(19) SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 982476 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS**
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE PUBLIC

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 982476

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification (IPC[6])
C07D491/18
C07H 19/01

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **05.05.1993**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **16.11.1998**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **16.11.1998**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

07.05.1992 GB 9209815 10.03.1993 GB 9304927

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **Novartis AG,** Schwarzwaldallee 215, 4058 BASEL, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Baumann, Karl,** Österreich, ITÄVALTA, (AT)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

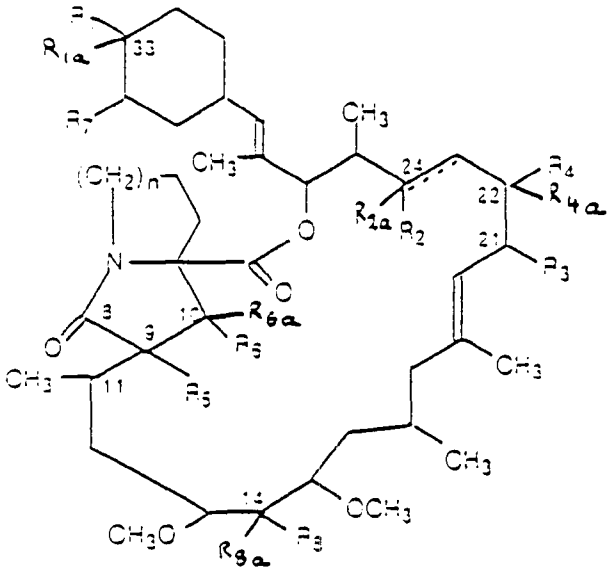
Papula Oy, Mechelininkatu 1 a, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention
Heteroatomeja sisältäviä trisyklisiä yhdisteitä
Tricykliska föreningar vilka innehåller heteroatomer

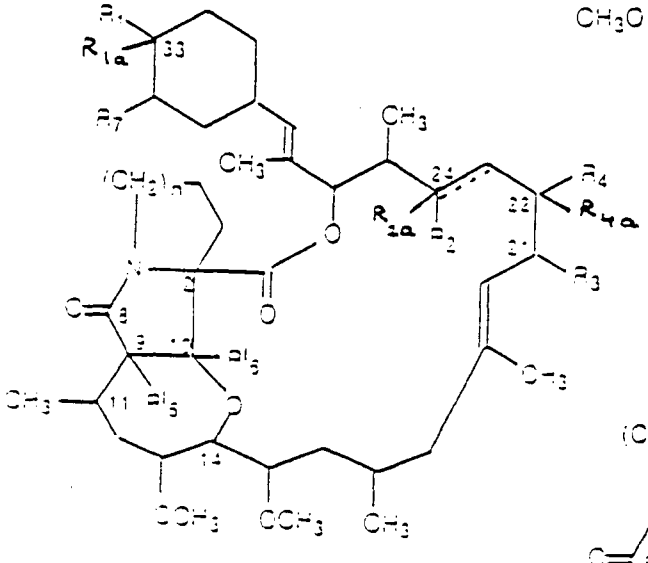
(62) Jakamalla erotettu hakemuksesta - Avdelad från ansökan - Divided from application: **932035**

HETEROATOMEJA SISÄLTÄVIÄ TRISYKLISIÄ YHDISTEITÄ

Keksintö liittyy makrolideihin. Keksintö liittyy erityisesti kaavojen I - III mukaisiin yhdisteisiin,

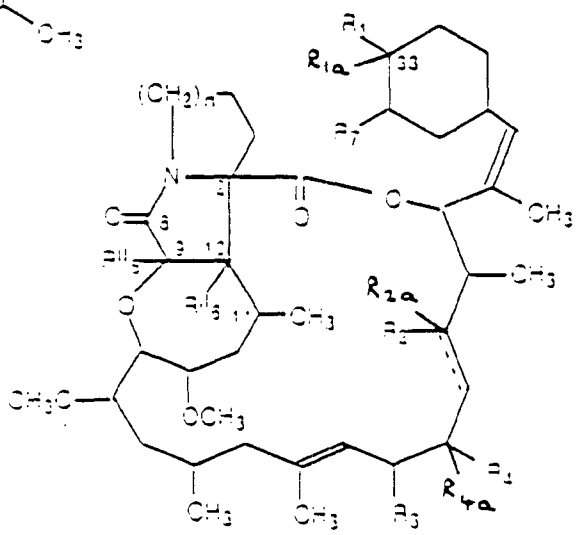


I



II

ja



III

joissa kaavoissa symboli ——— tarkoittaa yksinkertaista sidosta, tai kun R_{2a} puuttuu, kaksoissidosta;
R_1 tarkoittaa mahdollisesti suojattua hydroksiryhmää ja R_{1a} tarkoittaa vetyä;
tai R_1 ja R_{1a} ovat yhdessä okso;

R_2 tarkoittaa mahdollisesti suojattua hydroksiryhmää tai se muodostaa yhdessä R_4 kanssa -OC(=O)O- ryhmän, ja R_{2a} tarkoittaa vetyä tai se puuttuu; jolloin kun symboli ——— on yksinkertainen sidos, R_2 ja R_{2a} tarkoittavat myös yhdessä okso;

R_3 tarkoittaa metyyliä, etyyliä, n-propyyliä tai allyyliä;

R_4 tarkoittaa mahdollisesti suojattua hydroksia tai se muodostaa yhdessä R_2 kanssa -OC(=O)O- ryhmän, ja R_{4a} tarkoittaa vetyä; tai R_4 ja R_{4a} ovat yhdessä okso;

R_5 tarkoittaa alkoksikarbonyylioksia, halogeenia, mahdollisesti suojattua hydroksia, alempaa alkoksia, asyylioksia tai ryhmää $-OC(=X)N(R_{10})R_{11}$;
tai R_5 ja R_{6a} muodostavat yhdessä $-OC(=X)N(R'_{10})-$ ryhmän, joka on liittynyt typpiatomista R_{6a} kantavaan hiiliatomiin, jolloin X tarkoittaa happea tai rikkiä, R_{10} ja R_{11} tarkoittavat toisistaan riippumatta vetyä tai alempaa alkyyliä tai ne muodostavat yhdessä typpiatomin kanssa viisi- tai kuusijäsenisen renkaan, joka sisältää mahdollisesti toisen heteroatomin, kuten typen tai hapen, ja R'_{10} on vety tai alempi alkyyli;
tai R_5 ja R_{8a} ovat yhdessä oksi, jolloin R_8 tarkoittaa hydroksia;

R_6 tarkoittaa hydroksia ja R_{6a} tarkoittaa vetyä tai se muodostaa yhdessä R_5 kanssa edellä määritellyn $-OC(=X)N(R'_{10})-$ ryhmän;
tai R_6 ja R_{6a} ovat yhdessä okso;

R'_5 tarkoittaa mahdollisesti suojattua hydroksia, alempaa alkoksia tai asyylioksia ja R'_6 tarkoittaa hydroksia;
tai R'_5 ja R'_6 muodostavat yhdessä -OC(=O)O- ryhmän;

R''_5 tarkoittaa hydroksia tai alempaa alkoksia ja R''_6 tarkoittaa hydroksia;
tai R''_5 ja R''_6 muodostavat yhdessä -OC(=O)O- ryhmän;

R_7 tarkoittaa metoksia tai hydroksia;

R_8 tarkoittaa mahdollisesti suojattua hydroksiryhmää, asyylioksia, imidatsolyylikarbonyylioksia tai alkoksikarbonyylioksia ja R_{8a} tarkoittaa vetyä;
tai R_8 tarkoittaa hydroksia ja R_{8a} ja R_5 ovat yhdessä oksi;
tai R_8 ja R_{8a} ovat yhdessä okso; ja

n tarkoittaa 1 tai 2;

ja jotka yhdisteet voivat olla vapaassa muodossa tai suolan muodossa ja joista käytetään tämän jälkeen nimitystä "keksinnön mukaiset yhdisteet".

R_1 ja R_2 tarkoittavat edullisesti mahdollisesti suojattua hydroksia. R_3 on edullisesti etyyli tai allyyli, erityisesti etyyli. R_4 on edullisesti yhdessä R_{4a} kanssa okso. R_5 on edullisesti hydroksi tai se on yhdessä R_{8a} kanssa oksi. R'_5 ja R''_5 tarkoittavat edullisesti hydroksia. R_8 on edullisesti hydroksi tai okso. R_6 on edullisesti yhdessä R_{6a} kanssa okso. R_7 on edullisesti metoksi. Symboli $\overline{\underline{\quad}}$ tarkoittaa edullisesti yksinkertaista sidosta. n on edullisesti 2. X on edullisesti happi. R_{10} ja R_{11} tarkoittavat edullisesti vetyä tai metyyliä tai ne muodostavat yhdessä typpiatomin kanssa 1-imidatsolyylin, ne tarkoittavat erityisesti metyyliä. R'_{10} on edullisesti vety tai metyyli.

Asyyli ja asyylioksi tarkoittavat edullisesti

alkyylikarbonyyliä tai vastaavasti alkyylikarbonyylioksia, jossa on kaikkiaan 2 - 5 hiiliatomia, ollen edullisesti asetyyli(oksi), tai formyyli(oksi) tai bentsoyyli(oksi). Halogeeni on edullisesti kloori tai bromi, edullisemmin kloori. Alempi alkyyli ja alempi alkoksi sisältää edullisesti 1 - 4 hiiliatomia ja ne tarkoittavat erityisesti metyyliä ja vast. metoksia. Suojattu hydroksi on edullisesti hydroksi, joka on suojattu konventionaalisella hydroksin suojaryhmällä, erityisesti hydroksi, joka on suojattu tert-butoksikarbonyylillä tai trialkyylisilyylillä, erityisesti tert-butyylidimetyylisilyylillä. Alkoksikarbonyylioksi sisältää edullisesti kaikkiaan 2 - 5 hiiliatomia ja se on erityisesti metoksikarbonyylioksi.

Vapaassa muodossa oleva keksinnön mukainen yhdiste voidaan konvertoida konventionaaliseen tapaan suolamuodoksi, kun tällaisia suolamuotoja esiintyy, esim. happoadditiosuolamuodoksi, ja päin vastoin.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden eräs alaryhmä (yhdisteet Ip_1) koostuu edellä määriteltyjen kaavojen I - III mukaisista yhdisteistä, ehdolla että

R_2 ja R_4 tarkoittavat muuta kuin yhdessä -OC(=O)O- ryhmää;

R_4 on muu kuin suojattu hydroksi;

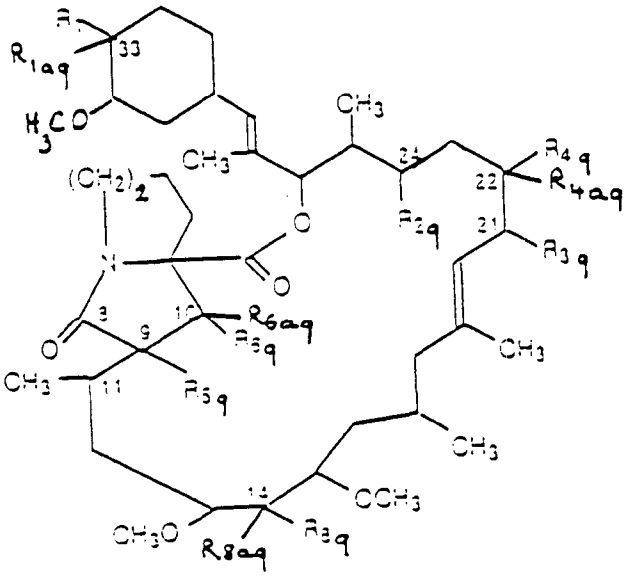
R_5 on muu kuin alkoksikarbonyylioksi, halogeeni, suojattu hydroksi, edellä määritelty $-OC(=X)N(R_{10})R_{11}$ ryhmä tai yhdessä R_{6a} kanssa edellä määritelty $-OC(=X)N(R'_{10})$-ryhmä;

R'_5 on muu kuin suojattu hydroksi; ja

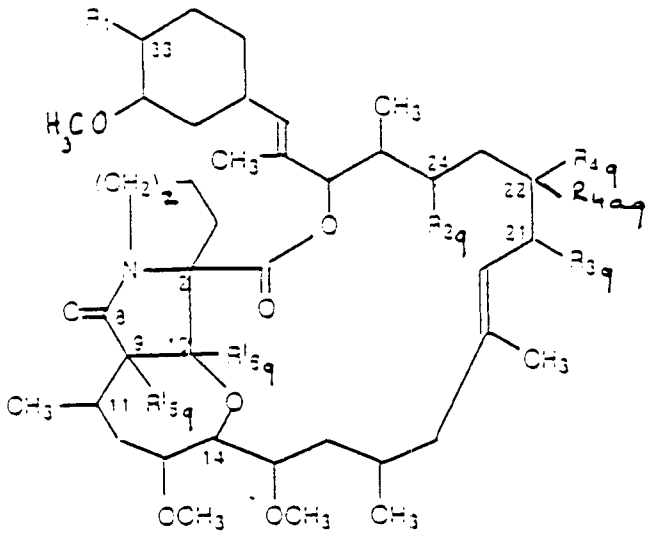
R_8 on muu kuin suojattu hydroksi tai alkoksikarbonyylioksi, joka sisältää kaikkiaan yli 2 hiiliatomia.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden eräs toinen alaryhmä (yhdisteet Ip_2) koostuu edellä määriteltyjen kaavojen I - III mukaisista yhdisteistä, ehdolla että R_4, R_5 ja R'_5 tarkoittavat muuta kuin suojattua hydroksia ja R_8 on muu kuin alkoksikarbonyylioksi, joka sisältää kaikkiaan yli 2 hiiliatomia.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden edelleen eräs alaryhmä koostuu kaavojen Iq - IIIq mukaisista yhdisteistä,

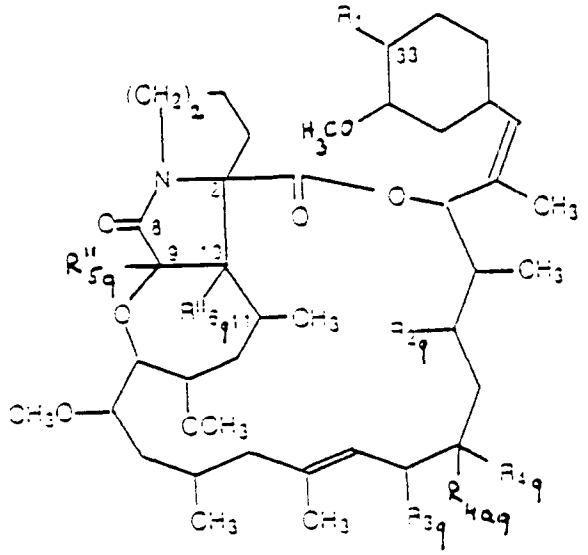


Iq



IIq

ja



III q

jossa

R_{1q} tarkoittaa hydroksia, joka on mahdollisesti suojattu tert-butyylidimetyylisilyylillä tai metyylisulfonyylillä, ja R_{1aq} tarkoittaa vetyä;
tai R_{1q} ja R_{1aq} ovat yhdessä okso;

R_{2q} tarkoittaa hydroksia, joka on mahdollisesti suojattu tert-butyylidimetyylisilyylillä, tai se muodostaa yhdessä R_{4q} kanssa -OC(=O)O- ryhmän;

R_{3q} tarkoittaa etyyliä tai allyyliä;

R_{4q} tarkoittaa hydroksia, joka on mahdollisesti suojattu tert-butyylidimetyylisilyylillä, tai se muodostaa yhdessä R_{2q} kanssa -OC(=O)O- ryhmän, ja R_{4aq} tarkoittaa vetyä; tai R_{4q} ja R_{4aq} ovat yhdessä okso;

R_{5q} tarkoittaa metoksikarbonyylioksia; klooria; hydroksia, joka on mahdollisesti suojattu tert-butyylidimetyylisilyylillä, tert-butoksikarbonyylillä tai metyylisulfonyylillä; metoksia; formyylioksia, asetoksia tai bentsoyylioksia; tai -OC(=O)N(R_{10q})R_{11q} ryhmää, jossa R_{10q} ja R_{11q} tarkoittavat toisistaan riippumatta vetyä tai metyyliä tai ne muodostavat yhdessä typpiatomin kanssa 4-morfolinyylin;

tai R_{5q} ja R_{6aq} muodostavat yhdessä -OC(=X)N(R'_{10q})- ryhmän, jossa X on edellä määritellyn mukainen ja R'_{10q} on vety tai metyyli;
tai R_{5q} ja R_{8aq} ovat yhdessä oksi, jolloin R_{8q} tarkoittaa hydroksia;

R_{6q} tarkoittaa hydroksia, ja R_{6aq} tarkoittaa vetyä tai se muodostaa yhdessä R_{5q} kanssa edellä määritellyn -OC(=X)N(R'_{10q})- ryhmän;
tai R_{6q} ja R_{6aq} ovat yhdessä okso;

R'_{5q} tarkoittaa hydroksia, joka on mahdollisesti suojattu bentsoyylillä tai asetyylillä, ja R'_{6q} tarkoittaa hydroksia;
tai R'_{5q} ja R'_{6q} muodostavat yhdessä -OC(=O)O- ryhmän;

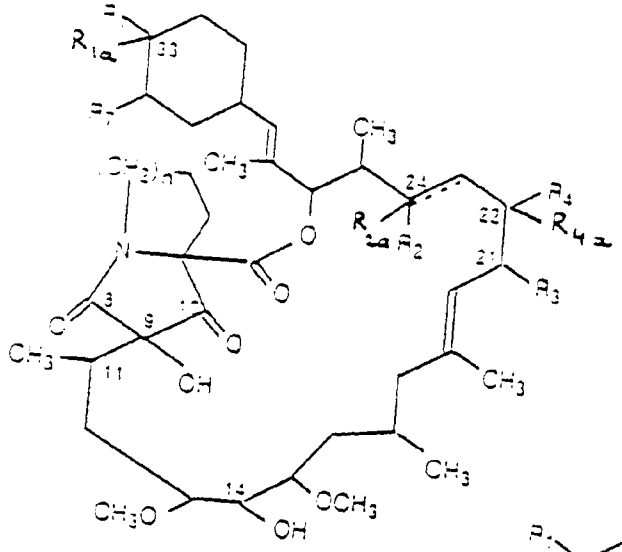
R''_{5q} tarkoittaa hydroksia tai metoksia ja R''_{6q} tarkoittaa hydroksia;
tai R''_{5q} ja R''_{6q} muodostavat yhdessä -OC(=O)O- ryhmän; ja

R_{8q} tarkoittaa hydroksia, joka on mahdollisesti suojattu tert-butyylidimetyylisilyylillä tai metyylisulfonyylillä; asetoksia tai bentsoyylioksia; tai 1-imidatsolyylikarbonyylioksia; ja
R_{8aq} tarkoittaa vetyä;
tai R_{8q} tarkoittaa hydroksia ja R_{8aq} ja R_{5q} ovat yhdessä oksi;
tai R_{8q} ja R_{8aq} ovat yhdessä okso;

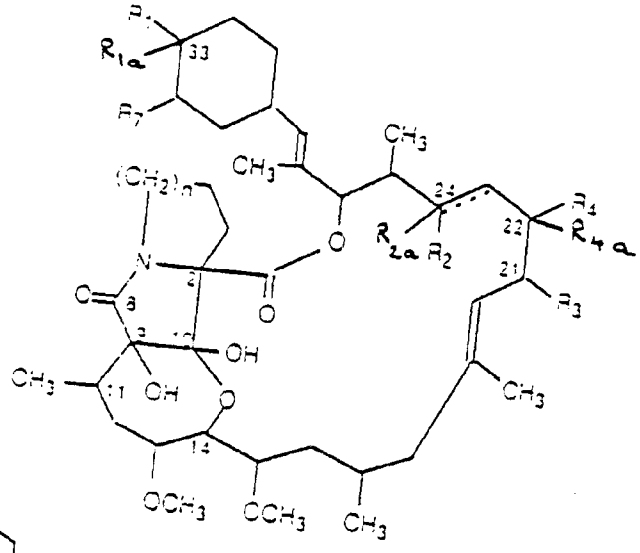
ja jotka ovat vapaassa muodossa tai suolan muodossa.

Kaavojen Iq - IIIq mukaisten yhdisteiden edulliset stereokemialliset konfiguraatiot ovat alla esitettyjen kaavojen Is - Vs mukaisia.

Keksintö tuo esiin myös menetelmän kaavojen I - III mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jolloin
(a) kaavojen Ia - IIIa mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi,

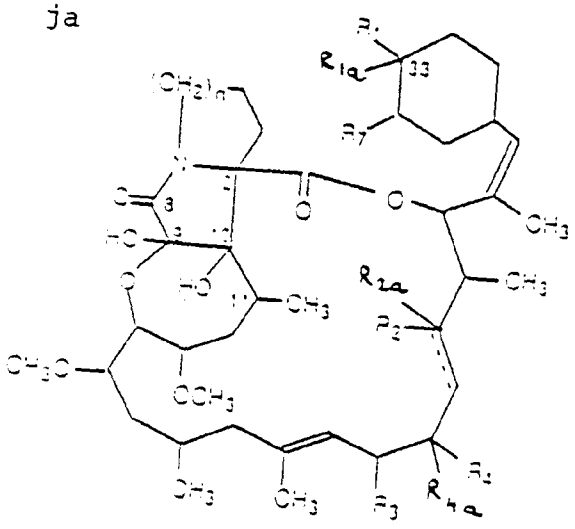


Ia



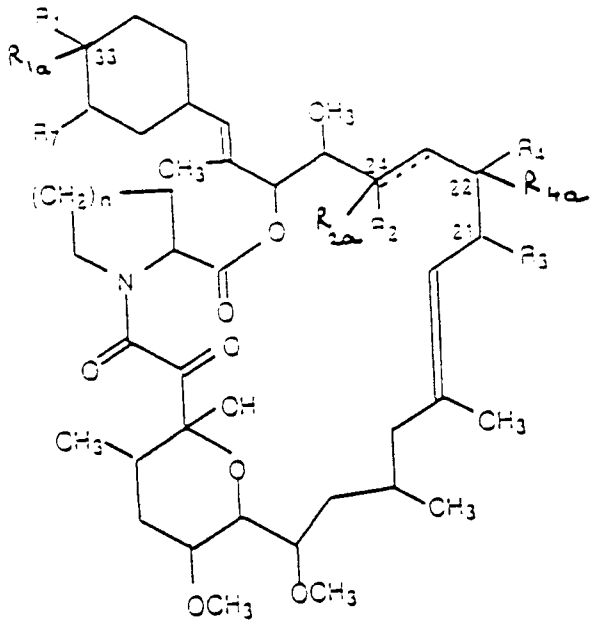
IIa

ja



IIIa

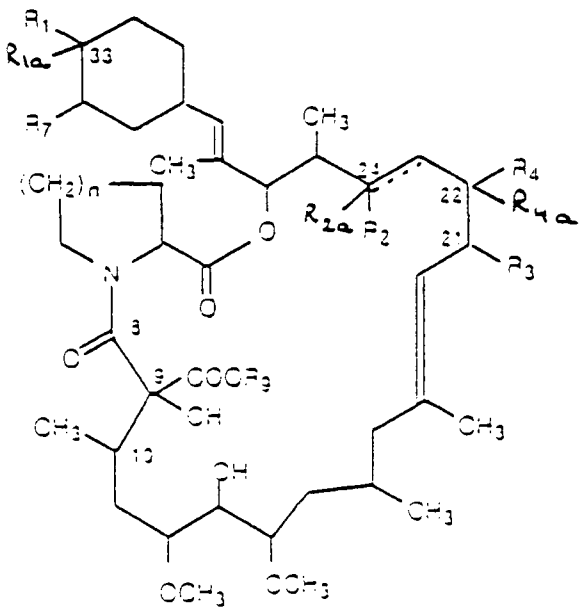
joissa substituentit ovat edellä määritellyn mukaisia; yhdisteen, jolla on kaava IV,



IV

jossa substituentit ovat edellä määritellyn mukaisia, annetaan reagoida sopivan emäksen tai orgaanisen tai epäorgaanisen suolan kanssa, mahdollisesti faasinsiirtokatalyytin läsnäollessa, tai

(b) kaavojen Ia tai IIa mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi yhdisteen, jolla on kaava V,



V

jossa R_9 tarkoittaa alkyyliä ja muut substituentit ovat edellä määritellyn mukaisia; annetaan reagoida sopivan emäksen tai orgaanisen tai epäorgaanisen suolan kanssa, mahdollisesti faasinsiirtokatalyytin läsnäollessa, tai

(c) kaavojen I - III mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_2 ja R_4 ja/tai R'_5 ja R'_6 vast. R''_5 ja R''_6 muodostavat yhdessä -OC(=O)O- ryhmän; yhdisteen, jolla on kaava I, II tai III, jossa R_2 ja R_4, ja/tai R'_5 ja R'_6 vast. R''_5 ja R''_6 tarkoittavat hydroksia; annetaan reagoida fosgeenin, difosgeenin tai trifosgeenin kanssa happoa sitovan aineen läsnäollessa, tai

(d) kaavojen I - III mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa ainakin yksi substituenteista R_1, R_2, R_4, R_6 tai R_8 tarkoittaa hydroksia; pelkistetään tarkoituksenmukaisesti yhdiste, jolla on kaava I, II tai III, jossa ainakin yksi substituenteista R_1, R_2, R_4, R_6 tai R_8 ja R_{1a}, R_{2a}, R_{6a} tai vast. R_{8a} ovat yhdessä okso, tai

(e) kaavojen I - III mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_5, R'_5 ja R''_5 tarkoittavat alempaa alkoksia; alkyloidaan tarkoituksenmukaisesti kaavan I, II tai III mukainen yhdiste, jossa R_5, R'_5 ja R''_5 tarkoittavat hydroksia, tai

(f) kaavan I tai II mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa ainakin yksi substituenteista R_5, R'_5 tai R_8 tarkoittaa asyylioksia, alkoksikarbonyylioksia tai -OC(=X)N(R_{10})R_{11}; asyloidaan tarkoituksenmukaisesti yhdiste, jolla on kaava I tai II, jossa ainakin yksi substituenteista R_5, R'_5 ja R_8 tarkoittaa hydroksia, jonka jälkeen tarvittaessa lisätään NH_3 tai sopivaa amiinia, tai

(g) kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_8 ja R_{8a} ovat yhdessä okso; hapetetaan tarkoi-

tuksenmukaisesti kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_8 tarkoittaa hydroksia ja R_{8a} tarkoittaa vetyä, tai

(h) kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_5 tarkoittaa halogeenia; halogenoidaan tarkoituksenmukaisesti kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_5 tarkoittaa hydroksia,

ja/tai mahdollisesti poistetaan suojaryhmä(t) saaduista kaavojen I - III mukaisista yhdisteistä, joissa on suojattu(ja) hydroksiryhmä(-ryhmiä) ja/tai mahdollisesti suojataan saadut kaavojen I - III mukaiset yhdisteet, joissa esiintyy vapaa(vapaita) hydroksiryhmä(-ryhmiä),
ja saadut yhdisteet otetaan talteen vapaassa muodossa tai suolan muodossa.

Keksinnön mukainen menetelmä voidaan suorittaa konventionaaliseen tapaan.

Menetelmävaihtoehdoissa (a) ja (b), reaktio suoritetaan edullisesti inertissä liuottimessa, kuten eetterissä, esim. tetrahydrofuraanissa, dioksaanissa tai dietyylieetterissä, aromaattisessa hiilivedyssä, esim. bentseenissä tai tolueenissa, alkoholissa, esim. metanolissa tai etanolissa, dimetyylisulfoksidissa tai asetonitriilissä. Emäkset tai metalliset suolat ovat edullisesti CsF, Cs_2CO_3. K_2CO_3, LiOH, NaOH, KOH, $Mg(OR)_2$, jolloin R tarkoittaa alempaa alkyyliryhmää, KH, NaH, tertiääristä amiinia, esim. trietyyliamiinia, tai amidiinia, esim. 1,8-diatsabisyklo[5.4.0]-undek-7-eeniä (DBU). Faasinsiirtokatalyyttinä voidaan käyttää kvaternoituja ammoniumsuoloja tai edullisesti kruunueetttereitä, esim. kruunu[18.6] (crown[18.6]). Reaktio suoritetaan edullisesti n. (-30) - 50 °C lämpötilassa, erityisesti suunnilleen huoneenlämpötilassa. Käytetyistä reaktio-olosuhteista riippuen (reagoivat aineet, lämpötila, reaktioaika, jne) saadaan kaavojen Ia, IIa tai IIIa mukaisten yhdisteiden spesifisiä regio- ja/tai

diasteroisomeerisia muotoja tai niiden seoksia.

Menetelmävaihtoehdossa (b) konfiguraatio paikassa 9 määräytyy kaavan V mukaisen lähtöaineen paikan 9 konfiguraation mukaan. Reaktioseokset voidaan edelleenkäsitellä konventionaaliseen tapaan, esim. kromatografisesti.

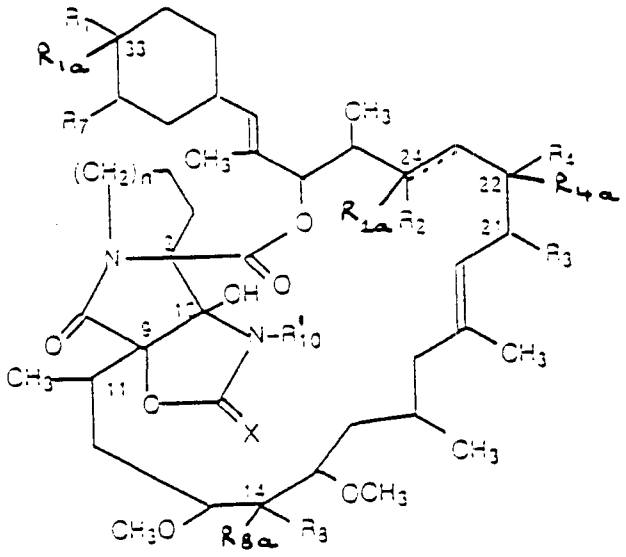
Menetelmävaihtoehto (c) karbonaattien valmistamiseksi suoritetaan edullisesti inertissä liuottimessa, kuten eetterissä, esim. tetrahydrofuraanissa, dietyylieetterissä tai dioksaanissa, klooratussa hiilivedyssä, esim. 1,2-dikloorietaanissa tai metyleenikloridissa, tai asetonitriilissä n. (-20) °C ja reaktioseoksen kiehumislämpötilan välillä olevissa lämpötiloissa, edullisesti suunnilleen huoneenlämpötilassa. Tertiääristä amiinia voidaan käyttää happoa sitovana aineena, esim. trietyyliamiinia, 4-dimetyyliaminopyridiiniä tai pyridiiniä.

Pelkistys, so. menetelmävaihe (d), voidaan suorittaa konventionaaliseen tapaan. Pelkistävä aine on sopivasti hydridireagenssi, esim. $NaBH_4$, di-isobutyylialumiinihydridi tai tetrametyyliammoniumtriasetoksiboorihydridi. Menetelmä voidaan suorittaa inertissä liuottimessa, kuten eetterissä tai syklisessä eetterissä, esim. tetrahydrofuraanissa, dioksaanissa tai dietyylieetterissä, aromaattisessa hiilivedyssä, esim. tolueenissa, tai tetrametyyliammoniumtriasetoksiboorihydridin toimiessa pelkistävänä aineena myös asetonitriilissä ja/tai etikkahapossa lämpötilavälillä n. (-70) - 50 °C, erityisesti suunnilleen huoneenlämpötilassa.

Menetelmävaihtoehto (e) on alkylointi. Se suoritetaan edullisesti ei-proottisessa liuottimessa, esim. eetterissä, syklisessä eetterissä, aromaattisessa hiilivedyssä, dimetyyliformamidissa tai dimetyylisulfoksidissa emäksen, kuten ei-nukleofiilisen typpiemäksen, esim. DBU, tai alkalihydridin, esim. natrium- tai kaliumhydridin, tai metallisuolan, esim. kalium-, natrium- tai kesiumkarbonaatin tai -fluoridin läsnäollessa

mahdollisesti kruunueetterin läsnäollessa. Alkyloivana aineena käytetään edullisesti halogenidia, tosylaattia tai mesylaattia, esim. alkyylijodidia, erityisesti metyylijodidia. Reaktio suoritetaan huoneenlämpötilassa tai kohotetussa lämpötilassa, edullisesti huoneenlämpötilassa.

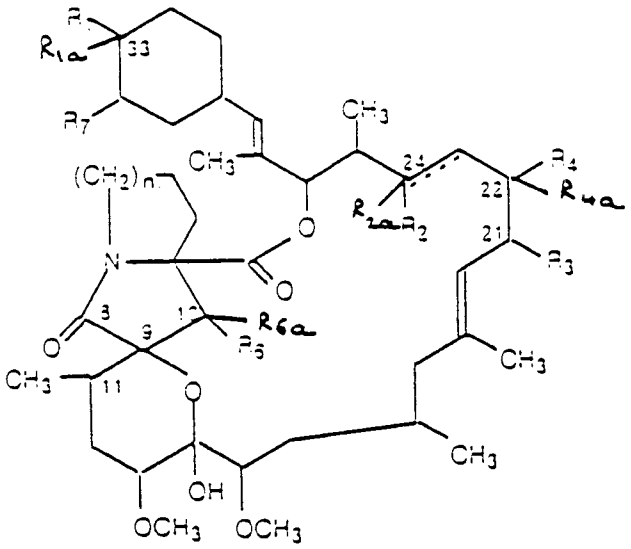
Menetelmävaihtoehdon (f) mukainen asylointi voidaan suorittaa konventionaaliseen tapaan, esim. inertissä liuottimessa, kuten asetonitriilissä tai dikloorimetaanissa, esim. happokloridin tai happoanhydridin kanssa happoa sitovan aineen, kuten 4-dimetyyliaminopyridiinin läsnäollessa tai hapon kanssa karbodi-imidin, kuten disykloheksyylikarbodi-imidin läsnäollessa. Asylointi voidaan suorittaa difosgeenissa tai tiofosgeenissa, jonka jälkeen lisätään NH_3 tai sopivaa amiinia vastaavien karbamaattien tuottamiseksi, joissa R_5 tarkoittaa edellä määritellyn kaavan $-OC(=X)N(R_{10})R_{11}$ mukaista ryhmää. Kun reaktio suoritetaan NH_3 tai primaarisen amiinin läsnäollessa, lopputuotteet, joissa R_6 ja R_{6a} ovat yhdessä okso, voivat läpikäydä syklisointireaktion ja muodostaa yhdisteitä, joilla on kaava,



Ib

jossa substituentit ovat edellä määritellyn mukaisia, ja jotka muodostavat myös osan keksintöä.

Menetelmävaihtoehto (g) on hapetus. Se voidaan suorittaa konventionaaliseen tapaan, esim. inertissä liuottimessa, kuten aromaattisessa hiilivedyssä, esim. tolueenissa, tai halogenoidussa hiilivedyssä, esim. dikloorimetaanissa tai dikloorietaanissa, 0 °C ja huoneenlämpötilan välillä, edullisesti huoneenlämpötilassa. Reaktio suoritetaan esim. N-metyyli-morfoliini-N-oksidin kanssa tetrapropyyliammoniumperrutenaatin katalyyttisen määrän läsnäollessa tai 1,1,1-tris(asetoksi)-1,1-dihydrobentsjodoksol-3(1H)onin kanssa (Dess-Martin menetelmä). Kaavan I mukaiset hapettuneet lopputuotteet, joissa R_8 ja R_{8a} tarkoittavat yhdessä oksoa ja R_5 tarkoittaa hydroksia, voivat olla tasapainossa vastaavien kaavan I mukaisten yhdisteiden kanssa, joissa R_8 tarkoittaa hydroksia ja R_5 ja R_{8a} tarkoittavat yhdessä oksia, so. yhdisteiden kanssa, joilla on kaava Ic,



Ic

jossa substituentit tarkoittavat samaa kuin edellä ja jotka muodostavat myös osan keksintöä. Menetelmävaihtoehto (g) tuottaa näiden yhdisteiden seoksia, joista yhdisteet voidaan erottaa konventionaaliseen tapaan, esim. kromatografisesti. Lähtöaineesta ja käytetyistä reaktio-olosuhteista, erityisesti hapettavasta aineesta, riippuen hapetus voi tapahtua paikoissa 10, 14, 22,

24 ja/tai 33. Hydroksiryhmien erilainen kyky reagoida ja/tai selektiivinen suojaus voi tuottaa lopputuotteita, jotka ovat hapettuneet ainoastaan valituista paikoista.

Menetelmävaihtoehto (h) voidaan suorittaa halogenoinnille konventionaaliseen tapaan, esim. antamalla halogenoivan aineen, kuten tionyylikloridin, reagoida sopivassa liuottimessa, esim. pyridiinissä tai tetrahydrofuraanissa, lämpötilassa, joka voi vaihdella 0 °C ja huonennlämpötilan välillä, edullisesti suunnilleen huoneenlämpötilassa.

Keksinnön mukaiset menetelmävaihtoehdot voidaan suorittaa samanaikaisesti, erityisesti menetelmävaihe (e) voidaan suorittaa "one pot" reaktiona, so. samassa reaktioastiassa, yhdessä menetelmävaiheiden (a) tai (b) kanssa. Lopputuotteiden seokset voidaan erottaa konventionaaliseen tapaan, esim. kromatografisesti.

Kaavan Ia mukaiset yhdisteet voivat olla tasapainossa kaavan IIa mukaisten yhdisteiden kanssa. Monissa tapauksissa nämä tautomeeriset muodot voidaan eristää.

Menetelmävaihtoehdot (a) ja (b) tarkoittavat yleisesti:

(a) kun kaavan IV mukaisen yhdisteen annetaan reagoida kaavojen Ia ja IIa mukaisten yhdisteiden saamiseksi: uudelleenjärjestelyä tai syklistämistä;

(b) kun kaavan IV mukaisen yhdisteen annetaan reagoida kaavan IIIa mukaisten yhdisteiden saamiseksi: syklistämistä;

(c) kun kaavan V mukaisen yhdisteen annetaan reagoida kaavan Ia ja IIa mukaisten yhdisteiden saamiseksi: syklistämistä.

Kun menetelmävaihtoehtojen (a) - (h) mukaisesti saaduissa yhdisteissä on yksi tai useampia suojaryhmiä, ne voidaan poistaa konventionaaliseen tapaan vastaavien suojaamattomien yhdisteiden tuottamiseksi. Esim. tert-butyylidimetyylisilyylin tai tert-butoksi-

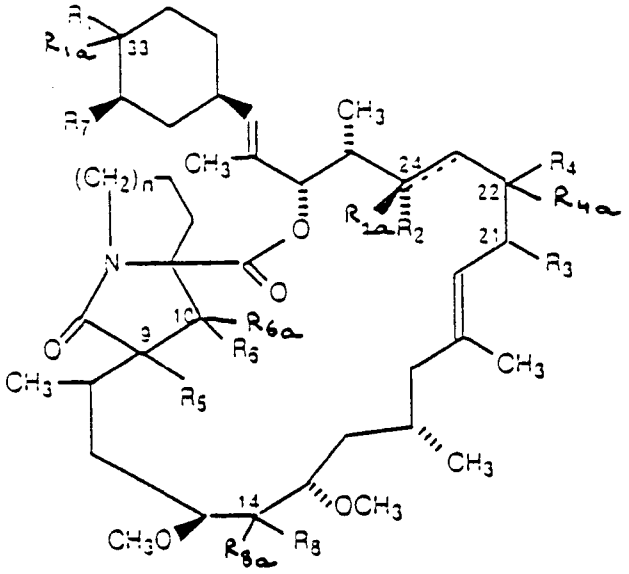
karbonyylin poisto voidaan toteuttaa käsittelemällä hydrofluorihapolla liuottimessa, kuten asetonitriilissä. Valituista reaktio-olosuhteista (esim. kesto tai lämpötila) riippuen poistoa voidaan ohjata siten, että joko kaikki tai vain osa suojaryhmistä saadaan poistettua.

Kun menetelmävaihtoehtojen (a) - (h) mukaisesti saaduissa yhdisteissä on yksi tai useampia vapaita hydroksiryhmiä, ne voidaan suojata konventionaaliseen tapaan vastaavien suojattujen tuotteiden saamiseksi. Valituista reaktio-olosuhteista riippuen reaktiota voidaan ohjata siten, että joko kaikki tai osa hydroksiryhmistä tulee suojattua. Sopivia suojaryhmiä ovat konventionaaliset hydroksin suojaryhmät, kuten tert-butoksikarbonyyli tai trialkyylisilyyli, edullisesti tert-butyylimetyylisilyyli.

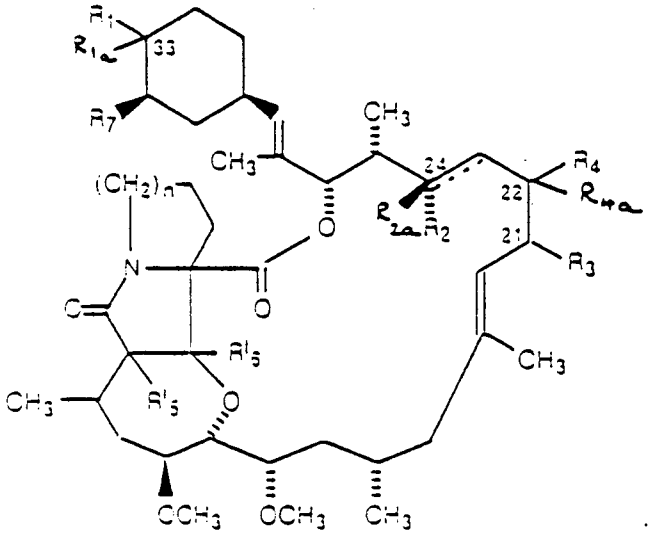
Osittainen suojauksen poisto tai niillä suojaus on erityisen tarpeellista, kun seuraavassa reaktiovaiheessa reaktio on tarkoitus kohdistaa tiettyyn hydroksiryhmään.

Kaavojen I - V mukaisilla yhdisteillä on lukuisia kiraalisia keskuksia ja ne voivat esiintyä erilaisina stereoisomeereina. Keksinnön mukaiset menetelmävaihtoehdot tuottavat yleensä tällaisten isomeerien seoksia. Reaktion olosuhteista ja tyypistä riippuen prosessia voidaan ohjata siten, että saadaan edullisimmen spesifistä isomeeria. Keksintöön kuuluu kaikki optiset ja geometriset isomeerit sekä raseemiset seokset.

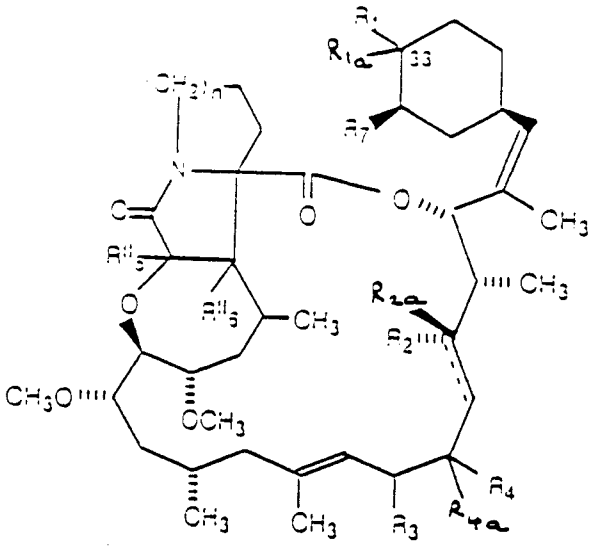
Isomeerit voidaan eristää tai erottaa konventionaalisia menetelmiä käyttäen. Kuitenkin, eri kiraalisten hiiliatomien edullinen stereokemia on esitetty kaavoissa Is - Vs:



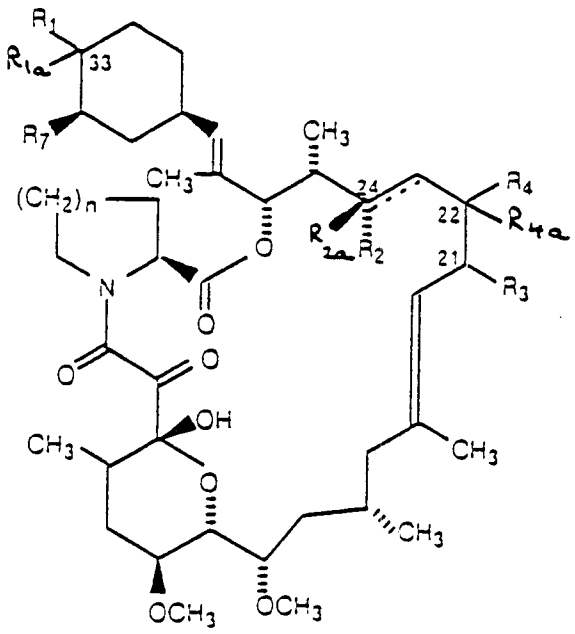
Is



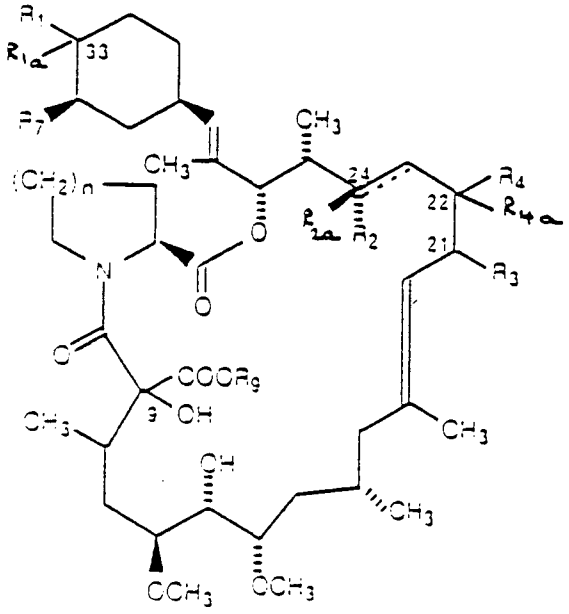
IIs



IIIs



IVs



Vs

Edellä esitetyissä kaavoissa Is - Vs

- kun R_1 on muu kuin okso yhdessä R_{1a} kanssa, niin R_1 on edullisesti liittynyt α-konfiguraatiossa hiiliatomiin paikassa 33;
- R_3 on edullisesti liittynyt α-konfiguraatiossa hiiliatomiin paikassa 21;
- kun R_4 on muu kuin okso yhdessä R_{4a} kanssa, niin R_4 on edullisesti liittynyt α-konfiguraatiossa hiiliatomiin paikassa 22;

Keksinnön mukainen yhdiste voidaan eristää ja puhdistaa reaktioseoksesta konventionaaliseen tapaan.

Kaavan V mukainen lähtömateriaali, joka on edullisesti diasteroisomeerien muodossa, joista käytetään tästä lähtien nimitystä diasteroisomeerit C, voidaan saada antamalla kaavan IV mukaisen yhdisteen reagoida mentelmävaihtoehdon (a) mukaisesti, jonka jälkeen saadulle tuotteelle suoritetaan reaktio diatsoalkaanin kanssa. Tämän prosessin ensimmäinen vaihe voidaan suorittaa edellä esitetyn mukaisesti, esim. KOH/kruunueetterin kanssa tetrahydrofuraanissa. Reaktiotuot edelleentyöstetään konventionaaliseen tapaan, jäännös uudelleenliuotetaan inerttiin liuottimeen, esim. dikloorimetaaniin, ja trituroidaan diatsoalkaaniliuoksella, edulliseti diatsometaanilla tai diatsoetaanilla inertissä liottimessa, esim. eetterissä. Saatu reaktioseos edelleentyöstetään konventionaaliseen tapaan.

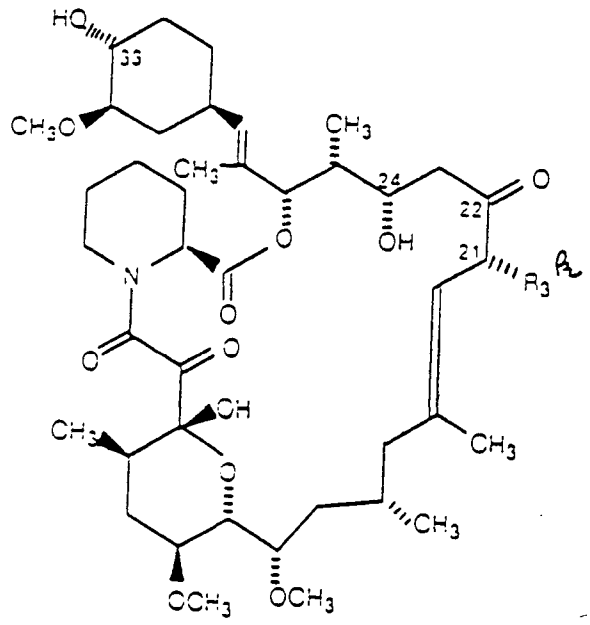
Kaavan V mukainen lähtöaine, joka on edullisesti diasteroisomeerien muodossa, joista käytetään tästä lähtien nimitystä diasteroisomeerit A, voidaan saada antamalla kaavan IV mukaisen yhdisteen reagoida emäksen kanssa, jonka jälkeen saadulle tuotteelle suoritetaan reaktio diatsoalkaanin kanssa. Tämä mentelmävaihe voidaan suorittaa konventionaaliseen tapaan. Se suoritetaan edullisesti liuottimien seoksessa, esim. tetrahydrofuraanin ja veden seoksessa, käyttäen LiOH tai $Ca(OH)_2$ emäksenä. Reaktiotuote edelleentyöstetään konventionaaliseen tapaan, jäännös uudelleenliuotetaan

inerttiin liuottimeen, esim. dikloorimetaaniin, ja trituroidaan diatsoalkaaniliuoksella, edullisesti diatsometaanilla tai diatsoetaanilla inertissä liuottimessa, esim. eetterissä. Saatu reaktioseos voidaan edelleentyöstää konventionaaliseen tapaan.

Mikäli lähtöaineina käytettyjen yhdisteiden valmistusta ei ole erityisesti kuvattu tässä yhteydessä, esim. esimerkeissä, ne ovat tunnettuja tai voidaan valmistaa konventionaaliseen tapaan tunnetuista yhdisteistä, esim. lähtien sopivista Streptomyces-kannoista, kuten Streptomyces tsukubaensis no 9993, joka on kuvattu julkaisussa EP 184162, Fujisawa. Näytteitä voidaan saada laitoksesta, Fermentation Research Institute, Tsukuba, Ibaraki 305, Japani, Budapestin sopimuksen mukaisesti talletusnumerolla FERM BP-927. Tämä kanta on talletettu uudelleen 27.4.1989 talletuslaitokseen, Agricultural Research Culture Collection International Depository, Peoria, Illinois 61604, USA Budapestin sopimuksen mukaisesti talletusnumerolla NRRL 18488.

Seuraavat esimerkit havainnollistavat keksintöä. Ne eivät ole rajoittavia. Kaikki lämpötilat on celsiusasteita. NMR-spektreissä kaikki kemiallisen siirron arvot annetaan ppm; näytteet mitataan $CDCl_3$-liuoksessa ellei toisin mainita. Käytetään seuraavia lyhennyksiä:

O-tBDMS = tert-butyylidimetyylisilyylioksi
db = kaksoissidos
sb = yksinkertainen sidos
Im = 1-imidatsolyylikarbonyyli
Bz = bentsoyyli
DBU = 1,8-diatsabisyklo[5.4.0]undek-7-eeni
Ac = asetyyli
BOC = tert-butoksikarbonyyli



Ik

kaava Ik (R_3^k = allyyli) = FK 506;
Kaava Ik (R_3^k = etyyli) = FR 520.

Esimerkki 1: $R_1 = R_2$ = O-tBDMS; $R_3 = C_2H_5$; $R_4 + R_{4a}$ = O; R_7 = OCH_3; ——— = sb; n = 2; $R_{1a} = R_{2a}$ = H (menetelmä a)
1a : kaavan IIIa mukainen yhdiste
1b : kaavan IIa mukainen yhdiste (diasteroisomeeri A)
1c : kaavan Ia mukainen yhdiste (diasteroisomeeri A)
1d : kaavan Ia mukainen yhdiste (diasteroisomeeri B)
1e : kaavan Ia mukainen yhdiste (diasteroisomeeri C)

4 g kruunu[18.6]eetteriä ja 12.7 g kesiumkarbonaattia (tai 5 g kesiumfluoridia) lisätään liuokseen, joka sisältää 20 g 24,33-bis-O-tBDMS-FR 520 ja 250 ml kuivaa tetrahydrofuraania. Reaktioseosta sekoitetaan 3 h ajan huoneenlämpötilassa, sitten jaetaan etyyliasetaatin ja 1 N suolahapon kesken, faasit erotetaan, orgaanista faasia pestään suolavedellä, kuivataan natriumsulfaatilla, suodatetaan ja haihdutetaan vakuumissa. Jäännöksen kromatografointi (n-heksaani/etyyliasetaatti = 3/1 --> 1/2) tuottaa otsikon mukaisia yhdisteitä värittöminä vaahtoina.

Esimerkki 2: $R_1 = R_2$ = O-tBDMS; $R_3 = C_2H_5$; $R_4 + R_{4a}$ = O; $R_7 = OCH_3$; ——— = sb; n = 2; $R_{1a} = R_{2a} = R_{4a}$ = H; diasteroisomeerit A (menetelmä b)

2a : kaavan IIa mukainen yhdiste

2b : kaavan Ia mukainen yhdiste

1 ml diatsabisykloundekaania lisätään 5.2 g kaavan V mukaisen yhdisteen ($R_1 = R_2$ = O-tBDMS; $R_{1a} = R_{2a}$ = H; $R_3 = C_2H_5$; $R_4 + R_{4a}$ = O; $R_7 = OCH_3$; $R_9 = CH_3$; n = 2; ——— = sb; diasteroisomeeri A) 250 ml asetonitriililiuokseen. Reaktioseosta sekoitetaan 70 min ajan huoneenlämpötilassa ja sitten se edelleentyöstetään esimerkissä 1 esitetyn mukaisesti (n-heksaani/etyyliasetaatti = 3/2), jolloin saadaan otsikon mukaisia aineita värittöminä vaahtoina.

Analogisesti esimerkkien 1 ja 2 kanssa saadaan värittöminä vaahtoina seuraavat yhdisteet, joilla on kaavat Ia, IIa ja IIIa, ($R_7 = OCH_3$; n = 2; ——— = sb; $R_{1a} = R_{2a}$ = H:

esim.	kaava	isomeeri	R_1	R_2	R_4	R_{4a}	R_3	lähtöaine
3a	IIIa	-	-O-tBDMS	-O-tBDMS	O		$-CH_2CH=CH_2$	24,33-di-O-tBDMS-FK 506
3b	IIa	A	-O-tBDMS	-O-tBDMS	O		$-CH_2CH=CH_2$	
3c	Ia	A	-O-tBDMS	-O-tBDMS			$-CH_2CH=CH_2$	
3d	Ia	C	-O-tBDMS	-O-tBDMS	O		$-CH_2CH=CH_2$	
4	IIIa	-	$-O-SO_2-CH_3$	-O-tBDMS	O		$-C_2H_5$	Yhdiste A)
5	IIIa	-	$-O-SO_2-CH_3$	-O-tBDMS	O		$-CH_2CH=CH_2$	Yhdiste B)
6a	IIIa	-	-OH	-OH	O		$-C_2H_5$	FR 520
6b	IIa	A	-OH	-OH	O		$-C_2H_5$	
6c	Ia	A	-OH	-OH	O		$-C_2H_5$	
6d	Ia	B	-OH	-OH	O		$-C_2H_5$	
6e	Ia	C	-OH	-OH	O		$-C_2H_5$	
6f	Ia	D	-OH	-OH	O		$-C_2H_5$	
7a	IIIa	-	-OH	-OH	O		$-CH_2CH=CH_2$	FK 506
7b	IIa	A	-OH	-OH	O		$-CH_2CH=CH_2$	
7c	Ia	A	-OH	-OH	O		$-CH_2CH=CH_2$	
7d	Ia	A	-OH	-OH	O		$-CH_2CH=CH_2$	
7e	Ia	A	-OH	-OH	O		$-CH_2CH=CH_2$	
8	Ia	A	-O-tBDMS	-OH	O		$-C_2H_5$	33-O-tBMS-FR20a)
9a	IIIa	-	-O-tBDMS	-O-CO-O-		H	$-C_2H_5$	Yhdiste G)
9b	Ia	A	-O-tBDMS	-O-CO-O-		H	$-C_2H_5$	
9c	Ia	C	-O-tBDMS	-O-CO-O-		H	$-C_2H_5$	
10	Ia	C	-O-tBDMS	-O-tBDMS	O		$-C_2H_5$	Yhdiste C)
11	Ia	C	-O-tBDMS	-O-tBDMS	O		$-CH_2CH=CH_2$	Yhdiste D)
12a	Ia	A	-O-tBDMS	-O-tBDMS	O		$-CH_2CH=CH_2$	Yhdiste F)
12b	IIa	A	-O-tBDMS	-O-tBDMS	O		$-CH_2CH=CH_2$	

a) Tämän yhdisteen suojauksen poisto tai vast. pelkistys tuottaa esimerkin 6c mukaisen yhdisteen (= esimerkki 73) tai vast. esimerkin 28 mukaisen yhdisteen.

Esimerkki 13: kaavan III mukainen yhdiste ($R_1 = R_2$ = O-tBDMS; $R_3 = C_2H_5$; $R_4 + R_{4a} = O$; $R''_5 + R''_6$ = OCO-O; $R_7 = OCH_3$; ——— = sb; n = 2; $R_{1a} = R_{2a} = H$ (menetelmä c)

0.8 g kaavan III mukaisen yhdisteen ($R_1 = R_2$ = O-tBDMS; $R_3 = C_2H_5$; $R_4 + R_{4a} = O$; $R''_5 = R''_6$ = OH; $R_7 = OCH_3$; ——— = sb; n = 2; $R_{1a} = R_{2a} = H$) 40 ml asetonitriililiuokseen lisätään vuorotellen 0.2 ml difosgeenia ja 1.75 g dimetyyliaminopyridiiniä. Reaktioseosta sekoitetaan 1.5 h ajan huoneenlämpötilassa ja sitten se edelleentyöstetään esimerkin 1 mukaisesti (n-heksaani/etyyliasetaatti = 9/1), jolloin saadaan otsikon mukaista yhdistettä värittömän vaahdon muodossa.

Analogisesti esimerkin 13 kanssa saadaan seuraavat värittömien vaahtojen muodossa olevat kaavojen I - III mukaiset yhdisteet ($R_3 = C_2H_5$; $R_7 = OCH_3$; ——— = sb; n = 2; $R_{1a} = R_{2a} = R_{4a} = R_{8a} = H$):

esim.	kaava	isomeeri	R_1	R_2 R_4	R_5 R'_5 R''_5	R_6 R'_6 R''_6	R_8	lähtöaine
14	II	A	-O-tBDMS	-O-tBDMS -O-tBDMS	-O-CO-O-		-	esim. 1b
15	I	A	-O-tBDMS	-O-CO-O-	OH	O*	OH	esim. 27
16	I	C	-OH	-O-CO-O-	-O-BOC	O*	OH	esim. 28
17	III	-	-OH	-O-CO-O-	-O-CO-O-		-	esim. 25
	I	B	-OH	-O-CO-O-	OH	O*	OH	esim. 26a

* yhdessä R_{6a} kanssa

Esimerkki 19: Kaavan I mukainen yhdiste ($R_1 = R_2$ = O-tBDMS; $R_3 = C_2H_5$; $R_4 + R_{4a} = O$; $R_5 = R_6 = R_8$ = OH; $R_7 = OCH_3$; ——— = sb; n = 2; $R_{1a} = R_{2a} = R_{6a} = R_{8a} = H$; diasteroisomeeri C (menetelmä d)

0.5 g tetrametyyliammoniumtriasetoksiboorihydridiä lisätään 1 g kaavan I mukaisen yhdisteen (R_1 = R_2 = O-tBDMS; R_3 = C_2H_5; R_{1a} = R_{2a} = R_{8a} = H; R_4 + R_{4a} = R_6 + R_{6a} = O; R_5 = R_8 = OH; R_7 = OCH_3; ——— = sb; n = 2; diasteroisomeeri C) 30 ml asetonitriilin ja 5 ml etikkahapon liuokseen. Reaktioseosta sekoitetaan 3.5 h ajan huoneenlämpötilassa ja sitten se jaetaan kyllästetyn $NaHCO_3$-vesiliuoksen ja etyyliasetaatin kesken. Orgaaninen faasi erotetaan, sitä pestään vuorotellen suolavedellä, 1 N suolahapolla ja jälleen suolavedellä, se kuivataan Na_2SO_4 avulla, suodatetaan ja haihdutetaan vakuumissa. Jäännöksen kromatografointi (etyyliasetaatti) tuottaa otsikon mukaisen aineen värittömän vaahdon muodossa.

Analogisesti esimerkissä 19 kuvatun kanssa saadaan värittömien vaahtojen muodossa seuraavat kaavojen I, II ja III mukaiset yhdisteet (R_3 = C_2H_5; R_7 = OCH_3; R_8 = OH; R_{1a} = R_{2a} = H; ——— = sb; n = 2):

esim.	kaava	isomeeri	R_1	R_2	R_4	R_{4a}	R_5 R'_5 R''_5	R_6 R'_6 R''_6	R_{6a}	Lähtöaine
20	I	B	-O-tBDMS	-O-tBDMS	O		OH	OH	H	Esim. 1d
21	I	A	-O-tBDMS	-O-tBDMS	O		OH	OH	H	Esim. 1c
22	II	A	-O-tBDMS	-O-tBDMS	OH	H	OH	OH	-	Esim. 1b
23a	I	A/cis	OH	-O-CO-O-		H	OH	OH	H	Esim.112
23b	I	A/trans	OH	-O-CO-O-		H	OH	OH	H	Esim.112
24a	I	C	-O-tBDMS	-O-tBDMS	OH	H	OH	O		a)
24b	I	C	-O-tBDMS	-O-tBDMS	OH	H	OH	OH	H	Esim. 1e
25	III	-	-O-tBDMS	-O-tBDMS	OH	H	-O-CO-O-		-	Esim. 100
26a	I	B	OH	OH	OH	H	OH	O		Esim. 6d
26b	I	B	OH	OH	OH	H	OH	OH	H	Esim. 6d
27	I	C	OH	OH	OH	H	O-BOC	O		Esim. 115
28	I	A	-O-tBDMS	OH	OH	H	OH	O		Esim. 8

a) Suojaryhmän poisto tuottaa esimerkin 118 mukaisen yhdisteen.

Esimerkki 29: Kaavan I mukainen yhdiste (R_1 = R_2 = O-tBDMS; R_3 = C_2H_5; R_4 + R_{4a} = R_6 + R_{6a} = O; R_5 = R_7 = OCH_3; R_8 = OH; ——— = sb; n = 2; R_{1a} = R_{2a} = R_{8a} = H) (Menetelmä d)

200 mg kruunu[18.6]eetteriä, 200 mg kesiumkarbonaattia ja 1.5 ml metyylijodidia lisätään liuokseen, joka sisältää 100 mg kaavan I mukaista yhdistettä (R_1 = R_2 = O-tBDMS; R_3 = C_2H_5; R_{1a} = R_{2a} = R_{8a} = H; R_4 + R_{4a} = R_6 + R_{6a} = O; R_5 = R_8 = OH; R_7 = OCH_3; ——— = sb; n = 2; diasteromeeri A), ja saatua seosta sekoitetaan 1.5 h ajan huoneenlämpötilassa. Reaktioseos edelleenkäsitellään esimerkin 1 mukaisesti (n-heksaani/etyyliasetaatti = 2/1), jolloin saadaan otsikon mukaista tuotetta värittömänä vaahtona.

Analogisesti esimerkin 29 kanssa saadaan värittömien vaahtojen muodossa seuraavat kaavan I ja III mukaiset yhdisteet (R_3 = C_2H_5; R_{1a} = R_{2a} = H; R_4 + R_{4a} = O; R_7 = OCH_3; R_8 = OH; ——— = sb; n = 2):

esim.	kaava	isomeeri	R_1	R_2	R_5	R''_6 / R_6	R_{6a}	lähtöaine
30	III	-	-O-tBDMS	-O-tBDMS	$-OCH_3$	OH	-	Esim. 1a
31	I	C	-O-tBDMS	-O-tBDMS	$-OCH_3$	O		Esim. 1e

Esimerkki 32: R_1 = R_2 = O-tBDMS; R_3 = C_2H_5; R_4 + R_{4a} = O; R_7 = OCH_3; ——— = sb; n = 2; R_{1a} = R_{2a} = H; diastereoisomeeri A (menetelmä f)

32a: kaavan I mukainen yhdiste (R_5 = OH; R_6 + R_{6a} = O; R_8 = O-Bz; R_{8a} = H)

32b: kaavan I mukainen yhdiste (R_5 = O-Bz; R_6 + R_{6a} = O; R_8 = O-Bz; R_{8a} = H)

32c: kaavan I mukainen yhdiste (R_5 = O-Bz; R_6 + R_{6a} = O; R_8 = OH; R_{8a} = H)

32d: kaavan II mukainen yhdiste (R'_5 = O-Bz; R'_6 = OH)

5 mol ekvivalenttia 4-dimetyyliaminopyridiiniä ja 1.3 mol ekvivalenttia bentsoyylikloridia lisätään liuokseen, joka sisältää 0.6 g kaavan I mukaista yhdistettä ($R_1 = R_2$ = O-tBDMS; $R_3 = C_2H_5$; $R_{1a} = R_{2a} = R_{8a}$ = H; $R_4 + R_{4a} = R_6 + R_{6a}$ = O; $R_5 = R_8$ = OH; $R_7 = OCH_3$; ——— = sb; n = 2; diasteroisomeeri A) tai kaavan II mukaista yhdistettä ($R_1 = R_2$ = O-tBDMS; $R_3 = C_2H_5$; $R_{1a} = R_{2a}$ = H; $R_4 + R_{4a}$ = O; R'_5 = OH; R'_6 = OH; $R_7 = OCH_3$; ——— = sb; n = 2). Reaktioseosta sekoitetaan 45 min ajan, jonka jälkeen se edelleenkäsitellään esimerkissä 1 esitetyn mukaisesti (n-heksaani/etyyliasetaatti = 4/1 --> 2/1), jolloin saadaan otsikon mukaisia yhdisteitä värittöminä vaahtoina.

Analogisesti esimerkissä 32 kuvatun kanssa saadaan värittömien vaahtojen muodossa seuraavat kaavan I ja kaavan II mukaiset yhdisteet ($R_1 = R_2$ = O-tBDMS; $R_3 = C_2H_5$; $R_{1a} = R_{2a}$ = H; $R_4 + R_{4a}$ = O; $R_7 = OCH_3$; ——— = sb; n = 2):

esim.	kaava	isomeeri	R_5	R_6 R'_6	R_{6a}	R_8	R_{8a}	lähtöaine
33	I	A	OH	O		O-Im	H	Esim. 1b or 1c
34	I	C	O-Ac	O		O-Ac	H	Esim. 1e
35a	I	C	O-Bz	O		O-Bz	H	Esim. 1e
35b	I	C	O-Bz	O		OH	H	
36a	I	C	-O-SO_2CH_3	O		-O-SO_2CH_3	H	Esim. 1e
36b	I	C	OH	O		-O-SO_2CH_3	H	
37a	I	A	O-Ac	O		O-Ac	H	Esim. 1b or 1c
37b	I	A	OH	O		O-Ac	H	
37c	I	A	O-Ac	O		OH	H	
37d	II	A	O-Ac	OH	-	-	-	
38	I	A	-O-CHO	O		O		Esim. 50
39	I	A	-O-$COOCH_3$	O		-OtBDMS	H	Esim. 58b
40	I	A	-O-CHO	O		-OtBDMS	H	Esim. 58b a)
41	I	B	-O-CHO	O		-OtBDMS	H	Esim. 60a
42	I	C	-O-CHO	O		-OtBDMS	H	Esim. 59
43	I	C	-O-BOC	O		-OtBDMS	H	Esim. 59

a) Suojauksen poisto tuottaa kaavan 6c (= esimerkki 73) mukaisen yhdisteen.

Esimerkki 44: Kaavan I mukainen yhdiste (R_1 = R_2 = R_8 = O-tBDMS; R_3 = C_2H_5; R_4 + R_{4a} = R_6 + R_{6a} = O; R_5 = O-CO-(4-morfolinyyli); R_7 = OCH_3; ——— = sb; n = 2; R_{1a} = R_{2a} = R_{8a} = H; diasteroisomeeri A) (menetelmä f)

10 ekvivalenttia 4-dimetyyliaminopyridiiniä ja 1 mol ekvivalentti difosgeenia lisätään liuokseen, joka sisältää 2 g kaavan I mukaista yhdistettä (R_1 = R_2 = R_8 = O-tBDMS; R_3 = C_2H_5; R_{1a} = R_{2a} = R_{8a} = H; R_4 + R_{4a} = R_6 + R_{6a} = O; R_5 = OH; R_7 = OCH_3; ——— = sb; n = 2, diasteroisomeeri A) ja 50 ml asetonitriiliä, reaktioseosta sekoitetaan 20 min ajan huoneenlämpötilassa, jonka jälkeen se kaadetaan 500 ml etyyliasetaattiin ja 20 ml morfoliiniin, sekoitetaan voimakkaasti 10 min ajan ja edelleenkäsitellään esimerkissä 1 kuvatun mukaisesti (n-heksaani/etyyliasetaatti = 7/1), jolloin tuotetta saadaan värittömänä vaahtona.

Analogisesti esimerkissä 44 kuvatun kanssa saadaan seuraavat kaavan I ja Ib mukaiset yhdisteet värittöminä vaahtoina (R_1 = R_2 = O-tBDMS; R_3 = C_2H_5; R_4 + R_{4a} = O; R_7 = OCH_3; ——— = sb; n = 2; R_6 = OH; R_{1a} = R_{2a} = R_{6a} = H):

esim.	kaava	iso-meeri	R_5	R_8	R_{8a}	lähtöaine
45	I	A	-O-CO-NH_2	-O-tBDMS	H	Esim. 58b
46	I	A	-O-CO-H$(CH_3)_2$	-O-tBDMS	H	Esim. 58b
47a	Ib	C	-	O		} (R'_{10}=H, X=O) Esim. 51
47b	I	C	-O-CO-NH_2	O		
48	Ib	A	-	-O-tBDMS	H	(R'_{10}=CH_3, X=O) } Esim. 58b
49	Ib	A	-	-O-tBDMS	H	(R'_{10}=CH_3, X=S)

Esimerkki 50: Kaavan I mukainen yhdiste (R_1 = R_2 = O-tBDMS; R_3 = C_2H_5; R_4 + R_{4a} = R_6 + R_{6a} = R_8 + R_{8a} = O; R_5 = OH; R_7 = OCH_3; ——— = sb; n = 2; R_{1a} = R_{2a} = H; diasteroisomeeri A) (menetelmä g)

0-5 g 1,1,1-tris(asetoksi)-1,1-dihydro-bents-

jodoksol-3(1H)-onia lisätään liuokseen, joka sisältää 0.5 g kaavan I mukaista yhdistettä ($R_1 = R_2$ = O-tBDMS; $R_3 = C_2H_5$; $R_4 + R_{4a} = R_6 + R_{6a}$ = O; $R_5 = R_8$ = OH; $R_7 = OCH_3$; ——— = sb; n = 2; $R_{1a} = R_{2a} = R_{8a}$ = H; diasteroisomeeri A) ja 50 ml metyleenikloridia. Reaktioseosta sekoitetaan 3 h ajan huoneenlämpötilassa, jonka jälkeen se suodatetaan silikageelillä, pestään n-heksaani/etyyliasetaatilla (1/1) ja suodos haihdutetaan vakuumissa. Jäännöksen kromatografointi (n-heksaani/etyyliasetaatti = 3/1) tuottaa otsikon mukaista ainetta värittömän vaahdon muodossa.

Analogisesti esimerkin 50 kanssa saadaan seuraavat kaavan I mukaiset yhdisteet värittöminä vaahtoina ($R_3 = C_2H_5$; $R_4 + R_{4a} = R_6 + R_{6a} = R_8 + R_{8a}$ = O; $R_7 = OCH_3$; ——— = sb; n = 2; R_{2a} = H):

esim.	iso-meeri	R_1	R_{1a}	R_2	R_5	lähtöaine
51	C	-O-tBDMS	H	-O-tBDMS	OH	Esim. 1e
52	A	O		-O-tBDMS	OH	Esim. 70
53	A	-O-tBDMS	H	-O-tBDMS	OCH_3	Esim. 29
54	C	-O-tBDMS	H	-O-tBDMS	OCH_3	Esim. 31

Esimerkki 55: Kaavan I mukainen yhdiste ($R_1 = R_2 = R_8$ = O-tBDMS; $R_3 = C_2H_5$; $R_4 + R_{4a} = R_6 + R_{6a}$ = O; R_5 = Cl; $R_7 = OCH_3$; ——— = sb; n = 2; $R_{1a} = R_{2a} = R_{8a}$ = H; diasteroisomeeri epi-A) (menetelmä h)

0.3 ml tionyylikloridia 5 ml pyridiinissä lisätään liuokseen, joka sisältää 1 g kaavan I mukaista yhdistettä ($R_1 = R_2$ = O-tBDMS; $R_3 = C_2H_5$; $R_4 + R_{4a} = R_6 + R_{6a}$ = O; R_5 = OH; $R_7 = OCH_3$; R_8 = O-tBDMS; $R_{1a} = R_{2a} = R_{8a}$ = H; ——— = sb; n = 2; diasteroisomeeri A) ja 100 ml terahydrofuraania, reaktioseosta sekoitetaan huoneenlämpötilassa 15 h ajan, jonka jälkeen se jaetaan etyyliasetaatin ja kyllästetyn natriumbikarbonaattivesiliuoksen kesken. Orgaaninen faasi erotetaan, sitä

pestään kahdesti 1 N HCl ja vedellä, kuivataan Na_2SO_4 avulla ja liuottimet poistetaan vakuumissa. Pylväskromatografointi (n-heksaani/etyyliasetaatti = 9/1) tuottaa otsikon mukaista yhdistettä värittömänä vaahtona.

Analogisesti esimerkin 55 kanssa saadaan värittömien vaahtojen muodossa seuraavat kaavan I mukaiset yhdisteet ($R_3 = C_2H_5$; $R_4 + R_{4a} = R_5 + R_{5a} = O$; $R_7 = OCH_3$; R_8 = O-tBDMS; $R_{1a} = R_{2a} = R_{8a} = H$; ——— = sb; n = 2):

Esim.	isomeeri	R_1	R_2	R_5	lähtömaine
56	epi-C	-O-tBDMS	-O-tBDMS	Cl	Esim. 59
57	epi-B	-O-tBDMS	-O-tBDMS	Cl	Esim. 60a

Esimerkki 58: Kaavan I mukainen yhdiste ($R_1 = R_2 = R_8$ = O-tBDMS; $R_3 = C_2H_5$; $R_4 + R_{4a} = R_6 + R_{6a} = O$; $R_7 = OCH_3$; ——— = sb; n = 2; $R_{1a} = R_{2a} = R_{8a} = H$; diasteroisomeeri A) (suojaus)

a) R_5 = O-tBDMS

b) R_5 = OH

5 ekvivalenttia 2,6-lutidiinia ja 2 ekvivalenttia t.butyylidimetyylisilyylitriflaattia lisätään kaavan I mukaisen yhdisteen ($R_1 = R_2$ = O-tBDMS; $R_3 = C_2H_5$; $R_4 + R_{4a} = R_6 + R_{6a} = O$; $R_5 = R_8 = OH$; $R_7 = OCH_3$; $R_{1a} = R_{2a} = R_{8a} = H$; ——— = sb; n = 2; diasteroisomeeri A) 50 ml asetonitriililiuokseen, reaktioseosta sekoitetaan 1.5 h ajan huoneenlämpötilassa, jonka jälkeen se edelleenkäsitellään esimerkissä 1 kuvatun mukaisesti. Kromatografointi (eluentti = tolueeni) tuottaa otsikon mukaisia yhdisteitä värittöminä vaahtoina.

Analogisesti esimerkin 58 kanssa saadaan värittömien vaahtojen muodossa seuraavat kaavan I mukaiset yhdisteet ($R_1 = R_2 = R_8$ = O-tBDMS; $R_3 = C_2H_5$; $R_4 + R_{4a} = R_6 + R_{6a} = O$; $R_7 = OCH_3$; ——— = sb; n = 2; $R_{1a} = R_{2a} = R_{8a} = H$):

esim.	isomeeri	R_5	lähtöaine
59	C	OH	Esim. 1e
60a	B	OH	Esim. 1d
60b	B	-O-tBDMS	Esim. 1d

Esimerkki 61: Kaavan III mukainen yhdiste (R_1 = OH; R_2 = O-tBDMS; R_3 = C_2H_5; $R_4 + R_{4a}$ = O; R''_5 = R''_6 = OH; R_7 = OCH_3; ——— = sb; n = 2; R_{1a} = R_{2a} = H) (osittainen suojauksen poisto)

3 ml 40 % fluorivetyhapon vesiliuosta lisätään liuokseen, joka sisältää 0.5 g kaavan III mukaista yhdistettä (R_1 = R_2 = O-tBDMS; R_3 = C_2H_5; $R_4 + R_{4a}$ = O; R''_5 = R''_6 = OH; R_7 = OCH_3; ——— = sb; n = 2; R_{1a} = R_{2a} = H) ja 30 ml asetonitriiliä. Reaktioseosta sekoitetaan 5 min ajan huoneenlämpötilassa, jonka jälkeen se jaetaan kyllästettyn $NaHCO_3$-vesiliuoksen ja etyyliasetaatin kesken, orgaaninen faasi erotetaan, sitä pestään kyllästetyllä $NaHCO_3$-liuoksella ja useita kertoja vedellä, kuivaaan Na_2SO_4 avulla, suodatetaan ja haihdutetaan vakuumissa. Jäännöksen kromatografointi (n-heksaani/etyyliasetaatti = 1/2) tuottaa otsikon mukaista ainetta värittömänä vaahtona.

Analogisesti esimerkissä 61 kuvatun kanssa saadaan värittömien vaahtojen muodossa seuraavat yhdisteet (R_1 = OH; $R_4 + R_{4a}$ = O; R_7 = OCH_3; ——— = sb; n = 2; R_{1a} = R_{2a} = H):

esim.	kaava	isomeeri	R_2	R_3	R_5 R'_5 R''_5	R_6 R'_6 R''_6	R_{6a}	R_8	R_{8a}	lähtöaine
62	III	-	-O-tBDMS	$-CH_2CH=CH_2$	OH	OH	-	-	-	Esim. 3a
63	II	A	-O-tBDMS	$-CH_2CH=CH_2$	OH	OH	-	-	-	Esim. 3b
64	I	A	-O-tBDMS	$-CH_2CH=CH_2$	OH	O		OH	H	Esim. 3c
65	III	-	-O-tBDMS	$-C_2H_5$	OCH_3	OH	-	-	-	Esim. 30
66	I	A	-O-tBDMS	$-C_2H_5$	OCH_3	O		OH	H	Esim. 29
67	I	A	-O-tBDMS	$-C_2H_5$	OH	O		O-Im	H	Esim. 33
68	I	A	-O-tBDMS	$-C_2H_5$	OH	O		O		Esim. 50
69a	I	A	-O-tBDMS	$-C_2H_5$	O-tBDMS	O		-O-tBDMS	H	Esim. 58a
69b	I	A	OH	$-C_2H_5$	O-tBDMS	O		-O-tBDMS	H	Esim. 58a
69c	I	A	OH	$-C_2H_5$	O-tBDMS	O		OH	H	Esim. 58a
69d	I	A	-O-tBDMS	$-C_2H_5$	O-tBDMS	O		OH	H	Esim. 58a
70	I	A	-O-tBDMS	$-C_2H_5$	OH	O		OH	H	Esim. 1c a)

a) Suojauksen poisto tuottaa esimerkin 6c mukaisen yhdisteen (= Esimerkki 73)

Esimerkki 71: Kaavan I mukainen yhdiste ($R_1 = R_2 = R_5 = R_8 = OH$; $R_3 = C_2H_5$; $R_4 + R_{4a} = R_6 + R_{6a} = O$; $R_7 = OCH_3$; $R_{1a} = R_{2a} = R_{8a} = H$; ——— = sb; $n = 2$; diasteroisomeeri B) (suojauksen poisto)

3 ml 40 % fluorivetyhapon vesiliuosta lisätään liuokseen, joka sisältää 0.5 g kaavan I mukaista yhdistettä ($R_1 = R_2 =$ O-tBDMS; $R_3 = C_2H_5$; $R_4 + R_{4a} = R_6 + R_{6a} = O$; $R_5 = R_8 = OH$; $R_7 = OCH_3$; $R_{1a} = R_{2a} = R_{8a} = H$; ——— = sb; $n = 2$; diasteroisomeeri B) ja 30 ml asetonitriiliä. Reaktioseosta sekoitetaan 4 h ajan huoneenlämpötilassa, se jaetaan kyllästetyn $NaHCO_3$-vesiliuoksen ja etyyliasetaatin kesken, orgaaninen faasi erotetaan, sitä pestään kyllästetyllä $NaHCO_3$-vesiliuoksella ja useita kerroksia vedellä, kuivataan Na_2SO_4 avulla, suodatetaan ja haihdutetaan vakuumissa. Jäännöksen kromatografointi (n-heksaani/etyyliasetaatti = 1/2) tuottaa otsikon mukaista ainetta värittömänä vaahtona.

Analogisesti esimerkin 71 kanssa saadaan värittömien vaahtojen muodossa seuraavat yhdisteet ($R_7 = OCH_3$; $R_{2a} = H$; ——— = sb; $n = 2$):

Esim: Kaava	isomeeri		R_1	R_{1a}	R_3	R_2	R_4	R_{4a}	R_5 R'_5 R''_5	R_6 R'_6 R''_6	R_{6a}	R_8	R_{8a}	Lähtöaine
72	II	A	OH	H	$-C_2H_5$	OH	O		OH	OH	-	-	-	Esim. 1b
73	I	A	OH	H	$-C_2H_5$	OH	O		OH	O		OH	H	Esim. 1c, 8, 48 tai 70
74	III	-	OH	H	$-C_2H_5$	OH	O		OH	OH	-	-	-	Esim. 1a
75	I	C	OH	H	$-C_2H_5$	OH	O		OH	O		OH	H	Esim. 1e tai 115
76	III	-	OH	H	$-CH_2CH=CH_2$	OH	O		OH	OH	-	-	-	Esim. 3a tai 62
77	II	A	OH	H	$-CH_2CH=CH_2$	OH	O		OH	OH	-	-	-	Esim. 3b tai 63
78	I	A	OH	H	$-CH_2CH=CH_2$	OH	O		OH	O		OH	H	Esim. 3c tai 64
79	I	C	OH	H	$-CH_2CH=CH_2$	OH	O		OH	O		OH	H	Esim. 3d
80	III	-	$-O-SO_2-CH_3$	H	$-C_2H_5$	OH	O		OH	OH	-	-	-	Esim. 4
81	III	-	$-O-SO_2-CH_3$	H	$-CH_2CH=CH_2$	OH	O		OH	OH	-	-	-	Esim. 5
82	I	C	OH	H	$-C_2H_5$	OH	O		OH	OH	H	OH	H	Esim. 19
83	I	B	OH	H	$-C_2H_5$	OH	O		OH	OH	H	OH	H	Esim. 20
84	I	A	OH	H	$-C_2H_5$	OH	O		OH	OH	H	OH	H	Esim. 21
85	II	A	OH	H	$-C_2H_5$	OH	OH	H	OH	OH	-	-	-	Esim. 28
86	III	-	OH	H	$-C_2H_5$	OH	O		OCH_3	OH	-	-	-	Esim. 30
87	I	A	OH	H	$-C_2H_5$	OH	O		OCH_3	O		OH	H	Esim. 29
88	I	C	OH	H	$-C_2H_5$	OH	O		OCH_3	O		OH	H	Esim. 31
89	I	A	OH	H	$-C_2H_5$	OH	O		O-Bz	O		OH	H	Esim. 32c
90	I	A	OH	H	$-C_2H_5$	OH	O		O-Bz	O		O-Bz	H	Esim. 32b
91	I	A	OH	H	$-C_2H_5$	OH	O		OH	O		O-Im	H	Esim. 33 tai 67
92	I	A	O		$-C_2H_5$	OH	O		OH	O		O		Esim. 52
93	I	A	OH	H	$-C_2H_5$	OH	O		OH	O		O		Esim. 50 a)
94	I	C	OH	H	$-C_2H_5$	OH	O		OH	O		O		Esim. 51

a) Tasapainossa liuoksessa hemiketaalimuodon kanssa ($R_5 + R_{8a} = -O-$; $R_8 = OH$)

16.1.98 982478

Esim:	kaava	isomeeri	R_1	R_{1a}	R_3	R_2	R_4	R_{4a}	R_5 / R'_5 / R''_5	R_6 / R'_6 / R''_6	R_{6a}	R_8	R_{8a}	Lähtöaine
95	I	A	OH	H	$-C_2H_5$	OH	O		O-Ac	O		O-Ac	H	Esim. 37a
96	I	A	OH	H	$-C_2H_5$	OH	O		OH	O		O-Ac	H	Esim. 37b
97	I	A	OH	H	$-C_2H_5$	OH	O		O-Ac	O		OH	H	Esim. 37c
98	II	A	OH	H	$-C_2H_5$	OH	O		O-Ac	OH	-	-	-	Esim. 37d
99	I	C	OH	H	$-C_2H_5$	OH	O		O-Ac	O		O-Ac	H	Esim. 34
100	III	-	OH	H	$-C_2H_5$	OH	O		-O-CO-O-		-	-	-	Esim. 13
101	II	A	OH	H	$-C_2H_5$	OH	O		-O-CO-O-		-	-	-	Esim. 14
102	I	A	OH	H	$-C_2H_5$	OH	OH	H	OH	O		OH	H	Esim. 28
103	I	A	OH	H	$-C_2H_5$	OH	O		$-O-COOCH_3$	O		OH	H	Esim. 39
104	I	A	OH	H	$-C_2H_5$	OH	O		b)	O		OH	H	Esim. 44
105	I	A	OH	H	$-C_2H_5$	OH	O		$-O-CO-NH_2$	O		OH	H	Esim. 45
106	I	A	OH	H	$-C_2H_5$	OH	O		$-O-CO-N(CH_3)_2$	O		OH	H	Esim. 46
107	I	C	OH	H	$-C_2H_5$	OH	O		$-O-CO-NH_2$	O		O		Esim. 47b
108	I	A	OH	H	$-C_2H_5$	OH	O		Cl	O		OH	H	Esim. 55
109	I	C	OH	H	$-C_2H_5$	OH	O		Cl	O		OH	H	Esim. 56
110	I	A	OH	H	$-C_2H_5$	OH	O		$-OCH_3$	O		O		Esim. 53
111	I	C	OH	H	$-C_2H_5$	OH	O		$-OCH_3$	O		O		Esim. 54
112	I	A	OH	H	$-C_2H_5$	-O-CO-O-		H	OH	O		OH	H	Esim. 15
113	I	C	OH	H	$-C_2H_5$	-O-CO-O-		H	OH	O		OH	H	Esim. 16
114	I	C	OH	H	$-C_2H_5$	OH	OH	H	OH	OH	H	OH	H	Esim. 24b
115	I	C	OH	H	$-C_2H_5$	OH	O		-O-BOC	O		OH	H	Esim. 43 a)
116	Ib	C	OH	H	$-C_2H_5$	OH	O		-	-	-	O		Esim. 47a
												(R'_{10}= H; X=O)		
117	III	-	OH	H	$-C_2H_5$	-O-CO-O-		H	OH	OH	-	-	-	Esim. 9a
118	I	C	OH	H	$-C_2H_5$	OH	OH	H	OH	O		OH	H	Esim. 24a

a) Suojauksen poisto tuottaa esimerkin 6e mukaisen yhdisteen (= esimerkki 75)
b) R_5 = $-O-CO-N[-(CH_2)_2O(CH_2)_2-]$ (4-morfolinyylikarbonyylioksi)

Lähtöaineet voidaan saada seuraavasti:

A) 33-O-metaanisulfonyyli-24-O-tBDMS-FR 520

3 g dimetyyliaminopyridiiniä ja 0.3 ml metaanisulfonihappokloridia lisätään 1 g 24-O-tBDMS-FR 520 40 ml asetonitriililiuokseen ja saatua seosta sekoitetaan huoneenlämpötilassa 2 h ajan. Reaktioseos jaetaan sitten kyllästetyn $NaHCO_3$ -liuoksen ja etyyliasetaatin kesken, faasit erotetaan, orgaanista faasia pestään 1 N suolahapolla ja suolaliuoksella, se kuivataan natriumsulfaatilla, suodatetaan ja haihdutetaan vakuumissa. Jäännöksen kromatografointi (n-heksaani/etyyliasetaatti = 1/1) tuottaa otsikon mukaisen yhdisteen värittömänä vaahtona.

B) 33-O-metaanisulfonyyli-24-O-tBDMS-FK 506

Käytettäessä 24-O-tBDMS-FK 506 lähtöaineena ja edettäessä kohdassa (A) esitetyn mukaisesti saadaan otsikon mukaista yhdistettä värittömänä vaahtona.

C) Kaavan V mukainen yhdiste (R_1 = R_2 = O-tBDMS; R_3 = C_2H_5; R_4 + R_{4a} = O; R_7 = OCH_3; R_9 = CH_3; R_{1a} = R_{2a} = H; ——— = sb; n = 2; diasteroisomeeri C)

0.5 g kruunu[18.6]eetteriä ja 0.7 g 24,33-bis-O-tBDMS-FR 520 lisätään 47 mg jauhetun KOH ja 40 ml tetrahydrofuraanin suspensioon. Reaktioseosta sekoitetaan 20 min ajan huoneenlämpötilassa, sitten se jaetaan 1 N suolahapon ja etyyliasetaatin kesken, faasit erotetaan, orgaanista faasia pestään suolavedellä, se kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan vakuumissa. Jäännös liuotetaan uudelleen 30 ml dikloorimetaaniin ja sitä trituroidaan 1 M diatsometaanin eetteriliuoksella, kunnes liuos tulee vaaleankeltaiseksi. Liuottimen haihdutuksen jälkeen jäännöksen kromatografointi (n-heksaani/etyyliasetaatti = 2/1) tuottaa otsikon mukaista yhdistettä värittömänä vaahtona.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 5.14(d,J=7.5Hz,H-26);4.99(d,J=10Hz,H-

20);3.97(db,J=14Hz,H-6e);3.81(s,$COOCH_3$);2.70(m,H-11).

D) Kaavan V mukainen yhdiste (R_1 = R_2 = O-tBDMS; R_3 = CH_2-CH=CH_2; R_4 + R_{4a} = O; R_7 = OCH_3; R_9 = CH_3; R_{1a} = R_{2a} = H; ——— = sb; n = 2; diasteroisomeeri C)

Käytettäessä 24,33-bis-O-tBDMS-FK506 lähtöaineena ja edettäessä analogisesti kohdassa (C) kuvatun kanssa saadaan otsikon mukaista yhdistettä värittömänä vaahtona.

E) Kaavan V mukainen yhdiste (R_1 = R_2 = O-tBDMS; R_3 = C_2H_5; R_4 + R_{4a} = O; R_7 = OCH_3; R_9 = CH_3; R_{1a} = R_{2a} = H; ——— = sb; n = 2; diasteroisomeeri A)

2 g kalsiumhydroksidia lisätään liuokseen, joka sisältää 3 g 24,33-bis-O-tBDMS-FR 520, 60 ml tetrahydrofuraania ja 15 ml vettä, ja seosta sekoitetaan 60 min huoneenlämpötilassa. Reaktioseos jaetaan tämän jälkeen 0.5 N suolahapon ja etyyliasetaatin kesken, faasit erotetaan ja orgaaninen faasi kuivataan ja haihdutetaan vakuumissa. Jäännös liuotetaan uudelleen 30 ml dikloorimetaaniin ja sitä trituroidaan 1 M diatsometaanin eetteriliuoksella, kunnes liuos tulee vaaleankeltaiseksi. Liuottimen haihdutuksen jälkeen jäännöksen kromatografointi (n-heksaani/etyyliasetaatti = 2/1) tuottaa otsikon mukaista yhdistettä värittömänä vaahtona.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) (rotameerien seos = 58/42):
Pääasiallinen rotameeri: 5.20(d,J=7.5Hz,H-26);4.93 (d, J=10Hz,H-20);4.04(db,J=13Hz,H-6e);3.83(s,$COOCH_3$).
Sekundaarinen rotameeri: 5.13(d,J=10Hz,H-26);4.70(d, J=10Hz,H-20);4.57(db,J=13Hz,H-6e);3.63(s,COOCH3).

F) Kaavan V mukainen yhdiste (R_1 = R_2 = O-tBDMS; R_3 = CH_2-CH=CH_2; R_4 + R_{4a} = O; R_7 = OCH_3; R_9 = CH_3; R_{1a} = R_{2a} = H; ——— = sb; n = 2; diasteroisomeeri A)

Käytettäessä 24,33-bis-O-tBDMS-FK506 lähtöaineena ja edettäessä analogisesti kohdassa (E) kuvatun

kanssa saadaan otsikon mukaista yhdistettä värittömänä vaahtona.

G) Kaavan IV mukainen yhdiste (R_1 = O-tBDMS; R_{1a} = R_{2a} = R_{4a} = H; R_2 + R_4 = O-CO-O; R_3 = C_2H_5; ——— = sb; n = 2)

Käytettäessä kaavan IV mukaista yhdistettä (R_1 = O-tBDMS; R_{1a} = R_{2a} = R_{4a} = H; R_2 = R_4 = OH; R_3 = C_2H_5; ——— = sb; n = 2) lähtöaineena ja edettäessä analogisesti esimerkissä 13 kuvatun kanssa saadaan otsikon mukaista yhdistettä värittömänä vaahtona.

^{1}H-NMR-Spektri
(500 MHz)

Esimerkki:	spektri:
1a	5.32 (d, J=8.9Hz, H-29); 4.88 (sb, H-26); 4.80 (db, J=7.6Hz, H-20); 4.09 (db, J=13Hz, H-6e); 4.03 (dxd, J=2.9/9.4Hz, H-14); 4.49 (sb, H-24); 3.38/3.33/3.32 (3xOCH_3).
1b , 2a	5.37 (d, J=9.1Hz, H-29); 5.155 (d, J=10.6Hz, H-26); 4.62 (d, J=10.6Hz, H-20); 4.11 (dxd, J=3.2/10.4Hz, H-24); 4.015 (dxd, J=4.7/13.3Hz, H-6e); 3.76 (d, J=8.5 Hz, H-14); 3.42/3.375/3.370 (3xOCH_3); 3.18 (dxt, J=3.6/13.3Hz, H-6a).
1c , 2b	5.24 (d, J=9Hz, H-29); 5.165 (d, J=7.2Hz, H-26); 4.86 (d, J=10Hz, H-20); 4.27 (dxd, J=5/13Hz, H-6e); 4.155 (m, H24); 3.68 (txd, J=8/2Hz, H-14); 3.504/3.406/3.404 (3xOCH_3); 3.24 (txd, J=13/3Hz, H-6a); 3.185 (m, H-21); 2.955 (m, H-32); 2.76 (dxdxd, J=2.5/11/16Hz, H-12); 2.67 (dxd, J=7/17Hz, H-23).
1d	5.39 (d, J=8.3Hz, H-29); 5.09 (d, J=10.5Hz, H-26); 4.84 (d, J=10.1Hz, H-20); 4.37 (dxd, J=4.2/12.7Hz, H-6e); 4.13 (m, H-24); 3.40/3.36/3.35 (3xOCH_3).
1e , 10	5.37 (dxq, J=9/1.3Hz, H-29); 5.18 (d, J=10.7Hz, H-26); 4.73 (d, J=10.8Hz, H-20);4.37 (dxd, J=4.9/13.3Hz, H-6e); 4.12 (dxd, J=4.4/11.1Hz; H-24); 3.60/3.41/3.39 (3xOCH_3).
3a	5.73 (dxdxt, J=10.2/17.1/7Hz, H-37); 5.31 (d, J=9.1Hz, H-29); 5.02 (dxq, J=17.1/1.8Hz, H-38tr.); 4.94 (dxq, J=10.2/1.8Hz, H-38cis); 4.88 (s, H-26); 4.80 (d, J=9Hz, H-20); 4.54 (sb, H-24); 4.09 (db, J=13Hz, H-6e); 4.02 (dxd, J=2.7/9.4Hz, H-14); 3.38/3.34/3.21 (3xOCH_3).
3b, 12b	5.71 (dxdxt, J=10.2/17.1/6.9Hz, H-37); 5.37 (d, J=8.2Hz, H-29); 5.175 (d, J=10.8Hz, H-26); 5.025 (dxq, J=17.1/1.8Hz, H-38tr.); 4.98 (dxq, J=10.2/1.8Hz, H-38cis); 4.655 (d, J=10.7Hz, H-20); 4.11 (dxd, J=3/10.6Hz, H-24); 4.015 (dxd, J=4.4/13.2Hz, H-6e); 3.755 (d, J=8.5Hz, H-14); 3.18 (dxt, J=3.7/13.2Hz, H-6a).

3c[2] 12a[2) 5.74 (dxdxt, J=10/17/7Hz, H-37); 5.25 (d, J=9Hz, H-29); 5.17 (d, J=7Hz, H-26) 5.09 (dxd, J=2/17Hz, H-38tr.); 4.99 (dxd, J=2/10Hz, H-38cis); 4.89 (d, J=10Hz, H20); 4.28 (dxd, J=4/13Hz, H-6e); 4.15 (m, H-24); 3.70 (t, H-14); 3.52/2x3.42 (3xOCH_3); 3.26 (txd, J=13/3Hz, H-6a); 2.97 (m, H-32).

3d , 11 5.71 (dxdxt, J=10.1/17.1/7.0Hz, H-37); 5.37 (d, J=9Hz, H-29); 5.18 (d, J=10.6Hz, H-26); 5.04 (dxq, J=17.1/1.9Hz, H-38tr.); 4.99 (dxq, J=10.1/1.9Hz, H-38cis); 4.75 (d, J=10.9Hz, H-20); 4.36 (dxd, J=4.8/13.3, H-6e); 4.12 (dxd, J=4.2/11Hz, H-24); 3.59/3.40/3.38 (3xOCH_3).

4[2) 5.31 (d, J=9Hz, H-29); 4.31 (dxdxd, J=5/8/11Hz, H-33); 4.03 (dxd, J=3/10Hz, H-14); 3.40/3.36/3.23 (3xOCH_3); 3.06 (s, O-mesyyli)

5[2) 5.73 (dxdxt, J=10/17/7Hz, H-37); 5.30 (d, J=9Hz, H-29); 5.03 (dxq, J=17/2Hz, H-38tr.); 4.96 (dxq, J=10/2Hz, H-38cis); 4.51 (m, H-24); 4.31 (m, H-32); 4.02 (dxd, J=3/9.5Hz, H-14); 3.40/3.36/3.22 (3xOCH_3); 3.06 (s, O-mesyyli)

6a , 74 5.27 (d, J=9.1Hz, H-29); 5.09 (s, H-26); 5.12 (d, J=10Hz, H-20); 4.08 (db, J=13Hz, H-6e); 4.02 (dxd, J=5.5/9.5Hz, H-14); 3.99 (m, H-24); 3.43/3.38/3.33 (3xs, 3xOCH_3).

6b , 72 5.33 (d, J=7Hz, H-26); 5.31 (d, J=9Hz, H-29); 4.79(d, J=10Hz, H-20); 2.91 (dxd, J=7/16Hz, H-23a).

6c , 73 5.12 (d, J=9Hz, H-29); 5.115 (d, J=3Hz, H-26); 5.00 (d, J=10Hz, H-20); 4.30 (dxd, J=4/13Hz, H-6e); 3.87 (m, H-24); 3.52 (t, H-14); 3.175 (m, H-21); 3.03 (m, H-32); 3.46/3.42/3.39 (3xs, 3xOCH_3).

6d[2) 71[2) 5.36 (d, J=9Hz, H-29); 5.18 (d, J=9Hz, H-26); 4.80 (d, J=10Hz, H-20); 4.38 (d, J=13Hz, H-6e); 4.01 (m, H-24): 3.50/3.42/3.38 (3xOCH_3).

6e[7), 75[7) 5.36(d;J=9Hz;H-29); 5.18(d;J=9Hz;H-26); 4.80(d;J=10Hz;H-20); 4.38(d;J=13Hz;H-6ekv.); 3.38/3.42/3.50(3xs;3x-OCH_3).

7c[2), 78[2) 5.70 (dxdxt, J=10/17/7Hz, H-37); 4.30 (dxd, J=4/13Hz, H-6e); 3.87 (m, H-24): 3.54 (t, H-14); 3.03 (m, H-32); 3.47/3.42/3.39 (3xs, 3xOCH_3);

9b, 15 4.48 (dxdxd, J=12.5/2.6/0.8Hz, H-22); 4.27 (dxdb, J=4.5/13Hz, H-6equ.); 3.94 (dxdxd, J=10.1/3.4/0.6Hz, H-24); 3.42/3.408/3.39 (3xs, 3xOCH_3); 3.32 (m, H-14); 3.12 (txd, J=8.8/2.4Hz, H-13): 2.97 (m, H-32); 2.90 (d, J=9.2Hz, H-14).

13 5.38 (H-29); 4.91 (H-20 ja H-26); 4.33 (H-24); 4.11 (db, J=13Hz, H-6e); 4.04 (dxd, J=2.6/9.5Hz, H-14); 3.39/3.34/3.30 (3xs, 3xOCH_3).

14 5.33 (d, J=9.1Hz, H-29); 5.26 (d, J=10.8Hz, H-26); 4.77 (d, J=10.4Hz, H-20); 4.13 (dxd, J=3.9/13.5Hz, H-6e); 4.08 (dxd, J=2.9/10.8Hz, H-24); 1.44 (d, J=6.9Hz, 11-CH_3).

19 5.28 (db, J=8.4Hz, H-29); 5.15 (db, J=7Hz, H-26); 4.78 (sb; H-20); 2.95 (m, H-32).

20 5.32 (d, J=8.9Hz, H-29); 5.27 (d, J=5.7Hz, H-26); 4.91 (d, J=10Hz, H-20); 3.98 (d, J=4.2Hz, H-10); 1.38 (d, J=6.8Hz, 11-CH_3).

21 5.37 (d, J=9Hz, H-29); 5.12 (d, H=10.5Hz, H-26); 4.68 (d, J=10.5Hz, H-20); 4.19 (d, J=7.3Hz, H-10); 4.10 (dxd, J=4.5/10.5Hz, H-24); 3.97 (dxd, J=3.5/13Hz, H-6e); 3.51/3.43/3.39 (3xs, 3xOCH_3); 2.96 (dxdxd, J=4.5/8.5/11.3Hz, H-32); 1.83 (d, J=1Hz, 19-CH_3); 1.59 (d, J=1.2Hz, 28-CH_3); 1.33 (d, J=7Hz, 11-CH_3); 0.83 (t, J=7Hz, H-37); 0.77 (d, J=6.5Hz, 25-CH_3).

22 5.36 (d, J=9,1Hz, H-29); 5.17 (d, J=9.9Hz, H-20); 4.85 (s, H-26); 4.00 (dxd, J=3.7/13Hz, H-6e); 3.95 (m, H-22); 3.88 (dxdxd, J=2.1/4.8/10.4; H-15 or H-24); 3.66 (dxd, J=2.1/11Hz, H-24 or H-15); 3.40/3.37/3.30 (3xs, 3xOCH_3); 3.26 (dxt, J=5.1/9.9Hz, H-13); 2.93 (dxdxd, J=5/8/11Hz, H-32).

27[4)] 5.24 (d, J=9Hz, H-29); 5.14 (d, J=4.2Hz, H-26); 5.0 (d, J=10Hz, H-20); 4.42 (db, J=5.8Hz, H-6 ekv.).

29 5.34 (d, J=9Hz, H-29); 5.10 (d, J=9.8Hz, H-26); 4.64 (d, J=10.5Hz, H-20); 4.31 (dxd, J=4/13Hz, H-6e); 4.09 (dxd, J=4.8/10Hz, H-24); 3.58 (15-OCH_3); 3.39 (32-OCH_3); 3.30 (13-OCH_3); 3.16 (9-OCH_3); 1.82 (19-CH_3); 1.51 (28-CH_3); 1.18 (d, J=7Hz, 11-CH_3).

30 5.42 (H-29); 4.99 (H-20); 4.84 (H-26); 4.03 (db, J=12Hz, H-6e); 2.97 (m, H-32).

31 5.38 (d, J=9Hz, H-29); 5.12 (d, J=10.5Hz, H-26); 4.74 (d, J=10.7Hz, H-20); 4.45 (dxd, J=3/13Hz, H-6e); 4.12 (dxd, J=4.4/10.2Hz, H-24); 3.58/3.40/3.37/3.17 (4xs, 4xOCH_3).

32a 5.37 (d, J=9Hz, H-29); 4.93 (d, J=11Hz, H-26); 4.65 (d, J=10Hz, H-20); 4.34 (dxd, J=3/13Hz, H-6e); 4.13 (dxd, J=3/11Hz, H-24); 5.44 (dxd, J=2/8Hz, H-14); 2x3.45/3.42 (2xs, 3xOCH_3); 2.97 (m, H-32).

32b 5.33 (d, J=8Hz, H-29); 5.11 (d, J=10.6Hz, H-26); 4.60 (d, J=10.6Hz, H-20); 4.25 (dxd, J=3.5/13.3Hz, H-6e); 4.11 (dxd, J=3.4/10.6Hz, H-24); 5.48 (d, J=8.9Hz, H-14); 3.42/3.40/3.37 (3xs, 3xOCH_3); 2.97 (m, H-32).

32c 5.47 (d, J=9Hz, H-29); 5.11 (d, J=11Hz, H-26); 4.58 (d, J=10Hz, H-20); 4.25 (dxd, J=3/13Hz, H-6e); 4.08 (dxd, J=3/11Hz, H-24); 3.60 (d, J=8Hz, H-14); 3.55/3.41/3.35 (3xs, 3xOCH_3); 2.98 (m, H-32).

32d 5.42 (d, J=9Hz, H-29); 5.25 (b, H-26); 4.59 (d, J=10Hz, H-20); 4.18 (H-6e); 4.11 (dxd, J=3/10Hz, H-24); 3.43/3.39/3.37 (3xs, 3xOCH_3).

33 8.20/7.48/7.09 (imidatsolyyli-H) 5.37 (d, J=8.9Hz, H-29); 5.27 (dxd, J=2/8.8Hz, H-14); 4.88 (d, J=10.5Hz, H-26); 4.62 (d, J=10.3Hz, H-20); 4.34 (dxd, J=4.2/13.4Hz, H-6); 4.12 (dxd, J=3.5/10.2Hz, H-24); 2x3.42/3.48 (2xs, 3xOCH_3).

34 5.37 (d, J=9Hz, H-29); 5.17 (dxd, J=3/8Hz, H-14); 5.10 (d, J=10.3Hz, H-26); 4.74 (d, J=10.7Hz, H-20); 4.37 (dxd, J=4.6/13.1Hz, H-6e); 4.11 (dxd, J=4.2/11Hz, H-24); 2x2.13 (1xs, 2x$COCH_3$); 3.45/3.41/3.38 (3xs, 3xOCH_3).

35a 5.38 (d, J=9.1Hz, H-29); 4.76 (d, J=10.8Hz, H-20); 4.43 (dxd, J=3/13Hz, H-6e); 4.13 (dxd, J=4/10Hz, H-24); 3.55/3.41/3.40 (3xs, 3xOCH_3):

35b 5.39 (d, J=8.9Hz, H-29); 5.13 (d, J=10.4Hz, H-26); 4.79 (d, J=10.1Hz, H-20); 4.14 (m, H-24); 3.46/3.42/3.39 (3xs, 3xOCH_3).

36a[2] 5.39 (d, J=9.5Hz, H-29); 5.05 (d, J=10.4Hz, H-26); 4.95 (dxd, J=2/8Hz, H-14); 4.73 (d, J=10.7Hz, H-20); 4.38 (dxd, J=3/13Hz, H-6e); 4.12 (m, H-24); 3.56/3.45/3.39/3xs, 3xOCH_3); 3.25/3.13 (2xs, 2xCH_3SO_2-).

36b[2] 5.38 (d, J=8.5Hz, H-29); 5.17 (d, J=10.5Hz, H-26); 4.96 (dxd, J=2/8Hz, H-14); 4.73 (d, J=11.5Hz, H-20); 4.35 (dxd, J=3/13Hz, H-6e); 4.12 (m, H-24); 3.59 /3.41/3.40 (3xs, 3xOCH_3); 3.11 (s, CH_3SO_2-).

37a 5.43 (d, J=8.7Hz, H-29); 5.03 (m, 2H, H-14 and H-26); 4.57 (d, J=10.1Hz, H-20); 4.20 (dxd, J=13.6/4.7Hz, H-6e); 4.06 (dxd, J=11.8/3.3Hz, H-24); 3.52/3.39/3.30 (3xs, 3xOCH_3); 2.16/2.13 (2xs, 2xOAc).

37b 5.34 (d, J=9Hz, H-29); 5.17 (dxd, J=7.2/3.6Hz, H-14); 4.94 (d, J=9.8Hz, H-26); 4.65 (d, J=9.8Hz,H-20); 4.30 (dxd, J=13.6/4.5Hz, H-6e); 4.11 (dxd, J=10/3.6Hz, H-24).

37c 5.43 (d, J=9Hz, H-29); 5.03 (d, J=10.7Hz, H-26); 4.61 (d, J=10.5Hz, H-20); 4.21 (dxd, J=13.5/4.6Hz, H-6e); 4.07 (dxd, J=10.7/3.3Hz, H-24); 3.61/3.40/3.33 (3xOCH_3); 2.11 (s, OAc).

37d 5.4(d;J=9.2Hz;H-29); 5.02(sb;H-26); 4.58(db;J=10Hz;H-20).

39 5.44/5.04/4.57 (3xd, J=8.2/10.8/10.1Hz, H-29/26/20); 3.74 (s, -$COOCH_3$); 3.54/3.41/3.22 (3xs, 3xOCH_3).

41 7.93 (d, J=1Hz, CHO); 5.53/5.28/4.86 (3xd, J=7.9/10.4/10.6Hz, H-29/26/20); 4.37 (dxd, J=13.3/4.7Hz, H-6ekv.);4.08 (m, H-24).

43 5.38 (d, J=9.9Hz, H-29); 5.1 (d, J=10.4Hz, H-26); 4.73 (d, J=10.8Hz, H-20); 4.4 (dxd, J=13.2/4.7Hz, H-6ekv.);4.12 (dxd, J=7.1/4.1Hz, H-24); 1.41 (s, BOC).

44 5.43 (d, J=8.9Hz, H-29); 4.98 (d, J=10.8Hz, H-26); 4.58 (d, J=10.4Hz, H-20); 4.22 (m, H-6ekv.);4.07 (dxd, J=3.3/10.9Hz, H-24); 3.54/3.41/3.23 (3xs, 3xOCH_3).

45[5)] 5.48 (dxd, J=1/8.9Hz, H-29); 4.66 (d, J=10.2Hz, H-20); 4.21/4.14 (db/dxd; H-6ekv./H-24).

50 Seos: ketoni/hemiketaali = 40/60

ketoni: 5.37 (d, J=8.9Hz, H-29); 4.96 (d, J=10.7Hz, H-26); 4.62 (d, J=10.5Hz, H-20); 4.46 (d, J=10.4Hz, H-15); 4.12 (dxd, J=10.5/3.3Hz, H-24).

hemiketaali: 5.05 (d, J=8.9Hz, H-29); 5.11 (d, J=3.5Hz, H-26); 4.81 (d, J=10.2Hz, H-20); 3.51 (dxd, J=9.1/2.8Hz, H-15); 3.77 (dxd, J=11.7/4.6Hz, H-13); 3.56 (m, H-24).

51 5.38 (d, J=9.0Hz, H-29); 5.22 (d, J=10.2Hz, H-26); 4.79 (d, J=10.7Hz, H-20); 4.41 (dxd, J=11.9/3.2Hz, H-13); 4.38 (dxd, J=13/4Hz, H-6e); 4.15 (dxd, J=10.7/4.3Hz, H-24); 4.08 (dxd, J=9.2/3.5Hz, H-15); 3.42/3.40/3.37 (3xs, 3xOCH_3); 3.23 (dxdxd, J=10.9/8.5/5.6Hz, H-21); 3.17 (txd, J=13.2/3.6Hz, H-6a).

52 seos: ketoni/hemiketaali = 40/60

ketoni: 5.38 (d, J=9Hz, H-29); 4.92 (d, J=10.7Hz, H-26); 4.60 (d, J=10Hz, H-20); 4.47 (d, J=9.5Hz, H-15).

hemiketaali: 5.08 (d, J=9Hz, H-29); 5.11 (d, J=4.2Hz, H-26); 4.83 (d, J=10Hz, H-20); 3.76 (dxd, J=11.6/4.6Hz, H-13).

58a 5.4 (dxd, J=8.9/1.1Hz, H-29); 5.12 (d, J=10.8Hz, H-26); 4.57 (db, J=10.5Hz, H-20); 4.24 (dxd, J=13.6/4.8Hz,H-6ekv.);4.07 (dxd, J=11/3.5Hz, H-24); 3.63 (d, J=8.5Hz, H-14); 3.52/3.40/3.21 (3xOCH_3).

58b 5.34 (dxd, J=8.9/1.1Hz, H-29); 4.89 (d, J=10.2Hz, H-26); 4.62 (d, J=10.3Hz, H-20); 4.3 (dxd, J=4.3/13.8Hz, H-6ekv.); 2.94 (m, H-32); 2.84 (dxd, H-23a).

60a 5.32 (d; J=9Hz, H-29); 5.18 (d, J=9.1Hz, H-26); 4.85 (d, J=10.4Hz, H-20); 4.37 (db, J=10.4Hz, H-6ekv.); 4.16 (m, H-24); 3.44/3.41/3.36 (3xs, 3xOCH_3).

60b 5.34 (d, J=9Hz, H-26); 5.22 (d, J=9.9Hz, H-29); 4.92 (d, J=10.4Hz, H-20); 4.36 (db, J=11Hz, H-6ekv.); 4.11 (m, H-24); 3.40/3.38/3.36 (3xs, 3xOCH_3).

61 5.35 (d, J=9Hz, H-29); 4.88 (sb, H-26); 4.81 (d, J=8.2Hz, H-20); 4.53 (H-24); 4.11 (db, J=13Hz, H-6e); 4.03 (dxd, J=2.8/9.5Hz, H-14); 3.40/3.34/3.23 (3xs, 3xOCH_3).

62[2)] 5.74 (dxdxt, J=10/17/7Hz, H-37); 5.34 (d, J=9Hz, H-29); 4.80 (d, J=9Hz, H-20); 4.54 (H-24); 4.02 (dxd, J=2.5/10Hz, H-14); 3.41/3.34/3.22 (3xs, 3xOCH_3).

63[2)] 5.72 (dxdxt; J=10/17/7Hz, H-37); 5.41 (d, J=9Hz, H-29); 5.18 (d, J=10.5Hz, H-26); 5.04 (dxq, J=17/2Hz, H-38tr.); 4.98 (dxq, J=10/2Hz, H-38cis); 4.65 (d, J=10Hz, H-20); 4.12 (dxd, J=3/11Hz, H-24); 4.04 (dxd, J=3/13Hz, H-6e); 3.19 (dxt, J=3/13Hz, H-6a); 3.02 (m, H-32).

64[2)] 5.75 (dxdxt, J=10/17/7Hz, H-37); 5.28 (d, J=9Hz, H-29); 5.17 (d, J=7Hz, H-26); 5.09 (dxd, J=2/17Hz, H-38tr.); 4.98 (dxd, J=2/10Hz, H-38cis); 4.88 (d, J=10Hz, H-20); 4.28 (dxd, J=4/13Hz, H-6e); 4.15 (m, H-24); 3.70 (t, H-14); 2x3.42/3.52 (2xs, 3xOCH_3); 3.25 (txd, J=13/3Hz, H-6a); 3.03 (m, H-32).

65 5.43 (d, J=8.8Hz, H-29); 4.97 (d, J=9.5Hz, H-20); 4.82 (H-26); 4.30 (H-24); 4.04 (db, J=13Hz, H-6e); 3.79/3.41/3.35/3.33 (4xs, 4xOCH_3).

67 8.20/7.48/7.08 (imidatsolyyli-H); 5.37 (d, J=9Hz, H-29); 5.26 (dxd, J=1.9/8.9Hz, H-14); 4.86 (d, J=10.6Hz, H-26); 4.60 (d, J=10.3Hz, H-20); 4.34 (dxd, J=4.5/13.6Hz, H-6e); 4.12 (dxd, J=3.3/10.2Hz, H-24); 3.48/3.42/3.41 (3xs, 3xOCH_3).

68 seos: ketoni/hemiketaali

ketoni: 5.38 (d, J=9Hz, H-29); 4.98 (d, J=10.5Hz, H-26); 4.66 (d, J=10.3Hz, H-20); 4.46 (d, J=8.9Hz, H-15).

hemiketaali: 5.11 (d, J=9Hz, H-29); 5.13 (d, J=4.4Hz, H-26); 4.87 (d, J=10Hz, H-20); 3.76 (dxd, J=11.4/4.4Hz, H-13).

69a 5.36 (d, J=8.2Hz, H-26); 4.86 (db, J=10Hz, H-29); 4.31 (dxd, J=13.3/4.3Hz, H-6 ekv.); 4.1 (dxd, J=10.2/3.6Hz, H-24); 3.54/3.41/3.32 (3xs, 3xOCH_3).

69c 5.38/5.18/4.71 (3xd, J=8.5/9.1/10.4Hz, H-26/29/20); 3.58/3.42/3.31 (3xs, 3xOCH_3).

69d 5.42/5.13/4.59 (3xd, J=9.8/10.8/10.6Hz, H-29/26/20); 4.08 (dxd, J=11/3.5Hz, H-24); 3.6/3.39/3.32 (3xs, 3xOCH_3).

80[2] 4.35 (dxdxd, J=5/8/11Hz, H-33); 3.41/3.37/3.34 (3xs, 3xOCH_3); 3.07 (s, CH_3SO_2-).

81[2] 5.73 (dxdxt, J=10/17/7Hz, H-37); 5.22 (d, J=9Hz, H-29); 4.34 (m, H-33); 3.41/3.36/3.33 (3xs, 3xOCH_3); 3.08 (s, CH_3SO_2-).

82 5.20 (s, H-26); 5.17 (d, J=9Hz, H-29); 4.98 (d, J=9.7Hz, H-20); 4.12 (H-6e); 4.10 (d, J=4.6Hz, H-10); 4.04 (m, H-24); 3.40/3.36/3.30 (3xs, 3xOCH_3); 1.685 (d, J=1Hz, 28-CH_3); 1.66 (d, J=1Hz, 19-CH_3); 1.28 (d, J=6.7Hz, 11-CH_3); 0.99 (d, J=6.5Hz, 17-CH_3); 0.955 (d, J=7Hz, 25-CH_3); 0.86 (t, J=7.4Hz, H-37).

83 5.10 (d, J=9Hz, H-29); 5.12 (s, H-26); 4.94 (d, J=9.5Hz, H-20); 4.09 (db, J=13Hz, H-6e); 3.94 (d, J=3Hz, H-10); 3.73 (m, H-24); 3.41/3.35/3.33 (3xs, 3xOCH_3); 1.64 (d, J=1Hz, 28-CH_3); 1.58 (d, J=1Hz, 19-CH_3); 1.40 (d, J=6.8Hz, 11-CH_3); 0.99 ja 0.99 (d ja d, J=7 ja 7Hz, 17-CH_3 ja 25-CH_3); 0.87 (t, J=7.4Hz, H-37).

84[3] 5.22 (d, J=9Hz, H-29); 5.04 (d, J=6.6Hz, H-26); 4.80 (d, J=10Hz, H-20); 4.15 (s, H-10); 4.00 (m, H-24); 3.94 (dxd, J=3/13Hz, H-6e); 3.47/3.43/3.41 (3xs, 3xOCH_3); 3.05 (dxdxd, J=4.3/8.8/11.3Hz, H-32); 2.85 (dxd, J=7.9/16.7Hz, H-23a); 2.51 (dxd, J=5.1/16.7Hz, H-23b); 2.32 (m, H30); 1.74 (d, J=1Hz, 19-CH_3); 1.63 (d, J=1Hz, 28-CH_3); 1.29 (d, J=7Hz, 11-CH_3); 0.85 (t, J=7.4Hz, H-37).

85 5.27 (s, H-26); 5.16 (d, J=9.1Hz, H-29); 5.13 (d, J=9.5Hz, H-20); 4.07 (dxd, J=4.9/13.5Hz, H-6e); 3.95 (m, H-24); 3.90 (m, H-22); 3.62 (dxdxd, J=2.4/4.4/8.2Hz, H-15); 3.54 (dxd, J=2.3/9.5Hz, H-14); 3.23 (dxt, J=5/10Hz, H-13); 3.41/3.40/3.38 (3xs, 3xOCH_3); 1.70 (d, J=1Hz, 28-CH_3); 1.58 (s, 19-CH_3); 1.10 (d, J=7Hz, 11-CH_3); 0.98 (d, J=7Hz, 25-CH_3); 0.95 (d, J=7Hz, 17-CH_3); 0.89 (t, J=7.5Hz, H-37).

86 5.28 (d, H-29); 5.27 (s, H-26); 5.17 (d, J=10.1Hz, H-20); 3.94 (db, J=13Hz, H-6e); 3.8 (m, H-24); 3.58 (dxd, J=5.7/9.5Hz, H-14); 3.81 (s, 9-OCH_3); 3.50 (s, 15-OCH_3); 3.41 (s, 32-OCH_3); 3.34 (s, 13-OCH_3); 3.10 (dxdxd, J=2.5/6/10Hz, H-15); 3.02 (dxdxd, J=4.3/8.8/11.2Hz, H-32); 2.30 (dxt, J=3.6/13Hz, H-6a); 1.75 (d, J=1Hz, 19-CH_3); 1.69 (d, J=1,1Hz, 28-CH_3). 1.16

(d, J=6.9Hz, 11-CH_3). 1.10 (d, J=7Hz, 25-CH_3). 0.99 (d, J=6.4Hz, 17-CH_3); 0.89 (t, J=7.4Hz, H-37).

87 5.23 (d, J=9Hz, H-29); 5.19 (d, J=5.2Hz, H-26); 4.95 (d, J=10Hz, H-20); 4.38 (dxd, J=4/13Hz, H-6e); 3.55/3.40/3.31/3.12 (4xs, 4xOCH_3).

88[2)] 5.30 (d, J=9Hz, H-29); 5.02 (d, J=8.2Hz, H-26); 4.83 (d, J=9.7Hz, H-20); 4.48 (dxd, J=3/13Hz, H-6e); 3.97 (m, H-24); 2x3.40/3.22/3.19 (3xs, 4xOCH_3).

89 5.28 (d, J=9Hz, H-29); 5.25 (d, J=6Hz, H-26); 4.84 (d, J=10Hz, H-20); 4.30 (dxd, J=3/13Hz, H-6e); 4.02 (m, H-24); 3.71 (d, J=8Hz, H-14); 3.04 (m, H-32); 3.59/3.44/3.38 (3xs, 3xOCH_3).

90[2)] 5.32 (d, J=8.7Hz, H-29); 5.22 (d, J=6.8Hz, H-26); 4.77 (d, J=10.3Hz, H-20); 4.29 (db, J=13Hz, H-6e); 4.03 (m, H-24); 5.45 (d, J=8.6Hz, H-14); 3.44/3.43/3.38 (3xs, 3xOCH_3).

91 8.20/7.48/7.08 (imidatsolyyli-H); 5.22 (d, J=9.1Hz, H-29); 5.31 (dxd, J=2.8/8.2Hz, H-14); 5.09 (d, J=6.0Hz, H-26); 4.88 (d, J=9.7Hz, H-20); 4.31 (dxd, J=3/12Hz, H-6e); 4.08 (m, H-24); 2x3.43/3.41 (2xs, 3xOCH_3).

92 seos: ketoni/hemiketaali = 34/66

ketoni: 5.25 (d, J=9Hz, H-29); 5.07 (d, H-26); 4.84 (d,J=9.7Hz, H-20).

hemiketaali: 5.04 (d, J=9Hz, H-29); 5.15 (s, H-26); 4.76 (d, H-20); 3.57 (dxd, J=9.8/2.6Hz, H-15); 3.75 (dxd, J=11.7/4.6Hz, H-13).

93 seos: ketoni/hemiketaali = 1/1.8

ketoni: 5.25 (d, J=9.2Hz, H-29); 5.08 (d, J=6.6Hz, H-26); 4.85(d,J=9.6Hz, H-20).

hemiketaali: 5.04 (d, J=9.3Hz, H-29); 5.15 (s, H-26); 4.76 (d, J=10.2Hz, H-20); 3.57 (dxd, J=10.1/2.4Hz, H-15); 3.76 (dxd, J=11.7/4.5Hz, H-13).

94 5.28 (d, J=9.1Hz, H29); 5.19 (d, J=5.9Hz, H26); 4.97 (d, J=9.7Hz, H20); 4.40 (m, H6e); 4.29 (dxd, J=8.9/4.5Hz, H13); 3.92 (t, J=7Hz, H15); 3.87 (m, H24); 3.41/3.39/3.38 (3xs, 3xOCH_3); 3.24 (m, H21).

95 5.28 (d, J=9.0Hz, H-29); 5.12 (d, J=7.9Hz, H-14); 5.10 (d, J=7.5Hz, H-26); 4.82 (d, J=10.4Hz, H-20); 4.23 (dxd, J=13/3Hz; H-6e); 4.02 (t, H24); 3.50/3.41/3.30 (3xs, 3xOCH_3); 2.15/2.06 (2xOAc).

96 5.20 (m, 2H, H-29 ja H-14); 5.10 (d, J=6Hz, H-26); 4.90 (d, J=9.7Hz, H-20); 4.30 (dxd, J=13.3/4.5Hz, H-6e); 4.08 (m, H-24); 3.45/3.44/3.41 (3xs, 3xOCH_3); 3.20 (m, H-21); 2.12 (OAc).

97 5.28 (d, J=8.7Hz, H-29); 5.09 (d, J=7.2Hz, H-26); 4.85 (d, J=10.4Hz, H-20); 4.23 (dxd, J=13/3Hz, H-6e); 4.05 (m, H-24); 3.59/3.41/3.33 (3xs, 3xOCH_3); 3.27 (m, H-21); 2.05 (s, OAc);

98 5.37 (d, J=5.4Hz, H-26); 5.32 (d, J=8.7Hz, H-29); 4.78 (d, J=10.2Hz, H-20); 4.16 (dxd, J=13/3Hz, H-6e); 4.00 (m, H-24); 3.42/3.38/3.36 (3xs, 3xOCH_3), 2.21 (s, OAc).

99 5.31 (d, J=9Hz, H-29); 5.19 (d, J=6Hz, H-26); 5.08 (dxd, J=5/7Hz, H-14); 4.80 (d, J=10Hz, H-20); 4.38 (dxd, J=13/3Hz, H-6e); 3.81 (m, H-24).

100 5.28 (d, J=9.1Hz, H-29); 4.96 (d, J=10.1Hz, H-20); 4.76 (d, J=4.8Hz, H-26); 4.21 (m, H-24); 3.99 (dxd, J=2.3/9.7Hz, H-14); 3.40/3.35/3.34 (3xs, 3xOCH_3); 3.02 (dxdxd, J=4.3/8.8/11.3Hz, H-32); 1.80 (d, J=1Hz, 19-CH_3); 1.74 (d, J=1.1Hz, 28-CH_3); 1.16 (d, J=7Hz, 11-CH_3); 0.94 (d, J=7Hz, 25-CH_3 ja 17-CH_3); 0.87 (t, J=7.4Hz, H-37).

101 5.32 (d, J=9Hz, H-29); 5.23 (d, J=7.8Hz, H-26); 4.85 (d, J=10.2Hz, H-20); 4.17 (dxd, J=4/13.5Hz, H-6e); 4.02 (m, H-24); 3.60 (m, H-15); 3.51 (dxd, J=1.4/9.5Hz, H-14); 1.78 (d, J=1Hz, 19-CH_3); 1.44 (d, J=6.9Hz, 11-CH_3).

102[2] 5.09 (sb, H-26); 4.99 and 4.91 (d ja d; J=10 and 10Hz, H-20 and H-29); 4.33 (db, J=13Hz, H-6e); 3.66 (m, H-22); 3.57 (m, H-24); 3.43/3.38/3.36 (3xs, 3xOCH_3).

103 5.215/5.14/4.95 (3xd, J=9/5.4/10.2Hz, H-29/26/20); 4.28 (dxd, J=4.5/13.7Hz; H-6ekv.); 3.64/3.58/3.41/3.32 (4xOCH_3).

104 5.28/5.06/4.87 (3xd, J=8.9/7.2/10.4Hz, H-29/26/20); 4.22 (db, J=13.5Hz, H-6equ.); 3.33/3.42/3.56 (3xs, 3xOCH_3).

105 6.44/7.82 (2xsb, 2xNH); 5.22 (sb, H-26); 5.15 (d, J=8.9Hz, H-29); 4.95 (d, J=9.2Hz, H-20); 4.53 (sb, H-6ekv.); 4.18 (dxd, J=4.6/13.5Hz, H-24); 3.25(q, H-21); 3.15 (dxt, H-6a); 3.39/3.42/3.435 (3xs, 3xOCH_3).

106 5.26/5.08/4.88 (3xd, J=9.5/6.9/10.4Hz, H-29/26/20); 4.24 (dxd, J=4.4/13.5Hz, H-6 ; 4.03 (tb, H-24); 3.56/3.41/3.33 (3xs, 3xOCH_3); 2.97/2.76 (2xs, 2xNCH_3).

107[5] 5.32/5.13/4.97 /3xd, H-26/29/20); 3.95 (m, H-24); 3.36/3.39/3.42 (3xs, 3xOCH_3.

117 5.25/5.05 (2xd, H-26/29); 3.31/3.36/3.42 (3xs, 3xOCH_3); 3.03 (m, H-32).

118[6] 5.2/5.02 (m/d, H-29/26/20); 4.38 (dxd, H-6 ; 3.42/3.38/3.35 (3xs, 3xOCH_3).

^{13}C-NMR-spektri
($CDCl_3$)

esimerkki: spektri

6f 212.32 (C-22), 202.22 (C-10), 170.27 (C-8), 165.04 (C-1), 139.26 (C-19), 133.22 (C-29), 130.93 (C-28); 123.57 (C-20); 84.466/84.145 (C-26/32), 78.475 (C-13), 77.588 (C-15), 76.573 (C-10), 73.478/73.451 (C-33/14), 72.14 (C-2), 66.9 (C-24), 58.816/57.042/56.483 (3xOCH_3), 54.493 (C-21), 46.995 (C-18), 45.819 (C-23).

7d 210.5/202.5/170.9/165.4/75.2(C-22/10/8/1/9).

7e, 79 210.1/205.8/172.8/165.9/78.2(C-22/10/8/1/9).

9a 170.12/169.72 (C-1/8), 150.4 (O.CO.O), 138.67 (C-19), 132.47 (C-28), 129.62 (C-29), 123.35 (C-20), 96.79 (C-9), 83.997 (C-32).

9c 201.70 (C-9), 170.14/165.05 (C-1/8), 149 (O.CO.O), 138.01 (C-19), 131.11 (C-29), 129.50 (C-28), 124.25 (C-20), 83.916 (C-32).

16 199.10 (C-10), 166.99/165.87 (C-1/8), 152.3/149.22 (O.CO.O), 138.28/131.02/129.68/124.16 (C-19/29/28/20), 84.126 ($OCme_3$), 83.992 (C-32), 80.535 (C-9), 79.17 (C-13), 78.237 (C-24), 77.892 (C-22), 77.524 (C-15), 77.01 (C-26), 73.671 (C-14), 73.384 (C-33), 72.137 (C-2), 57.495/56.934/56.551 (3xOCH_3), 49.047 (C-18), 44.062 (C-21), 38.118/37.531 (C-25/C-6), 35.071/34.636/34.39 (C-30/31/11), 32.647 (C-16), 31.094/30.797/30.584 (C-34/3/35); 27.97 (C-12), 27.58 (C-17), 25.673 (C-23), 24.65 (C-36), 23.304 (C-5), 21.875 (17-metyyli), 20.818 (C-4), 17.362 (19-metyyli) 14.783 (28-metyyli), 13.223 (11-metyyli), 11.929 (C-37); 9.26 (25-metyyli).

17 167.86/166.00 (C-1/8), 152.41/149.72 (2xO.CO.O), 137.22/133.09/128.98/124.98 (C-19/29/28/20), 104.10 (C-9), 88.88 (C-10), 57.326/56.963/56.226 (3xOCH_3), 50.655 (C-18), 46.017 (C-25), 42.98 (C-21), 39.997 (C-6), 35.237 (C-30), 35.026 (C-16), 34.39 (C-12), 33.991 (C-31), 31.962 (C-11), 31.287/31.250 (C-23/34), 30.312 (C-35), 26.284 (C-3), 25.840 (C-36), 25.383 (C-17).

18 201.51 (C-10), 170.89 (C-1), 164.82 (C-8), 150.03 (O.CO.O), 137.85/131.44/129.65/124.84 (C-19/29/28/20).

23a 170.66/170.56 (C-1/8), 149.86 (O.CO.O), 138.30 (C-19), 130.39 (C-28), 129.80 (C-29), 123.91 (C-20), 84.226 (C-32), 80.051 (C-13), 79.23 (C-9), 78.966/78.904 (C-22/24).

23b 171.65/170.91 (C-1/8), 149.44 (O.CO.O), 138.44 (C-19), 130.20 (C-28), 129.36 (C-29), 123.80 (C-20), 84.138 (C-32), 81.238 (C-9), 80.48 (C-13), 79.403 (C-22), 79.111 (C-10), 78.927 (C-24), 77.25 (C-14), 76.994 (C-15), 75.947 (C-26).

24b 172.97 (C-1), 168.48 (C-8), 134.4 (C-19), 131.59 (C-28), 128.97 (C-29), 126.53 (C-20), 84.166 (C-32), 75.195 (C-33), 58.033/56.829/56.127 (3xOCH_3), 48.844 (C-18), 46.212 (C-21).

25 167.73/164.85 (C-1/8), 149.69 (O.CO.O), 136.79 (C-19), 132.39 (C-28), 132.39/130.73 (C-28/29), 128.53 (C-20), 84.111 (C-32), 57.693/56.820/56.472 (3xOCH_3).

26a 202:42 (C-9), 171.13 (C-1), 165.28 (C-8), 136.11 (C-19), 132.62 (C-29), 131.12 (C-28), 126.82 (C-20), 84.113 (C-32), 58.456 (OCH_3), 56.531 (2xOCH_3), 49.714 (C-18), 46.373 (C-23).

26b 173.74 (C-1), 168.91 (C-8), 137.50 (C-19), 131.73 (C-29), 128.58 (C-28), 126.33 (C-20), 84.208 (C-32), 57.2/57.061/56.676 (3xOCH_3).

28 201.2(C-10); 168.6 (C-1); 165.6 (C-8); 137.4 (C-19); 130.9 (C-28); 128.9 (C-20); 128.5 (C-29).

38 209.9/208.9/199.45/165.4/163.1(C-22/14/10/1/8) 159.04(-OCHO).

42 208.54 (C-22), 199.53 (C-10), 166.42 (C-1), 164.38 (C-8), 158.58 (OCHO), 140.28 (C-19), 137.73 (C-29), 130.79 (C-28), 123.57 (C-20), 86.243 (C-26), 84.057 (C-32), 76.9 (C-14), 75.069 (C-33), 73.417 (C-2).

46 209.27 (C-22), 199.20 (C-10), 167.64/163.74 (C-1/8), 154.47 (O.CO.N), 140.50/137.89/130.14/123.39 (C-19/29/28/20), 70.206 (C-2).

47a 210.32 (C-22), 167.78/167.16 (C-1/8), 155.54 (O.CO.N), 138.79 (C-19), 135 (b, C-29); 131.02 (C-28), 124.43 (C-20), 91.609 (C-10), 84.054 (C-32), 75.092 (C-33), 68.584 (C-24), 58.109/58.042/57.942 (3xOCH_3).

47b 208.65/200.42 (C-22/14), 167.39/164.83 (C-1/8), 154.24 (O.CO.N), 139.33 (C-19), 137.29 (C-29), 130.71 (C-28), 124.16 (C-20).

48 209.25 (C-22), 169.24 (C-1), 166.27 (C-8), 153.41 (O.CO.N), 140.69 (C-19), 140.29 (C-29), 129.40 (C-28), 122.82 (C-20), 87.968 (C-26), 90.905/86.991 (C-9/10), 84.261 (C-32), 61.503 (15-OCH_3), 58.071 (32-OCH_3), 56.677 (13-OCH_3).

49 209.14 (C-22), 184.68 (O.CS.N), 168.92 (C-1), 165.28 (C-8), 141.03 (C-19), 139.72 (C-29), 129.43 (C-28), 122.65 (C-20), 95.02 (C-10), 91.581 (C-9), 88.676 (C-26), 84.297 (C-32), 82.275 (C-13), 78.245 (C-15), 75.575/75.432 (C-33/14), 72.818 (C-2), 68.016 (C-24), 61.514 (15-OCH_3), 58.238 (32-OCH_3), 56.806 (13-OCH_3), 56.512 (C-21), 48.776 (C-23), 30.083 (N-metyyli)

53 210.10/208.92/206.25 (C-22/10/14), 167.39/164.05 (C-1/8), 139.39/138.10/130.36/123.85 (C-19/29/28/20), 81.232 (C-9), 80.082 (C-15).

54 209.31/208.70/204.01 (C-22/10/14), 167.92/163.88 (C-1/8), 139.79/137.45/130.83/123.97 (C-19/29/28/20), 83.118 (C-10), 67.831 (C-24), 58.512/58.027/58.02/54.311 (4xOCH_3).

55 208.92 (C-22), 198.98 (C-10), 166.97/163.29 (C-1/8), 140.66/137.29/131.02/123.46 (C-19/29/28/20).

56 208.89 (C-22), 199.66 (C-10), 165.85/164.51 (C-1/8), 139.92/137.41/130.13/123.35 (C-20/29/28/20), 70.59 (C-2), 67.291 (C-24), 62.863 (C-9).

57 209.55 (C-22), 196.68 (C-10), 166.0/164.38 (C-1/8), 140.28/137.05/130.88/123.28 (C-19/29/28/20), 85.703 (C-26), 84.097 (C-32), 75.189 (C-33), 70.389 (C-2), 68.139 (C-24), 62.075 (C-9), 60.122/58.019/57.752 (3xOCH_3), 56.213 (C-21), 48.031 (C-23), 46.862 (C-18), 16.043 (19-metyyli), 11.14 (28-metyyli)

59 208.58 (C-22), 203.72 (C-10), 170.7 (C-1), 163.86 (C-8), 140.39/137.51/130.96/123.69 (C-19/29/28/20), 86.028 (C-26), 84.051 (C-32), 80.267 (C-15), 79.691 (C-13), 76.424 (C-9), 75.118 (C-33), 73.368 (C-14), 72.925 (C-2), 68.033 (C-24), 61.289/57.928/55.55 (3xOCH_3), 56.357 (C-21), 47.658 (C-18), 47.291 (C-23).

66 209.5/204.6/167.5/164.3/81.5 (C-22/10/1/8/9).

69b	209.62 (C-22), 204.50 (C-10), 169.09/164.71 (C-1/8), 140.61/135.79/130.8/123.44 (C-19/29/28/20), 77.56 (C-9), 71.403 (C-2).
108	211.33 (C-22), 199.36 (C-10), 166.71/164.47 (C-1/8), 139.03/133.59/130.73/124.90 (C-19/29/28/20), 85.405 (C-26), 84.14 (C-32), 78.99 (C-13), 77.963 (C-15), 75.699 (C-14), 73.466 (C-33), 72.245 (C-2), 67.223 (C-24), 64.425 (C-9), 57.521/56.865/56.522 (3xOCH_3), 55.062 (C-21), 9.094 (25-metyyli)
109	211.81/197.45 (C-22/10), 165.0/164.76 (C-1/8), 138.26/131.68/130.93/123.37 (C-19/29/28/20), 62.723 (C-9), 9.371 (25-metyyli)
110	210.07/209.53/205.85 (C-22/14/10), 167.32/164.52 (C-1/8), 139.69/135.58/130.53/123.81 (C-19/29/28/20), 81.337 (C-9), 72.293 (C-2), 8.58 (25-metyyli)
111	211.37/206.86/203.55 (C-22/14/10), 167.76/164.71 (C-1/8), 138.96/134.31/130.30/124.64 (C-19/29/28/20).
112	200.24 (C-10), 167.81/166.31 (C-1/8), 149.01 (O.CO.O), 138.54 /129.73/129.13/123.57 (C-19/29/28/20), 74.637 (C-9), 11.737 (C-37), 10.257 (25-metyyli)
113	201.74 (C-10), 170.16/165.04 (C-1/8), 149.25 (O.CO.O), 76.213 (C-9).
114[6]	173.26/168.76 (C-8/1), 138.44/131.93/129.13/126.4 (C-19/29/28/20), 84.242 (C-32), 79.984/79.887/79.744 (C-10/26/9), 72.737 (C-2).
116	213.24 (C-22), 168.09/166.97 (C-1/8), 155.52 (O.CO.N), 137.69/131.32/130.45/123.89 (C-19/29/28/20), 8.891 (25-metyyli)

1) 250 MHz/CD_3OD

2) 250 MHz/$CDCl_3$

3) 500 MHz/$CDCl_3$+CD_3OD

4) 330°K

5) 323°K

6) 320°K

7) 250 MHz

Keksinnön mukaisilla yhdisteillä, jotka ovat vapaassa muodossa tai farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan muodossa ja joista käytetään tästä lähtien nimitystä "keksinnön mukaiset aineet", on farmakologista aktiivisuutta. Niitä ehdotetaan siten käytettäväksi farmaseuttisina aineina. Ne omaavat erityisesti anti-inflammatorista sekä immunoruppressiivista ja antiproliferatiivista aktiivisuutta.

Anti-inflammatorinen aktiivisuus voidaan määrittää esim. seuraavien menetelmien avulla, joissa lyhennyksillä on seuraavat merkitykset:

DNP = 2,4-dinitrofenoli
DNFP = 2,4-dinitrofluoribentseeni
TPA = 12-O-tetradekanoyyliforboli-13-asetaatti

1. Syöttösoludegranulaation inhibitio in vitro

Hiiren syöttösoluja (CFTL-12) käsitellään DNP-spesifisellä IgE yön yli. Degranulaatio käynnistetään lisäämällä antigeenia (DNP) ja se mitataan solusupernatantin heksoosiaminidaasiaktiivisuutena 60 min kuluttua kolorimetristä määritystä käyttäen. Inhiboivia aineita lisätään 30 min ennen DNP.

Keksinnön mukaiset aineet aikaansaavat tässä kokeessa syöttösolujen degranulaation (IC_{50}) annoksilla n. 1 - 50 ng/ml.

2. Oksatsoloni-indusoitu allerginen kontaktidermatiitti (hiiri)

[Koemenetelmän on kuvannut F.M. Dietrich ja R. Hess, julkaisussa, Int. Arch. Allergy 38 (1970) 246-259]:

Keksinnön mukaiset aineet aikaansaavat tässä kokeessa aina 58 % saakka aktiivisuuden (inflammatorisen turpoamisen inhiboitumisen) yhdellä topikaalisella annolla 0.01 % liuoksena. Hydrokortisoni (1.2 %) on inaktiivinen näissä olosuhteissa tässä koemallissa ja indometasiini (3.6 %) inhiboi inflammaatiota vain 22 %.

3. DNFB-indusoitu kontaktidermatiitti (sika)

[koemenetelmä on kuvattu esim. julkaisussa EP 315 978):

Keksinnön mukaisten aineiden 0.13 % valmisteen kaksi topikaalista antokertaa inhiboi inflammatorisen reaktiota aina 44 % saakka.

4. Forboliesteri (TPA)-indusoidun ärsyyntyneen kontaktidermatiitin inhibitio (hiiri)

(Koemenetelmä on kuvattu esim. julkaisussa EP 315 978):

Keksinnön mukaiset aineet inhiboivat tässä kokeessa yhdellä 0.4 - 3.6 % valmisteen antokerralla inflammatorisen reaktiota aina 40 % saakka.

5. Arakidonihappo-indusoidun ärsyyntyneen kontaktidermatiitin inhibitio (hiiri)

Naaras NMRI hiirien oikean korvan sisä- ja ulkopuolta käsitellään topikaalisesti 10 µl DAE 244 (DMSO/asetoni/etanoli=2/4/4), joka sisältää koeyhdistettä (tavallisesti 1.2 ja 3.6 %). 30 min jälkeen oikeaa korvaa käsitellään topikaalisesti 10 µl (sekä sisä- että ulkopuoli) asetonilla, joka sisältää 1 mg arakidonihappoa. Tästä 90 min kuluttua hiiret tapetaan ja korvat leikataan irti rustolinjaa pitkin ja punnitaan. Vasemman ja oikean korvan painoero lasketaan ja % inhibitio määritetään pelkällä arakidonihapolla käsiteltyyn ryhmään nähden.

Keksinnön mukaiset aineet inhiboivat tässä kokeessa yhdellä 0.4 - 3.6 % valmisteen antokerralla inflammatorisen reaktiota aina 30 % saakka.

6. Ionofori (A 23187)-indusoidun ärsyyntyneen kontaktidermatiitin inhibitio (hiiri)

NMRI naarashiirien oikean korvan sisäpuolta käsitellään topikaalisesti 15 µl asetoni/10 % DMSO liuoksella, joka sisältää 15 µg A 23187 yhdessä tai ilman testiyhdistettä (tavallisesti 0.4 % ja 1.2 %). 7.5 h kuluttua hiiret tapetaan ja korvat leikataan

rustolinjaa pitkin ja punnitaan. Jokaiselta hiireltä lasketaan vasemman ja oikean korvan erotus ja % inhibitio määritetään pelkästään A 23187 ainetta saaneeseen ryhmään nähden.

Keksinnön mukaisten aineiden yksi 0.4 - 1.2 % valmisteen antokerta inhiboi tässä kokeessa inflammatorista reaktiota aina 72 % saakka. Vertailussa käytetty indometasiini 1.2 % konsentraationa inhiboi inflammaatiota 44 %.

Immunosuppressiivinen ja antiproliferatiivinen aktiivisuus voidaan määrittää esim. seuraavilla koemenetelmillä:

7. Lymfosyyttien proliferatiivinen vaste allogeeniselle stimulaatiolle sekoitetussa lymfosyyttireaktiossa (MLR) in vitro

[Koemenetelmän on kuvannut esim. T. Meo, julkaisussa "The MLR in the Mouse", Immunological Methods, L. Lefkovits ja B. Pernis, toim., Academic Press, N.Y. (1979) 227-239]:

Keksinnön mukaiset aineet aikaansaavat tässä kokeessa sekoitettujen lymfosyyttien supressoitumisen (IC_{50}) annoksella n. 10 - 100 ng/ml.

8. Lampaan erytrosyytteihin kohdistuvan primaarisen humoraalisen immuunivasteen inhibitio in vitro

[Koemenetelmän on kuvannut R.I. Mishell ja R.W. Dutton, julkaisussa Science 153 (1966) 1004-1006; R.I. Mishell ja R. W. Dutton, julkaisussa J. Exp. Med. 126 (1967) 423-442]:

Keksinnön mukaiset aineet ovat aktiivisia tässä kokeessa IC_{50} ollessa n. 0.0024 - 0.32 µg/ml.

9. Ihmisen keratinosyyttien proliferaation inhibitio

(Koemenetelmä on kuvattu esim. julkaisussa EP 539326):

Keksinnön mukaiset aineet ovat aktiivisia tässä kokeessa pitoisuuksilla n. 3 - 10 µM/ml, mikä

tuottaa n. 20 - 50 % inhibition.

10. Forboliesteri (TPA)-indusoidun epidermaalisen hyperproliferaation inhibitio (hiiri)

Hyperproliferatiivista induktiota varten TPA (0.005 %) saatetaan korvanlehden pinnalle päivinä 1 ja 3. Koeyhdistettä saatetaan samoihin kohtiin kerran päivässä päivinä 1, 2, 3 ja 4. Kantajaa saatetaan samalla tavoin TPA-käsiteltyihin kontrollieläimiin. Koeyhdisteen antiproliferatiivisen aktiivisuuden arviointi suoritetaan päivänä 4, 6 h viimeisen annon jälkeen tutkimalla immunohistologisesti BrdU-värjättyjen keratinosyyttien (1 h ennen eläinten tappamista injektoitu BrdU leimaa S-faasissa olevat solut) esiintymistä sekä mittaamalla sekä koe- että kontrollieläinten epidermaalinen ala per leikkausala.

Keksinnön mukaiset aineet inhiboivat tässä kokeessa neljällä 0.4 - 1.2 % valmisteen käyttökerralla BrdU-leimautumista 60 - 70 % ja epidermaalista hyperplasiaa 17-42 %.

Esimerkin 71 (ja 6d) mukainen aine ja esimerkin 93 mukainen aine, erityisesti esimerkin 71 (6d) mukainen aine, ovat edullisia aineita edellä esitettyihin indikaatioihin. On esimerkiksi määritetty, että edellä esitetyssä kokeessa (6.) nämä aineet 1.2 % valmisteen muodossa ovat aktiivisempia kuin vastaava 1.2 % indometasiinivalmiste. Siten esimerkkien 71 (6d) ja 93 mukaisia yhdisteitä voidaan antaa edellä mainittuihin käyttötarkoituksiin suuremmille nisäkkäille, esim. ihmisille, samoilla antotavoilla samoina tai alhaisempina annoksina kuin konventionaalisesti käytetty indometasiini.

Keksinnön mukaisia aineita voidaan siten käyttää anti-inflammatorisina aineina sekä immunosuppressoivina ja antiproliferatiivisina aineina topikaalisesti ja systeemisesti estämään ja hoitamaan tuleh-

duksellisia ja hyperproliferatiivisia tiloja ja tiloja, jotka vaativat immunosuppressiota, kuten

(a) hoitamaan inflammatorisia ja hyperproliferatiivisia ihosairauksia, esim. atooppista ihottumaa, kontaktiihottumaa ja muita ekseemisiä ihottumia, seborreaihottumaa, Lichen planusta, pemfigusta, pemfigusin kaltaista rakkulaihottumaa, rakkulaista epidermolyysiä, suonitulehdusta, eryteemaa, kutaanista eosinofiliaa, Lupus eryteematosusta, aknea, psoriasista ja kutaanisia tuumoreita;

(b) estämään ja hoitamaan allergisia sairauksia, kuten ulkosyntyistä astmaa, riniittiä, konjunktiviittia, atooppista ihottumaa, nokkosihottumaa/angiodermatiittia, ruoka/lääkeallergiaa ja anafylaksiaa;

(c) estämään ja hoitamaan

- hylkimistä elin- tai kudossiirtotilanteissa, kuten sydämen, munuaisen, maksan, luuytimen ja ihon siirrossa,
- siirrännäinen-versus-vastaanottaja sairautta esim. luuydinsiirron jälkeen,
- autoimmuunisairauksia, kuten nivelreumaa, systeemistä Lupus eryteematosusta, Hashimoton tyroidiittia, multippeliskleroosia, Myastenia gravista, diabetes tyyppi I ja uveitiittia,
- immunologisvälitteisten häiriöiden ihovaikutuksia; ja
- pälvikaljuutta.

Aineita voidaan antaa systeemisesti tai topikaalisesti. Edellä mainittuja indikaatioita varten sopiva annos voi luonnollisesti vaihdella riippuen esim. isännästä, antotavasta ja hoidettavan tilan luonteesta ja vakavuudesta. Kuitenkin yleisesti, edullisia tuloksia on havaittu saatavan systeemisesti päiväannoksilla n. 1.0 mg/kg - 10 mg/kg eläimen kehonpaino. Indikoitu päiväannos suurempia nisäkkäitä varten on n. 10 - 1000 mg, sopivasti annettuna, kuten jopa neljä kertaa päivässä annettavina jaettuina annoksina tai hitaasti vapautuvassa muodossa. Topikaalisesti käytettynä

hyödyllisiä tuloksia on saatu lokaalisella annolla konsentraatioilla n. 1 - 3 % aktiivista ainetta useita kertoja päivässä annettuna, esim. 2 - 5 kertaa päivässä annettuna.

Keksinnön mukaisia aineita voidaan antaa mitä tahansa konventionaalista reittiä, erityisesti enteraalisesti, kuten oraalisesti esim. tablettien tai kapseleiden muodossa, tai topikaalisesti esim. lotioneiden, geelien, kremoreiden, suihkeiden tai liuosten muodossa, kuten silmä- tai nenäliuosten, tai aerosolien muodossa ihon ja limakalvojen, kuten silmän, hengityskanavien, emättimen, suun tai nenän onteloiden lokaalista hoitoa varten.

Farmaseuttiset koostumukset esim. topikaalista antoa varten, jotka koostumukset sisältävät keksinnön mukaista ainetta yhdistettynä ainakin yhden farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan tai laimennusaineen kanssa, voidaan valmistaa konventionaaliseen tapaan seostamalla ne farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan tai laimennusaineen kanssa. Yksikköannosmuodot sisältävät esim. n. 0.0025 - 50 mg aktiivista ainetta.

Topikaalinen anto kohdistuu esim. ihoon. Edelleen, topikaalinen antomuoto voidaan kohdistaa silmään esim. hoidettaessa silmän immuunivälitteisiä tiloja, kuten: autoimmuunisairauksia, esim. uveitiittia, keratoplasiaa ja kroonista keratiittia; allergisia tiloja, kuten kevätkonjunktiviittia; inflammatorisia tiloja ja sarveiskalvon siirrännäisiin liittyviä tiloja, jolloin silmän pinnalle annetaan topikaalisesti keksinnön mukaista ainetta farmaseuttisesti hyväksyttävässä silmään sopivassa kantajassa.

Silmään sopiva kantaja on sellainen, että yhdiste jää kosketuksiin okulaarin pinnan kanssa riittävän pitkäksi aikaa yhdisteen sarveiskalvoon ja silmän sisäalueisiin, esim. etu- tai takakammioon, silmän lasiaiseen, kammioveteen, lasiaisnesteeseen, sarveiskalvoon, iirikseen/säteeseen, linssiin, silmän suoni-

kalvoon/verkkokalvoon ja kovakalvoon, penetroitumisen mahdollistamiseksi. Farmaseuttisesti hyväksyttävä silmään sopiva kantaja voi olla esim. voide, kasviöljy tai sisäänkapseloiva materiaali.

Vaikka keksinnön mukaiset aineet ovat pääasiassa anti-inflammatorisesti sekä immunosuppressiivisesti ja antiproliferatiivisesti aktiivisia, ne ovat myös jonkin verran aktiivisia kemoterapeuttisen lääkehoidon herkkyyden tai tehon lisäämisessä. Tämä aktiivisuus voidaan määrittää esim. koementelmillä, jotka on kuvattu julkaisussa EP 360 760.

Keksinnön mukaiset yhdisteet ovat siten käyttökelpoisia kumoamaan erityyppisiä kemoterapeuttisia lääkeresistenssejä, esim. hankittua tai luontaista, tai lisäämään herkkyyttä annetulle lääkehoidolle, jolloin voidaan esim. pienentää tavallisia kemoterapeuttisia annostasoja esimerkiksi anti-neoplastisen tai sytostaattisen lääketerapian yhteydessä, vähentää lääkkeen kokonaistoksisuutta ja erityisesti kumota tai vähentää resistenssiä kemoterapialle luontainen ja hankittu resistenssi mukaan lukien.

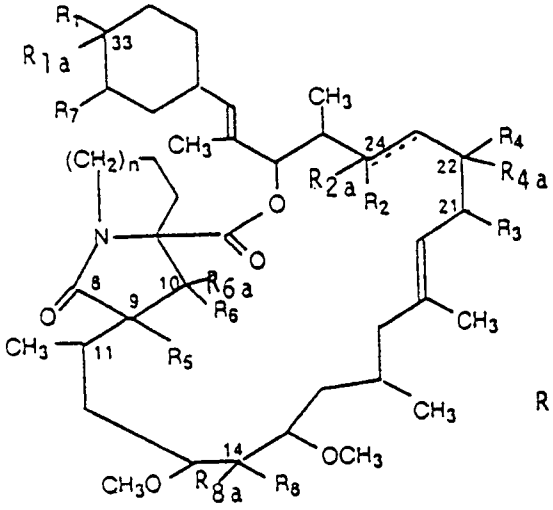
Keksintö liittyy näin ollen myös keksinnön mukaisen aineen käyttöön farmaseuttisena aineena, erityisesti anti-inflammatorisena sekä immunosuppressiivisena ja antiproliferatiivisena aineena; keksinnön mukaiseen aineeseen käytettäväksi farmaseuttisena aineena; keksinnön mukaisen aineen käyttöön farmaseuttisen koostumuksen valmistuksessa, jolloin aine seostetaan ainakin yhden farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan tai laimennusaineen kanssa; ja menetelmään farmaseuttisen koostumuksen valmistamiseksi, jolloin keksinnön mukainen aine seostetaan ainakin yhteen farmaseuttisesti hyväksyttävään kantajaan tai laimennusaineeseen. Keksintö liittyy myös farmaseuttiseen koostumukseen, joka sisältää keksinnön mukaista ainetta yhdistettynä ainakin yhteen farmaseuttiseen kantajaan tai laimennusaineeseen. Edelleen, keksintö liittyy

menetelmään inflammatoristen ja hyperproliferatiivisten tilojen ja immunosuppressiota vaativien tilojen hoitamiseksi, jolloin keksinnön mukaista ainetta annetaan tällaista hoitoa tarvitsevalle potilaalle terapeuttisesti vaikuttava määrä.

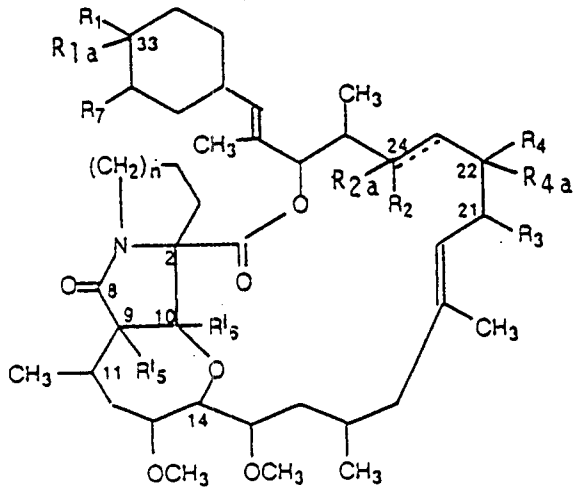
PATENTTIVAATIMUKSET

1. Yhdiste, jolla on kaava I - III

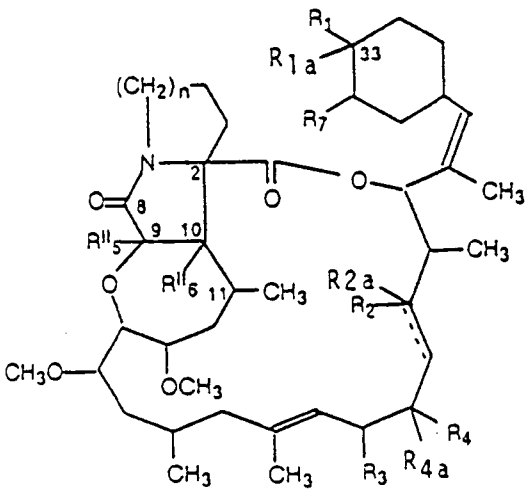
5



I



II



III

jossa symboli $\overline{---}$ tarkoittaa yksinkertaista sidosta;
R_1 tarkoittaa hydroksia, joka on mahdollisesti suojattu tert-butyylidimetyylisilyylillä tai metyylisulfonyylil-lä, ja R_{1a} tarkoittaa vetyä;
tai R_1 ja R_{1a} ovat yhdessä okso;

R_2 tarkoittaa hydroksia, joka on mahdollisesti suojattu tert-butyylidimetyylisilyylillä, tai se muodostaa yhdessä R_4 kanssa -OC(=O)O- ryhmän; ja R_{2a} tarkoittaa vetyä;

R_3 tarkoittaa etyyliä tai allyyliä;

R_4 tarkoittaa hydroksia, joka on mahdollisesti suojattu tert-butyylidimetyylisilyylillä, tai se muodostaa yhdessä R_2 kanssa -OC(=O)O- ryhmän, ja R_{4a} tarkoittaa vetyä; tai R_4 ja R_{4a} ovat yhdessä okso;

R_5 tarkoittaa metoksikarbonyylioksia; klooria; hydroksia, joka on mahdollisesti suojattu tert-butyylidimetyylisilyylillä, tert-butoksikarbonyylillä tai metyylisulfonyylillä; metoksia; formyylioksia, asetoksia tai bentsoyylioksia; tai $-OC(=O)N(R_{10})R_{11}$ ryhmää, jossa R_{10} ja R_{11} tarkoittavat toisistaan riippumatta vetyä tai metyyliä tai ne muodostavat yhdessä typpiatomin kanssa 4-morfolinyylin;
tai R_5 ja R_{6a} muodostavat yhdessä $-OC(=X)N(R'_{10})-$ ryhmän, jossa X tarkoittaa happea tai rikkiä ja R'_{10} on vety tai metyyli;
tai R_5 ja R_{8a} ovat yhdessä oksi, jolloin R_8 tarkoittaa hydroksia;

R_6 tarkoittaa hydroksia, ja R_{6a} tarkoittaa vetyä tai se muodostaa yhdessä R_5 kanssa edellä määritellyn $-OC(=X)N(R'_{10})-$ ryhmän;
tai R_6 ja R_{6a} ovat yhdessä okso;
R'_5 tarkoittaa hydroksia, joka on mahdollisesti

suojattu bentsoyylillä tai asetyylillä, ja R'_6 tarkoittaa hydroksia;
tai R'_5 ja R'_6 muodostavat yhdessä -OC(=O)O- ryhmän;

R''_5 tarkoittaa hydroksia tai metoksia ja R''_6 tarkoittaa hydroksia;
tai R''_5 ja R''_6 muodostavat yhdessä -OC(=O)O- ryhmän; ja

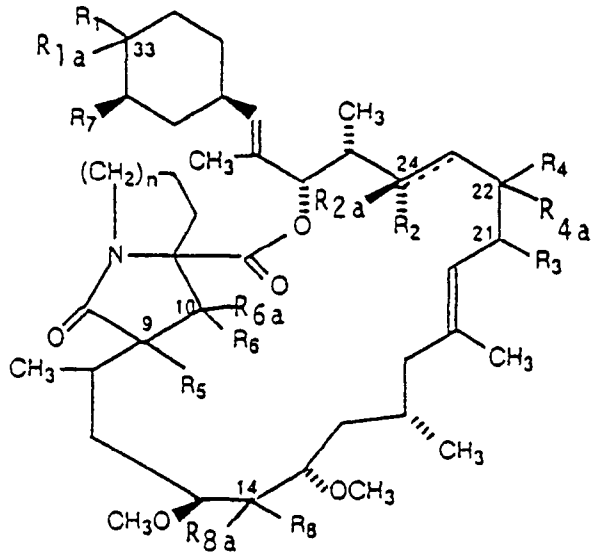
R_7 tarkoittaa metoksia;

R_8 tarkoittaa hydroksia, joka on mahdollisesti suojattu tert-butyylidimetyylisilyylillä tai metyylisulfonyylillä; asetoksia tai bentsoyylioksia; tai 1-imidatsolyylikarbonyylioksia; ja
R_{8a} tarkoittaa vetyä;
tai R_8 tarkoittaa hydroksia ja R_{8a} ja R_5 ovat yhdessä oksi;
tai R_8 ja R_{8a} ovat yhdessä okso; ja

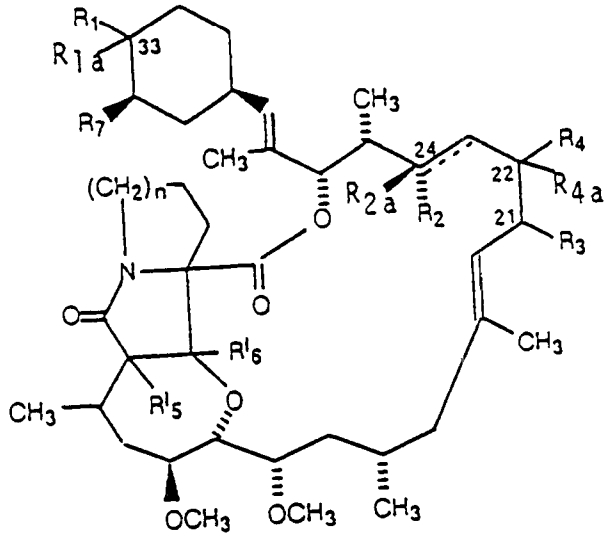
n on 2;

vapaassa muodossa tai suolan muodossa.

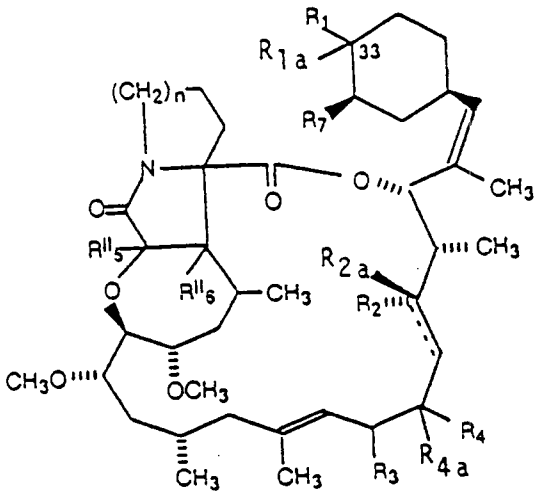
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että yhdisteellä on kaava Is - IIIs



Is



IIs



IIIs

jossa substituentit tarkoittavat samaa kuin patenttivaatimuksessa 1; vapaassa muodossa tai suolan muodossa.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että

R_{1a}, R_{2a} ja R_{8a} tarkoittavat vetyä;

R_1, R_2, R_5 ja R_8 tarkoittavat hydroksia;

R_3 tarkoittaa etyyliä;

R_4 ja R_{4a} yhdessä, sekä R_6 ja R_{6a} yhdessä ovat okso;

symboli $\overline{---}$ tarkoittaa yksinkertaista sidosta;

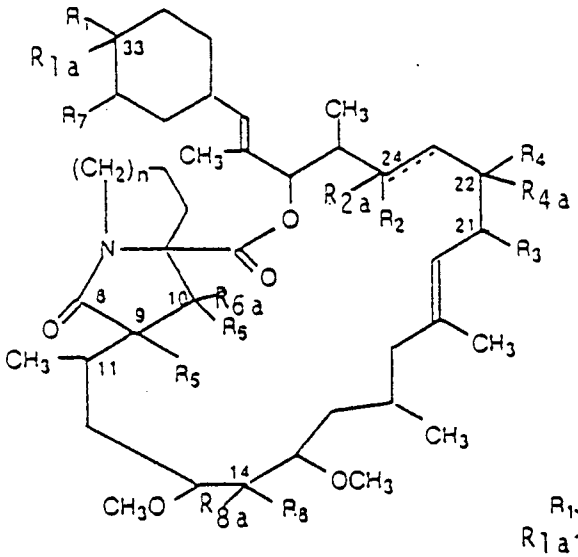
R_7 tarkoittaa metoksia; ja

n tarkoittaa 2

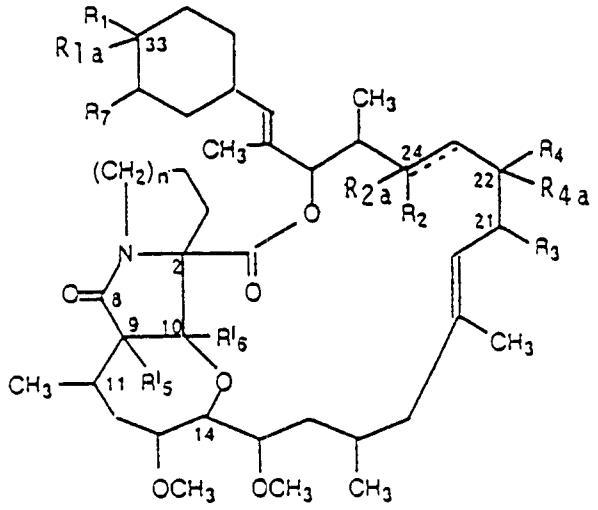
(diastereoisomeeri B).

PATENTKRAV

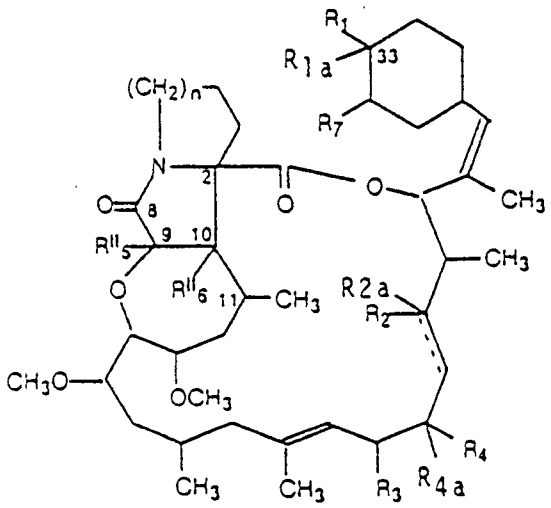
1. Förening enligt formeln I - III



I



II



III

vari symbolen ---- betyder en enkel bindning;
R_1 är hydroxi, som möjligen är skyddad med tert-butyldimetylsilyl eller metylsulfonyl, och R_{1a} är väte; eller R_1 och R_{1a} tillsammans är oxo;

R_2 är hydroxi, vilken möjligen är skyddad med tert-butyldimetylsilyl, eller den bildar tillsammans med R_4 en -OC(=O)O- grupp; och R_{2a} är väte:

R_3 är etyl eller allyl;

R_4 är hydroxi, vilken möjligen är skyddad med tert-butyldimetylsilyl, eller den bildar tillsammans med R_2 en -OC(=O)O- grupp, och R_{4a} är väte; eller R_4 och R_{4a} är tillsammans oxo;

R_5 är metoxikarbonyloxi; klor; hydroxi som möjligen är skyddad med tert-butyldimetylsilyl, tert-butoxikarbonyl eller metylsulfonyl; metoxi; formyloxi, acetoxi eller bentsoyloxi; eller en -OC(=O)N(R_{10})R_{11}-grupp, vari R_{10} och R_{11} oberoende av varandra är väte eller metyl eller de bildar 4-morfolinyl tillsammans med kväveatomen;
eller R_5 och R_{6a} bildar tillsammans en -OC(=X)N(R'_{10})-grupp, vari X är syre eller svavel och R'_{10} är väte eller metyl;
eller R_5 och R_{8a} är tillsammans oxi, varvid R_8 är hydroxi;

R_6 är hydroxi, och R_{6a} är väte eller den bildar tillsammans med R_5 en ovan definierad -OC(=X)N(R'_{10})-grupp;
eller R_6 och R_{6a} är tillsammans oxo;

R'_5 är hydroxi, som möjligen är skyddad med bentsoyl eller acetyl, och R'_6 är hydroxi;
eller R'_5 och R'_6 bildar tillsammans en -OC(=O)O-grupp;

R''_5 är hydroxi eller metoxi och R''_6 är hydroxi;
eller R''_5 och R''_6 bildar tillsammans en -OC(=O)O-grupp; och

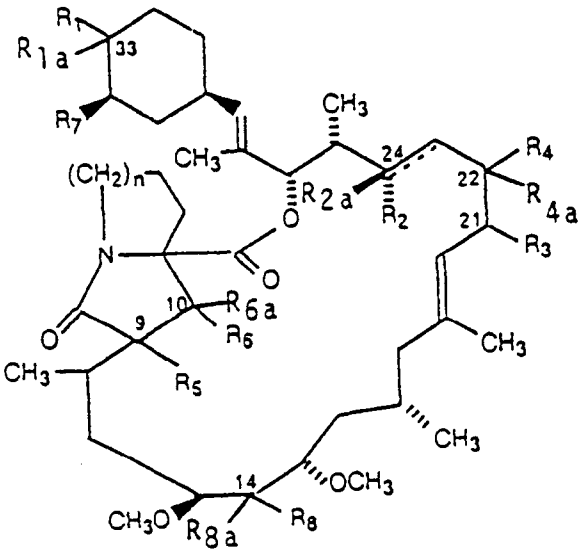
R_7 är metoxi;

R_8 är hydroxi, som möjligen är skyddad med tert-butyldimetylsilyl eller metylsulfonyl; acetoxi eller bentsoyloxi, eller 1-imidazolylkarbonyloxi; och
R_{8a} är väte;
eller R_8 är hydroxi och R_{8a} och R_5 är tillsammans oxi;
eller R_8 och R_{8a} är tillsammans oxo; och

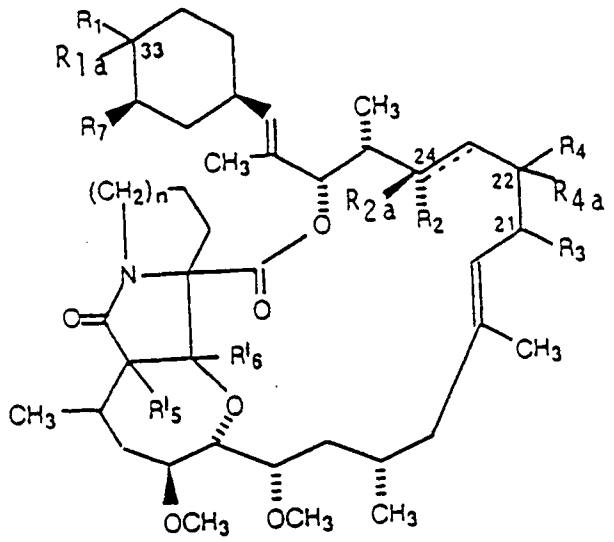
n är 2;

i fri form eller i form av ett salt.

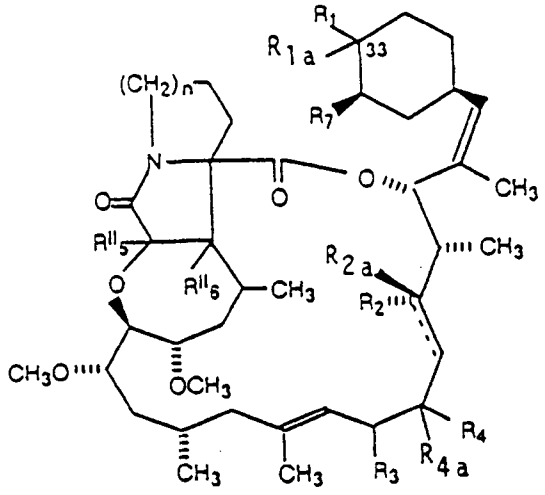
2. Förening enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att föreningen har formeln Is - IIIs



Is



IIs



IIIs

vari substituenterna är de samma som i patentkrav 1; i fri form eller i formen av ett salt.

3. Förening enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att

R_{1a}, R_{2a} och R_{8a} är väte;

R_1, R_2, R_5 och R_8 är hydroxi;

R_3 är etyl;

R_4 och R_{4a} tillsammans, samt R_6 och R_{6a} tillsammans är oxo;

symbolen $\overline{---}$ är en enkel bindning;

R_7 är metoxi; och

n är 2

(diastereoisomer B).