciclohexil}-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-aza-triciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă. Masa (FAB) 1043 (M⁺ + Li).

5250

5255

Exemplul 63 17-Etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-4'-{1''-{2'''-{1''''-piridino carboniloxi)etil]indol-5'''-il}oxi-3''-metoxiciclohexil}-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-aza-triciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă se prepară prin procedeul de mai jos.

5260

Într-o soluție, sub agitare, de 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-4'-{1''-{2'''-{1''''-imidazolilcarboniloxi)etil]indol-5'''-il}oxi-3''-metoxiciclohexil}-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-aza-triciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă (150 mg, 0,143 mmol, 1 echiv) în THF (1 ml) la temperatura camerei, sub azot, s-a adăugat piperidină (42 μl, 0,717 mmol, 5 echiv.). Produsul de reacție a fost amestecat 1 oră, diluat cu acetat de etil, spălat cu HCl 1N și saramură. Produsul a fost purificat prin cromatografie de coloană cu trecere rapidă pe silicagel (4:1 hexan/acetonă) pentru a da 115 mg de 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-4'-{1''-{2'''-{1''''-piperidinocarboniloxi)etil]indol-5'''-il}oxi-3''-metoxiciclohexil}-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-aza-triciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă. Masa (FAB) 1062 (M⁺).

5265

5270

Exemplul 64 17-Etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-4'-{1''-{2'''-{1''''-morfinilocarboniloxi)etil]indol-5'''-il}oxi-3''-metoxiciclohexil}-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-aza-triciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă.

Într-o soluție sub agitare de 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-4'-{1''-{2'''-{1''''-imidazolilcarboniloxi)etil]indol-5'''-il}oxi-3''-metoxiciclohexil}-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-aza-triciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă (100 mg, 0,096 mmol, 1 echiv) în THF (1 ml) la temperatura camerei, sub azot, s-a adăugat morfină (42 μl, 0,478 mmol, 5 echiv). Produsul de reacție a fost amestecat 4 h, s-a diluat cu acetat de etil, s-a spălat cu HCl 1H, soluție apoasă de NaHCO₃ și saramură. Produsul a fost purificat prin TLC pregătitor pe silicagel (4% MeOH/CH₂Cl₂) pentru a obține 85 mg produs. Compusul a fost în continuare purificat prin TLC pregătitor pe silicagel (4% MeOH/CH₂Cl₂) pentru a da 67 mg de 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-4'-{1''-{2'''-{1''''-morfinilocarboniloxi)etil]indol-5'''-il}oxi-3''-metoxiciclohexil}-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-aza-triciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă. Masa (FAB) 1064 (M⁺).

5275

5280

5285

Exemplul 65 17-Etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-4'-{1''-{2'''-{1''''-difenilaminocarboniloxi)etil]indol-5'''-il}oxi-3''-metoxiciclohexil}-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-aza-triciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă.

RO 114331 B1

5290 Într-o soluție, sub agitare, de 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1"-{2"-hidroxietil}indol-5"-il}oxi-3"-metoxi-ciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-aza-triciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă (100 mg, 0,105 mmol, 1 echiv.) în CH₂Cl₂ (1 ml) sub azot, s-a adăugat clorură de difenilcarbamil (29 mg, 0,13 mmol, 1,2 echiv), trietilamină (22 μl, 0,16 mmol, 1,5 echiv) și dimetilamonopiridină (3 mg, 0,021 mmol, 0,2 echiv). Amestecul a fost agitat peste noapte. S-a adăugat mai multă clorură de difenilcarbamil (15 mg) și trietilamină (11 μl). După 3 h, amestecul de reacție a fost diluat cu acetat de etil, spălat cu soluție apoasă de HCl 1N, apă și apoi saramură. Stratul organic a fost uscat peste MgSO₄ anhidru, filtrat și concentrat în vid. Produsul a fost purificat prin TLC pregătitor (3% MeOH/CH₂Cl₂) pentru a obține 50 mg de 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1"-{2"-{difenilaminocarbo-
5300 niloxi}etil}indol-5"-il}oxi-3"-metoxi-ciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-aza-triciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă. Masa (FAB) 1064 (M⁺).

Exemplul 66 17-Etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1"-{2"-{difenil-aminocarbo-
5305 niloxi}etil}indol-5"-il}oxi-3"-metoxi-ciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-aza-triciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă se prepară prin procedeul de mai jos.

Într-o soluție, sub agitare, de 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1"-{2"-hidroxietil}indol-5"-il}oxi-3"-metoxi-ciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-
5310 dioxa-4-aza-triciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă (100 mg, 0,105 mmol, 1 echiv) în CH₂Cl₂ (1 ml), în atmosferă de azot, s-a adăugat clorură de dietilcarbamil (16 μl, 0,131 mmol, 1,2 echiv), trietilamină (22 μl, 1,5 echiv) și dimetilaminopiridină (13 mg, 1,0 echiv). Amestecul a fost agitat peste noapte. Amestecul a fost încălzit și menținut la reflux 4 zile, a fost apoi răcit, diluat cu acetat de etil, spălat cu soluție
5315 apoasă de HCl 1N și apoi cu saramură. Stratul organic a fost uscat peste MgSO₄ anhidru, filtrat și concentrat în vid. Produsul a fost purificat prin TLC pregătitor (3% MeOH/CH₂Cl₂) pentru a obține 16 mg de 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1"-{2"-{difenilamino-carboniloxi}etil}indol-5"-il}oxi-3"-metoxi-ciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă.
5320 Masa (FAB) 1057 (M⁺ + Li).

Exemplul 67 17-Etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1"-{2"-metansulfonioxietil}indol-5"-il}oxi-3"-metoxi-ciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-aza-triciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă.

Într-o soluție, sub agitare, de 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1"-{2"-hidroxietil}indol-5"-il}oxi-3"-metoxi-ciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-
5325 dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă (500 mg, 0,526 mmol, 1 echiv) în CH₂Cl₂ (20 ml) în atmosferă de azot la 0°C, s-a adăugat trietilamină (147 μl, 1,053 mmol, 2 echiv.), urmată de clorură de sulfonil (54 μl, 0,579 mmol, 1,1 echiv). Amestecul a fost agitat 10 min și baia de răcire a fost îndepărtată. Amestecul
5330 a fost agitat la temperatura camerei 3 h, apoi a fost menținut în congelator peste noapte. Solventul a fost îndepărtat în vid. Produsul a fost folosit fără purificare ulterioară.

Exemplul 68 17-Etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1"-{2"-azidoetil}indol-5"-il}oxi-3"-metoxi-ciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-aza-triciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă se prepară prin procedeul de
5335 mai jos.

RO 114331 B1

Într-o soluție, sub agitare, de 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1"- (2""metansulfoniloxietil) indol-5""-il)oxi-3"-metoxi-ciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă (0,526 mmol, 1 echiv) în DMF (10 ml) sub azot, s-a adăugat azidă de sodiu (171 mg, 2,63 mmol, 5 echiv). Amestecul a fost încălzit la 60°C 2 h. Solventul a fost îndepărtat în vid. Reziduul a fost diluat cu acetat de etil și spălat cu saramură. Stratul apos a fost extras de 3 ori cu acetat de etil. Extractele organice au fost uscate peste Mg SO₄ anhidru, filtrat și concentrat în vid. Produsul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu trecere rapidă pe silicagel (2/1 hexan/acetona), obținându-se 310 mg de 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1"-{2""-azidoetil)indol-5""-il)oxi-3"-metoxi-ciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă. Masa (FAB) 975 (M⁺). 5340 5345

Exemplul 69 17-Etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1"-{2""-aminoetil)indol-5""-il)oxi-3"-metoxi-ciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă se obține prin procedeul de mai jos. 5350

Într-o soluție, sub agitare, de 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1"-{2""-azidoetil)indol-5""-il)oxi-3"-metoxi-ciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă (260 mg, 0,27 mmol, 1 echiv) în THF (6 ml) s-a adăugat apă (7 picături) urmate de trifenilfosfină (87 mg, 0,33 mmol, 1,25 echiv). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei 16 h. Solventul a fost îndepărtat în vid. Produsul a fost purificat prin cromatografie de coloană rapidă pe silicagel (10% MeOH/CH₂Cl₂), obținându-se 227 mg de 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1"-{2""-aminoetil)indol-5""-il)oxi-3"-metoxi-ciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă. Masa (FAB) 956 (M⁺ + Li). 5355 5360

Exemplul 70 17-Etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1"-t-butildimetil-sililoxietoxietilindol-5""-il)oxi-3"-metoxi-ciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-aza-triciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă (360 mg, 0,31 mmol) în CH₂Cl₂ (3 ml) la temperatura de reflux, s-a adăugat acid peracetic (0,05 ml, 32% în acid acetic), urmat în 10 min de 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{3",4"-dihidroxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă (200 mg, 0,25 mmol) și Cu(OAc)₂ (20 mg). Amestecul de reacție a fost agitat 18 h. Reacția a fost apoi oprită cu NaHCO₃ saturat și extrasă cu CH₂Cl₂. Extractele organice au fost combinate, uscate cu Na₂SO₄, filtrate și concentrate în vid. Produsul a fost izolat și purificat prin TLC pregătitor (3:1, hexan/acetona) pentru a obține 120 mg din compusul din titlu sub forma unui ulei de culoare închisă. 5365 5370

Exemplul 71 17-Etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1"-hidroxietoxietilindol-5""-il)oxi-3"-metoxi-ciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă se prepară prin procedeul de mai jos. 5375

Într-o soluție de 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1"-t-butildimetil-sililoxietoxietilindol-5""-il)oxi-3"-metoxi-ciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă (120 mg) în CH₂Cl₂ (3 ml) la temperatura de reflux, s-a adăugat o soluție de acid p-toluen sulfonic (20 mg) 5380

RO 114331 B1

în CH₃OH (3 ml). Amestecul de reacție a fost amestecat 3 h, oprit cu NaHCO₃ saturat, apoi extras cu CH₂Cl₂. Extractele au fost combinate, uscate peste Na₂SO₄, filtrate și concentrate în vid. Produsul a fost purificat prin TLC pregătitor pe silicagel (2/1 hexan/acetona) pentru a da 51 mg din produsul din titlu. Parțial ¹H RMN (CDCl₃, 200 Hz) δ: 7,19 (d, J=9 Hz, 1H); 7,17 (d, J=2 Hz, 1H); 7,08 (d, J=3,5 Hz, 1H); 6,89 (dd, J=2 Hz și J= 9 Hz, 1H); 6,34 (d, J=3,5 Hz, 1H); 4,22 (t, J=5 Hz, 2H); 3,73 (t, J=5 Hz, 2H); 3,57 (t, J=5 Hz, 2H); 3,39 (t, J=5 Hz, 2H).

Exemplul 72. 17-Etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(3"-metoxi-4"-(1"-(1""-oxoprop-3""-il)indol-5""-il)oxi-ciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă se obține prin procedeul de mai jos.

Într-o soluție de 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-(1"-(3""-hidroxipropil)indol-5""-il)oxi-3"-metoxi-ciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă (700 mg, 0,726 mmol) în CH₂Cl₂ (25 ml) a fost adăugat DMSO (2 ml) și diizopropiletilamină (3,7 ml) urmată de trioxid de sulf piridină (650 mg, 4,1 mmol). Amestecul a fost agitat 20 min, apoi a fost turnat într-o soluție apoasă saturată de NaHCO₃. Produsul a fost extras în CH₂Cl₂, uscat apoi în Na₂SO₄, filtrat și concentrat în vid. Produsul a fost purificat prin cromatografie de coloană (silicagel, 4:1 hexan/acetona) pentru a da 457 mg din compusul din titlu. Parțial ¹H RMN (CDCl₃, 200 Hz) δ: 9,77(s, 1H); 7,19 (d, J=2 Hz, 1H); 7,15 (d, J=2 Hz, 1H); 7,04 (d, J=3,5 Hz, 1H); 6,89 (dd, J=2 Hz și J= 9 Hz, 1H); 6,33 (d, J=3,5 Hz, 1H); 4,39 (t, J=5 Hz, 2H); 2,94 (t, J=5 Hz, 2H).

Exemplul 73 17-Etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(3"-metoxi-4"-(1"-(1""-carboxiet-2""-il)indol-5""-il)oxi-ciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă se obține prin procedeul de mai jos.

Într-o soluție agitată de 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(3"-metoxi-4"-(1"-(1""-oxoprop-3""-il)indol-5""-il)oxi-ciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă (100mg), 5-bromoindol (300 mg) și 2-metil-2-butenă (0,80 ml) în t-butanol (4 ml), s-a adăugat o soluție de clorid de sodiu (15 mg) și fosfat de sodiu dihidrogenat (15 mg) în apă (0,15 ml). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 0,5 h și apoi concentrat în vid. Reziduul a fost împărțit între 10 ml apă conținând 2 picături de HCl 2N și dietil eter. Extractul organic a fost uscat cu Na₂SO₄, filtrat și concentrat în vid. Produsul a fost purificat prin TLC pregătitor de 2 ori, întâi cu 2:1 hexan/acetona apoi cu 7% CH₃OH în CH₂Cl₂ și în final prin cromatografie de coloană rapidă pe coloană C₁₈ cu 60% CH₃CN în apă pentru a obține 11 mg din compusul din titlu. Masa (FAB) 1001 (M+Na).

Utilizând metodele generale descrise în exemplele 1-73, se obțin următorii compuși cu formula I (în care R⁴ este hidrogen, R⁵ este metil, etil, propil sau alil; R¹⁰ este hidrogen și n este 2) din materiile prime și reactanții substituiți corespunzător.

RO 114331 B1

5425

EXEMPLUL Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁵
--------------	----------------	----------------	----------------	----------------

5430

74 CC1=C(C2=CC=CC=C2N1C)CCOC H OH CC

5435

75 CC1=C(C2=CC=CC=C2N1C)CCO C OH CC

5440

5445

76 CC1=C(C2=CC=CC=C2N1C)CCO C OH CC

5450

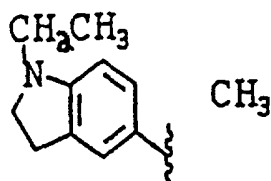
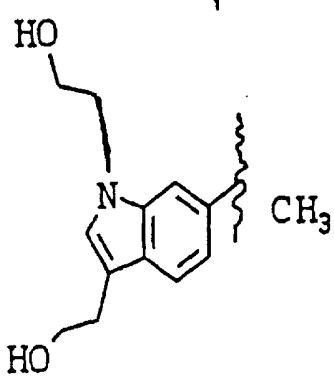
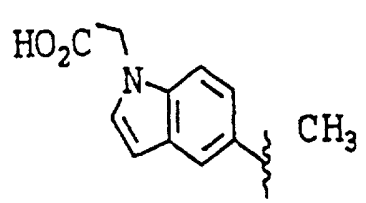
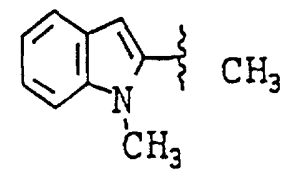
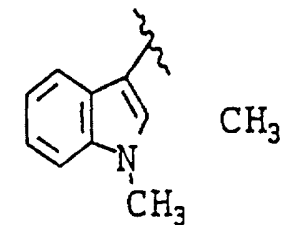
5455

77 CC1=C(C2=CC=CC=C2N1C)CC=C C OH CC

5460

5465

RO 114331 B1

EXEMPLUL Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁵
5470				
5475	78		OH	CH ₃ CH ₂
5480	79		OH	CH ₃ CH ₂
5485				
5490	80		OH	CH ₃ CH ₂
5495	81		OH	CH ₃ CH ₂
5500	82		OH	CH ₃ CH ₂
5505				

Test de proliferare a celulelor T

1. Prepararea probei. Compușii de testat au fost dizolvați în etanol absolut la 1 mg/ml.

2. Test. Spline de la șoareci C57Bl/6 au fost prelevate în condiții sterile și dissociate ușor în mediu de cultură RPMI 1640 rece-gheață (GIBCO, Grand Island, N.Y), suplimentate cu ser fetal de vițel inactivat la căldură 10% (GIBCO). Celulele au fost peletizate prin centrifugare la 1500 rpm timp de 8 h. Celulele roșii contaminante au fost îndepărtate

RO 114331 B1

prin tratarea peletei cu tampon de lizare clorură de amoniu (GIBCO) timp de 2 min la 4°C. S-a adăugat mediu rece și celulele au fost din nou centrifugate la 1500 rpm timp de 8 minute. Au fost izolate limfocitele T prin separarea din suspensia de celule pe coloane de nylon lână, după cum urmează: coloanele de lână de nylon au fost preparate prin ambalarea a aproximativ 4 g de lână de nylon spălată și uscată în seringi de plastic de 20 ml. Coloanele au fost sterilizate în autoclavă la 25°F timp de 30 minute. Coloanele de lână de nylon au fost umezite cu mediu de cultură cald (37°C) și șterse cu același mediu. Celulele de splină spălate resuspendate în mediu cald au fost aplicate încet pe lână de nylon. Coloanele au fost apoi incubate într-o poziție verticală la 37°C timp de 1 oră. Limfocitele T neaderente au fost eluate din coloană cu mediu cald de cultură și suspensiile de celule au fost toarse ca mai sus (răsucite).

Limfocitele T purificate au fost resuspendate la $2,5 \times 10^5$ celule/ml în mediu complet de cultură compus din mediu RPMI 1640 cu 10% ser fetal de vițel inactivat la căldură, 100 mM glutamină, 1 mM piruvat de sodiu, 2×10^{-5} M 2-mercaptoetanol și 50 μ l/ml gentamicină. S-a adăugat ionomicină la 250 ng/ml și PMA la 10 ng/ml. Suspensia celulară a fost distribuită imediat în 96 vase de microcultură cu fundul foarte plat (Costar) la 200 μ l/vas. Diluțiile variate ale compusului de testat au fost apoi adăugate în vase triplicate la 20 μ l/vas. Compusul 17-alil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-hidroxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.0^{4,9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă a fost folosit ca standard. Vasele de cultură au fost apoi incubate la 37°C într-o atmosferă umidificată de 5% CO₂-95% aer timp de 44 h. Proliferarea limfocitelor T a fost stabilită prin măsurarea incorporării de timidină tritiată. După 44 h de cultură celulele au fost marcate prin pulsații cu 2 μ C/sursă de timidină tritiată (NEN, Cambridge, MA). După încă 4 h de incubare, culturile au fost recoltate pe filtre de fibră de sticlă folosind un dispozitiv multiplu de recoltare a probelor. Radioactivitatea discurilor de filtrare chspunzând surselor individuale a fost măsurată prin metode standard de numărare folosind scintilația lichidă (Betacounter). S-a făcut calculul principal per minut al surselor reproduse și s-au calculat și rezultatele exprimate în concentrația compusului necesară pentru a inhiba consumul de timidină tritiată al celulelor T la 50%.

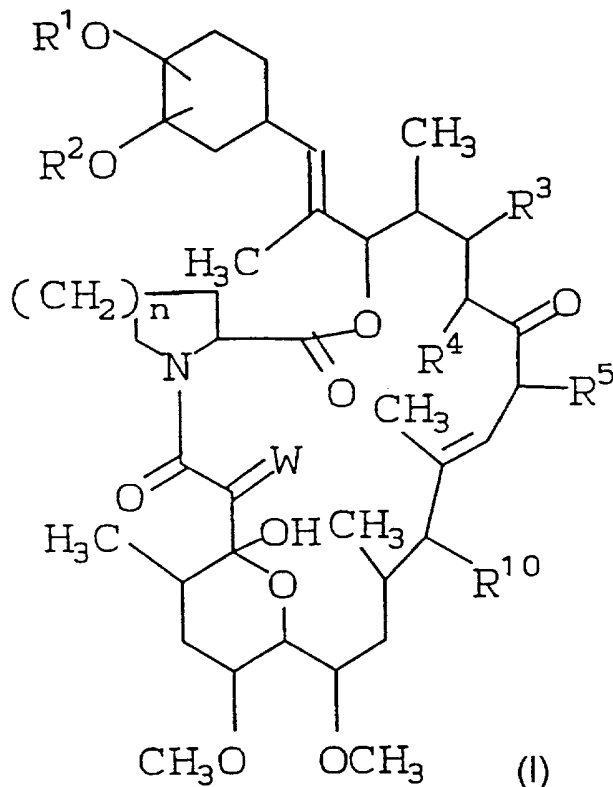
O selecție de compuși au fost testați conform procedurii anterioare. Compuși obținuți în exemplele următoare au avut activitate în inhibarea proliferării celulelor T în testul menționat mai sus: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 23, 26, 28, 31, 32, 33, 34, 35, 37, 39, 42, 44, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 57, 58, 60,, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 69, 71, 72 și 73.

Rezultatele acestui test sunt reprezentative pentru activitatea imunosupresivă intrinsecă a compuşilor prezentei invenții.

Pentru determinarea activității antagoniste, procedura anterioară este modificată prin aceea că diluții de compuși sunt cultivați cu 17-alil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-hidroxi-3"-metoxi-ciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.0^{4,9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă (ca standard) la o concentrație de 1,2 nM, concentrație care inhibă proliferarea celulelor T cu 100%. Este măsurată concentrația compusului necesar pentru a anula inhibiția obținută de standardul singur cu 50% și este determinată valoarea ED₅₀.

Revendicări

1. Derivați de O-heteroaril, O-alchilheteroaril, O-alchenilheteroaril și O-alchinilheteroarilmacrolide, **caracterizați prin aceea că** prezintă structura chimică corespunzătoare formulei generale I :



sau o sare a acestora, acceptabilă din punct de vedere farmaceutic, în care :

R¹ este ales dintre:

(1) heteroaril; (2) heteroaril substituit, în care substituenții sunt X, Y și Z; (3) heteroaril-C₁-C₁₀alchil; (4) heteroaril-C₁-C₁₀alchil substituit, în grupa heteroaril este substituită cu X, Y și Z iar partea alchil poate fi substituită cu unul sau mai mulți substituenți aleși dintre:

(a) hidroxil; (b) oxo; (c) C₁₋₆alcoxi; (d) aril-C₁₋₃alcoxi; (e) aril substituit -C₁₋₃alcoxi, în care substituenții arilului sunt X, Y și Z; (f) ariloxi nesubstituit sau substituit, în care substituenții arilului sunt X, Y și Z; (g) -OCO-C₁₋₆alchil; (h) -NR⁶R⁷, în care R⁶ și R⁷ sunt aleși în mod independent dintre:

(i) hidrogen; (ii) C₁₋₁₀alchil nesubstituit sau substituit cu unu sau mai mulți substituenți aleși dintre:

(a') aril, nesubstituit sau substituit cu X, Y și Z; (b') heteroaril, nesubstituit sau substituit cu X, Y și Z; (c') -OH; (d') C₁₋₆alcoxi; (e') -CO₂H; (f') -CO₂-C₁₋₆alchil; (g') C₃₋₇cicloalchil; și (h') -OR¹¹; (iii) C₃₋₁₀alchenil, nesubstituit sau substituit cu unu sau mai mulți substituenți aleși dintre:

(a'') aril, nesubstituit sau substituit cu X, Y și Z, (b'') heteroaril care este nesubstituit sau substituit cu X, Y și Z, (c'') -OH, (d'') C₁₋₆alcoxi, (e'') -CO₂H, (f'') -CO₂-C₁₋₆alchil, (g'') -C₃₋₇cicloalchil și (h'') OR¹¹; (iv) sau în care R⁶ și R⁷ împreună cu atomul de azot de care sunt legați formează un heterociclu de 3-7 atomi nesubstituit sau substituit, care mai include unu sau doi heteroatomi aleși din grupul constituit din O, S(O)_p, NR¹⁴, unde R¹⁴

RO 114331 B1

5650 (a) hidroxi, (b) oxo, (c) C_{1-6} alcoxi, (d) fenil- C_{1-3} alcoxi, (e) fenil substituit- C_{1-3} alcoxi, în care substituenții fenilului sunt X, Y și Z, (f) $-OCO-C_{1-6}$ alchil, (g) $-NR^6R^7$ în care R^6 și R^7 sunt definiți anterior, (h) $-NR^6CO-C_{1-6}$ alchil, în care R^6 este definit anterior, (i) $-COOR^6$, în care R^6 este definit anterior, (j) $-CHO$, (k) fenil, (l) fenil substituit, în care substituenții fenilului sunt X, Y și Z, (m) 1- sau 2-naftil, (n) 1- sau 2-naftil substituit, în care substituenții sunt X, Y și Z, (o) bifenil, (p) bifenil substituit, în care substituenții sunt X, Y și Z, (q) $-OR^{11}$ și (r) $-S(O)_p-C_{1-6}$ alchil;

(13) C_{3-10} alchil; (14) C_{3-10} alchil, în care unu sau mai mulți substituenți sunt aleși dintre:

5660 (a) hidroxi, (b) oxo, (c) C_{1-6} alcoxi, (d) fenil- C_{1-3} alcoxi, (e) fenil substituit- C_{1-3} alcoxi, în care substituenții fenilului sunt X, Y și Z, (f) $-OCO-C_{1-6}$ alchil, (g) $-NR^6R^7$, în care R^6 și R^7 sunt definiți mai jos, (h) $-NR^6CO-C_{1-6}$ alchil, în care R^6 este definit anterior, (i) $-COOR^6$, în care R^6 este definit anterior, (j) $-CHO$, (k) fenil, (l) fenil substituit, în care substituenții fenilului sunt X, Y și Z, (m) 1- sau 2-naftil, (n) 1- sau 2-naftil substituit, în care substituenții sunt X, Y și Z, (o) bifenil, (p) bifenil substituit, în care substituenții sunt X, Y și Z, (q) $-OR^{11}$; și

(15) $-R^{11}$;

R^3 este hidrogen, hidroxi, $-OR^{11}$ sau C_{1-6} alcoxi;

R^4 este hidrogen, sau R^3 și R^4 formează împreună o dublă legătură;

R^5 este metil, etil, propil sau alil;

5670 R^{10} este hidrogen, hidroxi, $-OR^{11}$ și fluor;

R^{11} este ales dintre:

(a) $-PO(OH)OM^+$, în care M^+ este un contraion anorganic sau organic încărcat pozitiv, (b) $-SO_3M^+$, (c) $-CO(CH_2)_qCO_2M^+$, în care q este 1-3, și (d) $-CO-C_{1-6}$ alchil NR^6R^7 , în care R^6 și R^7 sunt definiți anterior iar alchilul este nesubstituit sau substituit cu unul sau mai mulți substituenți aleși dintre:

(i) hidroxi, (ii) C_{1-6} alcoxi, (iii) $-NR^{16}R^{17}$, în care R^{16} și R^{17} sunt independent aleși dintre:

(a') hidrogen, și (b') C_{1-6} alchil;

5680 (iv) $-COOR^6$, în care R^6 este definit anterior, (v) fenil, (vi) fenil substituit, în care substituenții fenilului sunt X, Y și Z, (vii) heteroaril, (viii) $-SH$, și (ix) $-S-C_{1-6}$ alchil; W este O sau H, OH); X, Y și Z sunt independent aleși dintre:

(a) hidrogen, (b) C_{1-10} alchil, nesubstituit sau substituit cu unu sau mai mulți substituenți aleși dintre:

5685 (i) aril, (ii) aril substituit, în care substituenții sunt X', Y' și Z', (iii) heteroaril, (iv) heteroaril substituit, în care substituenții sunt X', Y' și Z', (v) ariloxi nesubstituit sau substituit, în care substituenții arilului sunt X', Y' și Z', (vi) $-OR^6$, (vii) $-OR^{11}$, (viii) $-OCOR^6$, (ix) $-OCO_2R^6$, (x) $-NR^6R^7$, (xi) $-CHO$, (xii) $-NR^6CO-C_{1-6}$ alchil R^7 , (xiii) $-NR^6CO_2C_{1-6}$ alchil R^7 , (xiv) $-NR^6CONR^6R^7$, (xv) $-OCONR^6R^7$, (xvi) $-CONR^6R^7$,

5690 (c) C_{1-10} alchil, în care unu sau mai mulți atomi de carbon alchilici sunt înlocuiți cu $-NR^6$ -, $-O$ -, $-S(O)_p$ -, $-CO_2$ -, $-O_2C$ -, $-CONR^6$ -, $-NR^6CO$ -, $-NR^6CONR^6$ -, $-CO$ -, $-CH(OH)$ -, alchenil, sau alchilil, iar alchilul poate fi nesubstituit sau substituit cu unul sau mai mulți substituenți aleși dintre:

5695 (i) aril, (ii) aril substituit în care substituenții sunt X', Y' și Z', (iii) heteroaril, (iv) heteroaril substituit, în care substituenții sunt X', Y' și Z', (v) ariloxi nesubstituit sau substituit, în care substituenții arilici sunt X', Y' și Z', (vi) $-OR^6$, (vii) $-OR^{11}$, (viii) $-OCOR^6$,

RO 114331 B1

este hidrogen sau C_{1-6} alchil, nesubstituit sau substituit cu fenil, iar p este 0, 1 sau 2;

(i) $-NR^6CO-C_{1-6}alchil-R^7$; în care R^6 și R^7 sunt definiți anterior, (j) $-NR^6CO_2-C_{1-6}alchil-R^7$, 5605
(k) $-NR^6CONR^6R^7$, (l) $-CONR^6R^7$, (m) $-COOR^6$, (n) $-CHO$, (o) aril, (p) aril substituit în care substituenții sunt X, Y și Z, (q) $-OR^{11}$, și (r) $-S(O)_p-C_{1-6}alchil$;

(5) heteroaril- $C_{1-10}alchil$, în care unu sau mai mulți atomi de carbon alchilici sunt înlocuiți de o grupă aleasă dintre $-NR^6$, $-O-$, $-S(O)_p-$, $-CO_2-$, $-O_2C-$, $-CONR^6$, NR^6CO- , NR^6CONR^6- ;

(6) heteroaril- $C_{1-10}alchil$ substituit, în care unu sau mai mulți atomi de carbon alchilici 5610
pot fi înlocuiți de o grupă aleasă dintre: $-NR^6-$, $-O-$, $-S(O)_p-$, $-CO_2-$, $-O_2C-$, $-CONR^6-$, NR^6CO- și $-NR^6CONR^6-$, grupa heteroaril este substituită cu X, Y și Z, iar grupa alchil poate fi substituită cu unul sau mai mulți substituenți aleși dintre:

(a) hidroxi, (b) oxo, (c) $C_{1-6}alcoxi$, (d) aril- $C_{1-3}alcoxi$, (e) aril substituit- $C_{1-3}alcoxi$, în 5615
care substituenții arilului sunt X, Y și Z, (f) ariloxi nesubstituit sau substituit, în care substituenții arilului sunt X, Y și Z, (g) $-OCO-C_{1-6}alchil$, (h) $-NR^6R^7$, în care R^6 și R^7 sunt definiți anterior, (i) $-NR^6CO-C_{1-6}alchil-R^7$, (j) $-NR^6CO-C_{1-6}alchil-R^7$, (k) $-NR^6CONR^6R^7$, (l) $-CONR^6R^7$, (m) $-COOR^6$, (n) $-CHO$, (o) aril, (p) aril substituit, în care substituenții sunt X, Y și Z, (q) $-OR^{11}$, și (r) $-S(O)_p-C_{1-6}alchil$;

(7) heteroaril- $C_{3-10}alchenil$, conținând de la una până la patru duble legături; 5620

(8) heteroaril- $C_{3-10}alchenil$, în care grupa alchenil conține de la una până la patru duble legături și în care unu sau mai mulți atomi de carbon alchilici sunt înlocuiți printr-o grupă aleasă dintre: $-NR^6-$, $-O-$, $-S(O)_p-$, $-CO_2-$, $-O_2C-$, $-CONR^6-$, NR^6CO- , și $-NR^6CONR^6-$;

(9) heteroaril- $C_{3-10}alchenil$ substituit, în care grupa alchenil conține de la una până la patru duble legături și în care unu sau mai mulți atomi de carbon alchilici pot fi înlocuiți 5625
cu o grupă aleasă dintre: $-NR^6-$, $-O-$, $-S(O)_p-$, $-CO_2-$, $-O_2C-$, $-CONR^6-$, NR^6CO- , și $-NR^6CONR^6-$, grupa heteroaril este substituită cu X, Y și Z, iar grupa alchil poate fi substituită cu unul sau mai mulți substituenți aleși dintre:

(a) hidroxi, (b) oxo, (c) $C_{1-6}alcoxi$, (d) aril- $C_{1-3}alcoxi$, (e) aril substituit- $C_{1-3}alcoxi$, în 5630
care substituenții arilului sunt X, Y și Z, (f) ariloxi nesubstituit sau substituit, în care substituenții arilului sunt X, Y și Z, (g) $-OCO-C_{1-6}alchil$, (h) $-NR^6R^7$, în care R^6 și R^7 sunt definiți anterior, (i) $-NR^6CO-C_{1-6}alchil$, în care R^6 este definit anterior, (j) $-NR^6CO_2-C_{1-6}alchil$, (k) $-NR^6CONR^6R^7$, (l) $-CONR^6R^7$, (m) $-COOR^6$, (n) $-CHO$, (o) aril, (p) aril substituit, în care substituenții sunt X, Y și Z, (q) $-OR^{11}$, și $-S(O)_p-C_{1-6}alchil$;

R^2 este ales dintre: 5635

(1) definițiile lui R^1 ; (2) hidrogen; (3) fenil; (4) fenil substituit, în care substituenții sunt X, Y și Z; (5) 1- sau 2-naftil; (6) 1- sau 2-naftil substituit, în care substituenții sunt X, Y și Z; (7) bifenil; (8) bifenil substituit, în care substituenții sunt X, Y și Z; (9) $C_{1-10}alchil$; (10) $C_{1-10}alchil$ substituit, în care unu sau mai mulți substituenți sunt aleși dintre:

(a) hidroxi, (b) oxo, (c) $C_{1-6}alcoxi$, (d) aril- $C_{1-3}alcoxi$, (e) aril substituit- $C_{1-3}alcoxi$, în 5640
care substituenții arilului sunt X, Y și Z. (f) ariloxi nesubstituit, în care substituenții arilului sunt X, Y și Z, (g) $-OCO-C_{1-6}alchil$, (h) $-NR^6R^7$, în care R^6 și R^7 sunt definiți anterior, (i) $-NR^6CO-C_{1-6}alchil-R^7$, în care R^6 și R^7 sunt definiți anterior, (j) $-COOR^6$, în care R^6 este definit anterior, (k) $-CHO$, (l) fenil, (m) fenil substituit în care substituenții fenilului sunt X, Y și Z, (n) 1- sau 2-naftil, (o) 1- sau 2-naftil substituit, în care substituenții sunt X, 5645
Y și Z, (p) bifenil, (q) bifenil substituit în care substituenții sunt X, Y și Z, (r) $-OR^{11}$, și (s) $-S(O)_p-C_{1-6}alchil$;

(11) $C_{3-10}alchenil$; (12) $C_{3-10}alchenil$ substituit, în care unul sau mai mulți substituenți sunt aleși dintre:

RO 114331 B1

(ix) $-\text{OCO}_2\text{R}^6$, (x) $-\text{NR}^6\text{R}^7$, (xi) $-\text{CHO}$, (xii) $-\text{NR}^6\text{COC}_{1-6}\text{alchil}-\text{R}^7$, (xiii) $-\text{NR}^6\text{CO}_2\text{C}_{1-6}\text{alchil}-\text{R}^7$, (xiv) $-\text{NR}^6\text{CONR}^6\text{R}^7$, (xv) $-\text{OCONR}^6\text{R}^7$, (xvi) $-\text{CONR}^6\text{R}^7$,

(d) halogen, (e) $-\text{NR}^6\text{R}^7$, (f) $-\text{CN}$, (g) $-\text{CHO}$, (h) $-\text{CF}_3$,

(i) $-\text{SR}^8$, în care R^8 este hidrogen, $\text{C}_{1-6}\text{alchil}$, trifluormetil, sau fenil, (j) $-\text{SOR}^8$, (k) $-\text{SO}_2\text{R}^8$, (l) $-\text{CONR}^6\text{R}^7$, (m) $-\text{R}^9\text{O}(\text{CH}_2)_m-$, în care R^9 este hidrogen, $\text{C}_{1-6}\text{alchil}$, hidroxi- $\text{C}_{2-3}\text{alchil}$, $-\text{CF}_3$, 5700
fenil, R^{11} sau naftil iar m este 0, 1, 2 sau 3, (n) $-\text{CH}(\text{OR}^{12})(\text{OR}^{13})$, în care R^{12} și R^{13} sunt C_{1-3} alchil sau legați împreună formează o punte etil sau propil,



(o) $\text{R}^9\text{OC}(\text{CH}_2)_m-$ în care R^9 și m sunt definiți anterior; (p) $\text{R}^9\text{OC}(\text{CH}_2)_m$, în care R^9 și m 5705
sunt definiți anterior, și (q) $-\text{R}^{11}$;

sau oricare doi dintre X, Y și Z se pot lega între ei cu formarea unui ciclu saturat de 5, 6 sau 7 atomi în ciclu, acești atomi din ciclu cuprinzând 1 sau 2 atomi de oxigen, restul atomilor din ciclu fiind carbon;

X', Y' și Z' sunt aleși în mod independent dintre:

5710

(a) hidrogen, (b) $\text{C}_{1-7}\text{alchil}$, (c) $\text{C}_{2-6}\text{alchenil}$, (d) halogen, (e) $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^6\text{R}^7$, în care R^6 , R^7 și m sunt definiți anterior, (f) $-\text{CN}$, (g) $-\text{CHO}$, (h) $-\text{CF}_3$, (i) $-\text{SR}^8$, în care R^8 este hidrogen, $\text{C}_{1-6}\text{alchil}$, trifluormetil sau fenil, (j) $-\text{SOR}^8$, în care R^8 este definit anterior, (k) $-\text{SO}_2\text{R}^8$, în care R^8 este definit anterior, (l) $-\text{CONR}^6\text{R}^7$, în care R^6 și R^7 sunt definiți anterior, (m) $\text{R}^9\text{O}(\text{CH}_2)_m-$, în care R^9 și m sunt definiți anterior, (n) $-\text{CH}(\text{OR}^{12})(\text{OR}^{13})$, în 5715
care R^{12} și R^{13} sunt definiți anterior,



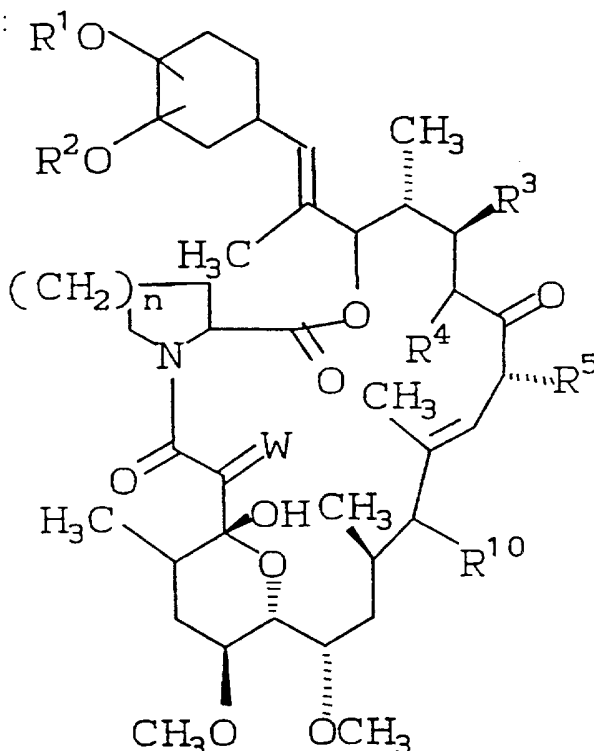
(o) $\text{R}^9\text{CO}(\text{CH}_2)_m$, în care R^9 și m sunt definiți anterior, (p) $\text{R}^9\text{OC}(\text{CH}_2)_m-$

5720

în care R^9 și m sunt definiți anterior, și (q) $-\text{R}^{11}$;

n este 1 sau 2.

2. Derivați conform revendicării 1, **caracterizați prin aceea că** au structura conform formulei generale III:



5725

5730

5735

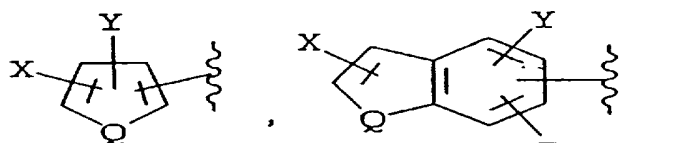
5740

RO 114331 B1

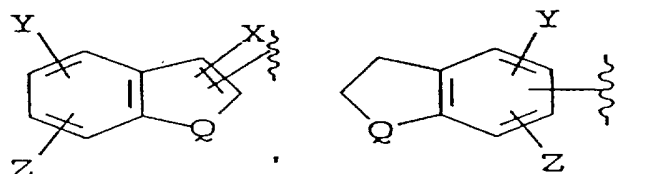
în care semnificațiile pentru R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{10} și W sunt cele menționate anterior.

3. Derivați conform revendicării 1, **caracterizați prin aceea că** heteroarilul este ales din grupa constând din :

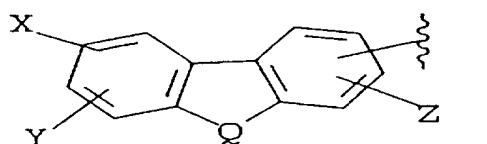
5745



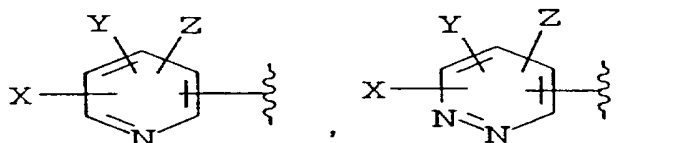
5750



5755



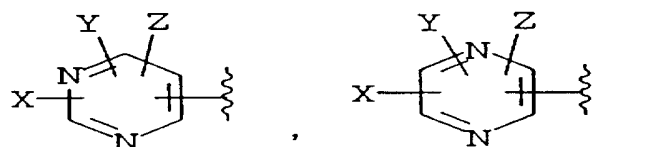
5760



(Piridina)

(Piridazina)

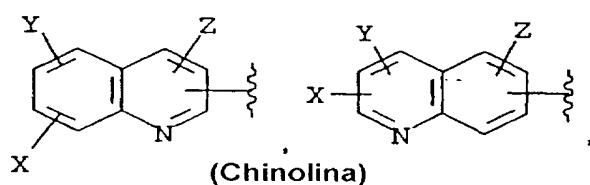
5765



(Pirimidina)

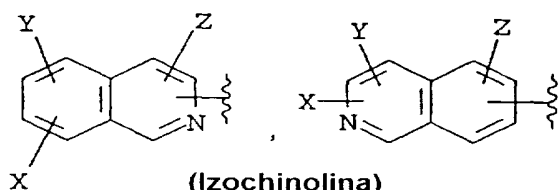
(Pirazina)

5770



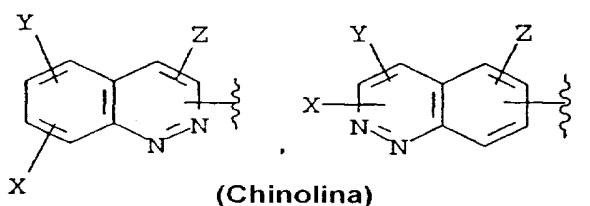
(Chinolina)

5775



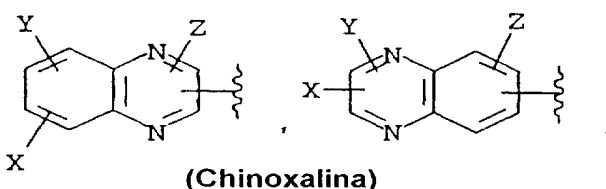
(Izochinolina)

5780



(Chinolina)

5785

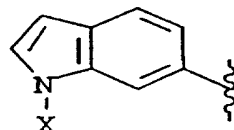
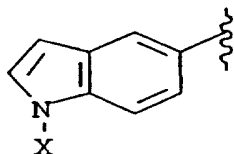


(Chinoxalina)

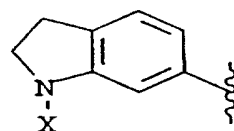
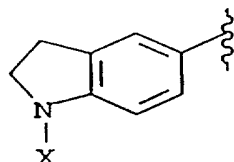
RO 114331 B1

4. Derivați conform revendicării 3, **caracterizați prin aceea că** heteroarilul este ales din grupul constituit din :

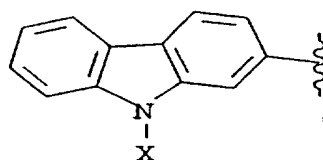
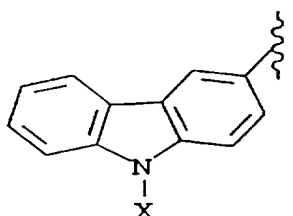
5790



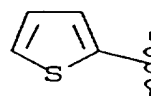
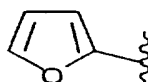
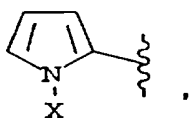
5795



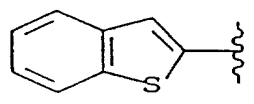
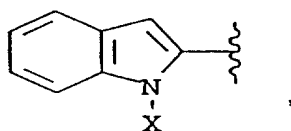
5800



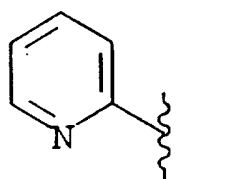
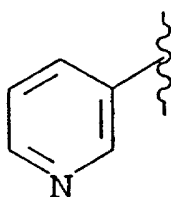
5805



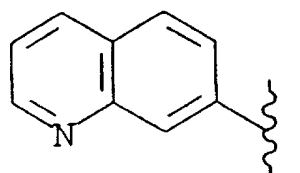
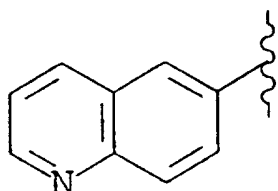
5810



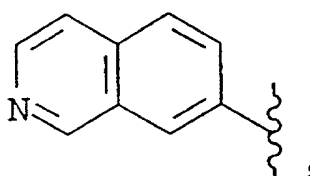
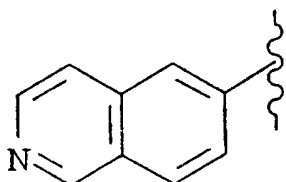
5815



5820



5825



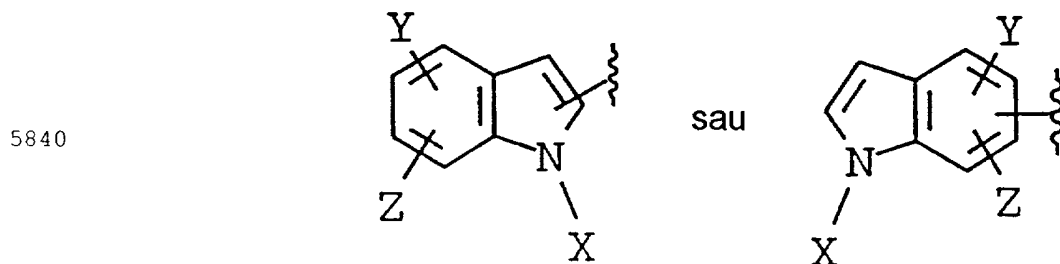
5830

și

RO 114331 B1

în care X este definit în revendicarea 1.

5835 5. Derivați, conform revendicării 1, **caracterizați prin aceea că** heteroarilul este reprezentat prin formula :



în care : R² este ales dintre :

5845 (1) hidrogen; (2) metil; (3) etil; (4) propil; (5) alil; (6) R¹¹ ; (7) - C₂₋₃alchil-OH; și (8)

-C₂₋₃alchil-OR¹¹; R³ este ales dintre : (1) hidrogen; (2) hidroxi ; (3) -OR¹¹ sau R³ și R⁴ formează împreună o dublă legătură; R¹⁰ este hidrogen, hidroxi, fluor sau -OR¹¹ ; W este O; iar n este 2.

5850 6. Derivați conform revendicării 1, **caracterizați prin aceea că** sunt aleși din grupul constituit din :

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4-{2-furanil}metoxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4,9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

5855 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4-{2-furanil}metoxi-3"-hidroxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4,9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

5860 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-hidroxi-3"-{2-furanil}metoxi-3"-ciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4,9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-{2-tiofen}metoxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4,9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

5865 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-{2-tiofen}metoxi-3"-hidroxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4,9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-{3-tiofen}metoxi-3"-hidroxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4,9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

5870 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-hidroxi-3"-{2-tiofen}metoxi-ciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4,9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

5875 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-hidroxi-3"-{3-tiofen}metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4,9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-{2-tiofen}oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4,9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

RO 114331 B1

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-(2-benzotienil)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă; 5880

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-(5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-(5-indolil)oxi-3"-hidroxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă; 5885

17-etil-1,14,20-trihidroxi-12-/2'-(4"-(5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă; 5890

17-etil-1,20-dihidroxi-12-/2'-(4"-(5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

17-etil-1-hidroxi-12-/2'-(4"-(5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă; 5895

17-alil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-(5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

17-alil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-(5-indolil)oxi-3"-hidroxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă; 5900

17-alil-1,14,20-trihidroxi-12-/2'-(4"-(5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă; 5905

17-alil-1,20-dihidroxi-12-/2'-(4"-(5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-(5-indolil)oxi-3"-etoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă; 5910

17-alil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-(5-indolil)oxi-3"-etoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

17-alil-1-hidroxi-12-/2'-(4"-(5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă; 5915

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-(5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă; 5920

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-metil-5-indolil)oxi-3"-hidroxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

RO 114331 B1

- 5925 17-etil-1,14,20-trihidroxi-12-/2'-{4"-{1-N-metil-5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;
- 17-etil-1,14,20-trihidroxi-12-/2'-{4"-{1-N-metil-5-indolil)oxi-3"-hidroxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;
- 5930 17-etil-1,20-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-N-metil-5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;
- 17-etil-1,20-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-N-metil-5-indolil)oxi-3"-hidroxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;
- 5935 17-alil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-N-metil-5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;
- 17-alil-1,14,20-trihidroxi-12-/2'-{4"-{1-N-metil-5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;
- 5940 17-alil-1,20-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-N-metil-5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;
- 5945 17-etil-1-hidroxi-12-/2'-{4"-{1-N-metil-5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;
- 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-N-metil-5-indolil)oxi-3"-etoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;
- 5950 17-alil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-N-metil-5-indolil)oxi-3"-etoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;
- 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-N-metil-5-indolil)oxi-3"-etoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;
- 5955 17-alil-1-hidroxi-12-/2'-{4"-{1-N-metil-5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;
- 5960 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-N-metil-5-indolil)oxi-3"-aliloxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;
- 17-etil-1-hidroxi-12-/2'-{4"-{1-N-metil-5-indolil)oxi-3"-aliloxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;
- 5965 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-N-metil-5-indolil)oxi-3"-n-propiloxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

RO 114331 B1

17-etil-1-hidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-metil-5-indolil)oxi-3"-n-propiloxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-metil-5-indolil)oxi-3"-i-propiloxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-etil-5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

17-etil-1,14,20-trihidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-etil-5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

5980

17-etil-1,20-dihidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-etil-5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-etil-5-indolil)oxi-3"-hidroxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

17-alil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-etil-5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

17-alil-1,14,20-trihidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-etil-5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

5990

17-alil-1,20-dihidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-etil-5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

5995

17-alil-1,4-dihidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-etil-5-indolil)oxi-3"-hidroxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

17-etil-1-hidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-etil-5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

17-alil-1-hidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-etil-5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

17-alil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-etil-5-indolil)oxi-3"-etoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

6005

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-propil-5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

6010

17-etil-1,14,20-trihidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-propil-5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

RO 114331 B1

- 6015 17-etil-1,20-dihidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-propil-5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.0^{4,9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;
- 6020 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-propil-5-indolil)oxi-3"-hidroxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.0^{4,9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;
- 6025 17-etil-1,20-dihidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-propil-5-indolil)oxi-3"-hidroxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.0^{4,9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;
- 6030 17-alil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-propil-5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.0^{4,9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;
- 6035 17-alil-1,14,20-trihidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-propil-5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.0^{4,9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;
- 6040 17-etil-1,20-dihidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-propil-5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.0^{4,9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;
- 6045 17-alil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-propil-5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.0^{4,9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;
- 6050 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-propil-5-indolil)oxi-3"-etoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.0^{4,9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;
- 6055 17-etil-1,14,20-trihidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-alil-5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.0^{4,9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;
- 17-etil-1,20-dihidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-alil-5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.0^{4,9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

RO 114331 B1

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-alil-5-indolil)oxi-3"-hidroxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-⁶⁰⁶⁰en-2,3,10,16-tetraonă;

17-etil-1,14,20-trihidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-alil-5-indolil)oxi-3"-hidroxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

17-etil-1,20-dihidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-alil-5-indolil)oxi-3"-hidroxiciclohexil)-1'-metilvinil/-⁶⁰⁶⁵23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

17-alil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-alil-5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

⁶⁰⁷⁰

17-alil-1,14,20-trihidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-alil-5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

17-alil-1,20-dihidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-alil-5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-⁶⁰⁷⁵en-2,3,10,16-tetraonă;

17-alil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-alil-5-indolil)oxi-3"-hidroxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

17-etil-1,-hidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-alil-5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-⁶⁰⁸⁰dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

17-alil-1-hidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-alil-5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

⁶⁰⁸⁵

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-alil-5-indolil)oxi-3"-etoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

17-alil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-alil-5-indolil)oxi-3"-etoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-⁶⁰⁹⁰en-2,3,10,16-tetraonă;

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-2-hidroxi-5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

17-etil-1,14,20-trihidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-2-hidroxi-5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-⁶⁰⁹⁵metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

17-etil-1,20-dihidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-2-hidroxi-5-indolil)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

⁶¹⁰⁰

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(4"-(1-N-2-hidroxi-5-indolil)oxi-3"-hidroxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

RO 114331 B1

- 6105 17-etil-1,14,20-trihidroxi-12-/2'-{4"-{1-N-2-hidroxi-5-indolil}oxi-3"-hidroxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;
- 6110 17-etil-1,20-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-N-2-hidroxi-5-indolil}oxi-3"-hidroxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;
- 6115 17-alil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-N-2-hidroxi-5-indolil}oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;
- 6120 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-N-2-hidroxi-5-indolil}oxi-3"-hidroxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;
- 6125 17-etil-1,20-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-N-2-hidroxi-5-indolil}oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;
- 6130 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-N-2-hidroxi-5-indolil}oxi-3"-hidroxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;
- 6135 17-etil-1,20-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-N-2-hidroxi-5-indolil}oxi-3"-hidroxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;
- 6140 17-alil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-N-2-hidroxi-5-indolil}oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;
- 6145 17-alil-1,20-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-N-2-hidroxi-5-indolil}oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;
- 17-etil-1,14,20-trihidroxi-12-/2'-{4"-{1-N-benzil-5-indolil}oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;
- 17-etil-1,20-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-N-benzil-5-indolil}oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;
- 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-N-benzil-5-indolil}oxi-3"-hidroxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;
- 17-etil-1,20-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-N-benzil-5-indolil}oxi-3"-hidroxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;
- 17-alil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-N-benzil-5-indolil}oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;
- 17-alil-1,20-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-N-benzil-5-indolil}oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;
- 17-etil-1-hidroxi-12-/2'-{4"-{1-N-benzil-5-indolil}oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

RO 114331 B1

17-alil-1-hidroxi-12-/2'-{4"-{1-N-benzil-5-indolil}oxi-3"-metoxiciclohexil}-1'-metilvinil/-
23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-
en-2,3,10,16-tetraonă; 6150

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-N-benzil-5-indolil}oxi-3"-etoxiciclohexil}-1'-metilvinil/-
23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-
en-2,3,10,16-tetraonă;

17-alil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-N-benzil-5-indolil}oxi-3"-etoxiciclohexil}-1'-metilvinil/- 6155
23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-
en-2,3,10,16-tetraonă;

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-N-ciclopropil-5-indolil}oxi-3"-metoxiciclohexil}-1'-
metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-
azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă; 6160

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-N-ciclopropil-5-indolil}oxi-3"-hidroxiciclohexil}-1'-
metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-
azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

17-alil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-N-ciclopropil-5-indolil}oxi-3"-metoxiciclohexil}-1'-
metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4- 6165
azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

17-alil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-N-ciclopropil-5-indolil}oxi-3"-hidroxiciclohexil}-1'-
metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-
azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-N-ciclopropil-5-indolil}oxi-3"-etoxiciclohexil}-1'- 6170
metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-
azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

17-alil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-N-ciclopropil-5-indolil}oxi-3"-etoxiciclohexil}-1'-
metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-
azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă; 6175

17-etil-1-hidroxi-12-/2'-{4"-{1-N-ciclopropil-5-indolil}oxi-3"-metoxiciclohexil}-1'-metilvinil/-
23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-
en-2,3,10,16-tetraonă;

17-alil-1-hidroxi-12-/2'-{4"-{1-N-ciclopropil-5-indolil}oxi-3"-metoxiciclohexil}-1'-metilvinil/-
23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-
en-2,3,10,16-tetraonă; 6180

17-etil-1-hidroxi-12-/2'-{4"-metoxi-N-triptofanil-carbonilmetoxi-3"-metoxiciclohexil}-1'-
metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-
azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

17-etil-1-hidroxi-12-/2'-{4"-3-indoliletilamino-carbonilmetoxi-3"-metoxiciclohexil}-1'- 6185
metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-
azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-(3-hidroxiopropil)indol-5-il}-oxi-3"-hidroxiciclohexil}-1'-
metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-
azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă; 6190

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{3"-hidroxi-4"-{1-hidroxietylindol-5-il}oxiciclohexil}-1'-
metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-
azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

RO 114331 B1

- 6195 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-hidroxi-etilindol-6-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;
- 6200 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-metilindol-6-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;
- 6205 sare de monopotasiu a 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-fosfonoxi-etilindol-5-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;
- 6210 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-dimetilgliciloxi)etilindol-5-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;
- 6215 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-succiniloxi-etilindol-5-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;
- 6220 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-metil-3-fenil-indol-5-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;
- 6225 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1-metil-3-(2-hidroxi-etil)-indol-5-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;
- 6230 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{1,3-dimetilindol-5-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;
- 6235 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{9'-metilcarbazol-3'-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;
- 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{2'''-{3'''-dietilamino-propioniloxi)etil}indol-5'''-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;
- 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{2'''-{3'''-dietilamino-propioniloxi)etil}indol-5'''-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;
- 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{2'''-{3'''-amino-propioniloxi)etil}indol-5'''-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;
- 17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-{4"-{2'''-{3'''-benziloxycarbonil-2'''-benziloxycarbonilamino-propioniloxi)etil}indol-5'''-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

RO 114331 B1

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-4"-{(2""-{aspartiloxi)etil}indol-5""-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă; 6240

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-4"-{(2""-{1""-imidazolilcarboniloxi)etil}indol-5""-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-4"-{(2""-{1""-piperazino-carboniloxi)etil}indol-5""-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă; 6245

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-4"-{(2""-{2""-hidroxi)-etilaminocarboniloxi)etil}indol-5""-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă; 6250

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-4"-{(1""-{2""-{izopropilamino-carboniloxi)etil}indol-5""-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-4"-{(1""-{2""-{1""-piperidinocarboniloxi)etil}indol-5""-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă; 6255

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-4"-{(1""-{2""-{1""-morfilinocarboniloxi)etil}indol-5""-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-4"-{(1""-{2""-{difenilaminocarboniloxi)etil}indol-5""-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă; 6260

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-4"-{(1""-{2""-{dietilaminocarboniloxi)etil}indol-5""-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă; 6265

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-4"-{(1""-{2""-{metansulfoniloxietil}indol-5""-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-4"-{(1""-{2""-{azidoetil}indol-5""-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă; 6270

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-4"-{(1""-{2""-{aminoetil}indol-5""-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă;

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-4"-{(1""-{t-butildimetilsililoxi-etoxietil}indol-5""-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă; 6275

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-4"-{(1""-{hidroxi-etoxietil}indol-5""-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă; 6280

17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-3"-metoxi-4"-{(1""-{1""-oxoprop-3""-il}indol-5""-il)oxi-3"-metoxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3.1.O^{4.9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă; și

RO 114331 B1

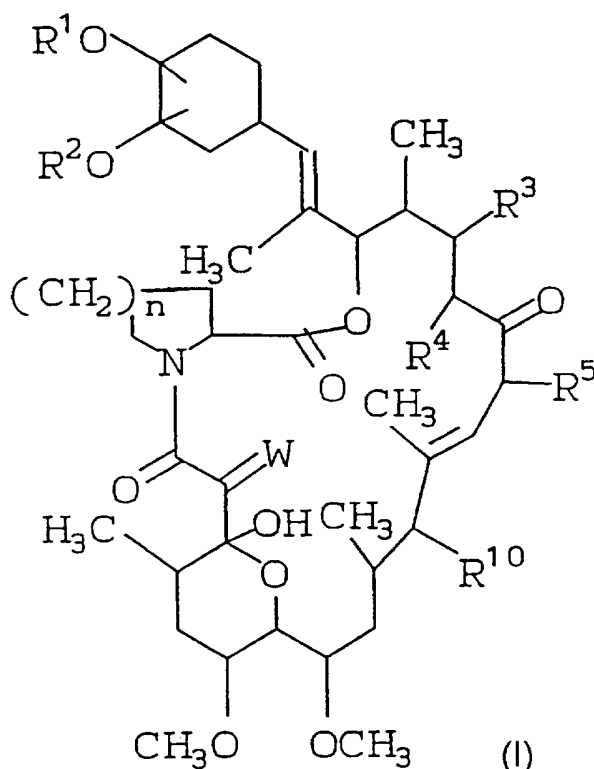
17-etil-1,14-dihidroxi-12-/2'-(3"-metoxi-4"-(1'"-(1""-carboxiet-2""-il)indol-5""-il)oxiciclohexil)-1'-metilvinil/-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo/22.3:1.0^{4,9}/octacos-18-en-2,3,10,16-tetraonă sau o sare a acestora acceptabilă farmaceutic.

7. Compoziție farmaceutică, **caracterizată prin aceea că** este constituită dintr-o cantitate eficientă de derivat cu formula generală I, ca ingredient activ, asociată cu ingredientii uzuali din punct de vedere farmaceutic.

8. Metodă de tratament a tulburărilor sau bolilor imunoregulatorie, **caracterizată prin aceea că** intervenția se face direct pe organismele vii, cu compuși cu formula I sau cu săruri ale acestora, acceptabile farmaceutic, împreună cu un diluant sau purtător, administrat zilnic, de două ori pe săptămână, săptămânal, de două ori pe lună și lunar, prin metode convenționale, într-o doză de 0,005 ... 50 mg per kg corp.

9. Metodă de tratament a rezistenței la transplant, **caracterizată prin aceea că** intervenția se face direct pe organismele vii, cu compuși cu formula I sau cu săruri ale acestora, acceptabile farmaceutic, împreună cu un diluant sau purtător, administrat zilnic, de două ori pe săptămână, săptămânal, de două ori pe lună și lunar, prin metode convenționale, într-o doză de 0,005 ... 50 mg per kg corp.

10. Procedeu pentru prepararea derivaților cu formula generală I :



sau a sărurilor acestora acceptabile farmaceutic, în care

în care R¹ este ales dintr: (1) heteroaril; (2) heteroaril substituit în care substituenții sunt X, Y și Z; (3) heteroaril-C₁₋₁₀alchil; (4) heteroaril substituit-C₁₋₁₀alchil, în care grupa heteroaril este substituită cu X, Y și Z și radicalul alchil poate fi substituit cu unul sau mai mulți substituenți aleși dintre:

(a) hidroxi, (b) oxo, (c) C₁₋₆-alcoxi, (d) aril-C₁₋₃alcoxi, (e) aril substituit -C₁₋₃alcoxi, în care substituenții grupei aril sunt X, Y și Z, (f) ariloxi substituit sau nesubstituit, în care substituenții grupei aril sunt X, Y și Z, (g) -OCO-C₁₋₆alchil, (h) -NR⁶R⁷, în care R⁶

RO 114331 B1

și R^7 sunt aleși independent dintre:

6330

(i) hidrogen; (ii) C_{1-10} alchil nesubstituit sau substituit cu unul sau mai mulți substituenți aleși dintre:

(a') aril, care este nesubstituit sau substituit cu X, Y și Z, (b') heteroaril, care este nesubstituit sau substituit cu X, Y și Z, (c') -OH, (d') C_{1-6} alcoxi, (e') $-CO_2H$, (f') $-CO_2-C_{1-6}$ alchil, (g') $-C_{3-7}$ cicloalchil și (h') $-OR^{11}$, (iii) C_{3-10} alchil nesubstituit sau substituit cu unul sau mai mulți substituenți aleși dintre:

6335

(a') aril, care este nesubstituit sau substituit cu X, Y și Z, (b') heteroaril, care este nesubstituit sau substituit cu X, Y și Z, (c') -OH, (d') C_{1-6} alcoxi, (e') $-CO_2H$, (f') $-CO_2-C_{1-6}$ alchil, (g') $-C_{3-7}$ cicloalchil și (h') $-OR^{11}$, (iv) sau R^6 și R^7 împreună cu atomul de azot de care sunt legați pot forma un inel heterociclic cu 3-7 atomi care poate include unul sau doi heteroatomii suplimentari aleși dintre grupul constituit din O, $S(O)_p$, NR^{14} unde R^{14} este hidrogen sau C_{1-6} alchil nesubstituit sau substituit cu fenil, și p este 0, 1 sau 2, (i) $-NR^6-NR^6CO-C_{1-6}$ alchil- R^7 , în care R^6 și R^7 au semnificațiile date anterior, (j) $-NR^6CO-C_{1-6}$ alchil- R^7 , (k) $-NR^6CONR^6R^7$, (l) $-OCONR^6R^7$, (m) $-COOR^6$, (n) $-CHO$, (o) aril, (p) aril substituit în care substituenții sunt X, Y și Z, (q) $-OR^{11}$, și (r) $-S(O)_p-C_{1-6}$ alchil,

6345

(5) heteroaril- C_{1-10} alchil în care unul sau mai mulți atomi de carbon ai grupei alchil sunt înlocuiți cu o grupă aleasă dintre: $-NR^6$ -, $-O$ -, $-S(O)_p$ -, $-CO_2$ -, $-O_2C$ -, $-CONR^6$ -, $-NR^6CO$ -, $-NR^6CONR^7$ -.

(6) heteroaril- C_{1-10} alchil substituit în care unu sau mai mulți atomi de carbon ai grupei sunt înlocuiți cu o grupă aleasă dintre: $-NR^6$ -, $-O$ -, $-S(O)_p$ -, $-CO_2$ -, $-CONR^6$ -, $-NR^6CO$ -, $-NR^6CONR^7$ -, grupa heteroaril este substituită cu X, Y și Z, și grupa alchil poate fi substituită cu unul sau mai mulți substituenți aleși dintre:

6350

(a) hidroxi, (b) oxo, (c) C_{1-6} alcoxi, (d) aril- C_{1-3} alcoxi, (e) aril- C_{1-3} alcoxi substituit, în care substituenții grupei sunt X, Y și Z, (f) ariloxi nesubstituit sau substituit, în care substituenții grupei aril sunt X, Y și Z, (g) $-OCO-C_{1-6}$ alchil, (h) $-NR^6R^7$, în care R^6 și R^7 au semnificațiile date anterior, (i) $-NR^6CO-C_{1-6}$ alchil- R^7 , (j) $-NR^6CO_2-C_{1-6}$ alchil- R^7 , (k) $-NR^6CONR^6R^7$, (l) $-OCONR^6R^7$, (m) $-COOR^6$, (n) $-CHO$, (o) aril, (p) aril substituit în care substituenții sunt X, Y și Z, (q) $-OR^{11}$ și (r) $-S(O)_p-C_{1-6}$ alchil;

6355

(7) heteroaril- C_{3-10} alchenil în care alchenilul conține una până la patru duble legături;

(8) heteroaril- C_{3-10} alchenil în care alchenilul conține una până la patru duble legături și în care unul sau mai mulți atomi de carbon ai grupei alchil sunt înlocuiți cu o grupă aleasă dintre: $-NR^6$ -, $-O$ -, $-S(O)_p$ -, $-CO_2$ -, $-O_2C$ -, $-CONR^6$ -, $-NR^6CO$ -, $-NR^6CONR^7$ -, (9) heteroaril- C_{3-10} alchenil în care grupa alchenil conține una până la patru duble legături și în care unu sau mai mulți atomi de carbon ai grupei alchil pot fi înlocuiți cu o grupă aleasă dintre: $-NR^6$ -, $-O$ -, $-S(O)_p$ -, $-CO_2$ -, $-O_2C$ -, $-CONR^6$ -, $-NR^6CO$ -, $-NR^6CONR^7$ -, grupa heteroaril fiind substituită cu X, Y și Z și grupa alchil poate fi substituită cu unul sau mai mulți substituenți aleși dintre:

6365

(a) hidroxi, (b) oxo, (c) C_{1-6} alcoxi, (d) aril- C_{1-3} alcoxi, (e) aril- C_{1-3} alcoxi substituit, în care substituenții grupei sunt X, Y și Z, (f) ariloxi nesubstituit sau substituit, în care substituenții grupei aril sunt X, Y și Z, (g) $-OCO-C_{1-6}$ alchil, (h) $-NR^6R^7$, în care R^6 și R^7 au semnificațiile date anterior, (i) $-NR^6CO-C_{1-6}$ alchil în care R^6 are semnificațiile date anterior, (j) $-NR^6CO_2-C_{1-6}$ alchil-, (k) $-NR^6CONR^6R^7$, (l) $-OCONR^6R^7$, (m) $-COOR^6$, (n) $-CHO$, (o) aril, (p) aril substituit în care substituenții sunt X, Y și Z, (q) $-OR^{11}$ și (r) $-S(O)_p-C_{1-6}$ alchil;

6370

R^2 este ales dintre:

6375 (1) semnificațiile lui R^1 ; (2) hidrogen; (3) fenil; (4) fenil substituit în care substituenții sunt X, Y și Z; (5) 1- sau 2-naftil; (6) 1- sau 2-naftil substituit în care substituenții sunt X, Y și Z; (7) bifenil; (8) bifenil substituit în care substituenții sunt X, Y și Z; (9) C_{1-10} alchil; (10) C_{1-10} alchil substituit în care unul sau mai mulți substituenți sunt aleși dintre:

6380 (a) hidroxi, (b) oxo, (c) C_{1-6} alcoxi, (d) aril- C_{1-3} alcoxi, (e) aril- C_{1-3} alcoxi substituit, în care substituenții grupei aril sunt X, Y și Z, (f) ariloxi nesubstituit sau substituit, în care substituenții grupei aril sunt X, Y și Z, (g) $-OCO-C_{1-6}$ alchil, (h) $-NR^6R^7$, în care R^6 și R^7 au semnificațiile date anterior, (i) $-NR^6CO-C_{1-6}$ alchil, în care R^6 și R^7 au semnificațiile date anterior, (j) $-COOR^6$, în care R^6 are semnificațiile date anterior, (k) $-CHO$, (l) fenil, (m) fenil substituit în care substituenții sunt X, Y și Z, (n) 1- sau 2-naftil, (o) 1- sau 2-naftil substituit în care substituenții sunt X, Y și Z, (p) bifenil, (q) bifenil substituit în care substituenții sunt X, Y și Z, (r) $-OR^{11}$ și (s) $-S(O)_p-C_{1-6}$ alchil;

(11) C_{3-10} alchenil;

(12) C_{3-10} alchenil substituit în care unu sau mai mulți substituenți sunt aleși dintre:

6390 (a) hidroxi, (b) oxo, (c) C_{1-6} alcoxi, (d) aril- C_{1-3} alcoxi, (e) aril- C_{1-3} alcoxi substituit, în care substituenții grupei fenil sunt X, Y și Z, (f) $-OCO-C_{1-6}$ alchil, (g) $-NR^6R^7$, în care R^6 și R^7 au semnificațiile date anterior, (h) $-NR^6CO-C_{1-6}$ alchil, în care R^6 are semnificațiile date anterior, (i) $-COOR^6$, în care R^6 are semnificațiile date anterior, (j) $-CHO$, (k) fenil, (l) fenil substituit în care substituenții sunt X, Y și Z, (m) 1- sau 2-naftil, (n) 1- sau 2-naftil substituit în care substituenții sunt X, Y și Z, (o) bifenil, (p) bifenil substituit în care substituenții sunt X, Y și Z, (q) $-OR^{11}$ și (r) $-S(O)_p-C_{1-6}$ alchil;

(13) C_{3-10} alchil;

(14) C_{3-10} alchinil substituit în care unu sau mai mulți substituenți sunt aleși dintre:

6400 (a) hidroxi, (b) oxo, (c) C_{1-6} alcoxi, (d) fenil- C_{1-3} alcoxi, (e) fenil- C_{1-3} alcoxi substituit, în care substituenții grupei fenil sunt X, Y și Z, (f) $-OCO-C_{1-6}$ alchil, (g) $-NR^6R^7$, în care R^6 și R^7 au semnificațiile date anterior, (h) $-NR^6CO-C_{1-6}$ alchil, în care R^6 are semnificațiile date anterior, (i) $-COOR^6$, în care R^6 are semnificațiile date anterior, (j) $-CHO$, (k) fenil, (l) fenil substituit în care substituenții sunt X, Y și Z, (m) 1- sau 2-naftil, (n) 1- sau 2-naftil substituit în care substituenții sunt X, Y și Z, (o) bifenil, (p) bifenil substituit în care substituenții sunt X, Y și Z, (q) $-OR^{11}$ și

(15) $-R^{11}$;

R^3 este hidrogen, hidroxi, $-OR^{11}$ sau C_{1-6} alcoxi;

R^4 este hidrogen sau R^3 și R^4 împreună formează o legătură dublă;

R^5 este metil, etil, propil sau alil;

R^{10} este hidrogen, hidroxi, $-OR^{11}$ sau fluor;

R^{11} este ales dintre:

6410 (a) $-PO(OH)OM^+$, în care M^+ este un contraion organic încărcat pozitiv, (b) $-SO_3M^+$, (c) $-CO(CH_2)_qCO_2M^+$, în care q este 1-3, și (d) $-CO-C_{1-6}$ alchil- $-NR^6R^7$, în care R^6 și R^7 au semnificațiile date anterior și alchilul este nesubstituit sau substituit cu unul sau mai mulți substituenți aleși dintre:

6415 (i) hidroxi, (ii) C_{1-6} alcoxi, (iii) $-NR^{16}R^{17}$, în care R^{16} și R^{17} sunt aleși independent dintre:

(a') hidrogen și (b') C_{1-6} alchil, (iv) $-COOR^6$, în care R^6 are semnificațiile date anterior, (v) fenil, (vi) fenil substituit în care substituenții sunt X, Y și Z, (vii) heteroaril, (viii) $-SH$ și (ix) $-SC_{1-6}$ alchil;

RO 114331 B1

W este O sau (H, OH);

6420

X, Y și Z sunt aleși independent dintre:

(a) hidrogen, (b) C_{1-10} alchil nesubstituit sau substituit cu unul sau mai mulți substituenți aleși dintre:

(i) aril, (ii) aril substituit în care substituenții sunt X' , Y' și Z' , (iii) heteroaril, (iv) heteroaril substituit în care substituenții sunt X' , Y' și Z' , (v) ariloxi nesubstituit sau substituit, în care substituenții grupei aril sunt X' , Y' și Z' , (vi) $-OR^6$, (vii) $-OR^{11}$, (viii) $-OCOR^6$, (ix) $-OCO_2R^6$, (x) $-NR^6R^7$, (xi) $-CHO$, (xii) $-NR^6COC_{1-6}alchil-R^7$, (xiii) $-NR^6CO_2C_{1-6}alchil-R^7$, (xiv) $-NR^6CONR^6R^7$, (xv) $-OCONR^6R^7$, (xvi) $-CONR^6R^7$; (c) C_{1-10} alchil în care unul sau mai mulți atomi de carbon ai grupei sunt înlocuiți cu o grupă aleasă dintre $-NR^6$, $-O$, $-S(O)_p$, $-CO_2$, $-O_2C$, $-CONR^6$, $-NR^6CO$, $-NR^6CONR^7$, $-CO$, $CH(OH)$, alchenil sau alchinil și alchilul poate fi nesubstituit sau substituit cu unu sau mai mulți substituenți aleși dintre:

(i) aril, (ii) aril substituit, în care substituenții sunt X' , Y' și Z' , (iii) heteroaril, (iv) heteroaril substituit în care substituenții sunt X' , Y' și Z' , (v) ariloxi nesubstituit sau substituit în care substituenții grupei aril sunt X' , Y' și Z' , (vi) $-OR^6$, (vii) $-OR^{11}$, (viii) $-OCOR^6$, (ix) $-OCO_2R^6$, (x) $-NR^6R^7$, (xi) $-CHO$, (xii) $-NR^6COC_{1-6}alchil-R^7$, (xiii) $-NR^6CO_2C_{1-6}alchil-R^7$, (xiv) $-NR^6CONR^6R^7$, (xv) $-OCONR^6R^7$, (xvi) $-CONR^6R^7$; (d) halogen; (e) $-NR^6R^7$; (f) $-CN$; (g) $-CHO$; (h) $-CF_3$; (i) $-SR^8$, în care R^8 este hidrogen, C_{1-6} alchil, trifluormetil sau fenil; (j) $-SOR^8$, (k) $-SO_2R^8$; (l) $-CONR^6R^7$; (m) $R^9O(CH_2)_m$, în care R^9 este hidrogen, C_{1-6} alchil, hidroxi- C_{2-3} alchil, $-CF_3$, fenil, R^{11} sau naftil și m este 0, 1, 2 sau 3; (n) $-CH(OR^{12})(OR^{13})$, în care R^{12} și R^{13} sunt C_{1-3} alchil sau împreună formează o punte etil sau propil; $R^9CO(CH_2)_m$, în care R^9 și m au semnificațiile date anterior;



(p) $R^9OC(CH_2)_m$, în care R^9 și m au semnificațiile date anterior; și

6445

(q) R^{11} ; sau oricare dintre X, Y și Z luați câte doi pot fi uniți pentru a forma un ciclu saturat având 5, 6 sau 7 atomi, acest ciclu conținând 1 sau 2 atomi de oxigen, atomii din ciclul rămași fiind atomi de carbon, X' , Y' și Z' sunt în mod independent aleși dintre:

(a) hidrogen, (b) C_{1-7} alchil, (c) C_{2-6} alchenil, (d) halogen, (e) $-(CH_2)_m-NR^6R^7$, în care R^6 , R^7 și m au semnificațiile date anterior, (f) $-CN$, (g) $-CHO$, (h) $-CF_3$, (i) $-SR^8$, în care R^8 este hidrogen, C_{1-6} alchil, trifluormetil, sau fenil, (j) $-SOR^8$, în care R^8 are semnificațiile date anterior, (k) $-SO_2R^8$, în care R^8 are semnificațiile date anterior, (l) $-CONR^6R^7$ în care R^6 și R^7 au semnificațiile date anterior, (m) $R^9O(CH_2)_m$, în care R^9 și m au semnificațiile date anterior, (n) $-CH(OR^{12})(OR^{13})$, în care R^{12} și R^{13} au semnificațiile date anterior,

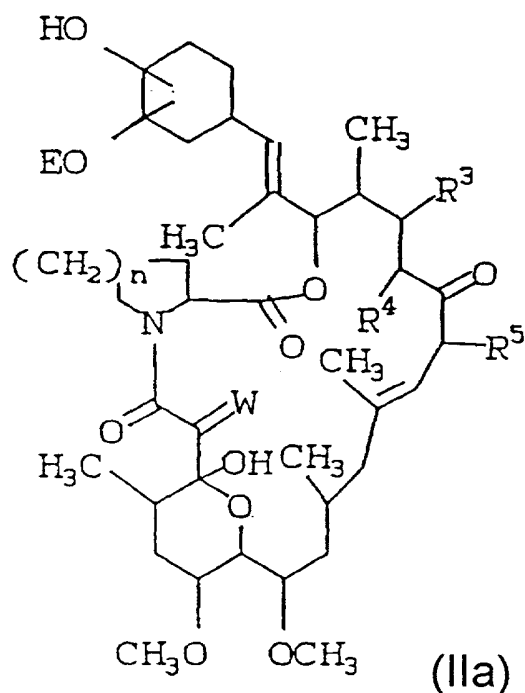


(o) $R^9CO(CH_2)_m$, în care R^9 și m au semnificațiile date anterior,

6460



(p) $R^9OC(CH_2)_m$, în care R^9 și m au semnificațiile date anterior, și (q) $-R^{11}$; n este 1 sau 2; caracterizat prin aceea că se contactează un compus cu formula structurală Ila



în care

E este hidrogen, metil sau R^2 ; W este O sau (H, OH); R^3 este hidrogen, hidroxi sau C_{1-6} alcoxi; R^4 este hidrogen sau R^3 și R^4 împreună formează o legătură dublă; R^5 este metil, etil, propil sau alil; și n este 1 sau 2; cu un diacetat de triheteroarilbismut cu formula: $(R^1)_3Bi(OAc)_2$ sau $(R^2)_3Bi(OAc)_2$, în care R^1 și R^2 au semnificațiile date anterior, într-un solvent organic la o temperatură de la $^\circ C$ la temperatura de reflux a solventului, în prezența unui agent oxidant și a unei cantități catalitice de sare de cupru (II).

11. Procedeu pentru prepararea derivaților cu formula generală I, **caracterizat prin aceea că** se contactează un compus cu formula structurală generală IIa, cu trichloracetimidat cu formula: $(R^1O)C=NH(CCl_3)$ sau $(R^2O)C=NH(CCl_3)$ în care R^1 și R^2 au semnificațiile date anterior, într-un solvent organic, la o temperatură cuprinsă între $0^\circ C$ și temperatura de reflux a solventului, în prezența unei cantități catalitice de acid organic sau anorganic.

12. Procedeu pentru prepararea derivaților cu formula generală I, **caracterizat prin aceea că** se contactează un compus cu formula structurală generală IIa, cu un agent de alchilare cu formula R^1-LG sau R^2-LG

în care LG este o grupă labilă adecvată și R^1 și R^2 au semnificațiile date anterior, într-un solvent organic, la o temperatură cuprinsă între $0^\circ C$ și temperatura de reflux a solventului, în prezența unei baze aminice.

Președintele comisiei de examinare: **chim. Mariela Hăulică**

Examinator: **chim. Maria Novac**

