MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETA' INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

UIBM

DOMANDA NUMERO	**101980900000148**
Data Deposito	**10/07/1980**
Data Pubblicazione	**10/01/1982**

Priorità	86892/79
Nazione Priorità	JP
Data Deposito Priorità	11-JUL-79

Priorità	61685/80
Nazione Priorità	JP
Data Deposito Priorità	12-MAY-80

Titolo

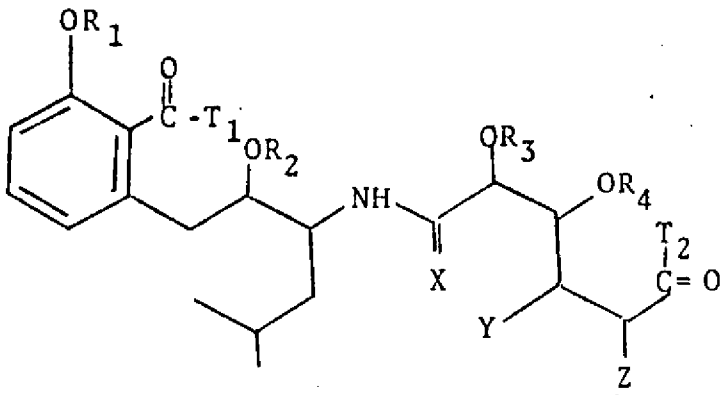
COMPOSTI AI-77, LORO SALI FARMACEUTICAMENTE ACCETTABILI, E PROCEDIMENTO PER PRODURLI.

DOCUMENTAZIONE RILEGATA

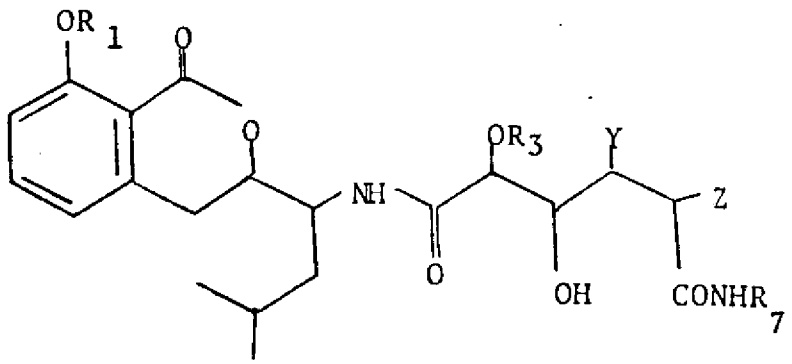
in un anello di lattone; e loro sali farmaceuticamente accettabili.

DESCRIZIONE

Secondo la presente invenzione, vengono forniti nuovi composti AI-77 e loro sali farmaceuticamente accettabili utili come agenti antiulcera. I composti AI-77 della presente invenzione sono rappresentati dalle formule (I) e (II)



(I)



(II)

in cui: X è NR_6 oppure O; Y è NHR_5 oppure si unisce con Z per formare un legame per legare C e C; Z è H oppure si unisce con Y per fornire un legame per legare C e C; R_1, R_3 ed R_5 sono ciascuno H, R',

$-CH_2R$, oppure -COR; R_6 è H oppure R; R_7 è H, R oppure CH_2R; R è scelto dal gruppo formato da un gruppo alifatico saturo od insaturo a catena diritta o ramificata di C_1 fino a C_{17}, un gruppo aromatico di C_6 fino a 10, un gruppo del tipo a gabbia di C_7 fino a C_{10}, un gruppo alifatico monociclico di C_3 fino a C_8, un gruppo aromatico-alifatico (talvolta citato anche come "aralifatico") di C_7 fino a C_{15}, un idrocarburo eterociclico di C_1 fino a C_9 in cui gli idrocarburi di cui sopra possono essere sostituiti con uno o più gruppi scelti fra alogeno, osso, carbossile, ossidrile, un gruppo alifatico saturo od insaturo a catena diritta o ramificata di C_1 fino a C_5, un gruppo aromatico di C_6 fino a C_{10}, un gruppo alifatico monociclico di C_3 fino a C_8, un gruppo aromatico-alifatico di C_7 fino a C_{11}, alcossile di C_1 fino a C_5, tioalcossile di C_1 fino a C_5, carbalcossile di C_1 fino a C_6, acile di C_1 fino a C_5, acilossi di C_2 fino a C_6, ed un gruppo eterociclico di C_1 fino a C_9; R' è uguale ad R esclusi quei gruppi in cui carbonio insaturo o carbonio terziario è legato direttamente ad O oppure N; R_2 è H oppure si unisce con T_1 per fornire un legame per legare C ed O in un anello lattonico; T_1 è OH oppure si unisce con R_2 per fornire un legame per

legare C ed O in un anello lattonico; R_4 è H oppure si unisce con T_2 per fornire un legame per legare C ed O in un anello lattonico e T_2 è OH oppure si unisce con R_4 per fornire un legame per legare C ed O in un anello lattonico.

Come risultato di indagine di molte colture di microrganismi alla ricerca di nuovi agenti antiulcera, è stato trovato che quando il ceppo AI-77, separato di recente dal terreno ed identificato appartenente a Bacillus pumilus, venga coltivata aerobicamente su un terreno, si accumula nella coltura una sostanza avente una forte attività antiulcera. Studi ulteriori hanno rivelato che la sostanza comprende sette composti, A, B, C, D, E, F e G che verranno descritti qui in seguito, formanti la base della presente invenzione.

Le figure 1 e 2 sono lo spettro di risonanza magnetica nucleare ^1H e spettro di assorbimento nell'infrarosso, rispettivamente, del composto A.

Le figure 3 e 4 sono lo spettro di risonanza magnetica nucleare ^1H e spettro di assorbimento nell'infrarosso, rispettivamente, del composto B.

Le figure 5 e 6 sono lo spettro di risonanza magnetica nucleare ^1H e spettro di assorbimento nell'infrarosso, rispettivamente, del composto C.

Le figure 7 ed 8 sono lo spettro di risonanza magnetica nucleare ^{1}H e spettro di assorbimento nell'infrarosso, rispettivamente, del composto D.

Le figure 9 e 10 sono lo spettro di risonanza magnetica nucleare ^{1}H e spettro di assorbimento nell'infrarosso, rispettivamente, del composto F.

Le figure 11 e 12 sono lo spettro di risonanza magnetica nucleare ^{1}H e spettro di assorbimento nell'infrarosso, rispettivamente, del composto G.

La figura 13 è uno spettro di assorbimento nell'infrarosso del composto E.

I nuovi composti AI-77 della presente invenzione sono rappresentati dalle formule (I) e (II) come riportate sopra; R è un alchile saturo a catena diritta di C_1 fino a C_{17} quale metile, etile, n-propile, n-butile, n-pentile, n-esile, n-eptile, n-ottile, n-undecile od n-eptadecile; un gruppo alifatico saturo ramificato di C_3 fino a C_{17} quale isopropile, 2-metil-propile, 2-metil-butile, 2-propil-pentile, 4-etil-eptile oppure 2,6,10-trimetiltetradecanile; un alchile insaturo di C_2 fino a C_{17} quale vinile, allil-1-propenile, 2-propenile, 2-butenile, 1,3-butadienile, 2-pentenile, 8-eptadecenile, 2-metil-allile, 2,6-dimetil-2,6-eptadienile oppure 2,6,9-trimetil-2,6,9-tride-

catrienile; un aromatico di C_6 fino a C_{10} quale fenile, naftile od azulenile; un gruppo del tipo a gabbia di C_7 fino a C_{10}, quale norbornene, norbornano, canfora od adamantoile; un alifatico monociclico di C_3 fino a C_8 quale ciclopropile, ciclobutile, ciclopentile, cicloesile, cicloeptile o cicloottile, un aromatico-alifatico di C_{11} fino a C_{15} quale benzile, fenetile, 2-fenilpropile, naftilmetile, naftiletile, oppure 2,4-dimetil-isopropil-azulenile, un gruppo eterociclico di C_1 fino a C_9 quale furile, diidrofurile, tetraidrofurile, piranile,

diidropiranile, tienile, tetrazolile, pirrolile, pirrolidinile, chinolile, indolile, indolinile, piperidile, morfolinile, piridile, ossazolile, ossazolidinile, tiazolile oppure tiazolidinile, in cui fra i gruppi N-eterociclici vengono preferiti gruppi N-eterociclici aventi un atomo di azoto terziario sostituito da atomi di carbonio. I gruppi nominati sopra possono avere uno o più sostituenti. Sostituenti illustrativi sono un alogeno quale cloro, bromo o fluoro; osso; carbossile; ossidrile; un gruppo alifatico saturo od insaturo diritto o ramificato di C_1 fino a C_5 quale metile, etile, propile, butile, pentile, isopropile, 3-metil-butile, isobutilene, propilene od acetilene; un gruppo aromatico

di C_6 fino a C_{10} quale fenile, naftile, azulenile o tropoile; un gruppo alifatico monociclico di C_3 fino a C_8 quale ciclopropile, ciclobutile, ciclopentile, cicloesile, cicloeptile o ciclottile; un gruppo aromatico-alifatico di C_7 fino a C_{11} quale benzile, fenetile, 2-fenilpropile, naftilmetile oppure p-(3-metil)-butilfenile; un alcossile di C_1 fino a C_5 quale metossi, etossi, pentossi, 3-metilbutossi oppure 3-metil-2-butenossi; un tioalcossile di C_1 fino a C_5 quale metiltio, etiltio, 3-metilbutiltio oppure pentiltio; un carbalcossile di C_1 fino a C_6 quale metossi-carbonile, pentossicarbonile od isobutossicarbonile; un acilossi di C_2 fino a C_6 quale acetilossi, propionilossi, pentanoilossi, esanonilossi oppure crotonoilossi; un acile di C_1 fino a C_5 quale acetile, propionile, esanoile oppure 3-metilbutanoile; ed un gruppo eterociclico di C_1 fino a C_9 quale furile, diidrofurile, tetraidrofurile, piranile, diidropiranile, tienile, tetrazolile, pirrolile, pirrolidinile, chinolile, indolile, indolinile, piperidino, morfolino, piridile, ossazolile, ossazolidinile, tiazolile o tiazolidinile. Sostituenti preferiti sull'alchile diritto sono alogeno, osso, carbossi, alcossi, tioalcossi, carbalcossi, acilossi, gruppi monociclici alifati-

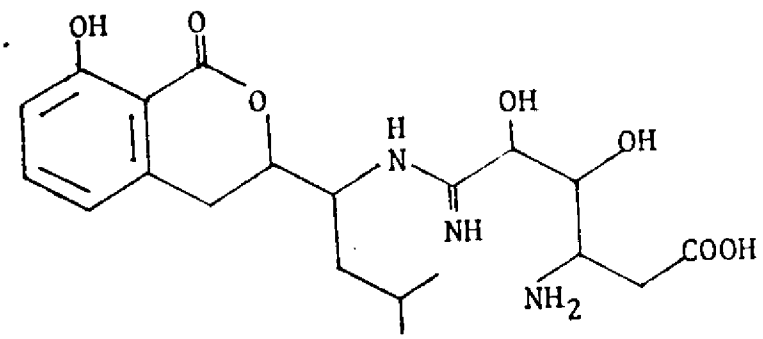
ci, aromatico-alifatici, aromatici ed eterociclici. Sostituenti preferiti per l'alchile ramificato sono alogeno, gruppi alcossi e tioalcossi. Sostituenti preferiti per il gruppo aromatico sono alchile, alcossi, tioalcossi, idrossi, acilossi e carbalcossi, e questi gruppi vengono anche preferiti come sostituente per il gruppo aromatico dello aromatico-alifatico. Sostituenti preferiti per l'alifatico monociclico sono osso, carbossile, alchile, alcossile, carbalcossile ed acilossile. Sostituenti preferidi per il gruppo eterociclico sono alchile, alcossile, acile e carbossile.

I composti AI-77 definiti sopra possono anche venire usati sotto forma di sali farmaceuticamente accettabili quali sali di acido alogenidrico, acido fosforico, acido solforico, acido ossalico, acido maleico, ed acidi solfonici organici come l'acido dodecilsolfonico.

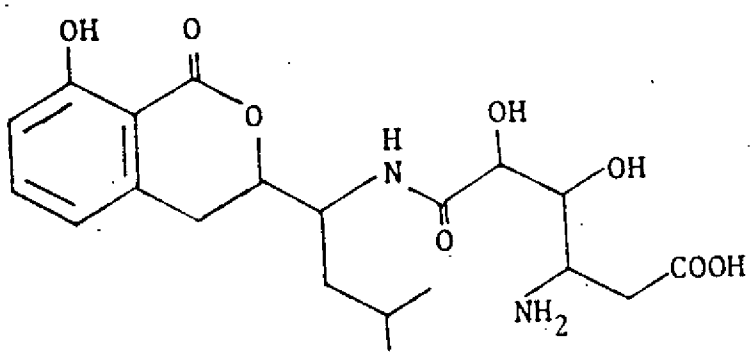
E' stato trovato che il nuovo composto della presente invenzione è utile come agente antiulcera, agente antinfiammatorio, farmaco che abbassa il colesterolo, agente anti-aritmico, vasodilatatore e come intermedio per questi farmaci.

Composti AI-77 tipici possono essere rappresentati dalle seguenti formule e possono venire ottenute come prodotto di un processo di fermentazione:

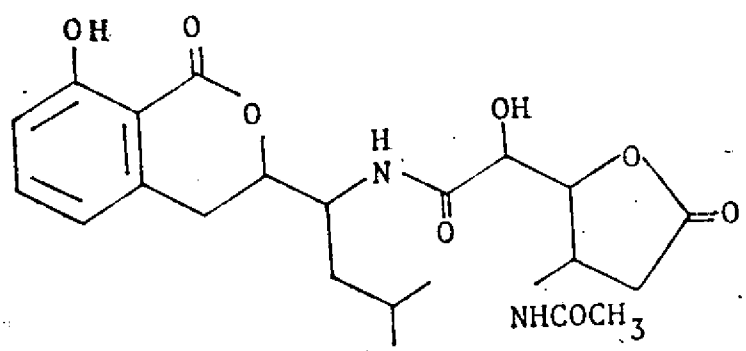
AI - 77 - A :



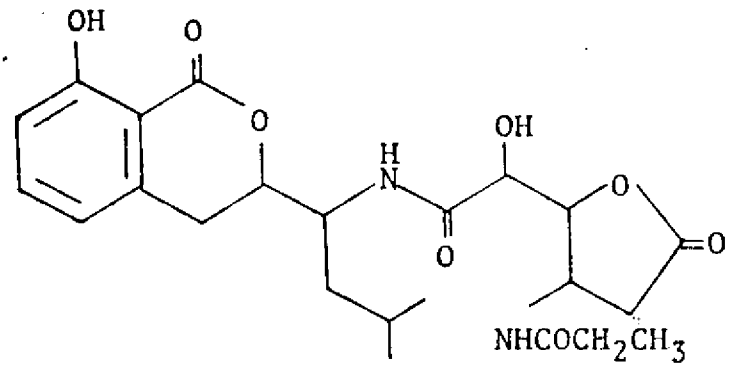
AI - 77 - B :



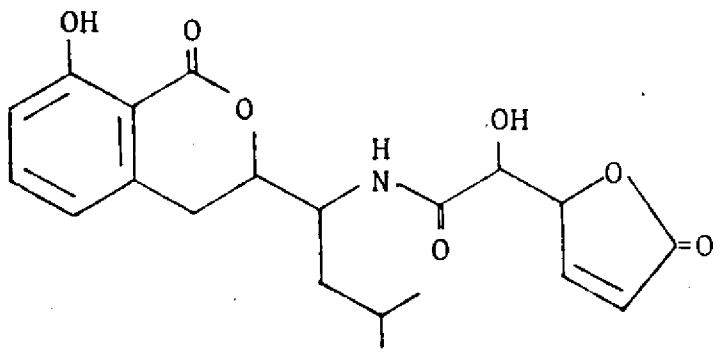
AI - 77 - C :



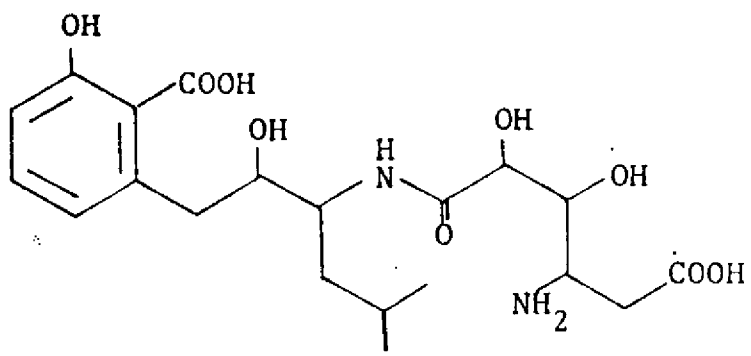
AI - 77 - D :



AI - 77 - F :



AI - 77 - G :

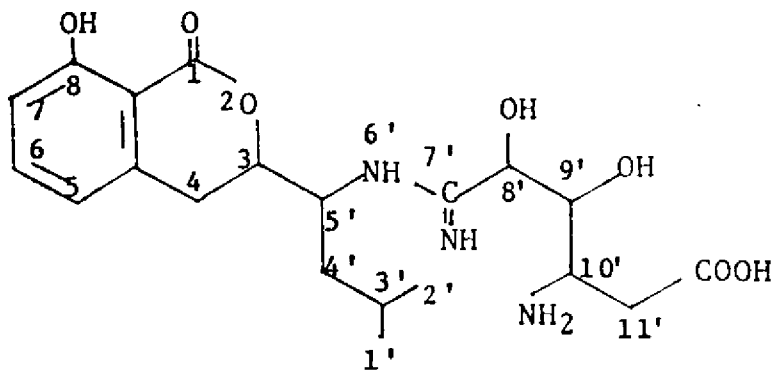


Come i composti A, B, C, D, F e G, il composto E è disponibile come prodotto di fermentazione e le sue caratteristiche sono come seguono: Rf = 0,55 nella cromatografia in strato sottile (TLC) su gel di silice (per esempio D 5714 di Merck & Co., Inc) impiegando etilacetato come sistema di sviluppo; assorbimento ultravioletto massimo in metanolo = 246 nm e 314 nm; caratteristiche di assorbimento nell'infrarosso in compressa di KBr = 1755 cm^{-1}, 1645 cm^{-1} e 1540 cm^{-1}.

Altri composti delle formule (I) e (II) possono venire derivati dai composti A fino a G descritti sopra come prodotto semisintetico.

Le proprietà fisico - chimiche dei composti A fino a G sono riportate nelle tabelle che seguono. La tabella 1 mostra i dati di spettro di massa, assorbimento nell'ultravioletto, assorbimento nell'infrarosso, NMR ed altre caratteristiche del cloridrato del composto A. Il composto è liberamente solubile in acqua, metanolo, dimetilformammide e dimetilsolfossido, difficilmente solubile in un alcool inferiore di C_2 fino a C_3 e diossano e sostanzialmente insolubile in etilacetato, cloroformio, etere, esano e benzolo. Il composto è molto labile al calore ed agli alcali.

AI - 77 - A · HCℓ



Massa : FD massa$(M+1)^+$=424

formula molecolare $C_{20}H_{27}N_3O_7 \cdot HC\ell$

U.V. $\frac{MeOH}{\lambda max}$: 246nm (ε = 5,77 10^3) 314nm (ε = 4,11×10^3)

I.R. $\frac{KBr}{\nu max}$: 1674 cm^{-1}, 1643 cm^{-1} , 1540 cm^{-1}, [Vedi FIG. 2].

^1H N.M.R. (in CD_3OD (TMS)): [Vedi FIG. 1.]

	δ ppm e J (H_z)
H- 1' }	0,92 (3H, d), $J_{1'\ o\ 2',\ 3'}$ = 6
H- 2' }	0,96 (3H, d), $J_{1'\ o\ 2',\ 3'}$ = 6,5
H- 3' } H- 4' }	1,14 ∿ 2,0 (3H, m)
H- 5'	4,36 (1H, m)

	δ ppm e J (Hz)
H- 8'	4,19 (1H, d) $J_{8',7'}$ = 7
H- 9'	4,01 (1H, dd) $J_{9',10'}$ = 4
H-10'	3,70 (1H, m)
H-11'	2,4 ∿ 2,9 (2H, m)
H- 3	4,70 (1H, m)
H- 4	3,04 (2H, m)
H- 5 } H- 7 }	6,77 (1H, d) 6,85 (1H, d) $J_{5,6}$ $J_{6,7}$ = 8
H- 6	7,47 (1H dd)
NH	7,74 d J = 8 (in d_6 - DMSO)
NH	7,82 d J = 9 (in d_6 = DMSO)

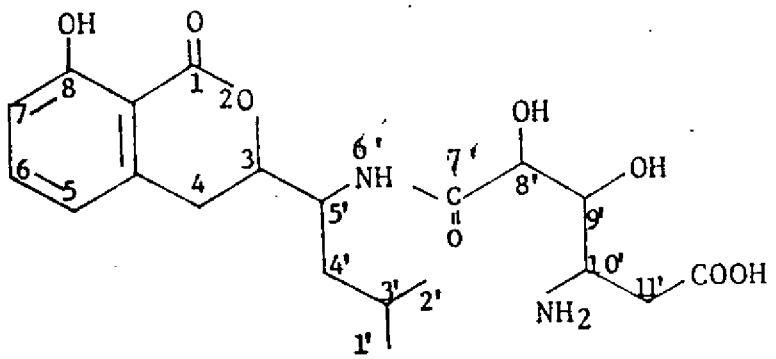
^{13}C NMR (in d_6-DMSO):

δ ppm			
21,4	39,0	81,0	140,8
23,3	48,2	108,4	161,0
24,0	49,8	115,4	169,2
29,0	71,2	118,7	177,5
32,1	71,6	136,6	177,7

La tabella 2 mostra i dati di spettro di massa, assorbimento nell'ultravioletto, assorbimento nell'infrarosso, NMR ed altre caratteristiche del composto B. Il composto è liberamente solubile in acqua, metanolo, dimetilformammide e dimetilsolfossido, difficilmente solubile in altri alcoli inferiori, diossano e tetraidrofurano e sostanzialmente insolubili in etilacetato, cloroformio, etere, esano e benzolo. Una soluzione acquosa del composto è labile agli alcali in cui la idrolisi del lattone procede gradualmente anche a temperature ambiente, dalla quale viene formato AI-77.

TABELLA 2

AI - 77 - B



Massa: FD massa alta $(M+1)^+ = 425,1938$

formula molecolare $C_{20}H_{28}N_2O_8$

U.V. MeOH, λmax: 246nm ($\varepsilon = 6,25 \times 10^3$) 314nm ($\varepsilon = 4,45 \times 10^3$)

C.D. MeOH: $\Delta\varepsilon_{325} = -0,42$, $\Delta\varepsilon_{306} = -0,67$, $\Delta\varepsilon_{257} = -3,3$

I.R. ν_{max}^{KBr}: 1660 cm^{-1}, 1640 cm^{-1}, 1520 cm^{-1} [vedi FIG. 4]

^1H N.M.R. (in CD_3OD (TMS)): [vedi FIG. 3]

	δ ppm e J (Hz)
H- 1' } H- 2' }	0,90 (3H,d) 0,95 (3H,d) $J_{1'or\ 3'}=6$ $J_{1'or\ 2',3'}=6,5$
H- 3' } H- 4' }	1,1 ∿ 2.0 (3H, m)
H- 5'	4.30 (1H, m)
H- 8'	4,14 (1H, d) $J_{8',\ 9'} = 7$
H- 9'	3,92 (1H, dd) $J_{9',\ 10'} = 4$
H-10'	3,62 (1H, m)
H-11'	2,55 (2H, m) $J_{11',\ 11''} = 16$
H- 3	4,62 (1H, m)
H- 4	3,0 (2H, m)
H- 5 } H- 7 }	6,75 (1H, d) 6,81 (1H, d) $J_{5,6}$, $J_{6,7} = 8$
H- 6	7,42 (1H, dd)
-NH-	8,07 d J = 8 (in d_6 - DMSO)

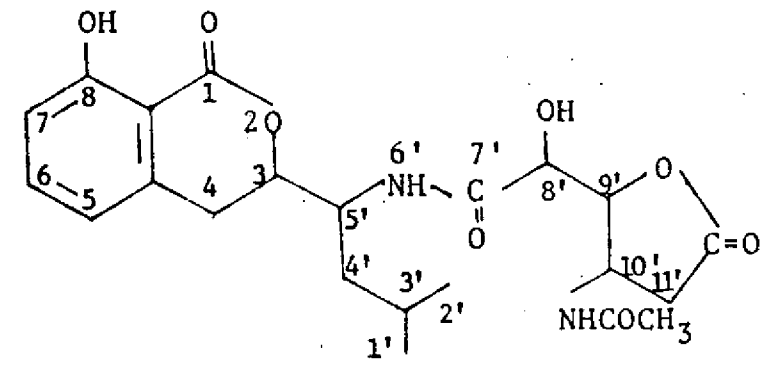
^{13}C N.M.R:

δ ppm							
in d_6 - DMSO				in CD_3OD			
22,6	39,6	82,0	141,7	21,3	40,0	81,8	140,4
24,4	49,7	109,1	161,9	23,0	49,3	108,5	162,3
25,1	51,5	116,3	170,1	25,1	51,5	116,0	170,2
30,1	72,5	119,5	173,8	30,0	71,7	118,8	174,0
34,5	72,5	137,3	175,7	32,4	73,0	136,8	174,0

La tabella 3 mostra i dati di spettro di massa, assorbimento nell'ultravioletto, assorbimento nello infrarosso, NMR ed altre caratteristiche del composto C. Il composto è liberamente solubile in alcoli inferiori, dimetilformammide, dimetilsolfossido e diossano, difficilmente solubile in cloroformio ed etilacetato e sostanzialmente insolubile in acqua, etere, esano e benzolo. Esso è anche labile agli alcali quanto AI - 77 - B.

TABELLA 3

AI - 77 - C



Formula molecolare $C_{22}H_{28}N_2O_8$

U.V. λ_{max}^{MeOH} : 246 nm 314 nm

I.R. ν_{max}^{KBr} : 1765 cm^{-1}, 1653 cm^{-1}, 1535 cm^{-1} [vedi FIG. 6]

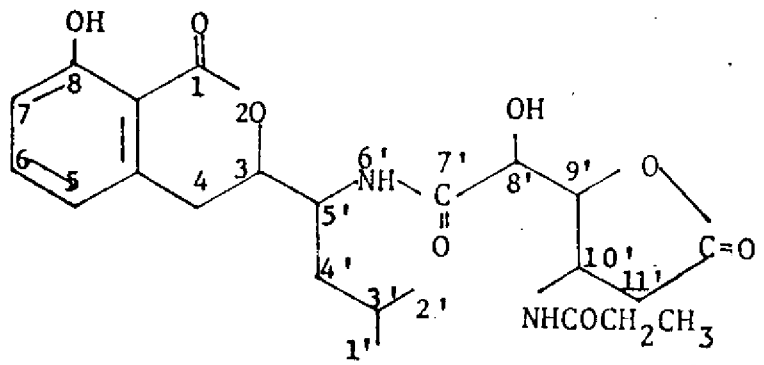
^1H N.M.R. (in d_6 - DMSO (TMS)): [vedi FIG. 5]

	δ ppm e J (Hz)
H- 1'	0,82 (3H, d) $J_{1'o\ 2',3'}$ = 7
H- 2'	0,82 (3H, d) $J_{1'o\ 2',3'}$ = 7
H- 3' H- 4'	1,0 ∿ 1.90 (3H, m)
H- 5'	4,18 (1H, m)
H- 8'	4,28 (1H, d) $J_{8',9'}$ = 3
H- 9'	4,61 (1H,)
H-10'	4,32 (1H, m)
H-11'	2,23 (1H, dd) $J_{11',10'}$ = 2 $J_{11',11''}$ = 18
H-11"	2,90 (1H, dd) $J_{11'',10'}$ = 9
H- 3	4,66 (1H, m)
H- 4	2,90 (2H, d) $J_{4,3}$ = 8
H- 5	6,77 (1H, d) $J_{5\ o\ 7,6}$ = 8
H- 7	6,81 (1H, d) $J_{5\ o\ 7,6}$ = 9
H- 6	7,44 (1H, dd)
OH- $C_{8'}$	6,18 d $J_{8',OH}$ = 6
NH-$C_{10'}$	7,85 d J = 8
NH- 6'	8,36 d J = 7
OH- C_8	10,74 s
CH_3CONH-$C_{10'}$	1,69 (3H, s)

La tabella 4 mostra i dati di spettro di massa, assorbimento nell'ultravioletto, assorbimento nell'infrarosso, NMR ed altre caratteristiche del composto D. Il composto è solubile in alcool inferiore, dimetilformammide, dimetilsolfossido, diossano, cloroformio ed etilacetato, e sostanzialmente insolubile in acqua, etere, esano e benzolo. Esso è anche labile agli alcali quanto AI-77-B.

Tabella 4

AI - 77 - D



Formula molecolare : $C_{23}H_{30}N_2O_8$

U.V. $\overset{MeOH}{\lambda max}$: 246 nm, 314 nm

I.R. $\overset{KBr}{\nu max}$: 1790 cm^{-1}, 1645 cm^{-1}, 1540 cm^{-1} [vedi FIG. 8]

^1H N.M.R (in d_6-DMSO (TMS)): [vedi FIG. 7]

	ppm e J (Hz)		
H- 1'	0,82	(3H, d)	$J_{1'o\ 2',3'} = 7$
H- 2'	0,82	(3H, d)	$J_{1'o\ 2',3} = 7$
H- 3'	1,0 ~ 1.90 (3H, m)	(3H, m)	
H- 4'			
H- 5'	4,18	(1H, m)	
H- 8'	4,28	(1H, d)	$J_{8',9'} = 3$
H- 9'	4,6	(1H)	
H-10'	4,32	(1H, m)	
H-11'	2,23	(1H, dd)	$J_{11',10'=2}$ $J_{11',11''=18}$
H-11"	2,90	(1H dd)	$J_{11'',10'=9}$
H- 3	4,66	(1H, m)	
H- 4	2,90	(2H, d)	$J_{4,3} = 8$
H- 5	6,77	(1H, d)	$J_{5\ o\ 7,6} = 8$
H- 7	6,81	(1H, d)	$J_{5\ o\ 7,6} = 9$
H- 6	7,44	(1H, dd)	
OH-C8'	6,18	d	$J_{8',OH} = 6$
NH-C10'	7,85	d	J = 8
NH- 6'	8,36	d	J = 7
OH-C 8	10,74	s	
$CH_3\underline{CH_2}CONH$-	1,94	(2H, q)	J = 8
$\underline{CH_3}CH_2CONH$	0,88	(3H, t)	

La tabella 5 mostra l'assorbimento nell'ultravioletto e l'assorbimento nell'infrarosso del composto E. Il composto è liberamente solubile in etilacetato, cloroformio, dimetilformammide e dimetilsolfossido, difficilmente solubile in alcool inferiore e diossano e sostanzialmente insolubile in acqua, esano e benzolo.

TABELLA 5

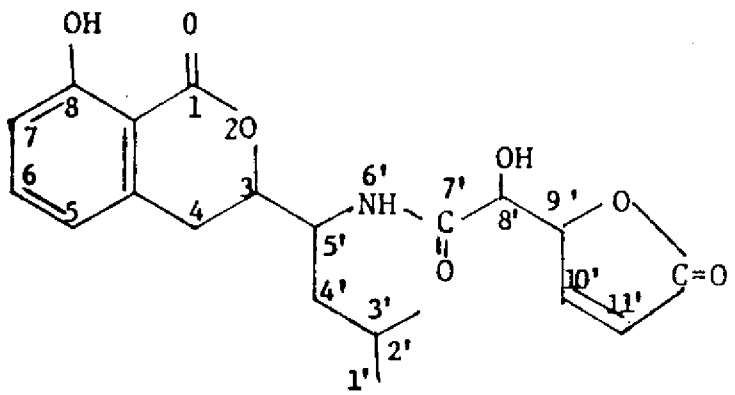
U.V. λ_{max}^{MeOH} : 246 nm 314 nm

I.R. $\nu_{max}^{CHCl_3}$: 1790 cm^{-1}, 1765 cm^{-1}, 1730 cm^{-1}, 1680 cm^{-1}, 1525 cm^{-1} [vedi FIG. 13]

La tabella 6 mostra lo spettro di risonanza, assorbimento nell'ultravioletto, assorbimento nello infrarosso ed NMR del composto F. Il composto è liberamente solubile in etilacetato, cloroformio, dimetilformammide e dimetilsolfossido, difficilmente solubile in alcool inferiore e diossano e sostanzialmente insolubile in acqua, esano e benzolo. Il composto è tanto labile agli alcali quanto AI-77-B.

TABELLA 6

AI - 77 - F



Massa: Peso molecolare M^+ 389,1474

Formula molecolare $C_{20}H_{23}N_1O_7$

U.V. $\overset{MeOH}{\lambda max}$: 243 nm, 312 nm

C.D. diossano $\Delta\varepsilon_{327} = -0,31$ $\Delta\varepsilon_{303} = -0,47$ $\Delta\varepsilon_{258} = -4,5$

I.R. $\overset{MeOH}{\nu max}$: 1790 cm^{-1}, 1755 cm^{-1}, 1670 cm^{-1}, 1535 cm^{-1}

[vedi FIG. 10]

^1H N.M.R. (in d_6 - DMSO (TMS)): [vedi FIG. 9]

	δ (ppm) e J (Hz)		
H- 1' } H- 2'	0,85 (3H, d)	0.91 (3H, d)	
H- 3' } H- 4'	1,11 ∿ 1.90 (3H, m)		
H- 5'	4,18 (1H, m)		
H- 8'	4,40 (1H, dd)	$J_{8',9'} = 3$	$J_{8',-OH} = 6$
H- 9'	5,35 (1H, dd)	$J_{9',10'} = 2$	
H-10'	6,24 (1H, dd)	$J_{10',11'} = 6$	
H-11'	7,55 (1H, d)		
H- 3	4,68 (1H, dd)	$J_{3,4} = 8$	
H- 4	2,97 (2H, d)		
H- 5 } H- 7	6,80 (2H, d)	$J_{5,6}$, $J_{6,7} = 8$	
H- 6	7,50 (1H, dd)		
NH	7,78 d	$J_{NH,5'} = 10.5$	
OH-C_8'	6,17 d		
OH-C_8	10,75 s		

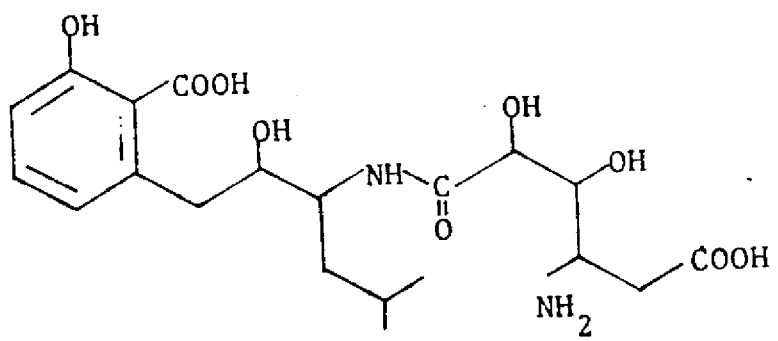
^{13}C NMR (in d_6 - DMSO) :

δ ppm			
21,16	48,48	115,56	154,73
23,24	70,81	118,76	161,09
24,02	80,91	121,87	169,10
29,07	84,26	136,67	170,12
38,77	108,43	140,32	173,22

La tabella 7 mostra la formula molecolare, assorbimento nell'ultravioletto, assorbimento nell'infrarosso ed altre caratteristiche del composto G.
Il composto è liberamente solubile in acqua e leggermente solubile in solventi organici. Esso è relativamente stabile in soluzione acquosa.

TABELLA 7

AI - 77 - G



Formula molecolare : $C_{20}H_{30}N_2O_9$

U.V. λ_{max}^{KBr} : 245 nm (sh) 300 nm

I.R. ν_{max}^{KBr} : 1650 cm^{-1}, 1583 cm^{-1} [vedi FIG. 12]

^1H N.M.R. : [vedi FIG. 11]

Tutti i valori misurati nelle tabelle 1 fino a 7 sono prima della correzione. Gli Rf di composti A fino a G nella TLC sono indicati nella tabella 8 appresso.

TABELLA 8

Analisi TLC di AI-77-A, B, C, D, F, G e E.

Lastra di sviluppo: lastra di gel di silice (5714 di Merck & CO., Inc.)

Sistema di sviluppo: (1) etere: etil-acetato = 7:3 v/v

(2) etilacetato

(3) cloroformio: metanolo = 1:1 v/v

(4) n-butanolo:acetone:acqua = 4:5:1 v/v

Composto	Sistema di sviluppo * (1)	(2)	(3)	(4)
A	nessuno	punto di collocamento	0,11	0,52
B	"	"	0,43	0,27
C	0,09	0,28	0,85	0,94
D	0,22	0,47	0,85	0,94
E	0,26	0,55	0,85	0,94
F	0,48	0,68	0,92	0,96
G	nessuno	punto di collocamento	0,35	0,39

*(migrazione di solvente = 1.00)

Un nuovo composto A-77 della presente invenzione viene prodotto vantaggiosamente coltivando il ceppo AI-77 nominato sopra ma può anche venire ottenuto come un isolato della coltura di altri microrganismi che producono composto AI-77 che appartenga a Bacillus. La conoscenza comune circa la coltura di microorganismi Bacillus può basarsi sulla coltura del ceppo AI-77 e altri microrganismi Bacillus che producono AI-77. Per essere più specifici, questi microrganismi vengono coltivati aerobicamente a circa 25 fino a 40° su un terreno contenente una sorgente di azoto, una sorgente di carbonio, sale inorganico, vitamina, amminoacido, sostanza simile ad acido nucleico e qualsiasi altra sostanza che sia necessaria per la crescita di tali microrganismi. La coltura su

grande scala viene effettuata vantaggiosamente con agitamento ed aerazione.

Le proprietà micologiche del ceppo AI-77 (FERM. P. n° 4066, ATCC n° 31650) sono indicate appresso:

Proprietà micologiche

a) Tipo di crescita sui seguenti vari terreni:

1) Brodo: il terreno doventa praticamente torbido dappertutto e non forma pellicola.

2) Coltura su piatto di brodo agar: la colonia è generalmente liscia e talvolta si forma una colonia piatta ruvida. Opaca fino a traslucida. Dapprima avorio, poi bianca, infine di colore crema. Non si forma pigmento.

3) Terreno di glucosio brodo agar: il microrganismo cresce meglio su questo terreno che su terreno di brodo agar. L'aspetto della colonia è il medesimo che in terreno di brodo agar.

4) Terreno di gelatina: la gelatina si liquefa gradualmente.

5) Acqua-peptone: la crescita di microrganismi è leggermente inibita ed il terreno diventa leggermente torbido.

6) Latte di tornasole: Il microrganismo non coagula o peptonizza il latte. Non si osserva alcun cambiamento nel tornasole.

7) Terreno di patate: il microrganismo si allarga in una colonia bruna con piccole increspature.

Le proprietà morfologiche del microrganismo in un terreno di glucosio brodo agar sono tali che la cellula è un breve bastoncino della grandezza di 0,5 - 0,9 x 0,5 - 2,0 μ di grandezza, gram-variabile e produce spore a forma ellittica fino a cilindrica che sono generalmente collocate al centro della cellula e i cui lati non sporgono apprezzabilmente verso l'esterno.

b) Proprietà fisiologiche

1) Condizioni di crescita optimum: pH 5 fino a 8, 27 fino a 35°C, aerobiche
2) Condizioni di crescita: pH 5,0 fino a 10,0, 10 fino a 55°C
3) Macchiamento gram: variabile
4) Resistenza ad acidi: nessuna
5) Prova con rosso di metile: positiva
6) Reazione di Voges-Proskauer: positiva
7) Non si osserva formazione di indolo
8) Si osserva formazione di poco idrogeno solforato
9) Non si osserva formazione di ammoniaca
10) Non si osserva riduzione di sale nitrato
11) La formazione di catalasi è attiva

12) Liquefa gradualmente gelatina

13) Non idrolizza amido

14) Utilizza acido citrico

15) Cresce su terreno di NaCl al 7 %

16) Non riduce blù di metilene

17) Utilizza urea molto leggermente

c) Utilizzazione di sorgenti di carbonio.

Il microrganismo forma un acido utilizzando fruttosio, saccarosio, glucosio e mannite. Esso utilizza leggermente mannosio e trealosio per formare un acido. Esso non utilizza arabinosio, xilosio, galattosio, lattosio, maltosio, raffinosio, sorbite, inosite, glicerolo, α-metilglucoside, inulina, destrina, amido %cellulosa. Nè una sorgente di carbonio nè l'altra genera un gas rilevabile.

Il controllo delle proprietà sopra descritte rispetto al Manual of Determinative Bacteriology di Bergeg mostra che il microrganismo in discussione ha proprietà che sono generalmente in accordo con quelle di Bacillus Pumilus nonostante poche differenze (per esempio non forma un acido da arabinosio o xilosio oppure non peptonizza o coagula latte). Pertanto, il microrganismo è stato identificato come un ceppo che appartiene a Bacillus pumilus ed è chiamato Bacillus pumilus AI-77 in assenza di un ceppo noto

identico ad esso. Il microrganismo è stato depositato al Fermentation Research Institute, Agency of Industrial Science and Technology, Japan, under FERM P n° 4066 il 20 maggio 1977, ed è stato depositato anche presso l'American Type Culture Collection, U.S.A., come ATCC n° 31650 il 16 giugno 1980. Tutte le varianti naturali ed artificiali di Bacillus pumilus AI-77 aventi capacità di produrre composti AI-77 possono venire usate nella presente invenzione. La produzione di composti A fino a G mediante coltura e il loro ricavo dalla coltura vengono effettuati con i mezzi specifici che verranno descritti qui appresso. Quando microrganismi che producono A fino a G vengono coltivati aerobicamente per un periodo di tempo su un terreno liquido contenente sorgenti nutrienti richieste dai microrganismi, i composti A fino a G si accumula nella coltura. I composti vengono ricavati dalla coltura con combinazioni di mezzi purificanti che utilizzano le proprietà fisico-chimiche dei composti. Sorgenti nutrienti usate nella fermentazione sono sorgenti di carbonio, sorgenti di azoto, sali inorganici nonchè vitamine ed amminoacidi (eventuali) ed altri elementi nutrienti necessari per la crescita del microrganismo usato. Esempi della sorgente di carbonio sono glucosio,

saccarosio, fruttosio, mannite, acido organico, melasse, amido e glicerina. Esempi di sorgente di azoto sono corn steep liquor, farina di semi di soia, "terreni di coltura farmaceutici", estratto di lievito, estratto di carne, idrolizzati di proteine come peptone e Casammino-acido, ammino-acidi e sali di ammonio. Esempi del sale inorganico sono quelli che contengono ioni di metalli quali sodio, potassio, calcio, magnesio e ferro nonchè sali contenenti ioni di ammonio, acido fosforico, acido solforico, acido cloridrico, acido carbossilico, ecc. Il terreno deve contenere anche elementi nutrienti essenziali necessari per la crescita del microrganismo in questione. Vitamine, amminoacidi ed elementi simili ad acidi nucleici vengono incorporati nel terreno a seconda della necessità. Microorganismi producenti composto Al-77 crescono in condizioni differenti. Per esempio, essi sono capaci di crescere su vari terreni aventi un largo campo di pH iniziali. Tuttavia, il terreno sul quale una fermentazione ha inizio ha un pH di 6 fino a 8, preferibilmente da 6 a 7 e il pH del terreno varia in generale entro un campo ristretto man mano che il microrganismo cresce. La coltura viene effettuata aerobicamente a 25 fino a 40°C per un

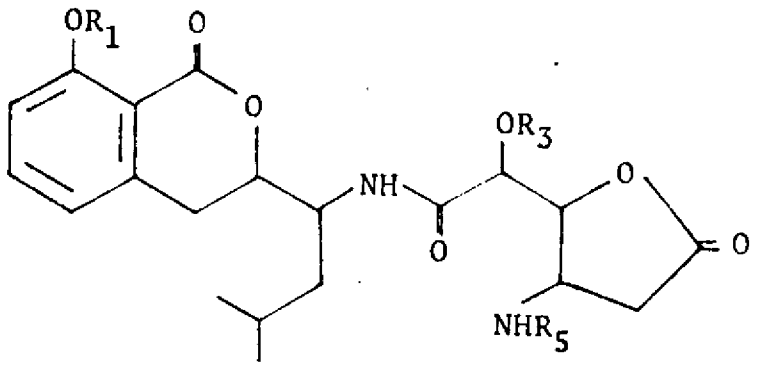
periodo di 12 fino a 168 ore. Il periodo di incubazione è stabilito opportunamente a seconda del composto che si deve produrre. Per il periodo di incubazione adatto per un composto specifico vedasi appresso. Il microorganismo producente composto AI-77 può venire incubato su agar in vetrino, in un pallone a scuotimento oppure in un recipiente di fermentazione di grandezza media fino a grande. La fermentazione in condizioni di aerazione-agitamento viene preferita per la produzione su grande scala. Per la incubazione con aerazione-agitamento in condizioni aerobiche, un agente antischiuma quale un silicone od un derivato di polipropilenglicole può venire aggiunto al terreno vantaggiosamente e questo è efficace per ottenere un maggiore accumulo dei composti A fino a G. L'accumulo totale di composti A fino a G può venire controllato mediante aumento nell'assorbimento in ultravioletto del filtrato di coltura a 314 millicron. La produzione di ciascuno dei composti A fino a G può venire controllata effettuando la cromatografia TLC oppure HPLC (cromatografia in liquido a pressione elevata) sul filtrato di coltura o sull'estratto organico di esso. I composti A fino a G prodotti in condizioni di fermentazione aerobiche possono venire

isolati sostanzialmente dal brodo di fermentazione combinando mezzi opportuni quali resina scambiatrice di ioni, resina macroreticolata, agente di filtrazione di gel, cromatografia su adsorbente ed estrazione con solventi, sfruttando le rispettive proprietà fisico-chimiche dei composti. Il composto A viene isolato come segue: il filtrato della coltura ottenuta mediante incubazione per 12 fino a 48 ore in condizioni aerobiche viene adsorbito su una resina scambiatrice di cationi acido debole, per esempio IRC-50 (tipo H) prodotta da Rohm and Haas, eluito con un acido diluito e l'eluato viene adsorbito su una resina macroreticolata, per esempio Amberlite XAD-2 oppure XAD-4 della Rohm and Haas oppure resina Dia-ion HP della Mitsubishi Chemical Industries Limited, ed eluito con acqua od un solvente organico od un miscuglio di essi. Solventi organici adatti sono quelli aventi affinità per l'acqua quali alcoli di C_1 fino a C_4, acetone, diossano e tetraidrofurano. Il composto A può venire desorbito dalla resina macroreticolata con acqua contenente più di 10 % di metanolo. Quindi, concentrando l'eluato nel vuoto ed essiccando mediante congelamenti il concentrato, il composto A può venire ottenuto come polvere bianca di

un sale dell'acido usato nella eluizione della resina scambiatrice di ioni. Una purificazione ripetuta con la resina macroreticolata fornisce il composto di purezza più elevata. I composti B fino a G vengono isolati come segue. Il filtrato della coltura ottenuto mediante incubazione per 24 fino a 168 ore in condizioni aerobiche viene adsorbito su una resina macroreticolata e sottoposto ad eluizione a gradienti con un miscuglio di acqua e concentrazioni crescenti di solvente organico. La resina macroreticolata ed il solvente organico usatò possono essere uguali a quelli usati nel ricavo del composto A. Il composto G viene molto facilmente desorbito dalla resina macroreticolata poi arriva il composto B seguito da C, D, E e F in questo ordine. Pertanto, i rispettivi composti possono venire isolati e purificati scegliendo opportunamente la polarità della resina macroreticolata e il solvente di eluzione. Per essere più specifici, il composto G viene desorbito con acqua contenente 0 fino a 10 % di un solvente organico; B viene desorbito con acqua contenente 20 fino a 40 % di un solvente organico e C fino ad F vengono eluiti in successione con concentrazioni più elevate del solvente. Gli eluati contenenti G e B vengono di

nuovo cromatografati per ottenere i rispettivi composti separatamente. Un altro metodo efficace per isolare composti C fino a F consiste nell'eluirli dapprima tutti insieme da una resina macroreticolata con almeno 80 % di un solvente organico, concentrare l'eluato fino ad una polvere che viene poi cromatografata su una colonna di adsorbente quale gel di silice o silicato di magnesio. Solventi di eluizione illustrativi sono etere etilico, estere acetato, cloroformio ed alcoli. Essi vengono mescolati in proporzioni adatte e aumentando gradualmente la polarità del sistema solvente, si ottengono frazioni di eluizione indipendenti F, E, D e C. La concentrazione delle rispettive frazioni fornisce i composti F fino a C. Si intende che questi composti possono venire isolati separatamente mediante TLC preparativa oppure HPLC preparativa sulla medesima base teorica di operazione.

Poi, vengono descritti metodi di sintesi di composti di (I) differenti dai composti A, B, C, D, F e G. Per primi vengono descritti metodi (1)fino a (23) per produrre composti di (I) in cui X è O. Metodi (1) fino a (21) producono composti della formula (IIIa) in cui R_1, R_3 ed R_5 sono i medesimi definiti sopra.



[IIIa]

1) Un composto di (IIIa-1) in cui R_1 ed R_3 della formula (IIIa) sono ciascuno H ed R_5 è RCO- viene ottenuto acilando il sopra descritto AI-77-B secondo il procedimento di acilazione usuale. Il prodotto può venire identificato tipicamente confrontando i dati di assorbimento UV, assorbimento IR, spettri NMR e di massa del materiale di partenza con quelli del prodotto. Questo procedimento di identificazione viene impiegato anche nei metodi di sintesi da descrivere qui appresso. Un metodo tipico di acilazione impiega un'anidride di acido [$(RCO)_2O$] oppure un cloruro di acido (RCOCl) oppure sia un acido (RCOOH) che un agente di disidratazione-condensazione (per esempio dicicloesil-carbo - immide). La reazione a 0 fino a 25°C impiegando moli in quantità di 1 fino a 2 volte quella dell'agente acilante permette che un

gruppo acilico venga introdotto in R_5 con elevata selettività.

(2) Un composto di (IIIa-2) in cui R_1 della formula (IIIa) è H, R_3 è RCO ed R_5 è RCO ed R_5 viene ottenuto mediante reazione a 25 fino ad 80°C in un solvente piridinico contenente un eccesso [3 fino a 20 moli/mole di (IIIa-1)] di un'anidride di acido [$(RCO)_2O$] in presenza di un acido di Lewis. Se come agente acilante viene usato un cloruro di acido, la reazione viene eseguita ad una temperatura nel campo fra la temperatura ambiente e 40°C impiegando 1 fino a 5 moli del cloruro per mole del (IIIa-1) in un solvente piridinico.

(3) Un composto di (IIIa-3) in cui R_1, R_3 ed R_5 della formula (IIIa) sono ciascuno RCO viene ottenuto acilando il composto (IIIa-2) in condizioni più rigorose che nel metodo (2). Per essere più specifici, il composto (IIIa-2) viene fatto reagire con 1 fino a 30 volte la quantità di moli di un'anidride di acido [$(RCO)_2O$] od un cloruro di acido (RCOCl) a 40 fino a 100°C in un sistema solvente costituito da un miscuglio di piridina od ammina terziaria con un solvente non protonico.

Come mostrato nella descrizione dei metodi (1) fino a (3), un gruppo acilico viene introdotto in

R_5 del composto (IIIa) più rapidamente che in R_3 e viene introdotto in R_3 più rapidamente che in R_1 e, in ciascun caso, la selettività di introduzione del gruppo acilico è elevata.

(4) Un composto di (IIIa-4) in cui R_1, R_3 ed R_5 della formula (IIIa), sono RCO-, H ed RCO rispettivamente, viene prodotto come segue: il composto (IIIa-1) viene sciolto in un solvente inerte, preferibilmente un miscuglio di un solvente polare non protonico e piridina od ammina terziaria, alla soluzione vengono aggiunte 1,5 fino a 15 moli di carbobenzossicloruro ed il miscuglio viene riscaldato ad una temperatura nel campo fra la temperatura ambiente ed 80°C. Facendo così, nel gruppo OH alcolico viene introdotto un gruppo carbobenzossi con elevata selettività. Il prodotto viene poi acilato in maniera usuale, ad esempio, viene fatto reagire con un eccesso (1 fino a 30 volte le moli) di un'anidride di acido [$(RCO)_2O$] a 40 fino a 100°C in piridina od ammina terziaria ed un solvente non protonico. Il prodotto acilato viene sottoposto alla riduzione catalitica usuale per separare il gruppo carbobenzossi ottenendo così il composto (IIIa-4).

(5) Un composto (IIIa-5) in cui R_1, R_3 ed R_5

della formula (IIIa) sono R' oppure $-CH_2R$, H ed RCO-, rispettivamente, viene prodotto come segue: il composto (IIIa-1) viene sciolto in un solvente inerte che eventualmente contiene una piccola quantità di alcool e viene fatto reagire con un eccesso di un diazocomposto ($R'N_2$) oppure (RCH_2N_2) per introdurre con elevata selettività un gruppo R' oppure RCH_2 in un gruppo OH fenolico in assenza di un catalizzatore. Diazo-composti impiegabili sono descritti in Organic Functional Group Preparations, editore Alfred T. Blomquist Academic Press, New York and London 1968, pagine 383 - 407. Il composto $R'N_2$ oppure RCH_2N_2 può anche venire preparato mediante un metodo noto.

(6) Un composto di (IIIa-6) in cui R_1 della formula (IIIa) è R' oppure $-CH_2R$, R_3 è RCO ed R_5 è RCO- viene ottenuto facendo reagire il composto di (IIIa-2) con un diazo-composto ($R'N_2$) nella maniera descritta per il metodo (5) oppure acilando il composto di (IIIa-5).

(7) Un composto (IIIa-7) in cui R_1 della formula (IIIa) è R' oppure $-CH_2R$, R_3 è R' oppure CH_2R, ed R_5 è RCO viene sintetizzato introducendo un gruppo alchilico nel gruppo OH alcolico del composto di (IIIa-5) mediante reazione con un dia-

zo-composto ($R'N_2$ oppure RCH_2N_2) in presenza di un catalizzatore (eterato fluoruro di boro). Come mostrato dalla descrizione dei metodi (5) e (7), il diazo-composto ($R'N_2$ oppure RCH_2N_2) viene usato per introdurre un gruppo alchilico nel gruppo OH fenolico del composto di (IIIa-1) con elevata selettività e poi sia il diazo-composto che il catalizzatore (eterato fluoruro di boro) vengono usati per introdurre un gruppo alchilico nel gruppo OH alcolico.

(8) Un composto di (IIIa-8) in cui R_1 della formula (IIIa) è H, R_3 è R' oppure RCH_2 ed R_5 è RCO viene sintetizzato come segue: dapprima, fenildiazometano viene usato per introdurre un gruppo benzilico protettivo nel gruppo OH fenolico del composto di (IIIa-1) mediante la reazione descritta per il metodo (5), un gruppo alchilico viene introdotto nel gruppo OH alcolico mediante la reazione descritta per il metodo (7) ed il gruppo benzilico viene eliminato mediante riduzione catalitica usuale.

(9) Un composto di (IIIa-9) in cui R_1 della formula (IIIa) è RCO, R_3 è R' oppure RCH_2 ed R_5 è RCO viene sintetizzato acilando il gruppo OH fenolico del composto (IIIa-8) seguendo la reazione de-

scritta per il metodo (3).

(10) Un composto di (IIIa-10) in cui R_1, R_3 ed R_5 della formula (IIIa) sono H, RCO e H, rispettivamente, viene sintetizzato come segue: composto AI-77-B viene fatto reagire con 2 fino a 3 volte le moli di carbobenzossi-cloruro in presenza di ammina terziaria a temperatura ambiente per ottenere un composto in cui R_5 è $Ph-CH_2-OOC$. Il composto viene sottoposto alla reazione descritta per il metodo (2) per produrre un composto in cui il gruppo OH alcolico è acilato, R_1 è H, R_3 è RCO ed R_5 è $\phi-CH_2-OOC-$, ed il composto risultante viene sottoposto a riduzione catalitica.

(11) Un composto di (IIIa-11) in cui R_1, R_3 ed R_5 della formula (IIIa) sono RCO-, RCO- ed H, rispettivamente, viene sintetizzato come segue: l'intermedio ottenuto mediante il metodo (10) in cui R_1 è H, R_3 è RCO ed R_5 è $Ph-CH_2-OOC$ viene sottoposto ad acilazione di R_1 nella maniera descritta per il metodo (4), ed il prodotto acilato viene sottoposto riduzione catalitica.

(12) Un composto di (IIIa-12) in cui R_1, R_3 ed R_5 della formula (III-a) sono -COR, H ed H rispettivamente viene sintetizzato come segue: secondo il primo metodo, AI-77-B viene fatto reagire con 5 fino

a 30 volte le moli di carbobenzossi-cloruro ad una temperatura fra la temperatura ambiente ed 80°C in presenza di ammina terziaria per formare un composto in cui R_3 ed R_5 sono ciascuno $-COCH_2Ph$. Lo R_1 del composto è acilato nella maniera descritta per il metodo (4), seguita da riduzione catalitica per ottenere il composto finale. In accordo con il secondo metodo, AI-77-B viene fatto reagire con 5 fino a 30 volte le moli di tricloro-acetilcloruro ad una temperatura fra la temperatura ambiente ed 80°C in presenza di ammina terziaria per formare un composto in cui R_1. R_3 ed R_5 sono H, $-COCCl_3$ e $-COCCl_3$, rispettivamente. Lo R_1 del composto viene convertito a -COR nella maniera descritta per il metodo (4), seguita da idrolisi con alcali in un campo di pH regolato di 8 fino a 12 a temperatura ambiente per un periodo di 2 fino a 24 ore. Poi il composto viene lattonizzato nelle condizioni descritte per il metodo (24) (da descrivere qui appresso) e distillando via il solvente in condizioni acide viene prodotto il composto finale di (IIIa-12).

(13) Un composto di (IIIa-13) in cui R_1 della formula (IIIa) è R' oppure RCH_2, R_3 è H ed R_5 è H viene prodotto mediante il seguente metodo illustrativo: AI-77-B viene sottoposto alla reazione

del metodo (1) per introdurre $-COCCl_3$ in R_5, poi sottoposto alla reazione del metodo (5) per introdurre R' in R_1, ed il composto risultante viene sottoposto ad idrolisi con alcali e lattonizzazione che costituiscono il secondo stadio del secondo metodo (12) di cui sopra.

(14) Un composto di (IIIa-14) in cui R_1 della formula (IIIa) è R' oppure RCH_2 R_3 è RCO ed R_5 è H viene sintetizzato mediante uno dei seguenti due metodi: secondo il primo metodo: AI-77-B viene sottoposto alla reazione del metodo (1) per introdurre $-COCCl_3$ in R_5, poi sottoposti alla reazione del metodo (2) per introdurre RCO in R_3 e sottoposto alla reazione del metodo (6) per introdurre R' oppure RCH_2 in R_1. Il composto risultante in cui R_1 è R' oppure RCH_2, R_3 è RCO- ed R_5 è Cl_3CCO viene sottoposto ad idrolisi con alcali e lattonizzazione nella maniera descritta per il metodo (13). In accordo con il secondo metodo, il composto ottenuto come intermedio nel metodo (10) in cui R_1 è H, R_3 è RCO ed R_5 è $Ph-CH_2-OCC$ viene sottoposto alla reazione del metodo (6) per introdurre R' oppure RCH_2 in R_1, ed il composto risultante viene ridotto cataliticamente per produrre il composto finale.

(15) Un composto di (IIIa-15) in cui R_1 della formula (IIIa) è R' oppure RCH_2, R_3 è R' oppure RCH_2 ed R_5 è H viene prodotto mediante il seguente metodo illustrativo: AI-77-B viene sottoposto alla reazione del metodo (1) per introdurre $COCCl_3$ in R_5, poi sottoposto alla reazione del metodo (5) per introdurre R' oppure RCH_2 in R_1 ed infine sottoposto alla reazione del metodo (7) per introdurre R' oppure RCH_2 in R_3. Il composto risultante viene idrolizzato con alcali in un campo di pH regolato fra 8 e 12 a temperatura ambiente per un periodo da 2 a 24 ore. Poi, il composto viene lattonizzato nelle condizioni descritte per il metodo (24) da descrivere qui appresso) e distillando via il solvente in condizioni acide, viene prodotto il composto finale di (IIIa-15).

(16) Un composto di (IIIa-16) in cui R_1 della formula (IIIa) è H, R_3 è R' oppure RCH_2 ed R_5 è H può venire sintetizzato come segue: secondo il primo metodo, AI-77-B viene fatto reagire con 2 fino a 3 volte le moli di carbobenzossi-cloruro a temperatura ambiente in presenza di ammina terziaria per introdurre $Ph-CH_2-OOC-$ in R_5, poi fatto reagire con un eccesso di fenildiazometano per introdurre un gruppo benzilico in R_1 ed il

composto viene fatto reagire con un diazo-composto ($R'N_2$ oppure RCH_2N_2) in presenza di eterato fluoruro di boro per introdurre R' oppure RCH_2 in R_3 ed il composto viene ridotto cataliticamente per eliminare il gruppo benzilico ed il gruppo carbobenzossilico. In accordo con il secondo metodo, AI-77-B viene sottoposto alla reazione del metodo (4) per tricloroacetilare sia R_1 che R_5 e fatto reagire con un diazo-composto ($R'N_2$ oppure RCH_2N_2) in presenza di eterato-fluoruro di boro per introdurre R' oppure RCH_2 in R_3 ed il composto risultante viene idrolizzato con alcali per ottenere il composto finale.

(17) Un composto di (IIIa-17) in cui R_1 della formula (IIIa) è RCO, R_3 è R' oppure RCH_2 ed R_5 è H, viene sintetizzato come segue: secondo il primo metodo, un composto in cui R_1 è RCO, R_3 è R' oppure RCH_2 ed R_5 è $COCCl_3$ viene sintetizzato mediante il metodo (9) ed il composto viene idrolizzato con alcali e lattonizzato come mostrato nella descrizione del metodo (15). In accordo con il secondo metodo, il composto (IIIa-16) viene fatto reagire con 2 fino a 3 volte le moli di carbobenzossicloruro a temperatura ambiente in presenza di ammina terziaria per introdurre un gruppo carbobenzossilico in R_5, poi sottoposto alla reazione del me-

todo (3) per introdurre un gruppo acilico in R_1 ed infine il composto viene ridotto cataliticamente per eliminare il gruppo carbobenzossilico.

(18) Un composto di (IIIa-18) in cui R_1, R_3 ed R_5 della formula (IIIa) sono H, H e $-CH_2R$, rispettivamente, viene sintetizzato dal composto (IIIa-1) nella seguente maniera: una soluzione o dispersione del composto (IIIa-1) in diclorometano viene mescolata con 1 fino a 2 volte le moli di una soluzione di tetrafluoborato di trietilossonio in diclorometano ed il miscuglio viene lasciato riposare a temperatura ambiente per un periodo di 1 fino a 24 ore, dopo di che si forma imminoetere nella porzione ammidica di R_5 con elevata selettività. Il solvente che è diclorometano viene sostituito da etanolo essiccato dopo aver eventualmente isolato il composto risultante. Vengono aggiunte raffreddando con ghiaccio 1 fino a 3 moli, preferibilmente 1,5 fino a 2 moli, di boroidruro di sodio per mole del tetrafluoroborato di trietilossonio aggiunto ed il miscuglio di reazione viene lasciato riposare per 5 fino a 30 minuti e trattato con un acido minerale per renderlo acido. Il prodotto risultante è un composto di (IIIa-18). E' molto sorprendente che nella reazione fra il composto (IIIa-1)

e tetrafluoroborato di trietilossonio, la reazione desiderata avvenga in corrispondenza dell'ammido-gruppo di NHCOR con elevata selettività nonostante la presenza di due gruppi ammidici. E' stato anche confermato che la reazione non richiede la introduzione di un gruppo protettivo per il gruppo OH fenolico od il gruppo OH alcolico.

(19) Composti di (IIIa-19) fino a (IIIa-26) in cui R_5 della formula (IIIa) è $R-CH_2$ possono venire sintetizzati tramite la reazione del metodo (18) da composti (IIIa-2) fino a (IIIa-9) rispettivamente in cui R_1 ed R_3 sono i medesimi che nei composti finali ed R_5 è RCO. Vedasi tabella 9 appresso.

TABELLA 9

Composto	R_1	R_3	R_5
IIIa - 19	H	RCO-	$R-CH_2$
IIIa - 20	RCO-	RCO-	$R-CH_2$
IIIa - 21	RCO-	H	$R-CH_2$
IIIa - 22	R' o RCH_2	H	$R-CH_2$
IIIa - 23	R' o RCH_2	RCO-	$R-CH_2$
IIIa - 24	R' o RCH_2	R' o RCH_2	$R-CH_2$
IIIa - 25	H	R' o RCH_2	$R-CH_2$
IIIa - 26	RCO-	R' o RCH_2	$R-CH_2$

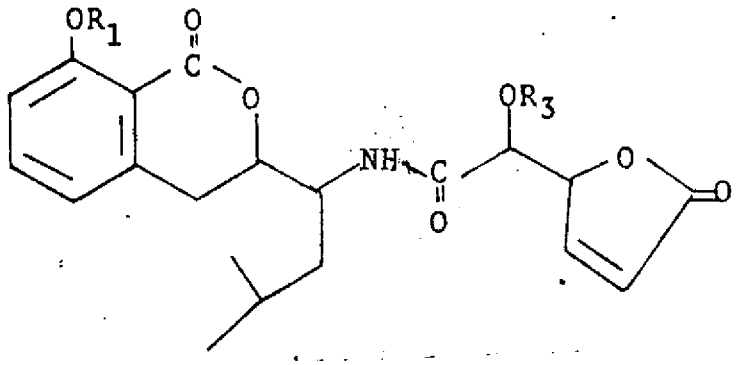
(20) Un composto di (IIIa-27) in cui R_1, R_3 ed R_5 della formula (IIIa) sono H, H ed R', rispettivamente, viene sintetizzato come segue: AI-77-B viene sciolto in un solvente polare non protonico quale dimetilformammide o dimetil-acetammide, 2,5 fino a 30 volte le moli di R' W (in cui R' ha il significato delle formule I e II e W è un alogeno, preferibilmente iodio) vengono aggiunte alla soluzione ed il miscuglio viene riscaldato a 0 fino a 70°C.

(21) Altri composti in cui R_5 della formula (IIIa) è R' possono venire sintetizzati nella maniera descritta per il metodo (20): i composti (IIIa-28) fino a (IIIa-35) indicati nella tabella 10 appresso vengono sintetizzati da composti (IIIa-10) fino a (IIIa-17) in cui R_1 ed R_3 sono i medesimi che nei composti finali ed R_5 è H.

TABELLA 10

Composto	R_1	R_3	R_5	Materiale di partenza
IIIa - 28	H	RCO	R'	IIIa - 10
IIIa - 29	RCO	RCO	R'	IIIa - 11
IIIa - 30	RCO	H	R'	IIIa - 12
IIIa - 31	R' o RCH_2	H	R'	IIIa - 13
IIIa - 32	R' o RCH_2	RCO-	R'	IIIa - 14
IIIa - 33	R' o RCH_2	R' o RCH_2	R'	IIIa - 15
IIIa - 34	H	R' o RCH_2	R'	IIIa - 16
IIIa - 35	RCO-	R' o RCH	R'	IIIa - 17

Esempi della sintesi di composti della formula (IVa) (in cui X della formula (I) è O, Z si unisce con Y per fornire un legame per legare C e C, R_1 ed R_3 sono i mdesimi come definiti sopra):



[IVa]

La preparazione di AI-77-F (vedasi metodo (22) appresso) ed un composto della formula (IV) in cui R_1 ed R_2 sono i medesimi definiti sopra (vedasi metodo (23) appresso] è descritta qui di seguito.

(22) AI-77-F viene ottenuto facilmente riscaldando un miscuglio di AI-77-B con un alchilalogenuro in un solvente polare: AI-77-B viene sciolto o sospeso in un solvente polare quale N,N-dimetilformammide, N,N-dimetilacetammide, N-metilpirrolidone oppure esametilfosforotriammide e viene aggiunto un grande eccesso (cioè 10 fino a 100 volte l'equivalente di AI-77-B) di un alchilalogenuro quale metilioduro oppure etilioduro ed il miscuglio viene riscaldato durante la notte ad una temperatura fra quella ambiente e 70°C. La reazione può ve-

nire controllata mediante cromatografia in liquido a pressione elevata oppure cromatografia in strato sottile. Dopo la reazione, il miscuglio di reazione viene adsorbito su una resina macroreticolata, lavato a fondo, eluito con un solvente organico idrofilo quale metanolo o tetraidrofurano e poi concentrato.

(23) Un composto di (IVa-1) in cui R_1 ed R_3 della formula (IVa) sono H ed RCO, rispettivamente, viene sintetizzato da AI-77-F introducendo RCO in R_3 mediante la reazione del metodo (2);

Un composto di (IVa-2) in cui R_1 ed R_3 della formula (IVa) sono ciascuno RCO viene sintetizzato dal composto (IVa-1) acilando R_1 tramite la reazione del metodo (3);

Un composto di (IVa-3) in cui R_1 ed R_3 della formula (IVa) sono RCO ed H, rispettivamente, viene sintetizzato da AI-77-F acilando R_1 seguendo il tipo di sintesi descritto per il metodo (4);

Un composto di (IVa-4) in cui R_1 è R' oppure RCH_2 ed R_3 è H viene sintetizzato da AI-77-F introducendo R' oppure RCH_2 in R_1 seguendo la reazione del metodo (5);

Un composto di (IVa-5) in cui R_1 è R' oppure RCH_2 ed R_3 è RCO viene sintetizzato facendo reagire il

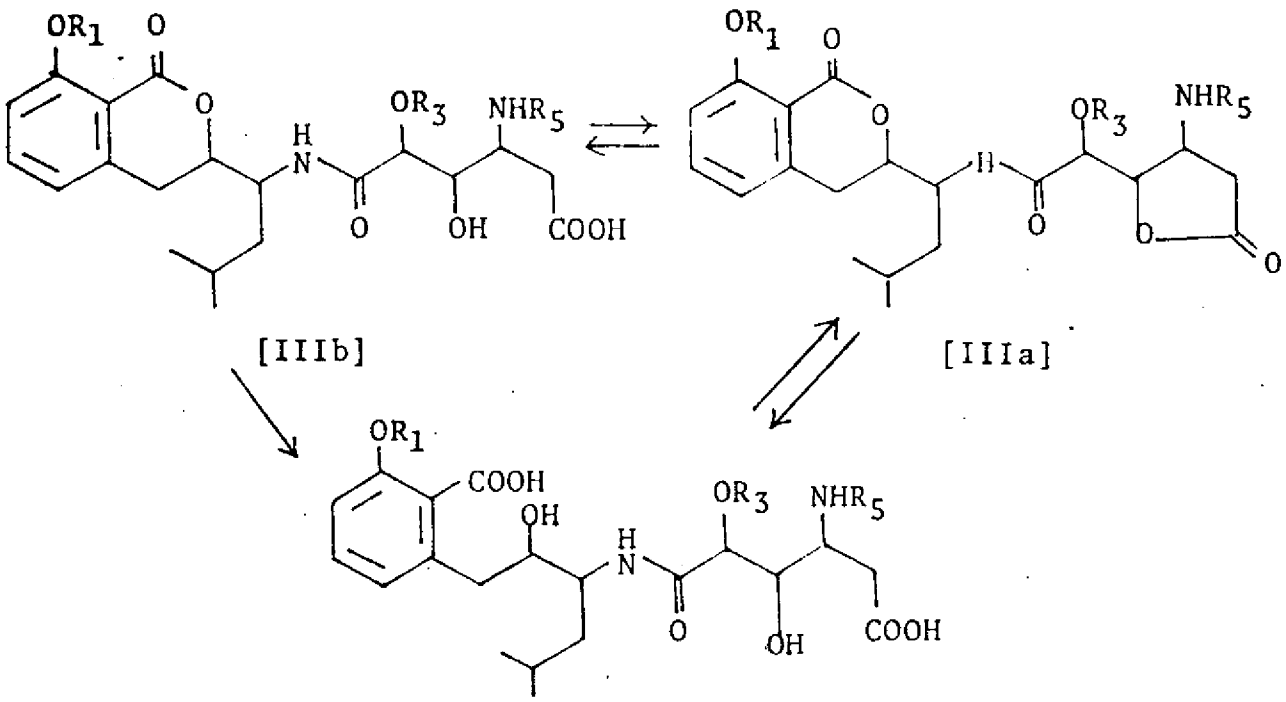
composto (IVa-1) con un diazo-composto seguendo il tipo di reazione del metodo (6) introducendo in tal modo R' oppure RCH_2 in R_1;

Un composto di (IVa-6) in cui R_1 è R' oppure RCH_2 ed R_3 è R' oppure RCH_2 viene sintetizzato sottoponendo il composto (IVa-4) alla reazione del metodo (7) per introdurre R' oppure RCH_2 in R_3;

Un composto di (IVa-7) in cui R_1 è H ed R_3 è R' oppure RCH_2 viene sintetizzato sottoponendo AI-77-F alla reazione del metodo (8) per introdurre A' oppure RCH_2 in R_3; e

Un composto di (IVa-8) in cui R_1 è RCO ed R_3 è R' oppure RCH_2 viene sintetizzato dal composto (IVa-7) acilando R_1 tramite la reazione del metodo (3).

(24) Come mostrato nella tabella (I), i composti della presente invenzione subiscono la formazione od apertura di un anello di lattone fra T_1 ed R_2 oppure fra T_2 ed R_4. Può facilmente verificarsi un cambiamento del genere nello stato del composto.



[IIIb] [IIIa]

[IIIc]

Il medesimo cambiamento può avvenire in composti in cui X sia differente da O nonchè in composti in cui Y si unisca con Z per fornire un legame per legare C e C. La relazione tra le formule (IIIa), (IIIb) e (IIIc) verrà descritta appresso.

I tre stadi di ciascun composto sono identificati come segue: I composti in cui T_1 ed R_2 (anche T_2 ed R_4) della formula (I) si uniscono per fornire un legame in un anello di lattone vengono identificati mediante un numero romano (per indicare un gruppo di particolari composti) ed A, B od F seguiti da un

suffisso (a); i composti in cui T_1 e R_2 della formula (I) si uniscono per fornire un legame con un anello di lattone e T_2 è OH ed R_4 è H, sono identificati dalla medesima annotazione eccetto che il suffisso è (b); ed i composti in cui T_1 e T_2 della formula (I) sono ciascuno OH ed R_2 ed R_4 sono ciascuno H sono identificati mediante la medesima annotazione eccetto che il suffisso è (c).

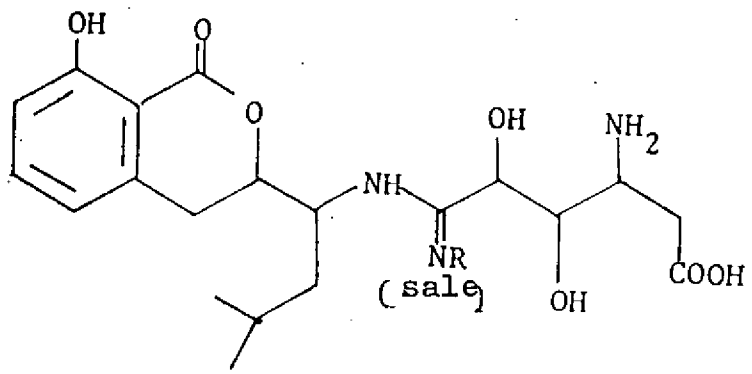
I composti della formula (IIIb) vengono preparati trattando i composti della formula (IIIa) con un alcali debole per portare il loro pH in un campo da 7 a 9, con successiva neutralizzazione ed evaporazione del solvente fino a secco.

I composti della formula (IIIc) vengono ottenuti come segue: un composto della formula (IIIb) oppure (IIIa) viene agitato in acqua o soluzione alcolica acquosa a temperatura ambiente impiegando un reagente alcalino comune (per esempio idrossido di sodio) per regolare il pH in modo da essere nel campo da 9 a 13; dopo conferma del completamento della reazione mediante questa cromatografia in liquido a pressione elevata o analisi mediante spettro infrarosso, il prodotto viene adsorbito su una resina macroreticolata in condizioni di raffreddamento con regolazione del pH a 7 con un

acido comune quale acido cloridrico, seguito da lavaggio a fondo con acqua, eluizione con un solvente organico idrofilo quale un alcool di C_1 fino a C_4 oppure tetraidrofurano, e concentrazione. I composti della formula (IIIa) vengono ottenuti sciogliendo i composti della formula (IIIb) oppure (IIIc) in un solvente organico essiccato come alcoli o tetraidrofurano, distillando poi via il solvente in condizioni acide.

La produzione dei composti della formula (I) in cui X è NR_6 è descritta nei due paragrafi che seguono (metodi (25) e (26)].

(25) Un composto della formula (I) in cui R_1, R_3 ed R_5 sono ciascuno H ed X è NR può venire sintetizzato da AI-77-A facendolo reagire con un grande eccesso (1,5 fino a 100 volte le moli) di ammina (RNH_2) come segue: se l'ammina è liquida, essa viene usata anche come solvente e, se è solida, il miscuglio di reazione viene sciolto in una quantità minima di solvente polare non protonico; il miscuglio di reazione viene poi riscaldato a 40 fino a 100°C (nel vuoto, se necessario) per un periodo di 10 minuti fino a 5 ore. Facendo così vengono prodotti composti di (Vb-1) differenti da AI-77-A.



(26) I composti (Va-1) fino a(Va-27) possono venire sintetizzati da AI-77-Ba in cui X è O nonchè da (IIIa-10) fino a (IIIa-35) mediante la seguente reazione: un corrispondente materiale di partenza viene sciolto o disperso in diclorometano, 3 fino a 6 volte le moli di tetrafluoroborato di trietilossonio in diclorometano vengono aggiunte alla soluzione o dispersione ed il miscuglio viene riscaldato a temperatura ambiente per un periodo di 1 fino a 24 ore. Dopo aver distillato via diclorometano, lo immino-etere residuo viene fatto reagire con 1,5 fino a 100 volte le moli di ammoniaca od ammina primaria (NH_2R) agitando il miscuglio a temperatura ambiente per 2 fino a 5 giorni in presenza di un solvente in una quantità minima richiesta per sciogliere sia ammine che imminoetere. Invece di usare il solvente, l'ammina primaria può venire aggiunta direttamente al sistema di reazione. Come risultato si formano i corrispondenti composti

(Va-1) fino a (Va-27). Un solvente preferito è un solvente polare non protonico e a seconda del caso possono venire usati alcoli.

In maniera simile, composti di (Vb-1) fino a (Vb-27) possono venire sintetizzati da AI-77-B e composti di (IIIb-10) fino a (IIIb-35), e composti di (Vc-1) fino a (Vc-27) da AI-77-Bc (AI-77-G) e da composti di (IIIc-10) fino a (IIIc-35). In maniera identica, composti di (VIa-1) fino a (VIa-9) possono venire sintetizzati da AI-77-F e da composti di (IVa-1) fino a (IVa-8), composti di (VIb-1) fino a (VIb-9) da AI-77-Fb e da composti di (IVb-1) fino a (IVb-8) e composti di (VIc-1) fino a (VIc-9) da AI-77-Fc e da composti di (IVc-1) fino a (IVc-8). Questi composti sono mostrati nella tabella II appresso.

TABELLA 11

Composto	R_1	R_3	R_5	X	Materiale di partenza
V - 1	H	H	H	NR_6	B
V - 2	H	RCO	H	NR_6	III - 10
V - 3	RCO	RCO	H	NR_6	III - 11
V - 4	RCO	H	H	NR_6	III - 12
V - 5	R' o RCH_2	H	H	NR_6	III - 13
V - 6	R' o RCH_2	RCO	H	NR_6	III - 14
V - 7	R' o RCH_2	R' o RCH_2	H	NR_6	III - 15
V - 8	H	R' o RCH_2	H	NR_6	III - 16
V - 9	RCO	R' o RCH_2	H	NR_6	III - 17
V - 10	H	H	RCH_2	NR_6	III - 18
V - 11	H	RCO	RCH_2	NR_6	III - 19
V - 12	RCO	RCO	RCH_2	NR_6	III - 20
V - 13	RCO	H	RCH_2	NR_6	III - 21
V - 14	R' o RCH_2	H	RCH_2	NR_6	III - 22
V - 15	R' o RCH_2	RCO	RCH_2	NR_6	III - 23
V - 16	R' o RCH_2	R' o RCH_2	RCH_2	NR_6	III - 24
V - 17	H	R' o RCH_2	RCH_2	NR_6	III - 25
V - 18	RCO	R' o RCH_2	RCH_2	NR_6	III - 26
V - 19	H	H	R'	NR_6	III - 27
V - 20	H	RCO	R'	NR_6	III - 28

Composto	R_1	R_3	R_5	X	Materiale di partenza
V - 21	RCO	RCO	R'	NR_6	III - 29
V - 22	RCO	H	R'	NR_6	III - 30
V - 23	R' o RCH_2	H	R'	NR_6	III - 31
V - 24	R' o RCH_2	RCO	R'	NR_6	III - 32
V - 25	R' o RCH_2	R' o RCH_2	R'	NR_6	III - 33
V - 26	H	R' o RCH_2	R'	NR_6	III - 34
V - 27	RCO	R' o RCH_2	R'	NR_6	III - 35
VI - 1	H	H	-	NR_6	F
VI - 2	H	RCO	-	NR_6	IV - 1
VI - 3	RCO	RCO	-	NR_6	IV - 2
VI - 4	RCO	H	-	NR_6	IV - 3
VI - 5	R' o RCH_2	H	-	NR_6	IV - 4
VI - 6	R' o RCH_2	RCO	-	NR_6	IV - 5
VI - 7	R' o RCH_2	R' o RCH_2	-	NR_6	IV - 6
VI - 8	H	R' o RCH_2	-	NR_6	IV - 7
VI - 9	RCO	R' o RCH_2	-	NR_6	IV - 8

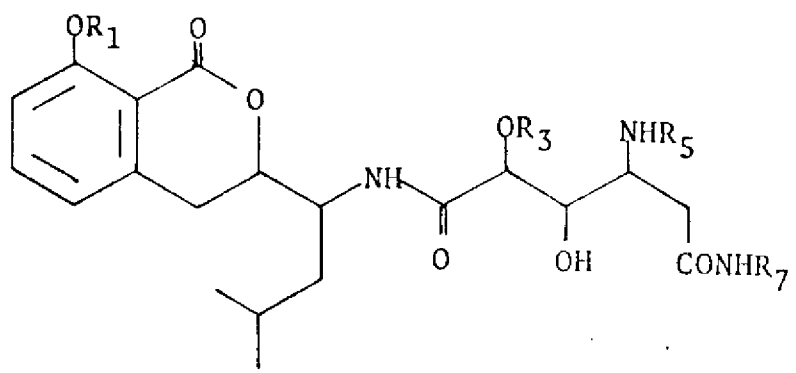
Nella tabella 11, i numeri romani III, IV, V e VI sono ciascuno un simbolo generico per i tre stati delle rispettive formule, cioè (IIIa), (IIIb) e (IIIc); (IVa), (IVb) e (IVc); (Va), (Vb) e (Vc); e (VIa), (VIb) e (VIc). Il simbolo R_6 è equivalente ad R_6 nella rivendicazione 1 annessa e rappresenta H oppure R.

(27) I prodotti finali della reazione dei metodi (1) fino a (26) possono venire purificati mediante i procedimenti che seguono; il prodotto di reazione liquido finale viene concentrato, sciolto in metanolo essiccato od etanolo essiccato attraverso il quale è stato fatto passare acido cloridrico e la soluzione viene concentrata fino a secco. La ripetizione di questo procedimento parecchie volte fornisce un composto lattonico della formula (IIIa), che viene poi adsorbito su una colonna di resina macroreticolata, quale Amberlite XAD-2 (marchio di impresa di Rohm & Haas Co.), e cromatografato impiegando solvente di eluizione comprendente acqua od un solvente organico idrofilo che è preferibilmente metanolo, etanolo, propanolo, isopropanolo o tetraidrofurano od un loro miscuglio con acqua.

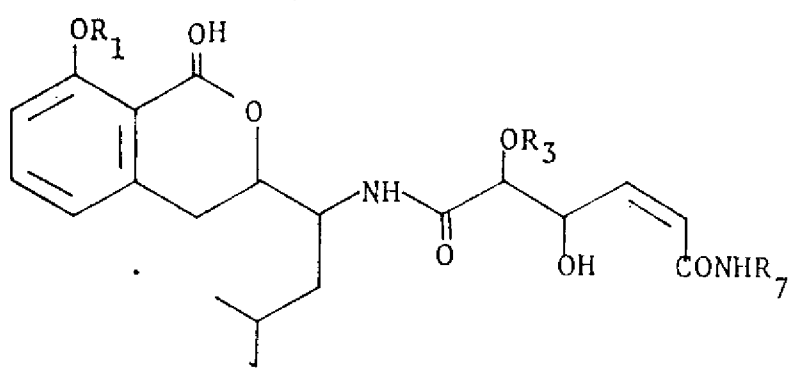
I composti sintetizzati mediante i metodi (25) e (26) ed i composti convertiti uno nell'altro me-

diante il metodo (24) possono venire purificati dal prodotto di reazione liquido adsorbendoli su una colonna di resina macroreticolata, ad esempio XAD-2 ed effettuando la cromatografia impiegando un solvente di eluizione comprendente un alcool di C_1 fino a C_4 o tetraidrofurano od un miscuglio di tale solvente organico con acqua.

La sintesi dei composti della formula (II) è descritta qui appresso. Il metodo di sintesi di un composto della formula (VII) appresso (in cui R_1, R_3, R_5 ed R_7 sono i medesimi come definiti sopra) è descritto per primo [metodo (28)]. Poi viene descritto il metodo di sintesi di un composto della formula (VIII) appresso (in cui R_1, R_3 ed R_7 sono i medesimi come definiti sopra) [metodo (29)].



[VII]



[VIII]

(28) Un composto della formula (IIIa) viene fatto reagire con ammoniaca od ammina primaria essiccata (NH_2R_3). Per far reagire 1,5 fino a 100 volte le moli di ammina libera oppure 2,5 fino a 100 volte le moli di un sale di ammina, viene usata come solvente un'ammina liquida oppure un'ammina gassosa o solida viene sciolta in un solvente non protonico (oppure un alcool se lo richiede il caso) che porta in soluzione sia il composto che l'ammina. Riscaldando il miscuglio di reazione a 0 fino a 30°C, agitando, per un periodo di 1 fino a 72 ore, viene prodotto un composto della formula (VII) in cui l'ammina ha reagito con un lattone a cinque membri.

29. Un composto della formula (VIII) viene preparato da un composto della formula (IVa) nelle medesime condizioni di reazione che nel metodo (28) impiegando un solvente polare non protonico quale dimetilformammide o dimetilsolfossido.

In altra maniera, un composto della formula (VIII) può venire sintetizzato da un composto della formula (IV) oppure (V) idrolizzando un lattone a sei membri in una soluzione debolmente alcalina.

I composti prodotti mediante metodi (28) e (29) nonchè i materiali dai quali vengono derivati sono riportati nella tabella 12 appresso.

TABELLA 12

Composto	R_1	R_2	R_4	R_3	Materiale di partenza
VII - 1	H	H	H	H o R'	AI-77-Ba
VII - 2	H	RCO	H	H o R'	IIIa - 10
VII - 3	RCO	RCO	H	H o R'	IIIa - 11
VII - 4	RCO	H	H	H o R'	IIIa - 12
VII - 5	R' o RCH_2	H	H	H o R'	IIIa - 13
VII - 6	R' o RCH_2	RCO	H	H o R'	IIIa - 14
VII - 7	R' o RCH_2	R' o RCH_2	H	H o R'	IIIa - 15
VII - 8	H	R' o RCH_2	H	H o R'	IIIa - 16
VII - 9	RCO	R' o RCH_2	H	H o R'	IIIa - 17
VII - 10	H	H	RCH_2	H o R'	IIIa - 18
VII - 11	H	RCO	RCH_2	H o R'	IIIa - 19
VII - 12	RCO	RCO	RCH_2	H o R'	IIIa - 20
VII - 13	RCO	H	RCH_2	H o R'	IIIa - 21
VII - 14	R' o RCH_2	H	RCH_2	H o R'	IIIa - 22
VII - 15	R' o RCH_2	RCO	RCH_2	H o R'	IIIa - 23
VII - 16	R' o RCH_2	R' o RCH_2	RCH_2	H o R'	IIIa - 24
VII - 17	H	R' o RCH_2	RCH_2	H o R'	IIIa - 25
VII - 18	RCO	R' o RCH_2	RCH_2	H o R'	IIIa - 26
VII - 19	H	H	R'	H o R'	IIIa - 27
VII - 20	H	RCO	R'	H o R'	IIIa - 28
VII - 21	RCO	RCO	R'	H o R'	IIIa - 29
VII - 22	RCO	H	R'	H o R'	IIIa - 30

Composto	R_1	R_2	R_4	R_3	Materiale di partenza
VII - 23	R' o RCH_2	H	R'	H o R'	IIIa - 31
VII - 24	R' o RCH_2	RCO	R'	H o R'	IIIa - 32
VII - 25	R' o RCH_2	R' o RCH_2	R'	H o R'	IIIa - 33
VII - 26	H	R' o RCH_2	R'	H o R'	IIIa - 34
VII - 27	RCO	R' o RCH_2	R'	H o R'	IIIa - 35
VII - 28	H	H	RCO	H o R'	IIIa - 1
VII - 29	H	RCO	RCO	H o R'	IIIa - 2
VII - 30	RCO	RCO	RCO	H o R'	IIIa - 3
VII - 31	RCO	H	RCO	H o R'	IIIa - 4
VII - 32	R' o RCH_2	H	RCO	H o R'	IIIa - 5
VII - 33	R' o RCH_2	RCO	RCO	H o R'	IIIa - 6
VII - 34	R' o RCH_2	R' o RCH_2	RCO	H o R'	IIIa - 7
VII - 35	H	R' o RCH_2	RCO	H o R'	IIIa - 8
VII - 36	RCO	R' o RCH_2	RCO	H o R'	IIIa - 9
VIII- 1	H	H	-	H o R'	AI-77-F
VIII- 2	H	RCO	-	H o R'	IVa - 1
VIII - 3	RCO	RCO	-	H o R'	IVa - 2
VIII - 4	RCO	H	-	H o R'	IVa - 3
VIII - 5	R' o RCH_2	H	-	H o R'	IVa - 4
VIII - 6	R' o RCH_2	RCO	-	H o R'	IVa - 5
VIII - 7	R' o RCH_2	R' o RCH_2	-	H o R'	IVa - 6
VIII - 8	H	R' o RCH_2	-	H o R'	IVa - 7
VIII - 9	RCO	R' o RCH_2	-	H o R'	IVa - 8

Esempi tipici dei composti sintetizzati mediante i metodi (1) fino a (29 sono dati nella tabella 13. Come detto in precedenza, questi composti mostrano un effetto farmaceutico apprezzabile. Le tabelle 13, 14 e 15 mostrano l'effetto di questi composti nell'inibire il verificarsi di ulcera ed edema. L'attività antiulcera ed antiedema dei composti viene valutata in prove di efficacia descritte appresso. I primi due simboli che compaiono in ciascuno dei nomi di composto nelle tabelle 13 e 15 rappresentano i composti sintetizzati nei metodi (1) fino a (29); per esempio IIIa-1 di un composto IIIa-1-1 rappresenta il composto (IIIa-1).

Prova 1. Prova antiulcera

Ratti maschi Wistar del peso di circa 150 g in media non vengono alimentati per 24 ore prima della prova. Poi viene somministrata ad essi per via intraperitoneale una soluzione o sospensione di una predeterminata concentrazione del composto in prova in soluzione salina fisiologica. Un'ora dopo la somministrazione, ciascun ratto viene confinato in una gabbia a rete e sommerso in un bagno di acqua (21°C) dalla coda alle xifisterno pr 6 ore. Gli animali in prova vengono poi uccisi (mediante disarticolazione delle vertebre cervicali), lo stoma-

co viene asportato ed inciso lungo la curvatura ventricolare principale e la parete interna dello stomaco viene esaminata dal punto di vista patologico sotto osservazione al microscopio. Ratti in cui non si osserva sostanzialmente incidenza di ulcerazione vengono classificati 0 mentre altri vengono classificati 0,5, 1,2 oppure 3 a seconda della gravità dello sviluppo di ulcera. L'inibizione percentuale di ulcera viene calcolata mediante la seguente formula:

% di inibizione di ulcera =

$$100 - \frac{\text{totale delle valutazioni degli animali in prova}}{\text{totale delle valutazioni degli animali di controllo}} \times 100$$

La tabella: 13 mostra l'inibizione percentuale di ulcera per ciascun composto quando venga somministrato per via intraperitoneale in una dose di 50 mg/kg.

Prova 2. Prova antiedema

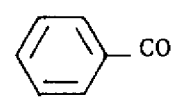
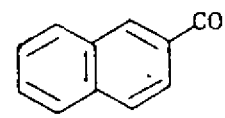
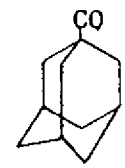
Ratti maschi Wistar del peso di circa 150 g in media vengono lasciati senza cibo durante la notte prima della prova. Ad essi vengono poi somministrati per via orale 100 mg/kg del composto in prova. Un'ora più tardi, nel cuscinetto di una zampa posteriore dell'animale viene iniettato 1 mg di carraghe-

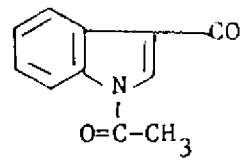
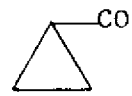
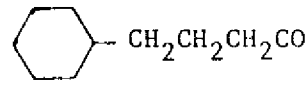
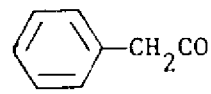
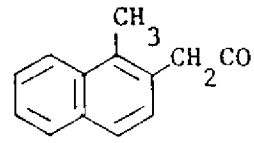
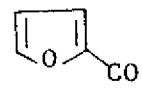
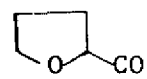
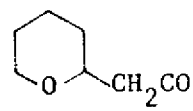
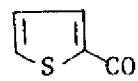
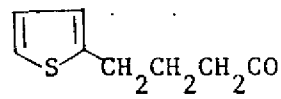
nina. Il volume della zampa viene misurato sia prima della iniezione di carreghinina che 3 ore dopo la iniezione. L'inibizione percentuale di edema del composto in prova viene calcolato dal rapporto dell'aumento di volume della zampa affetta degli animali in prova rispetto all'aumento di volume della zampa affetta dei controlli. I risultati sono mostrati nella tabella 15.

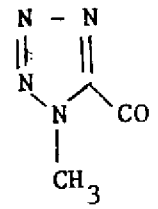
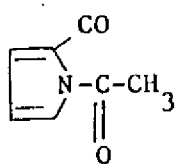
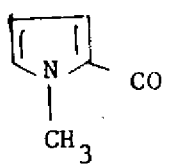
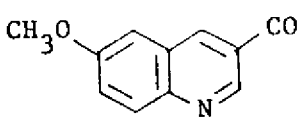
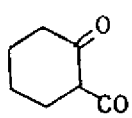
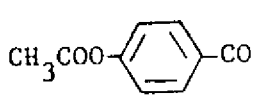
Composti AI-77-A ed AI-77-B della formula (I) nonchè loro derivati vengono preferiti a causa della loro elevata attività antiulcera. Composti particolarmente preferiti sono AI-77-A, (Vb-1), (Vb-5), (Vb-10), (Vb-14), (Vb-19) e (Vb-23), nonchè AI-77-B, (IIIa-13), (IIIa-18), (IIIa-22), (IIIa-27) e (IIIa-31), e composti delle formule (VII-1), (VII-10) e (VII-19).

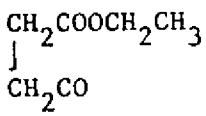
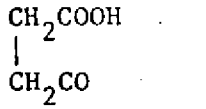
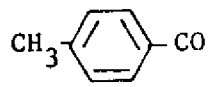
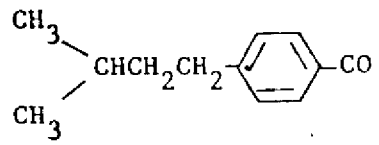
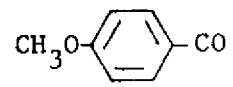
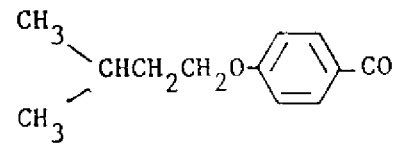
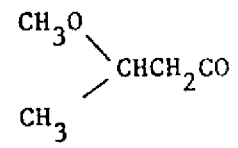
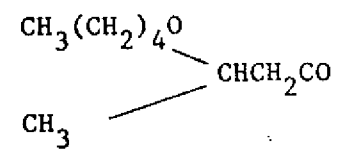
Composti della formula (IIIa-18), (IIIa-22) e (IIIa-27) mostrano un effetto antiedema particolarmente forte.

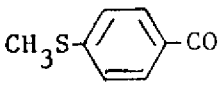
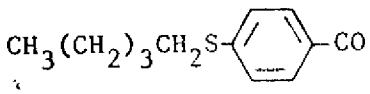
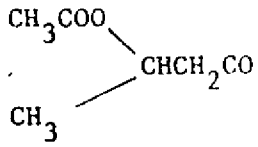
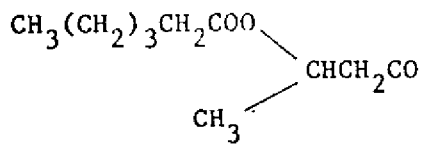
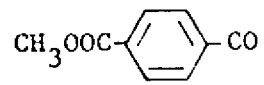
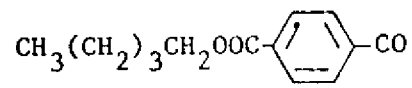
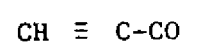
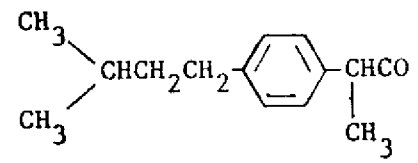
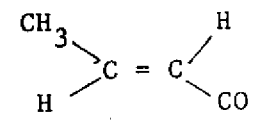
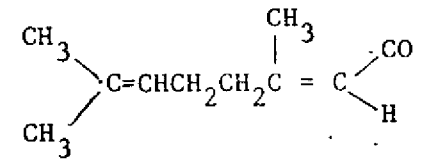
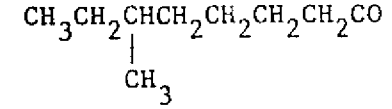
Tabella 13

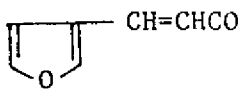
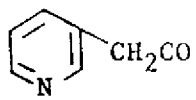
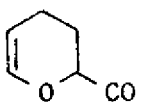
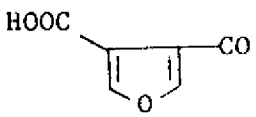
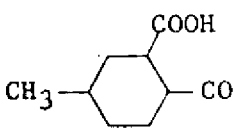
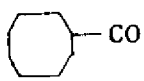
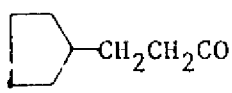
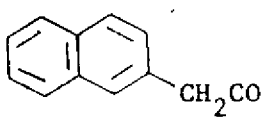
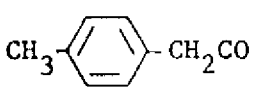
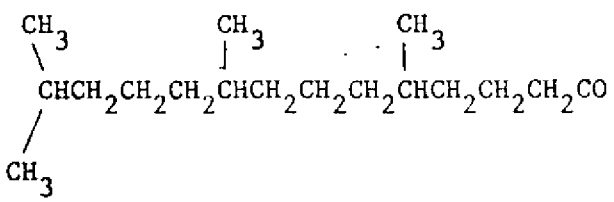
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIIa-1- 1	H	H	CH_3CO	66
IIIa-1- 2	H	H	CH_3CH_2CO	66
IIIa-1- 3	H	H	$CH_3(CH_2)_2CO$	66
IIIa-1- 4	H	H	$(CH_3)_2CHCO$	66
IIIa-1- 5	H	H	$(CH_3)_2CHCH_2CO$	66
IIIa-1- 6	H	H	$CH_3(CH_2)_3CO$	66
IIIa-1- 7	H	H	$CH_3(CH_2)_4CO$	66
IIIa-1- 8	H	H	$CH_3(CH_2)_5CO$	66
IIIa-1- 9	H	H	$CH_3(CH_2)_6CO$	66
IIIa-1-10	H	H	$CH_3(CH_2)_{10}CO$	66
IIIa-1-11	H	H	$CH_3(CH_2)_{16}CO$	44
IIIa-1-12	H	H	CCl_3CO	66
IIIa-1-13	H	H	$HC(CH_2)_7CH_3$ ‖ $HC(CH_2)_7CO$	44
IIIa-1-14	H	H		56
IIIa-1-15	H	H		44
IIIa-1-16	H	H		56

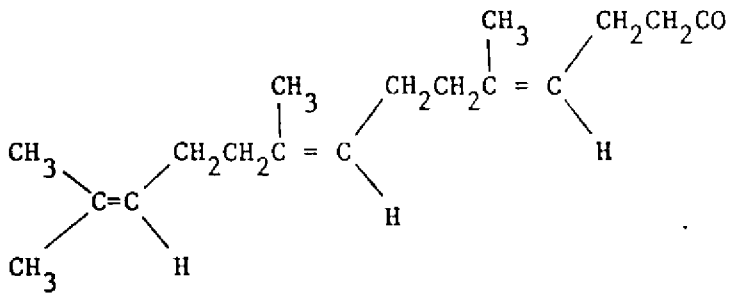
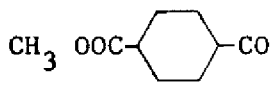
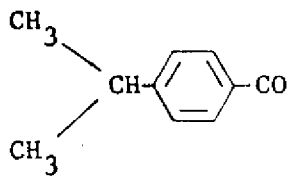
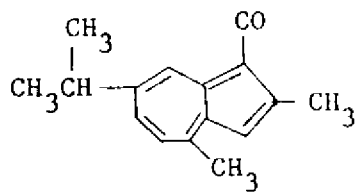
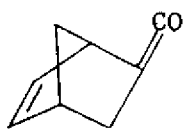
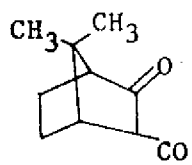
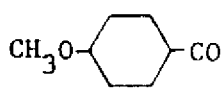
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIIa-1-17	H	H		66
IIIa-1-18	H	H		66
IIIa-1-19	H	H		66
IIIa-1-20	H	H		66
IIIa-1-21	H	H		56
IIIa-1-22	H	H		66
IIIa-1-23	H	H		66
IIIa-1-24	H	H		66
IIIa-1-25	H	H		66
IIIa-1-26	H	H		66

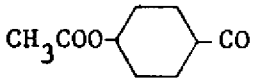
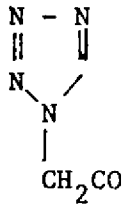
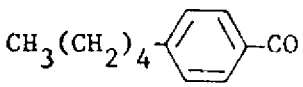
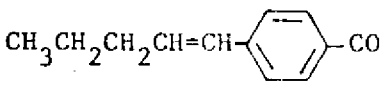
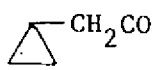
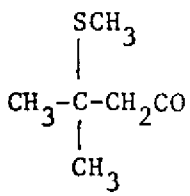
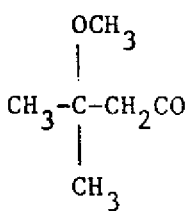
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIIa-1-27	H	H		66
IIIa-1-28	H	H		66
IIIa-1-29	H	H		66
IIIa-1-30	H	H		56
IIIa-1-31	H	H	$BrCH_2CH_2CH_2CO$	66
IIIa-1-32	H	H	$CH_3CH_2\overset{O}{\overset{\|\|}{C}}-CO$	66
IIIa-1-33	H	H		66
IIIa-1-34	H	H		66
IIIa-1-35	H	H		66

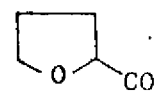
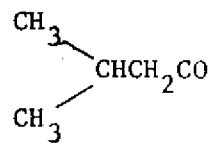
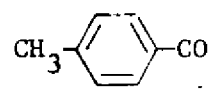
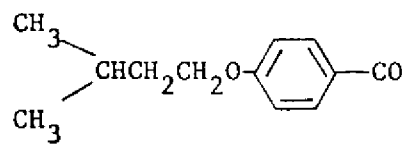
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIIa-1-36	H	H		66
IIIa-1-37	H	H		66
IIIa-1-38	H	H		66
IIIa-1-39	H	H		56
IIIa-1-40	H	H		66
IIIa-1-41	H	H		56
IIIa-1-42	H	H		66
IIIa-1-43	H	H		66
IIIa-1-44	H	H	CH_3SCH_2CO	66
IIIa-1-45	H	H	$CH_3(CH_2)_3CH_2SCH_2CO$	66

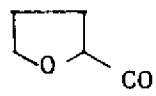
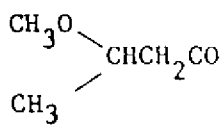
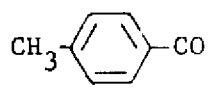
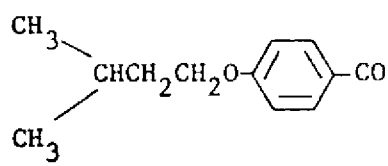
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIIa-1-46	H	H		66
IIIa-1-47	H	H		56
IIIa-1-48	H	H		66
IIIa-1-49	H	H		56
IIIa-1-50	H	H		66
IIIa-1-51	H	H		44
IIIa-1-52	H	H		66
IIIa-1-53	H	H		56
IIIa-1-54	H	H		66
IIIa-1-55	H	H		66
IIIa-1-56	H	H		66

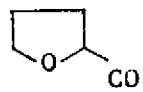
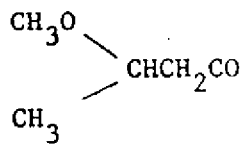
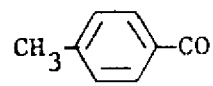
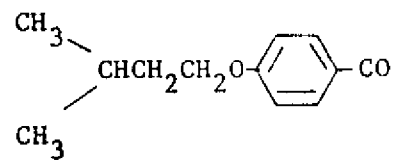
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIIa-1-57	H	H		56
IIIa-1-58	H	H		66
IIIa-1-59	H	H		66
IIIa-1-60	H	H		66
IIIa-1-61	H	H		66
IIIa-1-62	H	H		66
IIIa-1-63	H	H		66
IIIa-1-64	H	H		56
IIIa-1-65	H	H		66
IIIa-1-66	H	H		66

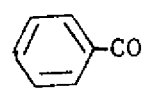
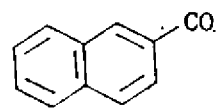
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIIa-1-67	H	H		66
IIIa-1-68	H	H		66
IIIa-1-69	H	H		66
IIIa-1-70	H	H		56
IIIa-1-71	H	H		66
IIIa-1-72	H	H		66
IIIa-1-73	H	H		66

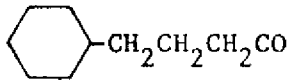
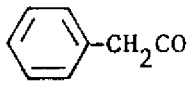
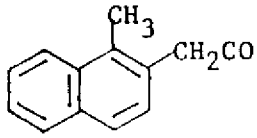
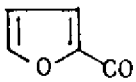
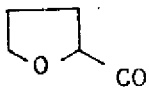
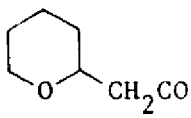
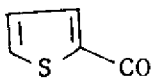
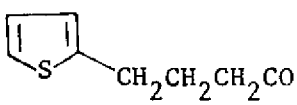
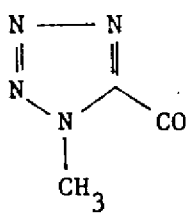
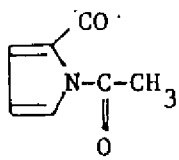
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIIa-1-74	H	H		66
IIIa-1-75	H	H		66
IIIa-1-76	H	H		66
IIIa-1-77	H	H		66
IIIa-1-78	H	H	$HOCH_2(CH_2)_8CO$	66
IIIa-1-79	H	H		66
IIIa-1-80	H	H	$Br(CH_3)C=C(CH_3)CO$	66
IIIa-1-81	H	H	$(CH_3)_2C=CHCO$	66
IIIa-1-82	H	H		66
IIIa-1-83	H	H		66

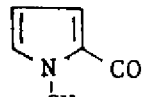
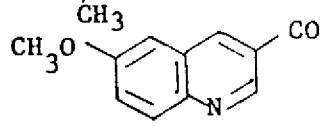
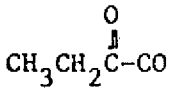
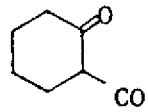
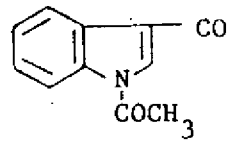
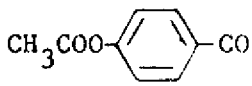
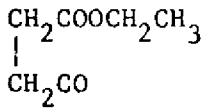
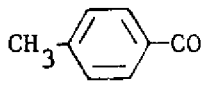
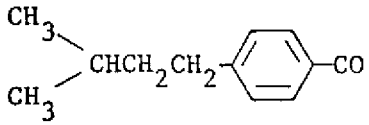
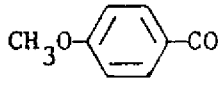
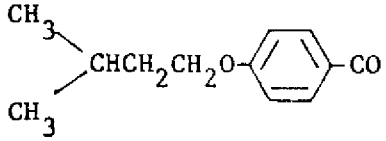
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIIa-2- 1	H	CCl_3CO	CCl_3CO	44
IIIa-2- 2	H	CH_3CO	CH_3CO	44
IIIa-2- 3	H	CH_3CO	$(CH_3)_2CHCH_2CO$	44
IIIa-2- 4	H	CH_3CO	$CH_3(CH_2)_{16}CO$	33
IIIa-2- 5	H	"	$HC(CH_2)_7CH_3$ ‖ $HC(CH_2)_7CO$	33
IIIa-2- 6	H	"		44
IIIa-2- 7	H	"		44
IIIa-2- 8	H	"		44
IIIa-2- 9	H	"		33
IIIa-2-10	H	CH_3CH_2CO	CH_3CO	44
IIIa-2-11	H	$CH_3CH_2CH_2CO$	$CH_3CH_2CH_2CO$	33
IIIa-2-12	H	CH_3CH_2CO	CCl_3CO	44

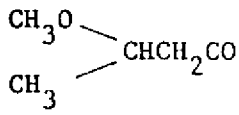
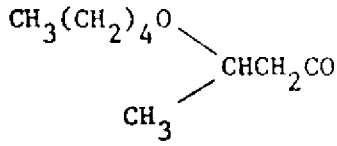
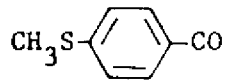
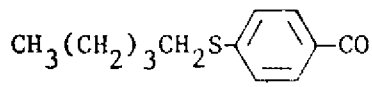
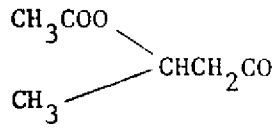
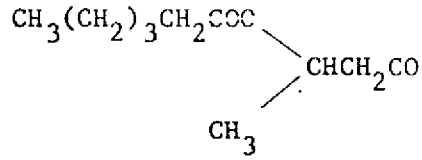
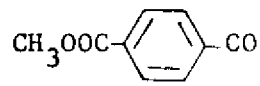
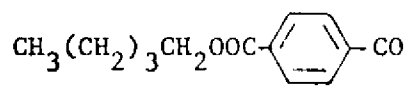
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIIa-3- 1	CH_3CO	CH_3CO	CH_3CO	33
IIIa-3- 2	$(CH_3)_2CHCO$	CH_3CH_2CO	CH_3CO	33
IIIa-3- 3	CH_3CO	CH_3CO	$(CH_3)_2CHCH_2CO$	33
IIIa-3- 4	"	"	$CH_3(CH_2)_{16}CO$	22
IIIa-3- 5	"	"	$HC(CH_2)_7CH_3$ $\|\|$ $HC(CH_2)_7CO$	22
IIIa-3- 6	"	"		33
IIIa-3- 7	"	"		33
IIIa-3- 8	"	"		33
IIIa-3- 9	"	"		22
IIIa-3-10	CH_3CO	CCl_3CO	CCl_3CO	33

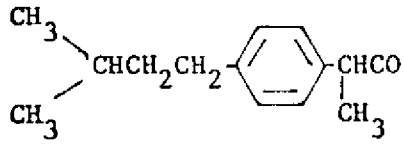
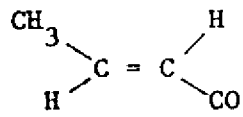
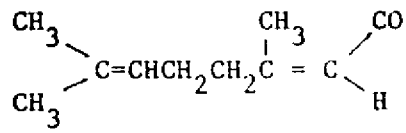
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIIa-4- 1	CH_3CO	H	CH_3CO	44
IIIa-4- 2	"	H	$(CH_3)_2CHCO$	44
IIIa-4- 3	"	H	$CH_3(CH_2)_{16}CO$	33
IIIa-4- 4			$HC(CH_2)_7CH_3$ ‖ $HC(CH_2)_7CO$	33
IIIa-4- 5	"	H		33
IIIa-4- 6	"	H		44
IIIa-4- 7	"	H		33
IIIa-4- 8	"	H		33
IIIa-4- 9	$CC\ell_3CO$	H	$CC\ell_3CO$	33

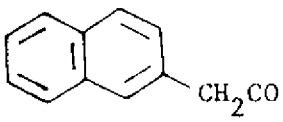
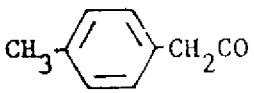
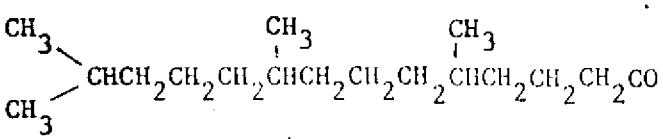
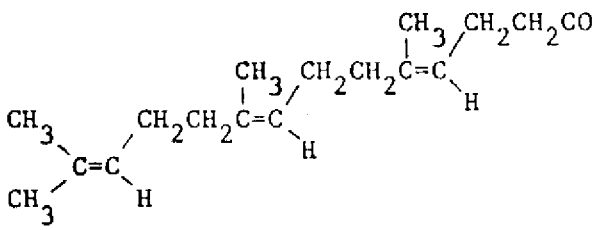
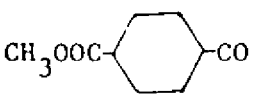
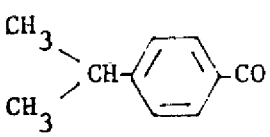
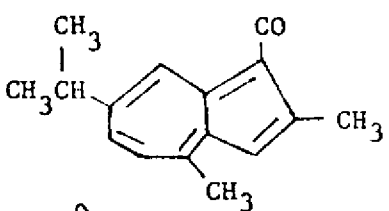
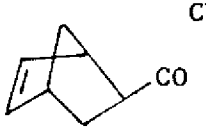
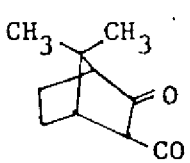
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIIa-5- 1	CH_3CH_2	H	CH_3CO	44
IIIa-5- 2	CH_3CH_2	H	$(CH_3)_2CHCH_2CO$	44
IIIa-5- 3	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	CH_3CO	44
IIIa-5- 4	$(CH_3)_2CHCH_2$	H	$(CH_3)_2CHCO$	33
IIIa-5- 5	CH_3	H	CH_3CO	44
IIIa-5- 6	$CH_3(CH_2)_5CH_2$	H	$CH_3(CH_2)_{16}CO$	33
IIIa-5- 7	CH_3	H	CCl_3CO	44
IIIa-5- 8	$HC(CH_2)_7CH_3$ ‖ $HC(CH_2)_7CH_2$	H	CH_3CO	33
IIIa-5- 9	$CH_3(CH_2)_{10}CH_2$	H	CH_3CO	33
IIIa-5-10	$(CH_3)_2CHCH_2$	H	CH_3CO	44
IIIa-5-11	$CH_3(CH_2)_6CH_2$	H	CH_3CO	44
IIIa-5-12	$CH_3(CH_2)_{16}CH_2$	H	$CH_3(CH_2)_5CO$	33
IIIa-5-13	CH_3CH_2	H	CCl_3CO	33
IIIa-5-14	CH_3CH_2	H	$HC(CH_2)_7CH_3$ ‖ $HC(CH_2)_7CH_2$	33
IIIa-5-15	CH_3CH_2	H		33
IIIa-5-16	CH_3CH_2	H		33
IIIa-5-17	CH_3CH_2	H		33

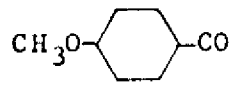
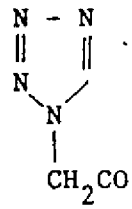
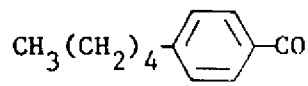
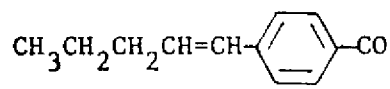
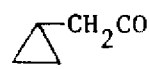
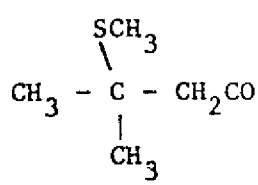
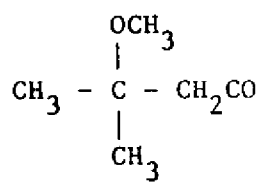
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIIa-5-18	CH_3CH_2	H		44
IIIa-5-19	"	"		44
IIIa-5-20	"	"		44
IIIa-5-21	"	"		33
IIIa-5-22	"	"		44
IIIa-5-23	"	"		44
IIIa-5-24	"	"		44
IIIa-5-25	"	"		44
IIIa-5-26	"	"		33
IIIa-5-27	"	"		44
IIIa-5-28	"	"		44

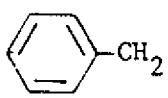
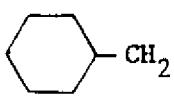
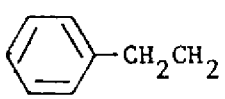
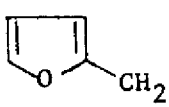
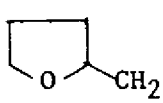
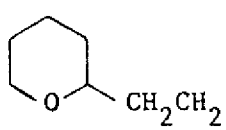
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIIa-5-29	CH_3CH_2	H		33
IIIa-5-30	"	"		33
IIIa-5-31	"	"	$BrCH_2CH_2CH_2CO$	44
IIIa-5-32	"	"		44
IIIa-5-33	"	"		44
IIIa-5-34	"	"		33
IIIa-5-35	"	"		44
IIIa-5-36	"	"		44
IIIa-5-37	"	"		44
IIIa-5-38	"	"		33
IIIa-5-39	"	"		44
IIIa-5-40	"	"		33

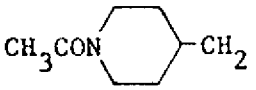
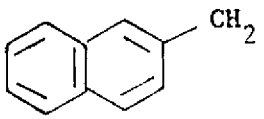
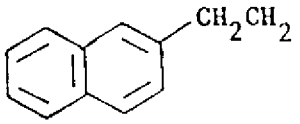
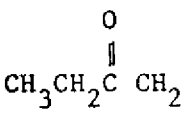
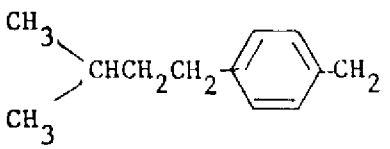
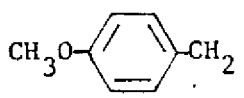
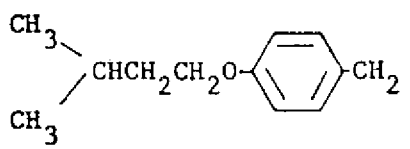
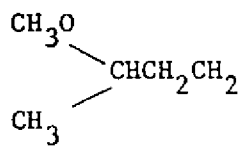
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIIa-5-41	CH_3CH_2	H		33
IIIa-5-42	"	"		33
IIIa-5-43	"	"	CH_3SCH_2CO	44
IIIa-5-44	"	"	$CH_3(CH_2)_3CH_2SCH_2CO$	33
IIIa-5-45	"	"		33
IIIa-5-46	"	"		33
IIIa-5-47	"	"		33
IIIa-5-48	"	"		33
IIIa-5-49	"	"		33
IIIa-5-50	"	"		33
IIIa-5-51	"	"	CH ≡ C-CO	44

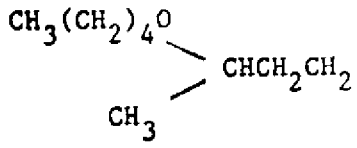
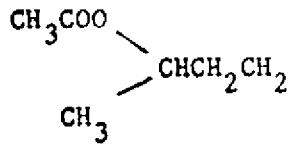
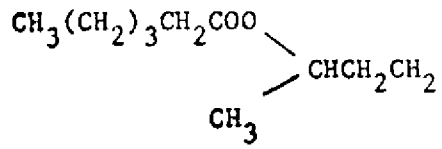
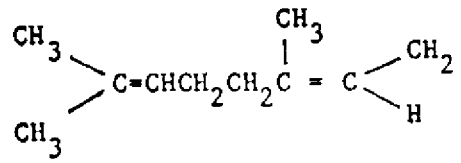
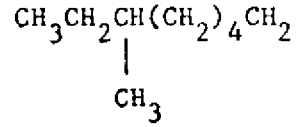
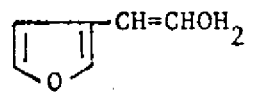
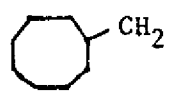
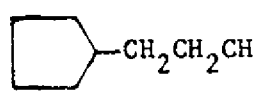
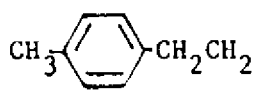
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIIa-5-52	CH_3CH_2	H		33
IIIa-5-53	"	"		33
IIIa-5-54	"	"		33
IIIa-5-55	"	"	$CH_3CH_2CHCH_2CH_2CH_2CH_2CO$ $\quad\quad\quad

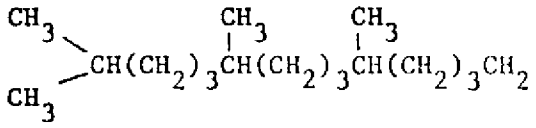
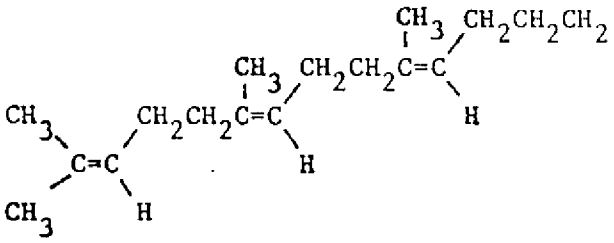
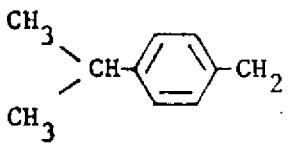
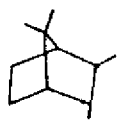
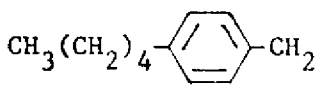
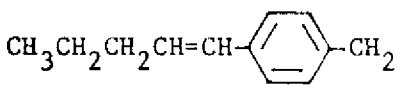
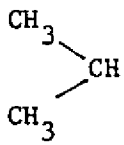
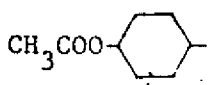
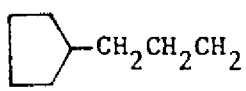
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIIa-5-62	CH_3CH_2	H		33
IIIa-5-63	"	"		33
IIIa-5-64	"	"		33
IIIa-5-65	"	"		33
IIIa-5-66	"	"		44
IIIa-5-67	"	"		44
IIIa-5-68	"	"		33
IIIa-5-69	"	"		33
IIIa-5-70	"	"		33

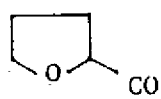
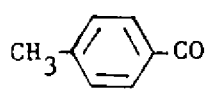
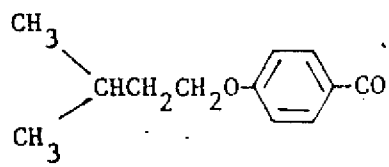
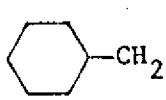
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIIa-5-71	CH_3CH_2	H		33
IIIa-5-72	"	"		44
IIIa-5-73	"	"		44
IIIa-5-74	"	"		44
IIIa-5-75	"	"	$HOCH_2(CH_2)_8CO$	33
IIIa-5-76	"	"		33
IIIa-5-77	"	"	$Br(CH_3)C=C(CH_3)CO$	44
IIIa-5-78	"	"	$(CH_3)_2C=CHCO$	44
IIIa-5-79	"	"		44
IIIa-5-80	"	"		44

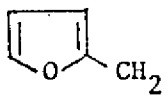
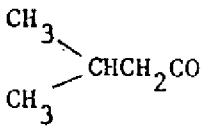
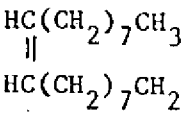
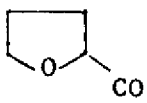
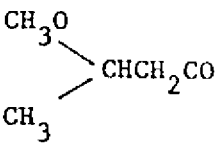
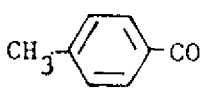
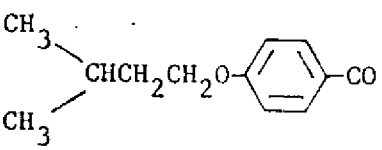
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIIa-5-81	CH_3	H	$CH_3(CH_2)_2CO$	44
IIIa-5-82	CH_3CH_2	"	"	44
IIIa-5-83	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	"	"	44
IIIa-5-84	$(CH_3)_2CHCH_2CH_2$	"	"	33
IIIa-5-85	$CH_3(CH_2)_{16}CH_2$	"	"	33
IIIa-5-86	$ClCH_2CH_2$	"	"	44
IIIa-5-87	$HC(CH_2)_7CH_3$ ‖ $HC(CH_2)_7CH_2$	"	"	33
IIIa-5-88		"	"	33
IIIa-5-89		"	"	33
IIIa-5-90		"	"	44
IIIa-5-91		"	"	44
IIIa-5-92		"	"	44
IIIa-5-93		"	"	44
IIIa-5-94		"	"	44
IIIa-5-95		"	"	33

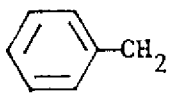
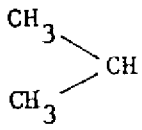
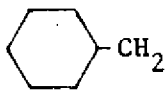
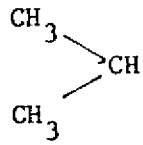
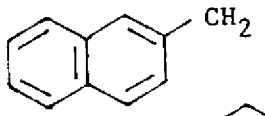
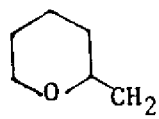
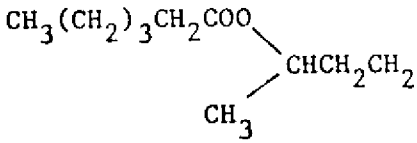
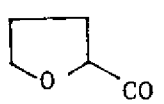
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIIa-5-96		H	$CH_3(CH_2)_2CO$	33
IIIa-5-97		"	"	33
IIIa-5-98		"	"	33
IIIa-5-99	$BrCH_2CH_2CH_2$	"	"	44
IIIa-5-100		"	"	33
IIIa-5-101		"	"	33
IIIa-5-102		"	"	33
IIIa-5-103		"	"	33
IIIa-5-104		"	"	33
IIIa-5-105		"	"	33

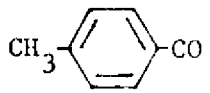
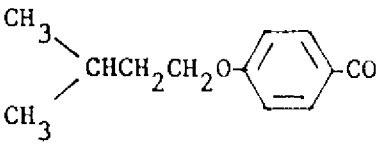
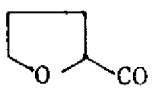
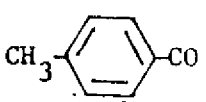
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIIa-5-106		H	$CH_3(CH_2)_2CO$	33
IIIa-5-107		"	"	44
IIIa-5-108		"	"	33
IIIa-5-109		"	"	44
IIIa-5-110		"	"	33
IIIa-5-111		"	"	33
IIIa-5-112		"	"	33
IIIa-5-113		"	"	33
IIIa-5-114		"	"	44

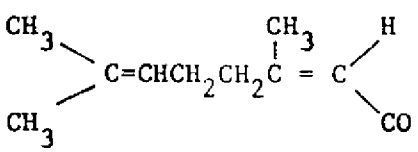
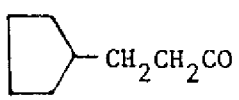
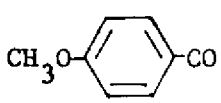
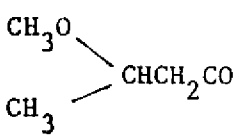
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIIa-5-115		H	$CH_3(CH_2)_2CO$	33
IIIa-5-116		H	"	44
IIIa-5-117		H	"	33
IIIa-5-118		H	"	33
IIIa-5-119		H	"	33
IIIa-5-120		H	"	33
IIIa-5-121		H	"	33
IIIa-5-122	CH_3CH_2	H		33
IIIa-5-123		H	CCl_3CO	33
IIIa-5-124		H	CCl_3CO	33

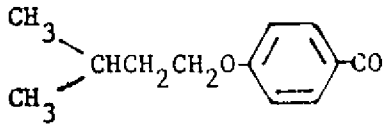
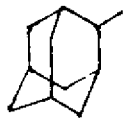
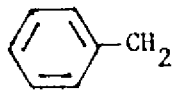
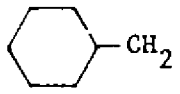
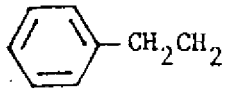
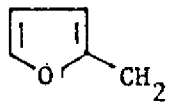
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIIa-5-125	$CH_3CH_2\,C(=O)\,CH_2$	H	CCl_3CO	33
IIIa-6- 1	CH_3CH_2	CCl_3CO	CCl_3CO	33
IIIa-6- 2	$(CH_3)_2CH\,CH_2$	CH_3CO	CH_3CO	33
IIIa-6- 3	CH_3CH_2	CH_3CO	$(CH_3)_2CHCH_2CO$	33
IIIa-6- 4	CH_3CH_2	CH_3CO	$CH_3(CH_2)_{16}CO$	22
IIIa-6- 5	CH_3CH_2	CH_3CO	$HC(CH_2)_7CH_3$ ‖ $HC(CH_2)_7CO$	22
IIIa-6- 6	$CH_3(CH_2)_{16}CH_2$	CH_3CO		33
IIIa-6- 7	CH_3CH_2	CH_3CO	$(CH_3O)(CH_3)CHCH_2CO$	33
IIIa-6- 8	CH_3CH_2	CH_3CO		22
IIIa-6- 9	CH_3CH_2	CH_3CO		22
IIIa-6-10		CH_3CH_2CO	CH_3CO	33

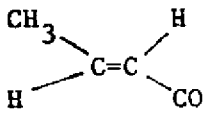
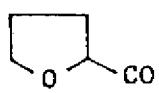
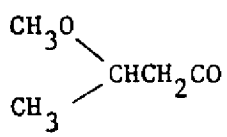
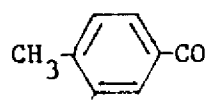
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIIa-6-11		$CH_3CH_2CH_2CO$	$CH_3CH_2CH_2CO$	33
IIIa-6-12	CH_3	CH_3CH_2CO	CH_3CO	33
IIIa-6-13	CH_3CH_2	CH_3CH_2CO	CCl_3CO	33
IIIa-7- 1	CH_3CH_2	CH_3	CH_3CO	33
IIIa-7- 2	CH_3CH_2	CH_3CH_2	CH_3CO	33
IIIa-7- 3	CH_3CH_2	CH_3CH_2		33
IIIa-7- 4	$CH_3(CH_2)_5CH_2$	CH_3CH_2	$CH_3(CH_2)_{16}CO$	22
IIIa-7- 5	CH_3CH_2	CH_3CH_2		22
IIIa-7- 6	CH_3CH_2	CH_3		22
IIIa-7- 7	CH_3CH_2	CH_3		33
IIIa-7- 8	CH_3CH_2	$CH_3CH_2CH_2CH_2$		22
IIIa-7- 9	CH_3CH_2	CH_3		22

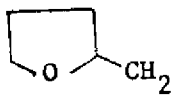
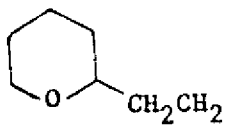
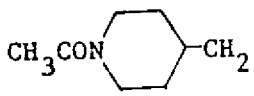
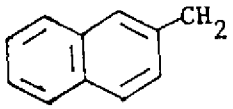
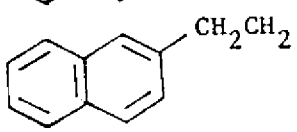
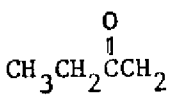
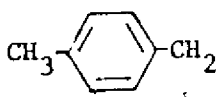
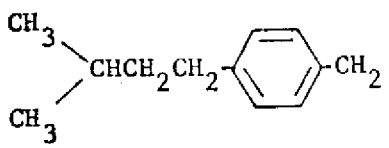
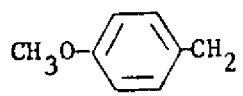
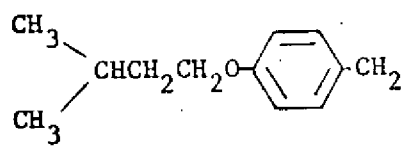
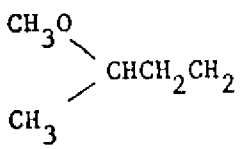
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50 mg/kg i.p. (%)
IIIa-7-10	CH_3	$CH_3CH_2CH_2CH_2$	$CH_3CH_2CH_2CO$	33
IIIa-7-11			$CH_3CH_2CH_2CO$	33
IIIa-7-12			$CH_3CH_2CH_2CO$	33
IIIa-7-13		CH_3	$CH_3CH_2CH_2CO$	33
IIIa-7-14		CH_3	$CH_3CH_2CH_2CO$	33
IIIa-7-15		CH_3	$CH_3CH_2CH_2CO$	33
IIIa-7-16	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	CH_3	CH_3CO	33
IIIa-7-17	CH_3CH_2	$CH_3CH_2CH_2$	CCl_3CO	33
IIIa-8- 1	H	$CH_3CH_2CH_2CH_2$	CH_3CO	56
IIIa-8- 2	H	"	$(CH_3)_2CHCO$	56
IIIa-8- 3	H	"	$CH_3(CH_2)_{16}CO$	44
IIIa-8- 4	H	"	$HC(CH_2)_7CH_3$ $\|$ $HC(CH_2)_7CO$	44
IIIa-8- 5	H	"		44

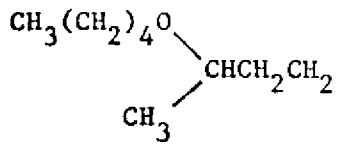
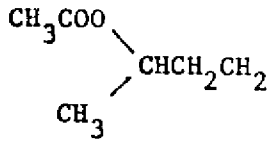
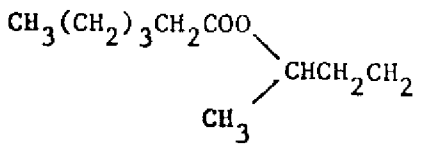
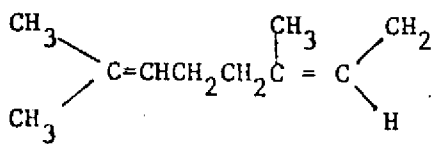
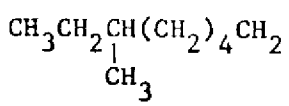
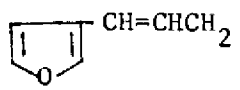
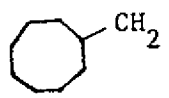
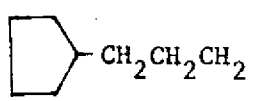
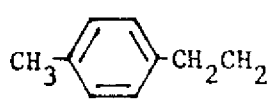
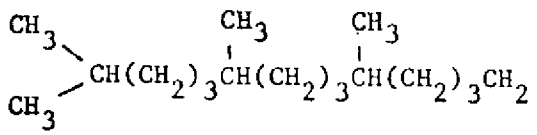
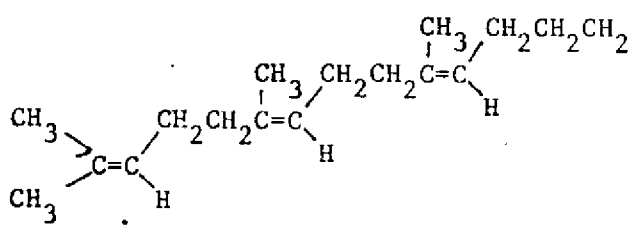
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50 mg/kg i.p. (%)
IIIa-8- 6	H	$CH_3CH_2CH_2CH_2$	$(CH_3)_2CHCH_2CO$	56
IIIa-8- 7	H	"		44
IIIa-8- 8	H	"		44
IIIa-8- 9	H	CH_3	CH_3CO	56
IIIa-8-10	H	CH_3	CCl_3CO	56
IIIa-9- 1	CH_3CO	$CH_3CH_2CH_2CH_2$	CH_3CO	33
IIIa-9- 2	CH_3CO	"	$(CH_3)_2CHCO$	33
IIIa-9- 3	CH_3CO	"	$CH_3(CH_2)_{16}CO$	22
IIIa-9- 4	CH_3CO	"		22
IIIa-9- 5	$CH_3(CH_2)_{16}CO$	"	CH_3CO	33
IIIa-9- 6	$CH_3(CH_2)_{16}CO$	"	$HC(CH_2)_7CH_3$ ‖ $HC(CH_2)_7CO$	22
IIIa-9- 7	$CH_3(CH_2)_{16}CO$	"	$(CH_3)_2CHCH_2CO$	33
IIIa-9- 8	$CH_3(CH_2)_{16}CO$	"		22
IIIa-9- 9	$(CH_3)_2CHCO$	CH_3	CH_3CO	33

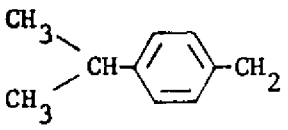
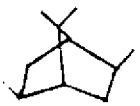
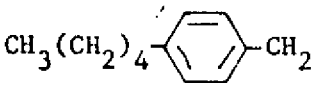
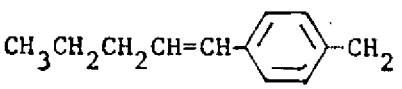
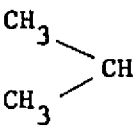
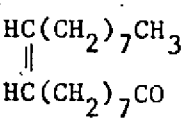
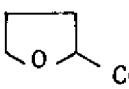
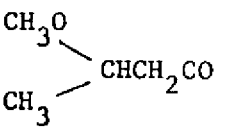
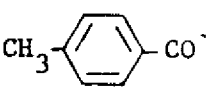
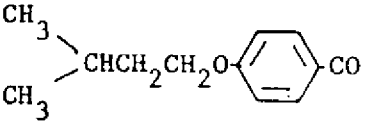
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIIa-10- 1	H	CH_3CO	H	66
IIIa-10- 2	H	CH_3CH_2CO	H	66
IIIa-10- 3	H	$CH_3(CH_2)_2CO$	H	66
IIIa-10- 4	H	$CH_3(CH_2)_3CO$	H	66
IIIa-10- 5	H	$CH_3(CH_2)_4CO$	H	66
IIIa-10- 6	H	$CH_3(CH_2)_5CO$	H	66
IIIa-10- 7	H	$CH_3(CH_2)_6CO$	H	66
IIIa-10- 8	H	$CH_3(CH_2)_{10}CO$	H	66
IIIa-10- 9	H	$CH_3(CH_2)_{16}CO$	H	56
IIIa-10-10	H	$(CH_3)_2CHCO$	H	66
IIIa-10-11	H	$(CH_3)_2CHCH_2CO$	H	66
IIIa-10-12	H	$HC(CH_2)_7CH_3$ ‖ $HC(CH_2)_7CO$	H	56
IIIa-10-13	H	CCl_3CO	H	66
IIIa-10-14	H		H	66
IIIa-10-15	H		H	66
IIIa-10-16	H		H	66
IIIa-10-17	H		H	66

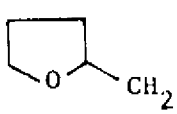
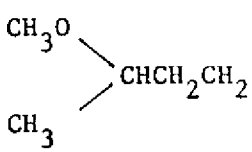
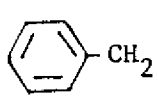
Composto n°	R1	R3	R5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIIa-12-8		H	H	72
IIIa-12-9	$CC\ell_3CO$	H	H	66
IIIa-13- 1	CH_3	H	H	100
IIIa-13- 2	CH_3CH_2	H	H	94
IIIa-13- 3	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	100
IIIa-13- 4	$(CH_3)_2CHCH_2CH_2$	H	H	100
IIIa-13- 5	$CH_2(CH_2)_{16}CH_2$	H	H	72
IIIa-13- 6	$C\ell CH_2CH_2$	H	H	94
IIIa-13- 7	$HC(CH_2)_7CH_3$ $\|\|$ $HC(CH_2)_7CH_2$	H	H	72
IIIa-13- 8		H	H	89
IIIa-13- 9		H	H	89
IIIa-13-10		H	H	94
IIIa-13-11		H	H	78
IIIa-13-12		H	H	89
IIIa-13-13		H	H	89

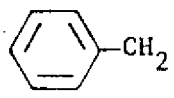
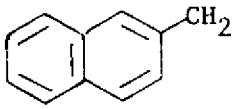
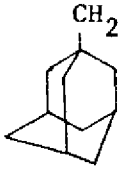
composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIIa-10-18	H		H	66
IIIa-11- 1	CH_3CO	CH_3CO	H	56
IIIa-11- 2	CH_3CO	$(CH_3)_2CHCO$	H	56
IIIa-11- 3	$(CH_3)_2CHCO$	$(CH_3)_2CHCO$	H	56
IIIa-11- 4	CCl_3CO	CCl_3CO	H	56
IIIa-11- 5	CH_3CH_2CO	$HC(CH_2)_7CH_3$ ‖ $HC(CH_2)_7CO$	H	44
IIIa-11- 6	$CH_3(CH_2)_2CO$	CH_3CO	H	56
IIIa-12- 1	CH_3CO	H	H	78
IIIa-12- 2	$(CH_3)_2CHCO$	H	H	78
IIIa-12- 3	$CH_3(CH_2)_{16}CO$	H	H	66
IIIa-12- 4	$HC(CH_2)_7CH_3$ ‖ $HC(CH_2)_7CO$	H	H	72
IIIa-12- 5		H	H	78
IIIa-12- 6		H	H	78
IIIa-12- 7		H	H	78

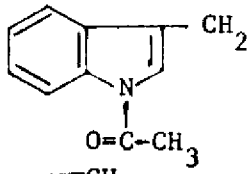
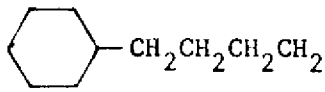
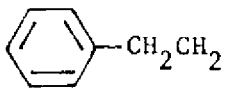
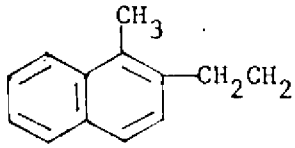
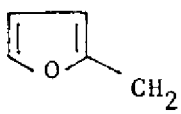
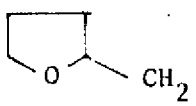
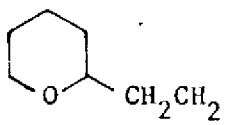
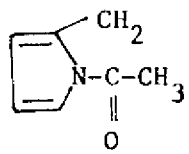
composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIIa-13-14		H	H	89
IIIa-13-15		H	H	94
IIIa-13-16		H	H	89
IIIa-13-17		H	H	72
IIIa-13-18		H	H	72
IIIa-13-19	$BrCH_2CH_2CH_2$	H	H	100
IIIa-13-20		H	H	100
IIIa-13-21		H	H	89
IIIa-13-22		H	H	72
IIIa-13-23		H	H	72
IIIa-13-24		H	H	72
IIIa-13-25		H	H	89

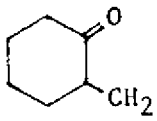
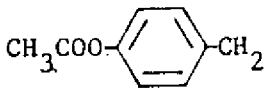
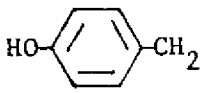
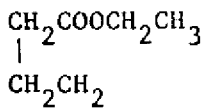
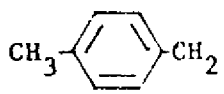
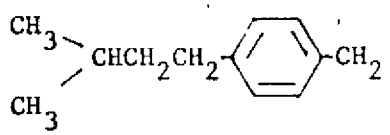
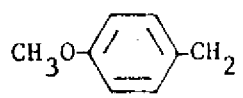
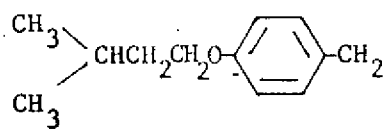
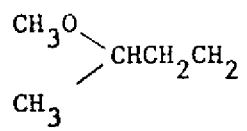
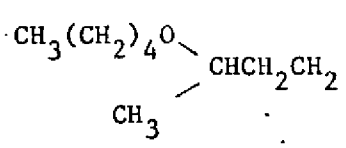
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIIa-13-26		H	H	89
IIIa-13-27		H	H	89
IIIa-13-28		H	H	72
IIIa-13-29		H	H	89
IIIa-13-30		H	H	94
IIIa-13-31		H	H	100
IIIa-13-32		H	H	89
IIIa-13-33		H	H	100
IIIa-13-34		H	H	89
IIIa-13-35		H	H	89
IIIa-13-36		H	H	94

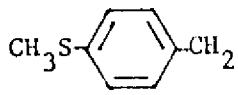
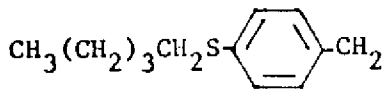
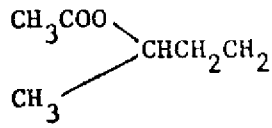
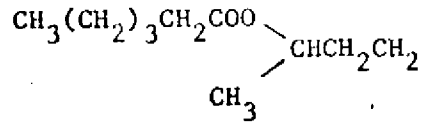
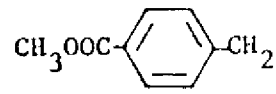
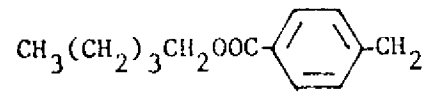
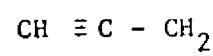
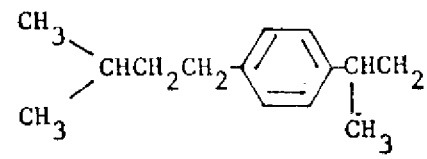
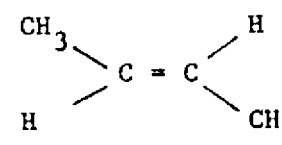
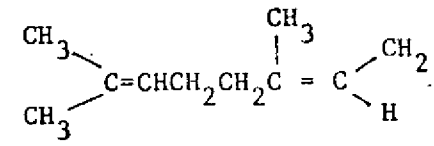
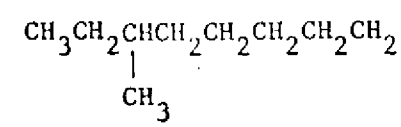
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIIa-13-37		H	H	72
IIIa-13-38		H	H	72
IIIa-13-39		H	H	72
IIIa-13-40		H	H	72
IIIa-13-41		H	H	100
IIIa-14- 1	CH_3CH_2	CH_3CO	H	56
IIIa-14- 2	"	$(CH_3)_2CHCO$	H	56
IIIa-14- 3	"	$CH_3(CH_2)_{16}CO$	H	44
IIIa-14- 4	"		H	44
IIIa-14- 5	"		H	56
IIIa-14- 6	"		H	56
IIIa-14- 7	"		H	44
IIIa-14- 8	"		H	44
IIIa-14- 9	"	CH_3CH_2CO	H	56

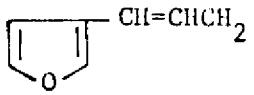
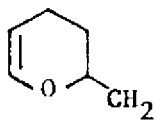
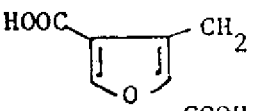
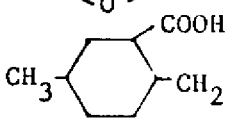
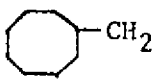
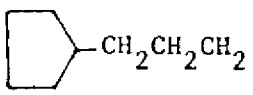
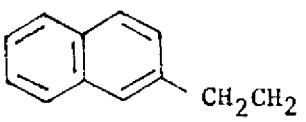
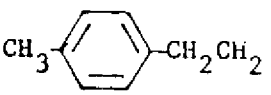
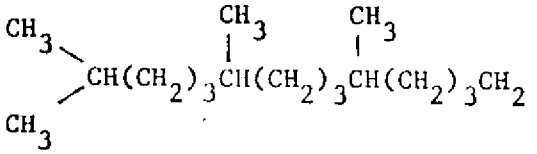
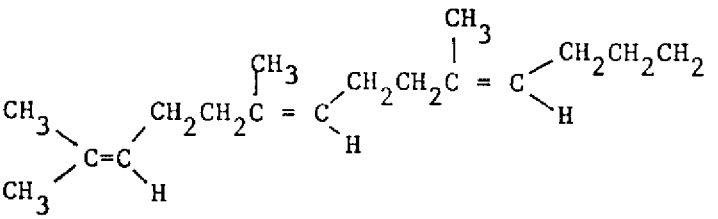
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIIa-15-1	CH_3	$CH_3CH_2CH_2CH_2$	H	56
IIIa-15-2	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	"	H	56
IIIa-15-3	$CH_3(CH_2)_{17}$	"	H	44
IIIa-15-4	$HC(CH_2)_7CH_3$ ‖ $HC(CH_2)_7CH_2$	"	H	44
IIIa-15-5		"	H	56
IIIa-15-6		"	H	56
IIIa-15-7		"	H	44
IIIa-15-8	CH_3CH_2	$CH_3CH_2CH_2$	H	56

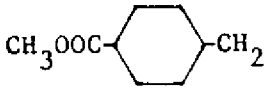
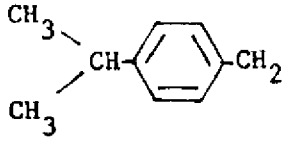
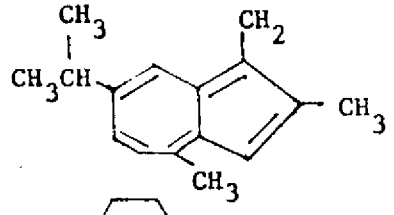
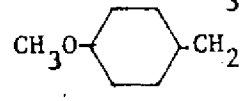
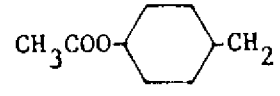
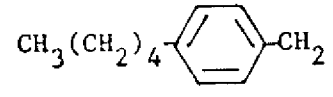
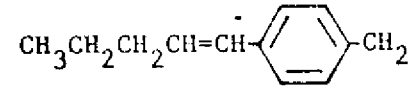
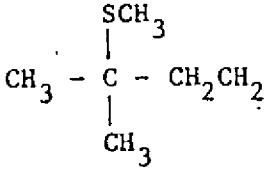
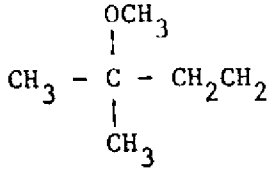
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIIa-18- 1	H	H	CH_3CH_2	100
IIIa-18- 2	H	H	$CH_3CH_2CH_2$	100
IIIa-18- 3	H	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	100
IIIa-18- 4	H	H	$(CH_3)_2CHCH_2$	94
IIIa-18- 5	H	H	$(CH_3)_2CHCH_2CH_2$	100
IIIa-18- 6	H	H	$CH_3(CH_2)_3CH_2$	94
IIIa-18- 7	H	H	$CH_3(CH_2)_4CH_2$	100
IIIa-18- 8	H	H	$CH_3(CH_2)_5CH_2$	94
IIIa-18- 9	H	H	$CH_3(CH_2)_6CH_2$	94
IIIa-18-10	H	H	$CH_3(CH_2)_{10}CH_2$	94
IIIa-18-11	H	H	$CH_3(CH_2)_{16}CH_2$	83
IIIa-18-12	H	H	$CC\ell_3CH_2$	94
IIIa-18-13	H	H	$HC(CH_2)_7CH_3$ ‖ $HC(CH_2)_7CH_2$	83
IIIa-18-14	H	H		89
IIIa-18-15	H	H		83
IIIa-18-16	H	H		89

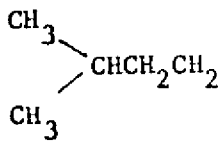
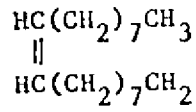
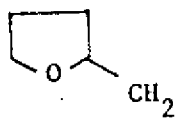
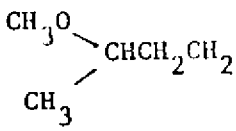
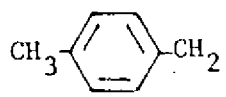
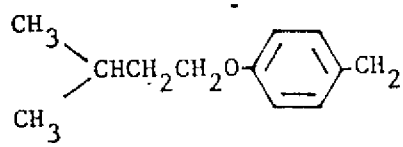
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 25mg/kg i.p. (%)
IIIa-18-17	H	H		83
IIIa-18-18	H	H		89
IIIa-18-19	H	H		94
IIIa-18-20	H	H		89
IIIa-18-21	H	H		83
IIIa-18-22	H	H		89
IIIa-18-23	H	H		89
IIIa-18-24	H	H		94
IIIa-18-25	H	H		89
IIIa-18-26	H	H	$BrCH_2CH_2CH_2CH_2$	94
IIIa-18-27	H	H	$CH_3CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2$	94

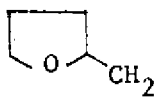
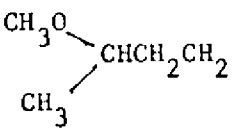
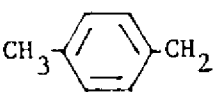
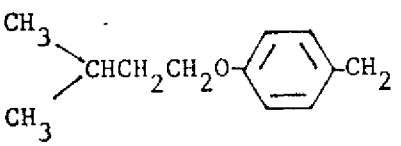
composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 25 mg/kg i.p. (%)
IIIa-18-28	H	H		89
IIIa-18-29	H	H		94
IIIa-18-30	H	H		89
IIIa-18-31	H	H		100
IIIa-18-32	H	H		89
IIIa-18-33	H	H		89
IIIa-18-34	H	H		89
IIIa-18-35	H	H		89
IIIa-18-36	H	H		94
IIIa-18-37	H	H		94
IIIa-18-38	H	H	$CH_3SCH_2CH_2$	94
IIIa-18-39	H	H	$CH_3(CH_2)_3CH_2SCH_2CH_2$	94

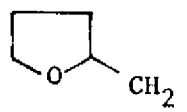
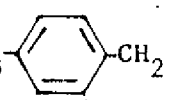
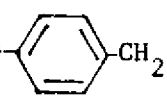
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 25 mg/kg i.p. (%)
IIIa-18-40	H	H		94
IIIa-18-41	H	H		89
IIIa-18-42	H	H		94
IIIa-18-43	H	H		94
IIIa-18-44	H	H		89
IIIa-18-45	H	H		89
IIIa-18-46	H	H		100
IIIa-18-47	H	H		89
IIIa-18-48	H	H		94
IIIa-18-49	H	H		89
IIIa-18-50	H	H		94

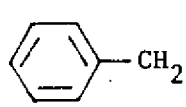
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 25 mg/kg i.p. (%)
IIIa-18-51	H	H		89
IIIa-18-52	H	H	$HOCH_2(CH_2)_3CH_2$	94
IIIa-18-53	H	H		89
IIIa-18-54	H	H		89
IIIa-18-55	H	H		83
IIIa-18-56	H	H		89
IIIa-18-57	H	H		94
IIIa-18-58	H	H		83
IIIa-18-59	H	H		89
IIIa-18-60	H	H		89
IIIa-18-61	H	H		89

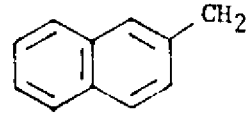
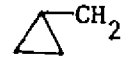
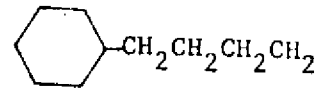
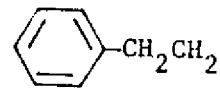
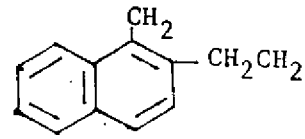
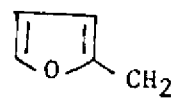
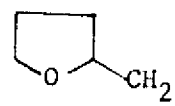
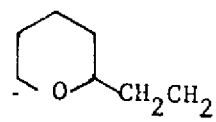
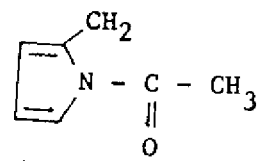
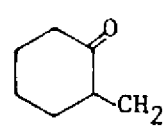
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 25 mg/kg i.p. (%)
IIIa-18-62	H	H		89
IIIa-18-63	H	H		83
IIIa-18-64	H	H		83
IIIa-18-65	H	H		89
IIIa-18-66	H	H		89
IIIa-18-67	H	H		89
IIIa-18-68	H	H		83
IIIa-18-69	H	H	$Br(CH_3)C = C(CH_3)CH_2$	89
IIIa-18-70	H	H	$(CH_3)_2C = CHCH_2$	94
IIIa-18-71	H	H		89
IIIa-18-72	H	H		89

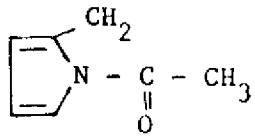
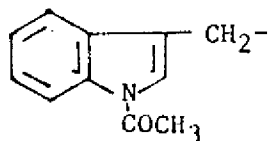
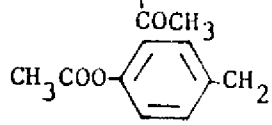
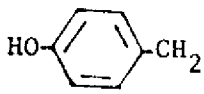
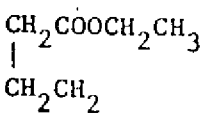
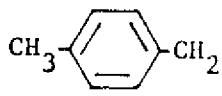
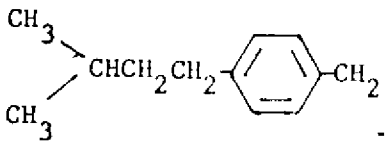
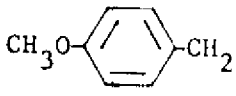
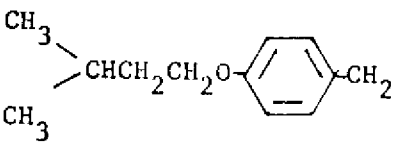
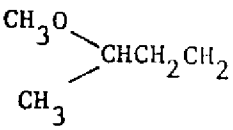
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50 mg/kg i.p. (%)
IIIa-19- 1	H	CH_3CO	CH_3CH_2	66
IIIa-19- 2	H	CH_3CO		66
IIIa-19- 3	H	CH_3CO	$CH_3(CH_2)_{16}CH_2$	56
IIIa-19- 4	H	CH_3CO		56
IIIa-19- 5	H	CH_3CO		66
IIIa-19- 6	H	CH_3CO		66
IIIa-19- 7	H	CH_3CO		66
IIIa-19- 8	H	CH_3CO		56
IIIa-19- 9	H	CH_3CH_2CO	CH_3CH_2	66
IIIa-19-10	H	$CH_3CH_2CH_2CO$	$CH_3CH_2CH_2CH_2$	66

Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIIa-20- 1	CH_3CO	CH_3CO	CH_3CH_2	56
IIIa-20- 2	$(CH_3)_2CHCO$	CH_3CH_2CO	CH_3CH_2	56
IIIa-20- 3	CH_3CO	CH_3CO	$(CH_3)_2CHCH_2CH_2$	56
IIIa-20- 4	CH_3CO	CH_3CO	$CH_3(CH_2)_{16}CH_2$	44
IIIa-20- 5	CH_3CO	CH_3CO	$HC(CH_2)_7CH_3$ ‖ $HC(CH_2)_7CH_2$	44
IIIa-20- 6	CH_3CO	CH_3CO		44
IIIa-20- 7	CH_3CO	CH_3CO		56
IIIa-20- 8	CH_3CO	CH_3CO		44
IIIa-20- 9	CH_3CO	CH_3CO		44
IIIa-20-10	CH_3CO	CH_3CO	CCl_3CH_2	56

Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIIa-21-1	CH_3CO	H	CH_3CH_2	78
IIIa-21-2	"	"	$(CH_3)_2CHCH_2$	72
IIIa-21-3	"	"	$CH_3(CH_2)_{16}CH_2$	66
IIIa-21-4	"	"	$HC(CH_2)_7CH_3$ ‖ $HC(CH_2)_7CH_2$	66
IIIa-21-5	"	"		72
IIIa-21-6	"	"	CH_3O $CHCH_2CH_2$ CH_3	78
IIIa-21-7	"	"	CH_3  CH_2	66
IIIa-21-8	"	"	CH_3 $CHCH_2CH_2O$  CH_2 CH_3	66
IIIa-21-9	CH_3CH_2CO	"	CH_3CH_2	66

Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIIa-22- 1	CH_3CH_2	H	CH_3CH_2	94
IIIa-22- 2	CH_3CH_2	"	$(CH_3)_2CHCH_2CH_2$	94
IIIa-22- 3	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	"	CH_3CH_2	94
IIIa-22- 4	$(CH_3)_2CHCH_2$	"	$(CH_3)_2CHCH_2$	94
IIIa-22- 5	CH_3	"	CH_3CH_2	94
IIIa-22- 6	$CH_3(CH_2)_3CH_2$	"	$CH_3(CH_2)_{16}CH_2$	72
IIIa-22- 7	CH_3	"	CCl_3CH_2	78
IIIa-22- 8	$HC(CH_2)_7CH_3$ ‖ $HC(CH_2)_7CH_2$	"	CH_3CH_2	78
IIIa-22- 9	$CH_3(CH_2)_{10}CH_2$	"	CH_3CH_2	83
IIIa-22-10	$(CH_3)_2CHCH_2$	"	CH_3CH_2	83
IIIa-22-11	$CH_3(CH_2)_6CH_2$	"	CH_3CH_2	83
IIIa-22-12	$CH_3(CH_2)_6CH_2$	"	$CH_3(CH_2)_5CH_2$	72
IIIa-22-13	CH_3CH_2	"	CCl_3CH_2	78
IIIa-22-14	CH_3CH_2		$HC(CH_2)_7CH_3$ ‖ $HC(CH_2)_7CH_2$	78
IIIa-22-15	CH_3CH_2	"		89

Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIIa-22-16	CH_3CH_2	H		83
IIIa-22-17	"	"		89
IIIa-22-18	"	"		94
IIIa-22-19	"	"		89
IIIa-22-20	"	"		89
IIIa-22-21	"	"		83
IIIa-22-22	"	"		83
IIIa-22-23	"	"		89
IIIa-22-24	"	"		89
IIIa-22-25	"	"	$BrCH_2CH_2CH_2CH_2$	89
IIIa-22-26	"	"	$CH_3CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2$	94
IIIa-22-27	"	"		83

Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIIa-22-28	CH_3CH_2	H		83
IIIa-22-29	"	"		83
IIIa-22-30	"	"		72
IIIa-22-31	"	"		78
IIIa-22-32	"	"		83
IIIa-22-33	"	"		78
IIIa-22-34	"	"		78
IIIa-22-35	"	"		78
IIIa-22-36	"	"		78
IIIa-22-37	"	"		89

(20) Un composto di (IIIa-27) in cui R_1, R_3 ed R_5 della formula (IIIa) sono H, H ed R', rispettivamente, viene sintetizzato come segue: AI-77-B viene sciolto in un solvente polare non protonico quale dimetilformammide o dimetil-acetammide, 2,5 fino a 30 volte le moli di RW (in cui W è un alogeno, preferibilmente iodio) vengono aggiunte alla soluzione ed il miscuglio viene riscaldato a 0 fino a 70°C.

(21) Altri composti in cui R_5 della formula (IIIa) è R possono venire sintetizzati nella maniera descritta per il metodo (20): i composti (IIIa-28) fino a (IIIa-35) indicati nella tabella 10 appresso vengono sintetizzati da composti (IIIa-10) fino a (IIIa-17) in cui R_1 ed R_3 sono i medesimi che nei composti finali ed R_5 è H.

TABELLA 10

Composto	R_1	R_3	R_5	Materiale di partenza
IIIa - 28	H	RCO	R'	IIIa - 10
IIIa - 29	RCO	RCO	R'	IIIa - 11
IIIa - 30	RCO	H	R'	IIIa - 12
IIIa - 31	R' o RCH_2	H	R'	IIIa - 13
IIIa - 32	R' o RCH_2	RCO-	R'	IIIa - 14
IIIa - 33	R' o RCH_2	R' o RCH_2	R'	IIIa - 15
IIIa - 34	H	R' o RCH_2	R'	IIIa - 16
IIIa - 35	RCO-	R' o RCH	R'	IIIa - 17

Istanza rettifica
del 16/12/80

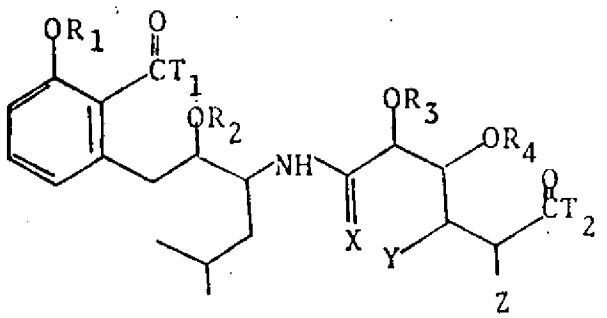
49203 A/80 SIB 81902
A02-23899C

DESCRIZIONE dell'invenzione industriale dal titolo: "Composti AI-77, loro sali farmaceuticamente accettabili e procedimento per produrli".
della ditta ASAHI KASEI KOGYO KABUSHIKI KAISHA
con sede ad OSAKA (Giappone)

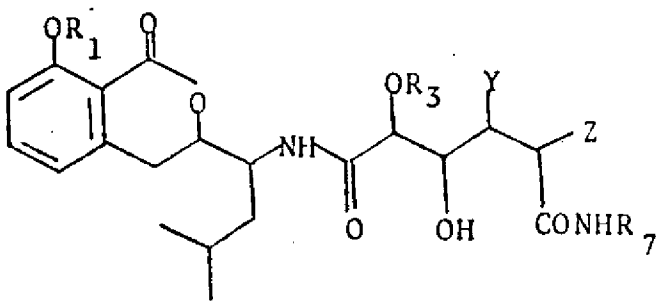
o-o-o-o-o-o-o-o

RIASSUNTO

Vengono descritti composti AI-77, loro sali farmaceuticamente accettabili ed un procedimento per la loro preparazione, i detti composti avendo le formule



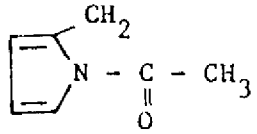
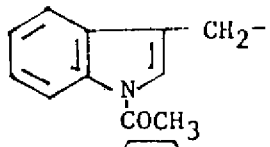
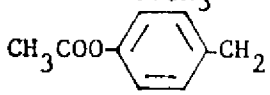
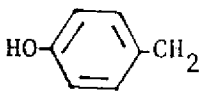
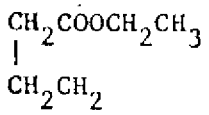
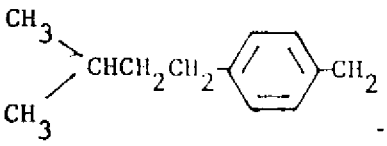
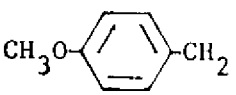
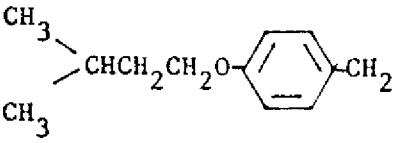
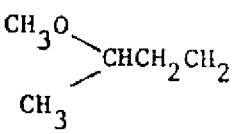
(I)

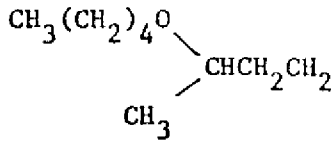
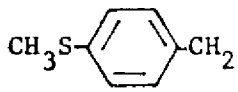
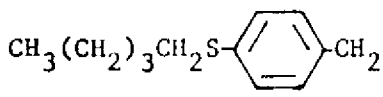
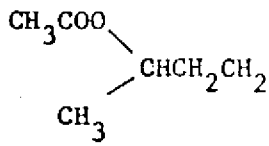
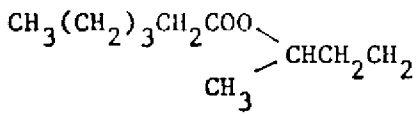
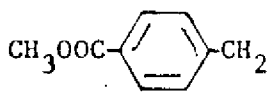
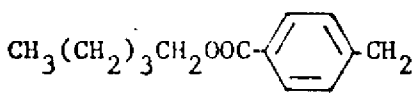
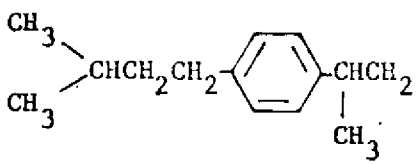
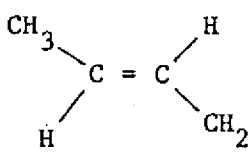


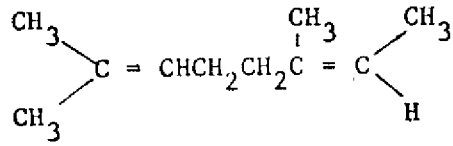
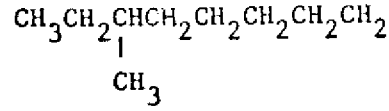
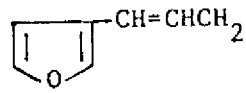
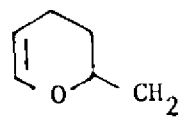
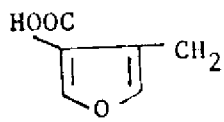
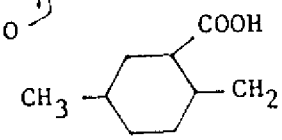
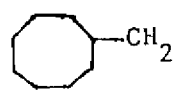
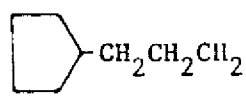
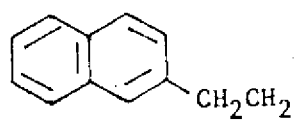
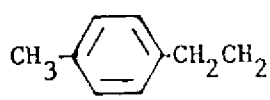
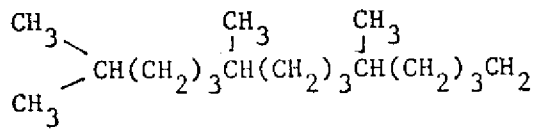
(II)

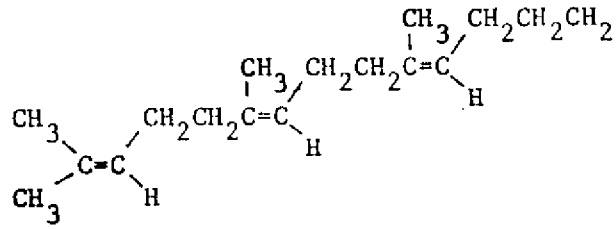
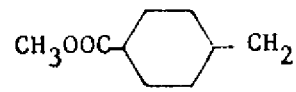
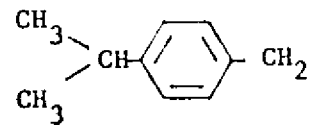
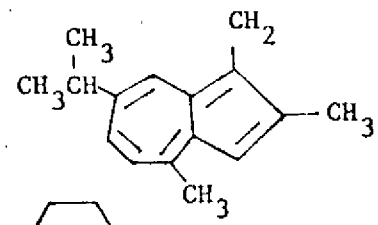
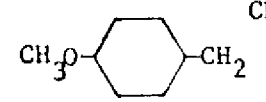
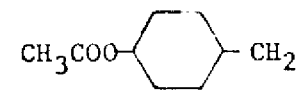
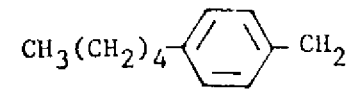
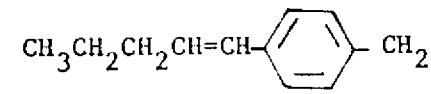
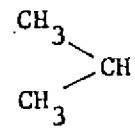
in cui: X è NR_6 oppure O; Y è NHR_5 oppure si unisce con Z per fornire un legame per legare C e C; Z è H oppure si unisce con Y per fornire un legame per legare C e C; R_1, R_3 ed R_5 sono ciascuno H, R', $-CH_2R$ oppure -COR; R_6 è H, oppure R; R_7 è H, R oppure CH_2R; R è un gruppo idrocarburico formato da un gruppo alifatico saturo od insaturo a catena

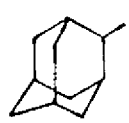
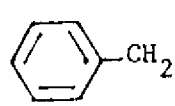
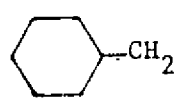
diritta o ramificata di C_1 fino a C_{17}, un gruppo aromatico di C_6 fino a C_{10}, un gruppo del tipo a gabbia di C_7 fino a C_{10}, un gruppo alifatico monociclico di C_3 fino a C_8, un gruppo aromatico-alifatico di C_7 fino a C_{15}, un idrocarburo eterociclico di C_1 fino a C_9, in cui gli idrocarburi di cui sopra possono venire sostituiti con uno o più gruppi scelti fra alogeno, osso, carbossile, ossidrile, un gruppo alifatico saturo od insaturo a catena diritta o ramificata di C_1 fino a C_5, un gruppo aromatico di C_6 fino a C_{10}, un gruppo alifatico monociclico di C_3 fino a C_8, un gruppo aromatico-alifatico di C_7 fino a C_{11}, alcossi di C_1 fino a C_5, tioalcossi di C_1 fino a C_5, carbalcossi di C_1 fino a C_6, acile di C_1 fino a C_5, acilossi di C_2 fino a C_6 ed un gruppo eterociclico di C_1 fino a C_9; R' è uguale ad R esclusi quei gruppi in cui carbonio insaturo o carbonio terziario è legato direttamente ad O oppure N; R_2 è H oppure si unisce con T_1 per fornire un legame per legare C ed O in un anello lattonico; T_1 è OH oppure si unisce con R_2 per fornire un legame per legare C ed O in un anello di lattone; R_4 è H oppure si unisce con T_2 per fornire un legame per legare C ed O in un anello di lattone; e T_2 è OH oppure si unisce con R_4 per fornire un legame per legare C e O

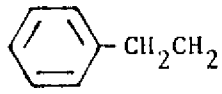
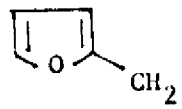
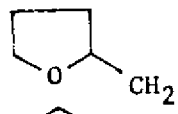
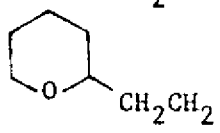
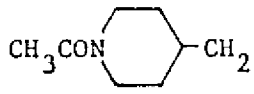
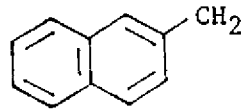
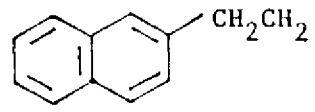
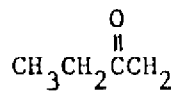
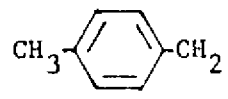
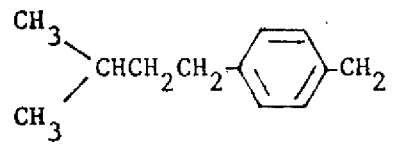
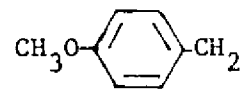
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIIa-22-28	CH_3CH_2	H		83
IIIa-22-29	"	"		83
IIIa-22-30	"	"		72
IIIa-22-31	"	"		78
IIIa-22-32	"	"		83
IIIa-22-33	"	"		78
IIIa-22-34	"	"		78
IIIa-22-35	"	"		78
IIIa-22-36	"	"		78
IIIa-22-37	"	"		89

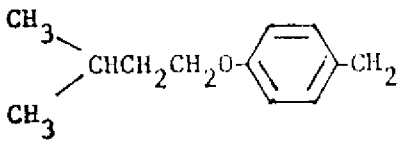
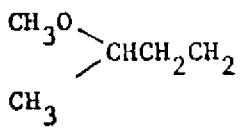
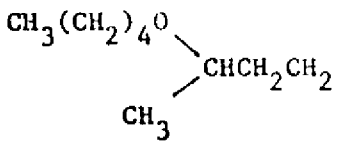
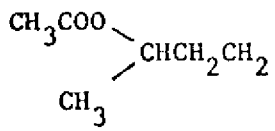
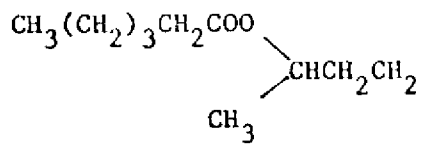
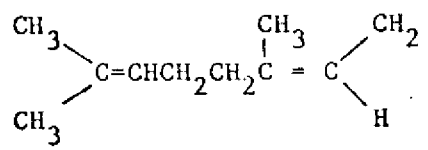
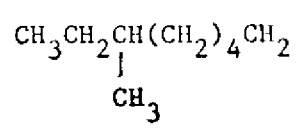
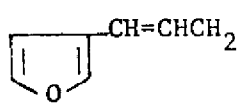
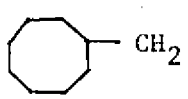
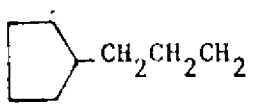
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIIa-22-38	CH_3CH_2	H		83
IIIa-22-39	"	"	$CH_3SCH_2CH_2$	94
IIIa-22-40	"	"	$CH_3(CH_2)_3CH_2SCH_2CH_2$	94
IIIa-22-41	"	"		78
IIIa-22-42	"	"		78
IIIa-22-43				83
IIIa-22-44	"	"		72
IIIa-22-45	"	"		78
IIIa-22-46	"	"		78
IIIa-22-47	"	"	$CH \equiv C - CH_2$	94
IIIa-22-48	"	"		83
IIIa-22-49	"	"		89

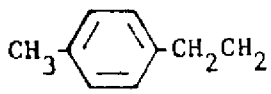
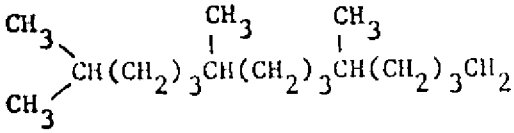
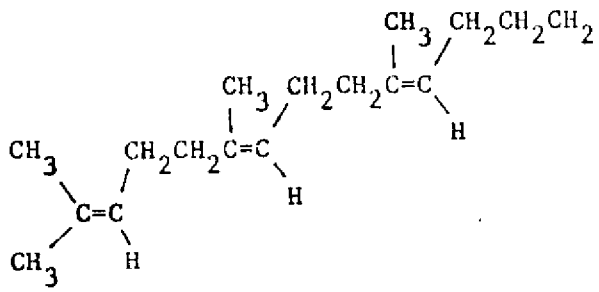
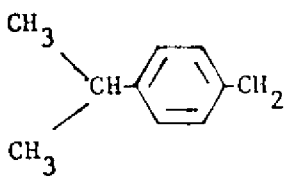
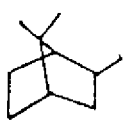
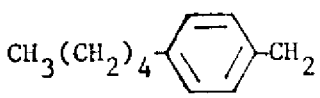
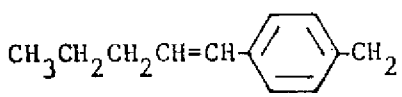
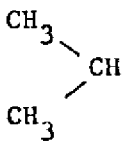
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIIa-22-50	CH_3CH_2	H		78
IIIa-22-51	"	"		78
IIIa-22-52	"	"		83
IIIa-22-53	"	"	$HOCH_2(CH_2)_3CH_2$	78
IIIa-22-54	"	"		78
IIIa-22-55	"	"		78
IIIa-22-56	"	"		78
IIIa-22-57	"	"		78
IIIa-22-58	"	"		89
IIIa-22-59	"	"		83
IIIa-22-60	"	"		83
IIIa-22-61	"	"		83

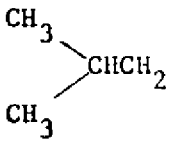
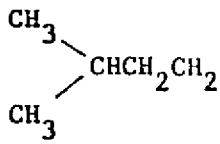
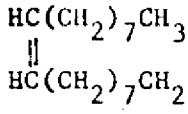
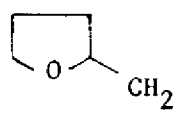
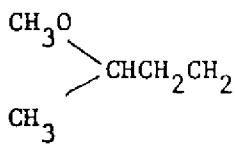
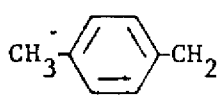
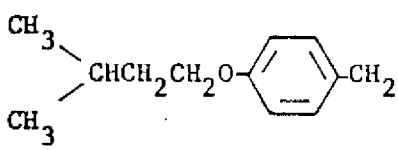
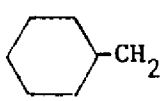
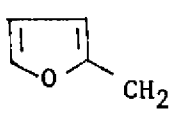
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIIa-22-62	CH_3CH_2	H		83
IIIa-22-63	"	"		83
IIIa-22-64	"	"		78
IIIa-22-65	"	"		72
IIIa-22-66	"	"		78
IIIa-22-67	"	"		78
IIIa-22-68	"	"		78
IIIa-22-69	"	"		72
IIIa-22-70	"	"		83
IIIa-22-71	"	"	$Br(CH_3)C=C(CH_3)CH_2$	89

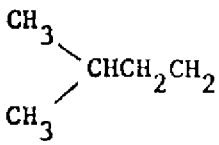
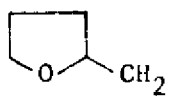
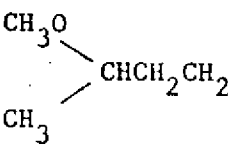
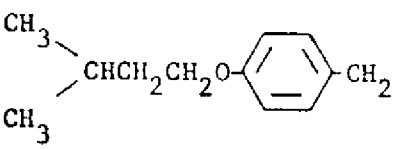
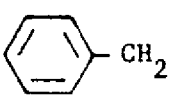
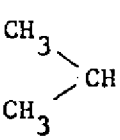
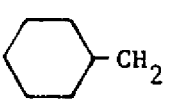
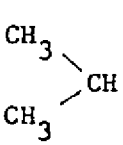
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIIa-22-72	CH_3CH_2	H	$(CH_3)_2C{=}CHCH_2$	94
IIIa-22-73	"	"	$CH_3-\overset{\overset{OCH_3}{\vert}}{\underset{\underset{CH_3}{\vert}}{C}}-CH_2CH_2$	83
IIIa-22-74	CH_3	"	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	100
IIIa-22-75	CH_3CH_2	"	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	100
IIIa-22-76	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	"	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	94
IIIa-22-77	$(CH_3)_2CHCH_2CH_2$	"	"	94
IIIa-22-78	$CH_3(CH_2)_{16}CH_2$	"	"	72
IIIa-22-79	$C\ell CH_2CH_2$	"	"	94
IIIa-22-80	$\begin{matrix}HC(CH_2)_7CH_3\\ \Vert\\ HC(CH_2)_7CH_2\end{matrix}$	"	"	72
IIIa-22-81		"	"	78
IIIa-22-82		"	"	72
IIIa-22-83		"	"	83
IIIa-22-84		"	"	83

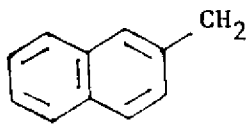
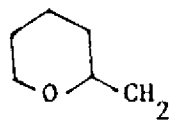
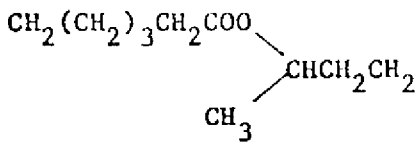
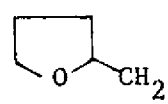
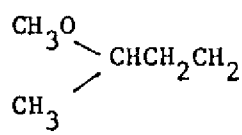
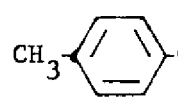
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIIa-22-85		H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	89
IIIa-22-86		"	"	83
IIIa-22-87		"	"	83
IIIa-22-88		"	"	89
IIIa-22-89		"	"	83
IIIa-22-90		"	"	78
IIIa-22-91		"	"	83
IIIa-22-92	$BrCH_2CH_2CH_2$	"	"	94
IIIa-22-93		"	"	94
IIIa-22-94		"	"	83
IIIa-22-95		"	"	78
IIIa-22-96		"	"	78

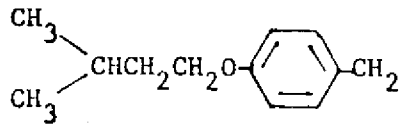
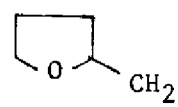
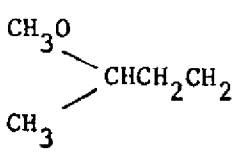
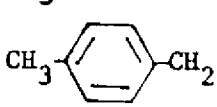
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIIa-22- 97		H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	72
IIIa-22- 98		"	"	89
IIIa-22- 99		"	"	83
IIIa-22-100		"	"	89
IIIa-22-101		"	"	83
IIIa-22-102				
IIIa-22-103		"	"	78
IIIa-22-104		"	"	89
IIIa-22-105		"	"	89
IIIa-22-106		"	"	94

composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIIa-22-107		H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	83
IIIa-22-108		"	"	72
IIIa-22-109		"	"	72
IIIa-22-110		"	"	78
IIIa-22-111		"	"	78
IIIa-22-112		"	"	78
IIIa-22-113		"	"	78
IIIa-22-114		"	"	94

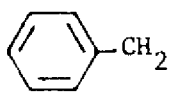
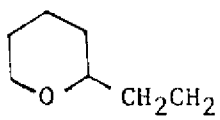
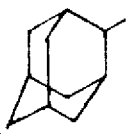
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIIa-23- 1		CH_3CO	CH_3CH_2	44
IIIa-23- 2	CH_3CH_2	"		44
IIIa-23- 3	CH_3CH_2	"	$CH_3(CH_2)_{16}CH_2$	44
IIIa-23- 4	CH_3CH_2	"		44
IIIa-23- 5	$CH_3(CH_2)_{16}CH_2$	"		56
IIIa-23- 6	CH_3CH_2	"		56
IIIa-23- 7	CH_3CH_2	"		56
IIIa-23- 8	CH_3CH_2			44
IIIa-23- 9		CH_3CH_2CO	CH_3CH_2	56
IIIa-23-10		$CH_3CH_2CH_2CO$	$CH_3CH_2CH_2CH_2$	56
IIIa-23-11	CH_3	CH_3CH_2CO	CH_3CH_2	56

Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIIa-24- 1	CH_3CH_2	CH_3	CH_3CH_2	56
IIIa-24- 2	CH_3CH_2	CH_3CH_2	CH_3CH_2	56
IIIa-24- 3	CH_3CH_2	CH_3CH_2		56
IIIa-24- 4	$CH_3(CH_2)_5CH_2$	CH_3CH_2	$CH_3(CH_2)_{16}CH_2$	44
IIIa-24- 5	CH_3CH_2	CH_3CH_2		44
IIIa-24- 6	CH_3CH_2	CH_3		56
IIIa-24- 7	CH_3CH_2	CH_3		56
IIIa-24- 8	CH_3CH_2	$CH_3CH_2CH_2CH_2$		56
IIIa-24- 9	CH_3CH_2	CH		56
IIIa-24-10	CH_3	$CH_3CH_2CH_2CH_2$	$CH_3CH_2CH_2CH_2$	56
IIIa-24-11			$CH_3CH_2CH_2CH_2$	44
IIIa-24-12			$CH_3CH_2CH_2CH_2$	44

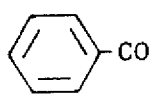
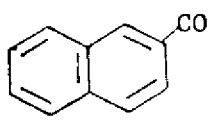
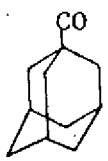
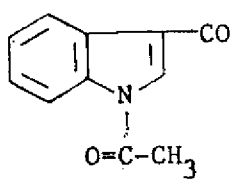
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIIa-24-13		CH_3	$CH_3CH_2CH_2CH_2$	44
IIIa-24-14		CH_3	"	44
		CH_3	"	44
IIIa-24-16	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	CH_3	CH_3CH_2	56
IIIa-25- 1	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	"	66
IIIa-25- 2	"	"	$(CH_3)_2CHCH_2$	66
IIIa-25- 3	"	"	$CH_3(CH_2)_{16}CH_2$	56
IIIa-25- 4	"	"	$HC(CH_2)_7CH_3$ ‖ $HC(CH_2)_7CH_2$	56
IIIa-25- 5	"	"		66
IIIa-25- 6	"	"		66
IIIa-25- 7	"	"		66

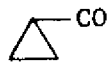
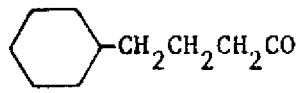
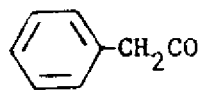
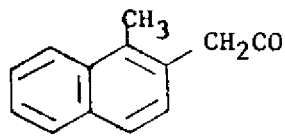
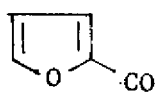
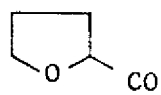
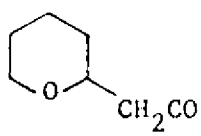
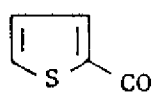
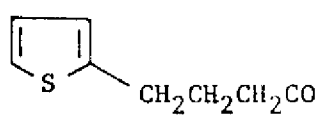
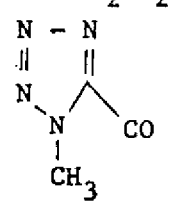
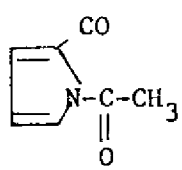
Composto n°	R_1	R_3	Rs	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIIa-25- 8	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$		66
IIIa-25- 9	"	CH_3	CH_3CH_2	66
IIIa-25-10	"	"	CCl_3CH_2	66
IIIa-26- 1	CH_3CO	$CH_3CH_2CH_2CH_2$	CH_3CH_2	56
IIIa-26- 2	"	"	$(CH_3)_2CHCH_2$	56
IIIa-26- 3	"	"	$CH_3(CH_2)_{16}CH_2$	44
IIIa-26- 4	"	"		56
IIIa-26- 5	$CH_3(CH_2)_{16}CO$	"	CH_3CH_2	56
IIIa-26- 6	"	"	$HC(CH_2)_7CH_3$ $\|\|$ $HC(CH_2)_7CH_2$	44
IIIa-26- 7	"	"		56
IIIa-26- 8	"	"		44
IIIa-26- 9	$(CH_3)_2CHCO$	CH_3	CH_3CH_2	56

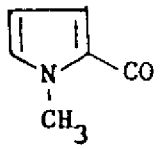
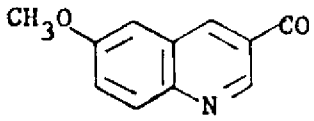
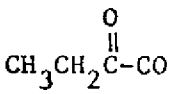
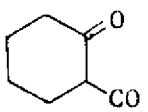
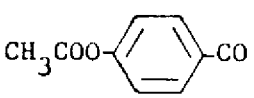
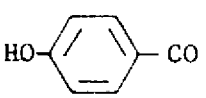
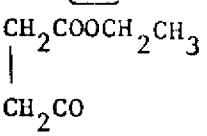
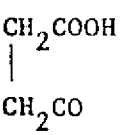
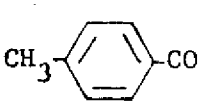
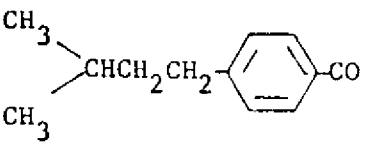
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIIa-27-1	H	H	CH_3	100
IIIa-27-2	H	H	$CH_3CH(CH_3)$	94
IIIa-28-1	H	CH_3CO	CH_3	66
IIIa-28-2	H	$(CH_3)_2CHCH_2CO$	"	66
IIIa-28-3	H	CCl_3CO	"	66
IIIa-28-4	H	CH_3CO	$(CH_3)_2CH$	56
IIIa-28-5	H	$CH_3(CH_2)_{16}CO$	$(CH_3)_2CH$	56
IIIa-29-1	CH_3CO	CH_3CO	CH_3	56
IIIa-29-2	CH_3CO	CH_3CO	$CH_3CH(CH_3)$	56
IIIa-30-1	CH_3CO	H	CH_3	78
IIIa-30-2	$(CH_3)_2CHCO$	H	$CH_3CH(CH_3)$	78
IIIa-31-1	CH_3	H	CH_3	94
IIIa-31-2	CH_3CH_2	H	"	94
IIIa-31-3	$CH_3(CH_2)_{16}CH_2$	H	"	78
IIIa-31-4	$(CH_3)_2CHCH_2CH_2$	H	"	89

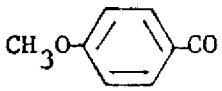
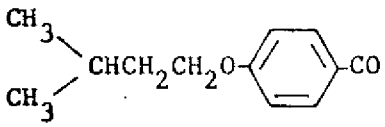
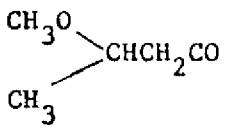
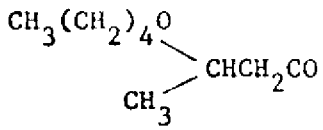
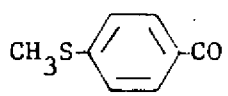
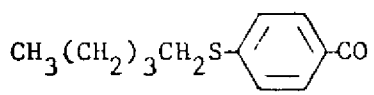
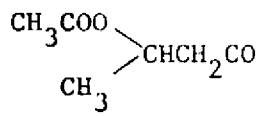
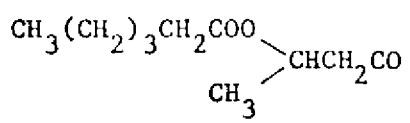
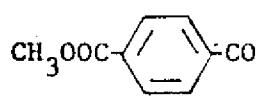
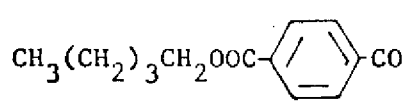
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIIa-31- 5	$HC(CH_2)_7CH_3$ ‖ $HC(CH_2)_7CH_2$	H	CH_3	75
IIIa-31- 6	CH_3	"	$CH(CH_3)_2$	78
IIIa-31- 7	CH_3CH_2	"	"	83
IIIa-31- 8	$CH_3(CH_2)_{16}CH_2$	"	"	72
IIIa-31- 9	$(CH_3)_2CHCH_2CH_2$	"	"	83
IIIa-31-10	$HC(CH_2)_7CH_3$ ‖ $HC(CH_2)_7CH_2$	"	"	72
IIIA-31-11		"	CH_3	83
IIIa-31-12		"	"	89
IIIa-31-13		"	"	89
IIIa-31-14	$CH(CH_3)_2$	"	"	94

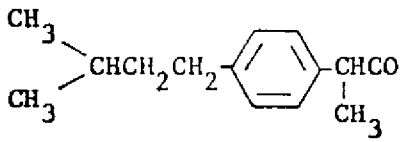
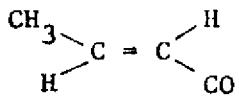
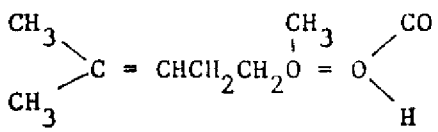
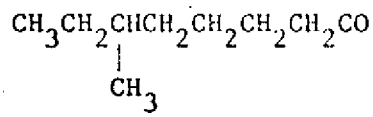
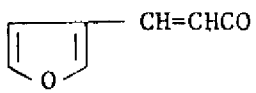
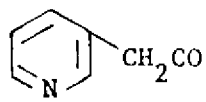
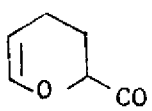
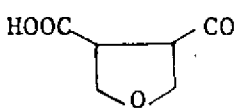
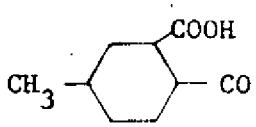
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIIa-32- 1	CH_3CH_2	CH_3CO	CH_3	56
IIIa-32- 2	"	$(CH_3)_2CHCO$	CH_3	44
IIIa-32- 3	"	CH_3CO	$(CH_3)_2CH$	44
IIIa-33- 1	CH_3	$CH_3CH_2CH_2CH_2$	CH_3	56
IIIa-33- 2	"	"	$(CH_3)_2CH$	56
IIIa-33- 3	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	"	CH_3	56
IIIa-34- 1	H	CH_3	CH_3	66
IIIa-34- 2	"	$CH_3(CH_2)_{17}$	$(CH_3)_2CH$	56
IIIa-34- 3	"	CH_3	"	66
IIIa-35- 1	CH_3CO	CH_3	CH_3	56
IIIa-35-2	"	CH_3	$(CH_3)_2CH$	44

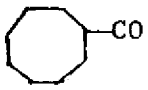
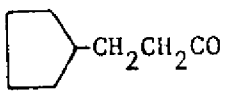
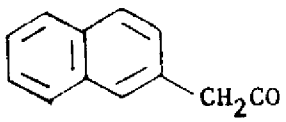
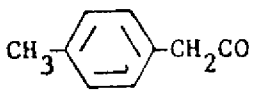
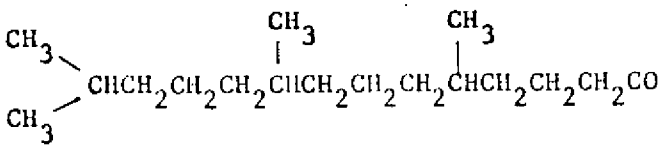
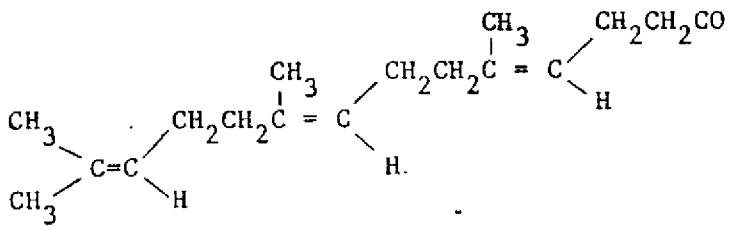
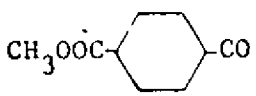
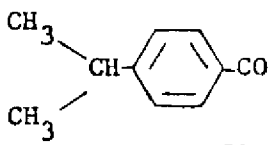
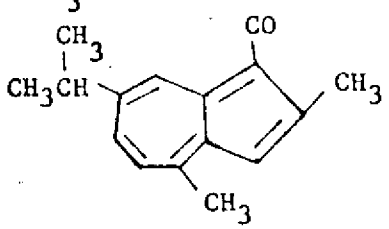
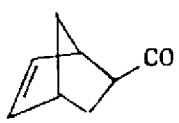
Composto n°	R_1	R_3	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IVa-1- 1	H	CH_3CO	44
IVa-1- 2	"	CH_3CH_2CO	44
IVa-1- 3	"	$CH_3(CH_2)_2CO$	44
IVa-1- 4	"	$(CH_3)_2CHCO$	44
IVa-1- 5	"	$(CH_3)_2CHCH_2CO$	44
IVa-1- 6	"	$CH_3(CH_2)_3CO$	44
IVa-1- 7	"	$CH_3(CH_2)_4CO$	44
IVa-1- 8	"	$CH_3(CH_2)_5CO$	33
IVa-1- 9	"	$CH_3(CH_2)_6CO$	33
IVa-1-10	"	$CH_3(CH_2)_{10}CO$	33
IVa-1-11	"	$CH_3(CH_2)_{16}CO$	33
IVa-1-12	"	CCl_3CO	44
IVa-1-13	"	$HC(CH_2)_7CH_3$ ‖ $HC(CH_2)_7CO$	33
IVa-1-14	"		33
IVa-1-15	"		33
IVa-1-16	"		33
IVa-1-17	"		33

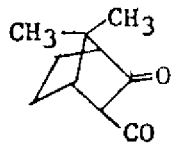
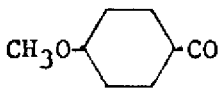
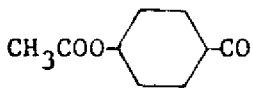
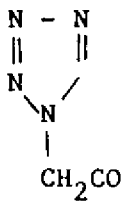
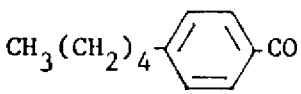
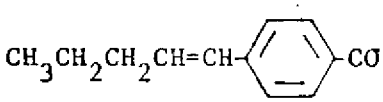
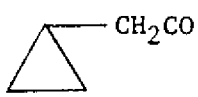
Composto n°	R_1	R_3	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IVa-1-18	H		33
IVa-1-19	"		44
IVa-1-20	"		44
IVa-1-21	"		44
IVa-1-22	"		33
IVa-1-23	"		33
IVa-1-24	"		44
IVa-1-25	"		33
IVa-1-26	"		33
IVa-1-27	"		33
IVa-1-28	"		33

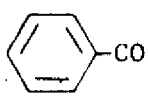
Composto n°	R_1	R_3	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IVa-1-29	H		33
IVa-1-30	"		33
IVa-1-31	"	$BrCH_2CH_2CH_2CO$	44
IVa-1-32	"		44
IVa-1-33	"		33
IVa-1-34	"		33
IVa-1-35	"		33
IVa-1-36	"		44
IVa-1-37	"		44
IVa-1-38	"		33
IVa-1-39	"		33

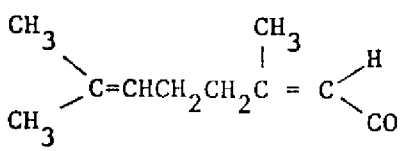
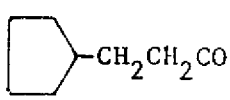
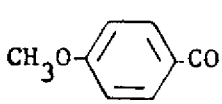
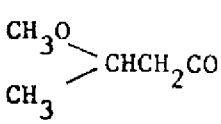
Composto n°	R_1	R_3	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IVa-1-40	H		33
IVa-1-41	"		33
IVa-1-42	"		44
IVa-1-43	"		44
IVa-1-44	"	CH_3SCH_2CO	44
IVa-1-45	"	$CH_3(CH_2)_3CH_2SCH_2CO$	44
IVa-1-46	"		33
IVa-1-47	"		33
IVa-1-48	"		44
IVa-1-49	"		33
IVa-1-50	"		33
IVa-1-51	"		33

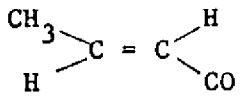
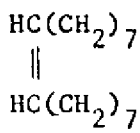
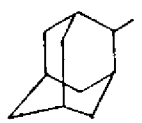
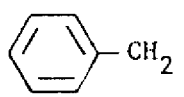
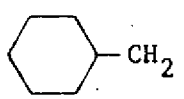
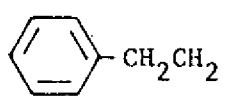
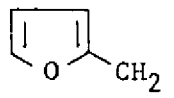
Composto n.°	R_1	R_3	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IVa-1-52	H	$CH \equiv C - CO$	44
IVa-1-53	"		33
IVa-1-54	"		44
IVa-1-55	"		33
IVa-1-56	"		33
IVa-1-57	"		44
IVa-1-58	"		44
IVa-1-59	"		33
IVa-1-60	"		33
IVa-1-61	"		33

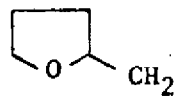
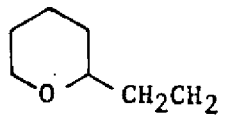
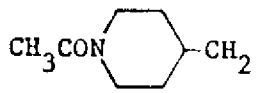
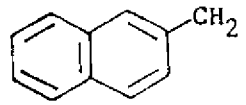
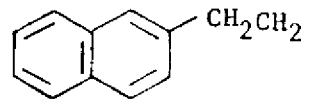
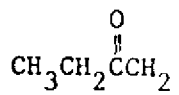
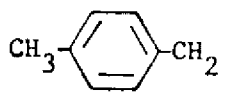
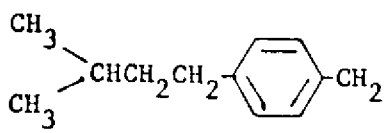
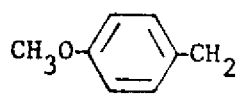
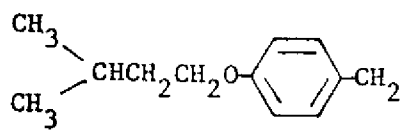
Composto n°	R_1	R_3	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IVa-1-62	H		33
IVa-1-63	"		44
IVa-1-64	"		44
IVa-1-65	"		44
IVa-1-66	"		33
IVa-1-67	"		44
IVa-1-68	"		33
IVa-1-69	"		33
IVa-1-70	"		33
IVa-1-71	"		33

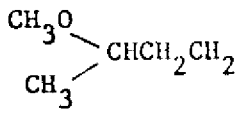
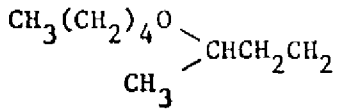
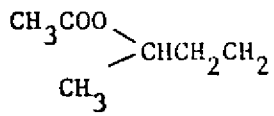
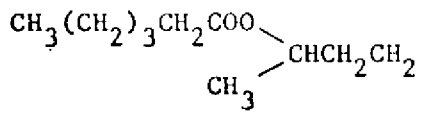
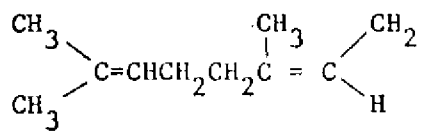
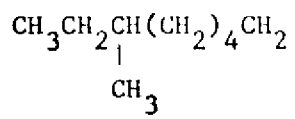
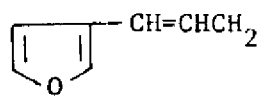
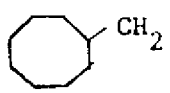
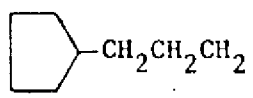
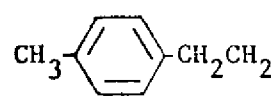
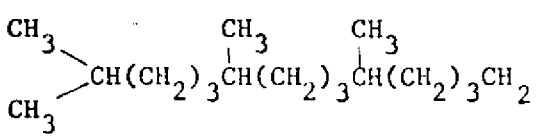
Composto n°	R_1	R_3	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IVa-1-72	H		33
IVa-1-73	"		33
IVa-1-74	"		33
IVa-1-75	"		33
IVa-1-76	"		33
IVa-1-77	"		33
IVa-1-78	"	$HOCH_2(CH_2)_3CO$	33
IVa-1-79	"		33
IVa-1-80	"	$Br(CH_3)C=C(CH_3)CO$	33
IVa-1-81	"	$(CH_3)_2C=CHCO$	33

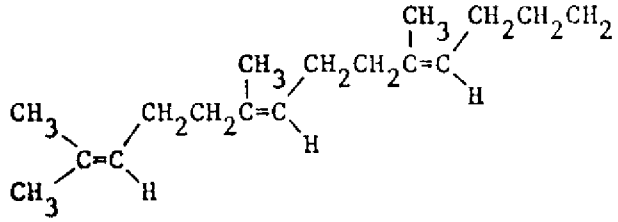
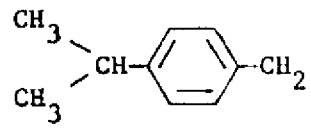
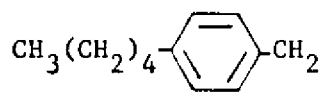
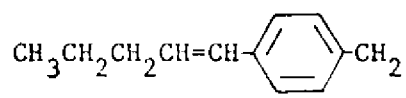
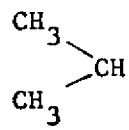
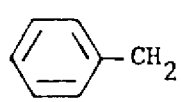
Composto n°	R_1	R_3	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IVa-1-82	H	$CH_3-C(SCH_3)(CH_3)-CH_2CO$	33
IVa-1-83	H	$CH_3-C(OCH_3)(CH_3)-CH_2CO$	33
IVa-2- 1	CH_3CO	CH_3CO	33
IVa-2- 2	CH_3CH_2CO	"	33
IVa-2- 3	$CH_3(CH_2)_{16}CO$		33
IVa-2- 4	CH_3CO	$CH_3(CH_2)_{16}CO$	33

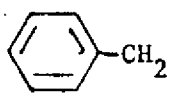
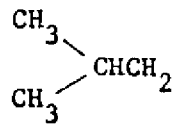
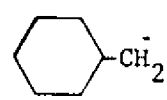
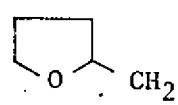
Composto n°	R_1	R_3	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IVa-3- 1	CH_3CO	H	44
IVa-3- 2	CH_3CH_2CO	"	44
IVa-3- 3	$CH_3(CH_2)_2CO$	"	44
IVa-3- 4	$CH_3(CH_2)_3CO$	"	33
IVa-3- 5	$CH_3(CH_2)_4CO$	"	33
IVa-3- 6	$CH_3(CH_2)_5CO$	"	33
IVa-3- 7	$CH_3(CH_2)_6CO$	"	33
IVa-3- 8	$CH_3(CH_2)_{10}CO$	"	33
IVa-3- 9	$CH_3(CH_2)_{16}CO$	"	33
IVa-3-10	$(CH_3)_2CHCO$	"	44
IVa-3-11	$(CH_3)_2CHCH_2CO$	"	44
IVa-3-12	$HC(CH_2)_7CH_3$ ‖ $HC(CH_2)_7CO$	"	33
IVa-3-13	$CC\ell_3CO$	"	44
IVa-3-14		"	33
IVa-3-15		"	33
IVa-3-16		"	33
IVa-3-17		"	33

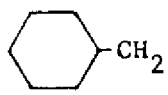
Composto n°	R_1	R_3	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IVa-3-18		H	33
IVa-4- 1	CH_3	"	44
IVa-4- 2	CH_3CH_2	"	44
IVa-4- 3	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	"	44
IVa-4- 4	$(CH_3)_2CHCH_2CH_2$	"	44
IVa-4- 5	$CH_3(CH_2)_{16}CH_2$	"	33
IVa-4- 6	$C\ell CH_2CH_2$	"	44
IVa-4- 7		"	33
IVa-4- 8		"	33
IVa-4- 9		"	33
IVa-4-10		"	33
IVa-4-11		"	33
IVa-4-12		"	44
IVa-4-13		"	33

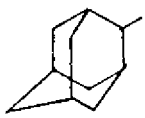
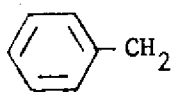
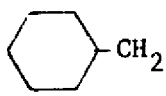
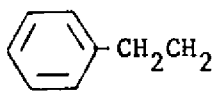
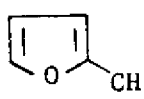
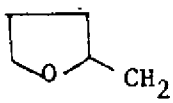
Composto n°	R_1	R_3	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IVa-4-14		H	33
IVa-4-15		"	44
IVa-4-16		"	33
IVa-4-17		"	33
IVa-4-18		"	33
IVa-4-19	$BrCH_2CH_2CH_2$	"	44
IVa-4-20		"	44
IVa-4-21		"	33
IVa-4-22		H	33
IVa-4-23		H	33
IVa-4-24		H	33

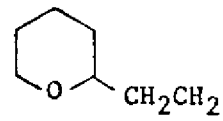
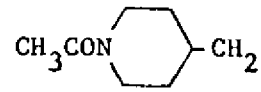
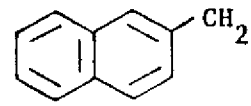
Composto n°	R_1	R_3	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IVa-4-25		H	33
IVa-4-26		"	33
IVa-4-27		"	33
IVa-4-28		"	33
IVa-4-29		"	33
IVa-4-30		"	33
IVa-4-31		"	33
IVa-4-32		"	33
IVa-4-33		"	44
IVa-4-34		"	33
IVa-4-35		"	33

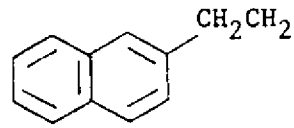
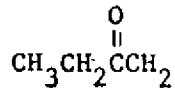
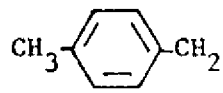
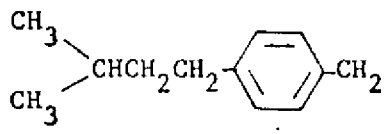
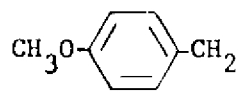
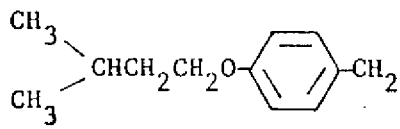
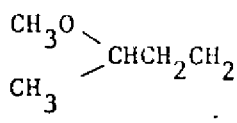
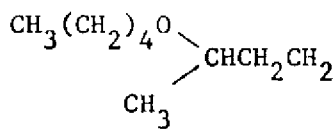
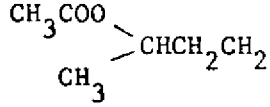
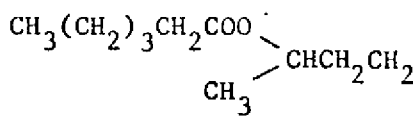
Composto n.°	R_1	R_3	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IVa-4-36		H	33
IVa-4-37		"	33
IVa-4-38		"	33
IVa-4-39		"	33
IVa-4-40		"	33
IVa-4-41		"	44
IVa-5- 1	CH_3	CH_3CO	33
IVa-5- 2	CH_3CH_2	CH_3CH_2CO	33
IVa-5- 3		CCl_3CO	33
IVa-5- 4	$HC(CH_2)_7CH_3$ $\|\|$ $HC(CH_2)_7CH_2$	$(CH_3)_2CHCO$	33

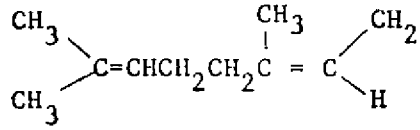
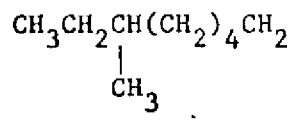
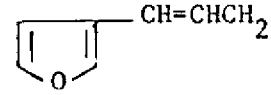
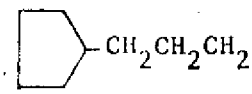
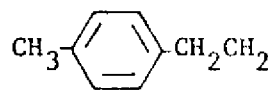
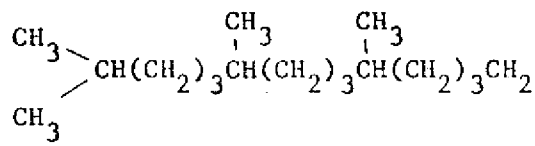
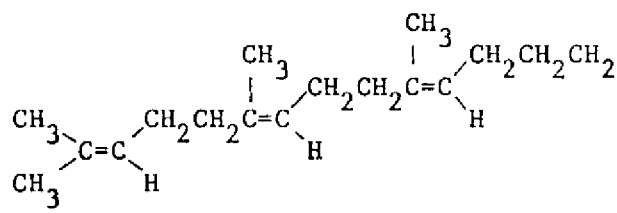
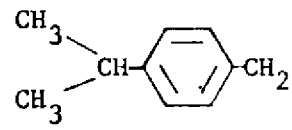
Composto n°	R_1	R_2	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IVa-6- 1	CH_3	CH_3	33
IVa-6- 2	CH_3CH_2	CH_3CH_2	33
IVa-6- 3	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	CH_3CH_2	33
IVa-6- 4			33
IVa-6- 5	CH_3CH_2	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	33
IVa-7- 1	H	CH_3	44
IVa-7- 2	"	CH_3CH_2	44
IVa-7- 3	"	$(CH_3)_2CHCH_2CH_2$	44
IVa-7- 4	"	$HC(CH_2)_7CH_3$ $\|\|$ $HC(CH_2)_7CH_2$	33
IVa-7- 5	"		33
IVa-7- 6	"		33
IVa-7- 7	"	$CH_3CH_2\overset{\overset{O}{\|\|}}{C}CH_2$	44
IVa-7- 8	"	$(CH_3)_2CHCH_2$	33

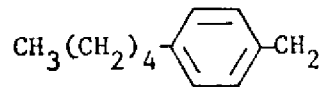
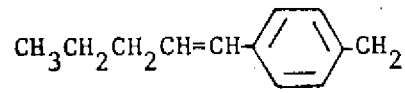
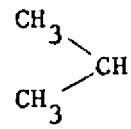
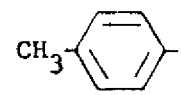
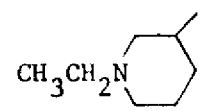
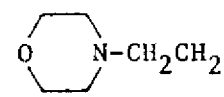
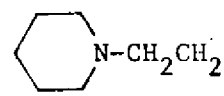
Composto n°	R_1	R_3	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IVa-8-1	CH_3CO	CH_3	33
IVa-8-2	CH_3CH_2CO	CH_3	33
IVa-8-3	CH_3CO	CH_3CH_2	33
IVa-8-4	$C\ell CH_2CO$		33
IVa-8-5	CH_3CO	$(CH_3)_2CHCH_2$	33

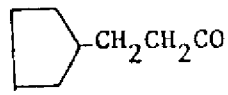
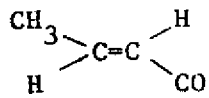
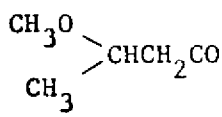
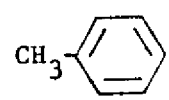
Composto n°	R_1	R_3	R_5	R_6	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
Vb-1- 1	H	H	H	CH_3	100
Vb-1- 2	"	"	"	CH_3CH_2	100
Vb-1- 3	"	"	"	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	100
Vb-1- 4	"	"	"	$(CH_3)_2CHCH_2CH_2$	100
Vb-1- 5	"	"	"	$CH_3(CH_2)_{16}CH_2$	78
Vb-1- 6	"	"	"	$C\ell CH_2CH_2$	100
Vb-1- 7	"	"	"	$HC(CH_2)_7CH_3$ ‖ $HC(CH_2)_7CH_2$	89
Vb-1- 8	"	"	"		89
Vb-1- 9	"	"	"		89
Vb-1-10	"	"	"		89
Vb-1-11	"	"			89
Vb-1-12	"	"	"		94
Vb-1-13	"	"	"		89
Vb-1-14	"	"	"		89

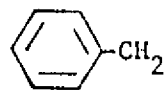
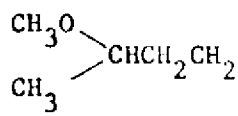
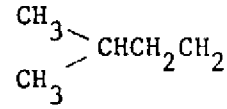
Composto n°	R_1	R_3	R_5	R_6	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
Vb-1-15	H	H	H		94
Vb-1-16	"	"	"		89
Vb-1-17	"	"	"		89

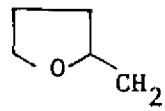
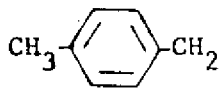
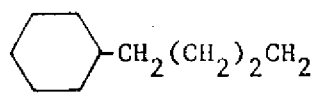
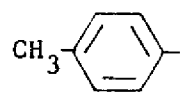
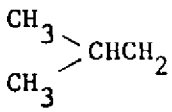
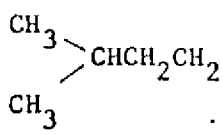
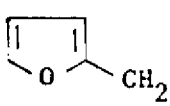
Composto n°	R_1	R_3	R_5	R_6	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
Vb-1-18	H	H	H		89
Vb-1-19	"	"	"	$BrCH_2CH_2CH_2$	100
Vb-1-20	"	"	"		100
Vb-1-21	"	"	"		89
Vb-1-22	"	"	"		89
Vb-1-23	"	"	"		89
Vb-1-24	"	"	"		89
Vb-1-25	"	"	"		100
Vb-1-26	"	"	"		94
Vb-1-27	"	"	"		94
Vb-1-28	"	"	"		94

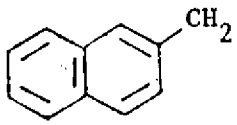
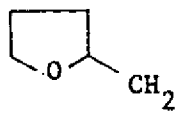
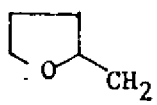
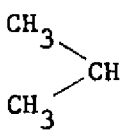
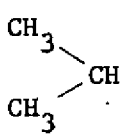
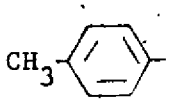
Composto n°	R_1	R_3	R_5	R_6	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
Vb-1-29	H	H	H		89
Vb-1-30	"	"	"		100
Vb-1-31	"	"	"		100
Vb-1-32	"	"	"		89
Vb-1-33	"	"	"		100
Vb-1-34	"	"	"		89
Vb-1-35	"	"	"		89
Vb-1-36	"	"	"		89
Vb-1-37	"	"	"		83

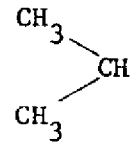
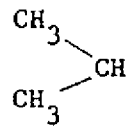
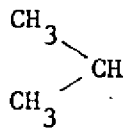
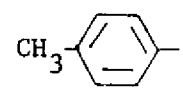
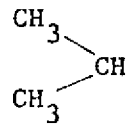
Composto n°	R_1	R_3	R_5	R_6	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
Vb-1-38	H	H	H		83
Vb-1-39	"	"	"		89
Vb-1-40	"	"	"		89
Vb-1-41	"	"	"		89
Vb-1-42	"	"	"		83
Vb-1-43	"	"	"		83
Vb-1-44	"	"	"		94
Vb-1-45	"	"	"		94

Composto n°	R_1	R_3	R_5	R_6	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
Vb-2-1	H	CH_3CH_2CO	H	H	66
Vb-2-2	"		"	"	56
Vb-2-3	"		"	"	66
Vb-3-1	CH_3CO	$(CH_3)_2CHCO$	"	"	56
Vb-3-2	$CH_3(CH_2)CO$	CH_3CO	"	"	56
Vb-4-1	$(CH_3)_2CHCO$	H	"	"	78
Vb-4-2	$CH_3(CH_2)_{16}CO$	"	"	"	56
Vb-4-3		"	"	"	66
Vb-5-1	C_2H_5	"	"	"	94
Vb-5-2	C_2H_5	"	"	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	89
Vb-5-3	C_2H_5	"	"		83
Vb-6-1	CH_3CH_2	CH_3CO	"	H	66
Vb-6-2	CH_3CH_2	$(CH_3)_2CHCO$	"	"	66
Vb-6-3	CH_3CH_2	CH_3CH_2CO	"	"	66

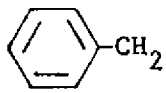
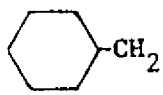
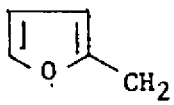
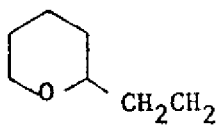
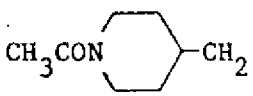
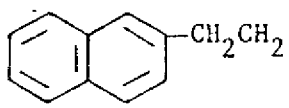
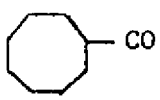
Composto n°	R_1	R_3	R_5	R_6	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
Vb-7-1	CH_3	$CH_3CH_2CH_2CH_2$	H	H	72
Vb-7-2	$CH_3CH_2CH_2CH_2$	$CH_3CH_2CH_2CH_2$	"	"	66
Vb-7-3		$CH_3(CH_2)_2CH_2$	"	"	56
Vb-8-1	H	CH_3	"	"	78
Vb-8-2	H	$HC(CH_2)_7CH_3$ ‖ $HC(CH_2)_7CH_2$	"	"	56
Vb-8-3	H	CH_3CH_2	"	"	78
Vb-9-1	CH_3CO	CH_3	"	"	66
Vb-9-2	$CH_3CH_2CH_2CO$	CH_3CH_2	"	"	66
Vb-9-3		"	"	"	66
Vb-10-1	H	H	CH_3CH_2	H	94
Vb-10-2	"	"	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	100
Vb-10-3	"	"	"	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	89
Vb-11-1	"	CH_3CO	CH_3CH_2	H	78
Vb-11-2	"	CH_3CO		H	66

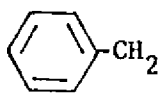
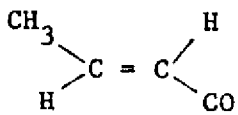
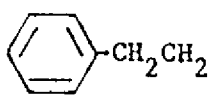
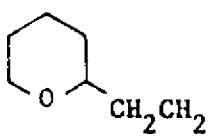
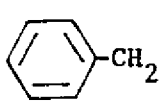
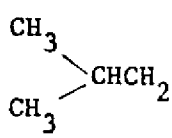
Composto n°	R_1	R_3	R_5	R_6	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
Vb-11-3	H	$CH_3(CH_2)_2CO$	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	72
Vb-12-1	$(CH_3)_2CHCO$	CH_3CH_2CO	CH_3CH_2	"	56
Vb-12-2	CH_3CO	CH_3CO		"	56
Vb-12-3	"	"		"	44
Vb-13-1	"	H	CH_3CH_2	"	78
VB-13-2	"	"	$(CH_3)_2CHCH_2$	"	72
Vb-13-3	CH_3CH_2CO	"	CH_3CH_2	"	78
Vb-14-1	CH_3	"	"	"	89
Vb-14-2	CH_3CH_2	"		"	89
Vb-14-3	"	"	CH_3CH_2		83
Vb-15-1		CH_3CO	CH_3CH_2	H	56
Vb-15-2	CH_3CH_2	CH_3CO		H	56
Vb-15-3		$CH_3CH_2CH_2CO$	$CH_3CH_2CH_2CH_2$	H	56

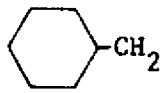
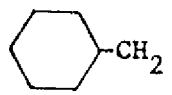
Composto n°	R_1	R_3	R_5	R_6	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
Vb-16-1	CH_3CH_2	CH_3	CH_3CH_2	H	66
Vb-16-2		"	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	"	56
Vb-16-3	CH_3CH_2	"		"	56
Vb-17-1	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	CH_3CH_2	"	72
Vb-17-2	"	"	$CH_3(CH_2)_{16}CH_2$	"	56
Vb-17-3	"	CH_3	CH_3CH_2	"	72
Vb-18-1	CH_3CO	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	CH_3CH_2	"	66
Vb-18-2	$CH_3(CH_2)_{16}CO$	"		"	44
Vb-18-3	$(CH_3)_2CHCO$	CH_3	CH_3CH_2	"	56
Vb-19-1	H	H	CH_3	"	100
Vb-19-2	"	"		"	100
Vb-19-3	H	H			89

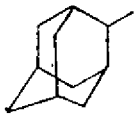
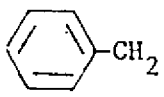
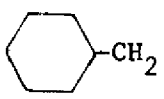
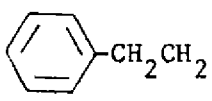
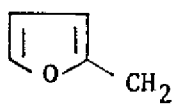
Composto n°	R_1	R_3	R_5	R_6	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
Vb-20-1	H	CH_3CO	CH_3	H	72
Vb-20-2	"	$(CH_3)_2CHCH_2CO$	CH_3	"	72
Vb-20-3	"	CH_3CO		"	72
Vb-21-1	CH_3CO	CH_3CO	CH_3	"	56
Vb-21-2	"	"		"	66
Vb-22-1	"	H	CH_3	"	78
Vb-22-2	$(CH_3)_2CHCO$	"		"	66
Vb-23-1	CH_3CH_2	"	CH_3	"	89
Vb-23-2	"	"	"	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	89
Vb-23-3	"	"	"		83
Vb-24-1	"	CH_3CO	"	H	66
Vb-24-2	"	$(CH_3)_2CHCO$	"	"	56
Vb-24-3	"	CH_3CO		"	66

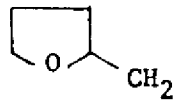
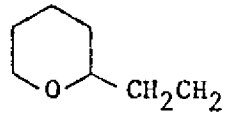
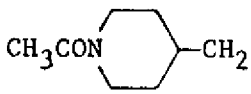
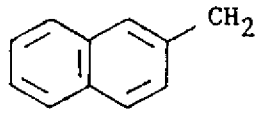
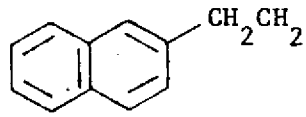
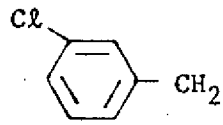
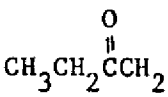
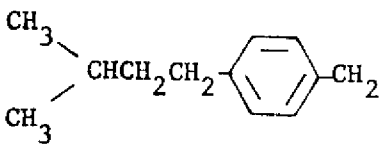
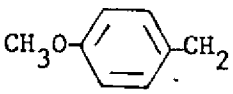
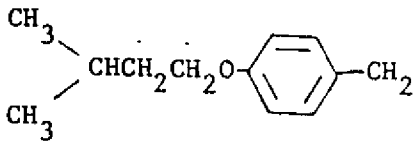
Composto n°	R_1	R_3	R_5	R_6	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
Vb-25-1	CH_3	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	CH_3	H	66
Vb-25-2	"	$CH_3(CH_2)CH_2$	$(CH_3)_2CH$	"	66
Vb-25-3	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	CH_3	"	66
Vb-26-1	H	CH_3	"	"	78
Vb-26-2	"	$CH_3(CH_2)_{17}$	$(CH_3)_2CH$	"	56
Vb-26-3	"	CH_3	$(CH_3)_2CH$	"	78
Vb-27-1	CH_3CO	"	CH_3	"	66
Vb-27-2	"	"	$(CH_3)_2CH$	"	66

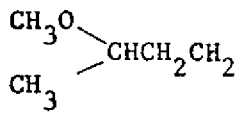
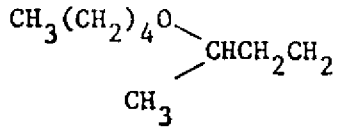
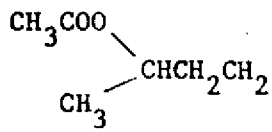
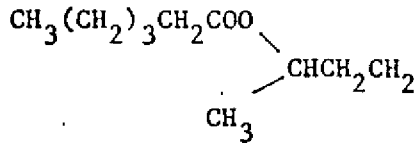
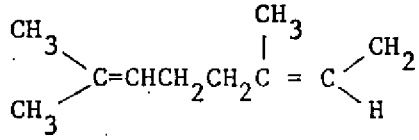
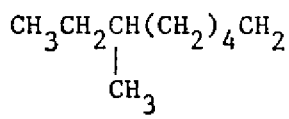
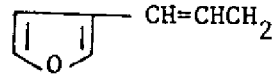
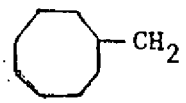
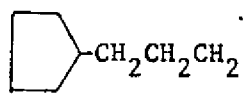
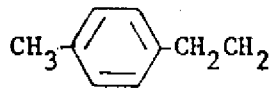
Composto n°	R_1	R_3	R_6	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
VI-1-1	H	H	CH_3	56
VI-1-2	"	"	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	44
VI-1-3	"	"	$CH_3(CH_2)_{16}CH_2$	33
VI-1-4	"	"		44
VI-1-5	"	"		44
VI-1-6	"	"		44
VI-1-7	"	"		44
VI-1-8	"	"		56
VI-1-9	"	"		44
VI-1-10	"	"	$BrCH_2CH_2CH_2$	56
VI-2-1	"	CH_3CO	H	44
VI-2-2	"	CH ≡ C-CO	"	56
VI-2-3	"		"	44

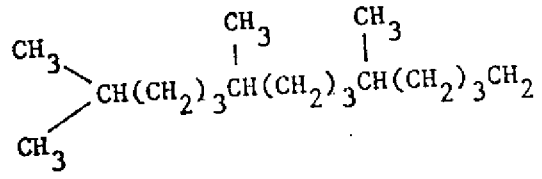
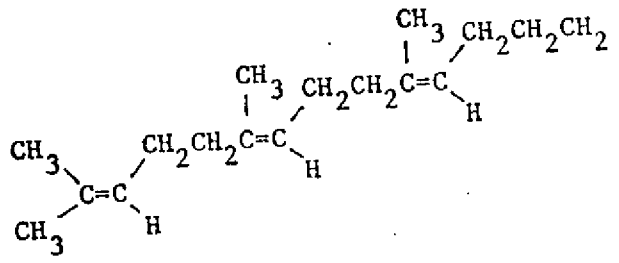
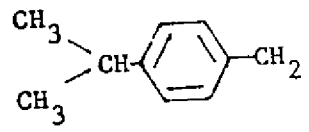
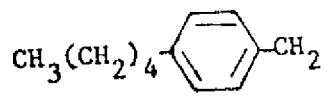
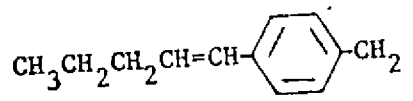
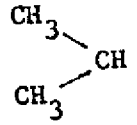
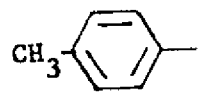
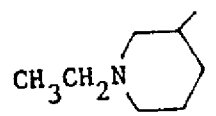
Composto n°	R_1	R_3	R_6	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
VI-3-1	CH_3CO	CH_3CO	H	44
VI-3-2	CH_3CH_2CO	"	"	44
VI-3-3	CH_3CO	"	$BrCH_2CH_2CH_2$	44
VI-4-1	CH_3CO	H	H	56
VI-4-2	$CH_3(CH_2)_3CO$	"		44
VI-4-3		"	H	56
VI-5-1	CH_3	"	"	56
VI-5-2		"	"	44
VI-5-3		"	"	44
VI-6-1	CH_3	CH_3CO	"	44
VI-6-2	"	"	CH_3	33
VI-6-3	CH_3CH_2	CH_3CH_2CO	H	44
VI-7-1	CH_3	CH_3	"	44
VI-7-2	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	CH_3CH_2	"	44
VI-7-3			"	33

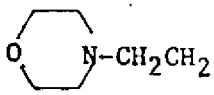
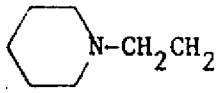
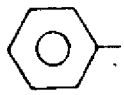
Composto n°	R_1	R_3	R_6	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
VI-8-1	H	CH_3	H	56
VI-8-2	"		"	56
VI-8	"	$CH_3CH_2\overset{O}{\overset{\|\|}{C}}CH_2$	"	44
V -9-1	CH_3CO	CH_3	"	44
VI-9-2	$C\ell CH_2CO$		"	44
VI-9-3	CH_3CO	$(CH_3)_2CHCH_2$	"	44

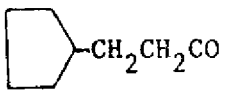
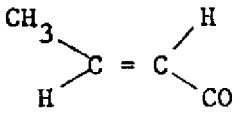
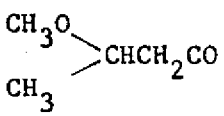
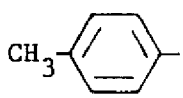
Composto n°	R_1	R_3	R_5	R_7	% di inibizione di ulcera 25mg/kg i.p. (%)
VII-1- 1	H	H	H	H	100
VII-1- 2	H	H	H	CH_3	100
VII-1- 3	H	H	H	CH_3CH_2	100
VII-1- 4	H	H	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	100
VII-1- 5	H	H	H	$(CH_3)_2CHCH_2CH_2$	100
VII-1- 6	H	H	H	$CH_3(CH_2)_{16}CH_2$	89
VII-1- 7	H	H	H	$C\ell CH_2CH_3$	100
VII-1- 8	H	H	H	$HC(CH_2)_7CH_3$ ‖ $HC(CH_2)_7CH_2$	89
VII-1- 9	H	H	H		89
VII-1-10	H	H	H		94
VII-1-11	H	H	H		94
VII-1-12	H	H	H		94
VII-1-13	H	H	H		89
VII-1-14	H	H	H		89

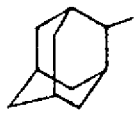
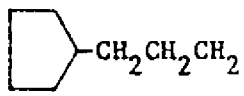
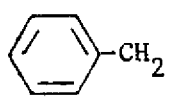
Composto n°	R_1	R_3	R_5	R_7	% di inibizione di ulcera 25mg/kg i.p. (%)
VII-1-15	H	H	H		89
VII-1-16	H	H	H		94
VII-1-17	H	H	H		83
VII-1-18	H	H	H		78
VII-1-19	H	H	H		78
VII-1-20	H	H	H		94
VII-1-21	H	H	H		100
VII-1-22	H	H	H		83
VII-1-23	H	H	H		83
VII-1-24	H	H	H		83
VII-1-25	H	H	H		83

Composto n°	R_1	R_3	R_5	R_7	% di inibizione di ulcera 25mg/kg i.p. (%)
VII-1-26	H	H	H		94
VII-1-27	H	H	H		89
VII-1-28	H	H	H		94
VII-1-29	H	H	H		94
VII-1-30	H	H	H		83
VII-1-31	H	H	H		83
VII-1-32	H	H	H		83
VII-1-33	H	H	H		83
VII-1-34	H	H	H		83
VII-1-35	H	H	H		83

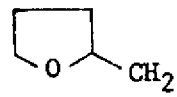
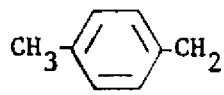
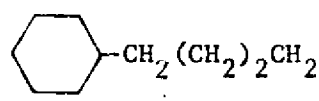
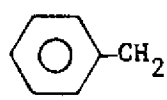
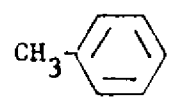
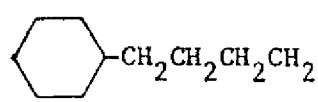
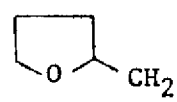
Composto N°	R_1	R_3	R_5	R_7	% di inibizione di ulcera 25mg/kg i.p. (%)
VII-1-36	H	H	H		83
VII-1-37	H	H	H		94
VII-1-38	H	H	H		94
VII-1-39	H	H	H		83
VII-1-40	H	H	H		94
VII-1-41	H	H	H		83
VII-1-42	H	H	H		94
VII-1-43	H	H	H		94
VII-1-44	H	H	H		94

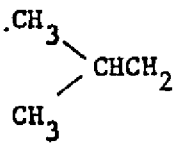
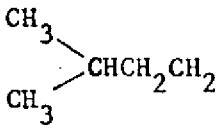
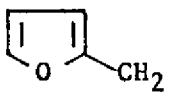
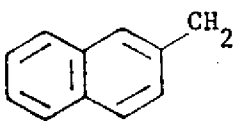
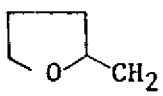
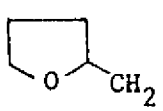
Composto n°	R_1	R_3	R_5	R_7	% di inibizione di ulcera 25mg/kg i.p. (%)
VII-1-45	H	H	H		94
VII-1-46	H	H	H		94
VII-1-47	H	H	H		94

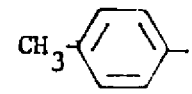
Composto n°	R_1	R_3	R_5	R_7	% di inibizione di ulcera 25mg/kg i.p. (%)
VII-2-1	H	CH_3CO	H	H	78
VII-2-2	H		H	H	78
VII-2-3	H		H	H	78
VII-2-4	H	$HC(CH_2)_7CH_3$ ‖ $HC(CH_2)_7CO$	H	H	66
VII-3-1	CH_3CO	$(CH_3)_2CHCO$	H	H	78
VII-3-2	$CH_3(CH_2)_2CO$	CH_3CO	H	H	78
VII-4-1	CH_3CO	H	H	CH_3	83
VII-4-2	$(CH_3)_2CHCO$	H	H	H	89
VII-4-3	$CH_3(CH_2)_{16}CO$	H	H	H	78
VII-4-4		H	H	H	89
VII-5-1	CH_3	H	H	H	78
VII-5-2	C_2H_5	H	H	H	78
VII-5-3	C_2H_5	H	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	78
VII-5-4	C_2H_5	H	H		78

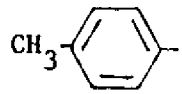
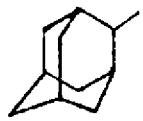
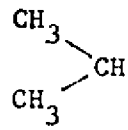
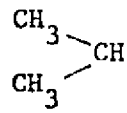
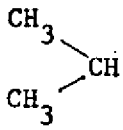
Composto n°	R_1	R_3	R_5	R_7	% di inibizione di ulcera 25mg/kg i.p. (%)
VII-5-5		H	H	H	78
VII-5-6	$CH_3CH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}-CH_2$	H	H	H	83
VII-5-7		H	H	H	78
VII-6-1	CH_3CH_2	CH_3CO	H	H	66
VII-6-2	"	$(CH_3)_2CHCO$	H	H	66
VII-6-3	"	CH_3CH_2CO	H	H	66
VII-7-1	CH_3	$CH_3CH_2CH_2CH_2$	H	H	89
VII-7-2	$CH_3CH_2CH_2CH_2$	"	H	H	72
VII-7-3		$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	72
VII-7-4	CH_3CH_2	$CH_3CH_2CH_2$	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	66
VII-8-1	H	CH_3	H	H	89
VII-8-2	H	$HC(CH_2)_7CH_3$ ‖ $HC(CH_2)_7CH_2$	H	H	66
VII-8-3	H	CH_3CH_2	H	H	89

Composto No.	R_1	R_3	R_5	R_7	% di inibizione di ulcera 25mg/kg i.p. (%)
VII- 9-1	CH_3CH_2CO	CH_3	H	CH_3CH_2	66
VII- 9-2	$CH_3(CH_2)_{16}CO$	"	H	H	56
VII- 9-3	CH_3CO	"	H	H	72
VII- 9-4	$CH_3CH_2CH_2CO$	CH_3CH_2	H	H	78
VII- 9-5	CH_3O \ CH_3 / $CHCH_2CH_2$	"	H	H	78
VII-10-1	H	H	$CH_3CH_2CH_2$	H	94
VII-10-2	H	H	$CH_3(CH_2)_3CH_2$	H	94
VII-10-3	H	H	$CH_3(CH_2)_6CH_2$	H	94
VII-10-4	H	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	72
VII-10-5	H	H	$CH_3(CH_2)_{16}CH_2$	H	89
VII-11-1	H	CH_3CO	CH_3CH_2	H	72
VII-11-2	H	"	CH_3 \ CH_3 / $CHCH_2CH_2$	H	72
VII-11-3	H	$CH_3(CH_2)_2CO$	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	66
VII-11-4	H	CH_3CH_2CO	CH_3CH_2	$C\ell CH_2CH_2$	56

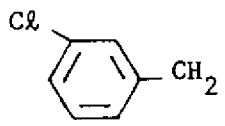
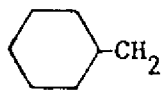
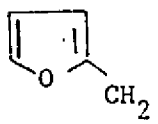
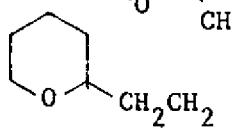
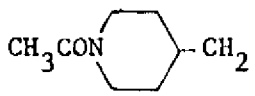
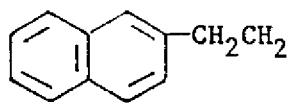
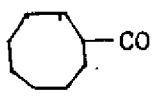
Composto No.	R_1	R_3	R_5	R_7	% di inibizione di ulcera 25mg/kg i.p. (%)
VII-12-1	$(CH_3)_2CHCO$	CH_3CH_2CO	CH_3CH_2	H	56
VII-12-2	CH_3CO	CH_3CO		H	56
VII-12-3	"	"		H	56
VII-13-1	"	H	CH_3CH_2	H	83
VII-13-2	"	H	$(CH_3)_2CHCH_2$	H	83
VII-13-3	CH_3CH_2CO	H	CH_3CH_2	H	83
VII-14-1	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	"	CH_3	72
VII-14-2	CH_3	H	"	H	83
VII-14-3	CH_3CH_2	H	$HC(CH_2)_7CH_3$ ‖ $HC(CH_2)_7CH_2$	CH_3CH_2	50
VII-14-4	"	H		H	72
VII-14-5	"	H		H	72
VII-14-6	"	H	CH_3CH_2		50
VII-14-7	"	H		CH_3	56
VII-14-8	"	H		H	72

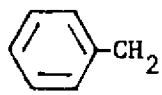
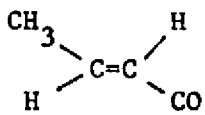
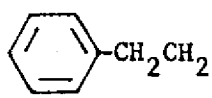
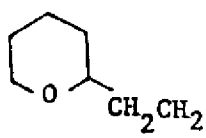
Composto No.	R_1	R_3	R_5	R_7	% di inibizione di ulcera 25mg/kg i.p. (%)
VII-15-1		CH_3CO	CH_3CH_2	H	50
VII-15-2	CH_3CH_2	"		H	50
VII-15-3		$CH_3CH_2CH_2CO$	$CH_3CH_2CH_2CH_2$	H	50
VII-15-4	CH_3	CH_3CH_2CO	CH_3CH_2	CH_3CH_2	44
VII-16-1	CH_3CH_2	CH_3	"	H	56
VII-16-2		"	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	50
VII-16-3	CH_3CH_2	"		H	50
VII-16-4	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	"	CH_3CH_2	CH_3CH_2	44
VII-17-1	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	"	H	78
VII-17-2	H	"	$CH_3(CH_2)_{16}CH_2$	H	56
VII-17-3	H	CH_3	CH_3CH_2	H	89
VII-18-1	CH_3CO	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	"	H	66
VII-18-2	$CH_3(CH_2)_{16}CO$	"		H	44
VII-18-3	$(CH_3)_2CHCO$	CH_3	CH_3CH_2	H	56

Composto n°	R_1	R_3	R_5	R_7	% di inibizione di ulcera 25mg/kg i.p. (%)
VII-19-1	H	H	CH_3	H	100
VII-19-2	H	H	$(CH_3)_2CH$	H	89
VII-19-3	H	H	"		66
VII-20-1	H	CH_2CO	CH_3	H	89
VII-20-2	H	$(CH_3)_2CHCH_2CO$	"	H	66
VII-20-3	H	CH_2CO	$(CH_3)_2CH$	H	78
VII-21-1	CH_3CO	"	CH_3	H	66
VII-21-2	"	"	$(CH_3)_2CH$	H	66
VII-22-1	"	H	CH_3	H	78
VII-22-2	$(CH_3)_2CHCO$	H	$(CH_3)_2CH$	H	66
VII-23-1	CH_3CH_2	H	CH_3	H	89
VII-23-2	"	H	"	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	66

Composto No.	R_1	R_3	R_5	R_7	% di inibizione di ulcera 25mg/kg i.p. (%)
VII-23-3	CH_3CH_2	H	CH_3		66
VII-23-4		H	"	CH_3	66
VII-23-5	CH_3	H	"	H	89
VII-24-1	CH_3CH_2	CH_3CO	CH_3	H	66
VII-24-2	"	$(CH_3)_2CHCO$	"	H	66
VII-24-3	"	CH_3CO		H	66
VII-25-1	CH_3	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	CH_3	H	66
VII-25-2	"	$CH_3(CH_2)_2CH_2$		H	56
VII-25-3	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	CH_3	H	56
VII-26-1	H	CH_3	CH_3	H	89
VII-26-2	H	$CH_3(CH_2)_{17}$		H	56
VII-26-3	H	CH_3	"	H	89

Composto No.	R_1	R_3	R_5	R_7	% di inibizione di ulcera 25mg/kg i.p. (%)
VII-27-1	CH_3CO	CH_3	CH_3	H	66
VII-27-2	"	"	$(CH_3)_2CH$	H	66
VII-28-1	H	H	CH_3CO	H	78
VII-28-2	H	H	$(CH_3)_2CHCO$	H	78
VII-28-3	H	H	$CH_3(CH_2)_6CO$	H	66
VII-28-4	H	H	$CH_3(CH_2)_{16}CO$	CH_3CH_2	66
VII-29-1	H	CH_3CH_2CO	CH_3CO	CH_3	66
VII-30-1	$(CH_3)_2CHCO$	CH_3CH_2CO	"	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	44
VII-31-1	CH_3CO	H	"	H	89
VII-32-1	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	"	CH_3CH_2	66
VII-33-1	CH_3	CH_3CH_2CO	"	H	66
VII-34-1	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	CH_3	"	H	66
VII-35-1	H	CH_3	"	CH_3CH_2	66
VII-36-1	$(CH_3)_2CHCO$	CH_3	"	H	66

Composto n°	R_1	R_3	R_7	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
VIII-1- 1	H	H	CH_3	56
VIII-1- 2	H	H	$CH_3(CH_2)_3CH_2$	56
VIII-1- 3	H	H	$CH_3(CH_2)_{16}CH_2$	44
VIII-1- 4	H	H		44
VIII-1- 5	H	H		44
VIII-1- 6	H	H		44
VIII-1- 7	H	H		44
VIII-1- 8	H	H		56
VIII-1- 9	H	H		33
VIII-1-10	H	H	$CH_3CH_2CH_2$	56
VIII-2- 1	H	CH_3CO	H	44
VIII-2- 2	H	CH ≡ C-CO	H	44
VIII-2- 3	H		H	33

Composto n°	R_1	R_3	R_7	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
VIII-3-1	CH_3CO	CH_3CO	H	22
VIII-3-2	CH_3CH_2CO	"	H	22
VIII-3-3	CH_3CO	"	$CH_3CH_2CH_2$	17
VIII-4-1	"	H	H	44
VIII-4-2	$CH_3(CH_2)_3CO$	H		44
VIII-4-3		H	H	44
VIII-5-1	CH_3	H	H	56
VIII-5-2		H	H	33
VIII-5-3		H	H	44
VIII-6-1	CH_3	CH_3CO	H	33
VIII-6-2	"	"	CH_3	22
VIII-6-3	CH_3CH_2	CH_3CH_2CO	H	33

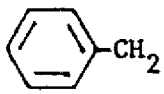
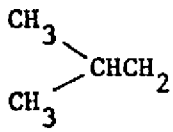
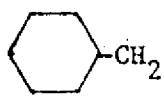
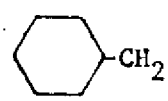
Composto n°	R_1	R_3	R_7	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
VIII-7-1	CH_3	CH_3	H	33
VIII-7-2	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	CH_3CH_2	H	33
VIII-7-3			H	22
VIII-8-1	H	CH_3	H	44
VIII-8-2	H		H	33
VIII-8-3	H	$CH_3CH_2\overset{O}{\overset{\|\|}{C}}CH_2$	H	33
VIII-9-1	CH_3CO	CH_3	H	33
VIII-9-2	$Cl\!\!\!/CH_2CO$		H	22
VIII-9-3	CH_3CO	$(CH_3)_2CHCH_2$	H	22

TABELLA 14

Composto n°	% di inibizione di ulcera 50 mg/kg i.p. (%)
A	100
B	100
C	66
D	66
E	44
F	44
G	33

TABELLA 15

Composto n°	% di inibizione di Edema 100 mg/kg (dopo 3 ore) (%)
IIIa-18- 1	38
IIIa-18- 2	38
IIIa-18- 3	42
IIIa-18- 4	47
IIIa-18- 5	47
IIIa-18- 6	50
IIIa-18- 7	51
IIIa-18- 8	50
IIIa-18- 9	43
IIIa-18-10	43
IIIa-18-11	35
IIIa-18-13	35
IIIa-22- 1	37
IIIa-22- 2	35
IIIa-22- 3	38
IIIa-22- 5	37
IIIa-22- 8	31
IIIa-22-74	45
IIIa-22-75	48
IIIa-22-114	48
IIIa-27- 1	38
IIIa-27- 2	42

La presente invenzione è ora descritta in maggior dettaglio con riferimento agli esempi che seguono che vengono dati a scopo illustrativo soltanto e non vanno in alcuna maniera intesi limitanti il campo della invenzione. Le espressioni di % negli esempi sono in peso eccetto per le espressioni di % e rapporti per sistemi solventi misti che sono su una base volumetrica.

Esempio 1

Un comune agar su vetrino viene inoculato con Bacillus pumilus AI-77 (ATCC n° 31650) che è stato incubato a 30°C per 1 giorno per produrre una coltura a semi. Un pallone da scuotimento da 500 ml con spalle viene caricato con 100 ml di un terreno nutriente della seguente composizione. La coltura a semi viene inoculata sul terreno e sottoposta a coltura a scuotimento alternata a 30° per un giorno. Il microorganismo incubato viene usato come coltura a semi nei seguenti esempi.

Glucosio	1,0 (%)
Polipeptone	1,0
Estratto di carne	0,5
NaCl	0,5
KF-96 (agente antischiuma di Shinetsu Chemical Industry Co., Ltd.)	0,1

Esempio 2

Produzione di composto A

Un fermentatore a vaso da 20 litri contenente 10 litri di un terreno nutriente della seguente composizione viene inoculato con 500 ml dei semi preparati nell'esempio 1. La fermentazione viene effettuata a 30°C per 1 giorno (1 v/v/m (quantità di flusso di aria (ℓ)/quantità di soluzione di fermentazione (ℓ)/min 300 giri per minuto).

"Sostanze farmaceutiche"	2,0 (%)
melasse	5,0
$MgSO_4 \cdot 7H_2O$	0,05
K_2HPO_4	0,2
NaCl	0,3
KF-96	0,1

Il pH prima della sterilizzazione viene regolato a 7,0 ed il terreno viene poi sterilizzato a 120°C per 20 minuti.

Dopo completata la fermentazione, la coltura viene centrifugata in maniera continua ed il filtrato viene fatto passare attraverso una colonna riempita di 500 ml di Amberlite IRC-50 (tipo H). La colonna viene lavata con 5 litri di acqua ed il composto A viene eluito con 10 litri di acido cloridrico acquoso 0,05 normale. L'eluato viene fatto passare attra-

verso una colonna riempita con 200 ml di Amberlite XAD-2. La colonna viene lavata con 2 litri di acqua ed il composto A viene eluito con 4 litri di acqua contenente 10 % di metanolo. L'eluato viene concentrato ed essiccato mediante congelamento per dare 380 mg di una polvere di colore giallo pallido di composto A come cloridrato. La polvere viene sciolta in 20 ml di acqua ed adsorbita su una colonna riempita di 100 ml di XAD-2. Dopo che la colonna è stata lavata con un litro di acqua, il composto A viene eluito con 2 litri di acqua contenente 10 % di metanolo. L'eluato viene concentrato ed essiccato mediante congelamento per dare 285 mg di una polvere bianca di composto A come cloridrato. La polvere ha proprietà fisico chimiche che corrispondono ai dati fisico-chimici per il composto A qui descritto.

Produzione di composto A

Un recipiente di fermentazione da 200 litri viene caricato con 100 litri di un terreno della seguente composizione ed inoculato con 3 litri dei semi preparati nell'esempio 1. La fermentazione viene effettuata a 30°C per 20 ore (1v/v/m, 300 giri per minuto).

Farina di semi di soia sgrassata 2,0 (%)

glucosio	2,0
K_2HPO_4	0,2
$MgSO_4 \cdot 7H_2O$	0,05
NaCl	0,3
KF-96	0,1

Il pH prima della sterilizzazione viene regolato a 7,0 e poi il terreno viene sterilizzato a 120°C per 40 minuti.

La coltura viene filtrata attraverso un ultrafiltro a fibre cave. Il filtrato risultante viene fatto passare attraverso una colonna riempita con 9 litri di Amberlite IRC-50 (tipo H). La colonna viene lavata con 45 litri di acqua ed il composto A viene eluito con 160 litri di acido cloridrico acquoso 0,05 N. L'eluato viene fatto passare attraverso una colonna riempita con 3,5 litri di Amberlite XAD-2. La colonna viene lavata con 18 litri di acqua ed il composto A viene eluito con 60 litri di acqua contenente 10 % di metanolo. L'eluato viene concentrato fino a 5 litri nel vuoto e fatto passare attraverso Amberlite XAD-2 per l'ulteriore purificazione. L'eluato del composto A viene concentrato ed essiccato mediante congelamento per dare 4,3g di una polvere bianca di un composto A come cloridrato. La polvere ha proprietà fisico-chimiche che

corrispondono ai dati fisico-chimici per il composto A qui descritti.

Esempio 4

Produzione di composti B, C, D, E, F e G

Un recipiente di fermentazione da 200 litri viene caricato con 100 litri di un terreno della seguente composizione ed inoculato con 3 litri dei semi preparati nell'esempio 1. La fermentazione viene effettuata a 30°C per 4 giorni (0,5 v/v/m, 300 giri per minuto).

Farina di semi di soia sgrassata	1 (%)
Corn steep liquor	1
Saccarosio	2
K_2HPO_4	0,2
$MgSO_4 \cdot 7H_2O$	0,05
NaCl	0,3
KF-96	0,1

Dopo la fermantazione, il brodo viene filtrato attraverso una cella di ultrafiltrazione a fibre cave. Il filtrato risultante viene fatto passare attraverso una colonna costipata con 5 litri di Amberlite XAD-2. La colonna viene lavata con 15 litri di acqua ed il composto G viene eluito con 20 litri di acqua. La frazione viene concentrata ed essiccata per dare 4,8 g di polvere grezza

di composto G. (La polvere può venire purificata ulteriormente mediante procedimento descritto nell'esempio 6). La colonna viene alimentata con 50 litri di soluzione acquosa al 10 % di metanolo per eliminare la porzione indesiderata ed il composto B viene eluito con 150 litri di soluzione acquosa al 30 % di metanolo. Per concentrazione dell'eluato nel vuoto, si ottengono 42 g di un campione grezzo di un composto B. Il campione viene sciolto in 2 litri di acqua bollente e lasciato raffreddarsi per dare 23 g di un cristallo bianco di un sale tetraidrato di composto B. Il cristallo viene essiccato su pentossido di fosforo nel vuoto a 60°C per 6 ore. Il cristallo essiccato ha proprietà fisico-chimiche che corrispondono ai dati fisico-chimici del composto B qui descritto. Dopo eluizione del composto B, 15 litri di metanolo acquoso all'80 % vengono fatti passare attraverso la colonna di XAD-2 per eluire i composti C fino ad F insieme. Per concentrazione nel vuoto si ottengono 5,6 g di una polvere contenente composti C fino a F. Come verrà descritto nell'esempio 7, i composti C fino ad F nella polvere possono venire separati uno dall'altro.

Esempio 5

Produzione di composti B fino ad F.

Un fermentatore a vaso da 20 litri viene caricato con 10 litri di un terreno identico a quello usato nell'esempio 1 ed inoculato con 500 ml dei semi preparati nell'esempio 1. La fermentazione viene effettuata a 30°C per 1 giorno (0,5 v/v/m, 300 giri per minuto). Un recipiente di fermentazione da 200 litri caricato con 125 litri di un terreno identico a quello usato nell'esempio 1 viene inoculato con 7 litri della coltura come seme. La fermentazione viene effettuata a 30°C per 18 ore (0,5 v/v/m, 300 giri per minuto). Un recicipiente di fermentazione da 5 m^3 caricato con 2,5 m^3 di un terreno identico a quello che è stato usato nello esempio 3 viene inoculato con un seme che comprende tutte le colture ottenute. La fermentazione viene effettuata a 30°C per 4 giorni (0,5 v/v/m, 170 giri per minuto.

Dopo la fermentazione, il brodo viene filtrato attraverso una cella di ultrafiltrazione a fibre cave. Il filtrato viene fatto passare attraverso una prima colonna riempita di 130 litri di XAD-2. Dopo lavaggio della colonna con 2,6 m^3 di metanolo acquoso al 10 %, 2,6 m^3 di metanolo acquoso al 30 % vengono fatti passare attraverso la colonna per eluire il composto B. L'eluato mescolato con una quantità

uguale di acqua viene fatto passare in maniera continua attraverso una seconda colonna riempita di 80 litri di XAD-2 per adsorbire il composto B di nuovo sulla colonna. Dopo lavaggio della colonna con 1,6 m^3 di metanolo acquoso al 20 %, il composto B viene eluito con 180 litri di metanolo al 100 %.

La concentrazione dell'eluato metanolico fornisce 650 g di un sale tetraidrato di composto B. Per cromatografia in liquido a pressione elevata, si trova che il campione ha una purezza di 98 %. Esso può venire purificato ulteriormente mediante ricristallizzazione da acqua bollente.

Dopo eluizione del composto B con metanolo acquoso al 30 %, la prima colonna viene alimentata con 260 litri di metanolo acquoso all'80 % per dare un eluato contenente composti C fino ad F. Se necessario, i composti C fino ad F possono venire separati uno dall'altro sottoponendo un concentrato dell'eluato al metodo descritto nello esempio 7.

Esempio 6

Purificazione di composto G

2 g della polvere grezza del composto G preparata nell'esempio 4 vengono sciolti in metanolo, adsorbiti in una linea su 12 piatti di gel di sili-

ce preparativi (5717 di Merck & Co., Inc.), e sviluppati con un sistema solvente comprendente volumi uguali di cloroformio e metanolo. Porzioni assorbenti aventi Rf = 0,35 come determinato sotto una lampada a raggi ultravioletti vengono raschiate via dai piatti ed estratte con metanolo. L'estratto viene filtrato attraverso un filtro millipore FHLPO 1300 (prodotto di Millipore Corporation), concentrato nel vuoto ed essiccato mediante congelamento per dare 418 mg di una polvere bianca di composto G. La polvere ha proprietà fisico-chimiche che corrispondono ai dati fisico-chimici per il composto G qui descritto.

Esempio 7

Separazione di composti C fino a F

3 g della polvere contenente composti C fino a F ottenuta nell'esempio 4 vengono sciolti in metanolo, adsorbiti su 5 g di gel di silice (Silica 60 Extra Pura di 70-200 Tyler mesh prodotta da Merck & Co., Inc.), ed il metanolo viene distillato via. Una sospensione di 600 g di gel di silice (uguale a quella usata sopra) in etere etilico viene introdotta in una colonna. Il gel di silice sul quale la polvere contenente C fino ad F viene adsorbita viene sospeso in etere etilico per formare una poltiglia che

viene posta sulla sommità della colonna. La eluizione viene effettuata facendo passare tre solventi di sviluppo (1) etere etilico, (2) un miscuglio di etere etilico ed etilacetato (7:3 in volume) e (3) etilacetato, attraverso la colonna in successione. L'operazione di eluizione viene effettuata controllando gli eluati da TLC su gel si silice: la eluizione con solvente (1) viene continuata finchè la sostanza che assorbe l'ultravioletto che si muove verso la punta di un gel di silice (5714 di Merck & Co., Inc.) in TLC usando quel solvente come sistema di sviluppo non viene più eluita; la eluizione con solvente (2) viene continuata finchè la sostanza che assorbe ultravioletto collocata ad Rf = 0,48 (F) in TLC usando quel solvente come sistema di sviluppo non viene più eluita; la eluizione con solvente (3) viene continuata finchè le sostanze che assorbono ultravioletto collocate ad Rf = 0,55 (E), Rf = 0,47 (D) e Rf = 0,28 (C) in TLC usando quel solvente come sistema di sviluppo non vengono più eluite. Le frazioni eluite dei rispettivi composti in TLC vengono riunite e concentrate nel vuoto. Come risultato si ottengono 112 mg di una polvere cristallina di E, 36 mg di una polvere bianca di D e 105 mg di una polvere bianca di C.

I composti C fino ad F ottenuti hanno proprietà fisico-chimiche che corrispondono ai dati fisico-chimici per i rispettivi composti qui descritti.

Esempio 8

Ad una soluzione di 8,48 g (20 millimoli) di AI-77-B essiccato a fondo in 36 ml di piridina vengono aggiunti a gocce a temperatura ambiente 4,08g (40 millimoli) di anidride acetica seguiti da un agitamento per 3 ore. La reazione viene controllata mediante cromatografia in strato sottile (per esempio TLC 5714 di Merck & Co., Inc.) impiegando cloroformio/metanolo (10:1) come solvente di sviluppo). Dopo distillazione di piridina nel vuoto, il residuo viene lavato per 2 volte con un totale di 100 ml di acqua (50 ml ogni volta). Il residuo viene sciolto in un sistema solvente di acqua-metanolo (50 % di acqua e 50 % di metanolo); e la soluzione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di un litro di Amberlite XAD-2. La colonna viene lavata con 5 litri di acqua ed eluita con un sistema solvente comprendente 85 % di metanolo e 15 % di acqua. Le frazioni che eluiscono vengono riunite, concentrate ed essiccate per dare 7,5g di un composto. Dall'analisi con spettro IR, UV, NMR e spettro FD-massa, il composto viene identificato

come il composto finale IIIa-1-1. I medesimi mezzi di identificazione vengono impiegati negli esempi successivi.

Esempio 9

Ad una soluzione di 30 g (71 millimoli) di AI-77-B essiccato a fondo in 500 ml di piridina vengono aggiunti a temperatura ambiente 38,2 g, 142 millimoli di anidride caprilica a temperatura ambiente. Dopo agitamento per 3 ore a temperatura ambiente, la piridina viene distillata via nel vuoto. Il prodotto essiccato viene sciolto in 400ml di metanolo e mescolato con metanolo saturo di HCl per dare un pH di 1. La soluzione acida viene concentrata fino a secco nel vuoto. Il concentrato viene sciolto in 200 ml di metanolo e mescolato con idrossido di sodio acquoso 1 normale per dare un pH di 5. La soluzione viene lasciata in riposo durante la notte a -20°C ed il precipitato risultante viene filtrato via. Il precipitato filtrato viene sospeso in un sistema solvente di acqua-metanolo (50 % di acqua e 50 % di metanolo), e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 3 litri di Amberlite XAD-2. La colonna viene lavata con 15 litri di acqua e frazioni ottenute mediante eluizione con un sistema solvente (85 % di metanolo e 15 % di acqua) vengono

riunite, concentrate ed essiccate per fornire 29,78 g del composto finale IIIa-1-9.

Esempio 10

Ad una soluzione di 2,1 g (4,95 millimoli) di AI-77-B essiccato a fondo in 25 ml di piridina, vengono aggiunti a temperatura ambiente 3,3 g (6 millimoli) di anidride stearica e la soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 4 ore. Dopo aver distillato via la piridina nel vuoto, il residuo vengono aggiunti 100 ml di acqua. Il precipitato risultante viene filtrato via ed essiccato a fondo. Il prodotto solido viene lavato per 3 volte con un totale di 450 ml di esano (100ml ogni volta). Il prodotto viene sciolto in 150 ml di cloroformio ed alla soluzione vengono aggiunti 330 ml di acido p-toluolsofonico agitando poi per 2 ore. Alla soluzione vengono aggiunti 100 ml di acqua per formare strati separati e lo strato cloroformico viene separato dallo strato acquoso ed essiccato con solfato di sodio. Quando si sia filtrato via solfato di sodio e si sia concentrato lo strato cloroformico, si ottengono 2,29 g del composto finale IIIa-1-11.

Esempio 11

Ad una soluzione di 8,01 g (18,9 millimoli)

di AI-77-B essiccato a fondo in 30 ml di piridina vengono aggiunti a temperatura ambiente 5,97 g (37,8 millimoli) di anidride isobutirrica seguiti da un agitamento per 3 ore a temperatura ambiente. Dopo aver distillato via la piridina nel vuoto, vengono aggiunti 400 ml di acqua. Il precipitato risultante viene filtrato via ed essiccato a fondo. Il prodotto essiccato viene sciolto in 80 ml di tetraidrofurano ed alla soluzione vengono aggiunti a temperatura ambiente 900 mg di acido p-toluolsolfonico e la soluzione viene agitata per 1,5 ore. Il solvente viene distillato via nel vuoto, il residuo viene sciolto in 200 ml di cloroformio ed alla soluzione vengono aggiunti 300 ml di acqua per formare strati separati. Lo strato di cloroformio viene separato dalla strato acquoso ed essiccato con solfato di sodio. La filtrazione del solfato di sodio e la concentrazione dello strato cloroformico forniscono 8,52 g del composto finale IIIa-1-4.

Esempio 12

Ad una soluzione di 5 g (11,8 millimoli) di AI-77-B essiccato a fondo in 20 ml di piridina vengono aggiunti raffreddando con ghiaccio 2,19 g (12 millimoli) di tricloroacetilcloruro seguiti da agitamento per 4 ore raffreddando con ghiaccio.

Dopo aver distillato via piridina nel vuoto, il residuo viene sciolto in 2 ml di etanolo. Quando la soluzione venga aggiunta a 100 ml di acqua ghiaccia, si ottiene una polvere. La polvere viene filtrata, lavata per 2 volte con un totale di 60 ml di acqua (30 ml ogni volta) ed essiccata per dare 4,54 g del composto IIIa-1-12.

Esempio 13

2 millimoli del IIIa-1-1 sintetizzato nell'esempio 8 vengono sciolte in 4 ml di piridina ed alla soluzione vengono aggiunte 30 millimoli di anidride propionica. Dopo l'aggiunta di 20 mg di cloruro di zinco, la soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 2 ore. Il miscuglio di reazione viene versato in una grande quantità di acqua ghiaccia ed il precipitato risultante viene filtrato via. Il precipitato viene lavato per due volte con un totale di 10 ml di acqua (5 ml ogni volta). Il precipitato viene sospeso in un sistema solvente di acqua-tetraidrofurano (50 % di acqua e 50 % di tetraidrofurano) e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 100 ml di Amberlite XAD-2. Dopo aver lavato la colonna con 500 ml di acqua vengono ottenute frazioni mediante eluizione usando un sistema solvente tetraidrofurano-acqua in cui, in lavaggi

successi, la concentrazione di tetraidrofurano viene aumentata per incrementi di 10 %, iniziando da 10 % di tetraidrofurano. Frazioni eluite con una concentrazione di 70 % di tetraidrofurano vengono riunite e concentrate per dare 700mg di IIIa-2-10.

Esempio 14

2 millimoli del IIIa-1-12 sintetizzato nello esempio 12 vengono sciolte in 5 ml di piridina ed alla soluzione vengono aggiunte 10 millimoli di tricloroacetilcloruro seguite da agitamento per 1,5 ore a temperatura ambiente. Il miscuglio di reazione viene versato in una grande quantità di acqua ghiaccia, ed il precipitato risultante viene filtrato via. Il precipitato viene lavato per due volte con un totale di 20 ml di acqua (10 ml ogni volta). Il precipitato viene sospeso in un sistema solvente acqua-tetraidrofurano (50 % di acqua e 50 % di tetraidrofurano) e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 100 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio della colonna con 500 ml di acqua, frazioni ottenute mediante eluizione con un sistema solvente da 70 % di tetraidrofurano e 30 % di acqua vengono riunite e concentrate per dare 680 mg di IIIa-2-1 nella medesima maniera che nell'esempio 13.

Esempio 15

Il composto IIIa-2-10 (1,5 millimoli) sintetizzato nell'esempio 13 viene sciolto in 4 ml di piridina e dopo che sono state aggiunte a gocce 20 millimoli di anidride isobutirrica, la soluzione viene agitata a 50°C per 4 ore. Dopo aver distillato via la piridina nel vuoto, il residuo viene trasferito in una grande quantità di acqua ghiaccia. Il precipitato risultante viene lavato per tre volte con un totale di 30 ml di acqua (10 ml ogni volta). Il residuo viene sospeso in un sistema solvente di acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetraidrofurano), e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 100 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio della colonna con 500 ml di acqua, frazioni ottenute mediante eluizione con un sistema solvente da 70 % di tetraidrofurano e 30 % di acqua vengono riunite e concentrate per dare 712 mg di IIIa-3-2 nella medesima maniera che nell'esempio 13.

Esempio 16

Il composto IIIa-2-1 (1,5 millimoli) sintetizzato nell'esempio 14 viene sciolto in 4 ml di piridina e dopo che sono state aggiunte a gocce 20 millimoli di anidride acetica, la soluzione viene agi-

tata a 50°C per 4 ore. Dopo aver distillato via la piridina nel vuoto, il residuo viene trasferito in una grande quantità di acqua ghiaccia. Il precipitato risultante viene lavato per tre volte con un totale di 30 ml di acqua (10 ml ogni volta). Il residuo viene sospeso in un sistema solvente di acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetraidrofurano) e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 100 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio della colonna con 500 ml di acqua, frazioni ottenute mediante eluizione con un sistema solvente da 70 % di tetraidrofurano e 30 % di acqua vengono riunite e concentrate per dare 670 mg di IIIa-3-10 nella medesima maniera che nell'esempio 13.

Esempio 17

Una millimole di IIIa-3-2 sintetizzato nell'esempio 15 viene sciolta in 10 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato. Alla soluzione vengono aggiunte in atmosfera di argo 1,5 millimoli di fluoroborato di trietilossonio e la soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 4 ore. Dopo aver distillato via il cloruro di metilene nel vuoto, al residuo vengono aggiunti 10 ml di etanolo essiccato, raffreddando con ghiaccio. Vengono

aggiunte 2 millimoli di boroidruro di sodio e dopo agitamento per 10 minuti, il boroidruro di sodio in eccesso viene decomposto con etanolo saturo di acido cloridrico gassoso. Dopo evaporazione fino a secco nel vuoto, il prodotto solido risultante viene sospeso in un sistema solvente di acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetraidrofurano), e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 70 ml di Amberlite XAD-2. Dopo aver lavato con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente di tetraidrofurano-acqua nella medesima maniera che nello esempio 13. Frazioni eluite con una concentrazione di 60 % di tetraidrofurano vengono riunite e concentrate per dare 150 mg di IIIa-20-2.

Esempio 18

Il composto IIIa-2-10 (1,5 millimoli) sintetizzato nell'esempio 13 viene sciolto in 10 ml di cloruro di metilene e dopo l'aggiunta di 15 millimoli di diazometano in etere, la soluzione viene agitata durante la notte a temperatura ambiente. Il diazometano in eccesso viene eliminato con acido acetico ed il miscuglio di reazione viene evaporato fino a secco nel vuoto. Il residuo viene sospeso in un sistema solvente di acqua-tetraidrofurano (40 % di

acqua e 60 di tetraidrofurano) e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 100 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente di tetraidrofurano-acqua nella medesima maniera che nell'esempio 13. Frazioni eluite con una concentrazione di 60 % di tetraidrofurano vengono riunite e concentrate per dare 630 mg di IIIa-6-12.

Esempio 19

Una millimole del composto IIIa-6-12 sintetizzato nell'esempio 18 viene sciolta in 10 ml di cloruro di metilene e dopo che sono state aggiunte 1,5 millimoli di fluoroborato di trietilossonio in atmosfera di argo, la soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 4 ore. Dopo aver distillato via il cloruro di metilene nel vuoto, vengono aggiunti 10 ml di metanolo essiccato e raffreddando con ghiaccio vengono aggiunte 2 millimoli di boroidruro di sodio e dopo agitamento per 10 minuti il boroidruro di sodio in eccesso viene decomposto con etanolo saturo di acido cloridrico gassoso. Dopo evaporazione fino a secco nel vuoto, il prodotto solido risultante viene sospeso in un sistema solvente di acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetra-

idrofurano), e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 60 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 300 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente di tetraidrofurano-acqua nella medesima maniera che nell'esempio 13. Frazioni eluite con una concentrazione di 60 % di tetraidrofurano vengono riunite e concentrate per dare 85 mg di IIIa-23-11.

Esempio 20.

Il composto IIIa-2-10 (1,5 millimoli) sintetizzato nell'esempio 13 viene sciolto in 10 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato. Alla soluzione vengono aggiunte in atmosfera di argo 1,5 millimoli di fluoroborato di trietilossonio e la soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 4 ore. Dopo aver distillato via il cloruro di metilene nel vuoto, al residuo vengono aggiunti 10 ml di etanolo essiccato e raffreddando con ghiaccio vengono aggiunte 2 millimoli di boroidruro di sodio e dopo agitamento per 10 minuti il boroidruro di sodio in eccesso viene decomposto con etanolo saturo di acido cloridrico gassoso. Dopo evaporazione fino a secco nel vuoto, il prodotto solido risultante viene sospeso in un sistema solvente di acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetraidro-

furano), e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 70 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente di tetraidrofurano-acqua nella medesima maniera che nell'esempio 13. Frazioni eluite con una concentrazione di 50 % di tetraidrofurano vengono riunite e concentrate per dare 325 mg di IIIa-19-9.

Esempio 21

3 millimoli di IIIa-1-1 sintetizzato nell'esempio 8 vengono sciolte in 50 ml di metanolo e dopo che sono state aggiunte a temperatura ambiente 30 millimoli di diazobutano, la soluzione viene agitata durante la notte. Il diazobutano in eccesso viene eliminato con acido acetico ed il miccuglio di reazione viene evaporato fino a secco nel vuoto. Il prodotto essiccato viene sciolto in 5 ml di metanolo e una macchia della soluzione viene posta su 24 piatti di gel di silice (TLC PSC-Fertigplatten KIESELGEL 60F-254 di Merck & Co., Inc. Art. 5717, 20 cm x 20 cm x 2 mm) e sviluppata con un sistema solvente di metanolo-cloroformio (10:1). Porzioni di Rf = 0,52 (si osserva assorbimento nell'ultravioletto ma non si osserva fluorescenza) vengono riunite, sciolte in 500 ml di metanolo ed agitate

per 30 minuti. Dopo filtrazione del gel di silice, il metanolo viene concentrato per dare 800 mg di IIIa-5-3.

Esempio 22

5 millimoli di IIIa-1-12 sintetizzato nell'esempio 12 vengono sciolte in un solvente costituito da 20 ml di metanolo ed 80 ml di cloroformio. Dopo l'aggiunta di 30 millimoli di diazoetano in etere a temperatura ambiente, la soluzione viene agitata per 1 ora. Dopo che l'eccesso di diazoetano è stato eliminato con acido acetico, il solvente viene distillato via nel vuoto ed il residuo viene sospeso in un sistema solvente di acqua-metanolo (50 % di acqua e 50 % di metanolo). La sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 300ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 1 litro di acqua, la colonna viene lavata impiegando un sistema solvente di metanolo-acqua in cui, in lavaggi successivi, la concentrazione di metanolo viene aumentata con aumenti di 10 %, cominciando da 10 % di metanolo. Frazioni eluite con una concentrazione di 90 % di metanolo vengono riunite, concentrate ed essiccate per dare 2,72 g del composto IIIa-5-13.

Esempio 23

Una millimole di IIIa-5-3 sintetizzato nell'esempio 21 viene sciolta in 15 ml di cloruro di metilene e dopo l'aggiunta di 1,2 millimoli di diazometano in etere, alla soluzione vengono aggiunti 0,5 ml di un eterato di trifluoruro di boro (prodotto di Wako Pure Chemical Industries, Ltd). che è stato appena distillato. La soluzione viene poi agitata durante la notte. Dopo aver eliminato il diazometano in eccesso con acido acetico, il miscuglio di reazione viene versato in una grande quantità di acqua ghiaccia ed il precipitato risultante viene filtrato via. Il precipitato viene lavato per due volte con un totale di 10 ml di acqua (5 ml ogni volta). Il residuo viene sospeso in un sistema solvente di acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetraidrofurano), e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna di 70 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente di tetraidrofurano-acqua nella medesima maniera che nell'esempio 13. Frazioni eluite con una concentrazione di 65 % di tetraidrofurano vengono riunite e concentrate per dare 632 mg di IIIa-7-16.

Esempio 24

1 millimole di IIIa-5-13 sintetizzato nell'esempio 22 viene sciolta in 15 ml di cloruro di metilene e dopo l'aggiunta di 1,2 millimoli di diazopropano in etere, alla soluzione vengono aggiunti 0,5 ml di trifluoruro eterato di boro (prodotto di Wako Pure Chemical industries, Ltd.) che è stato appena distillato. La soluzione viene poi agitata durante la notte. Dopo aver eliminato il diazo-propano in eccesso con acido acetico, il miscuglio di reazione viene versato in una grande quantità di acqua ghiaccia ed il precipitato risultante viene filtrato via. Il precipitato viene lavato per due volte con un totale di 10 ml di acqua (5 ml ogni volta). Il residuo viene sospeso in un sistema solvente di acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetraidrofurano) e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 70 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente di tetraidrofurano-acqua nella medesima maniera che nell'esempio 13. Frazioni eluite con una concentrazione di 65% di tetraidrofurano vengono riunite e concentrate per dare 670 mg di IIIa-7-17.

Esempio 25

1 millimole di IIIa-7-16 sintetizzato nell'esempio 23 viene sciolta in 10 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato e, dopo l'aggiunta di 1,5 millimoli di fluoroborato di trietilossonio in atmosfera di argo, la soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 4 ore. Dopo che il cloruro di metilene è stato distillato via nel vuoto, vengono aggiunti 10 ml di etanolo essiccato e, raffreddando con ghiaccio, vengono aggiunte 2 millimoli di boroidruro di sodio e, dopo agitamento per 10 minuti, il boroidruro di sodio in eccesso viene decomposto con etanolo saturo di acido cloridrico gassoso. Dopo evaporazione fino a secco nel vuoto, il prodotto solido risultante viene sospeso in un sistema solvente di acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetraidrofurano), e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 70 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente di tetraidrofurano-acqua nella medesima maniera che nell'esempio 13. Frazioni eluite con una concentrazione di 70 % di tetraidrofurano vengono riunite e concentrate per dare 230 mg di IIIa-24-16.

Esempio 26

4 millimoli di IIIa-5-5 sintetizzato mediante il metodo dell'esempio 21 vengono sciolte in 40 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato. Alla soluzione vengono aggiunte in atmosfera di argo 6 millimoli di fluoroborato di trietilossonio e la soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 4 ore. Dopo aver distillato via il cloruro di metilene nel vuoto, al residuo vengono aggiunti 40 ml di etanolo essiccato e, raffreddando con ghiaccio, vengono aggiunte 2 millimoli di boroidruro di sodio, e dopo agitamento per 10 minuti il boro-idruro di sodio in eccesso viene decomposto con etanolo saturo di acido cloridrico gassoso. Dopo evaporazione fino a secco nel vuoto, il prodotto solido risultante viene sospeso in un sistema solvente di acqua-metanolo (80 % di acqua e 20 % di tetraidrofurano) e la sospensione viene fatta passare attraversoo una colonna riempita di 200ml di Amberlite XAD-2. Dopo aver lavato con 2 litri di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente di metanolo-acqua nella medesima maniera che nell'esempio 22. Frazioni eluite con una concentrazione di 40 % di metanolo vengono riunite e concentrate per dare 500 mg di IIIa-22-5.

Esempio 27

1 millimole di IIIa-5-3 sintetizzato nell'esempio 21 viene sciolta in 10 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato. Alla soluzione vengono aggiunte in atmosfera di argo 1,5 millimoli di fluoroborato di trietilossonio e la soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 4 ore. Dopo aver distillato via il cloruro di metilene nel vuoto, al residuo vengono aggiunti 10 ml di etanolo esssiccato e, raffreddando con ghiaccio, vengono aggiunte 2 millimoli di boroidruro di sodio e dopo agitamento per 10 minuti il boroidruro di sodio in eccesso viene decomposto con etanolo saturo di acido cloridrico gassoso. Dopo evaporazione fino a secco nel vuoto, il prodotto solido risultante viene sospeso in un sistema solvente di acqua-metanolo (80 % di acqua e 20 % di metanolo), e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 70 ml di Amberlite XAD-2. Dopo aver lavato con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente di metanolo-acqua nella medesima maniera che nell'esempio 22. Soluzioni eluite con una concentrazione di 50 % di metanolo vengono riunite e concentrate per dare 103 mg di IIIa-22-3.

Esempio 28

10 millimoli di IIIa-1-1 sintetizzato nello esempio 8 vengono sciolte in 200 ml di metanolo. Alla soluzione vengono aggiunte a temperatura ambiente 20 millimoli di fenildiazometano e la soluzione viene agitata per 3 ore. Il fenildiazometano in eccesso viene convertito a benzilacetato con acido acetico. Il miscuglio di reazione viene evaporato fino a secco nel vuoto ed il residuo viene lavato con 20 ml di etere. Il residuo viene essiccato a fondo ed il prodotto essiccato viene sciolto in 200 ml di cloruro di metilene. Alla soluzione vengono aggiunte dapprima 50 millimoli di diazometano in etere, poi 5 ml di trifluoruro-eterato di boro (prodotto di Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) ed il miscuglio viene agitato durante la notte a temperatura ambiente. Il diazometano in eccesso viene eliminato con acido acetico ed il solvente viene separato nel vuoto. Il residuo viene posto in una grande quantità di acqua ghiaccia ed il precipitato risultante viene filtrato via. Il precipitato viene lavato per due volte con un totale di 100 ml di acqua (50 ml ogni volta), ed il residuo viene essiccato a fondo. Il solido essiccato viene sciolto in 30 ml di metanolo e dopo

l'aggiunta di 500 mg di Pd-C (10 %), la soluzione viene agitata con acido cloridrico a pressione atmosferica e temperatura ambiente. La reazione viene completata in 20 minuti. Pd-C viene filtrato via ed il solvente viene distillato via nel vuoto. Il residuo viene sospeso in un sistema solvente di acqua-metanolo (40 % di acqua e 60% di metanolo), e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 300 ml di Amberlite XAD-2. La colonna viene eluita impiegando un sistema solvente di metanolo-acqua nella medesima maniera che nell'esempio 22. Frazioni eluite con una concentrazione di 50 % di metanolo vengono riunite e concentrate per dare 820 mg di IIIa-8-9.

Esempio 29.

1 millimole di IIIa-8-9 sintetizzato nell'esempio 28 viene sciolta in 5 ml di piridina e dopo che sono state aggiunte a gocce 20 millimoli di anidride isobutirrica, la soluzione viene agitata a 50°C per 4 ore. Dopo aver distillato via piridina nel vuoto, il residuo viene trasferito in una grande quantità di acqua ghiaccia. Il precipitato risultante viene lavato per tre volte con un totale di 30 ml di acqua (10 ml ogni volta) ed il residuo

viene sospeso in un sistema solvente di acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetraidrofurano). La sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 100 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita nella stessa maniera come nell'esempio 13. Le frazioni eluite con un sistema solvente da 70 % di tetraidrofurano e 30 % di acqua vengono riunite e concentrate per dare 420 mg di IIIa-9-9.

Esempio 30

Il composto IIIa-9-9 (0,7 millimoli) sintetizzato nell'esempio 29 viene sciolto in 7 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato. Alla soluzione viene aggiunta in atmosfera di argo una millimole di fluoroborato di trietilossonio e la soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 4 ore. Dopo aver distillato via cloruro di metilene nel vuoto, vengono aggiunti al residuo 7 ml di etanolo essiccato e, raffreddando con ghiaccio, vengono aggiunta 1,4 millimoli di boroidruro di sodio e dopo un agitamento di 10 minuti, il boidruro di sodio in eccesso viene decomposto con etanolo saturato di acido cloridrico gassoso. Dopo evaporazione fino a secco nel vuoto, il prodotto

solido risultante viene sospeso in un sistema solvente di acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetraidrofurano) e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 50 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 400ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente di tetraidrofurano-acqua nella medesima maniera che nell'esempio 13. Frazioni eluite con una concentrazione di 60 % di tetraidrofurano vengono riunite e concentrate per dare 120mg di IIIa-8-9.

Esempio 31

1 millimole di IIIa-8-9 sintetizzata nell'esempio 28 viene sciolta in 10 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato. Alla soluzione vengono aggiunte in atmosfera di argo 1,5 millimoli di fluoroborato di trietilossonio e la soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 4 ore. Dopo aver distillato via nel vuoto il cloruro di metilene, al residuo vengono aggiunti 10 ml di etanolo essiccato e, raffreddando con ghiaccio, vengono aggiunte 2 millimoli di boroidruro di sodio e, dopo agitamento per 10 minuti, il boroidruro di sodio in eccesso viene decomposto con etanolo saturato di acido cloridrico gassoso. Dopo evaporazione fino a secco nel

vuoto, il prodotto solido risultante viene sospeso in un sistema solvente di acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetraidrofurano), e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 70 ml di Amberlite XAD-2. Dopo il lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente di tetraidrofurano-acqua nella medesima maniera che nello esempio 13. Frazioni eluite con una concentrazione di 40 % di tetraidrofurano vengono riunite e concentrate per dare 180 mg di IIIa-25-9.

Esempio 32

10 millimoli di IIIa-1-1-sintetizzato nell'esempio 8 vengono poste in 30 ml di piridina ed al miscuglio vengono aggiunte 20 millimoli di benzilossicarbonilcloruro. La soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 1,5 ore. Il miscuglio di reazione viene trasferito in una grande quantità di acqua ghiaccia ed il precipitato risultante viene filtrato via. Il precipitato viene lavato per 2 volte con un totale di 100 ml di acqua (50 ml ogni volta). Esso viene poi lavato con 50 ml di etere ed essiccato a fondo. Il solido secco viene sciolto in 40 ml di piridina e dopo l'aggiunta a gocce di 100 millimoli di anidride propionica, la soluzione

viene agitata a 50°C per 4 ore. Dopo che la piridina è stata distillata via nel vuoto, il residuo viene introdotto in una grande quantità di acqua ghiaccia. Il precipitato risultante viene lavato per 3 volte con un totale di 300 ml di acqua (100 ml ogni volta) ed il residuo viene essiccato a fondo. Il prodotto secco viene sciolto in 30 ml di metanolo e dopo l'aggiunta di 550 mg di Pd-C (10 %), la soluzione viene scossa con gas idrogeno a pressione atmosferica e temperatura ambiente. La reazione viene completata in 1 ora, Pd-C viene filtrato via ed il solvente viene distillato via nel vuoto. Il residuo viene sospeso in un sistema solvente di acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetraidrofurano), e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 300 ml di Amberlite XAD-2. La colonna viene eluita impiegando un sistema solvente di tetraidrofurano-acqua nella medesima maniera che nell'esempio 13. Frazioni eluite con una concentrazione di 40 % di tetraidrofurano vengono riunite e concentrate per dare 2,3 g di IIIa-4-1.

Esempio 33

5 millimoli di IIIa-1-12 sintetizzato nello esempio 12 vengono poste in 15 m di piridina ed

al miscuglio vengono aggiunte 10 millimoli di benzil-ossi-carbonilcloruro. La soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 2 ore. Il miscuglio di reazione viene trasferito in una grande quantità di acqua ghiaccia ed il precipitato risultante viene filtrato via. Il precipitato viene lavato per due volte con un totale di 60ml di acqua (30 ml ogni volta). Esso viene poi lavato con 30 ml di etere ed essiccato a fondo. Il solido secco viene sciolto in 25 ml di piridina e dopo l'aggiunta a gocce di 50 millimoli di tricloroacetilcloruro, la soluzione viene agitata a 50°C per 4 ore. Dopo che la piridina è stata distillata via nel vuoto, il residuo viene introdotto in una grande quantità di acqua ghiaccia. Il precipitato risultante viene lavato per 3 volte con un totale di 150ml di acqua (50 ml ogni volta) ed il residuo viene essiccato a fondo. Il prodotto secco viene sciolto in 15 ml di metanolo e dopo l'aggiunta di 300 mg di Pd-C (10 %) la soluzione viene scossa con gas idrogeno a pressione atmosferica e temperatura ambiente. La reazione viene completata in 1 ora, Pd-C viene filtrato via ed il solvente viene distillato via nel vuoto. Il residuo viene sciolto in 50 ml di cloroformio. Alla soluzione vengono aggiun-

te dapprima 20 millimoli di diazometano in etere, poi vengono aggiunti 2 ml di trifluoruro eterato di boro (prodotto di Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) e la soluzione viene agitata durante la notte a temperatura ambiente. Il diazometano in eccesso viene eliminato con acido acetico ed il solvente viene eliminato nel vuoto. Il residuo viene sospeso in un solvente costituito da 10 ml di metanolo e 20 ml di acqua ed alla sospensione viene aggiunto idrossido di sodio acquoso 1 normale finchè il pH è 12. Quando la sospensione viene agitata a temperatura ambiente, il suo pH diventa più basso di 12 in modo che viene aggiunto ancora alcali finchè il pH raggiunge 12. Quando il pH non cade più sotto 12, alla sospensione viene aggiunto acido cloridrico 1 normale per regolare il suo pH a 7. La sospensione risultante viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 150 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente di metanolo-acqua nella medesima maniera che nell'esempio 22. Frazioni eluite con una concentrazione di 50 % di metanolo vengono riunite e concentrate. Il concentrato viene sciolto in 10 ml di metanolo saturato di acido cloridrico e la soluzione viene agitata per 30 minuti

raffreddando con ghiaccio. Il solvente viene distillato via nel vuoto ed il residuo viene essiccato a fondo per dare 920 mg di IIIa-16-1.

Esempio 34

1 millimole di IIIa-1-1 sintetizzato nell'esempio 8 viene sciolta in 10 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato. Alla soluzione vengono aggiunte in atmosfera di argo 1,5 millimoli di fluoroborato di trietilossonio e la soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 4 ore. Dopo aver ditillato via nel vuoto il cloruro di metilene, al residuo vengono aggiunti 10 ml di etanolo essiccato e, raffreddando con ghiaccio, vengono aggiunte 2 millimoli di boroidruro di sodio e dopo agitamento per 10 minuti il boroidruro di sodio in eccesso viene decomposto con etanolo saturato di acido cloridrico gassoso. Dopo evaporazione fino a secco nel vuoto, il prodotto solido risultante viene sciolto in un solvente di acqua-metanolo (1:4) e la soluzione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 70 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un solvente di metanolo-acqua (l'acqua contiene 10 % di acido cloridrico 1 normale) nella medesima maniera che nell'esempio 22. Frazioni eluite con

una concentrazione di 45% di metanolo vengono riunite e concentrate per dare 220 mg di IIIa-18-1.

Esempio 35

1 millimole di IIIa-1-2 sintetizzato mediante il metodo dell'esempio 8 viene sciolta in 10 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato. Alla soluzione vengono aggiunte in atmosfera di argo 1,5 millimoli di fluoroborato di trietilossonio e la soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 4 ore. Dopo aver distillato via nel vuoto il cloruro di metilene, al residuo vengono aggiunti 10 ml di etanolo essiccato e, raffreddando con ghiaccio, vengono aggiunte 2 millimoli di boroidruro di sodio e dopo un agitamento per 10 minuti il boroidruro di sodio in eccesso viene decomposto con etanolo saturato di acido cloridrico gassoso. Dopo evaporazione fino a secco nel vuoto, il prodotto solido risultante viene sciolto in un solvente di acqua-metanolo (1:4) e la soluzione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 70 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 500ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente di metanolo-acqua (l'acqua contiene 10 % di acido cloridrico 1 normale) nella medesima maniera che nell'esempio 22. Frazioni eluite

con una concentrazione di 50 % di metanolo vengono riunite e concentrate per dare 210 mg di IIIa-18-2.

Esempio 36

1 millimole di IIIa-1-6 sintetizzato mediante il metodo dell'esempio 8 viene sciolto in 10 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato. Alla soluzione vengono aggiunte in atmosfera di argo 1,5 millimoli di fluoroborato di trietilossonio e la soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 4 ore. Dopo aver distillato via il cloruro di metilene nel vuoto, al residuo vengono aggiunti 10 ml di etanolo essiccato e, raffreddando con ghiaccio, vengono aggiunte 2 millimoli di boroidruro di sodio e dopo un agitamento per 10 minuti il boroidruro di sodio in eccesso viene decomposto con etanolo saturato di acido cloridrico gassoso. Dopo evaporazione fino a secco nel vuoto, il prodotto solido risultante viene sciolto ina soluzione di acqua-metanolo (1:4) e la soluzione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 70 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando solvente metanolo-acqua (l'acqua contiene 10 % di acido cloridrico 1 normale) nella medesima maniera che nell'esempio 22. Frazioni eluite con una concen-

trazione di 55 % di metanolo vengono riunite e concentrate per dare 215 mg di IIIa-18-6.

Esempio 27

1 millimole di IIIa-1-9-sintetizzato nell'esempio 9 viene sciolta in 10 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato. Alla soluzione vengono aggiunte in atmosfera di argo 1,5 millimoli di fluoroborato di trietilossonio e la soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 4 ore. Dopo aver distillato via nel vuoto il cloruro di metilene, al residuo vengono aggiunti 10 ml di etanolo essiccato e, raffreddando con ghiaccio, vengono aggiunte 2 millimoli di boroidruro di sodio e, dopo agitamento per 10 minuti, il boroidruro di sodio in eccesso viene decomposto con etanolo saturato di acido cloridrico gassoso. Dopo evaporazione fino a secco nel vuoto, il prodotto solido risultante viene sciolto in una soluzione di acqua-metanolo (1:4) e la soluzione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 70 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente metanolo-acqua (l'acqua contiene 10 % di acido cloridrico 1 normale) nella medesima maniera che nell'esempio 22. Frazioni eluite con una concentrazione di 70 % di metanolo vengo-

no riunite e concentrate per dare 250 mg di IIIa-18-9.

Esempio 38

1 millimole di IIIa-1-11 sintetizzato nell'esempio 10 viene sciolta in 10 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato. Alla soluzione vengono aggiunte in atmosfera di argo 1,5 millimoli di fluoroborato di trietilossonio e la soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 4 ore. Dopo aver distillato nel vuoto il cloruro di metilene, al residuo vengono aggiunti 10 ml di etanolo essiccato e, raffreddando con ghiaccio, vengono aggiunti 2 millimoli di boroidruro di sodio e dopo agitamento per 10 minuti, il boroidruro di sodio in eccesso viene decomposto con etanolo saturato di acido cloridrico gassoso. Dopo evaporazione fino a secco nel vuoto, il prodotto solido risultante viene sciolto in una soluzione di acqua-metanolo (1:4) e la soluzione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 70 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 500ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente tetraidrofurano-acqua (l'acqua contiene 10 % di acido cloridrico 1 normale) nella medesima maniera che nell'esempio 13. Frazioni eluite con una concentrazione di 50 % di tetraidrofura-

no vengono riunite e concentrate per dare 230mg di IIIa-18-11.

Esempio 32

Una millimole di IIIa-7-17-sintetizzato nell'esempio 24 viene sospesa in un solvente comprendente 2 ml di metanolo e 4 ml di acqua ed alla sospensione viene aggiunto idrossido di sodio acquoso 1 normale finchè il pH è 12. Quando la sospensione viene agitata a temperatura ambiente, il suo pH diventa inferiore a 12 per cui viene aggiunto ancora il medesimo alcali finchè il pH raggiunge 12. Quando il pH non cade più al di sotto di 12, alla sospensione viene aggiunto acido cloridrico 1 normale per regolare il suo pH a 7. La sospensione risultante viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 30 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 100 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente di metanolo-acqua nella medesima maniera che nell'esempio 22. Frazioni eluite con una concentrazione di 70 % di metanolo vengono riunite e concentrate. Il concentrato viene sciolto in 2 ml di metanolo saturato di acido cloridrico e la soluzione viene agitata per 30 minuti raffreddando con ghiaccio. Il solvente viene distillato via nel vuoto ed il residuo viene essiccato a fondo

per dare 370 mg di IIIa-15-8.

Esempio 40

5 millimoli di IIIa-5-13 sintetizzato nell'esempio 22 vengono sospese in un solvente costituito da 10 ml di metanolo e 20 ml di acqua ed alla sospensione viene aggiunto idrossido di sodio acquoso 1 normale finchè il pH è 12. Quando la sospensione venga agitata a temperatura ambiente, il suo pH diventa inferiore a 12 per cui viene aggiunto ancora il medesimo alcali finchè il pH raggiunge 12. Quando il pH non cade più al di sotto di 12, alla sospensione viene aggiunto acido cloridrico 1 normale per regolare il suo pH a 7. La sospensione risultante viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 150 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente metanolo-acqua nella medesima maniera che nell'esempio 22. Frazioni eluite con una concentrazione di 60 % di metanolo vengono riunite e concentrate. Il concentrato viene sciolto in 10 ml di metanolo saturato di acido cloridrico e la soluzione viene agitata per 30 minuti raffreddando con ghiaccio. Il solvente viene distillato via nel vuoto ed il residuo viene essiccato a fondo per dare 1,89 g di IIIa-13-2.

Esempio 41

1 millimole di IIIa-6-13 sintetizzato mediante il metodo dell'esempio 18 viene sottoposta alla reazione di detricloroacetilazione descritta nell'esempio 39. Il prodotto di reazione viene purificato mediante il metodo usato nell'esempio 39 e frazioni eluite ad una concentrazione di metanolo di 70 % vengono riunite e concentrate. Il concentrato viene sciolto in 2 ml di metanolo saturato di acido cloridrico e la soluzione viene agitata per 30 minuti raffreddando con ghiaccio. Il solvente viene distillato via ed il residuo viene essiccato a fondo per dare 320 mg di IIIa-14-9.

Esempio 42

5 millimoli di IIIa-1-12 sintetizzato nell'esempio 12 vengono sciolte in 100 ml di metanolo. Alla soluzione vengono aggiunte a temperatura ambiente 10 millimoli di fenil-diazometano e la soluzione viene agitata per 3 ore. Il fenildiazometano in eccesso viene convertito a benzilacetato con acido acetico. Il miscuglio di reazione viene evaporato fino a secco nel vuoto ed il residuo viene lavato con 15 ml di etere. Il residuo viene essiccato a fondo ed il prodotto essiccato viene sciolto in 100 ml di cloruro di metilene. Alla soluzione ven-

gono aggiunte dapprima 25 millimoli di diazometano in etere, poi 2,5 ml di trifluoruro eterato di boro (prodotto di Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), ed il miscuglio viene agitato durante la notte a temperatura ambiente. Il diazometano in eccesso viene eliminato con acido acetico ed il solvente viene eliminato nel vuoto. Il residuo viene posto in una grande quantità di acqua ghiaccia ed il precipitato risultante viene filtrato via. Il precipitato viene lavato 2 volte con un totale di 50 ml di acqua (25 ml ogni volta), ed il residuo viene essiccato a fondo. Il solido essiccato viene sciolto in 15 ml di metanolo e dopo l'aggiunta di 250 mg di Pd-C (10 %), la soluzione viene scossa con gas idrogeno a pressione atmosferica e temperatura ambiente. La reazione è completa in 20 minuti, Pd-C viene filtrato via ed il solvente viene distillato via nel vuoto. Il residuo viene essiccato a fondo e sciolto in 15 ml di piridina. Dopo che sono state aggiunte a gocce 100 millimoli di anidride propionica, la soluzione viene agitata a 50°C per 4 ore. La piridina viene distillata via nel vuoto ed il residuo viene posto in una grande quantità di acqua-ghiaccio. Il precipitato risultante viene lava-

to per tre volte con un totale di 450 ml di acqua (150 ml ogni volta). Il precipitato viene poi sospeso in un solvente costituito da 10 ml di metanolo e 20 ml di acqua ed alla sospensione viene aggiunto idrossido di sodio acquoso 1 normale finchè il pH è 12. Quando la sospensione viene agitata a temperatura ambiente, il suo pH diventa più basso di 12 per cui viene aggiunto ancora il medesimo alcali finchè il pH raggiunge il valore 12. Quando il pH non cade più al di sotto di 12, alla sospensione viene aggiunto acido cloridrico 1 normale per regolare il suo pH a 7. La sospensione risultante viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 150 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita usando un sistema solvente metanolo-acqua nella medesima maniera che nell'esempio 22. Frazioni eluite con una concentrazione di 70 % di metanolo vengono riunite e concentrate. Il concentrato viene sciolto in 10 ml di metanolo saturato di acido cloridrico e la soluzione viene agitata per 30 minuti raffreddando con ghiaccio. Il solvente viene distillato via nel vuoto ed il residuo viene essiccato a fondo per dare 830 mg di IIIa-17-5.

Esempio 43

1 millimole di IIIa-2-1 sintetizzato nell'esempio 14 viene sospesa in un solvente comprendente 2 ml di metanolo e 4 ml di acqua ed alla sospensione viene aggiunto idrossido di sodio acquoso 1 normale finchè il pH è 12. Quando la sospensione venga agitata a temperatura ambiente, il suo pH diventa inferiore a 12 in modo che viene aggiunto ancora il medesimo alcali finchè il pH raggiunge 12. Quando il pH non cade più al di sotto di 12, alla sospensione viene aggiunto acido cloridrico 1 normale per regolare il suo pH a 7. La sospensione risultante viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 150 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente metanolo-acqua nella medesima maniera che nell'esempio 22. Frazioni eluite con una concentrazione di 50 % di metanolo vengono riunite e concentrate. Il concentrato viene sciolto in 2 ml di metanolo saturato di acido cloridrico e la soluzione viene agitata per 30 minuti raffreddando con ghiaccio. Il solvente viene distillato via nel vuoto ed il residuo viene essiccato a fondo per dare 400 mg di IIIa-12-1.

Esempio 44

5 millimoli di AI-77-B essiccato a fondo vengono sciolte in 10 ml di piridina. Alla soluzione vengono aggiunte temperatura ambiente 10 mmoli di benzilossicarbonilcloruro e la soluzione viene agitata per 3 ore. Dopo l'aggiunta di 20 millimoli di benzilossicarbonilcloruro, la soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 1,5 ore. Il miscuglio di reazione viene posto in una grande quantità di acqua ghiaccio ed il precipitato risultante viene filtrato via. Il precipitato viene lavato per due volte con un totale di 100 ml di acqua (50 ml ogni volta). Esso viene poi lavato con 50 ml di etere ed essiccato a fondo. Il solido secco viene sciolto in 40 ml di piridina e, dopo l'aggiunta di 50 millimoli di tricloroacetilcloruro, la soluzione viene agitata a 50°C per 4 ore. Dopo che la piridina è stata distillata via nel vuoto, il residuo viene posto in una grande quantità di acqua ghiaccio. Il precipitato risultante viene lavato per tre volte con un totale di 150 ml di acqua (50 ml ogni volta), ed il residuo viene essiccato a fondo. Il prodotto secco viene sciolto in 15 ml di metanolo e, dopo l'aggiunta di 280 mg di Pd-C (10 %), la soluzione viene scossa con gas idrogeno a

pressione atmosferica e temperatura ambiente. La reazione viene completata in due ore, Pd-C viene filtrato via ed il solvente viene distillato via nel vuoto. Il residuo viene sospeso in un solvente acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetraidrofurano), e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 150 ml di Amberlite XAD-2. La colonna viene eluita impiegando un sistema solvente tetraidrofurano-acqua nella medesima maniera che nell'esepmio 13. Frazioni eluite con una concentrazione di 30 % di tetraidrofurano vengono riunite e concentrate per dare 1,02 g di IIIa-12-9.

Esempio 45

5 millimoli di AI-77-B essiccato a fondo vengono sciolte in 10 ml di piridina. Alla soluzione vengono aggiunte a temperatura ambiente 10 millimoli di benzilossicarbonilcloruro e la soluzione viene agitata per 3 ore. Dopo che la piridina è stata distillata via nel vuoto, il residuo viene lavato per due volte con un totale di 20 ml di acqua (10 ml ogni volta). Esso viene poi lavato con 30 ml di etere ed essiccato a fondo. Il solido secco viene sciolto in 100 ml di metanolo e dopo l'aggiunta di 10 millimoli di fenildiazometano a

temperatura ambiente. la soluzione viene agitata per 3 ore. Il fenildiazometano in eccesso viene convertito a benzil-acetato con acido acetico. Il miscuglio di reazione viene evaporato fino a secco nel vuoto ed il residuo viene lavato con 10 ml di etere. Il residuo viene essiccato a fondo ed il prodotto secco viene sciolto in 100 ml di cloruro di metilene. Alla soluzione vengono aggiunte dapprima 10 millimoli di diazoetano in etere, poi 2,5 ml di trifluoruro-eterato di boro (prodotto di Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) e la soluzione viene agitata durante la notte a temperatura ambiente. Il diazoetano in eccesso viene eliminato con acido acetico ed il solvente viene eliminato nel vuoto. Il residuo viene posto in una grande quantità di acqua ghiaccia ed il precipitato risultante viene filtrato via. Il precipitato viene lavato per due volte con un totale di 50 ml di acqua (25 ml ogni volta) ed il residuo viene essiccato a fondo. Il prodotto secco viene sciolto in 15 ml di metanolo e, dopo l'aggiunta di 280 mg di Pd-C (10 %), la soluzione viene scossa con gas idrogeno a pressione atmosferica e temperatura ambiente. La reazione viene completata in due ore, Pd-C viene separato ed il solvente viene distilla-

to via nel vuoto. Il residuo viene sospeso in un sistema solvente acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetraidrofurano) e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 150 ml di Amberlite XAD-2. La colonna viene eluita impiegando un sistema solvente tetraidrofurano-acqua nella medesima maniera che nello esempio 13. Frazioni eluite con una concentrazione di 30 % di tetraidrofurano vengono riunite e concentrate per dare 1,21 g di IIIa-16-7.

Esempio 46

1 millimole di IIIa-16-7 sintetizzato nell'esempio 45 viene posta in 4 ml di piridina e, dopo l'aggiunta di 2 mmoli di benzilossicarbonil-cloruro, la soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 3 ore. Dopo che la piridina è stata distillata via nel vuoto, il residuo viene lavato per due volte con un totale di 4 ml di acqua (2 ml ogni volta). Esso viene poi lavato con 6 ml di etere ed essiccato a fondo. Il prodotto secco viene posto in 4 ml di piridina e, dopo l'aggiunta di 10 millimoli di tricloroacetilcloruro, la soluzione viene agitata a 50°C per 4 ore. Dopo che la piridina è stata distillata via nel vuoto, il residuo viene posto in una grande quantità di acqua ghiaccio. Il preci-

pitato risultante viene lavato per 3 volte con un totale di 30 ml di acqua (10 ml ogni volta) ed essiccato a fondo. Il prodotto secco viene sciolto in 3 ml di metanolo. Dopo l'aggiunta di 50 mg di Pd-C (10 %), la soluzione viene scossa con gas idrogeno a pressione atmosferica e temperatura ambiente. La reazione viene completata in 1 ora, Pd-C viene filtrato via ed il solvente viene distillato via nel vuoto. Il residuo viene sospeso in un sistema solvente acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetraidrofurano) e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 30 ml di Amberlite XAD-2. La colonna viene eluita impiegando un sistema solvente tetraidrofurano-acqua nella medesima maniera che nello esempio 13. Frazioni eluite con una concentrazione di 40 % di tetraidrofurano vengono riunite e concentrate per dare 210 mg di IIIa-17-6.

Esempio 47

1 millimole di AI-77-B essiccato a fondo viene sciolta in 4 ml di piridina e, dopo l'aggiunta di 2 millimoli di benzilossi-carbonil-cloruro la soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 3 ore. Dopo aver distillato via piridina nel vuoto, il residuo viene lavato per due volte con un

totale di 4 ml di acqua (2 ml ogni volta). Esso viene lavato con 6 ml di etere ed essiccato a fondo. Il prodotto secco viene posto in 4 ml di piridina e vengono aggiunte 15 millimoli di anidride acetica. Dopo l'aggiunta di 10 mg di cloruro di zinco la soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 2 ore. Il miscuglio di reazione viene versato in una grande quantità di acqua ghiaccio ed il precipitato risultante viene filtrato via. Il precipitato viene lavato per due volte con un totale di 4 ml di acqua (2 ml ogni volta). Il precipitato viene sciolto in 3 ml di metanolo e dopo l'aggiunta di 50 mg di Pd-C (10 %), la soluzione viene scossa con gas-idrogeno a pressione atmosferica e temperatura ambiente. La reazione viene completata in 1 ora, Pd-C viene filtrato via ed il solvente viene distillato via nel vuoto. Il residuo viene sospeso in un solvente acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetraidrofurano), e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 30 ml di Amberlite XAD-2. La colonna viene eluita impiegando un sistema solvente tetraidrofurano-acqua nella medesima maniera che nell'esempio 13. Frazioni eluite con una concentrazione di 30 % di tetraidrofurano vengono riunite e concentrate per dare 230 mg

di IIIa-10-1.

Esempio 48

1 millimole di AI-77-B essiccato a fondo viene sciolta in 4 ml di piridina e, dopo l'aggiunta di 2 mmoli di benzilossicarbonilcloruro, la soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 3 ore. Dopo aver distillato via piridina nel vuoto, il residuo viene lavato per due volte con un totale di 4 ml di acqua (2 ml ogni volta). Esso viene poi lavato con 6 ml di etere ed essiccato a fondo. Il prodotto secco viene posto in 4 ml di piridina e vengono aggiunte 15 mmoli di anidride acetica. Dopo l'aggiunta di 10 mg di cloruro di zinco, la soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 2 ore. Il miscuglio di reazione viene versato in una grande quantità di acqua ghiaccia ed il precipitato risultante viene filtrato via. Il precipitato viene lavato per due volte con un totale di 4 ml di acqua (2 ml ogni volta) ed essiccato a fondo. Il prodotto secco viene posto in 4 ml di piridina e, dopo l'aggiunta di 10 mmoli di anidride butirrica, la soluzione viene agitata a 50°C per 4 ore. Dopo che la piridina è stata distillata via nel vuoto, il residuo viene posto in una grande quantità di acqua ghiaccia. Il precipitato risultante

viene lavato per tre volte con un totale di 30 ml di acqua (10 ml ogni volta) ed essiccato a fondo. Il prodotto secco viene sciolto in 3 ml di metanolo e, dopo l'aggiunta di 50 mg di Pd-C (10 %), la soluzione viene scossa con gas idrogeno a pressione atmosferica e temperatura ambiente. La reazione viene completata in 1 ora, Pd-C filtrato via ed il solvente viene distillato via sotto vuoto. Il residuo viene sospeso in un sistema solvente acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetraidrofurano) e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 30 ml di Amberlite XAD-2. La colonna viene eluita impiegando un sistema di tetraidrofurano-acqua nella medesima maniera che nell'esempio 13. Frazioni eluite con una concentrazione di 40 % di tetraidrofurano vengono riunite e concentrate per dare 270 mg di IIIa-11-6.

Esempio 49

1 millimole di AI-77-B essiccato a fondo viene sciolta in 4 ml di piridina e, dopo l'aggiunta di 2 mmoli di benzilossi-carbonilcloruro, la soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 3 ore. Dopo aver distillato via piridina nel vuoto, il residuo viene lavato per due volte con un totale di 4 ml di acqua (2 ml ogni volta). Esso viene lavato con

6 ml di etere ed essiccato a fondo. Il prodotto secco viene posto in 4 ml di piridina e vengono aggiunte 15 mmoli di anidride acetica. Dopo l'aggiunta di 10 mg di cloruro di zinco, la soluzione viene agitata a temperatura ambiente oer 2 ore. Il miscuglio di reazione viene versato in una grande quantità di acqua ghiaccia ed il precipitato risultante viene filtrato via. Esso viene lavato per due volte con un totale di 4 ml di acqua (2 ml ogni volta) ed essiccato a fondo. Il prodotto secco viene sciolto in un solvente costituito da 4 ml di metanolo e 16 ml di cloroformio. Dopo l'aggiunta di 6 mmoli di diazometano in etere a temperatura ambiente, la soluzione viene agitata per 1 ora. Il diazometano in eccesso viene eliminato con acido acetico ed il solvente viene distillato via nel vuoto. Il residuo viene sciolto in 3 ml di metanolo e, dopo l'aggiunta di 50 mg di Pd-C (10 %), la soluzione viene scossa con gas idrogeno a pressione atmosferica e temperatura ambiente. La reazione viene completata in 1 ora, Pd-C viene viene filtrato via ed solvente viene distillato via nel vuoto. Il residuo viene sospeso in un sistema solvente acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetraidrofurano) e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di

30 ml di Amberlite XAD-2. La colonna viene eluita impiegando un sistema solvente tetraidrofurano-acqua nella medesima maniera che nell'esempio 13. Frazioni eluite con una concentrazione di 50 % di tetraidrofurano vengono riunite e concentrate per dare 273 mg di IIIa-14-1.

Esempio 50

2 millimoli (848 mg) di AI-77-B essiccato a fondo vengono poste in un contenitore a pressione di vetro da 50 ml e vengono aggiunti 10 ml di N,N-dimetilformammide per sciogliere lo AI-77-B. Dopo l'aggiunta di 10 mmoli di metil-dioduro, il contenitore viene chiuso e scosso energicamente per 1 ora a temperatura ambiente. Vengono aggiunte altre 10 mmoli di metil-ioduro e viene eseguita una reazione nella medesima maniera. Metildioduro viene aggiunto di nuovo in una quantità di 10 mmoli e, dopo energico scuotimento del contenitore per 24 ore, il solvente (N,N-dimetilformammide) e metilioduro che non ha reagito vengono distillati via sotto vuoto. Il residuo viene sciolto in 2 ml di metanolo e macchie della soluzione vengono poste su 20 piatti di gel di silice (TLCPSC-Fertigplatten KIESELGEL 60F-254 of Merck & Co., Inc., Art. 5717, 20 cm x 20 cm x 2 mm)), sviluppate con

un sistema solvente di metanolo e cloroformio (1:10), porzioni aventi Rf = 0,38 (si osserva assorbimento nell'ultravioletto, rosso porpora nella reazione alla ninidrina) vengono riunite, poste in 200 ml di metanolo e la soluzione viene agitata per 30 minuti. Dopo filtrazione del gel di silice, metanolo viene concentrato per dare 72 mg di IIIa-27-1.

Esempio 51

AI-77-B (1,2 mmoli) essiccato a fondo viene sciolto in 5 ml di N,N-dimetilformammide, dopo aggiunta di 3 mmoli di etil-ioduro, la soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 2 ore. Vengono aggiunte 3 millimoli di etilioduro per 4 volte ad un intervallo di 1 ora. Il solvente e lo etilioduro in eccesso vengono distillati via dal miscuglio di reazione nel vuoto. Il residuo viene sciolto in 2 ml di metanolo e macchie della soluzione vengono poste su di 10 piatti di gel di silice (TLCPSC-Fertigplatten KIESELGEL 60F-254 di Merck & Co., Inc. Art. 5717 20 cm x 20 cm x 2 mm), sviluppate con un sistema solvente di metanolo - cloroformio (1:10), porzioni aventi Rf = 0,40 (si osserva assorbimento nell'ultravioletto, rosso nella reazione alla ninidrina (marchio di impresa)), poste in 100 ml di metanolo e la soluzione viene agitata per

30 minuti. Dopo aver filtrato via il gel di silice, il metanolo viene concentrato per dare 70 mg di IIIa-18-1.

Esempio 52

2 millimoli (778 mg) di AI-77-F essiccato a fondo vengono sciolte in 4 ml di piridina ed alla soluzione vengono aggiunte 40 mmoli di anidride acetica. Dopo l'aggiunta di 20 mg di cloruro di zinco, la soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 2 ore. Il miscuglio di reazione viene versato in una grande quantità di acqua ghiaccio ed il precipitato risultante viene filtrato via. Esso viene lavato per due volte con un totale di 10 ml di acqua (5 ml ogni volta) ed essiccato. Il prodotto secco viene sciolto in 2 ml di metanolo e macchie della soluzione vengono poste su 15 piatti di gel di silice (TLPSC-Fertigplatten KIESELGEL 60F-254 di Merck & Co., Inc. Art. 5717, 20 cm x 20 cm x 2 mm), sviluppate con un sistema solvente di cloroformio e metanolo (30:1), e porzioni aventi Rf = 0,70 (si osserva assorbimento nell'ultravioletto) vengono riunite, poste in 100 ml di metanolo e la soluzione viene agitata per 20 minuti. Dopo filtrazione del gel di silice, il metanolo viene concentrato per dare 520 mg di IVa-1-1.

Esempio 53

Composto IVa-1-12 viene sintetizzato ripetendo il procedimento dell'esempio 52 eccetto che la anidride acetica viene sostituita da tricloroacetilcloruro. Due millimoli del composto vengono sciolte in 4 ml di piridina e, dopo l'aggiunta di 26 mmoli di anidride acetica, la soluzione viene agitata a 50°C per 3 ore. Dopo aver distillato via piridina nel vuoto, il residuo viene trasferito in una grande quantità di acqua ghiaccio. Il precipitato risultante viene lavato per tre volte con un totale di 30 ml di acqua (10 ml ogni volta) ed essiccato. Il prodotto secco viene sospeso in un solvente costituito da 4 ml di metanolo ed 8 ml di acqua ed alla soluzione viene aggiunto idrossido di sodio acquoso 1 normale finchè il suo pH raggiunge 12. Quando la soluzione viene agitata a temperatura ambiente, il pH diventa inferiore a 12 per cui viene aggiunto ancora il medesimo alcali per ottenere un pH di 12. Quando il pH non cade più al di sotto di 12, viene aggiunto acido cloridrico 1 normale per regolare il pH a 7. La soluzione viene poi fatta passare attraverso una colonna riempita di 60ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 200 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un siste-

ma solvente di tetraidrofurano-acqua nella medesima maniera che nell'esempio 13. Frazioni eluite con una concentrazione di 50 % di tetraidrofurano vengono riunite e concentrate. Il concentrato viene sciolto in 50 ml di metanolo saturato di acido cloridrico e la soluzione di viene agitata per 30 minuti raffreddando con ghiaccio. Il solvente viene distillato via nel vuoto ed il residuo viene essiccato a fondo per dare 530 mg di IVa-3-1.

Esempio 54

1 millimole di IVa-1-1 sintetizzato nell'esempio 52 viene sciolta in 2 ml di piridina e, dopo l'aggiunta di 13 mmoli di anidride propionica, la soluzione viene agitata a 50°C per 3 ore. Dopo aver distillato via piridina nel vuoto, il residuo viene sciolto in 1 ml di metanolo e macchie della soluzione vengono poste su 10 piatti di gel di silice (TLCPSC-Fertigplatten KIESELGEL 60F-254 di Merck & Co., Inc. Art. 5717, 20 cm x 20 cm x 2 mm), sviluppate con un sistema solvente di cloroformio e metanolo (50:1, porzioni aventi Rf = 0,60 (si osserva assorbimento nell'ultravioletto) vengono riunite, poste in 50 ml di metanolo e la soluzione viene agitata per 20 minuti. Quando il gel di silice viene filtrato via ed il metanolo viene con-

centrato si ottengono 305 mg di IVa-2-2.

Esempio 55

1 millimole di IVa-1-1 sintetizzato nell'esempio 52 viene sciolta in 5 ml di cloroformio e dopo l'aggiunta di 10 mmoli di diazometano in etere a temperatura ambiente, la soluzione viene agitata durante la notte. Il diazometano in eccesso viene eliminato con acido acetico ed il miscuglio di reazione viene evaporato fino a secco nel vuoto. Il prodotto secco viene sciolto in 1 ml di metanolo e macchie della soluzione vengono poste su 10 piatti di gel di silice (TLCPSG-Fertigplatten KIESELGEL 60F-254 di Merck & Co., Inc. Art. 5717, 20 cm x 20 cm x 2 mm), sviluppate con un sistema solvente di cloroformio e metanolo (50:1), porzioni aventi Rf = 0,60 (si osserva assorbimento nell'ultravioletto) vengono riunite, poste in 50 ml di metanolo e la soluzione viene agitata per 20 minuti. Quando il gel di silice viene filtrato via ed il metanolo viene concentrato, si ottengono 270 mg di IVa-5-1.

Esempio 56

2 millimoli (778 mg) di AI-77-F essiccato a fondo vengono sciolte in 10 ml di cloroformio e, dopo l'aggiunta di 15 mmoli di diazometano in etere a temperatura ambiente, la soluzione viene agitata per 1 ora.

Il diazometano in eccesso viene eliminato con acico acetico ed il miscuglio di reazione viene evaporato fino a secco nel vuoto. Il prodotto secco viene sciolto in 2 ml di metanolo, macchie della soluzione vengono poste su 15 piatti di gel di silice (TLCPSC-Fertigplatten KIESELGEL 60F-254 di Merck & Co., Inc., Art. 5717, 20 cm x 20 cm x 2 mm), sviluppate con un sistema solvente di cloroformio e metanolo (40 : 1), porzioni aventi Rf = 0,70 (si osserva assorbimento nell'ultravioletto) vengono riunite, poste in 100 ml di metanolo e la soluzione viene agitata per 20 minuti. Quando il gel di silice viene filtrato via ed il metanolo viene concentrato, si ottegnono 680 mg di IVa-4-2.

Esempio 57

1 millimole di IVa-4-2 sintetizzato nell'esempio 56 viene sciolta in 10 ml di cloruro di metilene ed alla soluzione vengono aggiunti dapprima 5 mmoli di diazobutano in etere, e poi 0,5 ml di trifluoruro-eterato di boro (prodotto di Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), e la soluzione viene agitata durante la notte a temperatura ambiente. Il diazobutano in eccesso viene eliminato con acido acetico ed il miscuglio di reazione viene evaporato fino a secco nel vuoto. Il prodotto secco viene sciolto

in 1 ml di metanolo e macchie della soluzione vengono poste su 10 piatti di gel di silice (TLCPSC-Fertigplatten KIESELGEL 60F-254 di Merck & Co., Inc., Art. 5717, 20 cm x 20 cm x 2 mm), sviluppate in un sistema solvente di cloroformio e metanolo (50:1), porzioni aventi Rf = 0,60 (si osserva assorbimento nell'ultravioletto) vengono riunite, poste in 50 ml di metanolo e la soluzione viene agitata per 20 minuti. Quando il gel di silice viene filtrato via ed il metanolo viene concentrato si ottengono 290 mg di IVa-6-5.

Esempio 58

2 millimoli di IVa-6-4 sintetizzato mediante il metodo dell'esempio 57 vengono sciolti in 10 ml di metanolo e, dopo l'aggiunta di 100 mg di Pd-C (10 %), la soluzione viene scossa con gas idrogeno a pressione atmosferica ed a temperatura ambiente. La reazione viene completata in 20 minuti, Pd-C viene filtrato via ed il solvente viene distillato via sotto vuoto. Il residuo viene sciolto in 2 ml di metanolo, macchie della soluzione vengono poste su 15 piatti di gel di silice (TLCPSC Fertigplatten KIESELGEL 60F-254 di Merck & Co., Inc. Art. 5717, 20 cm x 20 cm x 2 mm), sviluppate con un sistema solvente di cloroformio e metanolo (30:1), porzio-

ni aventi Rf = 0,65 (si osserva assorbimento nell'ultravioletto), vengono riunite, poste in 100 ml di metanolo e la soluzione viene agitata per 20 minuti. Quando il gel di silice viene filtrato via ed il metanolo viene concentrato, si ottengono 520mg di IVa-7-8.

Esempio 59

1 millimole di IVa-7-8 sinstetizzato nell'esempio 58 viene sciolta in 4 ml di piridina e, dopo l'aggiunta di 10 mmoli di anidride acetica, la soluzione viene agitata a 50°C per 3 ore. Dopo aver distillato via piridina nel vuoto, il residuo viene sciolto in 2 ml di metanolo e macchie della soluzione vengono poste su 10 piatti di gel di silice (TLCPSC-Fertigplatten KIESELGEL 60F-254 di Merck & Co., Inc. Art. 5717, 20 cm x 20 cm x 2 mm), sviluppate con un sistema solvente di cloroformio e metanolo (50:1), porzioni aventi Rf = 0,7 (si osserva assorbimento nell'ultravioletto), vengono riunite, poste in 50 ml di metanolo e la soluzione viene agitata per 20 minuti. Quando il gel di silice viene filtrato via ed il metanolo viene concentrato, si ottengono 40 mg di IVa-8-5.

Esempio 60

2 millimoli di IIIa-18-1 siptetizzato nell'esem-

pio 34 vengono sciolte in un solvente costituito da 2 ml di metanolo e 5 ml di acqua e viene aggiunto idrossido di sodio acquoso 1 normale finchè il pH della soluzione è 10 ; quando la soluzione venga agitata, il pH diventa inferiore a 10 per cui viene aggiunta ancora il medesimo alcali per ottenere un pH di 10. Quando il pH non cade più al di sotto di 10, viene aggiunto acido cloridrico 1 normale per regolare il pH a 7, e la soluzione risultante viene purificata su una colonna di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio a fondo con acqua, la colonna viene eluita con un solvente costituito da 50 % di metanolo e 50 % di acqua (apertura dell'anello di gamma-lattone). Gli eluati vengono concentrati per dare 820 mg di IIIb-18-1. Il concentrato viene sciolto in un solvente costituito da 2 ml di metanolo e 5 ml di acqua e viene aggiunto idrossido di sodio acquoso 1 normale finchè il pH raggiunge 12. Quando la soluzione viene agitata, il pH diventa inferiore a 12 per cui viene aggiunto ancora il medesimo alcali per ottenere un pH di 12. Quando il pH non cade più al di sotto di 12, viene aggiunto acido cloridrico 1N per regolare il pH a 7 e la soluzione risultante viene purificata su una colonna di Amberlite XAD-2.

Dopo lavaggio a fondo con acqua, la colonna viene eluita con un solvente costituito da 30 % di metanolo e 70 % di acqua. Gli eluati vengono concentrati per dare 810 mg di IIIc-18-1. 1 millomole di IIIb-18-1 viene sciolta in 5 ml di metanolo e, dopo aggiunta di 1 ml di metanolo saturato di acido cloridrico, la soluzione viene agitata per 1 ora raffreddando con ghiaccio. Quando il solvente viene distillato via, si ottengono 400 mg di IIIa-18-1. Sottoponendo 1 millimole di IIIc-18-1 al medesimo trattamento di cui sopra, si formano 30 mg di IIIa-18-1.

Esempio 61

2 millimoli di AI-77-A essiccato a fondo vengono poste in un contenitore a pressione. Dopo l'aggiunta di 24 mmoli di p-toluidina, il contenitore viene chiuso e la soluzione viene agitata per 10 minuti a 100°C. Il miscuglio di reazione viene sciolto in 2 ml di metanolo e macchie della soluzione vengono poste su 15 piatti di gel si silice (TLCPSC-Fertigplatten KIESELGEL 60F-254 di Merck & Co., Inc., Art. 5717, 20 cm x 20 cm x 2 mm), sviluppate con un sistema solvente di cloroformio e metanolo (8:1), porzioni aventi Rf = 0,20 (si osserva assorbimento nell'ultravioletto) vengono riunite, poste in 100ml di metanolo e la soluzione viene agitata per 20 minu-

ti. Quando il gel di silice viene filtrato via ed il metanolo viene concentrato, si ottengono 300mg di Vb-1-42.

Esempio 62

1 millimole di AI-77-B essiccato a fondo viene sospesa in 10 ml di cloruro di metilene che è stata appena distillato ed alla sospensione vengono aggiunte 3 mmoli di fluoroborato di trietilossonio. Quando la sospensione viene agitata per 1 ora a temperatura ambiente diventa trasparente e, dopo che è stata agitata durante la notte, il solvente cloruro di metilene viene distillato via nel vuoto. Il residuo viene sciolto in 10 ml di etanolo e, raffreddando con ghiaccio, vengono aggiunti 2 ml di etanolo saturato di ammoniaca. Dopo agitamento per 2 ore, la temperatura della soluzione viene riportata alla temperatura ambiente alla quale la reazione viene continuata per 2 giorni. Il residuo viene sciolto in acqua e la soluzione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 50 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 100 ml di acqua, la colonna viene eluita con un sistema solvente di 10 % di metanolo e 90 % di acqua. Frazioni attive vengono riunite e concentrate per dare 300 mg di AI-77-A.

Esempio 63

1 millimole di IIIa-4-1 sintetizzato nell'esempio 32 viene sciolta in 10 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato e, dopo che in atmosfera di argo sono state aggiunte 1,5 mmoli di fluoroborato di trietilossonio, la soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 4 ore. Dopo che il cloruro di metilene è stato distillato via nel vuoto vengono aggiunti 10 ml di etanolo essiccato, e, raffreddando con ghiaccio, vengono aggiunte 2 mmoli di boroidruro di sodio e dopo un agitamento di 10 minuti, il boroidruro di sodio in eccesso viene decomposto con etanolo saturato di acido cloridrico gassoso. Il miscuglio di reazione viene evaporato fino a secco ed il prodotto secco viene sospeso in un sistema solvente di acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetraidrofurano) e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 70 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente di tetraidrofurano-acqua nella medesima maniera che nell'esempio 13. Frazioni eluite con una concentrazione di 60 % di tetraidrofurano vengono riunite e concentrate per dare 160 mg di IIIa-21-9.

Esempio 64

2 milli-moli di IIIa-10-1 essiccato a fondo (sintetizzato nell'esempio 47) vengono poste in un contenitore a pressione di vetro da 50 ml e vengono aggiunti 10 ml di N,N-dimetilformammide per portare in soluzione il composto. Dopo l'aggiunta di 10 mmoli di metilioduro, il contenitore viene chiuso e scosso energicamente per 1 ora a temperatura ambiente. Vengono aggiunte altre 10 mmoli di metilioduro e viene effettuata una reazione nella medesima maniera. Metil-ioduro viene aggiunto di nuovo in una quantità di 10 mmoli e, dopo energico scuotimento del contenitore per 24 ore, il solvente (N,N-dimetilformammide) e metil-ioduro che non ha reagito vengono distillati via nel vuoto. Il residuo viene sciolto in 2 ml di metanolo e macchie della soluzione vengono poste su 20 piatti di gel di silice (TLCPSC-Fertigplatten KIESELGEL 60F-254 di Merck & Co., Inc. Art. 5717, 20 cm x 20 cm x 2 mm), sviluppate in un sistema solvente di metanolo e cloroformio (1:10), porzioni aventi Rf = 0,40 (si osserva assorbimento nell'ultravioletto, rosso porpora nella reazione alla ninidrina) vengono riunite, poste in 200 ml di metanolo e la soluzione viene agitata per 30 minuti. Dopo aver filtrato via il

gel di silice ed aver concentrato il metanolo, si ottengono 80 mg di IIIa-28-1.

Esempio 65

2 millimoli di IIIa-11-1 sintetizzato mediante il metodo dell'esempio 48, vengono poste in un contenitore a pressione di vetro da 50 ml e vengono aggiunti 10 ml di N,N-dimetilformammide per dissolvere il composto. Dopo l'aggiunta 10 mmoli di metilioduro, il contenitore viene chiuso e scosso energicamente per 1 ora a temperatura ambiente. Vengono aggiunte altre 10 mmoli del metilioduro e viene effettuata una reazione nella medesima maniera. Metilioduro viene aggiunto di nuovo in una quantità di 10 mmoli e dopo energico scuotimento del contenitore per 24 ore, il solvente (N,N-dimetilformammide) e metilioduro che non ha reagito vengono distillati via nel vuoto. Il residuo viene sciolto in 2 ml di metanolo e macchie della soluzione vengono poste su 20 piatti di gel di silice (TLCPSC-Fertigplatten KIESELGEL 60F-254 di Merck & Co., Inc. Art. 5717, 20 cm x 20 cm x 2 mm), sviluppate con un sistema solvente di metanolo e cloroformio (1:20), porzioni aventi Rf = 0,50 (si osserva assorbimento nell'ultravioletto, rosso porpora nella reazione alla ninidrina) vengono riunite, poste in 200 ml

di metanolo e la soluzione viene agitata per 30 minuti. Quando il gel di silice viene filtrato via e il metanolo viene concentrato, si ottengono 92 mg di IIIa-29-1.

Esempio 66

2 millimoli di IIIa-12-1 sintetizzato mediante il metodo dell'esempio 43 vengono poste in un contenitore a pressione di vetro da 50 ml e vengono aggiunti 10 ml di N,N-dimetilformammide per sciogliere il composto. Dopo l'aggiunta di 10 mmoli di metilioduro, il contenitore viene chiuso e scosso energicamente per 1 ora a temperatura ambiente. Vengono aggiunte altri 10 mmoli di metilioduro e viene effettuata una reazione nella medesima maniera. Metilioduro viene aggiunto di nuovo in una quantirà di 10 mmoli e dopo energico scuotimento del contenitore per 24 ore, il solvente (N,N-dimetilformammide) e metilioduro che non ha reagito vengono distillati via nel vuoto. Il residuo viene sciolto in 2 ml di metanolo e macchie della soluzione vengono poste su 20 piatti di gel di silice (TLCPSC-Fertigplatten KIESELGEL 60F-254 di Merck & Co., Inc. Art. 5717, 20 cm x 20 cm x 2 mm) sviluppate con un sistema solvente di metanolo e cloroformio (1:10), porzioni aventi Rf = 0,38 (si osser-

va assorbimento nell'ultravioletto, rosso porpora nella reazione alla ninidrina) vengono riunite, poste in 200 ml di metanolo e la soluzione viene agitata per 30 minuti. Quando il gel di silice viene filtrato via ed il metanolo viene concentrato, si ottengono 76 mg di IIIa-30-1.

Esempio 67

2 millimoli di IIIa-13-2 sintetizzato nell'esempio 40 vengono poste in un contenitore a pressione di vetro da 50 ml e vengono aggiunti 10 ml di N,N-dimetilformammide per sciogliere il composto. Dopo l'aggiunta di 10 mmoli di metilioduro, il contenitore viene chiuso e scosso energicamente per 1 ora a temperatura ambiente. Vengono aggiunti altre 10 mmoli di metil-ioduro e viene eseguita una reazione nella medesima maniera. Metil-dioduro viene aggiunto di nuovo in una quantità di 10 mmoli e, dopo energico agitamento del contenitore per 24 ore, il solvente (N,N-dimetilformammide) e metilioduro che non ha reagito vengono distillati via nel vuoto. Il residuo viene sciolto in 2 ml di metanolo e macchie della soluzione vengono poste su 20 piatti di gel di silice (TLCPSC-Fertigplatten KIESELGEl 60F-254 di Merck & Co., Inc. Art. 5717, 20 cm x 20 cm x 2 mm), vengono sviluppate con un sistema solvente

di metanolo e cloroformio (1:10), porzioni aventi Rf = 0,52 (si osserva assorbimento nell'ultravioletto e rosso porpora nella reazione alla ninidrina) vengono riunite, poste in 200 ml di metanolo e la soluzione viene agitata per 30 minuti. Quando il gel di silice viene filtrato via ed il metanolo viene concentrato, si ottengono 85 mg di IIIa-31-2.

Esempio 68

2 millimoli di IIIa-14-1 sintetizzato mediante il metodo dell'esempio 41 vengono poste in un contenitore a pressione di vetro da 50 ml e vengono aggiunti 10 ml di N,N-dimetilformammide per portare in soluzione il composto. Dopo l'aggiunta di 10 mmoli di metilioduro, il contenitore viene chiuso e scosso energicamente per 1 ora a temperatura ambiente. Vengono aggiunte altre 10 mmoli di metilioduro e viene effettuata una reazione nella medesima maniera. Metilioduro viene aggiunto di nuovo in una quantità di 10 mmoli e dopo energico scuotimento del contenitore per 24 ore, il solvente (N,N-dimetilformammide) e metilioduro che non ha reagito vengono distillati via nel vuoto. Il residuo viene sciolto in 2 ml di metanolo, macchie della soluzione vengono poste su 20 piatti di gel di silice (TLCPSC-Fertigplatten KIESELGEL 60F-254 di Merck & Co., Inc.,

Art. 5717, 20 cm x 20 cm x 2 mm), sviluppate con un sistema solvente di metanolo e cloroformio (1:30), porzioni aventi Rf = 0,60 (si osserva assorbimento nell'ultravioletto, rosso porpora nella reazione alla ninidrina), vengono riunite, poste in 200 ml di metanolo e la soluzione viene agitata per 30 minuti. Quando il gel di silice viene filtrato via ed il metanolo viene concentrato, si ottengono 98 mg di IIIa-32-1.

Esempio 69

2 millimoli di IIIa-15-1 sintetizzato mediante il metodo dell'esempio 39 vengono poste in un contenitore a pressione di vetro da 50 ml e vengono aggiunti 10 ml di N,N-dimetilformammide per portare in soluzione il composto. Dopo l'aggiunta di 10 mmoli di metilioduro, il contenitore viene chiuso e scosso energicamente per 1 ora a temperatura ambiente. Vengono aggiunte altre 10 mmoli di metilioduro e viene eseguita una reazione nella medesima maniera. Viene aggiunto di nuovo metilioduro in una quantità di 10 mmoli e, dopo energico scuotimento del contenitore per 24 ore, il solvente (N,N-dimetilformammide) e metilioduro che non ha reagito vengono distillati via nel vuoto. Il residuo viene sciolto in 2 ml di metanolo e macchie della soluzione vengono poste su

20 piatti di gel di silice (TLCPSC-Fertigplatten KIESELGEL 60F-254 di Merck & Co., Inc. Art. 5717, 20 cm x 20 cm x 2 mm), sviluppate con un sistema solvente di metanolo e cloroformio (1:30), porzioni aventi Rf = 0,50 (si osserva assorbimento nell'ultravioletto, rosso porpora nella reazione alla ninidrina) vengono riunite, poste in 200 ml di metanolo e la soluzione viene agitata per 30 minuti. Quando il gel di silice viene filtrato via ed il metanolo viene concentrato, si ottengono 95 mg di IIIa-33-1.

Esempio 70

2 millimoli di IIIa-16-1 sintetizzato mediante il metodo dell'esempio 14 vengono poste in un contenitore a pressione da 50 ml e vengono aggiunti 10 ml di N,N-dimetil-formammide per portare in soluzione il composto. Dopo l'aggiunta di 10 mmoli di metilioduro, il contenitore viene chiuso e scosso energicamente per 1 ora a temperatura ambiente. Vengono aggiunte altre 10 mmoli di metilioduro e viene eseguita una reazione nella medesima maniera. Metilioduro viene aggiunto di nuovo in una quantità di 10 mmoli e, dopo energico scuotimento del contenitore per 24 ore, il solvente (N,N-dimetilformammide) e metilioduro che non ha reagito vengono distillati via nel vuoto. Il residuo viene sciolto in

2 ml di metanolo e macchie della soluzione vengono poste su 20 piatti di gel di silice (TLCPSC-Fertigplatten KIESELGEL 60F-254 di Merck & Co. Inc., Art. 5717, 20 cm x 20 cm x 2 mm), sviluppate con un sistema solvente di metanolo e cloroformio (1:10), porzioni aventi Rf = 0,40 (si osserva assorbimento nell'ultravioletto, rosso porpora nella reazione alla ninidrina) vengono riunite, poste in 200 ml di metanolo e la soluzione viene agitata per 30 minuti. Quando il gel di silice viene filtrato via ed il metanolo viene concentrato, si ottengono 70 mg di IIIa-34-1.

Esempio 71

2 millimoli di IIIa-17-1 sintetizzato mediante il metodo dell'esempio 42 vengono poste in un contenitore a pressione di vetro da 50 ml e vengono aggiunti 10 ml di N,N-dimetilformammide per portare in soluzione il composto. Dopo l'aggiunta di 10 mmoli di metilioduro, il contenitore viene chiuso e scosso energicamente per 1 ora a temperatura ambiente. Vengono aggiunte altre 10 mmoli di metilioduro e viene eseguita una reazione nella medesima maniera. Viene aggiunto di nuovo metilioduro in una quantità di 10 mmoli e dopo energico scuotimento del contenitore per 24 ore, il solvente (N,N-dimetilfor-

mammide) e metilioduro che non ha reagito vengono distillati via nel vuoto. Il residuo viene sciolto in 2 ml di metanolo e macchie della soluzione su 20 piatti di gel di silice (TLCPSC-Fertigplatten KIESELGEL 60F-254 di Merck & Co., Inc. Art. 5717, 20 cm x 20 cm x 2 mm), sviluppate con un sistema solvente di metanolo e cloroformio 1:20) porzioni aventi Rf = 0,40 (si osserva assorbimento nell'ultravioletto, rosso porpora nella reazione alla ninidrina) vengono riunite, poste in 200 ml di metanolo e la soluzione viene agitata per 30 minuti. Filtrando via il gel di silice e concentrando il metanolo si ottengono 90 mg di IIIa-35-1.

Esempio 72

AI-77-B (4,95 mmoli oppure 2,1 g) essiccato a fondo viene sciolto in 25 ml di piridina e, dopo l'aggiunta di 6 mmoli di anidride oleica a temperatura ambiente, la soluzione viene agitata per 4 ore a temperatura ambiente. Dopo aver distillato via piridina nel vuoto, alla soluzione vengono aggiunti 100 ml di acqua. Il precipitato risultante viene filtrato via ed essiccato a fondo. Il prodotto secco viene lavato per tre volte con un totale di 450 ml di esano (150 ml ogni volta) ed

essiccato a fondo. Il prodotto secco viene poi sciolto in 150 ml di cloroformio e, dopo l'aggiunta di 300 mg di acido p-toluolsolfonico, la soluzione viene agitata per 2 ore. Alla soluzione vengono aggiunti 100 ml di acqua per formare strati. Lo strato cloroformico viene separato ed essiccato con solfato di sodio. Quando il solfato di sodio viene filtrato via e lo strato cloroformico viene concentrato, si ottengono 2,10g del composto IIIa-1-13.

Esempio 73

AI-77-B (7,1 mmoli oppure 3 g) essiccato a fondo viene sciolto in 50 ml di piridina e, dopo l'aggiunta di 14 mmoli di anidride benzoica a temperatura ambiente, la soluzione viene agitata per 3 ore a temperatura ambiente. Piridina viene distillata via nel vuoto ed il residuo viene essiccato a fondo. Il prodotto secco viene sciolto in 40 ml di metanolo e alla soluzione viene aggiunto metanolo saturato di acido cloridrico fino ad ottenere un pH di 1. La soluzione acida viene concentrata fino a secco nel vuoto. Il prodotto secco viene sciolto in 20 ml di metanolo ed alla soluzione viene aggiunto idrossido di sodio acquoso 1 normale per ottenere un pH di 5. La soluzione viene lasciata in

riposo durante la notte a -20°C ed il precipitato risultante viene filtrato via. Il precipitato viene sospeso in un sistema solvente di acqua-metanolo (50 % di acqua e 50 % di metanolo), e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 300 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 1,5 litri di acqua, la colonna viene eluita con un sistema solvente di 85 % di metanolo e 15 % di acqua. Le frazioni attive vengono riunite, concentrate ed essiccate per dare 2,51 g del composto di IIIa-1-14.

Esempio 74

2 millimoli di AI-77-B essiccato a fondo vengono sospese in 10 ml di cloroformio. Dopo l'aggiunta di 10 mmoli di acido 4-cicloesilbutirrico ed 8 mmoli di dicicloesil-carbodiimmide, la soluzione viene agitata per 4 ore a temperatura ambiente. Dopo aver distillato via il solvente nel vuoto, il residuo viene sciolto in 2 ml di metanolo e macchie della soluzione vengono poste su 20 piatti di gel di silice (TLCPSC-Fertigplatten KIESELGEL 60F-254 di Merck & Co., Inc. Art. 5717, 20 cm x 20 cm x 2 mm), sviluppate con un sistema solvente di metanolo e cloroformio (1:10), porzioni aventi Rf = 0,65 (si osserva assorbimento nell'ultravioletto) vengono

riunite, poste in 200 ml di metanolo e la soluzione viene agitata per 30 minuti. Quando il gel di silice viene filtrato via ed il metanolo viene concentrato, si ottengono 730 mg di IIIa-1-19.

Esempio 75

2 millimoli di AI-77-B essiccato a fondo vengono sospese in 10 ml di cloroformio. Dopo l'aggiunta di 10 mmoli di acido N-metiltetrazol-carbossilico e 8 mmoli di dicicloesil-carbodimmide, la soluzione viene agitata per 4 ore a temperatura ambiente. Dopo aver distillato via il solvente nel vuoto, il residuo viene sciolto in 2 ml di metanolo e macchie della soluzione vengono poste su 20 piatti di gel di silice (TLCPSC-Fertigplatten KIESELGEL 60F-254 di Merck & Co., Inc., Art. 5717, 20 cm x 20 cm x 2 mm), sviluppate con un sistema solvente di metanolo e cloroformio (1:10), porzioni aventi Rf= 0,51 (si osserva assorbimento nell'ultravioletto), vengono riunite, poste in 200 ml di metanolo e la soluzione viene agitata per 30 minuti. Quando il gel di silice viene filtrato via ed il metanolo viene concentrato, si ottengono 520 mg di IIIa-1-27.

Esempio 76

Il composto IIIa-22-5 sintetizzato nell'esempio 26 viene sottoposto all'apertura dell'anello

di gamma-lattone mediante il metodo dell'esempio 60. 1 millimole del composto risultante IIIb-22-5 viene sospesa in 10 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato ed alla sospensione vengono aggiunte 3 mmoli di fluoroborato di trietil-ossonio. Per agitamento di 1 ora a temperatura ambiente, la sospensione diventa trasparente. Dopo agitamento durante la notte, il solvente (cloruro di metilene) viene distillato via nel vuoto. Il residuo viene sciolto in 10 ml di etanolo e, raffreddando con ghiaccio, alla soluzione vengono aggiunti 2 ml di etanolo saturato di ammoniaca. Dopo un agitamento di 2 ore, la temperatura della soluzione viene fatta tornare alla temperatura ambiente alla quale la reazione viene continuata per 3 giorni. Il residuo viene sciolto in acqua e la soluzione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 50 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 100 ml di acqua, la colonna viene eluita con un sistema solvente di 15 % di metanolo ed 85% di acqua. Le frazioni attive vengono riunite e concentrate per dare 310 mg di Vb-14-1.

Esempio 77

Il composto IIIa-18-1 sintetizzato nell'esempio 34 viene sottoposto all'apertura dell'anello di

gamma-lattone mediante il metodo dell'esempio 60. 1 millimole del composto risultante IIIb-18-1 viene sospesa in 10 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato ed alla sospensione vengono aggiunte 3 mmoli di fluoroborato di trietilossonio. Per agitamento di 1 ora a temperatura ambiente, la sospensione diventa trasparente. Dopo agitamento durante la notte, il solvente, cloruro di metilene) viene distillato via nel vuoto. Il residuo viene sciolto in 10 ml di etanolo e, raffreddando con ghiaccio, alla soluzione vengono aggiunti 2 ml di etanolo saturato di ammoniaca. Dopo un agitamento di 2 ore, la temperatura della soluzione viene riportata alla temperatura ambiente alla quale la reazione viene continuata per3 giorni. Il residuo viene sciolto in acqua e la soluzione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 50 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 100 ml di acqua, la colonna viene eluita con un sistema solvente da 15 % di metanolo ed 85 % di acqua. Frazioni attive vengono riunite e concentrate per dare 310 mg di Vb-10-1.

Esempio 78

Il composto IIIa-27-1 sintetizzato nell'esempio 50 viene sottoposto all'apertura dell'anello

di gamma-lattone mediante il metodo dell'esempio 60. 1 millimole del composto risultante IIIb-27-1 viene sospesa in 10 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato ed alla sospensione vengono aggiunte 3 mmoli di fluoroborato di trietil-ossonio. Per agitamento di 1 ora a temperatura ambiente, la sospensione diventa trasparente. Dopo agitamento durante la notte, il solvente (cloruro di metilene viene distillato via nel vuoto. Il residuo viene sciolto in 10 ml di etanolo e, raffreddando con ghiaccio, alla soluzione vengono aggiunti 2 ml di etanolo saturato di ammoniaca. Dopo un agitamento di 2 ore, la temperatura della soluzione viene fatta tornare alla temperatura ambiente alla quale la reazione viene continuata per 3 giorni. Il residuo viene sciolto in acqua e la soluzione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 50 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 100 ml di acqua, la colonna viene eluita con un sistema solvente da 10 % di metanolo e 90 % di acqua. Le frazioni attive vengono riunite e concentrate per dare 290 mg di Vb-19-1.

Esempio 79

Il composto IIIa-13-2 sintetizzato nell'esempio 40 viene sottoposto all'apertura dell'anello

di gamma-lattone mediante il metodo dell'esempio 60. 1 millimole del composto risultante IIIb-13-2 viene sospesa in 10 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato ed alla sospensione vengono aggiunte 3 mmoli di fluoroborato di trietilossonio. Per agitamento di 1 ora a temperatura ambiente, la sospensione diventa trasparente. Dopo agitamento durante la notte, il solvente (cloruro di metilene) viene distillato via nel vuoto. Il residuo viene sciolto in 10 ml di etanolo e, raffreddando con ghiaccio, alla soluzione vengono aggiunti 2 ml di etanolo saturato di ammoniaca. Dopo un agitamento di 2 ore, la temperatura della soluzione viene fatta tornare a temperatura ambiente alla quale la reazione viene continuata per 3 giorni. Il residuo viene sciolto in acqua e la soluzione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 50 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 100 ml di acqua, la colonna viene eluita con sistema solvente da 15 % di metanolo ed 85 % di acqua. Frazioni attive vengono riunite e concentrate per dare 290 mg di Vb-5-1.

Esempio 80

Il composto IIIa-31-2 sintetizzato nell'esempio 67 viene sottoposto all'apertura dell'anello

di gamma-lattone mediante il metodo dell'esempio 60. 1 millimole del composto risultante IIIb-31-2 viene sospesa in 10 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato ed alla sospensione vengono aggiunte 3 mmoli di fluoroborato di trietilossonio. Per agitamento di 1 ora a temperatura ambiente, la sospensione diventa trasparente. Dopo agitamento durante la notte, il solvente (cloruro di metilene) viene distillato via nel vuoto. Il residuo viene sciolto in 10 ml di etanolo e, raffreddando con ghiaccio, alla soluzione vengono aggiunti 2 ml di etanolo saturato di ammoniaca. Dopo agitamento per 2 ore, la temperatura della soluzione viene fatta tornare a tempertura ambiente alla quale la reazione viene continuata per 3 giorni. Il residuo viene sciolto in acqua e la soluzione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 50 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 100 ml di acqua, la soluzione viene eluita con un sistema solvente da 20 % di metanolo ed 80 % di acqua. Le frazioni attive vengono riunite e concentrate per dare 310 mg di Vb-23-1.

Esempio 81

2 millimoli di AI-77-B essiccato a fondo vengono sospese in 10 ml di clorofprmio e, dopo l'ag-

giunta di 10 mmmoli di acido cicloesanon-2-carbossilico ed 8 mmoli di dicicloesil-carbodiimmide, la sospensione viene agitata per 4 ore a temperatura ambiente. Dopo aver distillato via il solvente nel vuoto, il residuo viene sciolto in 2 ml di metanolo e macchie della soluzione vengono poste su 20 piatti di gel di silice (TLCPSC-Fertigplatten KIESELGEL 60F-254 di Merck & Co., Inc. Art. 5717, 20 cm x 20 cm x 2 mm), sviluppate con un sistema solvente di metanolo e cloroformio (1:10), porzioni aventi Rf = 0,70 (si osserva assorbimento nell'ultravioletto) vengono riunite, poste in 200 ml di metanolo e la soluzione viene agitata per 30 minuti. Quando il gel di silice viene filtrato via ed il metanolo viene concentrato, si ottengono 510 mg di IIIa-1-33.

Esempio 82

2 millimoli di AI-77-B essiccato a fondo vengono sospese in 10 ml di cloroformio e, dopo l'aggiunta di 10 mmoli di acido 4-metil-tiobenzoico e 8 mmoli di dicicloesilcarbodiimmide, la sospensione viene agitata per 4 ore a temperatura ambiente. Dopo aver distillato via il solvente nel vuoto, il residuo viene sciolto in 2 ml di metanolo e macchie della soluzione vengono poste su 20 piatti di

gel di silice (HLCPSC-Fertigplatten KIESELGEL 60F-254 di Merck & Co., Inc., Art. 5717, 20 cm x 20 cm x 2 mm), sviluppate con un sistema solvente di metanolo e cloroformio (1:30), porzioni aventi Rf= 0,40 (si osserva assorbimento nell'ultravioletto) vengono riunite, poste in 200 ml di metanolo e la soluzione viene agitata per 30 minuti. Poi il gel di silice viene filtrato via ed il metanolo viene concentrato e vengono prodotti 700 mg di IIIa-1-46.

Esempio 83

1 millimole di IIIa-1-13 sintetizzato nello esempio 72 viene sciolta in 10 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato. Dopo l'aggiunta di 1,5 mmoli di fluoroborato di trietilossonio in atmosfera di argo, la soluzione viene agitata per 4 ore a temperatura ambiente. Dopo aver distillato il cloruro di metilene nel vuoto, vengono aggiunti 10 ml di etanolo essiccato e raffreddando con ghiaccio vengono aggiunte 2 mmoli di boroidruro di sodio. Il miscuglio viene agitato per 10 minuti e poi l'eccesso di boro-idruro di sodio viene decomposto con etanolo saturato di acido cloridrico gassoso. Dooo che il miscuglio di reazione è stato evaporato fino a secco nel vuoto, il prodotto sec-

co viene sospeso in un solvente di acqua-tetraidrofurano) e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 70 ml di Amberlite XAD-2. Dopo il lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente di tetraidrofurano-acqua nella medesima maniera che nell'esempio 13. Frazioni eluite con una concentrazione di 50 % di tetraidrofurano vengono riunite e concentrate per dare 210 mg di IIIa-18-13.

Esempio 84

1 millimole di IIIa-1-14 sintetizzato nell'esempio 73 viene sciolta in 10 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato. Alla soluzione vengono aggiunte in atmosfera di argo 1,5 millimoli di fluoroborato di trietilossonio e la soluzione viene agitata per 4 ore a temperatura ambiente. Dopo aver distillato via il cloruro di metilene nel vuoto, vengono aggiunti 10 ml di etanolo essiccato e raffreddando con ghiaccio vengono aggiunte 2 mmoli di boroidruro di sodio. Dopo un agitamento di 10 minuti, il boroidruro di sodio in eccesso viene decomposto con etanolo saturato di acido cloridrico gassoso. Dopo che il miscuglio di reazione è stato evaporato fino a secco nel vuoto, il prodotto secco viene sospeso in un solvente da acqua-tetra-

idrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetraidrofurano), e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 70 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente tetraidrofurano-acqua nella medesima maniera che nell'esempio 13. Frazioni vengono eluite con una concentrazione di 40 % di tetraidrofurano per dare 250 mg di IIIa-18-14.

Esempio 85

1 millimole di IIIa-1-19 sintetizzata nell'esempio 74 viene sciolta in 10 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato. Alla soluzione vengono aggiunte 1,5 mmoli di fluoroborato di trietilossonio in atmosfera di argo e la soluzione viene agitata per 4 ore a temperatura ambiente. Dopo aver distillato via nel vuoto cloruro di metilene, vengono aggiunti 10 ml di etanolo essiccato e raffreddando con ghiaccio vengono aggiunte 2 mmoli di boroidruro di sodio. Dopo un agitamento di 10 minuti, il boroidruro di sodio in eccesso viene decomposto con etanolo saturato di acido cloridrico. Dopo che il miscuglio di reazione è evaporato fino a secco nel vuoto, il prodotto secco viene sospeso in un solvente acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetraidrofurano), e la sospensione viene fatta passare at-

traverso una colonna riempita di 70 ml di Amberlite XAD-2. Dopo il lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente tetraidrofurano-acqua nella medesima maniera che nell'esempio 13. Frazioni eluite con una concentrazione di 60 % di tetraidrofurano vengono riunite e concentrate per dare 170 mg di IIIa-18-19.

Esempio 86

1 millimole di IIIa-1-59 sintetizzato mediante il metodo dell'esempio 14 viene sospesa in 100 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato. Alla soluzione vengono aggiunte in atmosfera di argo 1,5 mmoli di fluoroborato di trietilossonio e la soluzione viene agitata per 4 ore a temperatura ambiente. Dopo che il cloruro di metilene è stato distillato via nel vuoto, il residuo viene sciolto in 10 ml di etanolo essiccato e, raffreddando con ghiaccio, alla soluzione vengono aggiunti 2 millimoli di boroidruro di sodio agitando poi per 10 minuti. Il boroidruro di sodio in eccesso viene decomposto con etanolo saturato di acido cloridrico gassoso ed il miscuglio di reazione viene evaporato fino a secco nel vuoto. Il prodotto secco viene sospeso in un solvente acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetraidrofurano e la sospensione viene fatta passare attraverso una

colonna riempita di 70 ml di Amberlite XAD-2. Dopo il lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente tetraidrofurano-acqua nella medesima maniera che nell'esempio 13. Frazioni eluite con una concentrazione di 40 % di tetraidrofurano vengono riunite e concentrate per dare 190 mg di IIIa-18-53.

Esempio 87

1 millimole di IIIa-1-16 sintetizzato mediante il metodo dell'esempio 72 viene sciolta in 10 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato. Alla soluzione vengono aggiunta in atmosfera di argo 1,5 mmoli di fluoroborato di trietil-ossonio e la soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 4 ore. Dopo aver distillato via nel vuoto il cloruro di metilene, il residuo viene sciolto in 10 ml di etanolo essiccato e, raffreddando con ghiaccio, vengono aggiunte alla soluzione, che viene poi agitata per 10 minuti, 2 mmoli di boroidruro di sodio. Il boroidruro di sodio in eccesso viene decomposto con etanolo saturato di acido cloridrico gassoso ed il miscuglio di reazione viene evaporato fino a secco nel vuoto. Il prodotto secco viene sospeso in un sistema solvente acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 %

di tetraidrofurano) e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 70 ml di Amberlite XAD-2. Dopo il lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente tetraidrofurano-acqua nella medesima maniera che nell'esempio 13. Frazioni eluite con una concentrazione di 60 % di tetraidrofurano vengono riunite e concentrate per dare 210mg di IIIa-18-16.

Esempio 88

1 millimole di IIIa-1-38 sintetizzato mediante il metodo dell'esempio 73 viene sciolta in 10ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato. Alla soluzione vengono aggiunte in atmosfera di argo 1,5 mmoli di fluoroborato di trietilossonio e la soluzione viene agitata per 24 ore a temperatura ambiente. Dopo aver distillato via nel vuoto il cloruro di metilene, il residuo viene sciolto in 10 ml di etanolo essiccato e, raffreddando con ghiaccio, alla soluzione vengono aggiunte 2 mmoli di boroidruro di sodio agitando poi per 10 minuti. Il boroidruro di sodio in eccesso viene decomposto con etanolo saturato di acido cloridrico gassoso ed il miscuglio di reazione viene evaporato fino a secco nel vuoto. Il prodotto secco

viene sospeso in un sistema solvente acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetraidrofurano) e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 70 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente tetraidrofurano-acqua nella medesima maniera che nell'esempio 13. Frazioni eluite con una concentrazione di 40 % di tetraidrofurano vengono riunite e concentrate per dare 260 mg di IIIa-18-32.

Esempio 89

1 millimole di IIIa-5-14 sintetizzato mediante il metodo dell'esempio 21 viene sciolta in 10 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato. Alla soluzione vengono aggiunte 1,5 millimoli di fluoroborato di trietilossonio e la soluzione viene agitata per 4 ore a temperatura ambiente. Dopo aver distillato via nel vuoto il cloruro di metilene, il residuo viene sciolto in 10 ml di etanolo essiccato e, raffreddando con ghiaccio, alla soluzione vengono aggiunte 2 moli di boroidruro di sodio, agitando poi per 10 minuti. Il boroidruro di sodio in eccesso viene decomposto con etanolo saturato di acido cloridrico gassoso ed il miscuglio viene evaporato fino a secco nel vuoto. Il prodotto

secco viene sospeso in un sistema solvente-acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetraidrofurano), e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 70 ml di Amberlite XAD-2. Dopo il lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente tetraidrofurano-acqua nella medesima maniera che nell'esempio 13. Frazioni eluite con una concentrazione di 60 % di tetraidrofurano vengono riunite e concentrate per dare 220 mg di IIIa-22-14.

Esempio 90

1 millimole di IIIa-5-16 sintetizzato mediante il metodo dell'esempio 21 viene sciolta in 10 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato. Alla soluzione vengono aggiunte in atmosfera di argo 1,5 mmoli di fluoroborato di trietilossonio e la soluzione viene agitata per 4 ore a temperatura ambiente. Dopo aver distillato via il cloruro di metilene nel vuoto, il residuo viene sciolto in 10 ml di etanolo essiccato e, raffreddando con ghiaccio, alla soluzione vengono aggiunte 2 mmoli di boroidruro di sodio, agitando poi per 10 minuti. Il boroidruro di sodio in eccesso viene decomposto con etanolo saturato di acido cloridrico gassoso ed il miscuglio di reazione viene evapora-

to fino a secco nel vuoto. Il prodotto secco viene sospeso in un sistema solvente acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetraidrofurano), e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 70 ml di Amberlite XAD-2. Dopo il lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente tetraidrofurano-acqua nella medesima maniera che nell'esempio 13. Frazioni eluite con una concentrazione di 50 % di tetraidrofurano vengono riunite e concentrate per dare 240 mg di IIIa-22-15.

Esempio 91

1 millimole di IIIa-5-23 sintetizzato mediante il metodo dell'esempio 21 viene sciolta in 10 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato. Alla soluzione vengono aggiunte in atmosfera di argo 1,5 mmoli di fluoroborato di trietilossonio e la soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 4 ore. Dopo aver distillato via il cloruro di metilene nel vuoto, il residuo viene sciolto in 10 ml di etanolo essiccato e, raffreddando con ghiaccio, alla soluzione vengono aggiunte 2 mmoli di boroidruro di sodio, agitando poi per 10 minuti. Il boroidruro di sodio in eccesso viene decomposto con etanolo saturato di acido cloridrico gassoso

ed il miscuglio di reazione viene evaporato fino a secco nel vuoto. Il prodotto secco viene sospeso in un sistema solvente acqua-tetraidrofurano (40% di acqua e 60 % di tetraidrofurano), e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 70 ml di Amberlite XAD-2. Dopo il lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema tetraidrofurano-acqua nella medesima maniera che nell'esempio 13. Frazioni eluite con una concentrazione di 50 % di tetraidrofurano vengono riunite e concentrate per dare 200 mg di IIIa-22-22.

Esempio 92

1 millimole di IIIa-5-19 sintetizzato mediante il metodo dell'esempio 21 viene distillata in 10 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato. Alla soluzione vengono aggiunte 1,5 mmoli di fluoroborato di trietilossonio e la soluzione viene agitata per 4 ore a temperatura ambiente. Dopo aver distillato via il cloruro di metilene nel vuoto, il residuo viene sciolto in 10 ml di etanolo essiccato e, raffreddando con ghiaccio, alla soluzione vengono aggiunte 2 mmoli di boroidruro di sodio agitando poi per 10 minuti. Il boroidruro di sodio in eccesso viene decomposto con

etanolo saturato di acido cloridrico gassoso ed il miscuglio di reazione viene evaporato fino a secco nel vuoto. Il prodotto secco viene sospeso in un solvente acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetraidrofurano), e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 70 ml di Amberlite XAD-2. Dopo il lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente tetraidrofurano-acqua nella medesima maniera che nell'esempio 13. Frazioni eluite con una concentrazione di 70 % di tetraidrofurano vengono riunite e concentrate per dare 190 mg di IIIa-22-18.

Esempio 93

1 millimole di IIIa-5-123 sintetizzato nell'esempio 22 viene sospesa in un solvente costituito da 2 ml di metanolo e 4 ml di acqua ed alla sospensione viene aggiunto idrossido di sodio acquoso 1 normale finchè il pH raggiunge 12. Quando la sospensione viene agitata a temperatura ambiente, il suo pH diventa inferiore a 12 per cui viene aggiunto il medesimo alcali per ottenere un pH di 12. Quando il pH non cade più al di sotto di 12, viene usato acido cloridrico 1N per regolare il pH della sospensione a 7. La so-

spensione così trattata viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 20 ml di Amberlite XAD-2. Dopo il lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente metanolo-acqua nella medesima maniera che nell'esempio 22. Frazioni eluite con una concentrazione di 80 % di metanolo vengono riunite e concentrate. Il concentrato viene sciolto in 10 ml di metanolo saturato di acido cloridrico e la soluzione viene agitata per 3 minuti raffreddando con ghiaccio. Il solvente viene distillato via ed il residuo viene essiccato a fondo per dare 180 mg di IIIa-13-8.

Esempio 94

1 millimole di IIIa-5-7- sintetizzato mediante il metodo dell'esempio 22 viene sospesa in un solvente costituito da 2 ml di metanolo e 4 ml di acqua ed alla sospensione viene aggiunto idrossido di sodio acquoso 1 normale finchè il pH raggiunge 12. Quando la sospensione viene agitata a temperatura ambiente, il suo pH diventa inferiore a 12 per cui viene aggiunto ancora il medesimo alcali per ottenere un pH di 12. Quando il pH non cade più al di sotto di 12, viene usato acido cloridrico 1 normale per regolare il pH a 7. La sospensione così trattata viene fatta passare attraverso una

colonna riempita di 30 ml di Amberlite XAD-2. Dopo il lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente metanolo-acqua nella medesima maniera che nell'esempio 22. Frazioni eluite con una concentrazione di 50 % di metanolo vengono riunite e concentrate. Il concentrato viene sciolto in 10 ml di metanolo saturo di acido cloridrico e la soluzione viene agitata per 30 minuti raffreddando con ghiaccio. Il solvente viene distillato via nel vuoto ed il residuo viene essiccato a fondo per dare 350 mg di IIIa-13-1.

Esempio 95

1 millimole di IIIa-5-124 sintetizzato con il metodo dell'esempio 22 viene sospesa in un solvente comprendente 2 ml di metanolo e 4 ml di acqua e viene aggiunto idrossido di sodio acquoso 1 normale finchè il pH della sospensione raggiunge 12. Quando la sospensione viene agitata a temperatura ambiente, il pH diventa inferiore a 12 per cui viene aggiunto ancora il medesimo alcali per ottenere un pH di 12. Quando il pH non cade più al di sotto di 12, viene usato acido cloridrico 1 normale per regolare il pH a 7. La sospensione così trattata viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 30 ml di Amberlite XAD-2. Dopo il lavaggio con 500 ml di

acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente metanolo-acqua nella medesima maniera che nell'esempio 22. Frazioni eluite con una concentrazione di 60 % di metanolo vengono riunite e concentrate. Il concentrato viene sciolto in 10 ml di metanolo saturato di acido cloridrico e la soluzione viene agitata per 30 minuti raffreddando con ghiaccio. Il solvente viene distillato via nel vuoto ed il residuo viene essiccato a fondo per dare 300 mg di IIIa-13-33.

Esempio 96

1 millimole di IIIa-5-125 sintetizzato nello esempio 22 viene sospesa in un solvente costituito da 2 ml di metanolo e 4 ml di acqua ed alla sospensione viene aggiunto idrossido di sodio acquoso 1 normale finchè il suo pH raggiunge 12. Quando la sospensione viene agitata a temperatura ambiente, il pH diventa inferiore a 12 per cui viene aggiunto il medesimo alcali per ottenere un pH di 12. Quando il pH non cade più al di sotto di 12, viene aggiunto acido cloridrico 1 normale per regolare il pH a 7. La sospensione così trattata viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 30 ml di Amberlite XAD-2. Dopo il lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un siste-

ma solvente metanolo-acqua nella medesima maniera che nell'esempio 22. Frazioni eluite con una concentrazione di 60 % di metanolo vengono riunite e contrate. Il concentrato viene sciolto in 10 ml di metanolo saturato di acido cloridrico e la soluzione viene agitata per 30 minuti raffreddando con ghiaccio. Il solvente viene distillato via nel vuoto ed il residuo viene essiccato a fondo per dare 280 mg di IIIa-13-20.

Esempio 97

2 millimoli di IIIa-13-1 sintetizzato nell'esempio 94 vengono poste in un contenitore a pressione di vetro da 50 ml e vengono aggiunti 10 ml di N,N-dimetilformammide per portare in soluzione il composto. Dopo l'aggiunta di 10 mmoli di metilioduro, il contenitore viene chiuso e scosso energicamente per 1 ora a temperatura ambiente. Vengono aggiunte altre 10 mmoli di metilioduro e viene effettuata una reazione nella medesima maniera. Viene aggiunto ancora metilioduro in una quantità di 10 mmoli e dopo energico scuotimento del contenitore per 24 ore, il solvente (N,N-dimetilformammide) e metilioduro che non ha reagito vengono distillati via nel vuoto. Il residuo viene sciolto in 2 ml di metanolo e macchie della soluzione vengono poste su

20 piatti di gel di silice (TLCPSC-Fertiplatten KIESELGEL 60F-254 di Merck & Co., Inc., Art. 5717, 20 cm x 20 cm x 2 mm), sviluppate con un sistema solvente di metanolo e cloroformio (1:15), porzioni aventi Rf = 0,40 (si osserva assorbimento nell'ultravioletto, rosso porpora nella reazione alla ninidrina), vengono riunite, poste in 200 ml di metanolo e la soluzione viene agitata per 30 minuti. Quando il gel di silice viene filtrato via ed il metanolo viene concentrato, si ottengono 70 mg di IIIa-31-1.

Esempio 98

2 millimoli di IIIa-13-8 sintetizzato nell'esempio 93 vengono poste in un contenitore a pressione di vetro da 50 ml e vengono aggiunti 10 ml di N,N-dimetilformammide per sciogliere il composto. Dopo l'aggiunta di 10 mmoli di metilioduro, il contenitore viene chiuso e viene scosso energicamente per 1 ora a temperatura ambiente. Vengono aggiunte altre 10 mmoli di metilioduro e viene effettuata una reazione nella medesima maniera. Metilioduro viene aggiunta ancora in una quantità di 10 mmoli e dopo energico scuotimento del contenitore per 24 ore, il solvente (N,N-dimetilformammide) e metilioduro che non ha reagito vengono distillati via nel vuoto. Il residuo viene sciolto in 2 ml di me-

tanolo e macchie della soluzione vengono poste su 20 piatti di gel di silice (TLCPSC-Fertigplatten KIESELGEL 60F-254 di Merck & Co., Inc., Art. 5717, 20 cm x 20 cm x 2 mm), sviluppate con un sistema solvente da metanolo e cloroformio (1:10), porzioni aventi Rf = 0,52 (si osserva assorbimento nell'ultravioletto, rosso porpora nella reazione alla ninidrina) vengono riunite, poste in 200 ml di metanolo e la soluzione viene agitata per 30 minuti. Quando il gel di silice viene filtrato via ed il metanolo viene concentrato, si ottengono 82 mg di IIIa-31-13.

Esempio 99

2 millimoli di AI-77-A essiccato a fondo vengono poste in un contenitore a pressione e, dopo l'aggiunta di 50 mmoli di etil-ammina, il contenitore viene chiuso ed il miscuglio viene agitato per 10 minuti a 100°C. Il miscuglio di reazione viene sciolto in 2 ml di metanolo e macchie della soluzione vengono poste su 15 piatti di gel di silice (TLCPSC-Fertigplatten KIESELGEL 60F-254 di Merck & Co., Inc. Art. 5717, 20 cm x 20 cm x 2 mm), sviluppate con un sistema solvente di cloroformio e metanolo (7:1), porzioni aventi Rf = 0,15 (si osserva assorbimento nell'ultravioletto) vengono riunite, poste in 100ml

di metanolo e la soluzione viene agitata per 20 minuti. Quando il gel di silice viene filtrato via ed il metanolo viene concentrato, si ottengono 200 mg di Vb-1-2.

Esempio 100

2 millimoli di AI-77-A essiccato a fondo vengono poste in un contenitore a pressione e, dopo l'aggiunta di 40 mmoli di isopropilammina, il contenitore viene chiuso ed il miscuglio viene agitato per 10 minuti a 100°C. Il miscuglio di reazione viene sciolto in 2 ml di metanolo e macchie della soluzione vengono poste su 15 piatti di gel di silice (TLCPSC-Fertigplatten KIESELGEL 60F-254 di Merck & Co., Inc., Art. 5717, 20 cm x 20 cm x 2 mm), sviluppate con un sistema solvente di cloroformio e metanolo (7:1), porzioni aventi Rf = 0,30 (si osserva assorbimento nell'ultravioletto) vengono riunite, poste in 100 ml di metanolo e la soluzione viene agitata per 20 minuti. Quando il gel di silice viene filtrato via ed il metanolo viene concentrato, si ottengono 230 mg di Vb-1-41.

Esempio 101

30 g di AI-77-B vengono posti in un contenitore a pressione di vetro e vengono aggiunti 150 ml di dimetil-formammide per portare in soluzione il

composto. Dopo l'aggiunta di 300 ml di metilioduro, la soluzione viene agitata durante la notte a 50°C. Dimetilformammide e metil-ioduro in eccesso vengono distillati via nel vuoto ed il residuo viene sciolto in un solvente costituito da 50 ml di metanolo e 50 ml di acqua. La soluzione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 2 litri di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio a fondo con un solvente costituito da 50 % di metanolo e 50 % di acqua, la colonna viene eluita con un solvente comprendente 80 % di metanolo e 20 % di acqua (contenente 10 % di acido cloridrico 1 normale). Quando gli eluati vengono concentrati, si ottengono 29 g di AI-77-F come precipitato cristallino bianco. Il precipitato viene essiccato mediante essiccamento su pentossido di fosforo a 50°C durante la notte nel vuoto. Il solido secco ha proprietà fisico-chimiche che corrispondono ai dati fisico-chimici per AI-77-F qui descritto.

Esempio 102

10 millimoli di AI-77-B essiccato a fondo vengono sciolte in 100 ml di un miscuglio di acido cloridrico 1 normale ed etanolo su un bagno di ghiaccio. Immediatamente dopo, il solvente viene eliminato nel vuoto (temperatura del bagno:20-30°C)

e poi viene usata una pompa a vuoto per essiccare il residuo a fondo. Il residuo secco viene sciolto in 50 ml di una soluzione contenente 0,5 moli di bicarbonato di sodio e viene estratto con 600 ml di etilacetato. Dopo il lavaggio dello strato di etil-acetato con cloruro di sodio acquoso saturo, solfato di sodio viene aggiunto allo strato che viene poi lasciato riposare durante la notte. Quando il solfato di sodio viene filtrato via e l'etil-acetato viene eliminato nel vuoto, si ottengono 3,98 g di AI-77-B-gamma-lattone (AI-77-Ba). (resa: 98 %).

Esempio 103

5 millimoli di AI-77-Ba vengono sciolte in 100 ml di metanolo essiccato ed attraverso la soluzione su un bagno-maria (10 - 15°C) vengono fatte gorgogliare fino a 50 millimoli di ammoniaca gassosa essiccata. Il sistema di reazione viene chiuso ed agitato per un periodo di 2 ore. Il solvente viene eliminato nel vuoto ed il residuo viene sciolto in 50 ml di metanolo. Alla soluzione vengono aggiunti 5 g di "Hyflo-Super-Cel" e, dopo il suo agitamento, il solvente viene eliminato nel vuoto seguito da essiccamento del residuo. Il residuo viene diviso in particelle fini in un mortaio e le particelle

vengono poste in una colonna di gel di silice (200 g) riempita di cloroformio. Dapprima la colonna viene lavata con 500 ml di cloroformio e poi viene eluita con 500 ml di un sistema solvente di cloroformio e metanolo (3:1). Le frazioni 51 fino a 150 vengono riunite e concentrate fino a secco. Al residuo viene aggiunta una piccola quantità di metanolo ed il miscuglio viene lasciato in riposo finchè si forma un precipitato bianco. Il precipitato viene lavato con etilacetato ed il solvente viene distillato via nel vuoto per dare 0,51 g del composto finale VII-1-1.

Esempio 104

5 millimoli di AI-77-Ba vengono sciolte in 100 ml di metanolo essiccato. Gas azoto secco viene fatto gorgogliare attraverso 70 ml di monometilammina (soluzione acquosa al 40 %) e la monometilammina spostata viene catturata in una trappola raffreddata con ghiaccio secco. La monometilammina catturata viene vaporizzata su un bagno-maria (10 - 20°C), essiccata attraverso un tubo riempito di soda caustica e fatta gorgogliare attraverso la soluzione precedentemente preparata di AI-77-Ba in metanolo. La reazione viene effettuata su un bagno-maria

(10 - 15°C) per 3 ore ed il miscuglio di reazione viene evaporato fino a secco nel vuoto. Il residuo viene sciolto in 20 ml di cloroformio e posto su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo il lavaggio con 500 ml di cloroformio, la colonna viene eluita con 2 litri di un sistema solvente di cloroformio e metanolo (4:1). Per evaporazione delle frazioni attive fino a secco nel vuoto, si ottengono 1,3 g del composto finale VII-1-2.

Esempio 105

5 millimoli di AI-77-Ba vengono sciolte in 100 ml di metanolo essiccato e, dopo l'aggiunta di 50 mmoli di n-butilammina, il sistema di reazione viene chiuso ed agitato per 5 ore su bagno-maria (10 - 15°C). Dopo la reazione, il solvente e la n-butilammina in eccesso vengono concentrati fino a secco nel vuoto. Il residuo risultante viene evaporato e sciolto in 10 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo il lavaggio con 200 ml di cloroformio, la colonna viene eluita con 2,5 litri di un sistema solvente di cloroformio e metanolo (7:1). Quando frazioni attive vengono concentrate fino a secco nel vuoto, si ottengono 1,2 g del composto

finale VII-1-4.

Esempio 106

5 millimoli di AI-77-Ba vengono sciolte in 100 ml di metanolo essiccato e, dopo l'aggiunta di 50 mmoli di ottadecilammina, il sistema di reazione viene chiuso ed agitato per 20 ore a temperatura ambiente. Dopo la reazione, il solvente viene eliminato nel vuoto. Il residuo risultante viene sciolto in 50 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (300g) riempita di cloroformio. La colonna viene eluita con 4 litri di un sistema solvente cloroformio-metanolo (50:1). Concentrando le frazioni attive fino a secco, si ottengono 0,45 g del composto finale VII-1-6.

Esempio 107

5 millimoli di AI-77-Ba vengono sciolte in 100 ml di metanolo essiccato e, dopo l'aggiunta di mmoli di tetraidrofurfurilammina, il sistema di reazione viene chiuso ed agitato per 15 ore a temperatura ambiente. Dopo che il solvente è stato eliminato nel vuoto, viene usata una pompa ad alto vuoto per eliminare tetraidrofurfurilammina. Il residuo risultante viene sciolto in cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di

gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo il lavaggio con 200 ml di cloroformio, la colonna viene eluita con 2 litri di un solvente cloroformio-metanolo (9:1). Per concentrazione degli eluati fino a secco, si ottengono 0,63 g del composto finale VII-1-15.

Esempio 108

5 millimoli di AI-77-Ba vengono sciolte in 100 ml di etanolo essiccato e, dopo l'aggiunta di 50 millimoli di oleilammina, il sistema di reazione viene chiuso ed agitato per 20 ore a temoeratura ambiente. Doqo la reazione, il solvente viene eliminato nel vuoto. Il residuo risultante viene sciolto in 50 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel si silice (300 g) riempita di cloroformio. La colonna viene eluita con 5 litri di un sistema solvente cloroformio-metanolo (50:1), e gli eluati vengono concentrati fino a secco per dare 0,38 del composto finale VII-1-8.

Esempio 109

5 millimoli di AI-77-Ba vengono sciolte in 100 ml di metanolo essiccato e, dopo l'aggiunta di 50 mmoli di benzilammina, il sistema di reazione viene chiuso ed agitato per 10 ore a temperatura ambiente. Dopo la reazione, il solvente viene eli-

minato nel vuoto e viene impiegata una pompa ad alto vuoto per eliminare benzilammina. Il residuo risultante viene sciolto in cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo il lavaggio con 200 ml di cloroformio, la colonna viene eluita con 2 litri di un sistems solvente cloroformio-metanolo (15:1). Per concentrazione degli eluati fino a secco, si ottengono 0.71 g del composto VII-1-10.

Esempio 110

5 millimoli di AI-77-Ba vengono sciolte in 7ml di metanolo essiccato e, dopo l'aggiunta di 50 mmoli di furilammina, il sistema di reazione viene chiuso ed agitato per 16 a temperatura ambiente. Dopo la reazione, il solvente viene eliminato nel vuoto e per eliminare furilammina viene impiegata una pompa ad alto vuoto. Il residuo risultante viene sciolto in cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo il lavaggio con 200 ml di cloroformio, la colonna viene eluita con 2 litri di un sistema solvente cloroformio-metanolo (12:1), e per concentrazione degli eluati fino a secco, si ottengono 0,55 g del composto VII-1-14.

Esempio 111

5 millimoli di AI-77-Ba vengono sciolte in 100 ml di metanolo essiccato e, dopo l'aggiunta di 50 mmoli di 2-ammino-etil-tetraidropirano, il sistema di reazione viene chiuso ed agitato per 15 ore a temperatura ambiente. Dopo la reazione, il solvente viene eliminato nel vuoto e per eliminare 2-amminoetil-tetraidropirano viene impiegata una pompa ad alto vuoto. Il residuo risultante viene sciolto in cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo il lavaggio con 200 ml di cloroformio, la colonna viene eluita con un sistema solvente costituito da un miscuglio di cloroformio e metanolo (9:1). Per concentrazione degli eluati fino a secco, si ottengono 0,67 g del composto VII-1-16.

Esempio 112

5 millimoli di AI-77-Ba vengono sciolte in 100 ml di etanolo essiccato e, dopo l'aggiunta di 50 mmoli di 2-naftalin-metil-ammina, il sistema di reazione viene chiuso ed agitato per 48 ore a temperatura ambiente. Dopo la reazione, il solvente viene eliminato sotto vuoto. Il residuo risultante viene sciolto in 50 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di si-

lice (300 g) riempita di cloroformio. La colonna viene eluita con 7 litri di un sistema solvente costituito da un miscuglio di cloroformio e metanolo (60:1). La concentrazione degli eluati fino a secco fornisce 1,08 g del composto VII-1-18.

Esempio 113

5 millimoli di AI-77-Ba vengono sciolte in 100 ml di metanolo essiccato e, dopo l'aggiunta di 50 mmoli di 3-metossi-butilammina, il sistema di reazione viene chiuso ed agitato per 12 ore a temperatura ambiente. Dopo la reazione, il solvente viene eliminato nel vuoto e viene impiegata una pompa ad alto vuoto per eliminare 3-metossi-butilammina. Il residuo risultante viene sciolto in cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo il lavaggio con 200 ml di cloroformio, la colonna viene eluita con 2 litri di un sistema solvente costituito da un miscuglio di cloroformio e metanolo (8:1). Per concentrazione degli eluati fino a secco, si ottengono 1,14 g del composto VII-1-26.

Esempio 14

5 millimoli di AI-77-Ba vengono sciolte in 100 ml di metanolo essiccato e, dopo l'aggiunta di

50 mmoli di geranilammina, il sistema di reazione viene chiuso ed agitato per 20 ore a temperatura ambiente. Dopo la reazione il solvente viene eliminato sotto vuoto e per eliminare geranilammina viene impiegata una pompa ad alto vuoto. Il residuo risultante viene sciolto in cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo il lavaggio con 200 ml di cloroformio, la colonna viene eluita con 2 litri di un sistema solvente cloroformio-metanolo (30:1). Per concentrazione degli eluati fino a secco si ottengono 0,58 g del composto VII-1-30.

Esempio 115

5 millimoli di AI-77-Ba vengono sciolte in 100ml di metanolo essiccato e, dopo l'aggiunta di 50 mmoli di p-toluidina, il sistema di reazione viene chiuso ed agitato per 48 ore a temperatura ambiente. Dopo la reazione, il solvente viene eliminato nel vuoto. Il residuo secco risultante viene sciolto in 50 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (300 g) riempita di cloroformio. La colonna viene eluita con 5 litri di un sistema solvente di cloroformio e metanolo (20:1). Quando gli eluati vengono concentrati fino a secco, si ottengono 1,03 g del composto finale VII-1-43.

Esempio 116

5 millimoli di AI-77-Ba vengono sciolte in 100 ml di metanolo essiccato e, dopo l'aggiunta di 50 mmoli di N-(2-ammino-etil)-piperidina, il sistema di reazione viene chiuso ed agitato per 15 ore a temperatura ambiente. Dopo la reazione, il solvente viene eliminato nel vuoto e per eliminare N-(2-ammino-etil)-piperidina viene impiegata una pompa ad alto vuoto. Il residuo risultante viene sciolto in cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo il lavaggio con 200 ml di cloroformio, la colonna viene eluita con 2 litri di un sistema solvente di cloroformio e metanolo (12:1). Quando gli eluati vengono concentrati fino a secco, si ottengono 0,53 g del composto VII-1-46.

Esempio 117

5 millimoli di IIIa-10-1 sintetizzato nell'esempio 47 vengono sciolte in 50 ml dimetilformammide essiccata e attraverso la soluzione su un bagno maria (10 - 15°C) vengono fatte gorgogliare 6,5 mmoli di gas ammoniaca essiccato. Il sistema di reazione viene chiuso e la reazione viene eseguita per un periodo di 48 ore. Immediatamente dopo la reazione, il solvente viene eliminato sotto vuoto.

Il residuo secco risultante viene sciolto in 10 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo il lavaggio con 300 ml di cloroformio, la colonna viene eluita con 2 litri di un sistema solvente di cloroformio e metanolo (10:1). Quando gli eluati vengono concentrati fino a secco nel vuoto, si ottengono 0,19g del composto VII-2-1.

Esempio 118

5 millimoli di IIIa-11-6 sintetizzato nello esempio 48 vengono sciolte in 30 ml di dimetilformammide essiccata e attraverso la soluzione su un bagno-maria (10 – 15°C) vengono fatte gorgogliare fino a 7,0 mmoli di gas ammoniaca essiccato. Il sistema di reazione viene chiuso e la reazione viene effettuata per un periodo di 48 ore. Immediatamente dopo la reazione, il solvente viene distillato via nel vuoto. Il residuo secco risultante viene sciolto in 10 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100g) riempita di cloroformio. Dopo il lavaggio con 300ml di cloroformio, la colonna viene eluita con 2 litri di un sistema solvente di cloroformio e metanolo (15:1). Concentrando gli eluati fino a secco nel vuoto, si ottengono 0,27 g del composto VII-3-2.

Esempio 119

5 millimoli di IIIa-12-1 sintetizzato nell'esempio 43 vengono sciolte in 30 ml di dimetilformammide essiccata e attraverso la soluzione, su un bagno maria a 10 - 15°C) vengono fatte gorgogliare attraverso la soluzione 7,0 mmoli di gas ammoniaca essiccato. Il sistema di reazione viene chiuso e la reazione viene effettuata per un periodo di 48 ore. Immediatamente dopo la reazione il solvente viene distillato via nel vuoto. Il residuo secco risultante viene sciolto in 10 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo lavaggio con 300 ml di cloroformio, la colonna viene eluita con 2 litri di un sistema solvente di cloroformio e metanolo (10:1). Quando gli eluati vengono concentrati fino a secco nel vuoto, si formano 0,26 g del composto VII-4-1.

Esempio 120

5 millimoli di IIIa-13-2 contenuto nell'esempio 40 vengono sciolte in 30 ml di metanolo essiccato e, dopo l'aggiunta di 50 mmoli di butilammina, il sistema di reazione viene chiuso ed agitato per 5 ore su un bagno maria (10 - 15°C). Dopo la reazione, il solvente e butilammina vengono eliminati nel

vuoto. Il residuo risultante viene sciolto in 10 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo lavaggio con 150 ml di cloroformio, la colonna viene eluita con 2 litri di un sistema solvente da cloroformio e metanolo (30:1). Concentrando gli eluati fino a secco, si formano 1,41g del composto VII-5-3.

Esempio 121

A 5 mmmoli di IIIa-132 (cloridrato) preparato nell'esempio 40 vengono aggiunti 100 ml di bicarbonato di sodio acquoso 0,5 molare ed il miscuglio viene estratto con 300 ml di etilacetato in tre stadi. Dopo lavaggio dello strato di etilacetato con cloruro di sodio acquoso saturo, lo strato viene essiccato con solfato di sodio. Filtrando via solfato di sodio ed eliminando etilacetato nel vuoto, si formano 2,3 g di IIIa-13-2 (esente da acido cloridrico). Il residuo viene sciolto in 100 ml di metanolo essiccato e, dopo l'aggiunta di 50 mmoli di p-toluidina, il sistema di reazione viene chiuso ed agitato per 3 giorni a temperatura ambiente. Dopo la reazione il solvente, viene eliminato nel vuoto ed il residuo viene sciolto in 50 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice

(400 g) riempita di cloroformio. La colonna viene eluita con 5 litri di un sistema solvente di cloroformio e metanolo (30:1). Concentrando gli eluati fino a secco nel vuoto, si ottengono 1,4 g del composto VII-5-4.

Esempio 122

5 millimoli di IIIa-14-9 sintetizzato nell'esempio 41 vengono sciolte in 30 ml di dimetilformammide essiccata e attraverso la soluzione vengono fatte gorgogliare, su bagno maria (10 - 15°C) fino a 6 mmoli di gas ammoniaca essiccato. Il sistema di reazione viene chiuso e la reazione viene effettuata per un periodo di 48 ore. Immediatamente dopo la reazione il solvente viene distillato via nel vuoto. Il residuo secco risultante viene sciolto in 10 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo il lavaggio con 300 ml di cloroformio, la colonna viene eluita con 2 litri di un sistema solvente di cloroformio e metanolo (30:1). Concentrando gfi eluati fino a secco nel vuoto, si ottengono 0,31 g del composto VII-6-3.

Esempio 123

5 millimoli di IIIa-15-8 preparato nell'esempio 39 vengono sciolte in 100 ml di metanolo essiccato

e, dopo un'aggiunta di 50 mmoli di butilammina, il sistema di reazione viene chiuso ed agitato per 5 ore su bagno maria (10 - 16°C). Dopo la reazione, il solvente e butilammina vengono eliminati nel vuoto. Il residuo risultante viene sciolto in 10 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo il lavaggio con 150 ml di cloroformio, la colonna viene eluita con 3 litri di un sistema solvente di cloroformio e metanolo (25:1). Concentrando gli eluati fino a secco, si formano 1,58 g del composto VII-7-4.

Esempio 124

5 mmoli di IIIa-16-1 sintetizzato nell'esempio 33 vengono sciolte in 100 ml di metanolo essiccato e attraverso la soluzione, su un bagno maria (10 - 15°C) vengono fatte gorgogliare fino a 30 mmoli di gas ammoniaca essiccato. Il sistema di reazione viene chiuso e la reazione viene effettuata per un periodo di 2 ore. Immediatamente dopo la reazione, il solvente viene eliminato nel vuoto. Il residuo secco risultante viene sciolto in 10 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo lavaggio con 300 ml di cloroformio,

La colonna viene eluita con 2 litri di un sistema solvente di cloroformio e metanolo (10:1). Concentrando gli eluati fino a secco nel vuoto si ottengono 1,11 g del composto VII-8-1.

Esempio 125

5 millimoli di IIIa-18-2 sintetizzato nell'esempio 35 vengono sciolte in 100 ml di metanolo essiccato e attraverso la soluzione, su un bagno maria (10 - 15°C) vengono fatte gorgogliare fino a 50 mmoli di gas ammoniaca essiccato. Il sistema di reazione viene chiuso e la reazione viene effettuata per un periodo di 2 ore. Immediatamente dopo la reazione, il solvente viene distillato via nel vuoto. Il residuo secco risultante viene sciolto in 10 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo il lavaggio con 300 ml di cloroformio, la colonna viene eluita con 2 litri di un sistema solvente di cloroformio e metanolo (15:1). Concentrando gli eluati fino a secco nel vuoto, si ottengono 1,18 g del composto VII-10-1.

Esempio 126

5 millimoli di IIIa-18-6 sintetizzato nello esempio 36 vengono sciolte in 100 ml di etanolo essiccato e attraverso la soluzione, su un bagno

maria (10 - 15°C) vengono fatte gorgogliare fino a 50 mmoli di gas ammoniaca essiccato. Il sistema di reazione viene chiuso e la reazione viene effettuata per un periodo di 3 ore. Immediatamente dopo la reazione, il solvente viene distillato via nel vuoto. Il residuo secco risultante viene sciolto in 10 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo il lavaggio con 300 ml di cloroformio, la colonna viene eluita con 3 litri di un sistema solvente di cloroformio e metanolo (20:1). Concentrando gli eluati fino a secco nel vuoto, si ottengono 1,21 g del composto VII-10-2.

Esempio 127

5 millimoli di IIIa-18-6 preparato nell'esempio 36 vengono sciolte in 100 ml di metanolo essiccato e, dopo aggiunta di 50 mmoli di butilammina, il sistema di reazione viene chiuso e agitato per 3 ore su un bagno maria (10 - 16°C). Dopo la reazione, il solvente e butilammina vengono eliminati nel vuoto. Il residuo risultante viene sciolto in 10 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo il lavagggio con 150 ml di cloroformio, la colonna viene eluita con 3 litri di un sistema

solvente di cloroformio e metanolo (30:1). Concentrando gli eluati fino a secco, si ottengono 1,39g del composto VII-10-4.

Esempio 128

5 millimoli di IIIa-20-2 sintetizzato nell'esempio 17 vengono sciolte in 30 ml di dimetilformammide essiccata e attraverso la soluzione su un bagno maria (10 - 15°) vengono fatte gorgogliare fino a 7 millimoli di gas ammoniaca essiccato. Il sistema di reazione viene chiuso e la reazione viene effettuata per un periodo di 48 ore. Immediatamente dopo la reazione, il solvente viene distillato via nel vuoto. Il residuo secco risultante viene sciolto in 10 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo lavaggio con 300 ml di cloroformio, la colonna viene eluita con 3 litri di un sistema solvente cloroformio-metanolo (30:1). Concentrando gli eluati fino a secco nel vuoto, si ottengono 0,29 g del composto VII-12-1.

Esempio 129

5 millimoli di IIIa-21-9 sintetizzato nell'esempio 63 vengono sciolte in 30 ml di dimetilformammide essiccata e attraverso la soluzione su un bagno-maria (10 - 15°C) vengono fatte gorgogliare fino a 7 milli-

moli di gas ammoniaca essiccato. Il sistema di reazione viene chiuso e la reazione viene effettuata per un periodo di 48 ore. Immediatamente dopo la reazione il solvente viene distillato via nel vuoto. Il residuo secco risultante viene sciolto in 10 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo lavaggio con 300 ml di cloroformio, la colonna viene eluita con 2 litri in un sistema solvente cloroformio-metanolo (15 : 1). Poi gli eluati vengono concentrati fino a secco nel vuoto e si ottengono 0,18 g del composto VII-13-3.

Esempio 130

5 millimoli di IIIa-22-5 sintetizzato nell'esempio 26 vengono sciolte in 100 ml di metanolo essiccato e attraverso la soluzione su un bagno-maria (10 - 15°C) vengono fatte gorgogliare fino a 50 millimoli di gas ammoniaca essiccato. Il sistema di reazione viene chiuso e la reazione viene effettuata per un periodo di 2 ore. Immediatamente dopo la reazione, il solvente viene distillato via nel vuoto. Il residuo secco risultante viene sciolto in 10 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo il lavaggio con 300 ml di cloro-

formio la colonna viene eluita con 2 litri di un sistema solvente cloroformio-metanolo (15:1). Concentrando gli eluati fino a secco nel vuoto si ottengono 1,36 g del composto VII-14-2.

Esempio 131

5 millimoli di IIIa-22-15 sintetizzato nello esempio 90 vengono sciolte in 100 ml di metanolo essiccato e attraverso la soluzione su un bagno-maria (10-15°C) vengono fatte gorgogliare fino a 50 millimoli di gas ammoniaca essiccato. Il sistema di reazione viene chiuso e la reazione viene effettuata per un periodo di 3 ore. Immediatamente dopo la reazione il solvente viene eliminato nel vuoto. Il residuo secco risultante viene sciolto in 10 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo il lavaggio con 300 ml di cloroformio, la colonna viene eluita con 3 litri di un sistema solvente cloroformio-metanolo (20:1). Concentrando gli eluati fino a secco nel vuoto, si ottengono 1,38 g del composto finale VII-14-5.

Esempio 132

5 millimoli di IIIa-23-11 preparato nell'esempio 19 vengono sciolte in 100 ml di dimetilformammide essiccata. Gas azoto essiccato viene fatto gorgoglia-

re attraverso 30 ml di monoetilammina (soluzione acquosa a 70 %), e la monoetilammina asportata viene catturata in una trappola raffreddata con ghiaccio secco. La monoetilammina catturata viene evaporizzata su un bagno di acqua tiepida (20 - 30°C), essiccata attraverso un tubo riempito di soda caustica e fino a 7 millimoli di questa monoetilammina vengono fatte gorgogliare attraverso la soluzione di IIIa-23-11 in dimetilformammide precedentemente preparata. Il sistema di reazione viene chiuso e agitato per 48 ore. Dopo la reazione il solvente viene distillato via nel vuoto. Il residuo risultante viene sciolto in 30 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. La colonna viene eluita con 3 litri di un sistema solvente di cloroformio-metanolo (20:1). Concentrando gli eluati fino a secco, si ottengono 0,35 g del composto VII-15-4.

Esempio 133

5 millimoli di IIIa-24-16 preparato nell'esempio 25 vengono sciolte in 100 ml di metanolo essiccato. Gas azoto essiccato viene fatto gorgogliare attraverso 30 ml di monoetilammina (soluzione acquosa al 70 %), e la monoetilammina spostata viene cat-

turata in una trappola raffreddata con ghiaccio secco. La monoetilammina intrappolata viene vaporizzata su un bagno-maria tiepido (20 - 30°C), essiccata attraverso un tubo riempito di soda caustica e fino a 50 millimoli di questa monoetilammina vengono fatte gorgogliare attraverso la soluzione preparata in precedenza di IIIa-24-16 in metanolo. Il sistema di reazione viene chiuso ed agitato per 3 ore. Poi, il solvente viene eliminato nel vuoto ed il residuo risultante viene sciolto in 30 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. La colonna viene eluita con 3 litri di un sistema solvente di cloroformio-metanolo (30:1). Concentrando gli eluati fino a secco, si ottengono 1,51g del composto VII-16-4.

Esempio 134

5 millimoli di IIIa-25-9 sintetizzato nello esempio 31 vengono sciolte in 100 ml di metanolo essiccato e attraverso la soluzione su un bagno-maria (10-20°C) vengono fatte gorgogliare fino a 50 millimoli di gas ammoniaca essiccato. Il sistema di reazione viene chiuso e la reazione viene effetuata per un periodo di 2 ore. Immediatamente dopo la reaziobe, il solvente viene distillato via nel vuoto.

Il residuo secco risultante viene sciolto in 10 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo lavaggio con 300 ml di cloroformio, la colonna viene eluita con 2 litri di un sistema solvente da cloroformio-metanolo (15:1). Concentrando gli eluati fino a secco nel vuoto, si ottengono 1,25 g del composto finale VII-17-3.

Esempio 135

5 millimoli di IIIa-26-9 sintetizzato nell'esempio 30 vengono sciolte in 30 ml di dimetilformammide essiccata e attraverso la soluzione su un bagno-maria (10 - 15°C) vengono fatte gorgogliare fino a 7 millimoli di gas ammoniaca essiccato. Il sistema di reazione viene chiuso e la reazione viene effettuata per un periodo di 48 ore. Immediatamente dopo la reazione, il solvente viene eliminato nel vuoto. Il residuo secco risultante viene sciolto in 10 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo il lavaggio con 300 ml di cloroformio, la colonna viene eluita con 3 litri di sistema solvente da cloroformio-metanolo (20:1). Concentrando gli eluati fino a

secco nel vuoto si ottengono 0,22 g del composto VII-18-3.

Esempio 136

5 millimoli di IIIa-27-1 sintetizzato nello esempio 50 vengono sciolte in 100 ml di metanolo essiccato e attraverso la soluzione su un bagno-maria (10-15°C) vengono fatte gorgogliare fino a 50 millimoli di gas ammoniaca essiccato. Il sistema di reazione viene chiuso e la reazione viene effettuata per un periodo di 2 ore. Immediatamente dopo la reazione il solvente viene eliminato nel vuoto. Il residuo secco risultante viene sciolto in 10 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo il lavaggio con 300 ml di cloroformio, la colonna viene eluita con 2 litri di un sistema solvente da cloroformio e metanolo (10:1). Concentrando gli eluati fino a secco nel vuoto si ottengono 1,57 g del composto VII-19-1.

Esempio 137

5 millimoli di IIIa-28-1 sintetizzato nello esempio 64 vengono sciolte in 30 ml di dimetilformammide essiccata e attraverso la soluzione su un bagno-maria (10 - 15°C) vengono fatte gorgogliare fino a 7 millimoli di gas ammoniaca essic-

cato. Il sistema di reazione viene chiuso e la reazione viene effettuata per un periodo di 40 ore. Immediatamente dopo la reazione, il solvente viene distillato via nel vuoto. Il residuo secco risultante viene sciolto in 10 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo il lavaggio con 300 ml di cloroformio, la colonna viene eluita con 2 litri di un sistema solvente da cloroformio e metanolo (12:1). Concentrando gli eluati fino a secco nel vuoto si ottengono 0,19 g del composto VII-20-1.

Esempio 138

5 millimoli di IIIa-29-1 sintetizzato nell'esempio 65 vengono sciolte in 30 ml di dimetilformammide essiccata ed attraverso la soluzione su un bagno-maria (10 - 15°C) vengono fatte gorgogliare fino a 7 millimoli di gas ammoniaca essiccato. Il sistema di reazione viene chiuso e la reazione viene effettuata per un periodo di 48 ore. Immediatamente dopo la reazione il solvente viene distillato via. Il residuo secco risultante viene sciolto in 10 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo il lavaggio con 300 ml di cloroformio, la co-

lonna viene eluita con 3 litri di un sistema solvente da cloroformio e metanolo (15 : 1). Concentrando l'eluato fino a secco nel vuoto si ottengono 0,23g del composto VII-21-1.

Esempio 139

5 millimoli di IIIa-30-1 sintetizzato nell'esempio 66 vengono sciolte in 30 ml di dimetilformammide essiccata ed attraverso la soluzione su un bagno-maria (10 - 15°C) vengono fatte gorgogliare fino a 7 millimoli di gas ammoniaca essiccato. Il sistema di reazione viene chiuso e la reazione viene eseguita per un periodo di 48 ore. Immediatamente dopo la reazione il solvente viene eliminato nel vuoto. Il residuo secco risultante viene sciolto in 10 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo il lavaggio con 300 ml di cloroformio, la colonna viene eluita con 2 litri di un sistema solvente da cloroformio e metanolo (15 : 1). Concentrando gli eluati fino a secco nel vuoto si ottengono 0,18g del composto VII-22-1.

Esempio 140

5 millimoli di IIIa-31-2 preparato nell'esempio 67 vengono sciolte in 100 ml di metanolo essiccato e, dopo l'aggiunta di 50 millimoli di bursiam-

mina, il sistema di reazione viene chiuso ed agitato per 3 ore su un bagno-maria (10 - 15°C). Dopo la reazione, il solvente e la butilammina vengono eliminati nel vuoto. Il residuo risultante viene sciolto in 100 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100g) riempita di cloroformio. Dopo il lavaggio con 150ml di cloroformio, la colonna viene eluita con 4 litri di un sistema solvente da cloroformio e metanolo (20:1). Concentrando gli eluati fino a secco, si ottengono 1,48 g del composto VII-23-2.

Esempio 141

5 millimoli di IIIa-31-1 sintetizzato nello esempio 97 vengono sciolte in 100 ml di metanolo essiccato ed attraverso la soluzione su un bagno-maria (10 - 15°C) vengono fatti gorgogliare fino a 50 millimoli di gas ammoniaca essiccato. Il sistema di reazione viene chiuso e la reazione viene eseguita per un periodo di 2 ore. Immediatamente dopo la reazione il solvente viene distillato via nel vuoto. Il residuo secco risultante viene sciolto in 10 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo il lavaggio con 300 ml di cloroformio, la colonna viene eluita con 2 litri di un sistema solvente da cloroformio e metanolo

(10 : 1). Concentrando gli eluati fino a secco nel vuoto, si ottengono 1,29 g del composto VII-23-5.

Esempio 142

5 millimoli di IIIa-32-1 sintetizzato nell'esempio 68 vengono sciolte in 30 ml di dimetilformammide essiccata ed attraverso la soluzione su un bagno-maria (10 - 15°C) vengono fatte gorgogliare fino a 7 millimoli di gas ammoniaca essiccato. Il sistema di reazione viene chiuso e la reazione viene effettuata per un periodo di 48 ore. Immediatamente dopo la reazione il solvente viene distillato via nel vuoto. Il residuo secco risultante viene sciolto in 10 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo il lavaggio con 300 ml di cloroformio, la colonna viene eluita con 3 litri di un sistema solvente di cloroformio e metanolo (15:1). Concentrando gli eluati fino a secco nel vuoto si ottengono 0,30 g del composto VII-24-1.

Esempio 143

5 millimoli di IIIa-33-1 sintetizzato nell'esempio 69 vengono sciolte in 100 ml di metanolo essiccato ed attraverso la soluzione su un bagno-maria (10 - 15°C) vengono fatte gorgogliare fino a 50 millimoli di gas ammoniaca essiccato. Il sistema di

reazione viene chiuso e la reazione viene effettuata per un periodo di 2 ore. Immediatamente dopo la reazione il solvente viene distillato via nel vuoto. Il residuo secco risultante viene sciolto in 10 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo il lavaggio con 300 ml di cloroformio, la colonna viene eluita con 3 litri di un sistema solvente da cloroformio e metanolo (20:1). Concentrando gli eluato fino a secco nel vuoto si ottengono 1,27 g del composto VII-25-1.

Esempio 144

5 millimoli di IIIa-34-1 sintetizzato nello esempio 70 vengono sciolte in 100 ml di metanolo essiccato ed attraverso la soluzione su un bagnomaria (10 - 15°C) vengono fatte gorgogliare fino a 50 millimoli di gas ammoniaca essiccato. Il sistema di reazione viene chiuso e la reazione viene effettuata per un periodo di 2 ore. Immediatamente dopo la reazione il solvente viene distillato via nel vuoto. Il residuo secco risultante viene sciolto in 10 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo il lavaggio con 300 ml di cloroformio, la colonna viene elui-

ta con 2 litri di un sistema solvente da cloroformio e metanolo (9:1). Concentrando gli eluati fino a secco nel vuoto si ottengono 1,11 g del composto VII-26-1.

Esempio 145

5 millimoli di IIIa-35-1 sintetizzato nell'esempio 71 vengono sciolte in 30 ml di dimetilformammide essiccata ed attraverso la soluzione su un bagnomaria (10 - 15°C) vengono fatte gorgogliare fino a 7 millimoli di gas ammoniaca essiccato. Il sistema di reazione viene chiuso e la reazione viene effettuata per un periodo di 48 ore. Immediatamente dopo la reazione, il solvente viene eliminato nel vuoto. Il residuo secco risultante viene sciolto in 10 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo il lavaggio con 300 ml di cloroformio, la colonna viene eluita con 2 litri di un sistema solvente da cloroformio e metanolo (15:1). Concentrando gli eluati fino a secco nel vuoto, si ottengono 0,16 g del composto VII-27-1.

Esempio 146

5 millimoli di IIIa-1-4 sintetizzato nell'esempio 11 vengono sciolte in 30 ml di dimetilformammide essiccata ed attraverso la soluzione su un bagno

maria (10 - 15°C) vengono fatte gorgogliare fino a 7 millimoli di gas ammoniaca essiccato. Il sistema di reazione viene chiuso e la reazione viene effettuata per un periodo di 48 ore. Immediatamente dopo la reazione il solvente viene distillato via nel vuoto. Il residuo secco risultante viene sciolto in 10 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo il lavaggio con 300 ml di cloroformio, la colonna viene eluita con 3 litri di un sistema solvente di cloroformio e metanolo (15:1). Concentrando gli eluati fino a secco nel vuoto si ottengono 0,34 g del composto VII-28-2.

Esempio 147

5 millimoli di IIIa-1-11 preparate nell'esempio 10 vengono sciolte in 100 ml di etanolo essiccato. Gas azoto secco viene fatto gorgogliare in 30 ml di monoetilammina (soluzione acquosa a 70 %), e la monoetilammina spostata viene catturata in una trappola raffreddata con ghiaccio secco. La monoetilammina intrappolata viene vaporizzata su un bagno-maria tiepido (20-30°C), essiccata attraverso un tubo riempito di soda caustica e fatta gorgogliare entro la soluzione di IIIa-1-11, in etanolo. Il sistema di reazione viene chiuso

e la reazione viene effettuata con agitamento per 3 ore. Dopo la reazione, il solvente viene distillato via sotto vuoto. Il residuo risultante viene sciolto in 30 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100g) riempita di cloroformio. La colonna viene eluita con 3 litri di un sistema solvente da cloroformio e metanolo (50:1). Concentrando gli eluati fino a secco, si ottengono 0,9 g del composto VII-28-4.

Esempio 148

5 millimoli di IIIa-2-10 preparato nell'esempio 13 vengono sciolte in 30 ml di dimetilformammide essiccata. Gas azoto essiccato viene fatto gorgogliare in monometilammina (soluzione acquosa a 40 %) e la monometilammina spostata viene catturata in una trappola raffreddata con ghiaccio secco. La monometilammina intrappolata viene vaporizzata su un bagno-maria tiepido (20 - 30°C), essiccata attraverso un tubo riempito di soda caustica e nella soluzione di IIIa-2-10 in dimetilformammide vengono fatte gorgogliare fino a 7 millimoli della monometilammina essiccata. Il sistema di reazione viene chiuso e la reazione viene effettuata con agitamento per 48 ore. Dopo la reazione il solvente viene eliminato nel vuoto. Il residuo risultan-

te viene sciolto in 100 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. La colonna viene eluita con 3 litri di un sistema solvente da cloroformio e metanolo (20:1). Quando gli eluati vengono concentrati fino a secco si ottengono 0,35 g del composto VII-29-2.

Esempio 149

5 millimoli di IIIa-4-1 sintetizzato nell'esempio 32 vengono sciolte in 100 ml di dimetilformammide essiccata e nella soluzione su un bagno-maria (10 - 15°C) vengono fatte gorgogliare fino a 7 millimoli di gas ammoniaca essiccato. Il sistema di reazione viene chiuso e la reazione viene effettuata per un periodo di 48 ore. Immediatamente dopo la reazione il solvente viene distillato via nel vuoto. Il residuo secco risultante viene sciolto in 10 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo il lavaggio con 300 ml di cloroformio, la colonna viene eluita con 3 litri di un sistema solvente da cloroformio e metanolo (15:1). Concentrando gli eluati fino a secco nel vuoto si ottengono 0.17 g del composto VII-31-1.

Esempio 150

5 millimoli di IIIa-5-3 preparato nell'esempio 21 vengono sciolte in 100 ml di metanolo essiccato. Gas azoto essiccato viene fatto gorgogliare in 30ml di monoetilammina (soluzione acquosa al 70 %) e la monoetilammina spostata viene catturata in una trappola raffreddata con ghiaccio secco. La monoetilammina intrappolata viene vaporizzata su un bagno-maria tiepido (20-30°C), essiccata attraverso un tubo riempito di soda caustica e fatta gorgogliare nella soluzione di IIIa-5-3 in metanolo. Il sistema di reazione viene chiuso e la reazione viene effettuata per un periodo di 3 ore. Dopo la reazione il solvente viene eliminato nel vuoto. Il residuo risultante viene sciolto in 20 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. La colonna viene eluita con 2 litri di un sistema solvente di cloroformio e metanolo (8:1). Quando gli eluati vengono concentrati fino a secco si ottengono 1,1 g del composto VII-32-1.

Esempio 151

5 millimoli di IIIa-6-12 sintetizzato nello esempio 18 vengono sciolte in 30 ml di dimetilfor-

mammide essiccata ed attraverso la soluzione su un bagno-maria (10 - 15°C) vengono fatte gorgogliare fino a 7 mmoli di gas ammoniaca essiccato. Il sistema di reazione viene chiuso e la reazione viene effettuata per un periodo di 48 ore. Immediatamente dopo la reazione il solvente viene distillato via nel vuoto. Il residuo secco risultante viene sciolto in 10 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo il lavaggio con 300 ml di cloroformio, la colonna viene eluita con 3 litri di un sistema solvente di cloroformio e metanolo (20:1). Quando gli eluati vengono concentrati fino a secco nel vuoto si ottengono 0,26 g del composto VII-33-1.

Esempio 152

5 millimoli di IIIa-7-16 sintetizzato nello esempio 23 vengono sciolte in 30 ml di dimetilformammide essiccata ed attraverso la soluzione su un bagno-maria (10 - 15°) vengono fatte gorgogliare fino a 7 millimoli di gas ammoniaca essiccato. Il sistema di reazione viene chiuso e la reazione viene effettuata per un periodo di 48 ore. Immediatamente dopo la reazione il solvente viene

distillato via nel vuoto. Il residuo secco risultante viene sciolto in 10 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo il lavaggio con 300 ml di cloroformio, la colonna viene eluita con 3 litri di un sistema solvente da cloroformio e metanolo (20:1). Concentrando gli eluati fino a secco nel vuoto si ottengono 0,28 g del composto VII-34-1.

Esempio 153

5 millimoli di IIIa-8-9 preparato nell'esempio 28 vengono sciolte in 30 ml di dimetilformammide essiccata. Gas azoto essiccato viene fatto gorgogliare in 30 ml di monoetilammina (soluzione acquosa al 70 %) e la monoetilammina spostata viene catturata in una trappola raffreddata con ghiaccio secco. La monoetilammina intrappolata viene vaporizzata su un bagno-maria tiepido (20 -30°C), essiccata attraverso un tubo riempito di soda caustica e attraverso la soluzione di IIIa-8-9 in dimetilformammide vengono fatte gorgogliare fino a 7 millimoli della monoetilammina essiccata. Il sistema di reazione viene chiuso e la reazione viene effettuata agitando per 48 ore. Dopo la reazione il solvente viene eliminato nel vuoto. Il residuo ri-

sultante viene sciolto in 30 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. La colonna viene eluita con 3 litri di un sistema solvente da cloroformio e metanolo (15:1). Concentrando gli eluati fino a secco, si ottengono 0,24 g del composto VII-35-1.

Esempio 154

5 millimoli di IIIa-9-9 sintetizzato nell'esempio 29 vengono sciolte in 30 ml di dimetilformammide essiccata e nella soluzione su un bagno-maria (10 - 15°C) vengono fatte gorgogliare fino a 7 millimoli di gas ammoniaca essiccato. Il sistema di reazione viene chiuso e la reazione viene effettuata per un periodo di 48 ore. Immediatamente dopo la reazione il solvente viene distillato via nel vuoto. Il residuo secco risultante viene sciolto in 10 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dooo il lavaggio con 300ml di cloroformio, la colonna viene eluita con 3 litri di un sistema solvente da cloroformio e metanolo (20:1). Quando gli eluati vengono concentrati fino a secco nel vuoto si ottengono 0.33 g del composto VII-36-1.

Esempio 155

5 millimoli di AI-77-F (esempio 7) essiccato a fondo vengono sciolte in 100 ml di dimetilformammide essiccata e, dopo l'aggiunta di 7,5 millimoli di benzilammina, il sistema di reazione viene chiuso ed agitato per 3 giorni a temperatura ambiente. Dopo la reazione il solvente e la benzilammina vengono eliminati nel vuoto. Il residuo risultante viene sciolto in 20 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo il lavaggio con 100 ml di cloroformio, la colonna viene eluita con 2,5 litri di un sistema solvente da cloroformio e metanolo (7:1). Concentrando gli eluati fino a secco nel vuoto si ottengono 0,32 g del composto VII-1-2.

Esempio 156

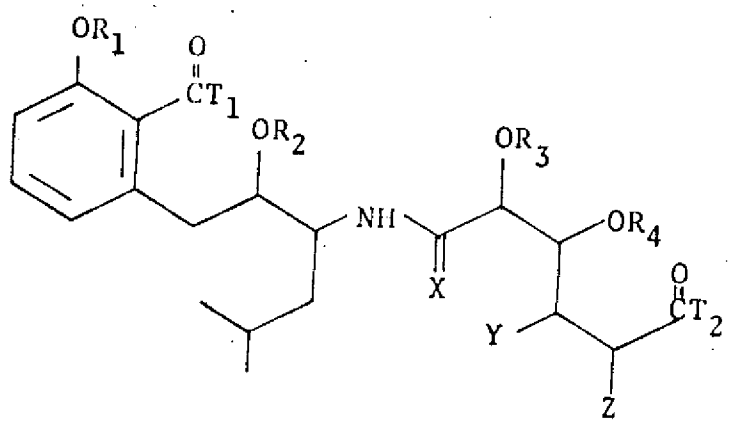
5 millimoli di IIIa-3-2 preparato nell'esempio 15 vengono sciolte in 30 ml di dimetilformammide essiccata e dopo l'aggiunta di 7,5 millimoli di benzilammina, il sistema di reazione viene chiuso ed agitato per 2 giorni su un bagno-maria (10-16°C). Dopo la reazione, il solvente e la benzilammina vengono eliminati nel vuoto. Il residuo risultante viene sciolto in 10 ml di cloroformio e la soluzione vie-

ne posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo il lavaggio con 150ml di cloroformio, la colonna viene eluita con 2 litri di un sistema solvente da cloroformio e metanolo (30:1). Concentrando gli eluati fino a secco si ottengono 0,27 g del composto finale VII-30-1.

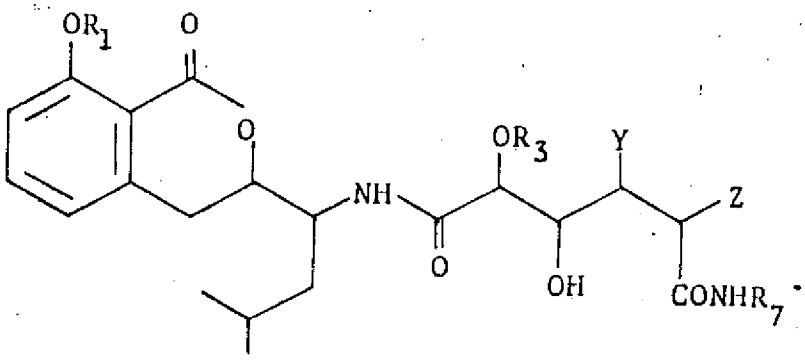
Mentre la presente invenzione è stata descritta in dettaglio e con riferimento a sue esecuzioni specifiche, sarà evidente ad un esperto della tecnica che vari cambiamenti e modifiche possono venire effettuati in essa senza per questo uscire dal suo spirito e campo.

RIVENDICAZIONI

1. Composto AI-77-della formula (I) oppure (II):



(I)



(II)

in cui:

X è NR_6 oppure O:

Y è NHR_5 oppure si unisce con Z per fornire un legame per legare C e C;

Z è H oppure si unisce con Y per fornire un legame per legare C e C;

R_1, R_3 ed R_5 sono ciascuna H, R', CH_2R, oppure -COR;

R_6 è H oppure R;

R_7 è H, R oppure CH_2R;

R è un gruppo idrocarburico costituito da un gruppo alifatico diritto o ramificato saturo od insaturo di C_1 fino a C_{17}, un gruppo aromatico di C_6 fino a C_{10}, un gruppo del tipo a gabbia di C_7 fino a C_{10}, un gruppo alifatico monociclico di C_3 fino a C_8, un gruppo aromatico-alifatico di C_7 fino a C_{15}, un idrocarburo eterociclico di C_1 fino a C_9, in cui gli idrocarburi di cui sopra possono essere sostituiti con uno o più gruppi scelti fra alogeno, osso, carbossile,

, ossidrile, un gruppo alifatico diritto o ramificato saturo od insaturo di C_1 fino a C_5, un gruppo aromatico di C_6 fino a C_{10}, un gruppo alifatico monociclico di C_3 fino a C_8, un gruppo aromatico-alifatico di C_7 fino a C_{11}, alcossile di C_1 fino a C_5, tioalcossile di C_1 fino a C_5, carboalcossile di C_1 fino a C_6, acile di C_1 fino a C_5, acilossi di C_2 fino a C_6 ed un gruppo eterociclico di C_1 fino a C_9;

R' è il medesimo di R esclusi i gruppi in cui carbonio insaturo o carbonio terziario è legato direttamente ad O oppure N;

R_2 è H, oppure si unisce con T_1 per fornire un legame per legare C ed O in un anello di lattone;

T_1 è OH oppure si unisce con R_2 per fornire un legame per legare C e O in un anello di lattone;

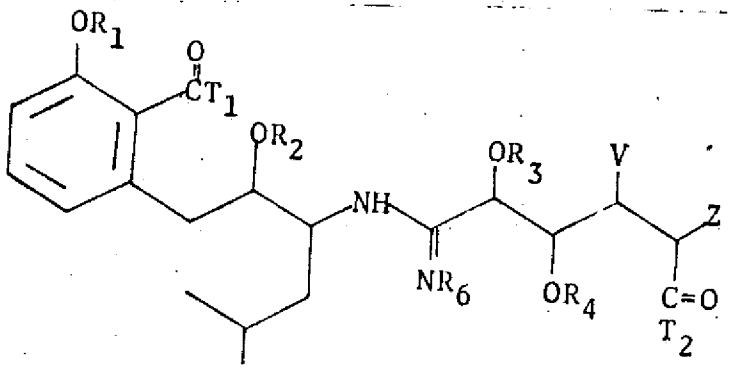
R_4 è H oppure si unisce con con T_2 per fornire un legame per legare C ed O in un anello di lattone; e

T_2 è OH oppure si unisce con R_4 per fornire un legame per legare C ed O in un anello di lattone; e suoi sali farmaceuticamente accettabili.

2. Composto della formula (I) secondo la rivendicazione 1, in cui X è O, e suoi sali farmaceuticamente accettabili.

3. Composto della formula (I) secondo la riven-

dicazione 1, il quale composto è rappresentato dalla formula



in cui

R, R_2, R_3, R_4, R_6, T_1 e T_2 sono le medesime definite nella rivendicazione 1:

V è NHR_8 oppure si unisce con Z per fornire un legame per legare C e C;

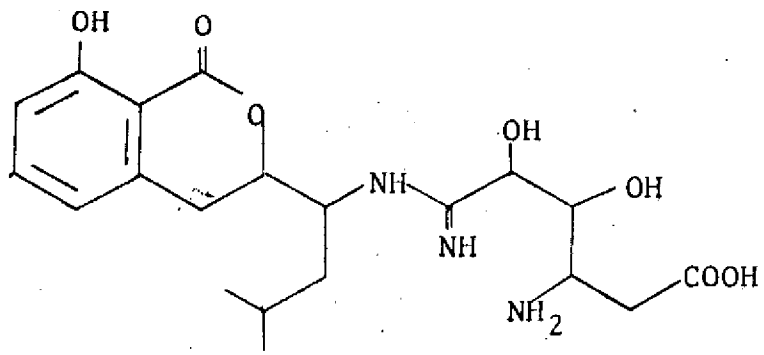
Z è H oppure si unisce con V per fornire un legame per legare C e C;

R_8 è H, R' oppure $-CH_2R$ in cui R' ed R sono le medesime definite nella rivendicazione 1; e suoi sali farmaceuticamente accettabili.

4. Composto della formula (II) secondo la rivendicazione 1 e suoi sali farmaceuticamente accettabili.

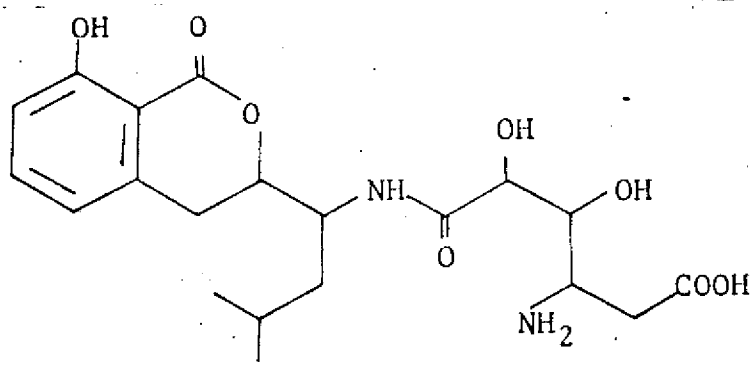
5. Composto della formula (I) secondo la rivendicazione 1, il quale viene ottenuto tramite un processo di fermentazione, e suoi sali farmaceuticamente accettabili.

6. Composto della formula (I) secondo la rivendicazione 1, il quale composto è rappresentato dalla formula



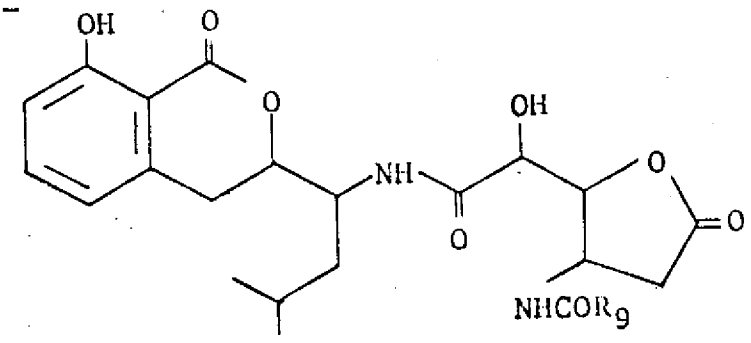
e suoi sali farmaceuticamente accettabili.

7. Composto della formula (I) secondo la rivendicazione 1, il quale composto è rappresentato dalla formula



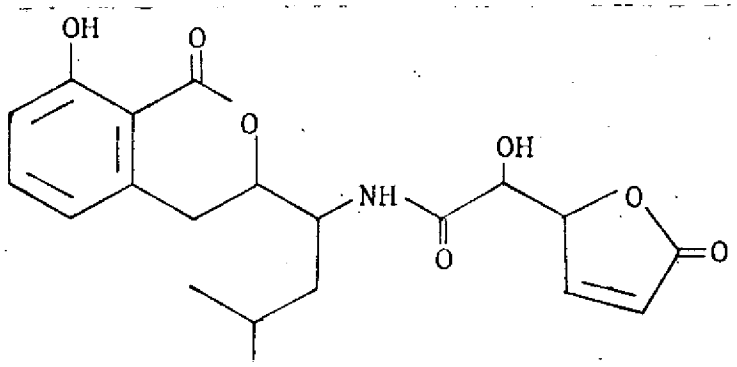
e suoi sali farmaceuticamente accettabili.

8. Composto della formula (I) secondo la rivendicazione 1, il quale composto è rappresentato dalla formula



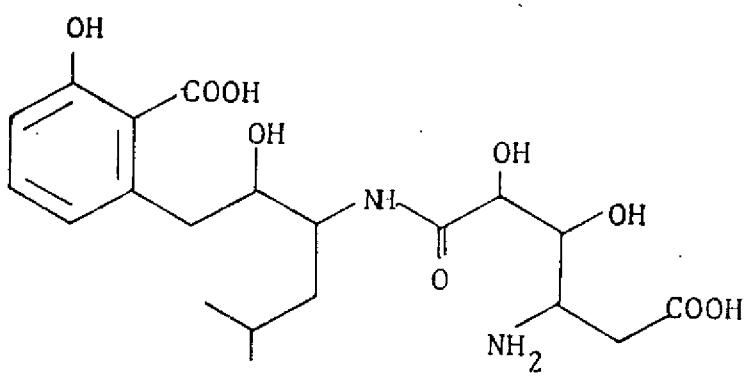
in cui R_9 è metile od etile; e suoi sali farmaceuticamente accettabili.

9. Composto della formula (I) secondo la rivendicazione 1, il quale composto è rappresentato dalla formula



e suoi sali farmaceuticamente accettabili.

10. Composto della formula (I) secondo la rivendicazione 1, il quale composto è rappresentato dalla formula:



e suoi sali farmaceuticamente accettabili.

11. Procedimento per produrre un composto AI-77 secondo qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 9 oppure 10, coltivando una coltura di un microorganismo che produce composto AI-77 di Bacillus e ottenendo il composto della coltura.

12. Procedimento per produrre un composto AI-77 secondo qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 9 oppure 10 coltivando una coltura di Bacillus pumilus AI-77 (FERM P n° 4066, ATCC n° 31650) ed ottenendo il composto dalla coltura.

p.p. ASAHI KASEI KOGYO KABUSHIKI KAISHA

16 DIC. 1980

SOCIETÀ ITALIANA BREVETTI
Cavattoni, de Benedetti Grodeo, Salè s.a.s.

N. 19209 A/80

UFFICIO BREVETTI

GOVERNO GIAPPONESE

Con ciò si certifica che l'annessa è una copia fedele della seguente domanda come depositata in questo ufficio.

Data della domanda: 12 maggio 1980

Numero della domanda giapponese n° Sho-55-61685

Richiedente: ASAHI KASEI KOGYO KABUSHIKI KAISHA

Data: 1 settembre 1980

Direttore Generale
dell'Ufficio Brevetti
Yoshio Kawahara

Certificato n° Sho-55-02054

o-o-o-o-o-o

Domanda di brevetto

12 maggio 1980

Al direttore generale dell'Ufficio brevetti

Yoshio Kawahara

1. Titolo dell'invenzione

~~AI-77~~Composti AI-77 e loro sali farmaceuticamente accettabili"

2. inventori:

nome e indirizzo:

indirizzo: c/o Asaki Kasei, Kogyo Kabushiki Kaisha
n° 2-1, Samejima, Fuji-shi, Shizuoka,
Giappone

Nome: Hiroshi Hayashi (e altre quattro persone)

3. Richiedente:
Codice postale: 530
Indirizzo: n° 206, Dojimahama 1-chome, Kita-Ku,
Osaka-shi, Osaka, Giappone

Denominazione: (003) ASAHI KASEI KOGYO KABUSHIKI KAISHA

Rappresentante: Kagayaki Miyazaki

4. Agente: Codice postale : 105

indirizzo: Toranomon Sangyo BLdg. 5F, n° 2-29,
Toranomom 1-chome, Minato-ku, Tokyo,
Giappone

Procuratore: (6823) Takeshi Shimizu

5. Lista dei documenti allegati

1) descrizione	1 copia
2) disegni	1 copia
3) Duplicato della domanda	1 copia
4) Procura	1 copia

6. Inventori oltre quello descritto sopra

indirizzo: C/o Asahi Kasei Kogyo Kabushiki Kaisha
n° 2-1, Samejima, Fuji-shi, Shizuola,
Giappone

Nome: Yukiji Shimojima

indirizzo: -idem-

nome: Takashi Shirai

indirizzo : c/o Asahi Kasei Kogyo Kabushiki Kaisha
n° 1-2, Yurakucho 1-chome, Chiyoda-Ku,
Tokyo, Giappone

Nome: Torao Ishida

indirizzo: c/o Asahi Kasei Kogyo Kabushiki Kaisha
n° 2-1, Samejima, Fuji-shi, Shizuola,
Giappone

Nome: Mitsuru Shibukawa

SIB 81902

~~A02-23899~~ 55-61685

1. Titolo dell'invenzione

~~DESCRIZIONE dell'invenzione industriale dal titolo:~~

"Composti AI-77 e loro sali farmaceuticamente accettabili" ~~e procedimento per produrli",~~

~~della ditta ASAHI KASEI KOGYO KABUSHIKI KAISHA~~

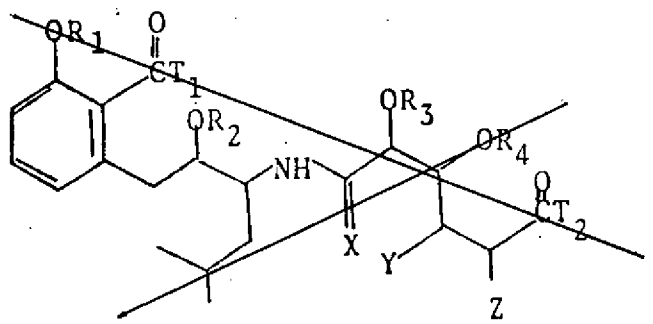
~~con sede ad OSAKA (Giappone)~~

2. Rivendicazione

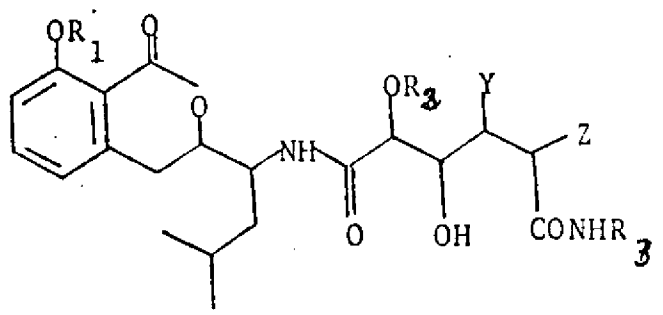
o-o-o-o-o-o-o-o

~~RIASSUNTO~~

~~Vengono descritti~~ Composto AI-77, ~~loro sali farmaceuticamente accettabili ed un procedimento per la loro preparazione, i detti composti aventi~~ della ~~la~~ formula (I)



~~(II)~~



(II)

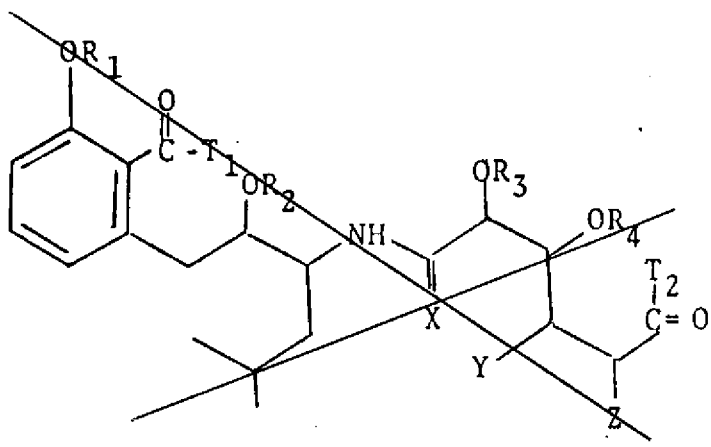
in cui: ~~X è NR_6 oppure O;~~ Y è NHR_5 oppure si unisce con Z per fornire un legame per legare C e C; Z è H oppure si unisce con Y per fornire un legame per legare C e C; R_1, R_3 ed R_5 sono ciascuno H, R', $-CH_2R$ oppure -COR; R_3 è H, ~~oppure R; R_7 è H,~~ R oppure CH_2R; R è un gruppo idrocarburico formato da un gruppo alifatico saturo od insaturo a catena

diritta o ramificata di C_1 fino a C_{17}, un gruppo aromatico di C_6 fino a C_{10}, un gruppo del tipo a gabbia di C_7 fino a C_{10}, un gruppo alifatico monociclico di C_3 fino a C_8, un gruppo aromatico-alifatico di C_7 fino a C_{15}, un idrocarburo eterociclico di C_1 fino a C_9, in cui gli idrocarburi di cui sopra possono venire sostituiti con uno o più gruppi scelti fra alogeno, osso, carbossile, ossidrile, un gruppo alifatico saturo od insaturo a catena diritta o ramificata di C_1 fino a C_5, un gruppo aromatico di C_6 fino a C_{10}, un gruppo alifatico monociclico di C_3 fino a C_8, un gruppo aromatico-alifatico di C_7 fino a C_{11}, alcossi di C_1 fino a C_5, tioalcossi di C_1 fino a C_5, carbalcossi di C_1 fino a C_6, acile di C_1 fino a C_5, acilossi di C_2 fino a C_6 ed un gruppo eterociclico di C_1 fino a C_9; ed R' è uguale ad R esclusi quei gruppi in cui carbonio insaturo o carbonio terziario è legato direttamente ad O oppure N; nella formula (I);
~~R_2 è H oppure si unisce con T_1 per fornire un legame per legare C ed O in un anello lattonico;~~
T_1 è OH oppure si unisce con R_2 per fornire un legame per legare C ed O in un anello di lattone; R_4 è H oppure si unisce con T_2 per fornire un legame per legare C ed O in un anello di lattone; e T_2 è OH oppure si unisce con R_4 per fornire un legame per legare C e O

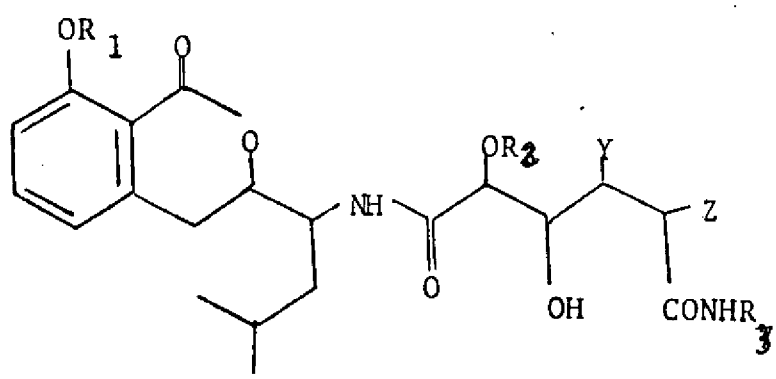
~~in un anello di lattone;~~ e loro sali farmaceuticamente accettabili.

3. Dettagliato DESCRIZIONE dell'invenzione

~~Secondo~~ La presente invenzione, si riferisce a derivati ammidici ~~vengono forniti~~ di nuovi composti AI-77 e loro sali farmaceuticamente accettabili. ~~utili come agenti antiulcera.~~ I composti AI-77 della presente invenzione sono rappresentati dalla formula (I) ~~e (II)~~



~~(I)~~



(II)

in cui: ~~X è NR_6 oppure O;~~ Y è NHR_5 oppure si unisce con Z per formare un legame per legare C e C; Z è H oppure si unisce con Y per fornire un legame per legare C e C; R_1, R_2 ed R_5 sono ciascuno H, R',

$-CH_2R$, oppure -COR; ~~R_6 è H oppure R;~~ R_3 è H, R oppure CH_2R; R è scelto dal gruppo formato da un gruppo alifatico saturo od insaturo a catena diritta o ramificata di C_1 fino a C_{17}, un gruppo aromatico di C_6 fino a 10, un gruppo del tipo a gabbia di C_7 fino a C_{10}, un gruppo alifatico monociclico di C_3 fino a C_8, un gruppo aromatico-alifatico ~~(talvolta citato anche come "aralifatico")~~ di C_7 fino a C_{15}, un idrocarburo eterociclico di C_1 fino a C_9 in cui gli idrocarburi di cui sopra possono essere sostituiti con uno o più gruppi scelti fra alogeno, osso, carbossile, ossidrile, un gruppo alifatico saturo od insaturo a catena diritta o ramificata di C_1 fino a C_5, un gruppo aromatico di C_6 fino a C_{10}, un gruppo alifatico monociclico di C_3 fino a C_8, un gruppo aromatico-alifatico di C_7 fino a C_{11}, alcossile di C_1 fino a C_5, tioalcossile di C_1 fino a C_5, carbalcossile di C_1 fino a C_6, acile di C_1 fino a C_5, acilossi di C_2 fino a C_6, ed un gruppo eterociclico di C_1 fino a C_9; ed R' è uguale ad R esclusi quei gruppi in cui carbonio insaturo o carbonio terziario è legato direttamente ad O oppure N nella formula (I). ~~è H oppure si unisce con T_1 per fornire un legame per legare C ed O in un anello lattonico; T_1 è OH oppure si unisce con R_2 per fornire un legame per~~

catrienile; un aromatico di C_6 fino a C_{10} quale fenile, naftile od azulenile; un gruppo del tipo a gabbia di C_7 fino a C_{10}, quale norbornene, norbornano, canfora od adamantoile; un alifatico monociclico di C_3 fino a C_8 quale ciclopropile, ciclobutile, ciclopentile, cicloesile, cicloeptile o cicloottile, un aromatico-alifatico di C_{11} fino a C_{15} quale benzile, fenetile, 2-fenilpropile, naftilmetile, naftiletile, oppure 2,4-dimetil-isopropil-azulenile, un gruppo eterociclico di C_1 fino a C_9 quale furile, diidrofurile, tetraidrofurile, piranile,

diidropiranile, tienile, tetrazolile, pirrolile, pirrolidinile, chinolile, indolile, indolinile, piperidile, morfolinile, piridile, ossazolile, ossazolidinile, tiazolile oppure tiazolidinile, in cui fra i gruppi N-eterociclici vengono preferiti gruppi N-eterociclici aventi un atomo di azoto terziario sostituito da atomi di carbonio. I gruppi nominati sopra possono avere un sostituente. Sostituenti illustrativi sono un alogeno quale cloro, bromo o fluoro; osso; carbossile; ossidrile; un gruppo alifatico saturo od insaturo diritto o ramificato di C_1 fino a C_5 quale metile, etile, propile, butile, pentile, isopropile, 3-metil-butile, isobutilene, propilene od acetilene; un gruppo aromatico

~~legare C ed O in un anello lattonico; R_4 è H oppure~~ si unisce con T_2 per fornire un legame per legare C ed O in un anello lattonico e T_2 è OH oppure si unisce con R_4 per fornire un legame per legare C ed ~~O in un anello lattonico.~~

Come risultato di indagine di ~~molte colture di microrganismi alla ricerca di~~ nuovi agenti antiulcera, è stata ~~trovato che quando il ceppo AI 77, separato di recente dal terreno ed identificato appartenente a Bacillus pumilus, venga coltivato aerobicamente su un terreno, si accumula nella coltura una~~ *conseguito la presente invenzione dalla scoperta che i composti della formula (I) presentano notevole attività antiulcera contro animali sperimentali.* sostanza avente una forte attività antiulcera. Studi ulteriori hanno rivelato che la sostanza comprende sette composti, A, B, C, D, E, F e G che verranno descritti qui in seguito, formanti la base della presente invenzione.

Le figure 1 e 2 sono lo spettro di risonanza magnetica nucleare ^1H e spettro di assorbimento nell'infrarosso, rispettivamente, del composto A.

Le figure 3 e 4 sono lo spettro di risonanza magnetica nucleare ^1H e spettro di assorbimento nell'infrarosso, rispettivamente, del composto B.

Le figure 5 e 6 sono lo spettro di risonanza magnetica nucleare ^1H e spettro di assorbimento ~~nell'infrarosso, rispettivamente, del composto C.~~

~~Le figure 7 ed 8 sono lo spettro di risonanza~~ magnetica nucleare ^1H e spettro di assorbimento nell'infrarosso, rispettivamente, del composto D.

Le figure 9 e 10 sono lo spettro di risonanza magnetica nucleare ^1H e spettro di assorbimento nell'infrarosso, rispettivamente, del composto F.

Le figure 11 e ~~12~~ sono lo spettro di risonanza magnetica nucleare ^1H e spettro di assorbimento nell'infrarosso, rispettivamente, del composto G.

La figura 13 è uno spettro di assorbimento ~~nell'infrarosso del composto E.~~

Ammidi dei nuovi composti AI-77 della presente invenzione sono rappresentati dalla formula (I) ~~e (II) come~~ riportata sopra; R è un alchile saturo a catena diritta di C_1 fino a C_{17} quale metile, etile, n-propile, n-butile, n-pentile, n-esile, n-eptile, n-ottile, n-undecile od n-eptadecile; un gruppo alifatico saturo ramificato di C_3 fino a C_{17} quale isopropile, 2-metil-propile, 2-metil-butile, 2-propil-pentile, 4-etil-eptile oppure 2,6,10-trimetiltetradecanile; un alchile insaturo di C_2 fino a C_{17} quale vinile, allil-1-propenile, 2-propenile, 2-butenile, 1,3-butadienile, 2-pentenile, 8-eptadecenile, 2-metil-allile, 2,6-dimetil-2,6-eptadienile oppure 2,6,9-trimetil-2,6,9-tride-

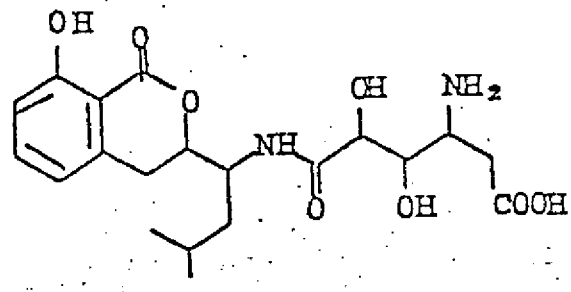
di C_6 fino a C_{10} quale fenile, naftile, azulenile o tropoile; un gruppo alifatico monociclico di C_3 fino a C_8 quale ciclopropile, ciclobutile, ciclopentile, cicloesile, cicloeptile o ciclottile; un gruppo aromatico-alifatico di C_7 fino a C_{11} quale benzile, fenetile, 2-fenilpropile, naftilmetile oppure p-(3-metil)-butilfenile; un alcossile di C_1 fino a C_5 quale metossi, etossi, pentossi, 3-metilbutossi oppure 3-metil-2-butenossi; un tioalcossile di C_1 fino a C_5 quale metiltio, etiltio, 3-metilbutiltio oppure pentiltio; un carbalcossile di C_1 fino a C_6 quale metossi-carbonile, pentossicarbonile od isobutossicarbonile; un acilossi di C_2 fino a C_6 quale acetilossi, propionilossi, pentanoilossi, esanoilossi oppure crotonoilossi; un acile di C_1 fino a C_5 quale acetile, propionile, esanoile oppure 3-metilbutanoile; ed un gruppo eterociclico di C_1 fino a C_9 quale furile, diidrofurile, tetraidrofurile, piranile, diidropiranile, tienile, tetrazolile, pirrolile, pirrolidinile, chirolile, indolile, indolinile, piperidino, morfolino, piridile, ossazolile, ossazolidinile, tiazolile o tiazolidinile. Sostituenti preferiti sull'alchile diritto sono alogeno, osso, carbossi, alcossi, tioalcossi, carbalcossi, acilossi, gruppi monociclici alifati-

ci, aromatico-alifatici, aromatici ed eterociclici. Sostituenti preferiti per l'alchile ramificato sono alogeno, gruppi alcossi e tioalcossi. Sostituenti preferiti per il gruppo aromatico sono alchile, alcossi, tioalcossi, idrossi, acilossi e carbalcossi, e questi gruppi vengono anche preferiti come sostituente per il gruppo aromatico dello aromatico-alifatico. Sostituenti preferiti per l'alifatico monociclico sono osso, carbossile, alchile, alcossile, carbalcossile ed acilossile. Sostituenti preferidi per il gruppo eterociclico sono alchile, alcossile, acile e carbossile. I derivati ammidici dei

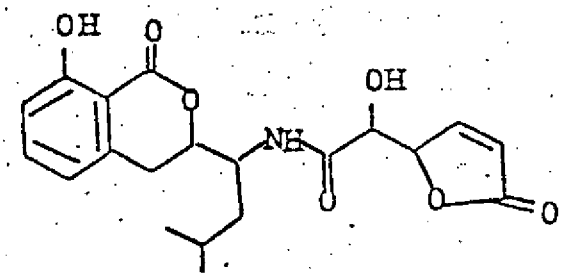
I composti AI-77 definiti sopra possono anche venire usati sotto forma di sali farmaceuticamente accettabili quali sali di acido alogenidrico, acido fosforico, acido solforico, acido ossalico, acido maleico, ed acidi solfonici organici come l'acido dodecilsolfonico.

I composti rappresentati dalla formula (I) possono venire ~~E' stato trovato che il nuovo composto della~~ sintetizzati da AI-77-B e AI-77-F delle formule seguenti ~~presente invenzione è utile come agente antiulcera,~~ oppure loro derivati rappresentati dalle formule (IIa) e (IIb). ~~agente antinfiammatorio, farmaco che abbassa il co-~~ lesterolo, agente anti-aritmico, vasodilatatore e come intermedio per questi farmaci.

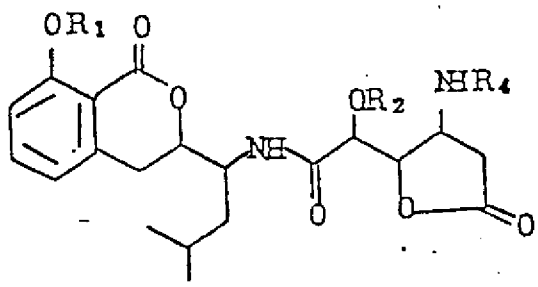
Composti AI-77 tipici possono essere rappresentati dalle seguenti formule e possono venire ottenuti ~~come prodotto di un processo di fermentazione:~~



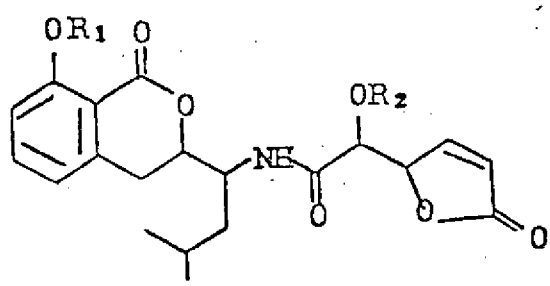
AI-77-B



AI-77-F



[IIa]



[IIa]

"(in cui R_1, R_2 ed R_4 hanno gli stessi significati come R_1, R_2 ed R_4 nella formula (I))

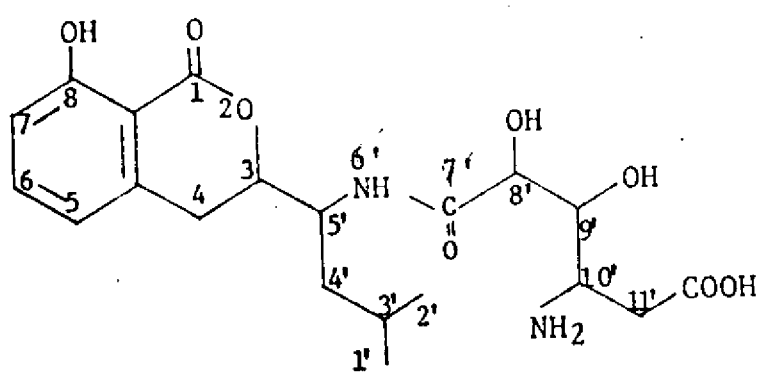
Pagina 1 a pag. 266

La tabella 2 mostra i dati di spettro di massa, assorbimento nell'ultravioletto, assorbimento nell'infrarosso, NMR ed altre caratteristiche ~~del composto B~~ di AI-77-B. Il composto è liberamente solubile in acqua, metanolo, dimetilformammide e dimetilsolfossido, difficilmente solubile in altri alcoli inferiori, diossano e tetraidrofurano e sostanzialmente insolubili in etilacetato, cloroformio, etere, esano e benzolo. Una soluzione acquosa del composto è labile agli alcali in cui la idrolisi del lattone procede gradualmente anche a temperature ambiente, ~~dalla quale viene formato AI-77.~~

Posizione 2 di pag. 17

TABELLA 2

AI - 77 - B



Massa: FD massa alta $(M+1)^+ = 425$, ~~1038~~

formula molecolare $C_{20}H_{28}N_2O_8$

U.V. MeOH λmax: 246nm ($\varepsilon = 6,25 \times 10^3$) 314nm ($\varepsilon = 4,45 \times 10^3$)

C.D. MeOH: $\Delta\varepsilon_{325} = -0,42$, $\Delta\varepsilon_{306} = -0,67$, $\Delta\varepsilon_{257} = -3,3$

I.R. ν_{max}^{KBr}: 1660 cm^{-1}, 1640 cm^{-1}, 1520 cm^{-1} [vedi FIG. 2]

^1H N.M.R. (in CD_3OD (TMS)): [vedi FIG. 1]

	δ ppm e J (Hz)
H- 1' } H- 2'	0,90 (3H,d) 0,95 (3H,d) $J_{1'or\ 3'}=6$ $J_{1'or\ 2',3'}= 6,5$
H- 3' } H- 4'	1,1 ∿ 2.0 (3H, m)
H- 5'	4.30 (1H, m)
H- 8'	4,14 (1H, d) $J_{8',\ 9'} = 7$
H- 9'	3,92 (1H, dd) $J_{9',\ 10'} = 4$
H-10'	3,62 (1H, m)
H-11'	2,55 (2H, m) $J_{11',\ 11''} = 16$
H- 3	4,62 (1H, m)
H- 4	3,0 (2H, m)
H- 5 } H- 7	6,75 (1H, d) 6,81 (1H, d) $J_{5,6}$, $J_{6,7} = 8$
H- 6	7,42 (1H, dd)
-NH-	8,07 d J = 8 (in d_6 - DMSO)

^{13}C N.M.R:

δ ppm							
in d_6 - DMSO				in CD_3OD			
22,6	39,6	82,0	141,7	21,3	40,0	81,8	140,4
24,4	49,7	109,1	161,9	23,0	49,3	108,5	162,3
25,1	51,5	116,3	170,1	25,1	51,5	116,0	170,2
30,1	72,5	119,5	173,8	30,0	71,7	118,8	174,0
34,5	72,5	137,3	175,7	32,4	73,0	136,8	174,0

~~La tabella 3 mostra i dati di spettro di masse,~~ assorbimento nell'ultravioletto, assorbimento nello infrarosso, NMR ed altre caratteristiche del composto C. Il composto è liberamente solubile in alcoli inferiori, dimetilformammide, dimetilsolfossido e diossano, difficilmente solubile in cloroformio ed etilacetato e sostanzialmente insolubile in acqua, etere, esano e benzolo. Esso è anche labile agli alcali quanto AI - 77 - B.

TABELLA 3

AI - 77 - C

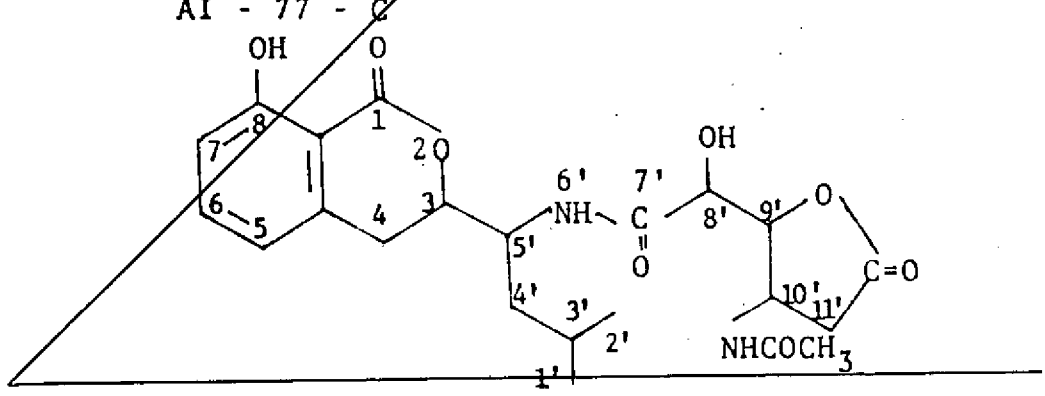
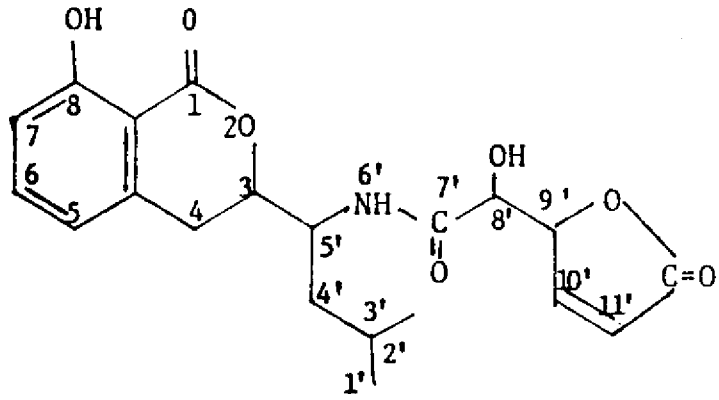


TABELLA 2

AI - 77 - F



Massa: ~~Peso molecolare~~ massa alla M^+ 389,1474

Formula molecolare $C_{20}H_{23}N_1O_7$

U.V. λ_{max}^{MeOH} : 243 nm, 312 nm

C.D. diossano $\Delta\varepsilon_{327} = -0,31$ $\Delta\varepsilon_{303} = -0,47$ $\Delta\varepsilon_{258} = -4,5$

I.R. ν_{max}^{MeOH} : 1790 cm^{-1}, 1755 cm^{-1}, 1670 cm^{-1}, 1535 cm^{-1}

[vedi FIG.4~~0~~]

^1H N.M.R. (in d_6 - DMSO (TMS)): [vedi FIG. 3]

	δ (ppm) e J (Hz)		
H- 1' } H- 2'	0,85 (3H, d)	0.91 (3H, d)	
H- 3' } H- 4'	1,11 ∿ 1.90 (3H, m)		
H- 5'	4,18	(1H, m)	
H- 8'	4,40	(1H, dd)	$J_{8',9'} = 3$ $J_{8',-OH} = 6$
H- 9'	5,35	(1H, dd)	$J_{9',10'} = 2$
H-10'	6,24	(1H, dd)	$J_{10',11'} = 6$
H-11'	7,55	(1H, d)	
H- 3	4,68	(1H, dd)	$J_{3,4} = 8$
H- 4	2,97	(2H, d)	
H- 5 } H- 7	6,80	(2H, d)	$J_{5,6}$, $J_{6,7} = 8$
H- 6	7,50	(1H, dd)	
NH	7,78	d	$J_{NH,5'} = 10.5$
OH-C_8'	6,17	d	
OH-C_8	10,75	s	

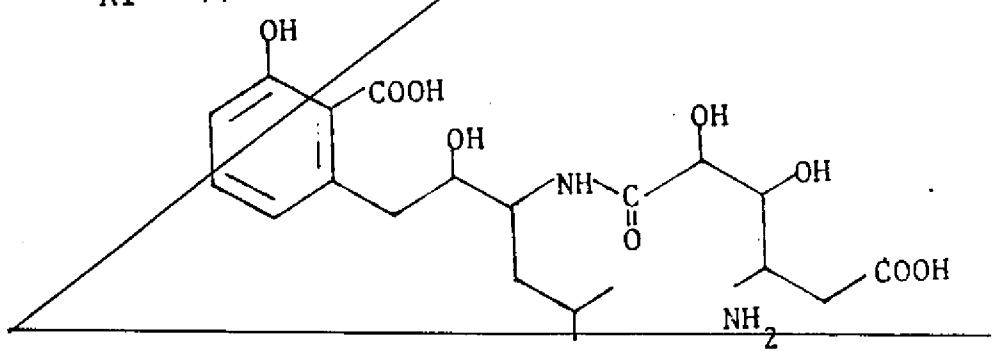
^{13}C NMR (in d_6 - DMSO) :

δ ppm			
21,16	48,48	115,56	154,73
23,24	70,81	118,76	161,09
24,02	80,91	121,87	169,10
29,07	84,26	136,67	170,12
38,77	108,43	140,32	173,22

~~La tabella 7 mostra la formula molecolare, assor-~~ bimento nell'ultravioletto, assorbimento nell'infrarosso ed altre caratteristiche del composto G.
Il composto è liberamente solubile in acqua e leggermente solubile in solventi organici. Esso è relativamente stabile in soluzione acquosa.

TABELLA 7

AI - 77 - G



~~La tabella 5 mostra l'assorbimento nell'ultra-~~ violetto e l'assorbimento nell'infrarosso del composto E. Il composto è liberamente solubile in etilacetato, cloroformio, dimetilformammide e dimetilsolfossido, difficilmente solubile in alcool inferiore e diossano e sostanzialmente insolubile in acqua, esano e benzolo.

TABELLA 5

U.V. $MeOH$ λmax : 246 nm 314 nm

I.R. $CHCl_3$ νmax: 1790 cm^{-1}, 1765 cm^{-1}, 1730 cm^{-1}, ~~1680 cm^{-1}, 1525 cm^{-1} [vedi FIG. 13]~~

Pochlla 2 a pag. 11

La tabella ~~2~~ mostra lo spettro di risonanza, assorbimento nell'ultravioletto, assorbimento nello infrarosso ed NMR ~~del composto F~~ di AI-77-F. Il composto è liberamente solubile in etilacetato, cloroformio, dimetilformammide e dimetilsolfossido, difficilmente solubile in alcool inferiore e diossano e sostanzialmente insolubile in acqua, esano e benzolo. Il composto è tanto labile agli alcali quanto AI-77-B.

Composto	Sistema di sviluppo (1)	(2)	(3)	(4)
A	nessuno	punto di collocamento	0,11	0,52
B	"	"	0,43	0,27
C	0,09	0,28	0,85	0,94
D	0,22	0,47	0,85	0,94
E	0,26	0,55	0,85	0,94
F	0,48	0,68	0,92	0,96
G	nessuno	punto di collocamento	0,35	0,39

*(migrazione di solvente = 1.00)

Un nuovo composto A-77 della presente invenzione viene prodotto vantaggiosamente coltivando il ceppo AI-77 nominato sopra ma può anche venire ottenuto come un isolato della coltura di altri microrganismi ~~che producono composto AI-77 che appartenga a Bacillus~~. La conoscenza comune circa la coltura di microorganismi Bacillus può basarsi sulla coltura del ceppo AI-77 e altri microrganismi Bacillus che producono AI-77. Per essere più specifici, questi microrganismi vengono coltivati aerobicamente a circa 25 fino a 40° su un terreno contenente una sorgente di azoto, una sorgente di carbonio, sale inorganico, vitamina, amminoacido, sostanza simile ad acido nucleico e ~~qualsiasi altra sostanza che sia necessaria per la crescita di tali microrganismi.~~ La coltura su

grande scala viene effettuata vantaggiosamente con agitamento ed aerazione.

Le proprietà micologiche del ceppo AI-77 (FERM. P. n° 4066) ~~ATCC n° 31650)~~ sono indicate appresso:

Proprietà micologiche

a) Tipo di crescita sui seguenti vari terreni:

1) Brodo: il terreno doventa praticamente torbido dappertutto e non forma pellicola.

2) Coltura su piatto di brodo agar: la colonia è generalmente liscia e talvolta si forma una colonia piatta ruvida. Opaca fino a traslucida. Dapprima avorio, poi bianca, infine di colore crema. Non si forma pigmento.

3) Terreno di glucosio brodo agar: il microrganismo cresce meglio su questo terreno che su terreno di brodo agar. L'aspetto della colonia è il medesimo che in terreno di brodo agar.

4) Terreno di gelatina: la gelatina si liquefa gradualmente.

5) Acqua peptone: la crescita di microrganismi è leggermente inibita ed il terreno diventa leggermente torbido.

6) Latte di tornasole: Il microrganismo non coagula o peptonizza il latte. Non si osserva alcun cambiamento nel tornasole.

7) Terreno di patate: il microrganismo si allarga in una colonia bruna con piccole increspature.

Le proprietà morfologiche del microrganismo in un terreno di glucosio brodo agar sono tali che la cellula è un ~~breve~~ bastoncino della grandezza di 0,5 - 0,9 x 0,5 - 5,0 µ di grandezza, gram-variabile e produce spore a forma ellittica fino a cilindrica che sono generalmente collocate al centro della cellula e i cui lati non sporgono apprezzabilmente verso l'esterno.

b) Proprietà fisiologiche

1) Condizioni di crescita optimum: pH 5 fino a 8, 27 fino a 35°C, aerobiche
2) Condizioni di crescita: pH 5,0 fino a 10,0, 10 fino a 55°C
3) Macchiamento gram:variabile
4) Resistenza ad acidi: nessuna
5) Prova con rosso di metile: positiva
6) Reazione di Voges-Proskauer: positiva
7) Non si osserva formazione di indolo
8) Si osserva formazione di poco idrogeno solforato
9) Non si osserva formazione di ammoniaca
10) Non si osserva riduzione di sale nitrato
11) La formazione di catalasi è attiva

12) Liquefa gradualmente gelatina

13) Non idrolizza amido

14) Utilizza acido citrico

15) Cresce su terreno di NaCl al 7 %

16) Non riduce blù di metilene

17) Utilizza urea molto leggermente

c) Utilizzazione di sorgenti di carbonio.

Il microrganismo forma un acido utilizzando fruttosio, saccarosio, glucosio e mannite. Esso utilizza leggermente mannosio e trealosio per formare un acido. Esso non utilizza arabinosio, xilosio, galattosio, lattosio, maltosio, raffinosio, sorbite, inosite, glicerolo, α-metilglucoside, inulina, destrina, amido %cellulosa. Nè una sorgente di carbonio nè l'altra genera un gas rilevabile.

Il controllo delle proprietà sopra descritte rispetto al Manual of Determinative Bacteriology di Bergeg mostra che il microrganismo in discussione ha proprietà che sono generalmente in accordo con quelle di Bacillus Pumilus nonostante poche differenze (per esempio non forma un acido da arabinosio o xilosio oppure non peptonizza o coagula latte). Pertanto, il microrganismo è stato identificato come un ceppo che appartiene a Bacillus pumilus ed è chiamato Bacillus pumilus AI-77 in assenza di un ceppo noto

identico ad esso. Il microrganismo è stato depositato al Fermentation Research Institute, Agency of Industrial Science and Technology, Japan, under FERM P n° 4066. ~~il 20 maggio 1977, ed è stato depositato anche presso l'American Type Culture Collection, U.S.A., come ATCC n° 31650 il 16 giugno 1980.~~ Tutte le varianti naturali ed artificiali di Bacillus pumilus AI-77 aventi capacità di produrre composti AI-77 possono venire usate nella presente invenzione. La produzione di ~~composti A fino a G~~ AI-77-B mediante coltura e il loro ricavo dalla coltura vengono effettuati con i mezzi specifici che verranno descritti qui appresso. Quando microrganismi che producono ~~A fino a G~~ AI-77-B vengono coltivati aerobicamente per un periodo di tempo su un terreno liquido contenente sorgenti nutrienti richieste dai microrganismi, ~~i composti A fino a G~~ AI-77-B si accumula nella coltura. Il composto ~~vengono~~ viene ricavato dalla coltura con combinazioni di mezzi purificanti che utilizzano le proprietà fisico-chimiche dei composti. Sorgenti nutrienti usate nella fermentazione sono sorgenti di carbonio, sorgenti di azoto, sali inorganici nonchè vitamine ed amminoacidi (eventuali) ed altri elementi nutrienti necessari per la crescita del microrganismo usato. Esempi della sorgente di carbonio sono glucosio,

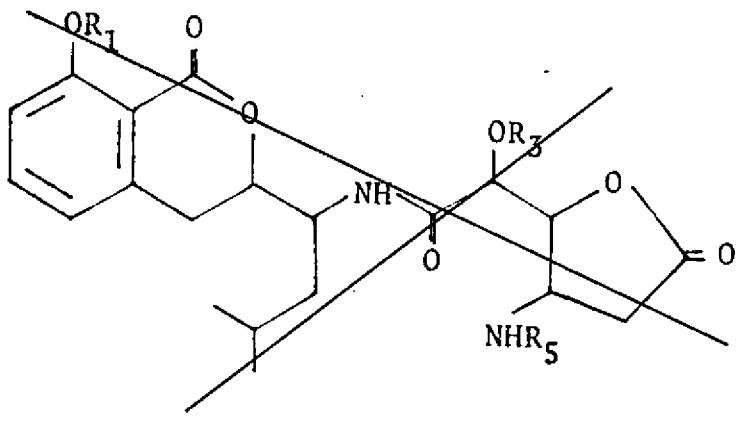
saccarosio, fruttosio, mannite, acido organico, melasse, amido e glicerina. Esempi di sorgente di azoto sono corn steep liquor, farina di semi di soia, terreni di coltura farmaceutici, estratto di lievito, estratto di carne, idrolizzati di proteine come peptone e Casammino-acido, ammino-acidi e sali di ammonio. Esempi del sale inorganico sono quelli che contengono ioni di metalli quali sodio, potassio, calcio, magnesio e ferro nonchè sali contenenti ioni di ammonio, acido fosforico, acido solforico, cloruro, acido carbossilico, ecc. Il terreno deve contenere anche elementi nutrienti essenziali necessari per la crescita del microrganismo in questione. Vitamine, amminoacidi ed elementi simili ad acidi nucleici vengono incorporati nel terreno a seconda della necessità. Microorganismi producenti ~~composte~~ A1-77^{-8} crescono in condizioni differenti. Per esempio, essi sono capaci di crescere su vari terreni aventi un largo campo di pH iniziali. Tuttavia, il terreno sul quale una fermentazione ha inizio ha un pH di 6 fino a 8, preferibilmente da 6 a 7 e il pH del terreno varia in generale entro un campo ristretto man mano che il microrganismo cresce. La coltura viene effettuata aerobicamente a 25 fino a 40°C per un

periodo di ~~12~~ 60 fino a ~~168~~ 96 ore. ~~Il periodo di incubazione è stabilito opportunamente a seconda del composto che si deve produrre. Per il periodo di incubazione adatto per un composto specifico vedasi appresso.~~ Il microorganismo producente composto AI-77 può venire incubato su agar in vetrino, in un pallone a scuotimento oppure in un recipiente di fermentazione di grandezza media fino a grande. La fermentazione in condizioni di aerazione-agitamento viene preferita per la produzione su grande scala. Per la incubazione con aerazione-agitamento in condizioni aerobiche, un agente antischiuma quale un silicone od un derivato di polipropilenglicole può venire aggiunto al terreno vantaggiosamente e questo è efficace per ottenere un maggiore accumulo ~~dei composti A fino a G~~ di AI-77-B. L'accumulo totale di ~~composti A fino a G~~ AI-77-B può venire controllato mediante aumento nell'assorbimento in ultravioletto del filtrato di coltura a ~~314~~ 334 millimicron. ~~La produzione di ciascuno dei composti A fino a G può venire controllata effettuando la cromatografia TLC oppure HPLC (cromatografia in liquido a pressione elevata) sul filtrato di coltura o sull'estratto organico di esso. I composti A fino a G~~ AI-77-B prodotto in condizioni di fermentazione aerobiche ~~possono~~ può venire

isolato sostanzialmente dal brodo di fermentazione combinando mezzi opportuni quali resina scambiatrice di ioni, resina macroreticolata, agente di filtrazione di gel, cromatografia su adsorbente ed estrazione con solventi, sfruttando le rispettive proprietà fisico-chimiche del composto. ~~Il composto~~ AJ-77-B ~~A~~ viene isolato come segue: il filtrato della coltura ottenuta mediante incubazione per ~~12~~ 48 fino a ~~48~~ 96 ore in condizioni aerobiche viene adsorbito su ~~una resina scambiatrice di cationi acido debole, per esempio IRC-50 (tipo H) prodotta da Rohm and Haas, eluito con un acido diluito e l'eluato viene adsorbito su~~ una resina macroreticolata, per esempio Amberlite XAD-2 oppure XAD-4 della Rohm and Haas oppure ~~resina~~ di tipo Dia-ion HP della Mitsubishi Chemical Industries Limited, ed eluito con acqua od un solvente organico od un miscuglio di essi. Solventi organici adatti sono quelli aventi affinità per l'acqua quali alcoli di C_1 fino a C_4, acetone, diossano e tetraidrofurano. Per esempio, AJ-77-B ~~Il composto~~ ~~A~~ può venire desorbito dalla resina macroreticolata XAD-2 con acqua contenente più di 20 % di metanolo. Quindi, concentrando l'eluato nel vuoto, ~~ed essiccando mediante congelamenti il concentrato, il composto A può venire ottenuto come polvere bianca di~~

~~nuovo cromatografati per ottenere i rispettivi com~~posti separatamente. Un altro metodo efficace per isolare composti C fino a F consiste nell'eluirli dapprima tutti insieme da una resina macroreticolata con almeno 80 % di un solvente organico, concentrare l'eluato fino ad una polvere che viene poi cromatografata su una colonna di adsorbente quale gel di silice o silicato di magnesio. Solventi di eluizione illustrativi sono etere etilico, estere acetato, cloroformio ed alcoli. Essi vengono mescolati in proporzioni adatte e aumentando gradualmente la polarità del sistema solvente, si ottengono frazioni di eluizione indipendenti F, E, D e C. La concentrazione delle rispettive frazioni fornisce i composti F fino a C. Si intende che questi composti possono venire isolati separatamente mediante TLC preparativa oppure HPLC preparativa sul~~la medesima base teorica di operazione.~~

Poi, vengono descritti metodi di sintesi di composti di ~~(I) differenti dai composti A, B, C, D, F e G.~~ (IIa), AI-77-F e composti di (III). Per primi, ~~vengono descritti~~ metodi (1)fino a (2~~1~~) per produrre composti di ~~(I)~~ (IIa) in cui ~~X è O.~~ ~~Metodi (1) fino a (21) producono composti della formula (IIIa) in cui~~ R_1, R_2 ed R_5 sono ~~i medesimi~~ definiti sopra.



[IIIa]

(1) Un composto di (II~~I~~a-1) in cui R_1 ed R_3 della formula (II~~I~~a) sono ciascuno H ed R_5 è RCO- viene ottenuto acilando il sopra descritto AI-77-B secondo il procedimento di acilazione usuale. Il prodotto può venire identificato tipicamente confrontando i dati di assorbimento UV, assorbimento IR, spettri NMR e di massa del materiale di partenza con quelli del prodotto. Questo procedimento di identificazione viene impiegato anche nei metodi di sintesi da descrivere qui appresso. Un metodo tipico di acilazione impiega un'anidride di acido [$(RCO)_2O$] oppure un cloruro di acido (RCOCl) oppure sia un acido (RCOOH) che un agente di disidratazione-condensazione (per esempio dicicloesil-carbo-immide). La reazione a 0 fino a 25°C impiegando moli in quantità di 1 fino a 2 volte quella dell'agente acilante permette che un

gruppo acilico venga introdotto in R_5 con elevata selettività.

(2) Un composto di (IIIa-2) in cui R_1 della formula (IIIa) è H, R_3 è RCO ed R_3 è RCO ed R_5 viene ottenuto mediante reazione a 25 fino ad 80°C in un solvente piridinico il composto (IIa-1) contenente un eccesso [3 fino a 20 moli/mole di (IIIa-1)] di un'anidride di acido [$(RCO)_2O$] in presenza di un acido di Lewis come catalizzatore. Se come agente acilante viene usato un cloruro di acido, la reazione viene eseguita ad una temperatura nel campo fra la temperatura ambiente e 40°C impiegando 1 fino a 5 moli del cloruro per mole del (IIIa-1) in un solvente piridinico.

(3) Un composto di (IIIa-3) in cui R_1, R_3 ed R_5 della formula (IIIa) sono ciascuno RCO viene ottenuto acilando il composto (IIIa-2) in condizioni più rigorose che nel metodo (2). Per essere più specifici, il composto (IIIa-2) viene fatto reagire con 1 fino a 30 volte la quantità di moli di un'anidride di acido [$(RCO)_2O$] od un cloruro di acido (RCOCl) a 40 fino a 100°C in un sistema solvente costituito da un miscuglio di piridina od ammina terziaria con un solvente non protonico.

Come mostrato nella descrizione dei metodi (1) fino a (3), un gruppo acilico viene introdotto in

R_5 del composto (IIIa) più rapidamente che in R_2 e viene introdotto in R_2 più rapidamente che in R_1 e, in ciascun caso, la selettività di introduzione del gruppo acilico è elevata.

(4) Un composto di (IIIa-4) in cui R_1, R_2 ed R_5 della formula (IIIa), sono RCO-, H ed RCO rispettivamente, viene prodotto come segue: il composto (IIIa-1) viene sciolto in un solvente inerte, preferibilmente un miscuglio di un solvente polare non protonico e piridina od ammina terziaria, alla soluzione vengono aggiunte 1,5 fino a 15 moli di carbobenzossicloruro ed il miscuglio viene riscaldato ad una temperatura nel campo fra la temperatura ambiente ed 80°C. Facendo così, nel gruppo OH alcolico viene introdotto un gruppo carbobenzossi con elevata selettività. Il prodotto viene poi acilato in maniera usuale, ad esempio, viene fatto reagire con un eccesso (1 fino a 30 volte le moli) di un'anidride di acido [$(RCO)_2O$] a 40 fino a 100°C in piridina od ammina terziaria ed un solvente non protonico. Il prodotto acilato viene sottoposto alla riduzione catalitica usuale per separare il gruppo carbobenzossi ottenendo così il composto (IIIa-4).

(5) Un composto (IIIa-5) in cui R_1, R_2 ed R_5

della formula (IIIa) sono R' oppure $-CH_2R$, H ed RCO-, rispettivamente, viene prodotto come segue: il composto (IIIa-1) viene sciolto in un solvente inerte che eventualmente contiene una piccola quantità di alcool e viene fatto reagire con un eccesso di un diazocomposto ($R'N_2$) oppure (RCH_2N_2) per introdurre con elevata selettività un gruppo R' oppure RCH_2 in un gruppo OH fenolico in assenza di un catalizzatore. Diazo-composti impiegabili sono descritti in Organic Functional Group Preparations, ~~editore Alfred T. Blomquist~~ Academic Press, New York and London 1968, pagine 383 - 407. Il composto $R'N_2$ oppure RCH_2N_2 può anche venire preparato mediante un metodo noto.

(6) Un composto di (IIIa-6) in cui R_1 della formula (IIIa) è R' oppure $-CH_2R$, R_2 è RCO ed R_5 è RCO- viene ottenuto facendo reagire il composto di (IIIa-2) con un diazo-composto ($R'N_2$) nella maniera descritta per il metodo (5) oppure acilando il composto di (IIIa-5).

(7) Un composto (IIIa-7) in cui R_1 della formula (IIIa) è R' oppure $-CH_2R$, R_2 è R' oppure CH_2R, ed R_5 è RCO viene sintetizzato introducendo un gruppo alchilico nel gruppo OH alcolico del composto di (IIIa-5) mediante reazione con un dia-

zo-composto ($R'N_2$ oppure RCH_2N_2) in presenza di un catalizzatore (eterato fluoruro di boro). Come mostrato dalla descrizione dei metodi (5) e (7), il diazo-composto ($R'N_2$ oppure RCH_2N_2) viene usato per introdurre un gruppo alchilico nel gruppo OH fenolico del composto di (IIIa-1) con elevata selettività e poi sia il diazo-composto che il catalizzatore (eterato fluoruro di boro) vengono usati per introdurre un gruppo alchilico nel gruppo OH alcolico.

(8) Un composto di (IIIa-8) in cui R_1 della formula (IIIa) è H, R_2 è R' oppure RCH_2 ed R_3 è RCO viene sintetizzato come segue: dapprima, fenildiazometano viene usato per introdurre un gruppo benzilico protettivo nel gruppo OH fenolico del composto di (IIIa-1) mediante la reazione descritta per il metodo (5), un gruppo alchilico viene introdotto nel gruppo OH alcolico mediante la reazione descritta per il metodo (7) ed il gruppo benzilico viene eliminato mediante riduzione catalitica usuale.

(9) Un composto di (IIIa-9) in cui R_1 della formula (IIIa) è RCO, R_2 è R' oppure RCH_2 ed R_3 è RCO viene sintetizzato acilando il gruppo OH fenolico del composto (IIIa-8) seguendo la reazione de-

scritta per il metodo (4).

(10) Un composto di (II¾a-10) in cui R_1, R_3 ed R_5 della formula (II¾a) sono H, RCO e H, rispettivamente, viene sintetizzato come segue: composto AI-77-B viene fatto reagire con 2 fino a 3 volte le moli di carbobenzossi-cloruro in presenza di ammina terziaria a temperatura ambiente per ottenere un composto in cui R_5 è $Ph\text{-}CH_2\text{-}OOC$. Il composto viene sottoposto alla reazione descritta per il metodo (3) per produrre un composto in cui il gruppo OH alcolico è acilato, R_1 è H, R_3 è RCO ed R_5 è $\phi\text{-}CH_2\text{-}OOC$-, ed il composto risultante viene sottoposto a riduzione catalitica.

(11) Un composto di (II¾a-11) in cui R_1, R_3 ed R_5 della formula (II¾a) sono RCO-, RCO- ed H, rispettivamente, viene sintetizzato come segue: l'intermedio ottenuto mediante il metodo (10) in cui R_1 è H, R_3 è RCO ed R_5 è $Ph\text{-}CH_2\text{-}OOC$ viene sottoposto ad acilazione di R_1 nella maniera descritta per il metodo (4), ed il prodotto acilato viene sottoposto riduzione catalitica.

(12) Un composto di (II¾a-12) in cui R_1, R_3 ed R_5 della formula (II¾-a) sono -COR, H ed H rispettivamente viene sintetizzato come segue: secondo il primo metodo, AI-77-B viene fatto reagire con 5 fino

a 30 volte le moli di carbobenzossi-cloruro ad una temperatura fra la temperatura ambiente ed 80°C in presenza di ammina terziaria per formare un composto in cui R_3 ed R_4 sono ciascuno $-COCH_2Ph$. Lo R_1 del composto è acilato nella maniera descritta per il metodo (4), seguita da riduzione catalitica per ottenere il composto finale. In accordo con il secondo metodo, AI-77-B viene fatto reagire con 5 fino a 30 volte le moli di tricloro-acetilcloruro ad una temperatura fra la temperatura ambiente ed 80°C in presenza di ammina terziaria per formare un composto in cui R_1, R_3 ed R_4 sono H, $-COCCl_3$ e $-COCCl_3$, rispettivamente. Lo R_1 del composto viene convertito a -COR nella maniera descritta per il metodo (4), seguita da idrolisi con alcali in un campo di pH regolato di 8 fino a 12 a temperatura ambiente per un periodo di 2 fino a 24 ore. Poi il composto viene lattonizzato nelle condizioni descritte per il metodo (24) (da descrivere qui appresso) e distillando via il solvente in condizioni acide viene prodotto il composto finale di (IIIa-12).

(13) Un composto di (IIIa-13) in cui R_1 della formula (IIIa) è R' oppure RCH_2, R_3 è H ed R_4 è H viene prodotto mediante il seguente metodo illustrativo: AI-77-B viene sottoposto alla reazione

del metodo (1) per introdurre $-COCCl_3$ in R_4, poi sottoposto alla reazione del metodo (5) per introdurre R' in R_1, ed il composto risultante viene sottoposto ad idrolisi con alcali e lattonizzazione che costituiscono il secondo stadio del secondo metodo (12') di cui sopra.

(14) Un composto di (IIIa-14) in cui R_1 della formula (IIIa) è R' oppure RCH_2, R_3 è RCO ed R_4 è H viene sintetizzato mediante uno dei seguenti due metodi: secondo il primo metodo: AI-77-B viene sottoposto alla reazione del metodo (1) per introdurre $-COCCl_3$ in R_3, poi sottoposti alla reazione del metodo (2) per introdurre RCO in R_3 e sottoposto alla reazione del metodo (6) per introdurre R' oppure RCH_2 in R_1. Il composto risultante in cui R_1 è R' oppure RCH_2, R_3 è RCO- ed R_4 è Cl_3CCO viene sottoposto ad idrolisi con alcali e lattonizzazione nella maniera descritta per il metodo (13). In accordo con il secondo metodo, il composto ottenuto come intermedio nel metodo (10) in cui R_1 è H, R_3 è RCO ed R_4 è $Ph-CH_2-OCC$ viene sottoposto alla reazione del metodo (6) per introdurre R' oppure RCH_2 in R_1, ed il composto risultante viene ridotto cataliticamente per produrre il composto finale.

(15) Un composto di (IIIa-15) in cui R_1 della formula (IIIa) è R' oppure RCH_2, R_3 è R' oppure RCH_2 ed R_4 è H viene prodotto mediante il seguente metodo illustrativo: AI-77-B viene sottoposto alla reazione del metodo (1) per introdurre $COCCl_3$ in R_4, poi sottoposto alla reazione del metodo (5) per introdurre R' oppure RCH_2 in R_1 ed infine sottoposto alla reazione del metodo (7) per introdurre R' oppure RCH_2 in R_3. Il composto risultante viene idrolizzato con alcali in un campo di pH regolato fra 8 e 12 a temperatura ambiente per un periodo da 2 a 24 ore. Poi, il composto viene lattonizzato nelle condizioni descritte per il metodo (24) da descrivere qui appresso) e distillando via il solvente in condizioni acide, viene prodotto il composto finale di (IIIa-15).

(16) Un composto di (IIIa-16) in cui R_1 della formula (IIIa) è H, R_3 è R' oppure RCH_2 ed R_4 è H può venire sintetizzato come segue: secondo il primo metodo, AI-77-B viene fatto reagire con 2 fino a 3 volte le moli di carbobenzossi-cloruro a temperatura ambiente in presenza di ammina terziaria per introdurre $Ph-CH_2-OOC-$ in R_4, poi fatto reagire con un eccesso di fenildiazometano per introdurre un gruppo benzilico in R_1 ed il

composto viene fatto reagire con un diazo-composto ($R'N_2$ oppure RCH_2N_2) in presenza di eterato fluoruro di boro per introdurre R' oppure RCH_2 in R_3 ed il composto viene ridotto cataliticamente per eliminare il gruppo benzilico ed il gruppo carbobenzossilico. In accordo con il secondo metodo, AI-77-B viene sottoposto alla reazione del metodo (4) per tricloroacetilare sia R_1 che R_4 e fatto reagire con un diazo-composto ($R'N_2$ oppure RCH_2N_2) in presenza di eterato-fluoruro di boro per introdurre R' oppure RCH_2 in R_3 ed il composto risultante viene idrolizzato con alcali per ottenere il composto finale.

(17) Un composto di (IIIa-17) in cui R_1 della formula (IIIa) è RCO, R_3 è R' oppure RCH_2 ed R_4 è H, viene sintetizzato come segue: secondo il primo metodo, un composto in cui R_1 è RCO, R_3 è R' oppure RCH_2 ed R_4 è $COCCl_3$ viene sintetizzato mediante il metodo (9) ed il composto viene idrolizzato con alcali e lattonizzato come mostrato nella descrizione del metodo (15). In accordo con il secondo metodo, il composto (IIIa-16) viene fatto reagire con 2 fino a 3 volte le moli di carbobenzossicloruro a temperatura ambiente in presenza di ammina terziaria per introdurre un gruppo carbobenzossilico in R_5, poi sottoposto alla reazione del me-

todo (3) per introdurre un gruppo acilico in R_1 ed infine il composto viene ridotto cataliticamente per eliminare il gruppo carbobenzossilico.

(18) Un composto di (IIIa-18) in cui R_1, R_3 ed R_5 della formula (IIIa) sono H, H e $-CH_2R$, rispettivamente, viene sintetizzato dal composto (IIIa-1) nella seguente maniera: una soluzione o dispersione del composto (IIIa-1) in diclorometano viene mescolata con 1 fino a 2 volte le moli di una soluzione di tetrafluoborato di trietilossonio in diclorometano ed il miscuglio viene lasciato riposare a temperatura ambiente per un periodo di 1 fino a 24 ore, dopo di che si forma imminoetere nella porzione ammidica di R_5 con elevata selettività. Il solvente che è diclorometano viene sostituito da etanolo essiccato dopo aver eventualmente isolato il composto risultante. Vengono aggiunte raffreddando con ghiaccio 1 fino a 3 moli, preferibilmente 1,5 fino a 2 moli, di boroidruro di sodio per mole del tetrafluoroborato di trietilossonio aggiunto ed il miscuglio di reazione viene lasciato riposare per 5 fino a 30 minuti e trattato con un acido minerale per renderlo acido. Il prodotto risultante è un composto di (IIIa-18). E' molto sorprendente che nella reazione fra il composto (IIIa-1)

e tetrafluoroborato di trietilossonio, la reazione desiderata avvenga in corrispondenza dell'ammido-gruppo di NHCOR con elevata selettività nonostante la presenza di due gruppi ammidici. E' stato anche confermato che la reazione non richiede la introduzione di un gruppo protettivo per il gruppo OH fenolico od il gruppo OH alcolico.

(19) Composti di (II‡a-19) fino a (II‡a-26) in cui R_4 della formula (II‡a) è $R-CH_2$ possono venire sintetizzati tramite la reazione del metodo (18) da composti (II‡a-2) fino a (II‡a-9) rispettivamente in cui R_1 ed R_3 sono i medesimi che nei composti finali ed R_4 è RCO. ~~Vedasi tabella 9 appresso.~~

~~TABELLA 9~~

Composto	R_1	R_3	R_4
II‡a - 19	H	RCO-	$R-CH_2$
II‡a - 20	RCO-	RCO-	$R-CH_2$
II‡a - 21	RCO-	H	$R-CH_2$
II‡a - 22	R' o RCH_2	H	$R-CH_2$
II‡a - 23	R' o RCH_2	RCO-	$R-CH_2$
II‡a - 24	R' o RCH_2	R' o RCH_2	$R-CH_2$
II‡a - 25	H	R' o RCH_2	$R-CH_2$
II‡a - 26	RCO-	R' o RCH_2	$R-CH_2$

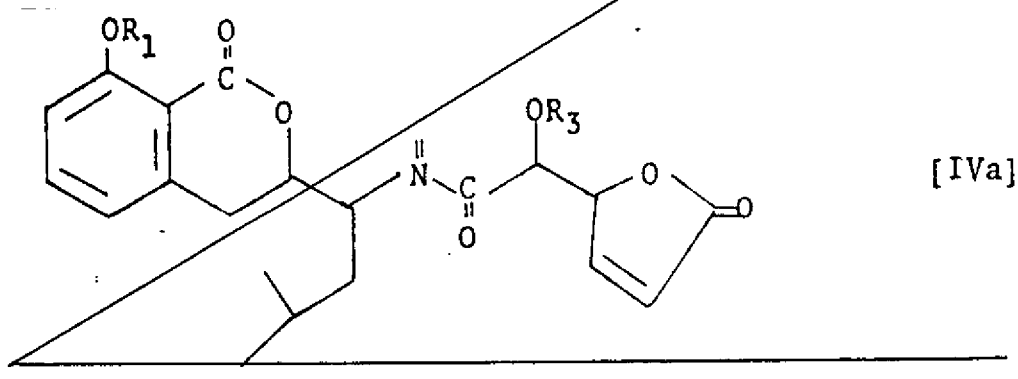
(20) Un composto di (II‡a-27) in cui R_1, R_2 ed R_4 della formula (II‡a) sono H, H ed R', rispettivamente, viene sintetizzato come segue: AI-77-B viene sciolto in un solvente polare non protonico quale dimetilformammide o dimetil-acetammide, 2,5 fino a 30 volte le moli di RW (in cui W è un alogeno, preferibilmente iodio) vengono aggiunte alla soluzione ed il miscuglio viene riscaldato a 0 fino a 70°C.

(21) Altri composti in cui R_4 della formula (II‡a) è R' possono venire sintetizzati nella maniera descritta per il metodo (20): i composti (II‡a-28) fino a (II‡a-35) indicati ~~nella tabella 10~~ appresso vengono sintetizzati da composti (II‡a-10) fino a (II‡a-17) in cui R_1 ed R_2 sono i medesimi che nei composti finali ed R_4 è H.

~~TABELLA 10~~

Composto	R_1	R_2	R_4	Materiale di partenza
II‡a - 28	H	RCO	R'	II‡a - 10
II‡a - 29	RCO	RCO	R'	II‡a - 11
II‡a - 30	RCO	H	R'	II‡a - 12
II‡a - 31	R' o RCH_2	H	R'	II‡a - 13
II‡a - 32	R' o RCH_2	RCO-	R'	II‡a - 14
II‡a - 33	R' o RCH_2	R' o RCH_2	R'	II‡a - 15
II‡a - 34	H	R' o RCH_2	R'	II‡a - 16
II‡a - 35	RCO-	R' o RCH	R'	II‡a - 17

~~Esempi della sintesi di composti della formula~~ (IVa) (in cui X della formula (I) è O, Z si unisce con Y per fornire un legame per legare C e C, R_1 ed R_3 sono i mdesimi come definiti sopra):



[IVa]

La preparazione di AI-77-F (~~vedasi~~ metodo (22)) ~~appresso)~~ ed un composto della formula (IIIa) ~~(IV)~~ in cui R_1 ed R_2 sono i medesimi definiti sopra (vedasi metodo (23) ~~appresso~~] è descritta qui di seguito.

(22) AI-77-F viene ottenuto facilmente riscaldando un miscuglio di AI-77-B con un alchilalogenuro in un solvente polare: AI-77-B viene sciolto o sospeso in un solvente polare quale N,N-dimetilformammide, N,N-dimetilacetammide, N-metilpirrolidone oppure esametilfosforotriammide e viene aggiunto un grande eccesso (cioè 10 fino a 100 volte l'equivalente di AI-77-B) di un alchilalogenuro quale metilioduro oppure etilioduro ed il miscuglio viene riscaldato durante la notte ad una temperatura fra quella ambiente e 70°C. La reazione può ve-

nire controllata mediante cromatografia in liquido a pressione elevata oppure cromatografia in strato sottile. Dopo la reazione, il miscuglio di reazione viene adsorbito su una resina macroreticolata, lavato a fondo, eluito con un solvente organico idrofilo quale metanolo o tetraidrofurano e poi concentrato.

(23) Un composto di (IVa-1) in cui R_1 ed R_3 della formula (IVa) sono H ed RCO, rispettivamente, viene sintetizzato da AI-77-F introducendo RCO in R_3 mediante la reazione del metodo (2);

Un composto di (IVa-2) in cui R_1 ed R_3 della formula (IVa) sono ciascuno RCO viene sintetizzato dal composto (IVa-1) acilando R_1 tramite la reazione del metodo (3);

Un composto di (IVa-3) in cui R_1 ed R_3 della formula (IVa) sono RCO ed H, rispettivamente, viene sintetizzato da AI-77-F acilando R_1 seguendo il tipo di sintesi descritto per il metodo (4);

Un composto di (IVa-4) in cui R_1 è R' oppure RCH_2 ed R_3 è H viene sintetizzato da AI-77-F introducendo R' oppure RCH_2 in R_1 seguendo la reazione del metodo (5);

Un composto di (IVa-5) in cui R_1 è R' oppure RCH_2 ed R_3 è RCO viene sintetizzato facendo reagire il

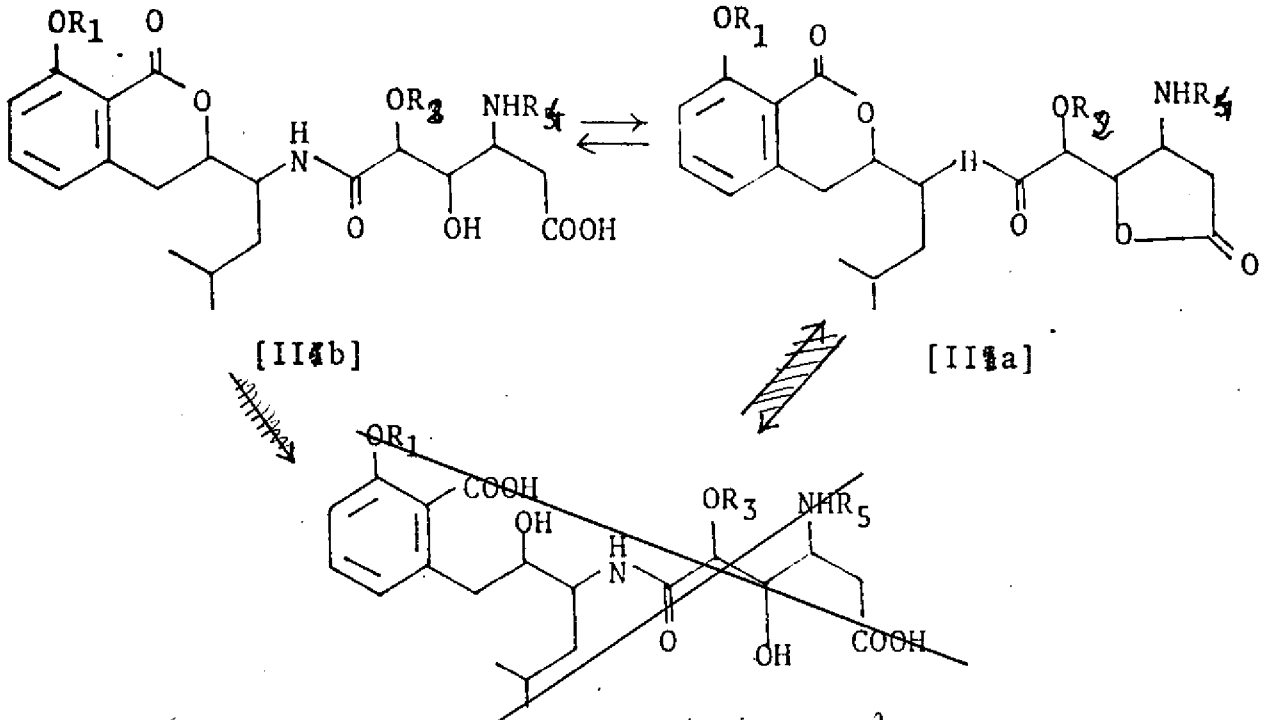
composto (IVa-1) con un diazo-composto seguendo il tipo di reazione del metodo (6) introducendo in tal modo R' oppure RCH_2 in R_1;

Un composto di (IVa-6) in cui R_1 è R' oppure RCH_2 ed R_2 è R' oppure RCH_2 viene sintetizzato sottoponendo il composto (IVa-4) alla reazione del metodo (7) per introdurre R' oppure RCH_2 in R_2;

Un composto di (IVa-7) in cui R_1 è H ed R_2 è R' oppure RCH_2 viene sintetizzato sottoponendo AI-77-F alla reazione del metodo (8) per introdurre A' oppure RCH_2 in R_2; e

Un composto di (IVa-8) in cui R_1 è RCO ed R_2 è R' oppure RCH_2 viene sintetizzato dal composto (IVa-7) acilando R_1 tramite la reazione del metodo (3).

(24) ~~Come mostrato nella tabella (I), i composti della presente invenzione subiscono la formazione od apertura di un~~ Riguardo all' anello di lattone a 5 membri ~~fra T_1 ed R_2 oppure fra T_2 ed R_4. Può facilmente~~ nella formula (IIa) può talmente verificarsi un seguente cambiamento del genere nello stato del composto.



[IIb] [IIa]

(in cui R_1, R_2 ed R_4 sono definiti sopra).

[IIIc]

Postilla 3 a pag. 266

~~Il medesimo cambiamento può avvenire in composti~~ in cui X sia differente da O nonchè in composti in cui Y si unisca con Z per fornire un legame per legare C e C. La relazione tra le formule (IIIa), (IIIb) e (IIIc) verrà descritta appresso.

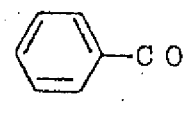
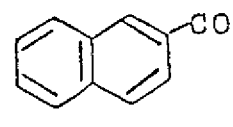
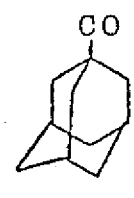
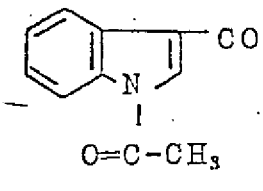
I tre stadi di ciascun composto sono identificati come segue: I composti in cui T_1 ed R_2 (anche T_2 ed R_4) della formula (I) si uniscono per fornire un legame in un anello di lattone vengono identificati mediante un numero romano (per indicare un gruppo ~~di particolari composti) ed A, B od F seguiti da un~~

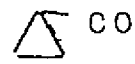
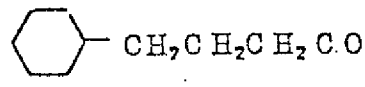
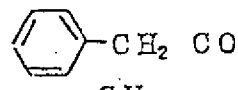
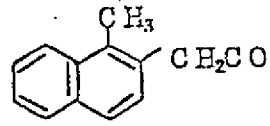
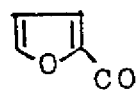
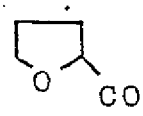
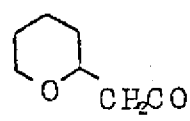
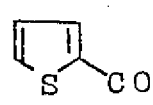
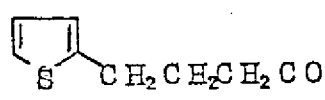
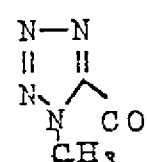
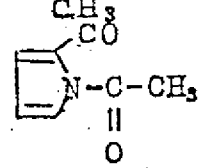
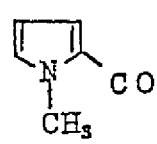
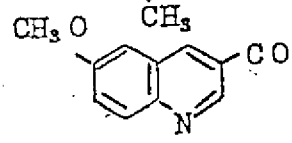
~~Nella tabella 11, i numeri romani III, IV, V e~~ VI sono ciascuno un simbolo generico per i tre stati delle rispettive formule, cioè (IIIa), (IIIb) e (IIIc); (IVa), (IVb) e (IVc); (Va), (Vb) e (Vc); e (VIa), (VIb) e (VIc). Il simbolo R_6 è equivalente ad R_6 nella rivendicazione 1 annessa e rappresenta ~~H oppure R.~~

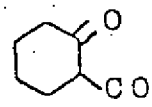
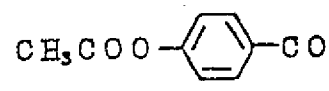
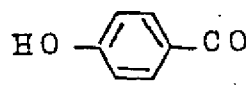
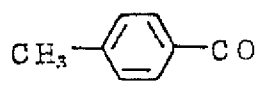
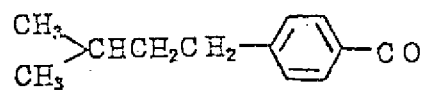
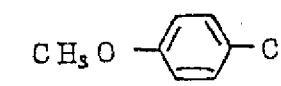
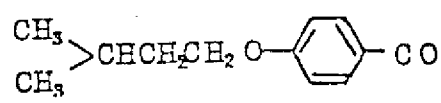
(25) I prodotti finali della reazione dei metodi (1) fino a (24) possono venire purificati mediante i procedimenti che seguono; il prodotto di reazione liquido finale viene concentrato, sciolto in metanolo essiccato od etanolo essiccato attraverso il quale è stato fatto passare acido cloridrico e la soluzione viene concentrata fino a secco. La ripetizione di questo procedimento parecchie volte fornisce un composto lattonico della formula (IIIa), che viene poi adsorbito su una colonna di resina macroreticolata, quale Amberlite XAD-2 ~~(marchio di impresa di Rohm & Haas Co.)~~, e cromatografato impiegando solvente di eluizione comprendente acqua od un solvente organico idrofilo che è preferibilmente metanolo, etanolo, propanolo, isopropanolo o tetraidrofurano od un loro miscuglio con acqua.

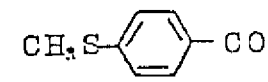
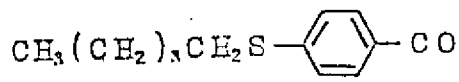
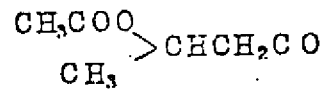
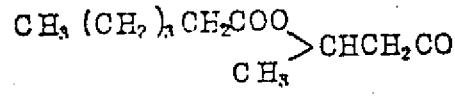
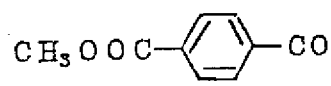
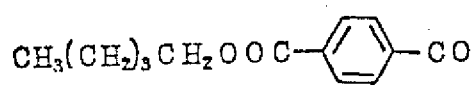
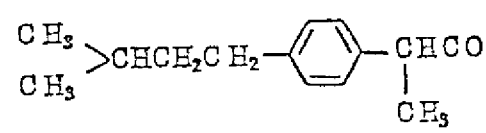
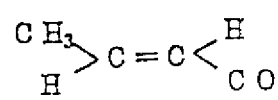
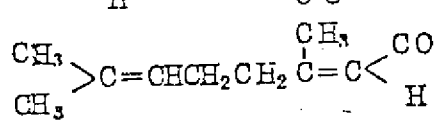
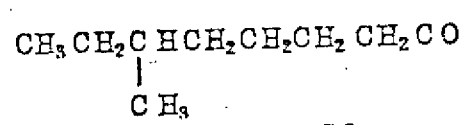
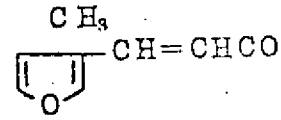
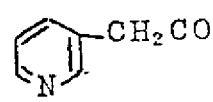
~~I composti sintetizzati mediante i metodi (25) e (26) ed i composti convertiti uno nell'altro me-~~ La tabella 3 mostra i composti intermedi (formule (II a (IIIa)) delle ammidi rappresentate dalla formula (I) sintetizzate da A1-77-B secondo le reazioni (1) fino a (23) esposte sopra.

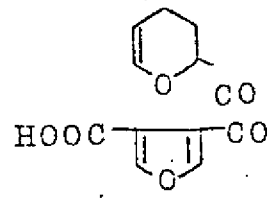
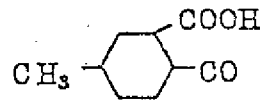
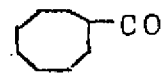
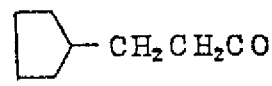
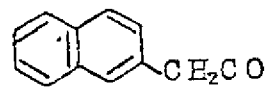
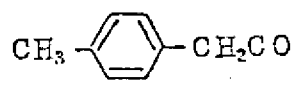
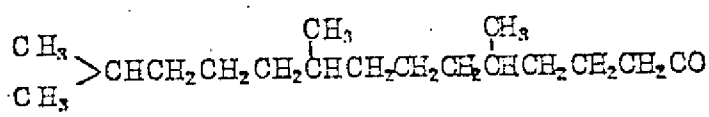
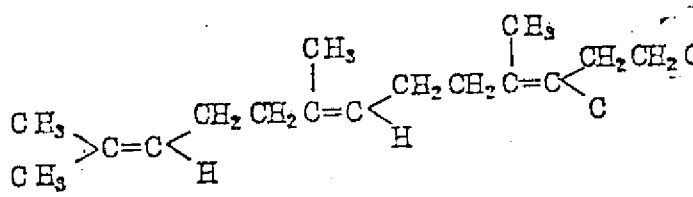
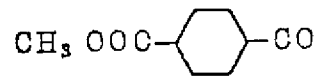
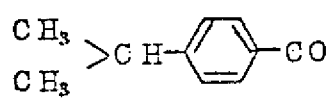
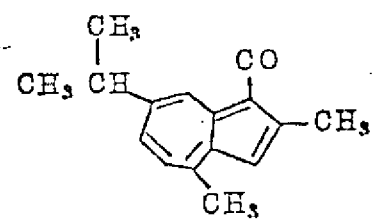
Tabella 3

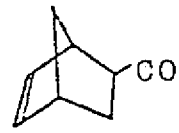
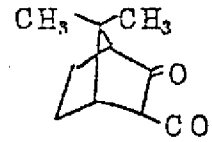
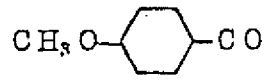
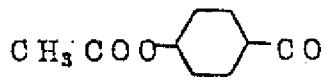
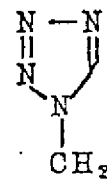
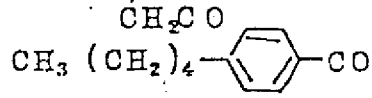
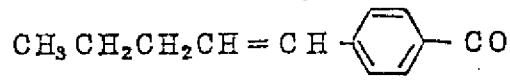
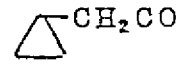
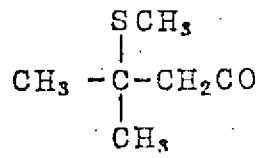
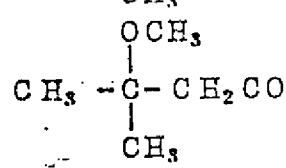
Composta	R_1	R_2	R_4
IIa-1- 1	H	H	$CH_3\,CO$
IIa-1- 2	H	H	CH_3CH_2CO
IIa-1- 3	H	H	$CH_3(CH_2)_2\,CO$
IIa-1- 4	H	H	$(CH_3)_2CHCO$
IIa-1- 5	H	H	$(CH_3)_2\,CHCH_2CO$
IIa-1- 6	H	H	$CH_3(CH_2)_3\,CO$
IIa-1- 7	H	H	$CH_3(CH_2)_4\,CO$
IIa-1- 8	H	H	$CH_3(CH_2)_5\,CO$
IIa-1- 9	H	H	$CH_3(CH_2)_6\,CO$
IIa-1-10	H	H	$CH_3(CH_2)_{10}\,CO$
IIa-1-11	H	H	$CH_3(CH_2)_{16}\,CO$
IIa-1-12	H	H	$CCl_3\,CO$
IIa-1-13	H	H	$HC(CH_2)_7\,CH_3$ $\|\|$ $HC(CH_2)_7\,CO$
IIa-1-14	H	H	
IIa-1-15	H	H	
IIa-1-16	H	H	
IIa-1-17	H	H	

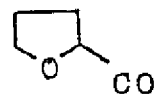
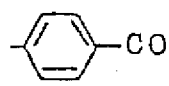
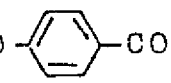
IIa-1-18	H	H	
IIa-1-19	H	H	
IIa-1-20	H	H	
IIa-1-21	H	H	
IIa-1-22	H	H	
IIa-1-23	H	H	
IIa-1-24	H	H	
IIa-1-25	H	H	
IIa-1-26	H	H	
IIa-1-27	H	H	
IIa-1-28	H	H	
IIa-1-29	H	H	
IIa-1-30	H	H	

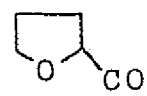
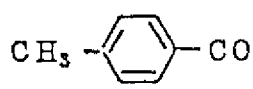
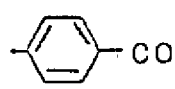
IIa-1-31	H	H	$BrCH_2CH_2CH_2CO$
IIa-1-32	H	H	$CH_3CH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}-CO$
IIa-1-33	H	H	
IIa-1-34	H	H	
IIa-1-35	H	H	
IIa-1-36	H	H	$\begin{matrix}CH_2COOCH_2CH_3\\ \vert\\ CH_2CO\end{matrix}$
IIa-1-37	H	H	$\begin{matrix}CH_2COOH\\ \vert\\ CH_2CO\end{matrix}$
IIa-1-38	H	H	
IIa-1-39	H	H	
IIa-1-40	H	H	
IIa-1-41	H	H	
IIa-1-42	H	H	$\begin{matrix}CH_3O\\ CH_3\end{matrix}\!\!>CHCH_2CO$
IIa-1-43	H	H	$CH_3(CH_2)_4O\!\!>CHCH_2CO$ (CH₃ on CH)
IIa-1-44	H	H	CH_3SCH_2CO

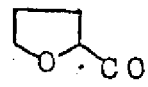
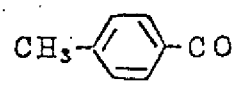
IIa-1-45	H	H	$CH_3(CH_2)_3CH_2SCH_2CO$
IIa-1-46	H	H	
IIa-1-47	H	H	
IIa-1-48	H	H	
IIa-1-49	H	H	
IIa-1-50	H	H	
IIa-1-51	H	H	
IIa-1-52	H	H	$CH\equiv C-CO$
IIa-1-53	H	H	
IIa-1-54	H	H	
IIa-1-55	H	H	
IIa-1-56	H	H	
IIa-1-57	H	H	
IIa-1-58	H	H	

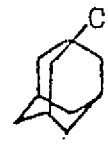
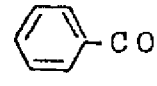
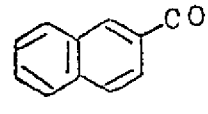
IIa-1-59	H	H	
IIa-1-60	H	H	
IIa-1-61	H	H	
IIa-1-62	H	H	
IIa-1-63	H	H	
IIa-1-64	H	H	
IIa-1-65	H	H	
IIa-1-66	H	H	
IIa-1-67	H	H	
IIa-1-68	H	H	
IIa-1-69	H	H	
IIa-1-70	H	H	

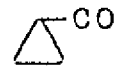
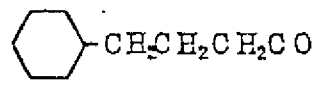
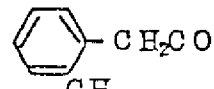
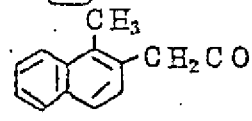
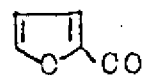
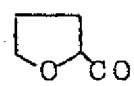
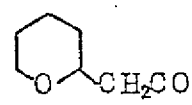
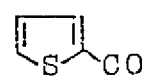
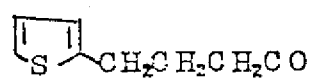
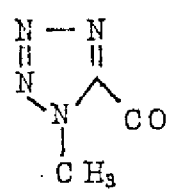
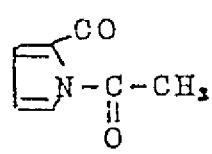
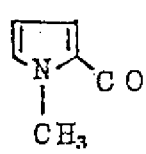
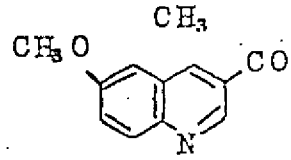
IIa-1-71	H	H	
IIa-1-72	H	H	
IIa-1-73	H	H	
IIa-1-74	H	H	
IIa-1-75	H	H	
IIa-1-76	H	H	
IIa-1-77	H	H	
IIa-1-78	H	H	$HOCH_2(CH_2)_3CO$
IIa-1-79	H	H	
IIa-1-80	H	H	$Br(CH_2)C=C(CH_3)CO$
IIa-1-81	H	H	$(CH_3)_2C=CHCO$
IIa-1-82	H	H	
IIa-1-83	H	H	

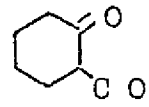
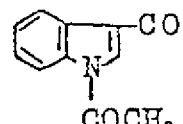
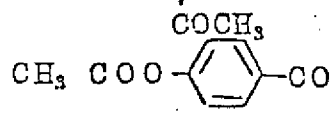
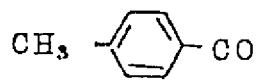
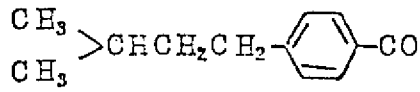
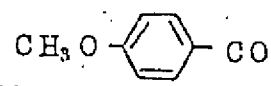
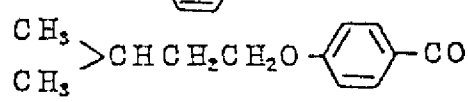
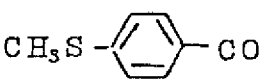
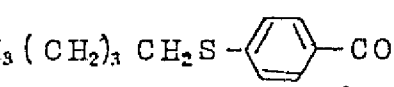
IIa-2- 1	H	CCl_3CO	CCl_3CO
IIa-2- 2	H	CH_3CO	CH_3CO
IIa-2- 3	H	〃	$(CH_3)_2CHCH_2CO$
IIa-2- 4	H	〃	$CH_3(CH_2)_{16}CO$
IIa-2- 5	H	〃	$HC(CH_2)_7CH_3$ ‖ $HC(CH_2)_7CO$
IIa-2- 6	H	〃	
IIa-2- 7	H	〃	CH_3O CH_3 $>CHCH_2CO$
IIa-2- 8	H	〃	CH_3 
IIa-2- 9	H	〃	CH_3 CH_3 $>CHCH_2CH_2O$ 
IIa-2-10	H	CH_3CH_2CO	CH_3CO
IIa-2-11	H	$CH_3CH_2CH_2CO$	$CH_3CH_2CH_2CO$
IIa-2-12	H	CH_3CH_2CO	CCl_3CO

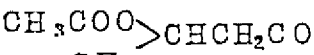
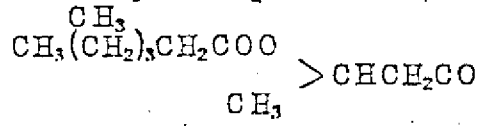
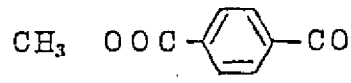
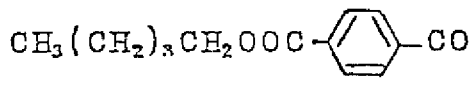
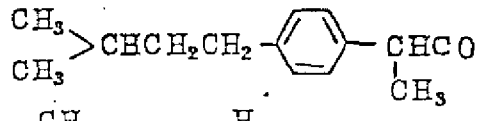
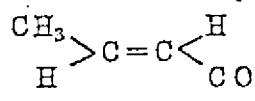
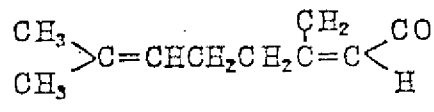
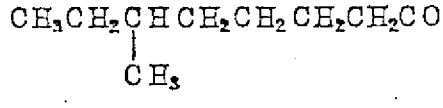
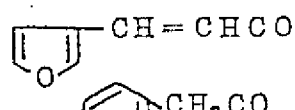
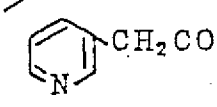
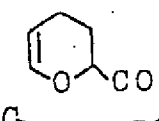
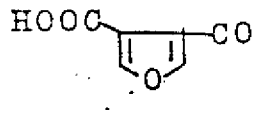
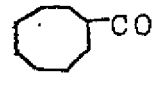
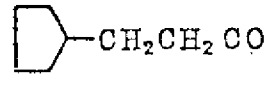
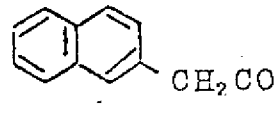
IIa-3- 1	CH_3CO	CH_3CO	CH_3CO
IIa-3- 2	$(CH_3)_2CHCO$	CH_3CH_2CO	〃
IIa-3- 3	CH_3CO	CH_3CO	$(CH_3)_2CHCH_2CO$
IIa-3- 4	〃	〃	$CH_3(CH_2)_{16}CO$
IIa-3- 5	〃	〃	$HC(CH_2)_7CH_3$ $\|\|$ $HC(CH_2)_7CO$
IIa-3- 6	〃	〃	
IIa-3- 7	〃	〃	CH_3O CH_3 $>CHCH_2CO$
IIa-3- 8	〃	〃	
IIa-3- 9	〃	〃	CH_3 CH_3 $>CHCH_2CH_2O$ 
IIa-3-10	〃	CCl_3CO	CCl_3CO

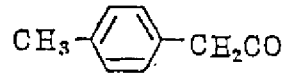
IIa-4-1	CH_3CO	H	CH_3CO
IIa-4-2	〃	〃	$(CH_3)_2CHCO$
IIa-4-3	〃	〃	$CH_3(CH_2)_{16}CO$
IIa-4-4	〃	〃	$HC(CH_2)_7CH_3$ ‖ $HC(CH_2)_7CO$
IIa-4-5	〃	〃	
IIa-4-6	〃	〃	$\begin{matrix}CH_3O\\CH_3\end{matrix}>CHCH_2CO$
IIa-4-7	〃	〃	
IIa-4-8	〃	〃	$\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}>CHCH_2CH_2O-$ $-CO$
IIa-4-9	CCl_3CO	〃	CCl_3CO

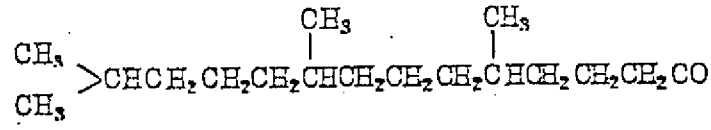
IIa-5- 1	CH_3CH_2	H	CH_3CO
IIa-5- 2	〃	H	$(CH_3)_2CHCH_2CO$
IIa-5- 3	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	CH_3CO
IIa-5- 4	$(CH_3)_2CHCH_2$	H	$(CH_3)_2CHCO$
IIa-5- 5	CH_3	H	CH_3CO
IIa-5- 6	$CH_3(CH_2)_5CH_2$	H	$CH_3(CH_2)_{16}CO$
IIa-5- 7	CH_3	H	CCl_3CO
IIa-5- 8	$HC(CH_2)_7CH_3$ ‖ $HC(CH_2)_7CH_2$	H	CH_3CO
IIa-5- 9	$CH_2(CH_2)_{10}CH_2$	H	〃
IIa-5-10	$(CH_3)_2CHCH_2$	H	〃
IIa-5-11	$CH_3(CH_2)_5CH_2$	H	〃
IIa-5-12	$CH_3(CH_2)_{16}CH_2$	H	$CH_3(CH_2)_5CO$
IIa-5-13	CH_3CH_2	H	CCl_3CO
IIa-5-14	〃	H	$HC(CH_2)_7CH_3$ ‖ $HC(CH_2)_7CH_2$
IIa-5-15	〃	H	
IIa-5-16	〃	H	
IIa-5-17	〃	H	

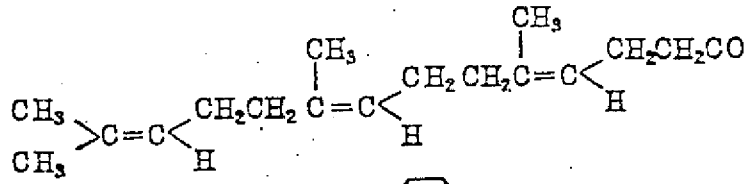
IIa-5-18	CH_3CH_2	H	
IIa-5-19	〃	〃	
IIa-5-20	〃	〃	
IIa-5-21	〃	〃	
IIa-5-22	〃	〃	
IIa-5-23	〃	〃	
IIa-5-24	〃	〃	
IIa-5-25	〃	〃	
IIa-5-26	〃	〃	
IIa-5-27	〃	〃	
IIa-5-28	〃	〃	
IIa-5-29	〃	〃	
IIa-5-30	〃	〃	

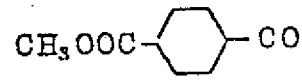
IIa-5-31	CH_3CH_2	H	$BrCH_2CH_2CH_2CO$
IIa-5-32.	〃	〃	$CH_3CH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}-CO$
IIa-5-33	〃	〃	
IIa-5-34	〃	〃	
IIa-5-35	〃	〃	
IIa-5-36	〃	〃	$\begin{matrix}CH_2COOCH_2CH_3\\ \vert\\ CH_2CO\end{matrix}$
IIa-5-37	〃	〃	
IIa-5-38	〃	〃	
IIa-5-39	〃	〃	
IIa-5-40	〃	〃	
IIa-5-41	〃	〃	$\begin{matrix}CH_3O\\ CH_3\end{matrix}\!\!>CHCH_2CO$
IIa-5-42	〃	〃	$\begin{matrix}CH_3(CH_2)_4O\\ CH_3\end{matrix}\!\!>CHCH_2CO$
IIa-5-43	〃	〃	CH_3SCH_2CO
IIa-5-44	〃	〃	$CH_3(CH_2)_3CH_2SCH_2CO$
IIa-5-45	〃	〃	
IIa-5-46	〃	〃	

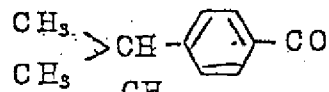
IIa-5-47	CH_3CH_2	H	
IIa-5-48	〃	〃	
IIa-5-49	〃	〃	
IIa-5-50	〃	〃	
IIa-5-51	〃	〃	
IIa-5-52	〃	〃	
IIa-5-53	〃	〃	
IIa-5-54	〃	〃	
IIa-5-55	〃	〃	
IIa-5-56	〃	〃	
IIa-5-57	〃	〃	
IIa-5-58	〃	〃	
IIa-5-59	〃	〃	
IIa-5-60	〃	〃	
IIa-5-61	〃	〃	
IIa-5-62	〃	〃	

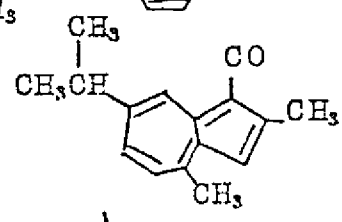
IIa-5-63 CH_3CH_2 H 

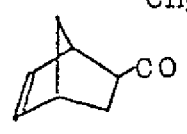
IIa-5-64 〃 H 

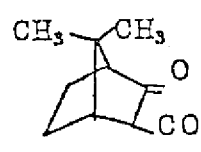
IIa-5-65 〃 H 

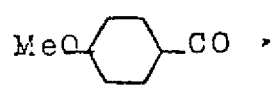
IIa-5-66 〃 H 

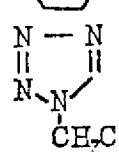
IIa-5-67 〃 〃 

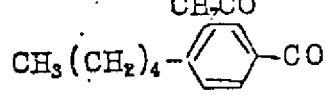
IIa-5-68 〃 〃 

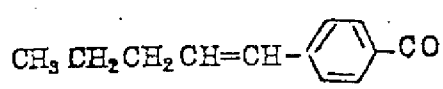
IIa-5-69 〃 〃 

IIa-5-70 〃 〃 

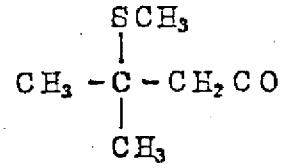
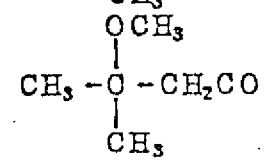
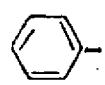
IIa-5-71 〃 〃 

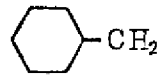
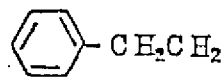
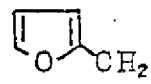
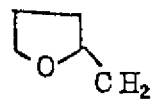
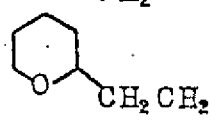
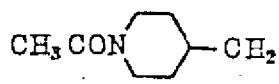
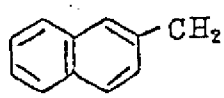
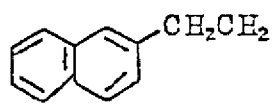
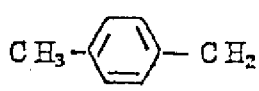
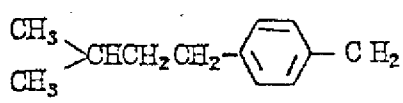
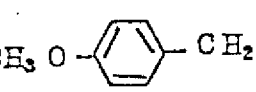
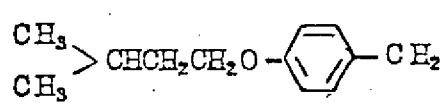
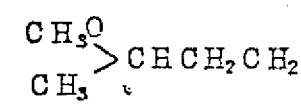
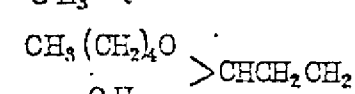
IIa-5-72 〃 〃 

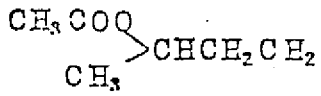
IIa-5-73 〃 〃 

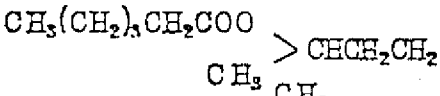
IIa-5-74 〃 〃 

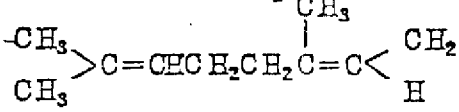
IIa-5-75 〃 〃 $HOCH_2(CH_2)_3CO$

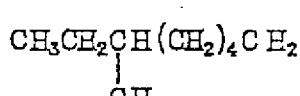
IIa-5-76	CH_3CH_2	H	
IIa-5-77	〃	〃	$Br(CH_3)CHC(CH_3)CO$
IIa-5-78	〃	〃	$(CH_3)_2C=CHCO$
IIa-5-79	〃	〃	
IIa-5-80	〃	〃	
IIa-5-81	CH_3	〃	$CH_3(CH_2)_2CO$
IIa-5-82	CH_3CH_2	〃	〃
IIa-5-83	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	〃	〃
IIa-5-84	$(CH_3)_2CHCH_2CH_2$	〃	〃
IIa-5-85	$CH_3(CH_2)_{16}CH_2$	〃	〃
IIa-5-86	$C\ell CH_2CH_2$	〃	〃
IIa-5-87	$HC(CH_2)_7CH_3$ ‖ $HC(CH_2)_7CH_2$	〃	〃
IIa-5-88		〃	〃
IIa-5-89		〃	〃
IIa-5-90		〃	〃

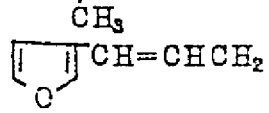
IIa-5- 91		H	$CH_3(CH_2)_2CO$
IIa-5- 92		H	〃
IIa-5- 93		H	〃
IIa-5- 94		H	〃
IIa-5- 95		H	〃
IIa-5- 96		H	〃
IIa-5- 97		H	〃
IIa-5- 98		H	〃
IIa-5- 99	$BrCH_2CH_2CH_2$	H	〃
IIa-5-100	$CH_3CH_2C(=O)CH_2$	H	〃
IIa-5-101		H	〃
IIa-5-102		H	〃
IIa-5-103		H	〃
IIa-5-104		H	〃
IIa-5-105		H	〃
IIa-5-106		H	〃

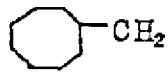
IIa-5-107  H $CH_3(CH_2)_2CO$

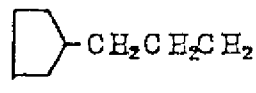
IIa-5-108  H 〃

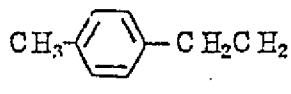
IIa-5-109  H 〃

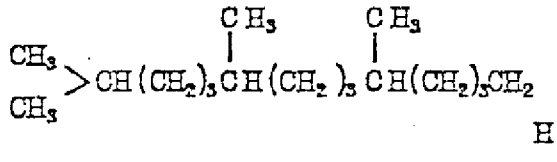
IIa-5-110  H 〃

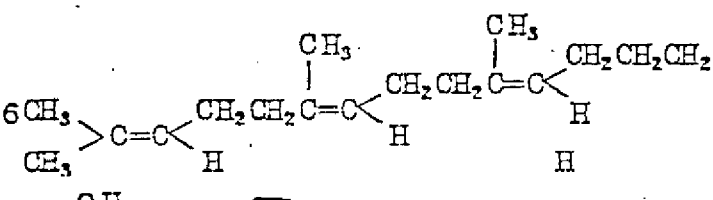
IIa-5-111  H 〃

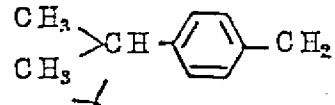
IIa-5-112  H 〃

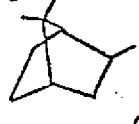
IIa-5-113  H 〃

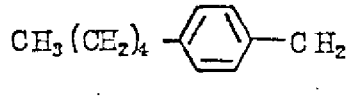
IIa-5-114  H 〃

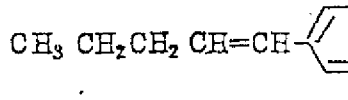
IIa-5-115  H 〃

IIa-5-116  H 〃

IIa-5-117  H 〃

IIa-5-118  H 〃

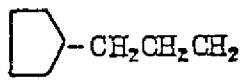
IIa-5-119  H 〃

IIa-5-120  H 〃

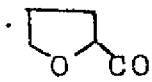
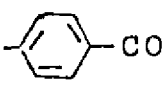
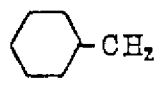
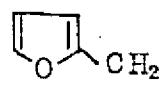
IIa-5-121 $(CH_3)_2CH$ H $CH_3(CH_2)_2CO$

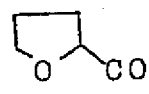
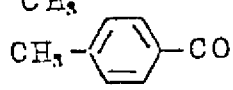
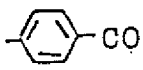
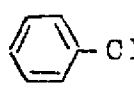
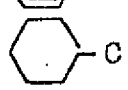
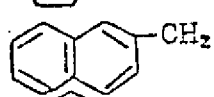
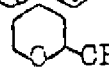
IIa-5-122 CH_3CH_2 H CH_3COO-C$_6$H$_4$-CO

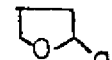
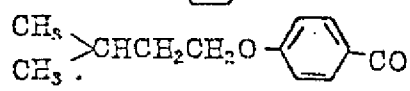
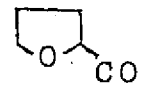
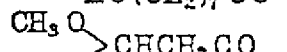
IIa-5-123 H CCl_3CO

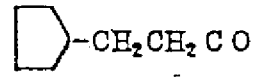
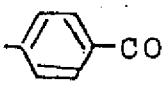
IIa-5-124  H 〃

IIa-5-125 $CH_3CH_2C(=O)CH_2$ H 〃

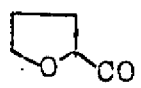
IIa-6- 1	CH_3CH_2	CCl_3CO	CCl_3CO
IIa-6- 2	$(CH_3)_2CHCH_2$	CH_3CO	CH_3CO
IIa-6- 3	CH_3CH_2	〃	$(CH_3)_2CHCH_2CO$
IIa-6- 4	〃	〃	$CH_3(CH_2)_{16}CO$
IIa-6- 5	〃	〃	$HC(CH_2)_7CH_3$ ‖ $HC(CH_2)_7CO$
IIa-6- 6	$CH_3(CH_2)_{16}CH_2$	〃	
IIa-6- 7	CH_3CH_2	〃	$(CH_3)_2CHOCH_2CO$
IIa-6- 8	〃	〃	CH_3
IIa-6- 9	〃	〃	$(CH_3)_2CHCH_2CH_2O$ 
IIa-6-10		CH_3CH_2CO	CH_3CO
IIa-6-11		$CH_3CH_2CH_2CO$	$CH_3CH_2CH_2CO$
IIa-6-12	CH_3	CH_3CH_2CO	CH_3CO
IIa-6-13	CH_3CH_2	〃	CCl_3CO

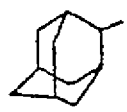
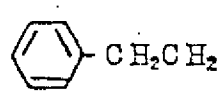
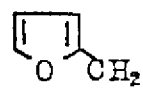
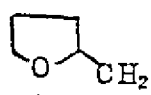
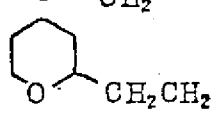
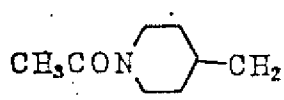
IIa-7-1	CH_3CH_2	CH_3	CH_3CO
IIa-7-2	〃	CH_3CH_2	〃
IIa-7-3	〃	〃	$(CH_3)_2CHCH_2CO$
IIa-7-4	$CH_3(CH_2)_5CH_2$	〃	$CH_3(CH_2)_{16}CO$
IIa-7-5	CH_3CH_2	〃	$HC(CH_2)_7CH_3$ $\|\|$ $HC(CH_2)_7CH_2$
IIa-7-6	〃	CH_3	
IIa-7-7	〃	CH_3	$(CH_3O)(CH_3)CHCH_2CO$
IIa-7-8	〃	$CH_3CH_2CH_2CH_2$	
IIa-7-9	〃	CH_3	$(CH_3)_2CHCH_2CH_2O$ 
IIa-7-10	CH_3	$CH_3CH_2CH_2CH_2$	$CH_3CH_2CH_2CO$
IIa-7-11		$(CH_3)_2CH$	$CH_3CH_2CH_2CO$
IIa-7-12		$(CH_3)_2CH$	$CH_3CH_2CH_2CO$
IIa-7-13		CH_3	〃
IIa-7-14		CH_3	〃
IIa-7-15	$CH_3(CH_2)_5CH_2COO$ CH_3	$CHCH_2CH_2CH_3$	〃
IIa-7-16	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	CH_3	CH_3CO
IIa-7-17	CH_3CH_2	$CH_3CH_2CH_2$	CCl_3CO

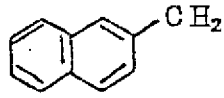
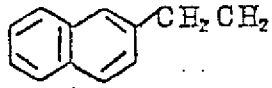
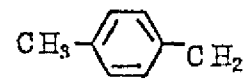
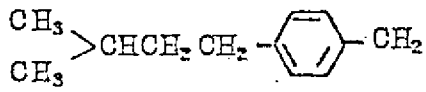
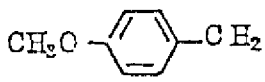
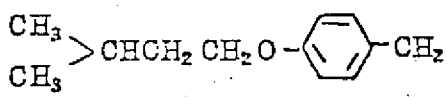
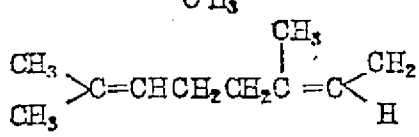
IIa-8-1	H	$CH_3CH_2CH_2CH_2$	CH_3CO
IIa-8-2	H	〃	$(CH_3)_2CHCO$
IIa-8-3	H	〃	$CH_3(CH_2)_{16}CO$
IIa-8-4	H	〃	$HC(CH_2)_7CH_3$ $\|\|$ $HC(CH_2)_7CO$
IIa-8-5	H	〃	
IIa-8-6	H	〃	CH_3O CH_3
IIa-8-7	H	〃	CH_3 CO
IIa-8-8	H	〃	CH_3 CH_3 
IIa-8-9	H	CH_3	CH_3CO
IIa-8-10	H	〃	CCl_3CO
IIa-9-1	CH_3CO	$CH_3CH_2CH_2CH_2$	CH_3CO
IIa-9-2	〃	〃	$(CH_3)_2CHCO$
IIa-9-3	〃	〃	$CH_3(CH_2)_{16}CO$
IIa-9-4	〃	〃	
IIa-9-5	$CH_3(CH_2)_{16}CO$	〃	CH_3CO
IIa-9-6	〃	〃	$HC(CH_2)_7CH_3$ $\|\|$ $HC(CH_2)_7CO$
IIa-9-7	〃	〃	CH_3O CH_3 
IIa-9-8	〃	〃	CH_3 CO
IIa-9-9	$(CH_3)_2CHCO$	CH_3	CH_3CO

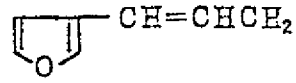
IIa-10- 1	H	CH_3CO	H
IIa-10- 2	H	CH_3CH_2CO	H
IIa-10- 3	H	$CH_3(CH_2)_2CO$	H
IIa-10- 4	H	$CH_3(CH_2)_3CO$	H
IIa-10- 5	H	$CH_3(CH_2)_4CO$	H
IIa-10- 6	H	$CH_3(CH_2)_5CO$	H
IIa-10- 7	H	$CH_3(CH_2)_6CO$	H
IIa-10- 8	H	$CH_3(CH_2)_{10}CO$	H
IIa-10- 9	H	$CH_3(CH_2)_{16}CO$	H
IIa-10-10	H	$(CH_3)_2CHCO$	H
IIa-10-11	H	$(CH_3)_2CHCH_2CO$	H
IIa-10-12	H	$HC(CH_2)_7CH_3$ $\|\|$ $HC(CH_2)_7CO$	H
IIa-10-13	H	CCl_3CO	H
IIa-10-14	H	$(CH_3)_2C{=}CHCH_2CH_2C(CH_3){=}C(H)CO$	H
IIa-10-15	H		H
IIa-10-16	H	CH_3O-  -CO	H
IIa-10-17	H	$(CH_3O)(CH_3)CHCH_2CO$	H
IIa-10-18	H	$(CH_3)(H)C{=}C(H)CO$	H

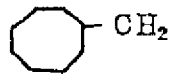
IIa-11-1	CH_3CO	CH_3CO	H
IIa-11-2	〃	$(CH_3)_2CHCO$	H
IIa-11-3	$(CH_3)_2CHCO$	〃	H
IIa-11-4	CCl_3CO	CCl_3CO	H
IIa-11-5	CH_3CH_2CO	$HC(CH_2)_7CH_3$ ‖ $HC(CH_2)_7CO$	H
IIa-11-6	$CH_3(CH_2)_2CO$	CH_3CO	H

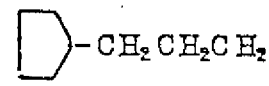
IIa-12-1	CH_3CO	H	H
IIa-12-2	$(CH_3)_2CHCO$	H	H
IIa-12-3	$CH_3(CH_2)_{16}CO$	H	H
IIa-12-4	$HC(CH_2)_7CH_2$ ‖ $HC(CH_2)_7CO$	H	H
IIa-12-5		H	H
IIa-12-6	CH_3O CH_3 $>CHCH_2CO$	H	H
IIa-12-7	CH_3 CO	H	H
IIa-12-8	CH_3 CH_3 $>CHCH_2CH_2O$ COH		H
IIa-12-9	CCl_3CO	H	H

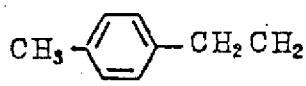
IIa-13- 1	CH_3	H	H
IIa-13- 2	CH_3CH_2	H	H
IIa-13- 3	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H
IIa-13- 4	$(CH_3)_2CHCH_2CH_2$	H	H
IIa-13- 5	$CH_3(CH_2)_{16}CH_2$	H	H
IIa-13- 6	$C\ell CH_2CH_2$	H	H
IIa-13- 7	$HC(CH_2)_7CH_3$ $\|\|$ $HC(CH_2)_7CH_2$	H	H
IIa-13- 8		H	H
IIa-13- 9		H	H
IIa-13-10		H	H
IIa-13-11		H	H
IIa-13-12		H	H
IIa-13-13		H	H
IIa-13-14		H	H
IIa-13-15		H	H
IIa-13-16		H	H

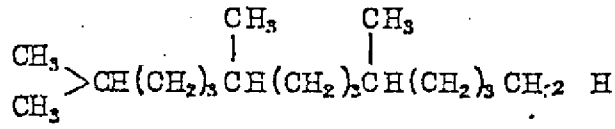
IIa-13-17		H	H
IIa-13-18		H	H
IIa-13-19	$BrCH_2CH_2CH_2$	H	H
II_a-13-20	$CH_3CH_2\overset{O}{\overset{\|\|}{C}}CH_2$	H	H
II_a-13-21		H	H
IIa-13-22		H	H
IIa-13-23		H	H
IIa-13-24		H	H
IIa-13-25	$\begin{matrix}CH_3O\\CH_3\end{matrix}\!>\!CHCH_2CH_2$	H	H
IIa-13-26	$\begin{matrix}CH_3\ (CH_2)_4O\\CH_3\end{matrix}\!>\!CHCH_2CH_2$	H	H
IIa-13-27	$\begin{matrix}CH_3COO\\CH_3\end{matrix}\!>\!CHCH_2CH_2$	H	H
IIa-13-28	$\begin{matrix}CH_3(CH_2)_3CH_2COO\\CH_3\end{matrix}\!>\!CHCH_2CH_2$	H	H
IIa-13-29		H	H
IIa-13-30	$CH_3CH_2\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{\|}{C}}H(CH_2)_4CH_2$	H	H

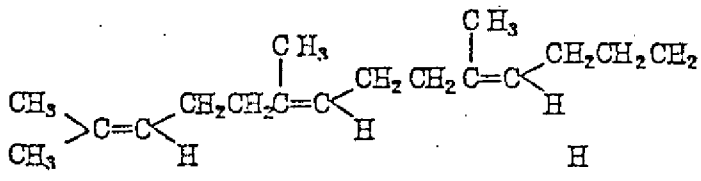
IIa-13-31  H H

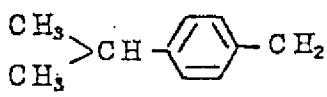
IIa-13-32  H H

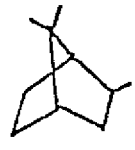
IIa-13-33  H H

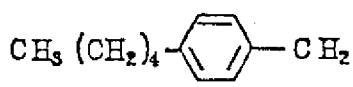
IIa-13-34  H H

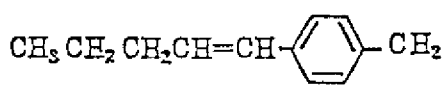
IIa-13-35  H H

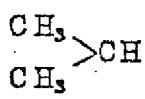
IIa-13-36  H H

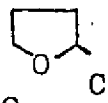
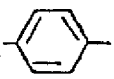
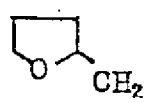
IIa-13-37  H H

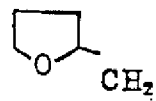
IIa-13-38  H H

IIa-13-39  H H

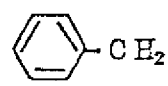
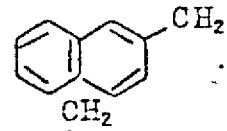
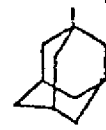
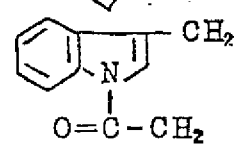
IIa-13-40  H H

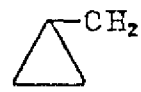
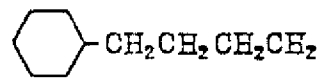
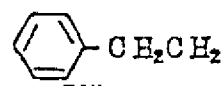
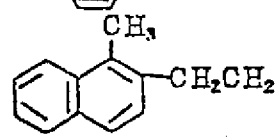
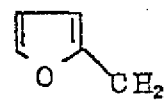
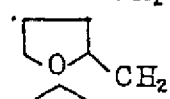
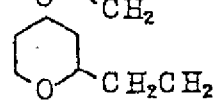
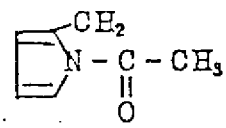
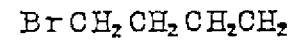
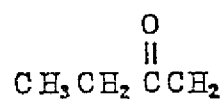
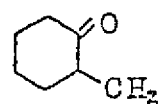
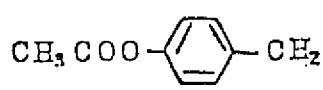
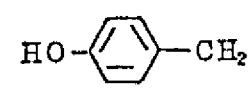
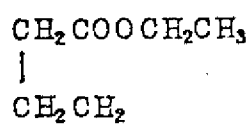
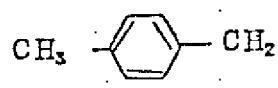
IIa-13-41  H H

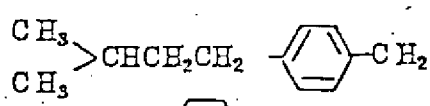
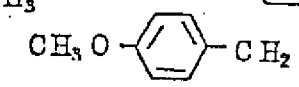
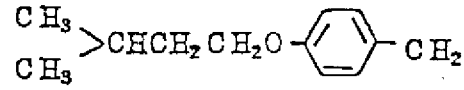
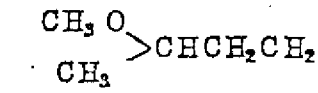
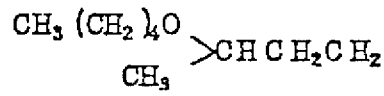
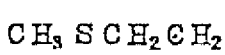
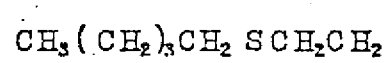
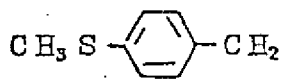
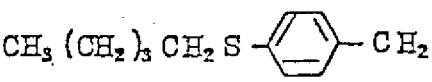
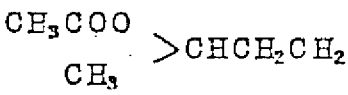
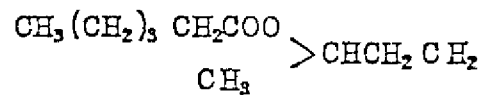
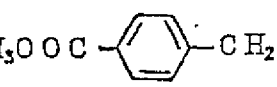
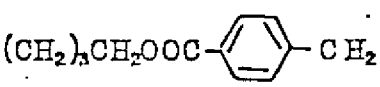
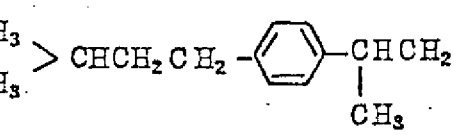
IIa-14-1	CH_3CH_2	CH_3CO	H
IIa-14-2	〃	$(CH_3)_2CHCO$	H
IIa-14-3	〃	$CH_3(CH_2)_{16}CO$	H
IIa-14-4	〃	$HC(CH_2)_7CH_3$ ‖ $HC(CH_2)_7CO$	H
IIa-14-5	〃		H
IIa-14-6	〃	CH_3O CH_3 > $CHCH_2CO$	H
IIa-14-7	〃	CH_3-  -CO	H
IIa-14-8	〃	CH_3 CH_3 > $CHCH_2CH_2O$- -CO	H
IIa-14-9	〃	CH_3CH_2CO	H
IIa-15-1	CH_3	$CH_3CH_2CH_2CH_2$	H
IIa-15-2	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	〃	H
IIa-15-3	$CH_3(CH_2)_{17}$	〃	H
IIa-15-4	$HC(CH_2)_7CH_3$ ‖ $HC(CH_2)_7CH_2$	〃	H
IIa-15-5		〃	H
IIa-15-6	CH_3O CH_3 > $CHCH_2CH_2$	〃	H
IIa-15-7	-CH_2	〃	H
IIa-15-8	CH_3CH_2	$CH_3CH_2CH_2$	H

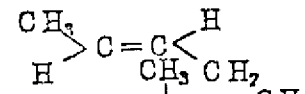
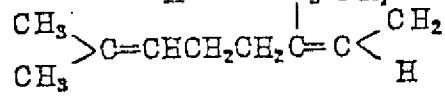
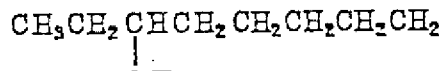
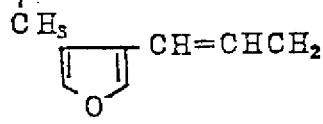
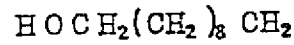
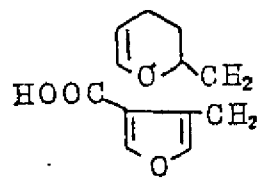
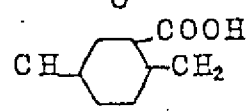
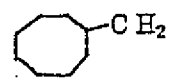
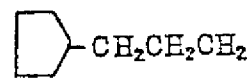
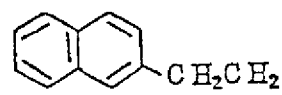
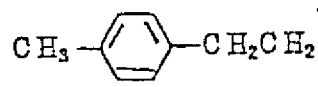
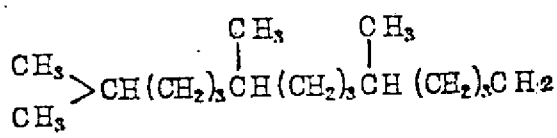
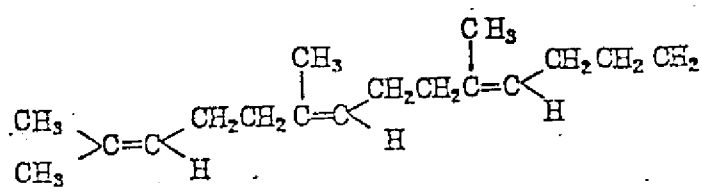
II_a-16-1	H	CH_3	H
II_a-16-2	H	$(CH_3)_2CHCH_2$	H
II_a-16-3	H	$CH_3(CH_2)_{17}$	H
II_a-16-4	H	$HC(CH_2)_7CH_3$ $\|\|$ $HC(CH_2)_7CH_2$	H
II_a-16-5	H		H
II_a-16-6	H	$(CH_3O)(CH_3)CHCH_2CH_2$	H
II_a-16-7	H	CH_3CH_2	H

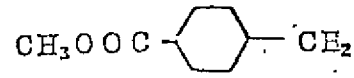
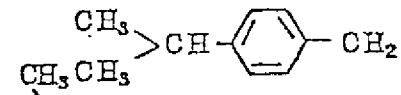
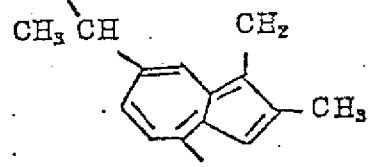
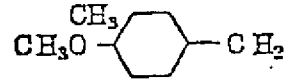
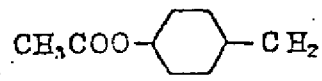
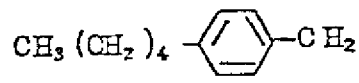
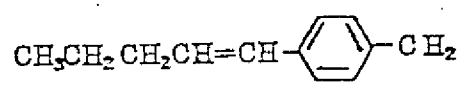
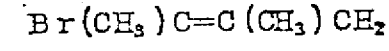
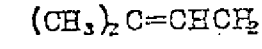
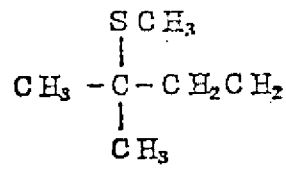
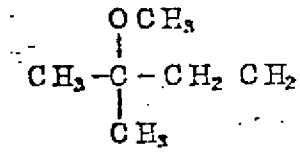
II_a-17-1	CH_3CO	CH_3	H
II_a-17-2	$CH_3(CH_2)_{16}CO$	〃	H
II_a-17-3	$CH_3CH_2CH_2CO$	CH_3CH_2	H
II_a-17-4	$(CH_3O)(CH_3)CHCH_2CH_2$	〃	H
II_a-17-5	CH_3CH_2CO	CH_3	H
II_a-17-6	CCl_3CO	CH_3CH_2	H

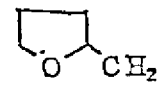
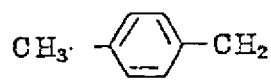
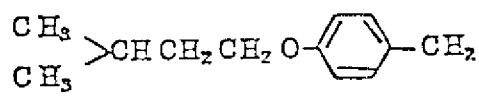
IIa-18- 1	H	H	CH_3CH_2
IIa-18- 2	H	H	$CH_3CH_2\ CH_2$
IIa-18- 3	H	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$
IIa-18- 4	H	H	$(CH_3)_2CHCH_2$
IIa-18- 5	H	H	$(CH_3)_2\ CHCH_2CH_2$
IIa-18- 6	H	H	$CH_3(CH_2)_3CH_2$
IIa-18- 7	H	H	$CH_3(CH_2)_4\ CH_2$
IIa-18- 8	H	H	$CH_3(CH_2)_5\ CH_2$
IIa-18- 9	H	H	$CH_3(CH_2)_6\ CH_2$
IIa-18-10	H	H	$CH_3(CH_2)_{10}CH_2$
IIa-18-11	H	H	$CH_3(CH_2)_{16}CH_2$
IIa-18-12	H	H	CCl_3CH_2
IIa-18-13	H	H	$HC(CH_2)_7CH_3$ $\|\|$ $HC(CH_2)_7CH_2$
IIa-18-14	H	H	
IIa-18-15	H	H	
IIa-18-16	H	H	
IIa-18-17	H	H	

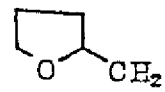
IIa-18-18	H	H	
IIa-18-19	H	H	
IIa-18-20	H	H	
IIa-18-21	H	H	
IIa-18-22	H	H	
IIa-18-23	H	H	
IIa-18-24	H	H	
IIa-18-25	H	H	
IIa-18-26	H	H	
IIa-18-27	H	H	
IIa-18-28	H	H	
IIa-18-29	H	H	
IIa-18-30	H	H	
IIa-18-31	H	H	
IIa-18-32	H	H	

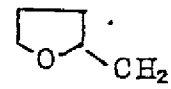
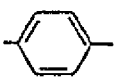
IIa-18-33	H	H	
IIa-18-34	H	H	
IIa-18-35	H	H	
IIa-18-36	H	H	
IIa-18-37	H	H	
IIa-18-38	H	H	
IIa-18-39	H	H	
IIa-18-40	H	H	
IIa-18-41	H	H	
IIa-18-42	H	H	
IIa-18-43	H	H	
IIa-18-44	H	H	
IIa-18-45	H	H	
IIa-18-46	H	H	
IIa-18-47	H	H	

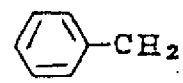
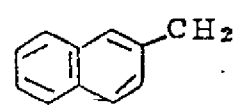
IIa-18-48	H	H	
IIa-18-49	H	H	
IIa-18-50	H	H	
IIa-18-51	H	H	
IIa-18-52	H	H	
IIa-18-53	H	H	
IIa-18-54	H	H	
IIa-18-55	H	H	
IIa-18-56	H	H	
IIa-18-57	H	H	
IIa-18-58	H	H	
IIa-18-59	H	H	
IIa-18-60	H	H	
IIa-18-61	H	H	

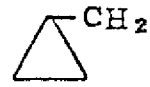
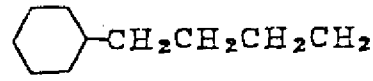
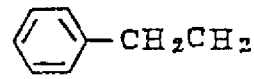
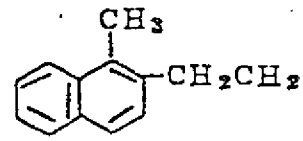
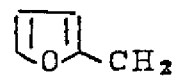
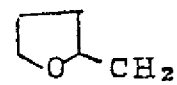
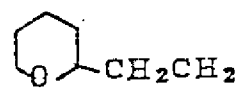
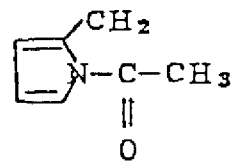
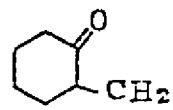
IIa-18-62	H	H	
IIa-18-63	H	H	
IIa-18-64	H	H	
IIa-18-65	H	H	
IIa-18-66	H	H	
IIa-18-67	H	H	
IIa-18-68	H	H	
IIa-18-69	H	H	
IIa-18-70	H	H	
IIa-18-71	H	H	
IIa-18-72	H	H	

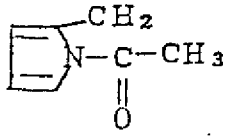
IIa-19- 1	H	CH_3CO	CH_3CH_2
IIa-19- 2	H	〃	$\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}\!>\!CHCH_2CH_2$
IIa-19- 3	H	〃	$CH_3(CH_2)_{16}CH_2$
IIa-19- 4	H	〃	$HC(CH_2)_7CH_3$ $\|\|$ $HC(CH_2)_7CH_2$
IIa-19- 5	H	〃	
IIa-19- 6	H	〃	$\begin{matrix}CH_3O\\CH_3\end{matrix}\!>\!CHCH_2CH_2$
IIa-19- 7	H	〃	
IIa-19- 8	H	〃	
IIa-19- 9	H	CH_3CH_2CO	CH_3CH_2
IIa-19-10	H	$CH_3CH_2CH_2CO$	$CH_3CH_2CH_2CH_2$

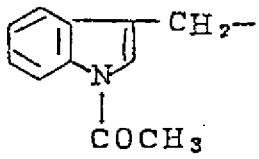
IIa-20- 1	CH_3CO	CH_3CO	CH_3CH_2
IIa-20- 2	$(CH_3)_2CHCO$	CH_3CH_2CO	〃
IIa-20- 3	CH_3CO	CH_3CO	$(CH_3)_2CHCH_2CH_2$
IIa-20- 4	〃	〃	$CH_3(CH_2)_{16}CH_2$
IIa-20- 5	〃	〃	$HC(CH_2)_7CH_3$ ‖ $HC(CH_2)_7CH_2$
IIa-20- 6	〃	〃	
IIa-20- 7	〃	〃	CH_3O CH_3 $>CHCH_2CH_2$
IIa-20- 8	〃	〃	CH_3- -CH_2
IIa-20- 9	〃	〃	CH_3 CH_3 $>CHCH_2CH_2O$- -CH_2
IIa-20-10	〃	〃	CCl_3CH_2

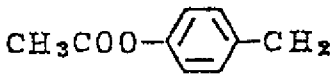
IIa-21-1	CH_3CO	H	CH_3CH_2
IIa-21-2	〃	H	$(CH_3)_2CHCH_2$
IIa-21-3	〃	H	$CH_3(CH_2)_{16}CH_2$
IIa-21-4	〃	H	$HC(CH_2)_7CH_3$ ‖ $HC(CH_2)_7CH_2$
IIa-21-5	〃	H	
IIa-21-6	〃	H	CH_3O CH_2 $>CHCH_2CH_2$
IIa-21-7	〃	H	CH_3-  -CH_2
IIa-21-8	〃	H	CH_3 CH_3 $>CHCH_2CH_2O$- -CH_2
IIa-21-9	CH_3CH_2CO	H	CH_3CH_2

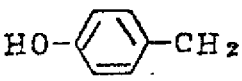
Ⅱa-22-1	CH_3CH_2	H	CH_3CH_2
Ⅱa-22-2	〃	H	$(CH_3)_2CHCH_2CH_2$
Ⅱa-22-3	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	CH_3CH_2
Ⅱa-22-4	$(CH_3)_2CHCH_2$	H	$(CH_3)_2CHCH_2$
Ⅱa-22-5	CH_3	H	CH_3CH_2
Ⅱa-22-6	$CH_3(CH_2)_5CH_2$	H	$CH_2(CH_2)_{16}CH_2$
Ⅱa-22-7	CH_3	H	CCl_3CH_2
Ⅱa-22-8	$HC(CH_2)_7CH_3$ ‖ $HC(CH_2)_7CH_2$	H H	CH_3CH_2
Ⅱa-22-9	$CH_3(CH_2)_{10}CH_2$	H	〃
Ⅱa-22-10	$(CH_3)_2CHCH_2$	H	〃
Ⅱa-22-11	$CH_3(CH_2)_6CH_2$	H	〃
Ⅱa-22-12	$CH_3(CH_2)_{16}CH_2$	H	$CH_3(CH_2)_5CH_2$
Ⅱa-22-13	CH_3CH_2	H	CCl_3CH_2
Ⅱa-22-14	〃	H	$HC(CH_2)_7CH_3$ ‖ $HC(CH_2)_7CH_2$
Ⅱa-22-15	〃	H	
Ⅱa-22-16	〃	H	

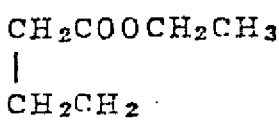
IIa-22-17	CH_3CH_2	H	
IIa-22-18	〃	H	
IIa-22-19	〃	H	
IIa-22-20	〃	H	
IIa-22-21	〃	H	
IIa-22-22	〃	H	
IIa-22-23	〃	H	
IIa-22-24	〃	H	
IIa-22-25	〃	H	$BrCH_2CH_2CH_2CH_2$
IIa-22-26	〃	H	$CH_3CH_2C(=O)CH_2$
IIa-22-27	〃	H	

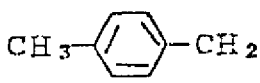
IIa-22-28 CH_3CH_2 H 

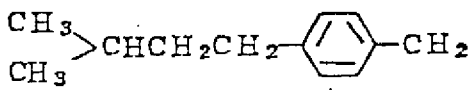
IIa-22-29 〃 H 

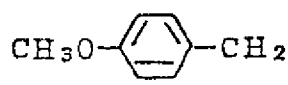
IIa-22-30 〃 H 

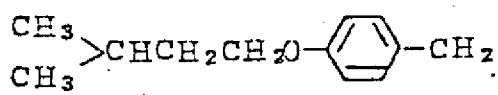
IIa-22-31 〃 H 

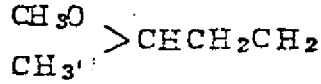
IIa-22-32 〃 H 

IIa-22-33 〃 H 

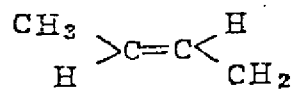
IIa-22-34 〃 H 

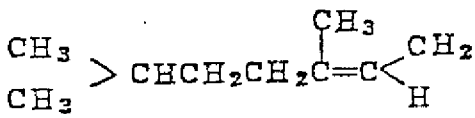
IIa-22-35 〃 H 

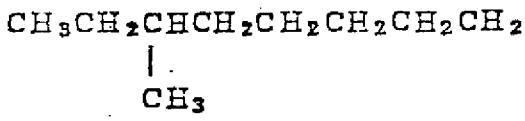
IIa-22-36 〃 H 

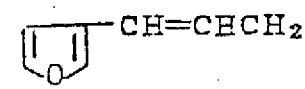
IIa-22-37 〃 H 

IIa-22-38	CH_3CH_2	H	$CH_3(CH_2)_4O\underset{CH_3}{>}CHCH_2CH_2$
IIa-22-39	〃	H	$CH_3SCH_2CH_2$
IIa-22-40	〃	H	$CH_3(CH_2)_5CH_2SCH_2CH_2$
IIa-22-41	〃	H	CH_3S-C$_6$H$_4$-CH_2
IIa-22-42	〃	H	$CH_3(CH_2)_3CH_2S$-C$_6$H$_4$-CH_2
IIa-22-43	〃	H	$CH_3COO\underset{CH_3}{>}CHCH_2CH_2$
IIa-22-44	〃	H	$CH_3(CH_2)_3CH_2COO\underset{CH_3}{>}CHCH_2CH_2$
IIa-22-45	〃	H	CH_3OOC-C$_6$H$_4$-CH_2
IIa-22-46	〃	H	$CH_3(CH_2)_3CH_2OOC$-C$_6$H$_4$-CH_2
IIa-22-47	〃	H	$CH\equiv C-CH_2$
IIa-22-48	〃	H	$\overset{CH_3}{\underset{CH_3}{>}}CHCH_2CH_2$-C$_6H_4$-C($CH_3$)$HCH_2$

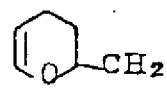
IIa-22-49 CH_3CH_2 H 

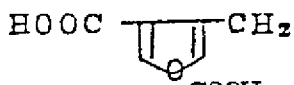
IIa-22-50 - 〃 H 

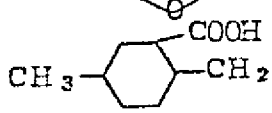
IIa-22-51 〃 H 

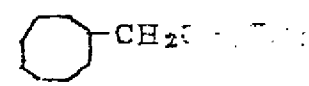
IIa-22-52 〃 H 

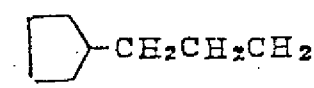
IIa-22-53 〃 H $HOCH_2(CH_2)_8CH_2$

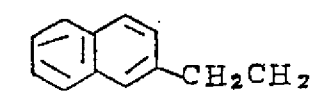
IIa-22-54 〃 H 

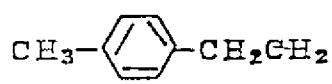
IIa-22-55 〃 H 

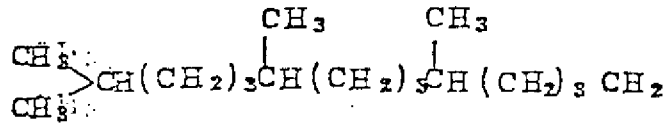
IIa-22-56 〃 H 

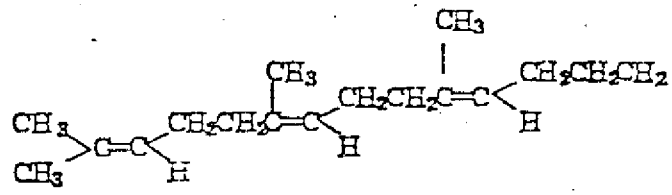
IIa-22-57 〃 H 

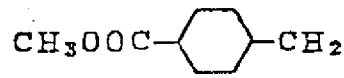
IIa-22-58 〃 H 

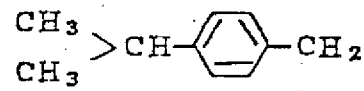
IIa-22-59 〃 H 

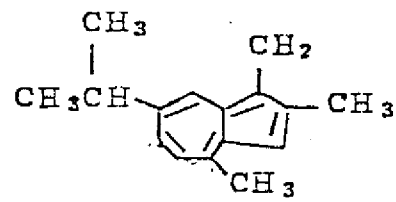
IIa-22-60 〃 H 

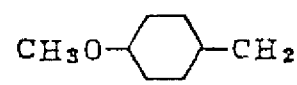
IIa-22-61 CH_3CH_2 H 

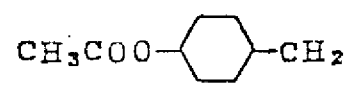
IIa-22-62 〃 H 

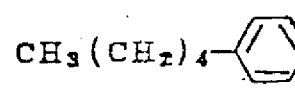
IIa-22-63 〃 H 

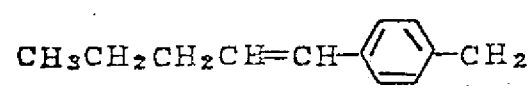
IIa-22-64 〃 H 

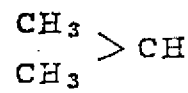
IIa-22-65 〃 H 

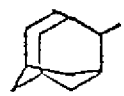
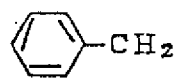
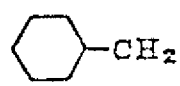
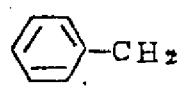
IIa-22-66 〃 H 

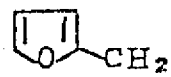
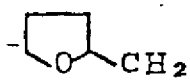
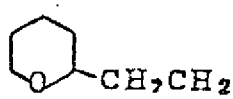
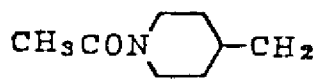
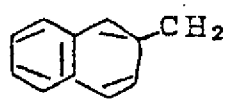
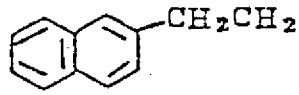
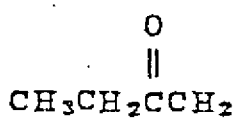
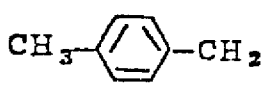
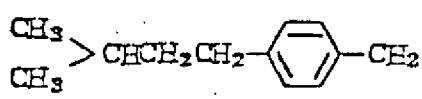
IIa-22-67 〃 H 

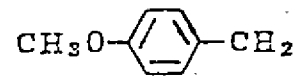
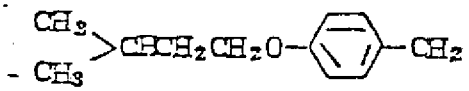
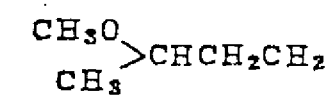
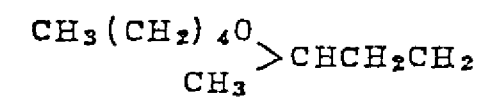
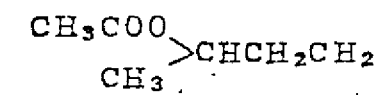
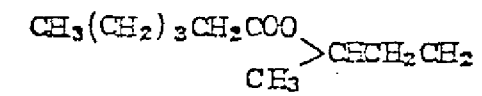
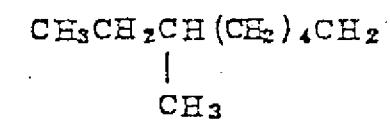
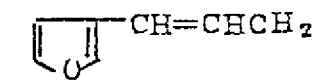
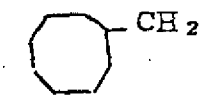
IIa-22-68 〃 H 

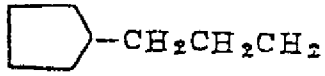
IIa-22-69 〃 H 

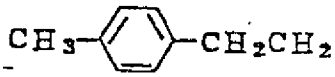
IIa-22-70 〃 H 

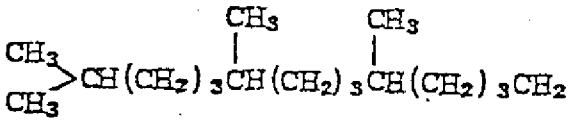
IIa-22-71	CH_3CH_2	H	$Br(CH_3)CHC(CH_3)CH_2$
IIa-22-72	〃	H	$(CH_3)_2C\,CHCH_2$
IIa-22-73	〃	H	$CH_3-\overset{\overset{OCH_3}{\vert}}{\underset{\underset{CH_3}{\vert}}{C}}-CH_2CH_2$
IIa-22-74	CH_3	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$
IIa-22-75	CH_3CH_2	H	〃
IIa-22-76	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	〃
IIa-22-77	$(CH_3)_2CHCH_2CH_2$	H	〃
IIa-22-78	$CH_3(CH_2)_{16}CH_2$	H	〃
IIa-22-79	$C\ell CH_2CH_2$	H	〃
IIa-22-80	$HC(CH_2)_7CH_3$ ‖ $HC(CH_2)_7CH_2$	H	〃
IIa-22-81		H	〃
IIa-22-82		H	〃
IIa-22-83		H	〃
IIa-22-84		H	〃
IIa-22-85		H	〃

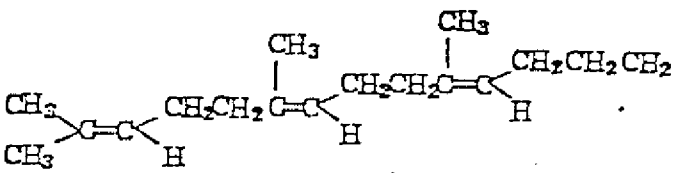
IIa-22-86		H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$
IIa-22-87		H	〃
IIa-22-88		H	〃
IIa-22-89		H	〃
IIa-22-90		H	〃
IIa-22-91		H	〃
IIa-22-92	$BrCH_2CH_2CH_2$	H	〃
IIa-22-93		H	〃
IIa-22-94		H	〃
IIa-22-95		H	〃

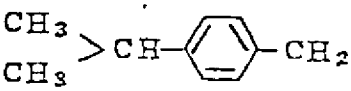
Ⅱa-22-96		H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$
Ⅱa-22-97		H	〃
Ⅱa-22-98		H	〃
Ⅱa-22-99		H	〃
Ⅱa-22-100		H	〃
Ⅱa-22-101		H	〃
Ⅱa-22-102		H	〃
Ⅱa-22-103		H	〃
Ⅱa-22-104		H	〃
Ⅱa-22-105		H	〃

IIa-22-106  H $CH_3(CH_2)_2CH$

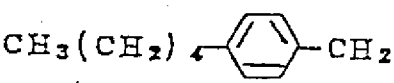
IIa-22-107  H 〃

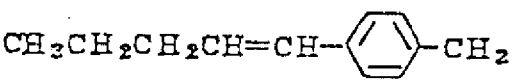
IIa-22-108  H 〃

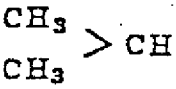
IIa-22-109  H 〃

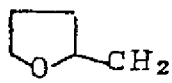
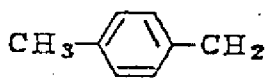
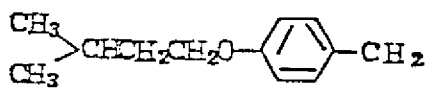
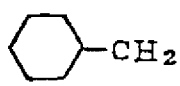
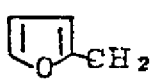
IIa-22-110  H 〃

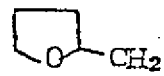
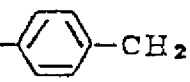
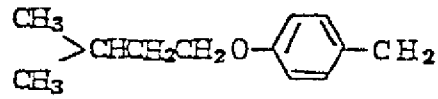
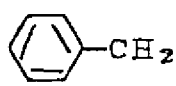
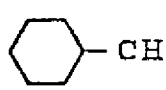
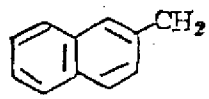
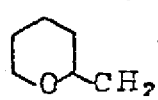
IIa-22-111 H 〃

IIa-22-112  H 〃

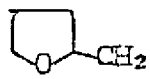
IIa-22-113  H 〃

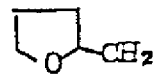
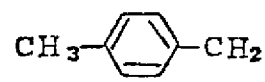
IIa-22-114  H 〃

IIa-23-1	$(CH_3)_2CHCH_2$	CH_2CO	CH_3CH_2
IIa-23-2	CH_3CH_2	〃	$(CH_3)_2CHCH_2CH_2$
IIa-23-3	〃	〃	$CH_3(CH_2)_{16}CH_2$
IIa-23-4	〃	〃	$HC(CH_2)_7CH_3$ $\|\|$ $HC(CH_2)_7CH_2$
IIa-23-5	$CH_3(CH_2)_{16}CH_2$	〃	
IIa-23-6	CH_3CH_2	〃	$(CH_3O)(CH_3)CHCH_2CH_2$
IIa-23-7	〃	〃	
IIa-23-8	〃	〃	
IIa-23-9		CH_3CH_2CO	CH_3CH_2
IIa-23-10		$CH_3CH_2CH_2CO$	$CH_3CH_2CH_2CH_2$
IIa-23-11	CH_3	CH_3CH_2CO	CH_3CH_2

IIa-24-1	CH_3CH_2	CH_3	CH_3CH_2
IIa-24-2	〃	CH_3CH_2	〃
IIa-24-3	〃	〃	$(CH_3)_2CHCH_2CH_2$
IIa-24-4	$CH_3(CH_2)_5CH_2$	〃	$CH_3(CH_2)_{16}CH_2$
IIa-24-5	CH_3CH_2	〃	$HC(CH_2)_7CH_3$ ‖ $HC(CH_2)_7CH_2$
IIa-24-6	〃	CH_3	
IIa-24-7	〃	〃	$(CH_3O)(CH_3)CHCH_2CH_2$
IIa-24-8	〃	$CH_3CH_2CH_2CH_2$	
IIa-24-9	〃	CH_3	
IIa-24-10	CH_3	$CH_3CH_2CH_2CH_2$	$CH_3CH_2CH_2CH_2$
IIa-24-11		$(CH_3)_2CH$	〃
IIa-24-12		$(CH_3)_2CH$	〃
IIa-24-13		CH_3	〃
IIa-24-14		〃	〃

IIa-24-15	$CH_3(CH_2)_2CH_2COO$ CH_3 >$CHCH_2CH_2$	CH_3	$CH_3CH_2CH_2CH_2$
IIa-24-16	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	CH_3	CH_3CH_2

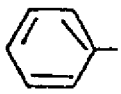
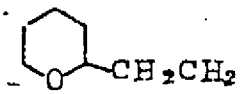
IIa-25-1	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	CH_3CH_2
IIa-25-2	H	〃	$(CH_3)_2CHCH_2$
IIa-25-3	H	〃	$CH_3(CH_2)_{16}CH_2$
IIa-25-4	H	〃	$HC(CH_2)_7CH_3$ ‖ $HC(CH_2)_7CH_2$
IIa-25-5	H	〃	
IIa-25-6	H	〃	CH_3O CH_3 >$CHCH_2CH_2$
IIa-25-7	H	〃	
IIa-25-8	H	〃	CH_3 CH_3 >$CHCH_2CH_2O$–
IIa-25-9	H	CH_3	CH_3CH_2
IIa-25-10	H	CH_3	CCl_3CH_2

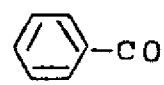
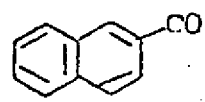
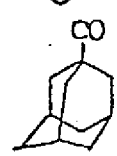
IIa-26-1	CH_3CO	$CH_3CH_2CH_2CH_2$	CH_3CH_2
IIa-26-2	〃	〃	$(CH_3)_2CHCH_2$
IIa-26-3	〃	〃	$CH_3(CH_2)_{16}CH_2$
IIa-26-4	〃	〃	
IIa-26-5	$CH_3(CH_2)_{16}CO$	〃	CH_3CH_2
IIa-26-6	〃	〃	$HC(CH_2)_7CH_3$ ‖ $HC(CH_2)_7CH_2$
IIa-26-7	〃	〃	$\begin{matrix}CH_3O\\CH_3\end{matrix}>CHCH_2CH_2$
IIa-26-8	$CH_3(CH_2)_{16}CO$	〃	
IIa-26-9	$(CH_3)_2CHCO$	CH_3	CH_3CH_2

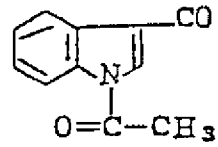
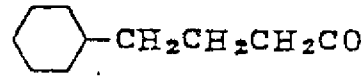
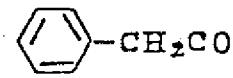
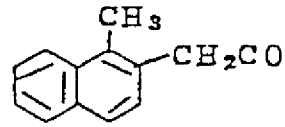
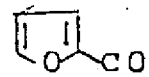
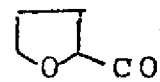
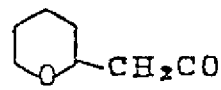
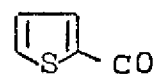
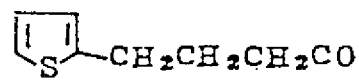
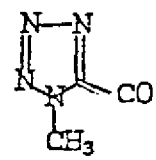
IIa-27-1	H	H	CH_3
IIa-27-2	H	H	$\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}>CH$

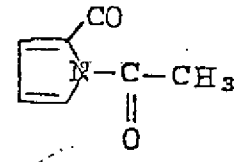
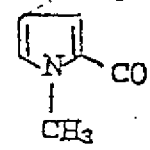
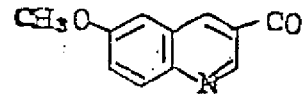
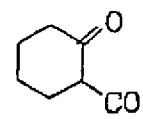
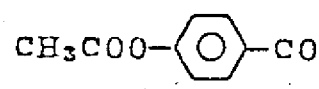
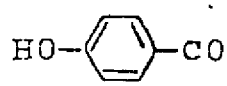
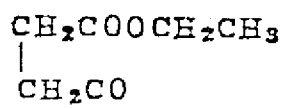
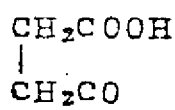
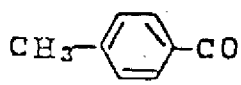
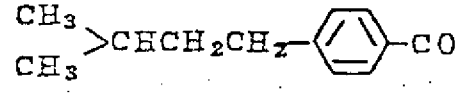
IIa-28-1	H	CH_3CO	CH_3
IIa-28-2	H	$(CH_3)_2CHCH_2CO$	〃
IIa-28-3	H	CCl_3CO	〃
IIa-28-4	H	CH_3CO	$\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}>CH$
IIa-28-5	H	$CH_3(CH_2)_{16}CO$	$\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}>CH$

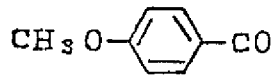
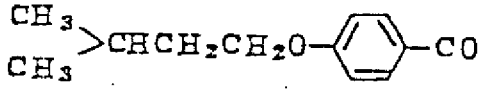
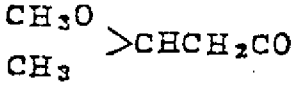
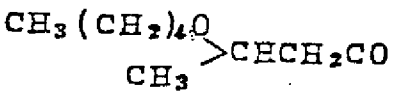
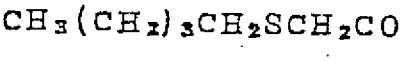
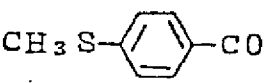
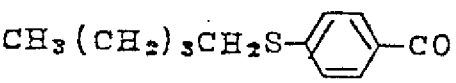
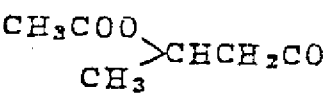
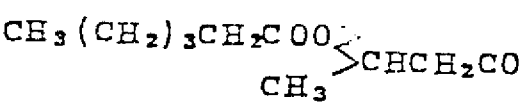
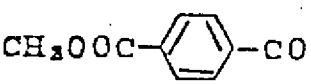
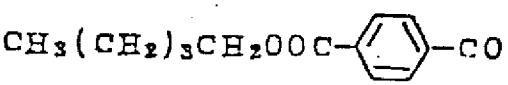
IIa-29-1	CH_3CO	CH_3CO	CH_3
IIa-29-2	CH_3CO	CH_2CO	$\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}>CH$
IIa-30-1	CH_3CO	H	CH_3
IIa-30-2	$(CH_3)_2CHCO$	H	$\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}>CH$
IIa-31-1	CH_3	H	CH_3
IIa-31-2	CH_3CH_2	H	〃
IIa-31-3	$CH_3(CH_2)_{16}CH_2$	H	〃
IIa-31-4	$(CH_3)_2CHCH_2CH_2$	H	〃
IIa-31-5	$\begin{matrix}HC(CH_2)_7CH_3\\\|\\HC(CH_2)_7CH_2\end{matrix}$	H	〃
IIa-31-6	CH_3	H	$\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}>CH$
IIa-31-7	CH_3CH_2	H	〃
IIa-31-8	$CH_3(CH_2)_{16}CH_2$	H	〃
IIa-31-9	$(CH_3)_2CHCH_2CH_2$	H	〃
IIa-31-10	$\begin{matrix}HC(CH_2)_7CH_3\\\|\\HC(CH_2)_7CH_2\end{matrix}$	H	〃

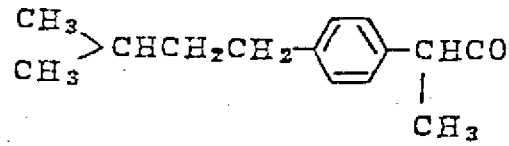
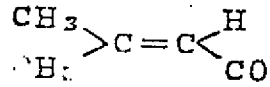
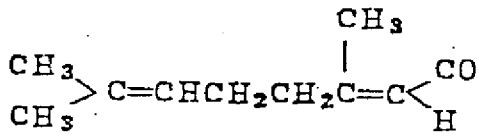
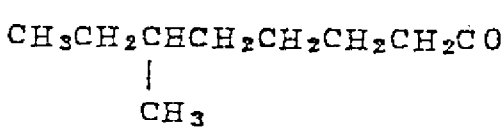
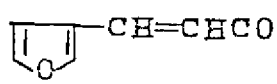
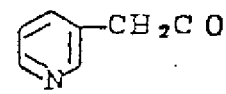
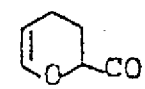
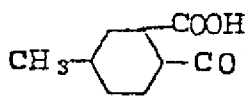
IIa-31-11		H	CH_3
IIa-31-12		H	〃
IIa-31-13		H	〃
IIa-31-14	$\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}>CH$	H	〃
IIa-32-1	CH_3CH_2	CH_3CO	〃
IIa-32-2	〃	$(CH_3)_2CHCO$	〃
IIa-32-3	〃	CH_3CO	$\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}>CH$
IIa-33-1	CH_3	$CH_3CH_2CH_2CH_2$	CH_3
IIa-33-2	CH_3	〃	$\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}>CH$
IIa-33-3	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	〃	CH_3
IIa-34-1	H	CH_3	CH_3
IIa-34-2	H	$CH_3(CH_2)_{17}$	$\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}>CH$
IIa-34-3	H	CH_3	〃
IIa-35-1	CH_3CO	CH_3	CH_3
IIa-35-2	〃	〃	$\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}>CH$

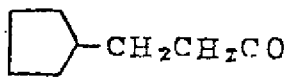
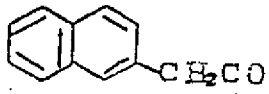
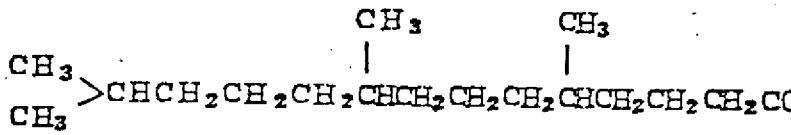
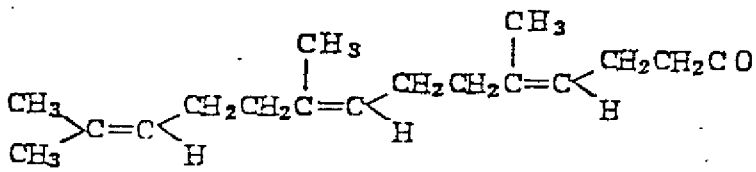
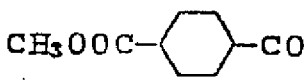
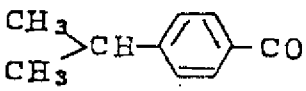
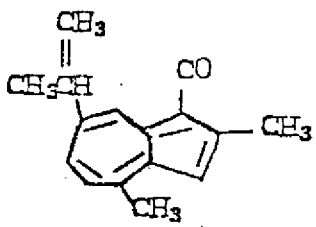
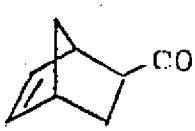
化合物	R_1	R_2
Ⅱa-1-1	H	CH_3CO
Ⅱa-1-2	H	CH_3CH_2CO
Ⅱa-1-3	H	$CH_3(CH_2)_2CO$
Ⅱa-1-4	H	$(CH_3)_2CHCO$
Ⅱa-1-5	H	$(CH_3)_2CHCH_2CO$
Ⅱa-1-6	H	$CH_3(CH_2)_3CO$
Ⅱa-1-7	H	$CH_3(CH_2)_4CO$
Ⅱa-1-8	H	$CH_3(CH_2)_5CO$
Ⅱa-1-9	H	$CH_3(CH_2)_6CO$
Ⅱa-1-10	H	$CH_3(CH_2)_{10}CO$
Ⅱa-1-11	H	$CH_3(CH_2)_{16}CO$
Ⅱa-1-12	H	CCl_3CO
Ⅱa-1-13	H	$HC(CH_2)_7CH_3$ ‖ $HC(CH_2)_7CO$
Ⅱa-1-14	H	
Ⅱa-1-15	H	
Ⅱa-1-16	H	

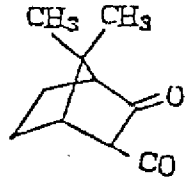
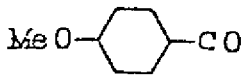
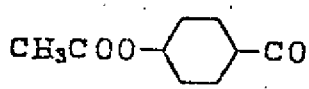
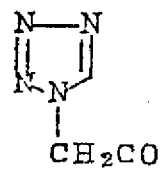
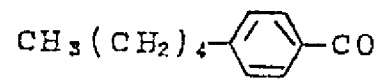
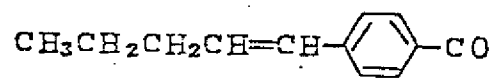
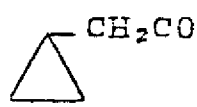
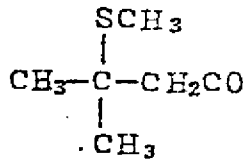
Ia-1-17	H	
Ia-1-18	H	
Ia-1-19	H	
Ia-1-20	H	
Ia-1-21	H	
Ia-1-22	H	
Ia-1-23	H	
Ia-1-24	H	
Ia-1-25	H	
Ia-1-26	H	
Ia-1-27	H	

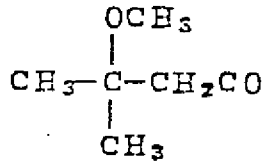
IIa-1-28	H	
IIa-1-29	H	
IIa-1-30	H	
IIa-1-31	H	$BrCH_2CH_2CH_2CO$
IIa-1-32	H	
IIa-1-33	H	
IIa-1-34	H	
IIa-1-35	H	
IIa-1-36	H	
IIa-1-37	H	
IIa-1-38	H	
IIa-1-39	H	

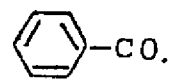
Ia-1-40	H	
Ia-1-41	H	
Ia-1-42	H	
Ia-1-43	H	
Ia-1-44	H	
Ia-1-45	H	
Ia-1-46	H	
Ia-1-47	H	
Ia-1-48	H	
Ia-1-49	H	
Ia-1-50	H	
Ia-1-51	H	
Ia-1-52	H	

Ia-1-53	H	
Ia-1-54	H	
Ia-1-55	H	
Ia-1-56	H	
Ia-1-57	H	
Ia-1-58	H	
Ia-1-59	H	
Ia-1-60	H	
Ia-1-61	H	
Ia-1-62	H	

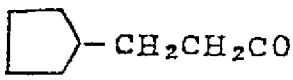
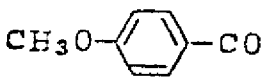
IIa-1-63	H	
IIa-1-64	H	
IIa-1-65	H	
IIa-1-66	H	
IIa-1-67	H	
IIa-1-68	H	
IIa-1-69	H	
IIa-1-70	H	
IIa-1-71	H	

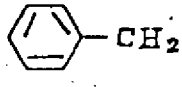
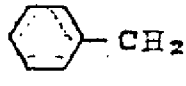
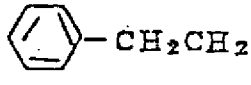
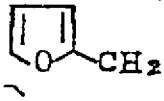
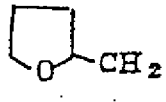
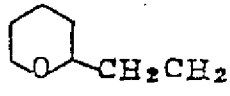
Ia-1-72	H	
Ia-1-73	H	
Ia-1-74	H	
Ia-1-75	H	
Ia-1-76	H	
Ia-1-77	H	
Ia-1-78	H	$HOCH_2(CH_2)_9CO$
Ia-1-79	H	
Ia-1-80	H	$Br(CH_3)C=C(CH_3)CO$
Ia-1-81	H	$(CH_3)_2C=CHCO$
Ia-1-82	H	

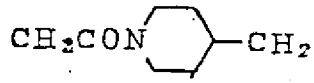
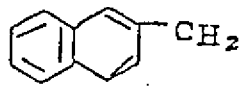
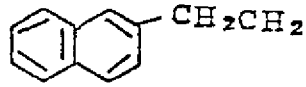
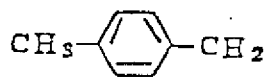
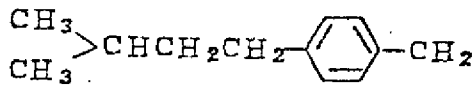
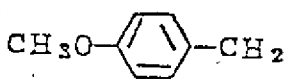
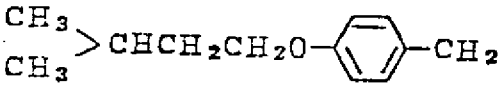
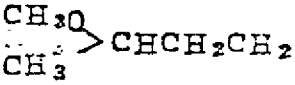
IIa-1-83	H	

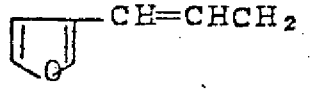
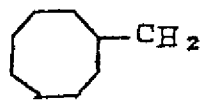
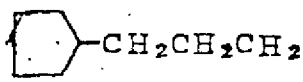
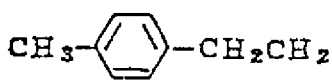
IIa-2-1	CH_3CO	CH_3CO
IIa-2-2	CH_3CH_2CO	〃
IIa-2-3	$CH_3(CH_2)_{16}CO$	
IIa-2-4	CH_3CO	$CH_3(CH_2)_{16}CO$

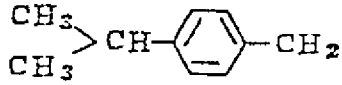
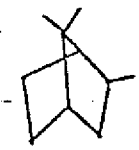
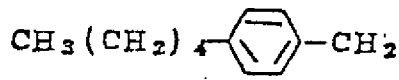
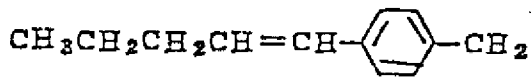
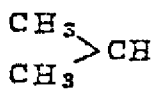
IIa-3-1	CH_3CO	H
IIa-3-2	CH_3CH_2CO	H
IIa-3-3	$CH_3(CH_2)_2CO$	H
IIa-3-4	$CH_3(CH_2)_3CO$	H
IIa-3-5	$CH_3(CH_2)_4CO$	H
IIa-3-6	$CH_3(CH_2)_5CO$	H
IIa-3-7	$CH_3(CH_2)_6CO$	H
IIa-3-8	$CH_3(CH_2)_{10}CO$	H
IIa-3-9	$CH_3(CH_2)_{15}CO$	H

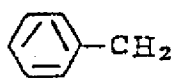
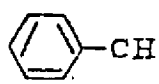
IIa-3-10	$(CH_3)_2CHCO$	H
IIa-3-11	$(CH_3)_2CHCH_2CO$	H
IIa-3-12	$HC(CH_2)_7CH_3$ ‖ $HC(CH_2)_7CO$	H
IIa-3-13	CCl_3CO	H
IIa-3-14	$(CH_3)_2C{=}CHCH_2CH_2C(CH_3){=}C(H)CO$	H
IIa-3-15		H
IIa-3-16		H
IIa-3-17	$(CH_3O)(CH_3)CHCH_2CO$	H
IIa-3-18	$(CH_3)(H)C{=}C(H)CO$	H
IIa-4-1	CH_3	H
IIa-4-2	CH_3CH_2	H
IIa-4-3	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H

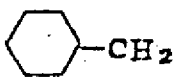
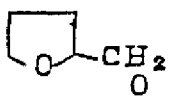
Ia-4-4	$(CH_3)_2CHCH_2CH_2$	H
Ia-4-5	$CH_3(CH_2)_{16}CH_2$	H
Ia-4-6	$C\ell CH_2CH_2$	H
Ia-4-7	$HC(CH_2)_7CH_3$ $HC(CH_2)_7CH_2$	H
Ia-4-8		H
Ia-4-9		H
Ia-4-10		H
Ia-4-11		H
Ia-4-12		H
Ia-4-13		H
Ia-4-14		H
Ia-4-15		H

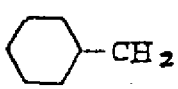
IIa-4-16		H
IIa-4-17		H
IIa-4-18		H
IIa-4-19	$BrCH_2CH_2CH_2$	H
IIa-4-20	$CH_3CH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_2$	H
IIa-4-21		H
IIa-4-22		H
IIa-4-23		H
IIa-4-24		H
IIa-4-25		H

Ia-4-26	$CH_3(CH_2)_4O$ (with CH_3) $>CHCH_2CH_2$	H
Ia-4-27	CH_3COO (with CH_3) $>CHCH_2CH_2$	H
Ia-4-28	$CH_3(CH_2)_3CH_2COO$ (with CH_3) $>CHCH_2CH_2$	H
Ia-4-29	$(CH_3)_2>C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=C<(CH_2, H)$	H
Ia-4-30	$CH_3CH_2CH(CH_3)(CH_2)_4CH_2$	H
Ia-4-31		H
Ia-4-32		H
Ia-4-33		H
Ia-4-34		H
Ia-4-35	$(CH_3)_2>CH(CH_2)_3CH(CH_3)(CH_2)_3CH(CH_3)(CH_2)_3CH_2$	H
Ia-4-36	$(CH_3)_2>C=C<(H)CH_2CH_2C(CH_3)=C<(H)CH_2CH_2C(CH_3)=C<(H)CH_2CH_2CH_2$	H

Ia-4-37		H
Ia-4-38		H
Ia-4-39		H
Ia-4-40		H
Ia-4-41		H

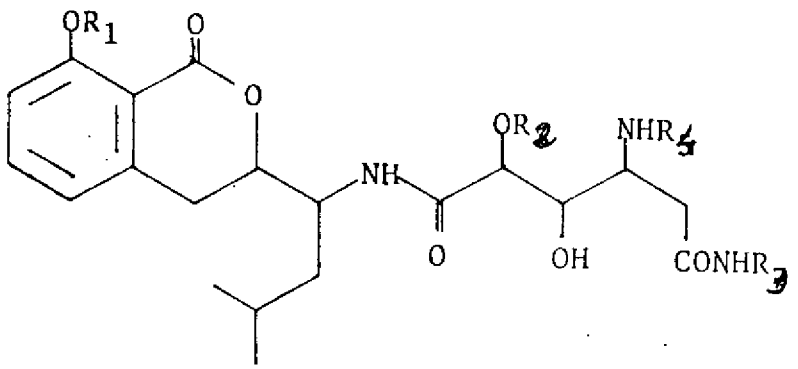
Ia-5-1	CH_3	CH_3CO
Ia-5-2	CH_3CH_2	CH_3CH_2CO
Ia-5-3		$CC\ell_3CO$
Ia-5-4	$HC(CH_2)_7CH_3$ $\|\|$ $HC(CH_2)_7CH_2$	$(CH_3)_2CHCO$
Ia-6-1	CH_3	CH_3
Ia-6-2	CH_3CH_2	CH_3CH_2
Ia-6-3	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	〃
Ia-6-4		$\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}>CHCH_2$
Ia-6-5	CH_3CH_2	$CH_3(CH_2)_2CH_2$

Ia-7-1	H	CH_3
Ia-7-2	H	CH_2CH_2
Ia-7-3	H	$(CH_3)_2CHCH_2CH_2$
Ia-7-4	H	$HC(CH_2)_7CH_3$ ‖ $HC(CH_2)_7CH_2$
Ia-7-5	H	
Ia-7-6	H	 O ‖ $CH_3CH_2CCH_2$
Ia-7-7	H	
Ia-7-8	H	$(CH_3)_2CHCH_2$

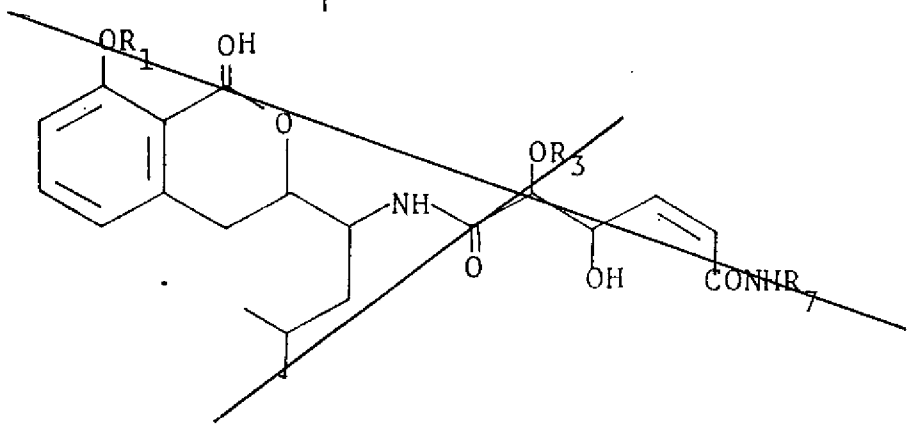
Ia-8-1	CH_3CO	CH_3
Ia-8-2	CH_3CH_2CO	CH_3
Ia-8-3	CH_3CO	CH_3CH_2
Ia-8-4	$C\ell CH_2CO$	
Ia-8-5	CH_3CO	$(CH_3)_2CHCH_2$

~~diante il metodo (24) possono venire purificati~~ dal prodotto di reazione liquido adsorbendoli su una colonna di resina macroreticolata, ad esempio XAD-2 ed effettuando la cromatografia impiegando un solvente di eluizione comprendente un alcool di C_1 fino a C_4 o tetraidrofurano od un miscuglio di tale solvente organico con acqua.

~~La sintesi dei composti della formula (II) è descritta qui appresso.~~ Il metodo di sintesi di un composto della formula (VI) appresso (in cui R_1, R_2, R_3 ed R_4 sono i medesimi come definiti sopra) è descritto ~~per primo [metodo (28)].~~ appresso usando i composti della formula (IIa) mostrato in tabella 3 come materiale di partenza. ~~Poi viene descritto il metodo di sintesi di un composto della formula (VIII) appresso (in cui R_1, R_3 ed R_7 sono i medesimi come definiti sopra) [metodo (29)].~~



[VI]



~~[VIII]~~

(26) Un composto della formula (IIIa) viene fatto reagire con ammoniaca od ammina primaria essiccata (NH_2R_3). Per far reagire 1,5 fino a 100 volte le moli di ammina libera oppure 2,5 fino a 100 volte le moli di un sale di ammina, viene usata come solvente un'ammina liquida oppure un'ammina gassosa o solida viene sciolta in un solvente non protonico (oppure un alcool se lo richiede il caso) che porta in soluzione sia il composto che l'ammina. Riscaldando il miscuglio di reazione a 0 fino a 30°C, agitando, per un periodo di 1 fino a 72 ore, viene prodotto un composto della formula (VII) in cui l'ammina ha reagito con un lattone a cinque membri.

(27) Un composto della formula (VIII) viene preparato da un composto della formula (IVa) nelle medesime condizioni di reazione che nel metodo (26) impiegando un solvente polare non protonico quale dimetilformammide o dimetilsolfossido.

Posh/la 4 a pag. 267

In altra maniera, un composto della formula (IV) e (V) possono ~~(VIII) può~~ venire sintetizzato da un composto della formula ~~(IV) oppure (V)~~ idrolizzando un lattone a sei membri in una soluzione debolmente alcalina.

I composti prodotti mediante metodi (26) e (27) nonchè i materiali dai quali vengono derivati sono riportati ~~nella tabella 12~~ appresso.

Composto	R_1	R_2	R_4	R_3	Materiale di partenza
IV-1	H	H	H	H or R'	AI-77-Ba
IV-2	H	RCO	〃	〃	IIa-10
IV-3	RCO	RCO	〃	〃	IIa-11
IV-4	RCO	H	〃	〃	IIa-12
IV-5	R' od RCH_2	H	〃	〃	IIa-13
IV-6	R' od RCH_2	RCO	〃	〃	IIa-14
IV-7	R' od RCH_2	R' od RCH_2	〃	〃	IIa-15

IV-8	H	R′ or RCH_2	H	H or R′	IIa-16
IV-9	RCO	〃	H	〃	IIa-17
IV-10	H	H	RCH_2	〃	IIa-18
IV-11	H	RCO	〃	〃	IIa-19
IV-12	RCO	RCO	〃	〃	IIa-20
IV-13	RCO	H	〃	〃	IIa-21
IV-14	R′ od RCH_2	H	〃	〃	IIa-22
IV-15	〃	RCO	〃	〃	IIa-23
IV-16	〃	R′ od RCH_2	〃	〃	IIa-24
IV-17	H	〃	〃	〃	IIa-25
IV-18	RCO	〃	〃	〃	IIa-26
IV-19	H	H	R′	〃	IIa-27
IV-20	H	RCO	〃	〃	IIa-28
IV-21	RCO	RCO	〃	〃	IIa-29
IV-22	RCO	H	〃	〃	IIa-30
IV-23	R′ od RCH_2	H	〃	〃	IIa-31
IV-24	〃	RCO	〃	〃	IIa-32
IV-25	〃	R′ od RCH_2	〃	〃	IIa-33
IV-26	H	〃	〃	〃	IIa-34
IV-27	RCO	〃	〃	〃	IIa-35

IV-28	H	H	RCO	H or R′	IIa-1
IV-29	H	RCO	〃	〃	IIa-2
IV-30	RCO	RCO	〃	〃	IIa-3
IV-31	RCO	H	〃	〃	IIa-4
IV-32	R′ oder RCH_2	H	〃	〃	IIa-5
IV-33	〃	RCO	〃	〃	IIa-6
IV-34	〃	R′ oder RCH_2	〃	〃	IIa-7
IV-35	H	〃	〃	〃	IIa-8
IV-36	RCO	〃	〃	〃	IIa-9
V-1	H	H	—	〃	AI-77-F
V-2	H	RCO	—	〃	IIIa-1
V-3	RCO	RCO	—	〃	IIIa-2
V-4	RCO	H	—	〃	IIIa-3
V-5	R′ RCH_2	H	—	〃	IIIa-4
V-6	〃	RCO	—	〃	IIIa-5
V-7	〃	R′ oder RCH_2	—	〃	IIIa-6
V-8	H	〃	—	〃	IIIa-7
V-9	RCO	〃	—	〃	IIIa-8

Esempi tipici dei composti sintetizzati mediante i metodi (26) fino a (27) sono dati nella tabella 4. ~~13~~. Come detto in precedenza, questi composti mostrano un effetto farmaceutico apprezzabile. La tabella 4 ~~13, 14 e 15~~ mostra l'effetto di questi composti nell'inibire il verificarsi di ulcera. ~~ed edema.~~ L'attività antiulcera ~~ed antiedema~~ dei composti viene valutata in prove di efficacia descritte appresso. ~~I primi due simboli che compaiono in ciascuno~~ dei nomi di composto nelle tabelle 13 e 15 rappresentano i composti sintetizzati nei metodi (1) fino a (29); per esempio IIIa-1 di un composto IIIa-1-1 ~~rappresenta il composto (IIIa-1).~~

Prova 1. Prova antiulcera

Ratti maschi Wistar del peso di circa 150 g in media non vengono alimentati per 24 ore prima della prova. Poi viene somministrata ad essi per via intraperitoneale una soluzione o sospensione di una predeterminata concentrazione del composto in prova in soluzione salina fisiologica. Un'ora dopo la somministrazione, ciascun ratto viene confinato in una gabbia a rete e sommerso in un bagno di acqua (21°C) dalla coda alle xifisterno pr 6 ore. Gli animali in prova vengono poi uccisi (mediante disarticolazione delle vertebre cervicali), lo stoma-

co viene asportato ed inciso lungo la curvatura ventricolare principale e la parete interna dello stomaco viene esaminata dal punto di vista patologico sotto osservazione al microscopio. Ratti in cui non si osserva sostanzialmente incidenza di ulcerazione vengono classificati 0 mentre altri vengono classificati 0,5, 1,2 oppure 3 a seconda della gravità dello sviluppo di ulcera. L'inibizione percentuale di ulcera viene calcolata mediante la seguente formula:

% di inibizione di ulcera =

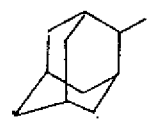
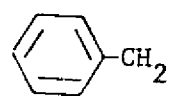
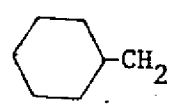
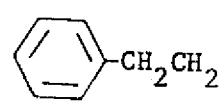
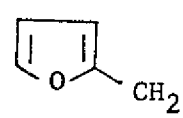
$$100 - \frac{\text{totale delle valutazioni degli animali in prova}}{\text{totale delle valutazioni degli animali di controllo}} \times 100$$

La tabella ~~13~~ 4 mostra l'inibizione percentuale di ulcera per ciascun composto quando venga somministrato per via intraperitoneale in una dose di 50 (25 mg/kg oppure 10 mg/kg.) (% di inibizione di ulcera di animali soggetti ai quali è stata somministrata per via intraperitoneale soltanto soluzione salina fisiologica è stato 0 fino a 17%.

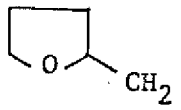
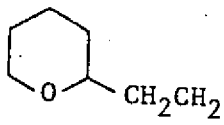
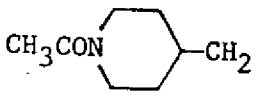
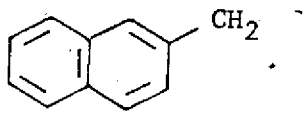
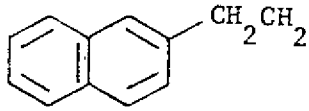
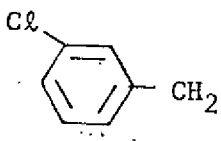
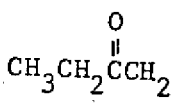
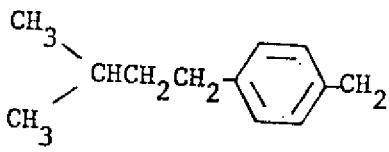
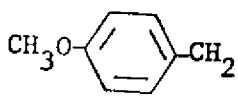
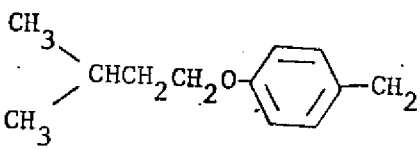
~~Prova 2. Prova antiedema~~

~~Ratti maschi Wistar del peso di circa 150 g in~~ media vengono lasciati senza cibo durante la notte prima della prova. Ad essi vengono poi somministrati per via orale 100 mg/kg del composto in prova. Un'ora più tardi, nel cuscinetto di una zampa posteriore dell'animale viene iniettato 1 mg di carraghe-

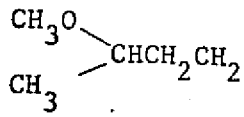
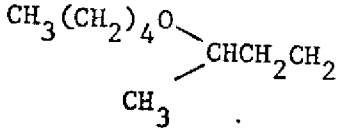
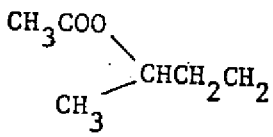
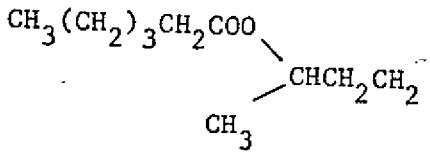
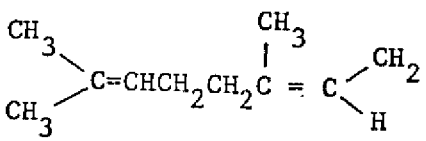
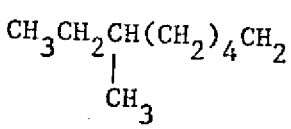
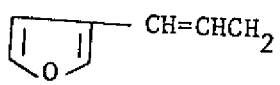
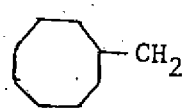
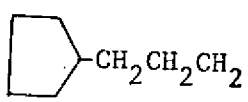
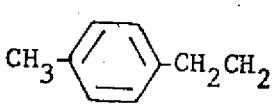
Tabella 4

Composto No.	R_1	R_2	R_4	R_3	% Inibizione di Ulcera 25mg/kg i.p. (%)
IV-1- 1	H	H	H	H	100
IV-1- 2	H	H	H	CH_3	100
IV -1- 3	H	H	H	CH_3CH_2	100
IV -1- 4	H	H	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	100
IV -1- 5	H	H	H	$(CH_3)_2CHCH_2CH_2$	100
IV -1- 6	H	H	H	$CH_3(CH_2)_{16}CH_2$	89
IV -1- 7	H	H	H	$C\ell CH_2CH_2$	100
IV -1- 8	H	H	H	$HC(CH_2)_7CH_3$ ‖ $HC(CH_2)_7CH_2$	89
IV -1- 9	H	H	H		89
IV -1-10	H	H	H		94
IV -1-11	H	H	H		94
IV -1-12	H	H	H		94
IV -1-13	H	H	H		89
IV -1-14	H	H	H		89

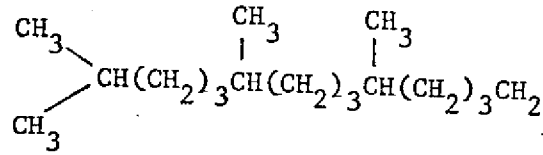
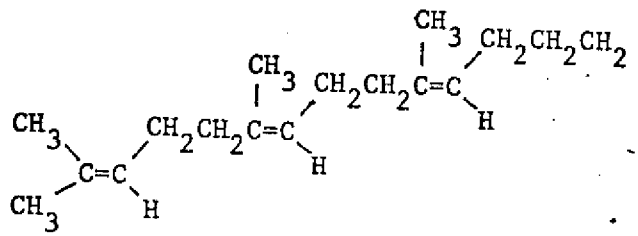
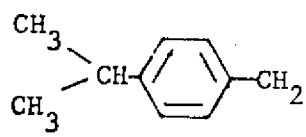
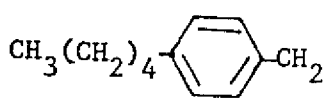
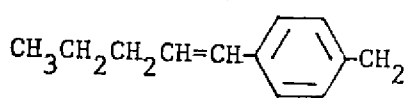
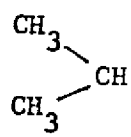
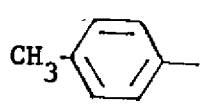
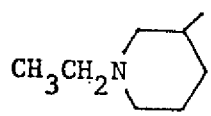
(Cont'd)

Compound No.	R_1	R_2	R_4	R_3	% Inhibizione di Ulcera 25mg/kg i.p. (%)
IV -1-15	H	H	H		89
IV -1-16	H	H	H		94
IV -1-17	H	H	H		83
IV -1-18	H	H	H		78
IV -1-19	H	H	H		78
IV -1-20	H	H	H		94
IV -1-21	H	H	H		100
IV -1-22	H	H	H		83
IV -1-23	H	H	H		83
IV -1-24	H	H	H		83
IV -1-25	H	H	H		83

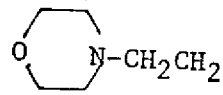
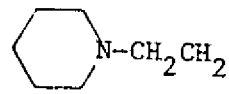
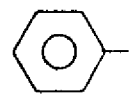
(Cont'd)

Compound No.	R_1	R_2	R_4	R_3	% Inhibizione di Ulcera 25mg/kg i.p. (%)
IV-1-26	H	H	H		94
IV-1-27	H	H	H		89
IV-1-28	H	H	H		94
IV-1-29	H	H	H		94
IV-1-30	H	H	H		83
IV-1-31	H	H	H		83
IV-1-32	H	H	H		83
IV-1-33	H	H	H		83
IV-1-34	H	H	H		83
IV-1-35	H	H	H		83

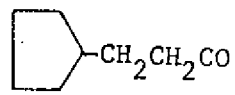
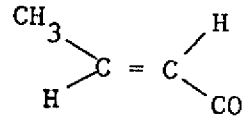
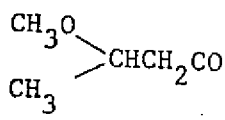
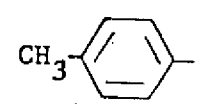
(Cont'd)

Compound No.	R_1	R_2	R_4	R_3	% Inhibizione di Ulcera 25mg/kg i.p. (%)
IV-1-36	H	H	H		83
IV-1-37	H	H	H		94
IV-1-38	H	H	H		94
IV-1-39	H	H	H		83
IV-1-40	H	H	H		94
IV-1-41	H	H	H		83
IV-1-42	H	H	H		94
IV-1-43	H	H	H		94
IV-1-44	H	H	H		94

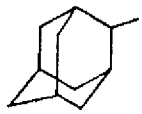
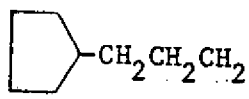
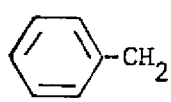
(Contd)

Composto No.	R_1	R_2	R_4	R_3	% Inhibizione di Ulcera 25mg/kg i.p. (%)
IV -1-45	H	H	H		94
IV -1-46	H	H	H		94
IV -1-47	H	H	H		94

(Contd)

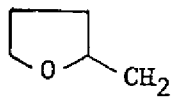
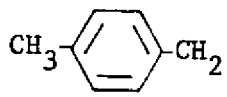
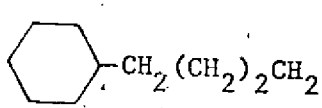
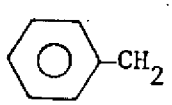
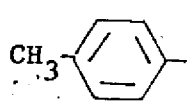
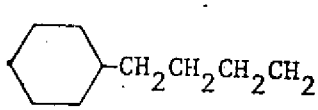
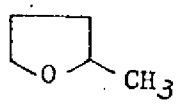
Compound No.	R	R_2	R_4	R_3	% Inhibizione dE Ulcera 25mg/kg i.p. (%)
IV -2-1	H	CH_3CO	H	H	78
IV -2-2	H		H	H	78
IV -2-3	H		H	H	78
IV -2-4	H	$HC(CH_2)_7CH_3$ ‖ $HC(CH_2)_7CO$	H	H	66
IV -3-1	CH_3CO	$(CH_3)_2CHCO$	H	H	78
IV -3-2	$CH_3(CH_2)_2CO$	CH_3CO	H	H	78
IV-4-1	CH_3CO	H	H	CH_3	83
IV-4-2	$(CH_3)_2CHCO$	H	H	H	89
IV-4-3	$CH_3(CH_2)_{16}CO$	H	H	H	78
IV-4-4		H	H	H	89
IV-5-1	CH_3	H	H	H	78
IV-5-2	C_2H_5	H	H	H	78
IV-5-3	C_2H_5	H	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	78
IV-5-4	C_2H_5	H	H		78

(Continued)

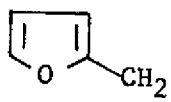
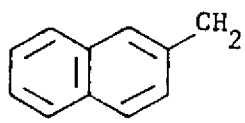
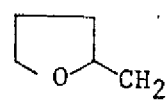
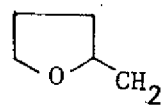
Compound No.	R_1	R_2	R_4	R_3	% Inhibizione di Ulcera 25mg/kg i.p. (%)
IV -5-5		H	H	H	78
IV -5-6	$CH_3CH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}-CH_2$	H	H	H	83
IV -5-7		H	H	H	78
IV -6-1	CH_3CH_2	CH_3CO	H	H	66
IV -6-2	"	$(CH_3)_2CHCO$	H	H	66
IV -6-3	"	CH_3CH_2CO	H	H	66
IV -7-1	CH_3	$CH_3CH_2CH_2CH_2$	H	H	89
IV -7-2	$CH_3CH_2CH_2CH_2$	"	H	H	72
IV -7-3		$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	72
IV -7-4	CH_3CH_2	$CH_3CH_2CH_2$	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	66
IV -8-1	H	CH_3	H	H	89
IV -8-2	H	$HC(CH_2)_7CH_3$ ‖ $HC(CH_2)_7CH_2$	H	H	66
IV -8-3	H	CH_3CH_2	H	H	89

Composto No.	R_1	R_2	R_4	R_3	% Inhibizione di Ulcera 25mg/kg i.p. (%)
IV - 9-1	CH_3CH_2CO	CH_3	H	CH_3CH_2	66
IV - 9-2	$CH_3(CH_2)_{16}CO$	"	H	H	56
IV - 9-3	CH_3CO	"	H	H	72
IV - 9-4	$CH_3CH_2CH_2CO$	CH_3CH_2	H	H	78
IV - 9-5	CH_3O, CH_3 >CHCH$_2$CH$_2$	"	H	H	78
IV -10-1	H	H	$CH_3CH_2CH_2$	H	94
IV -10-2	H	H	$CH_3(CH_2)_3CH_2$	H	94
IV -10-3	H	H	$CH_3(CH_2)_6CH_2$	H	94
IV -10-4	H	H	$CH_3(CH_2)_3CH_2$	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	72
IV -10-5	H	H	$CH_3(CH_2)_{16}CH_2$	H	89
IV -11-1	H	CH_3CO	CH_3CH_2	H	72
IV -11-2	H	"	CH_3, CH_3 >CHCH$_2$CH$_2$	H	72
IV -11-3	H	$CH_3(CH_2)_2CO$	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	66
IV -11-4	H	CH_3CH_2CO	CH_3CH_2	$ClCH_2CH_2$	56

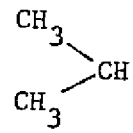
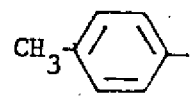
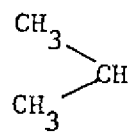
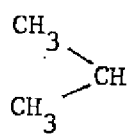
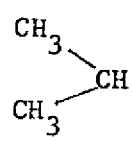
(Cont'd)

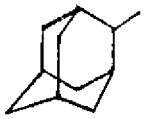
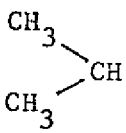
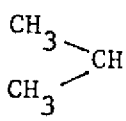
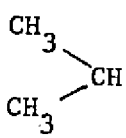
Compound No.	R_1	R_2	R_4	R_3	% Inhibizione di Ulcera 25 mg/kg i.p. (%)
IV-12-1	$(CH_3)_2CHCO$	CH_3CH_2CO	CH_3CH_2	H	56
IV-12-2	CH_3CO	CH_3CO		H	56
IV-12-3	"	"		H	56
IV-13-1	"	H	CH_3CH_2	H	83
IV-13-2	"	H	$(CH_3)_2CHCH_2$	H	83
IV-13-3	CH_3CH_2CO	H	CH_3CH_2	H	83
IV-14-1	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	"	CH_3	72
IV-14-2	CH_3	H	"	H	83
IV-14-3	CH_3CH_2	H	$HC(CH_2)_7CH_3$ ‖ $HC(CH_2)_7CH_2$	CH_3CH_2	50
IV-14-4	"	H		H	72
IV-14-5	"	H		H	72
IV-14-6	"	H	CH_3CH_2		50
IV-14-7	"	H		CH_3	56
IV-14-8	"	H		H	72

(cont'd)

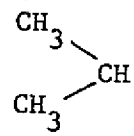
Compound No.	R_1	R_2	R_4	R_3	% Inhibizione di Ulcera 25mg/kg i.p. (%)
IV -15-1	$(CH_3)_2CHCH_2$	CH_3CO	CH_3CH_2	H	50
IV -15-2	CH_3CH_2	"	$(CH_3)_2CHCH_2CH_2$	H	50
IV -15-3		$CH_3CH_2CH_2CO$	$CH_3CH_2CH_2CH_2$	H	50
IV -15-4	CH_3	CH_3CH_2CO	CH_3CH_2	CH_3CH_2	44
IV -16-1	CH_3CH_2	CH_3	"	H	56
IV -16-2		"	$CH_3(CH_2)_2CH_2$-	H	50
IV -16-3	CH_3CH_2	"		H	50
IV -16-4	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	"	CH_3CH_2	CH_3CH_2	44
IV -17-1	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	"	H	78
IV -17-2	H	"	$CH_3(CH_2)_{16}CH_2$	H	56
IV -17-3	H	CH_3	CH_3CH_2	H	89
IV -18-1	CH_3CO	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	"	H	66
IV -18-2	$CH_3(CH_2)_{16}CO$	"		H	44
IV -18-3	$(CH_3)_2CHCO$	CH_3	CH_3CH_2	H	56

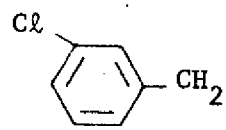
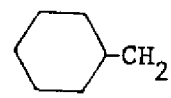
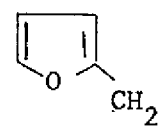
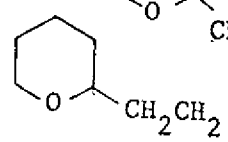
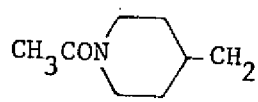
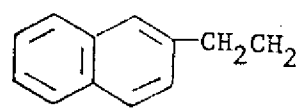
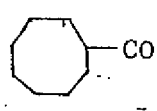
(Cont'd)

Composto No.	R_1	R_2	R_4	R_3	% Inhibizione di Ulcere 25mg/kg i.p. (%)
IV-19-1	H	H	CH_3	H	100
IV-19-2	H	H		H	89
IV-19-3	H	H	"		66
IV-20-1	H	CH_3CO	CH_3	H	89
IV -20-2	H	$(CH_3)_2CHCH_2CO$	"	H	66
IV -20-3	H	CH_3CO		H	78
IV -21-1	CH_3CO	"	CH_3	H	66
IV -21-2	"	"		H	66
IV -22-1	"	H	CH_3	H	78
IV -22-2	$(CH_3)_2CHCO$	H		H	66
IV -23-1	CH_3CH_2	H	CH_3	H	89
IV -23-2	"	H	"	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	66

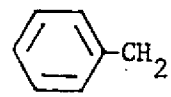
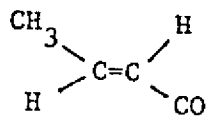
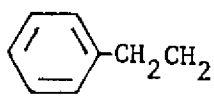
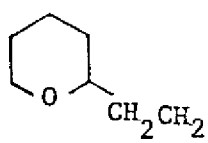
Compound No.	R_1	R_2	R_4	R_3	% Inhibizione di Ulcera 25mg/kg i.p. (%)
IV -23-3	CH_3CH_2	H	CH_3		66
IV -23-4		H	"	CH_3	66
IV -23-5	CH_3	H	"	H	89
IV -24-1	CH_3CH_2	CH_3CO	CH_3	H	66
IV -24-2	"	$(CH_3)_2CHCO$	"	H	66
IV-24-3	"	CH_3CO		H	66
IV-25-1	CH_3	$CH_3(CH_3)_2CH_2$	CH_3	H	66
IV-25-2	"	$CH_3(CH_2)_2CH_2$		H	56
IV-25-3	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	CH_3	H	56
IV-26-1	H	CH_3	CH_3	H	89
IV-26-2	H	$CH_3(CH_2)_{17}$		H	56
IV-26-3	H	CH_3	"	H	89

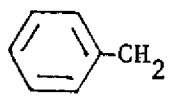
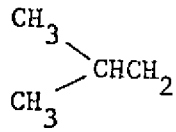
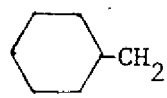
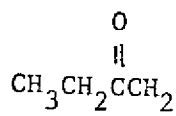
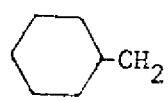
(Cont'd)

Composto No.	R_1	R_2	R_4	R_3	% Inhibizione di Ulcera 25mg/kg i.p. (%)
IV-27-1	CH_3CO	CH_3	CH_3	H	66
IV-27-2	"	"		H	66
IV-28-1	H	H	CH_3CO	H	78
IV-28-2	H	H	$(CH_3)_2CHCO$	H	78
IV-28-3	H	H	$CH_3(CH_2)_6CO$	H	66
IV-28-4	H	H	$CH_3(CH_2)_{16}CO$	CH_3CH_2	66
IV-29-1	H	CH_3CH_2CO	CH_3CO	CH_3	66
IV-30-1	$(CH_3)_2CHCO$	CH_3CH_2CO	"	$CH_3(CH_2)_3CH_2$	44
IV-31-1	CH_3CO	H	"	H	89
IV-32-1	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	"	CH_3CH_2	66
IV-33-1	CH_3	CH_3CH_2CO	"	H	66
IV-34-1	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	CH_3	"	H	66
IV-35-1	H	CH_3	"	CH_3CH_2	66
IV-36-1	$(CH_3)_2CHCO$	CH_3	"	H	66

Compound No.	R_1	R_2	R_3	% Inhibizione di Ulcera 50mg/kg i.p. (%)
V -1- 1	H	H	CH_3	56
V -1- 2	H	H	$CH_3(CH_2)_3CH_2$	56
V -1- 3	H	H	$CH_3(CH_2)_{16}CH_2$	44
V -1- 4	H	H		44
V -1- 5	H	H		44
V -1- 6	H	H		44
V -1- 7	H	H		44
V -1- 8	H	H		56
V -1- 9	H	H		33
V -1-10	H	H	$CH_3CH_2CH_2$	56
V -2- 1	H	CH_3CO	H	44
V -2- 2	H	CH ≡ C-CO	H	44
V -2- 3	H		H	33

(Cont'd)

Composto No.	R_1	R_2	R_3	% Inhibizione di Ulcera 50mg/kg i.p. (%)
V -3-1	CH_3CO	CH_3CO	H	22
V -3-2	CH_3CH_2CO	"	H	22
V -3-3	CH_3CO	"	$CH_3CH_2CH_2$	17
V -4-1	"	H	H	44
V -4-2	$CH_3(CH_2)_3CO$	H		44
V -4-3		H	H	44
V -5-1	CH_3	H	H	56
V -5-2		H	H	33
V -5-3		H	H	44
V -6-1	CH_3	CH_3CO	H	33
V -6-2	"	"	CH_3	22
V -6-3	CH_3CH_2	CH_3CH_2CO	H	33

Composto No.	R1	R2	R3	% Inhibizione di Ulcera 50mg/kg i.p. (%)
V -7-1	CH_3	CH_3	H	33
V -7-2	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	CH_3CH_2	H	33
V -7-3			H	22
V -8-1	H	CH_3	H	44
V -8-2	H		H	33
V -8-3	H		H	33
V -9-1	CH_3CO	CH_3	H	33
V -9-2	$ClCH_2CO$		H	22
V -9-3	CH_3CO	$(CH_3)_2CHCH_2$	H	22

In vista della attività anti-ulcera, i composti (IV-1), (IV-10) e (IV-19) sono preferiti.-

La presente invenzione è ora descritta ~~in maggior dettaglio~~ con riferimento agli esempi che seguono. ~~che vengono dati a scopo illustrativo soltanto e non vanno~~ in alcuna maniera intesi limitanti il campo della invenzione. Le espressioni di % negli esempi sono in peso eccetto per le espressioni di % e rapporti per sistemi solventi misti che sono su una base volume-~~trica.~~

Esempio 1

Un comune agar su vetrino viene inoculato con Bacillus pumilus AI-77 ~~(ATCC n° 31650)~~ che è stato incubato a 30°C per 1 giorno per produrre una coltura a semi. Un pallone da scuotimento da 500 ml con spalle viene caricato con 100 ml di un terreno nutriente della seguente composizione. La coltura a semi viene inoculata sul terreno e sottoposta a coltura a scuotimento alternata a 30°C per un giorno. Il microorganismo incubato viene usato come coltura a semi nei seguenti esempi.

Glucosio	1,0 (%)
Polipeptone	1,0
Estratto di carne	0,5
NaCl	0,5
KF-96 (agente antischiuma di Shinetsu Chemical Industry Co., Ltd.)	0,1

Esempio 2

Un fermentatore a vaso da 20 litri viene caricato con 10 litri di un terreno identico a quello usato nell'esempio 1 ed inoculato con 500 ml dei semi preparati nell'esempio 1. La fermentazione viene effettuata a 30°C per 1 giorno (quantità di flusso d'aria: 0,5 v/v/m; agitando a 300 giri per minuto). Un recipiente di fermentazione da 200 litri caricato con 125 litri di un terreno identico a quello usato nell'esempio 1 viene inoculato con 7 litri della coltura come seme. La fermentazione viene effettuata a 30°C per 18 ore (0,5 v/v/m, 300 giri per minuto). Un recicipiente di fermentazione da 5 m^3 caricato con 2,5 m^3 di un terreno identico a quello che è stato usato nello esempio 3 viene inoculato con un seme che comprende tutte le colture ottenute. La fermentazione viene effettuata a 30°C per 4 giorni (0,5 v/v/m, 170 giri per minuto.

Dopo la fermentazione, il brodo viene filtrato attraverso una cella di ultrafiltrazione a fibre cave. Il filtrato viene fatto passare attraverso una prima colonna riempita di 130 litri di XAD-2. Dopo lavaggio della colonna con 2,6 m^3 di metanolo acquoso al 10 %, 2,6 m^3 di metanolo acquoso al 30 % vengono fatti passare attraverso la colonna per eluire il composto B. L'eluato mescolato con una quantità

uguale di acqua viene fatto passare in maniera continua attraverso una seconda colonna riempita di 80 litri di XAD-2 per adsorbire il composto B di nuovo sulla colonna. Dopo lavaggio della colonna con 1,6 m^3 di metanolo acquoso al 20 %, il composto B viene eluito con 180 litri di metanolo al 100 %.

La concentrazione dell'eluato metanolico fornisce 650 g di un sale tetraidrato di composto B. Per cromatografia in liquido a ~~pressione~~ prestazione elevata, si trova che il campione ha una purezza di 98 %. ~~Esso~~ il cristallo così ottenuto viene lavato con acetonitrile ed essicato soffiando aria. ~~può venire purificato ulteriormente mediante ricri-~~ Il cristallo che viene ulteriormente essicato su pentossido di fosforo ~~stallizzazione da acqua bollente.~~ sotto pressione ridotta presenta le proprietà fisicochimiche come sopra descritto.

~~Dopo eluizione del composto B con metanolo~~ acquoso al 30 %, la prima colonna viene alimentata con 260 litri di metanolo acquoso all'80 % per dare un eluato contenente composti C fino ad F. Se necessario, i composti C fino ad F possono venire separati uno dall'altro sottoponendo una concentrazione dell'eluato al metodo descritto nello esempio 7.

Esempio 6

Purificazione di composto G

2 g della polvere grezza del composto G preparata nell'esempio 4 vengono sciolti in metanolo, ~~adsorbiti in una linea su 12 piatti di gel di sili-~~

Poshilla 5

a pag. 267

~~I composti C fino ad F ottenuti hanno proprietà fisico chimiche che corrispondono ai dati fisico-chimici per i rispettivi composti qui descritti.~~

Esempio 6

Ad una soluzione di 8,48 g (20 millimoli) di AI-77-B essiccato a fondo in 36 ml di piridina vengono aggiunti a gocce a temperatura ambiente 4,08g (40 millimoli) di anidride acetica seguiti da un agitamento per 3 ore. La reazione viene controllata mediante cromatografia in strato sottile (per esempio TLC 5714 di Merck & Co., Inc.) impiegando cloroformio/metanolo (10:1) come solvente di sviluppo). Dopo distillazione di piridina nel vuoto, il residuo viene lavato per 2 volte con un totale di 100 ml di acqua (50 ml ogni volta). Il residuo viene sciolto in un sistema solvente di acqua-metanolo (50 % di acqua e 50 % di metanolo); e la soluzione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di un litro di Amberlite XAD-2. La colonna viene lavata con 5 litri di acqua ed eluita con un sistema solvente comprendente 85 % di metanolo e 15 % di acqua. Le frazioni che eluiscono vengono riunite, concentrate ed essiccate per dare 7,5g di un composto. Dall'analisi con spettro IR, UV, NMR e spettro di massa, il composto viene identificato

come il composto finale IIIa-1-1. I medesimi mezzi di identificazione vengono impiegati negli esempi successivi.

Esempio 5

Ad una soluzione di 30 g (71 millimoli) di AI-77-B essiccato a fondo in 500 ml di piridina vengono aggiunti a temperatura ambiente 38,2 g, 142 millimoli di anidride caprilica a temperatura ambiente. Dopo agitamento per 3 ore a temperatura ambiente, la piridina viene distillata via nel vuoto. Il prodotto essiccato viene sciolto in 400ml di metanolo e mescolato con metanolo saturo di HCl per dare un pH di 1. La soluzione acida viene concentrata fino a secco nel vuoto. Il concentrato viene sciolto in 200 ml di metanolo e mescolato con idrossido di sodio acquoso 1 normale per dare un pH di 5. La soluzione viene lasciata in riposo durante la notte a -20°C ed il precipitato risultante viene filtrato via. Il precipitato filtrato viene sospeso in un sistema solvente di acqua-metanolo (50 % di acqua e 50 % di metanolo), e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 3 litri di Amberlite XAD-2. La colonna viene lavata con 15 litri di acqua e frazioni ottenute mediante eluizione con un sistema solvente (85 % di metanolo e 15 % di acqua) vengono

riunite, concentrate ed essiccate per fornire 29,78 g del composto finale II~~a~~a-1-9.

Esempio ~~10~~ 6

Ad una soluzione di 2,1 g (4,95 millimoli) di AI-77-B essiccato a fondo in 25 ml di piridina, vengono aggiunti a temperatura ambiente 3,3 g (6 millimoli) di anidride stearica e la soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 4 ore. Dopo aver distillato via la piridina nel vuoto, il residuo vengono aggiunti 100 ml di acqua. Il precipitato risultante viene filtrato via ed essiccato a fondo. Il prodotto solido viene lavato per 3 volte con un totale di 450 ml di esano (100ml ogni volta). Il prodotto viene sciolto in 150 ml di cloroformio ed alla soluzione vengono aggiunti 330 ml di acido p-toluolsofonico agitando poi per 2 ore. Alla soluzione vengono aggiunti 100 ml di acqua per formare strati separati e lo strato cloroformico viene separato dallo strato acquoso ed essiccato con solfato di sodio. Quando si sia filtrato via solfato di sodio e si sia concentrato lo strato cloroformico, si ottengono 2,29 g del composto finale II~~a~~a-1-11.

Esempio ~~11~~ 7

Ad una soluzione di 8,01 g (18,9 millimoli)

di AI-77-B essiccato a fondo in 30 ml di piridina vengono aggiunti a temperatura ambiente 5,97 g (37,8 millimoli) di anidride isobutirrica seguiti da un agitamento per 3 ore a temperatura ambiente. Dopo aver distillato via la piridina nel vuoto, vengono aggiunti 400 ml di acqua. Il precipitato risultante viene filtrato via ed essiccato a fondo. Il prodotto essiccato viene sciolto in 80 ml di tetraidrofurano ed alla soluzione vengono aggiunti a temperatura ambiente 900 mg di acido p-toluolsolfonico e la soluzione viene agitata per 1,5 ore. Il solvente viene distillato via nel vuoto, il residuo viene sciolto in 200 ml di cloroformio ed alla soluzione vengono aggiunti 300 ml di acqua per formare strati separati. Lo strato di cloroformio viene separato dalla strato acquoso ed essiccato con solfato di sodio. La filtrazione del solfato di sodio e la concentrazione dello strato cloroformico forniscono 8,52 g del composto finale IIIa-1-4.

Esempio 128

Ad una soluzione di 5 g (11,8 millimoli) di AI-77-B essiccato a fondo in 20 ml di piridina vengono aggiunti raffreddando con ghiaccio 2,19 g (12 millimoli) di tricloroacetilcloruro seguiti da agitamento per 4 ore raffreddando con ghiaccio.

Dopo aver distillato via piridina nel vuoto, il residuo viene sciolto in 2 ml di etanolo. Quando la soluzione venga aggiunta a 100 ml di acqua ghiaccia, si ottiene una polvere. La polvere viene filtrata, lavata per 2 volte con un totale di 60 ml di acqua (30 ml ogni volta) ed essiccata per dare 4,54 g del composto IIIa-1-12.

Esempio ~~13~~ 9

2 millimoli del IIIa-1-1 sintetizzato nell'esempio 8 vengono sciolte in 4 ml di piridina ed alla soluzione vengono aggiunte 30 millimoli di anidride propionica. Dopo l'aggiunta di 20 mg di cloruro di zinco, la soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 2 ore. Il miscuglio di reazione viene versato in una grande quantità di acqua ghiaccia ed il precipitato risultante viene filtrato via. Il precipitato viene lavato per due volte con un totale di 10 ml di acqua (5 ml ogni volta). Il precipitato viene sospeso in un sistema solvente di acqua-tetraidrofurano (50 % di acqua e 50 % di tetraidrofurano) e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 100 ml di Amberlite XAD-2. Dopo aver lavato la colonna con 500 ml di acqua ~~vengono ottenute~~ ottenute frazioni mediante eluizione usando un sistema solvente tetraidrofurano-acqua ~~in cui, in lavaggi~~ (70% di tetraidrofurano e 31% di acqua.)

successi, la concentrazione di tetraidrofurano viene aumentata per incrementi di 10 %, iniziando da 10 % di tetraidrofurano. Frazioni eluite con una concentrazione di 70 % di tetraidrofurano vengono riunite e concentrate per dare 700mg di IIIa-2-10.

Esempio 10

2 millimoli del IIIa-1-12 sintetizzato nello esempio 8 vengono sciolte in 5 ml di piridina ed alla soluzione vengono aggiunte 10 millimoli di tricloroacetilcloruro seguite da agitamento per 1,5 ore a temperatura ambiente. Il miscuglio di reazione viene versato in una grande quantità di acqua ghiaccia, ed il precipitato risultante viene filtrato via. Il precipitato viene lavato per due volte con un totale di 20 ml di acqua (10 ml ogni volta). Il precipitato viene sospeso in un sistema solvente acqua-tetraidrofurano (50 % di acqua e 50 % di tetraidrofurano) e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 100 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio della colonna con 500 ml di acqua, frazioni ottenute mediante eluizione con un sistema solvente da 70 % di tetraidrofurano e 30 % di acqua vengono riunite e concentrate per dare 680 mg di IIIa-2-1. nella medesima maniera che nell'esempio 13.

Esempio 15 11

Il composto IIIa-2-10 (1,5 millimoli) sintetizzato nell'esempio 9 viene sciolto in 4 ml di piridina e dopo che sono state aggiunte a gocce 20 millimoli di anidride isobutirrica, la soluzione viene agitata a 50°C per 4 ore. Dopo aver distillato via la piridina nel vuoto, il residuo viene trasferito in una grande quantità di acqua ghiaccia. Il precipitato risultante viene lavato per tre volte con un totale di 30 ml di acqua (10 ml ogni volta). Il residuo viene sospeso in un sistema solvente di acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetraidrofurano), e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 100 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio della colonna con 500 ml di acqua, frazioni ottenute mediante eluizione con un sistema solvente da 70 % di tetraidrofurano e 30 % di acqua vengono riunite e concentrate per dare 712 mg di IIIa-3-2. ~~nella medesima maniera che nell'esempio 13.~~

Esempio 16 12

Il composto IIIa-2-1 (1,5 millimoli) sintetizzato nell'esempio 10 viene sciolto in 4 ml di piridina e dopo che sono state aggiunte a gocce 20 millimoli di anidride acetica, la soluzione viene agi-

tata a 50°C per 4 ore. Dopo aver distillato via la piridina nel vuoto, il residuo viene trasferito in una grande quantità di acqua ghiaccia. Il precipitato risultante viene lavato per tre volte con un totale di 30 ml di acqua (10 ml ogni volta). Il residuo viene sospeso in un sistema solvente di acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetraidrofurano) e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 100 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio della colonna con 500 ml di acqua, frazioni ottenute mediante eluizione con un sistema solvente da 70 % di tetraidrofurano e 30 % di acqua vengono riunite e concentrate per dare 670 mg di IIIa-3-10. ~~nella medesima maniera che nell'esempio 13.~~

Esempio 13

Una millimole di ~~IIIa-3-2~~ sintetizzato nell'esempio 11 viene sciolta in 10 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato. Alla soluzione vengono aggiunte in atmosfera di argo 1,5 millimoli di fluoroborato di trietilossonio e la soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 4 ore. Dopo aver distillato via il cloruro di metilene nel vuoto, al residuo vengono aggiunti 10 ml di etanolo essiccato e raffreddando con ghiaccio. Vengono

aggiunte 2 millimoli di boroidruro di sodio e dopo agitamento per 10 minuti, il boroidruro di sodio in eccesso viene decomposto con etanolo saturo di acido cloridrico gassoso. Dopo evaporazione fino a secco nel vuoto, il prodotto solido risultante viene sospeso in un sistema solvente di acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetraidrofurano), e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 70 ml di Amberlite XAD-2. Dopo aver lavato con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente di tetraidrofurano-acqua ~~nella medesima maniera che nello esempio 13~~ (in cui, in luogo suddetto, la concentrazione di tetraidrofurano viene aumentata ad incrementi del 10%, partendo da 10% di tetraidrofurano). Frazioni eluite con una concentrazione di 60 % di tetraidrofurano vengono riunite e concentrate per dare 150 mg di II~~I~~a-20-2.

Esempio ~~12~~ 14

Il composto II~~I~~a-2-10 (1,5 millimoli) sintetizzato nell'esempio ~~13~~ 9 viene sciolto in 10 ml di cloruro di metilene e dopo l'aggiunta di 15 millimoli di diazometano in etere, la soluzione viene agitata durante la notte a temperatura ambiente. Il diazometano in eccesso viene eliminato con acido acetico ed il miscuglio di reazione viene evaporato fino a secco nel vuoto. Il residuo viene sospeso in un sistema solvente di acqua-tetraidrofurano (40 % di

acqua e 60 di tetraidrofurano) e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 100 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente di tetraidrofurano-acqua ~~nella medesima maniera che nell'esempio 13.~~ Frazioni eluite con una concentrazione di 60 % di tetraidrofurano vengono riunite e concentrate per dare 630 mg di IIIa-6-12.

[in cui, in lavaggi successivi, la concentrazione di tetraidrofurano viene aumentata ad incrementi del 10%, iniziando da 10% di tetraidrofurano.]

Esempio ~~13~~ 15

Una millimole del composto IIIa-6-12 sintetizzato nell'esempio 18 viene sciolta in 10 ml di cloruro di metilene e dopo che sono state aggiunte 1,5 millimoli di fluoroborato di trietilossonio in atmosfera di argo, la soluzione viene agitata a temperatura ~~ambiente~~ per 4 ore. Dopo aver distillato via il cloruro di metilene nel vuoto, vengono aggiunti 10 ml di metanolo essiccato e raffreddando con ghiaccio vengono aggiunte 2 millimoli di boroidruro di sodio e dopo agitamento per 10 minuti il boroidruro di sodio in eccesso viene decomposto con etanolo saturo di acido cloridrico gassoso. Dopo evaporazione fino a secco nel vuoto, il prodotto solido risultante viene sospeso in un sistema solvente di acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetra-

idrofurano), e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 60 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 300 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente di tetraidrofurano-acqua (in cui, in lavaggi successivi, la concentrazione di tetraidrofurano viene aumentata ~~nella medesima maniera che nell'esempio 13~~ del incrementi del 10% iniziando da 10% di tetraidrofurano). Frazioni eluite con una concentrazione di 60 % di tetraidrofurano vengono riunite e concentrate per dare 85 mg di IIIa-23-11.

Esempio 16.

Il composto IIIa-2-10 (1,5 millimoli) sintetizzato nell'esempio 9 viene sciolto in 10 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato. Alla soluzione vengono aggiunte in atmosfera di argo 1,5 millimoli di fluoroborato di trietilossonio e la soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 4 ore. Dopo aver distillato via il cloruro di metilene nel vuoto, al residuo vengono aggiunti 10 ml di etanolo essiccato e raffreddando con ghiaccio vengono aggiunte 2 millimoli di boroidruro di sodio e dopo agitamento per 10 minuti il boroidruro di sodio in eccesso viene decomposto con etanolo saturo di acido cloridrico gassoso. Dopo evaporazione fino a secco nel vuoto, il prodotto solido risultante viene sospeso in un sistema solvente di acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetraidro-

furano), e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 70 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente di tetraidrofurano-acqua (in cui, in lavaggi successivi la concentrazione di tetraidrofurano viene aumentata ad incrementi del 10%, iniziando da 10% di tetraidrofurano. ~~nella medesima maniera che nell'esempio 13.~~ Frazioni eluite con una concentrazione di 50 % di tetraidrofurano vengono riunite e concentrate per dare 325 mg di IIIa-19-9.

Esempio 17

3 millimoli di IIIa-1-1 sintetizzato nell'esempio 6 vengono sciolte in 50 ml di metanolo e dopo che sono state aggiunte a temperatura ambiente 30 millimoli di diazobutano, la soluzione viene agitata durante la notte. Il diazobutano in eccesso viene eliminato con acido acetico ed il miccuglio di reazione viene evaporato fino a secco nel vuoto. Il prodotto essiccato viene sciolto in 5 ml di metanolo e una macchia della soluzione viene posta su 24 piatti di gel di silice (TLC PSC-Fertigplatten KIESELGEL 60F-254 di Merck & Co., Inc. Art. 5717, 20 cm x 20 cm x 2 mm) e sviluppata con un sistema solvente di metanolo-cloroformio (10:1). Porzioni di Rf = 0,52 (si osserva assorbimento nell'ultravioletto ma non si osserva fluorescenza) vengono riunite, sciolte in ~~500 ml di~~ metanolo ed agitate

per 30 minuti. Dopo filtrazione del gel di silice, il metanolo viene concentrato per dare 800 mg di IIIa-5-3.

Esempio 18

5 millimoli di IIIa-1-12 sintetizzato nell'esempio 8 vengono sciolte in un solvente costituito da 20 ml di metanolo ed 80 ml di cloroformio. Dopo l'aggiunta di 30 millimoli di diazoetano in etere a temperatura ambiente, la soluzione viene agitata per 1 ora. Dopo che l'eccesso di diazoetano è stato eliminato con acido acetico, il solvente viene distillato via nel vuoto ed il residuo viene sospeso in un sistema solvente di acqua-metanolo (50 % di acqua e 50 % di metanolo). La sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 300ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 1 litro di acqua, la colonna viene lavata impiegando un sistema solvente di metanolo-acqua in cui, in lavaggi successivi, la concentrazione di metanolo viene aumentata con aumenti di 10 %, cominciando da 10 % di metanolo. Frazioni eluite con una concentrazione di 90 % di metanolo vengono riunite, concentrate ed essiccate per dare 2,72 g del composto IIIa-5-13.

Esempio ~~23~~ 19

Una millimole di IIIa-5-3 sintetizzato nell'esempio ~~21~~ 15 viene sciolta in 15 ml di cloruro di metilene e dopo l'aggiunta di 1,2 millimoli di diazometano in etere, alla soluzione vengono aggiunti 0,5 ml di un eterato di trifluoruro di boro (prodotto di Wako Pure Chemical Industries, Ltd). che è stato appena distillato. La soluzione viene poi agitata durante la notte. Dopo aver eliminato il diazometano in eccesso con acido acetico, il miscuglio di reazione viene versato in una grande quantità di acqua ghiaccia ed il precipitato risultante viene filtrato via. Il precipitato viene lavato per due volte con un totale di 10 ml di acqua (5 ml ogni volta). Il residuo viene sospeso in un sistema solvente di acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetraidrofurano), e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna di 70 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente di tetraidrofurano-acqua ~~nella medesima maniera che nell'esempio 13.~~ in cui, in successivi lavaggi, la concentrazione di tetraidrofurano viene aumentata ad incrementi del 10%, iniziando da 10% di tetraidrofurano. Frazioni eluite con una concentrazione di 65 % di tetraidrofurano vengono riunite e concentrate per dare 632 mg di IIIa-7-16.

Esempio 20

1 millimole di IIIa-5-13 sintetizzato nell'esempio ~~22~~ 18 viene sciolta in 15 ml di cloruro di metilene e dopo l'aggiunta di 1,2 millimoli di diazopropano in etere, alla soluzione vengono aggiunti 0,5 ml di trifluoruro eterato di boro (prodotto di Wako Pure Chemical industries, Ltd.) che è stato appena distillato. La soluzione viene poi agitata durante la notte. Dopo aver eliminato il diazo-propano in eccesso con acido acetico, il miscuglio di reazione viene versato in una grande quantità di acqua ghiaccia ed il precipitato risultante viene filtrato via. Il precipitato viene lavato per due volte con un totale di 10 ml di acqua (5 ml ogni volta). Il residuo viene sospeso in un sistema solvente di acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetraidrofurano) e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 70 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente di tetraidrofurano-acqua (in cui, in successivi lavaggi la concentrazione di tetraidrofurano viene aumentata ad incrementi del 10%, iniziando da 10% di tetraidrofurano) ~~nella medesima maniera che nell'esempio 13~~. Frazioni eluite con una concentrazione di 65% di tetraidrofurano vengono riunite e concentrate per dare 670 mg di IIIa-7-17.

Esempio 24

1 millimole di IIIa-7-16 sintetizzato nell'esempio ~~23~~ 19 viene sciolta in 10 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato e, dopo l'aggiunta di 1,5 millimoli di fluoroborato di trietilossonio in atmosfera di argo, la soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 4 ore. Dopo che il cloruro di metilene è stato distillato via nel vuoto, vengono aggiunti 10 ml di etanolo essiccato e, raffreddando con ghiaccio, vengono aggiunte 2 millimoli di boroidruro di sodio e, dopo agitamento per 10 minuti, il boroidruro di sodio in eccesso viene decomposto con etanolo saturo di acido cloridrico gassoso. Dopo evaporazione fino a secco nel vuoto, il prodotto solido risultante viene sospeso in un sistema solvente di acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetraidrofurano), e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 70 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente di tetraidrofurano-acqua ~~nella medesima maniera che nell'esempio 13. Frazioni eluite~~ in cui, in lavaggi successivi, la concentrazione di tetraidrofurano viene aumentata ad incrementi del 10%, iniziando da 10% di tetraidrofurano. Frazioni eluite con una concentrazione di 70 % di tetraidrofurano vengono riunite e concentrate per dare 250 mg di IIIa-24-16.

Esempio 28

4 millimoli di IIIa-5-5 sintetizzato mediante il metodo dell'esempio ~~21~~ 17 vengono sciolte in 40 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato. Alla soluzione vengono aggiunte in atmosfera di argo 6 millimoli di fluoroborato di trietilossonio e la soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 4 ore. Dopo aver distillato via il cloruro di metilene nel vuoto, al residuo vengono aggiunti 40 ml di etanolo essiccato e, raffreddando con ghiaccio, vengono aggiunte 2 millimoli di boroidruro di sodio, e dopo agitamento per 10 minuti il boro-idruro di sodio in eccesso viene decomposto con etanolo saturo di acido cloridrico gassoso. Dopo evaporazione fino a secco nel vuoto, il prodotto solido risultante viene sospeso in un sistema solvente di acqua-metanolo (80 % di acqua e 20 % di tetraidrofurano) e la sospensione viene fatta passare attraversoo una colonna riempita di 200ml di Amberlite XAD-2. Dopo aver lavato con 2 litri di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente di metanolo-acqua ~~nella medesima maniera che nell'esempio 22~~ (in cui, in successivi lavaggi, la concentrazione di metanolo viene aumentata ad incrementi del 10%, iniziando da 10% di metanolo. Frazioni eluite con una concentrazione di 40 % di metanolo vengono riunite e concentrate per dare 500 mg di IIIa-22-5.

Esempio 23

1 millimole di IIIa-5-3 sintetizzato nell'esempio 17 viene sciolta in 10 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato. Alla soluzione vengono aggiunte in atmosfera di argo 1,5 millimoli di fluoroborato di trietilossonio e la soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 4 ore. Dopo aver distillato via il cloruro di metilene nel vuoto, al residuo vengono aggiunti 10 ml di etanolo esssiccato e, raffreddando con ghiaccio, vengono aggiunte 2 millimoli di boroidruro di sodio e dopo agitamento per 10 minuti il boroidruro di sodio in eccesso viene decomposto con etanolo saturo di acido cloridrico gassoso. Dopo evaporazione fino a secco nel vuoto, il prodotto solido risultante viene sospeso in un sistema solvente di acqua-metanolo (80 % di acqua e 20 % di metanolo), e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 70 ml di Amberlite XAD-2. Dopo aver lavato con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente di metanolo-acqua ~~nella medesima maniera che nell'esempio 22.~~ Soluzioni eluite con una concentrazione di 50 % di metanolo vengono riunite e concentrate per dare 103 mg di IIIa-22-3.

(in cui, in successivi lavaggi, la concentrazione di metanolo viene aumentata ad incrementi del 10%, iniziando da 10% di metanolo. Frazioni

Esempio 24

10 millimoli di IIIa-1-1 sintetizzato nello esempio 6 vengono sciolte in 200 ml di metanolo. Alla soluzione vengono aggiunte a temperatura ambiente 20 millimoli di fenildiazometano e la soluzione viene agitata per 3 ore. Il fenildiazometano in eccesso viene convertito a benzilacetato con acido acetico. Il miscuglio di reazione viene evaporato fino a secco nel vuoto ed il residuo viene lavato con 20 ml di etere. Il residuo viene essiccato a fondo ed il prodotto essiccato viene sciolto in 200 ml di cloruro di metilene. Alla soluzione vengono aggiunte dapprima 50 millimoli di diazometano in etere, poi 5 ml di trifluoruro-eterato di boro (prodotto di Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) ed il miscuglio viene agitato durante la notte a temperatura ambiente. Il diazometano in eccesso viene eliminato con acido acetico ed il solvente viene separato nel vuoto. Il residuo viene posto in una grande quantità di acqua ghiaccia ed il precipitato risultante viene filtrato via. Il precipitato viene lavato per due volte con un totale di 100 ml di acqua (50 ml ogni volta), ed il residuo viene essiccato a fondo. Il solido essiccato viene sciolto in 30 ml di metanolo e dopo

l'aggiunta di 500 mg di Pd-C (10 %), la soluzione viene agitata con acido cloridrico a pressione atmosferica e temperatura ambiente. La reazione viene completata in 20 minuti. Pd-C viene filtrato via ed il solvente viene distillato via nel vuoto. Il residuo viene sospeso in un sistema solvente di acqua-metanolo (40 % di acqua e 60% di metanolo), e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 300 ml di Amberlite XAD-2. La colonna viene eluita impiegando un sistema solvente di metanolo-acqua ~~nella medesima maniera che nell'esempio 22.~~ (in cui in lavaggi successivi la concentrazione di metanolo viene aumentata ad incrementi del 10%, iniziando da 10% di metanolo) Frazioni eluite con una concentrazione di 50 % di metanolo vengono riunite e concentrate per dare 820 mg di IIIa-8-9.

Esempio ~~23~~ 25

1 millimole di IIIa-8-9 sintetizzato nell'esempio ~~24~~ viene sciolta in 5 ml di piridina e dopo che sono state aggiunte a gocce 20 millimoli di anidride isobutirrica, la soluzione viene agitata a 50°C per 4 ore. Dopo aver distillato via piridina nel vuoto, il residuo viene trasferito in una grande quantità di acqua ghiaccia. Il precipitato risultante viene lavato per tre volte con un totale di 30 ml di acqua (10 ml ogni volta) ed il residuo

viene sospeso in un sistema solvente di acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetraidrofurano). La sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 100 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente da 70 % di tetraidrofurano e 30 % di acqua. ~~nella medesima maniera che nell'esempio 13.~~ Le frazioni ottenute vengono riunite e concentrate per dare 420 mg di IIIa-9-9.

Esempio ~~30~~ 26

Il composto IIIa-9-9 (0,7 millimoli) sintetizzato nell'esempio ~~25~~ viene sciolto in 7 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato. Alla soluzione viene aggiunta in atmosfera di argo una millimole di fluoroborato di trietilossonio e la soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 4 ore. Dopo aver distillato via cloruro di metilene nel vuoto, vengono aggiunti al residuo 7 ml di etanolo essiccato e, raffreddando con ghiaccio, vengono aggiunta 1,4 millimoli di boroidruro di sodio e dopo un agitamento di 10 minuti, il boidruro di sodio in eccesso viene decomposto con etanolo saturato di acido cloridrico gassoso. Dopo evaporazione fino a secco nel vuoto, il prodotto

solido risultante viene sospeso in un sistema solvente di acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetraidrofurano) e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 50 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 400ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente di tetraidrofurano-acqua (in cui, in successivi lavaggi, la concentrazione di metanolo viene aumentata ad incrementi del 10% iniziando da 10% di metanolo.) ~~nella medesima maniera che nell'esempio 13.~~ Frazioni eluite con una concentrazione di 60 % di tetraidrofurano vengono riunite e concentrate per dare 120mg di IIIa-~~26~~-9.

Esempio ~~22~~ 27

1 millimole di IIIa-8-9 sintetizzata nell'esempio ~~24~~ viene sciolta in 10 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato. Alla soluzione vengono aggiunte in atmosfera di argo 1,5 millimoli di fluoroborato di trietilossonio e la soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 4 ore. Dopo aver distillato via nel vuoto il cloruro di metilene. al residuo vengono aggiunti 10 ml di etanolo essiccato e, raffreddando con ghiaccio, vengono aggiunte 2 millimoli di boroidruro di sodio e, dopo agitamento per 10 minuti, il boroidruro di sodio in eccesso viene decomposto con etanolo saturato di acido cloridrico gassoso. Dopo evaporazione fino a secco nel

vuoto, il prodotto solido risultante viene sospeso in un sistema solvente di acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetraidrofurano), e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 70 ml di Amberlite XAD-2. Dopo il lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente di tetra- in cui, in successivi lavaggi, la concentrazione di tetraidrofurano viene idrofurano-acqua ~~nella medesima maniera che nello~~ aumentata ad incrementi del 10%, iniziando da 10% di tetraidrofurano. ~~esempio 13.~~ Frazioni eluite con una concentrazione di 40 % di tetraidrofurano vengono riunite e concentrate per dare 180 mg di IIIa-25-9.

Esempio 28

10 millimoli di IIIa-1-1-sintetizzato nell'esempio 6 vengono poste in 30 ml di piridina ed al miscuglio vengono aggiunte 20 millimoli di benzilossicarbonilcloruro. La soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 1,5 ore. Il miscuglio di reazione viene trasferito in una grande quantità di acqua ghiaccia ed il precipitato risultante viene filtrato via. Il precipitato viene lavato per 2 volte con un totale di 100 ml di acqua (50 ml ogni volta). Esso viene poi lavato con 50 ml di etere ed essiccato a fondo. Il solido secco viene sciolto in 40 ml di piridina e dopo l'aggiunta a gocce di 100 millimoli di anidride propionica, la soluzione

viene agitata a 50°C per 4 ore. Dopo che la piridina è stata distillata via nel vuoto, il residuo viene introdotto in una grande quantità di acqua ghiaccia. Il precipitato risultante viene lavato per 3 volte con un totale di 300 ml di acqua (100 ml ogni volta) ed il residuo viene essiccato a fondo. Il prodotto secco viene sciolto in 30 ml di metanolo e dopo l'aggiunta di 550 mg di Pd-C (10 %), la soluzione viene scossa con gas idrogeno a pressione atmosferica e temperatura ambiente. La reazione viene completata in 1 ora, Pd-C viene filtrato via ed il solvente viene distillato via nel vuoto. Il residuo viene sospeso in un sistema solvente di acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetraidrofurano), e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 300 ml di Amberlite XAD-2. La colonna viene eluita impiegando un sistema solvente di tetraidrofurano-acqua ~~nella medesima maniera che nell'esempio 13~~ (in cui, in successivi lavaggi, la concentrazione di tetraidrofurano viene aumentata ad incrementi del 10%, iniziando da 10% di tetraidrofurano). Frazioni eluite con una concentrazione di 40 % di tetraidrofurano vengono riunite e concentrate per dare 2,3 g di IIIa-4-1.

Esempio ~~23~~ 29

5 millimoli di IIIa-1-12 sintetizzato nello esempio ~~22~~ 8 vengono poste in 15 ml di piridina ed

al miscuglio vengono aggiunte 10 millimoli di benzil-ossi-carbonilcloruro. La soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 2 ore. Il miscuglio di reazione viene trasferito in una grande quantità di acqua ghiaccia ed il precipitato risultante viene filtrato via. Il precipitato viene lavato per due volte con un totale di 60ml di acqua (30 ml ogni volta). Esso viene poi lavato con 30 ml di etere ed essiccato a fondo. Il solido secco viene sciolto in 25 ml di piridina e dopo l'aggiunta a gocce di 50 millimoli di tricloroacetilcloruro, la soluzione viene agitata a 50°C per 4 ore. Dopo che la piridina è stata distillata via nel vuoto, il residuo viene introdotto in una grande quantità di acqua ghiaccia. Il precipitato risultante viene lavato per 3 volte con un totale di 150ml di acqua (50 ml ogni volta) ed il residuo viene essiccato a fondo. Il prodotto secco viene sciolto in 15 ml di metanolo e dopo l'aggiunta di 300 mg di Pd-C (10 %) la soluzione viene scossa con gas idrogeno a pressione atmosferica e temperatura ambiente. La reazione viene completata in 1 ora. Pd-C viene filtrato via ed il solvente viene distillato via nel vuoto. Il residuo viene sciolto in 50 ml di cloroformio. Alla soluzione vengono aggiun-

te dapprima 20 millimoli di diazometano in etere, poi vengono aggiunti 2 ml di trifluoruro eterato di boro (prodotto di Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) e la soluzione viene agitata durante la notte a temperatura ambiente. Il diazometano in eccesso viene eliminato con acido acetico ed il solvente viene eliminato nel vuoto. Il residuo viene sospeso in un solvente costituito da 10 ml di metanolo e 20 ml di acqua ed alla sospensione viene aggiunto idrossido di sodio acquoso 1 normale finchè il pH è 12. Quando la sospensione viene agitata a temperatura ambiente, il suo pH diventa più basso di 12 in modo che viene aggiunto ancora alcali finchè il pH raggiunge 12. Quando il pH non cade più sotto 12, alla sospensione viene aggiunto acido cloridrico 1 normale per regolare il suo pH a 7. La sospensione risultante viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 150 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente di metanolo-acqua ~~nella medesima maniera che nell'esempio 22. Frazio-~~ *in cui, in lavaggi successivi, la concentrazione di metanolo viene aumentata ad incrementi del 10%, iniziando da 10% di metanolo. Frazio-* ni eluite con una concentrazione di 50 % di metanolo vengono riunite e concentrate. Il concentrato viene sciolto in 10 ml di metanolo saturato di acido cloridrico e la soluzione viene agitata per 30 minuti

raffreddando con ghiaccio. Il solvente viene distillato via nel vuoto ed il residuo viene essiccato a fondo per dare 920 mg di II~~1~~a-16-1.

Esempio 30

1 millimole di II~~1~~a-1-1 sintetizzato nell'esempio 6 viene sciolta in 10 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato. Alla soluzione vengono aggiunte in atmosfera di argo 1,5 millimoli di fluoroborato di trietilossonio e la soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 4 ore. Dopo aver ditillato via nel vuoto il cloruro di metilene, al residuo vengono aggiunti 10 ml di etanolo essiccato e, raffreddando con ghiaccio, vengono aggiunte 2 millimoli di boroidruro di sodio e dopo agitamento per 10 minuti il boroidruro di sodio in eccesso viene decomposto con etanolo saturato di acido cloridrico gassoso. Dopo evaporazione fino a secco nel vuoto, il prodotto solido risultante viene sciolto in un solvente di acqua-metanolo ~~(1:4)~~ e la soluzione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 70 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un solvente di metanolo-acqua (l'acqua contiene 10 % di acido cloridrico 1 normale) ~~nello stesso~~ (in cui, in lavaggi successivi, la concentrazione di metanolo viene aumentata ad incrementi del 10%, a partire da 10% di metanolo, ~~maniera che nell'esempio 22~~. Frazioni eluite con

una concentrazione di 45% di metanolo vengono riunite e concentrate per dare 220 mg di IIIa-18-1.

Esempio 5

1 millimole di IIIa-1-2 sintetizzato mediante il metodo dell'esempio 4 viene sciolta in 10 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato. Alla soluzione vengono aggiunte in atmosfera di argo 1,5 millimoli di fluoroborato di trietilossonio e la soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 4 ore. Dopo aver distillato via nel vuoto il cloruro di metilene, al residuo vengono aggiunti 10 ml di etanolo essiccato e, raffreddando con ghiaccio, vengono aggiunte 2 millimoli di boroidruro di sodio e dopo un agitamento per 10 minuti il boroidruro di sodio in eccesso viene decomposto con etanolo saturato di acido cloridrico gassoso. Dopo evaporazione fino a secco nel vuoto, il prodotto solido risultante viene sciolto in un solvente di acqua-metanolo (1:4) e la soluzione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 70 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 500ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente di metanolo-acqua (l'acqua contiene 10 % di acido cloridrico 1 normale) ~~nella medesima maniera che nell'esempio 22.~~ in cui, in successivi lavaggi, la concentrazione di metanolo viene aumentata ad incrementi del 10%, iniziando da 10% di metanolo. Frazioni eluite

con una concentrazione di 50 % di metanolo vengono riunite e concentrate per dare 210 mg di IIIa-18-2.

Esempio 32

1 millimole di IIIa-1-6 sintetizzato mediante il metodo dell'esempio 6 viene sciolto in 10 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato. Alla soluzione vengono aggiunte in atmosfera di argo 1,5 millimoli di fluoroborato di trietilossonio e la soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 4 ore. Dopo aver distillato via il cloruro di metilene nel vuoto, al residuo vengono aggiunti 10 ml di etanolo essiccato e, raffreddando con ghiaccio, vengono aggiunte 2 millimoli di boroidruro di sodio e dopo un agitamento per 10 minuti il boroidruro di sodio in eccesso viene decomposto con etanolo saturato di acido cloridrico gassoso. Dopo evaporazione fino a secco nel vuoto, il prodotto solido risultante viene sciolto ina soluzione di acqua-metanolo ~~(7:4)~~ e la soluzione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 70 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando solvente metanolo-acqua (l'acqua contiene 10 % di acido cloridrico 1 normale) (*in cui in successivi lavaggi la concentrazione di metanolo viene aumentata ad incrementi del 10%, iniziando da 10% di metanolo.*) ~~nella medesima maniera che nell'esempio 22.~~ Frazioni eluite con una concen-

trazione di 55 % di metanolo vengono riunite e concentrate per dare 215 mg di IIIa-18-6.

Esempio 33

1 millimole di IIIa-1-9-sintetizzato nell'esempio 5 viene sciolta in 10 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato. Alla soluzione vengono aggiunte in atmosfera di argo 1,5 millimoli di fluoroborato di trietilossonio e la soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 4 ore. Dopo aver distillato via nel vuoto il cloruro di metilene, al residuo vengono aggiunti 10 ml di etanolo essiccato e, raffreddando con ghiaccio, vengono aggiunte 2 millimoli di boroidruro di sodio e, dopo agitamento per 10 minuti, il boroidruro di sodio in eccesso viene decomposto con etanolo saturato di acido cloridrico gassoso. Dopo evaporazione fino a secco nel vuoto, il prodotto solido risultante viene sciolto in una soluzione di acqua-metanolo ~~(1:4)~~ e la soluzione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 70 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente metanolo-acqua (l'acqua contiene 10 % di acido cloridrico 1 normale) ~~nella medesima maniera che nell'esempio 22~~ (in cui, in successivi lavaggi, la concentrazione di metanolo viene aumentata ad incrementi del 10%, iniziando da 10% di metanolo). Frazioni eluite con una concentrazione di 70 % di metanolo vengo-

no riunite e concentrate per dare 250 mg di IIIa-18-9.

Esempio ~~38~~ 34

1 millimole di IIIa-1-11 sintetizzato nell'esempio ~~10~~ 6 viene sciolta in 10 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato. Alla soluzione vengono aggiunte in atmosfera di argo 1,5 millimoli di fluoroborato di trietilossonio e la soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 4 ore. Dopo aver distillato nel vuoto il cloruro di metilene, al residuo vengono aggiunti 10 ml di etanolo essiccato e, raffreddando con ghiaccio, vengono aggiunti 2 millimoli di boroidruro di sodio e dopo agitamento per 10 minuti, il boroidruro di sodio in eccesso viene decomposto con etanolo saturato di acido cloridrico gassoso. Dopo evaporazione fino a secco nel vuoto, il prodotto solido risultante viene sciolto in una soluzione di acqua-metanolo ~~(1:4)~~ e la soluzione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 70 ml di Amberlite XAD-~~2~~. Dopo lavaggio con 500ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente tetraidrofurano-acqua (l'acqua contiene 10 % di acido cloridrico 1 normale) ~~nella medesima maniera che nell'esempio 13~~ in cui, in successivi lavaggi, la concentrazione di tetraidrofurano viene aumentata ad incrementi del 10%, iniziando da 10% di tetraidrofurano. Frazioni eluite con una concentrazione di 50 % di tetraidrofura-

no vengono riunite e concentrate per dare 230mg di II~~%~~a-18-11.

Esempio 22

Una millimole di II~~%~~a-7-17-sintetizzato nell'esempio 20 viene sospesa in un solvente comprendente 2 ml di metanolo e 4 ml di acqua ed alla sospensione viene aggiunto idrossido di sodio acquoso 1 normale finchè il pH è 12. Quando la sospensione viene agitata a temperatura ambiente, il suo pH diventa inferiore a 12 per cui viene aggiunto ancora il medesimo alcali finchè il pH raggiunge 12. Quando il pH non cade più al di sotto di 12, alla sospensione viene aggiunto acido cloridrico 1 normale per regolare il suo pH a 7. La sospensione risultante viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 30 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 100 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente di metanolo-acqua (in cui, in successivi lavaggi, la concentrazione di metanolo viene aumentata ad incrementi del 10%, iniziando da 10% di metanolo. ~~nella medesima maniera che nell'esempio 22.~~ Frazioni eluite con una concentrazione di 70 % di metanolo vengono riunite e concentrate. Il concentrato viene sciolto in 2 ml di metanolo saturato di acido cloridrico e la soluzione viene agitata per 30 minuti raffreddando con ghiaccio. Il solvente viene distillato via nel vuoto ed il residuo viene essiccato a fondo

per dare 370 mg di IIIa-15-8.

Esempio 36

5 millimoli di IIIa-5-13 sintetizzato nell'esempio 18 vengono sospese in un solvente costituito da 10 ml di metanolo e 20 ml di acqua ed alla sospensione viene aggiunto idrossido di sodio acquoso 1 normale finchè il pH è 12. Quando la sospensione venga agitata a temperatura ambiente, il suo pH diventa inferiore a 12 per cui viene aggiunto ancora il medesimo alcali finchè il pH raggiunge 12. Quando il pH non cade più al di sotto di 12, alla sospensione viene aggiunto acido cloridrico 1 normale per regolare il suo pH a 7. La sospensione risultante viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 150 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente metanolo-acqua ~~nella medesima maniera che nell'esempio 22~~ (in cui, in lavaggi successivi, la concentrazione di metanolo viene aumentata, ad incrementi del 10%, iniziando da 10% di metanolo). Frazioni eluite con una concentrazione di 60 % di metanolo vengono riunite e concentrate. Il concentrato viene sciolto in 10 ml di metanolo saturato di acido cloridrico e la soluzione viene agitata per 30 minuti raffreddando con ghiaccio. Il solvente viene distillato via nel vuoto ed il residuo viene essiccato a fondo per dare 1,89 g di IIIa-13-2.

Esempio 37

1 millimole di IIIa-6-13 sintetizzato mediante il metodo dell'esempio 14 viene sottoposta alla reazione di detricloroacetilazione descritta nell'esempio 39. Il prodotto di reazione viene purificato mediante il metodo usato nell'esempio 39 e frazioni eluite ad una concentrazione di metanolo di 70 % vengono riunite e concentrate. Il concentrato viene sciolto in 2 ml di metanolo saturato di acido cloridrico e la soluzione viene agitata per 30 minuti raffreddando con ghiaccio. Il solvente viene distillato via ed il residuo viene essiccato a fondo per dare 320 mg di IIIa-14-9.

Esempio 38

5 millimoli di IIIa-1-12 sintetizzato nell'esempio 8 vengono sciolte in 100 ml di metanolo. Alla soluzione vengono aggiunte a temperatura ambiente 10 millimoli di fenil-diazometano e la soluzione viene agitata per 3 ore. Il fenildiazometano in eccesso viene convertito a benzilacetato con acido acetico. Il miscuglio di reazione viene evaporato fino a secco nel vuoto ed il residuo viene lavato con 15 ml di etere. Il residuo viene essiccato a fondo ed il prodotto essiccato viene sciolto in 100 ml di cloruro di metilene. Alla soluzione ven-

gono aggiunte dapprima 25 millimoli di diazometano in etere, poi 2,5 ml di trifluoruro eterato di boro (prodotto di Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), ed il miscuglio viene agitato durante la notte a temperatura ambiente. Il diazometano in eccesso viene eliminato con acido acetico ed il solvente viene eliminato nel vuoto. Il residuo viene posto in una grande quantità di acqua ghiaccia ed il precipitato risultante viene filtrato via. Il precipitato viene lavato 2 volte con un totale di 50 ml di acqua (25 ml ogni volta), ed il residuo viene essiccato a fondo. Il solido essiccato viene sciolto in 15 ml di metanolo e dopo l'aggiunta di 250 mg di Pd-C (10 %), la soluzione viene scossa con gas idrogeno a pressione atmosferica e temperatura ambiente. La reazione è completa in 20 minuti, Pd-C viene filtrato via ed il solvente viene distillato via nel vuoto. Il residuo viene essiccato a fondo e sciolto in 15 ml di piridina. Dopo che sono state aggiunte a gocce 100 millimoli di anidride propionica, la soluzione viene agitata a 50°C per 4 ore. La piridina viene distillata via nel vuoto ed il residuo viene posto in una grande quantità di acqua-ghiaccio. Il precipitato risultante viene lava-

to per tre volte con un totale di 450 ml di acqua (150 ml ogni volta). Il precipitato viene poi sospeso in un solvente costituito da 10 ml di metanolo e 20 ml di acqua ed alla sospensione viene aggiunto idrossido di sodio acquoso 1 normale finchè il pH è 12. Quando la sospensione viene agitata a temperatura ambiente, il suo pH diventa più basso di 12 per cui viene aggiunto ancora il medesimo alcali finchè il pH raggiunge il valore 12. Quando il pH non cade più al di sotto di 12, alla sospensione viene aggiunto acido cloridrico 1 normale per regolare il suo pH a 7. La sospensione risultante viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 150 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita usando un sistema solvente metanolo-acqua ~~nelle medesime maniera che nell'esempio 22.~~ (in cui, in successivi lavaggi, la concentrazione di metanolo viene aumentata ad incrementi del 10%, iniziando da 10% di metanolo.) Frazioni eluite con una concentrazione di 70 % di metanolo vengono riunite e concentrate. Il concentrato viene sciolto in 10 ml di metanolo saturato di acido cloridrico e la soluzione viene agitata per 30 minuti raffreddando con ghiaccio. Il solvente viene distillato via nel vuoto ed il residuo viene essiccato a fondo per dare 830 mg di IIIa-17-5.

Esempio 39

1 millimole di IIIa-2-1 sintetizzato nell'esempio 12 viene sospesa in un solvente comprendente 2 ml di metanolo e 4 ml di acqua ed alla sospensione viene aggiunto idrossido di sodio acquoso 1 normale finchè il pH è 12. Quando la sospensione venga agitata a temperatura ambiente, il suo pH diventa inferiore a 12 in modo che viene aggiunto ancora il medesimo alcali finchè il pH raggiunge 12. Quando il pH non cade più al di sotto di 12, alla sospensione viene aggiunto acido cloridrico 1 normale per regolare il suo pH a 7. La sospensione risultante viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 150 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente metanolo-acqua (in cui, in successivi lavaggi, la concentrazione di metanolo viene aumentata ad incrementi del 10%, iniziando do 10% di metanolo.) ~~nella medesima maniera che nell'esempio 22.~~ Frazioni eluite con una concentrazione di 50 % di metanolo vengono riunite e concentrate. Il concentrato viene sciolto in 2 ml di metanolo saturato di acido cloridrico e la soluzione viene agitata per 30 minuti raffreddando con ghiaccio. Il solvente viene distillato via nel vuoto ed il residuo viene essiccato a fondo per dare 400 mg di IIIa-12-1.

Esempio 40

5 millimoli di AI-77-B essiccato a fondo vengono sciolte in 10 ml di piridina. Alla soluzione vengono aggiunte temperatura ambiente 10 mmoli di benzilossicarbonilcloruro e la soluzione viene agitata per 3 ore. Dopo l'aggiunta di 20 millimoli di benzilossicarbonilcloruro, la soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 1,5 ore. Il miscuglio di reazione viene posto in una grande quantità di acqua ghiaccio ed il precipitato risultante viene filtrato via. Il precipitato viene lavato per due volte con un totale di 100 ml di acqua (50 ml ogni volta). Esso viene poi lavato con 50 ml di etere ed essiccato a fondo. Il solido secco viene sciolto in 40 ml di piridina e, dopo l'aggiunta di 50 millimoli di tricloroacetilcloruro, la soluzione viene agitata a 50°C per 4 ore. Dopo che la piridina è stata distillata via nel vuoto, il residuo viene posto in una grande quantità di acqua ghiaccio. Il precipitato risultante viene lavato per tre volte con un totale di 150 ml di acqua (50 ml ogni volta), ed il residuo viene essiccato a fondo. Il prodotto secco viene sciolto in 15 ml di metanolo e, dopo l'aggiunta di 280 mg di Pd-C (10 %), la soluzione viene scossa con gas idrogeno a

pressione atmosferica e temperatura ambiente. La reazione viene completata in due ore, Pd-C viene filtrato via ed il solvente viene distillato via nel vuoto. Il residuo viene sospeso in un solvente acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetraidrofurano), e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 150 ml di Amberlite XAD-2. La colonna viene eluita impiegando un sistema solvente tetraidrofurano-acqua (in cui, in successivi lavaggi, la concentrazione di tetraidrofurano viene aumentata ad incrementi del 10%, iniziando da 10% di tetraidrofurano. ~~nella medesima maniera che nell'esempio 13~~. Frazioni eluite con una concentrazione di 30 % di tetraidrofurano vengono riunite e concentrate per dare 1,02 g di IIIa-12-9.

Esempio 41

5 millimoli di AI-77-B essiccato a fondo vengono sciolte in 10 ml di piridina. Alla soluzione vengono aggiunte a temperatura ambiente 10 millimoli di benzilossicarbonilcloruro e la soluzione viene agitata per 3 ore. Dopo che la piridina è stata distillata via nel vuoto, il residuo viene lavato per due volte con un totale di 20 ml di acqua (10 ml ogni volta). Esso viene poi lavato con 30 ml di etere ed essiccato a fondo. Il solido secco viene sciolto in 100 ml di metanolo e dopo l'aggiunta di 10 millimoli di fenildiazometano a

temperatura ambiente, la soluzione viene agitata per 3 ore. Il fenildiazometano in eccesso viene convertito a benzil-acetato con acido acetico. Il miscuglio di reazione viene evaporato fino a secco nel vuoto ed il residuo viene lavato con 10 ml di etere. Il residuo viene essiccato a fondo ed il prodotto secco viene sciolto in 100 ml di cloruro di metilene. Alla soluzione vengono aggiunte dapprima 10 millimoli di diazoetano in etere, poi 2,5 ml di trifluoruro-eterato di boro (prodotto di Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) e la soluzione viene agitata durante la notte a temperatura ambiente. Il diazoetano in eccesso viene eliminato con acido acetico ed il solvente viene eliminato nel vuoto. Il residuo viene posto in una grande quantità di acqua ghiaccia ed il precipitato risultante viene filtrato via. Il precipitato viene lavato per due volte con un totale di 50 ml di acqua (25 ml ogni volta) ed il residuo viene essiccato a fondo. Il prodotto secco viene sciolto in 15 ml di metanolo e, dopo l'aggiunta di 280 mg di Pd-C (10 %), la soluzione viene scossa con gas idrogeno a pressione atmosferica e temperatura ambiente. La reazione viene completata in due ore, Pd-C viene separato ed il solvente viene distilla-

to via nel vuoto. Il residuo viene sospeso in un sistema solvente acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetraidrofurano) e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 150 ml di Amberlite XAD-2. La colonna viene eluita impiegando un sistema solvente tetraidrofurano-acqua (in cui, in successivi lavaggi, la concentrazione di tetraidrofurano viene aumentata, ad incrementi del 10%, partendo da 10% di tetraidrofurano. ~~nella medesima maniera che nello esempio 15.~~ Frazioni eluite con una concentrazione di 30 % di tetraidrofurano vengono riunite e concentrate per dare 1,21 g di IIIa-16-7.

Esempio 42

1 millimole di IIIa-16-7 sintetizzato nell'esempio 41 viene posta in 4 ml di piridina e, dopo l'aggiunta di 2 mmoli di benzilossicarbonil-cloruro, la soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 3 ore. Dopo che la piridina è stata distillata via nel vuoto, il residuo viene lavato per due volte con un totale di 4 ml di acqua (2 ml ogni volta). Esso viene poi lavato con 6 ml di etere ed essiccato a fondo. Il prodotto secco viene posto in 4 ml di piridina e, dopo l'aggiunta di 10 millimoli di tricloroacetilcloruro, la soluzione viene agitata a 50°C per 4 ore. Dopo che la piridina è stata distillata via nel vuoto, il residuo viene posto in una grande quantità di acqua ghiaccio. Il preci-

pitato risultante viene lavato per 3 volte con un totale di 30 ml di acqua (10 ml ogni volta) ed essiccato a fondo. Il prodotto secco viene sciolto in 3 ml di metanolo. Dopo l'aggiunta di 50 mg di Pd-C (10 %), la soluzione viene scossa con gas idrogeno a pressione atmosferica e temperatura ambiente. La reazione viene completata in 1 ora. Pd-C viene filtrato via ed il solvente viene distillato via nel vuoto. Il residuo viene sospeso in un sistema solvente acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetraidrofurano) e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 30 ml di Amberlite XAD-2. La colonna viene eluita impiegando un sistema solvente tetraidrofurano-acqua ~~nella medesima maniera che nello esempio 13~~ (in cui, in successivi lavaggi, la concentrazione di tetraidrofurano viene aumentata ad incrementi del 10% iniziando da 10% di tetraidrofurano.). Frazioni eluite con una concentrazione di 40 % di tetraidrofurano vengono riunite e concentrate per dare 210 mg di IIIa-17-6.

Esempio 43

1 millimole di AI-77-B essiccato a fondo viene sciolta in 4 ml di piridina e, dopo l'aggiunta di 2 millimoli di benzilossi-carbonil-cloruro la soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 3 ore. Dopo aver distillato via piridina nel vuoto, il residuo viene lavato per due volte con un

totale di 4 ml di acqua (2 ml ogni volta). Esso viene lavato con 6 ml di etere ed essiccato a fondo. Il prodotto secco viene posto in 4 ml di piridina e vengono aggiunte 15 millimoli di anidride acetica. Dopo l'aggiunta di 10 mg di cloruro di zinco la soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 2 ore. Il miscuglio di reazione viene versato in una grande quantità di acqua ghiaccio ed il precipitato risultante viene filtrato via. Il precipitato viene lavato per due volte con un totale di 4 ml di acqua (2 ml ogni volta). Il precipitato viene sciolto in 3 ml di metanolo e dopo l'aggiunta di 50 mg di Pd-C (10 %), la soluzione viene scossa con gas-idrogeno a pressione atmosferica e temperatura ambiente. La reazione viene completata in 1 ora, Pd-C viene filtrato via ed il solvente viene distillato via nel vuoto. Il residuo viene sospeso in un solvente acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetraidrofurano), e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 30 ml di Amberlite XAD-2. La colonna viene eluita impiegando un sistema solvente tetraidrofurano-acqua in cui, in successivi lavaggi, la concentrazione di tetraidrofurano viene aumentata ~~nella medesima maniera che nell'esempio 13. Frazioni~~ ad incrementi del 10% iniziando da 10% di tetraidrofurano. Frazioni eluite con una concentrazione di 30 % di tetraidrofurano vengono riunite e concentrate per dare 230 mg

di IIIa-10-1.

Esempio 44

1 millimole di AI-77-B essiccato a fondo viene sciolta in 4 ml di piridina e, dopo l'aggiunta di 2 mmoli di benzilossicarbonilcloruro, la soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 3 ore. Dopo aver distillato via piridina nel vuoto, il residuo viene lavato per due volte con un totale di 4 ml di acqua (2 ml ogni volta). Esso viene poi lavato con 6 ml di etere ed essiccato a fondo. Il prodotto secco viene posto in 4 ml di piridina e vengono aggiunte 15 mmoli di anidride acetica. Dopo l'aggiunta di 10 mg di cloruro di zinco, la soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 2 ore. Il miscuglio di reazione viene versato in una grande quantità di acqua ghiaccia ed il precipitato risultante viene filtrato via. Il precipitato viene lavato per due volte con un totale di 4 ml di acqua (2 ml ogni volta) ed essiccato a fondo. Il prodotto secco viene posto in 4 ml di piridina e, dopo l'aggiunta di 10 mmoli di anidride butirrica, la soluzione viene agitata a 50°C per 4 ore. Dopo che la piridina è stata distillata via nel vuoto, il residuo viene posto in una grande quantità di acqua ghiaccia. Il precipitato risultante

viene lavato per tre volte con un totale di 30 ml di acqua (10 ml ogni volta) ed essiccato a fondo. Il prodotto secco viene sciolto in 3 ml di metanolo e, dopo l'aggiunta di 50 mg di Pd-C (10 %), la soluzione viene scossa con gas idrogeno a pressione atmosferica e temperatura ambiente. La reazione viene completata in 1 ora, Pd-C filtrato via ed il solvente viene distillato via sotto vuoto. Il residuo viene sospeso in un sistema solvente acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetraidrofurano) e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 30 ml di Amberlite XAD-2. La colonna viene eluita impiegando un sistema di tetraidrofurano-acqua (in cui, in successivi lavaggi, la concentrazione di tetraidrofurano viene ~~nella medesima maniera~~ aumentata ad incrementi del 10 %, iniziando da 10 % di tetraidrofurano. ~~che nell'esempio 13.~~ Frazioni eluite con una concentrazione di 40 % di tetraidrofurano vengono riunite e concentrate per dare 270 mg di IIIa-11-6.

Esempio 45

1 millimole di AI-77-B essiccato a fondo viene sciolta in 4 ml di piridina e, dopo l'aggiunta di 2 mmoli di benzilossi-carbonilcloruro, la soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 3 ore. Dopo aver distillato via piridina nel vuoto, il residuo viene lavato per due volte con un totale di 4 ml di acqua (2 ml ogni volta). Esso viene lavato con

6 ml di etere ed essiccato a fondo. Il prodotto secco viene posto in 4 ml di piridina e vengono aggiunte 15 mmoli di anidride acetica. Dopo l'aggiunta di 10 mg di cloruro di zinco, la soluzione viene agitata a temperatura ambiente oer 2 ore. Il miscuglio di reazione viene versato in una grande quantità di acqua ghiaccia ed il precipitato risultante viene filtrato via. Esso viene lavato per due volte con un totale di 4 ml di acqua (2 ml ogni volta) ed essiccato a fondo. Il prodotto secco viene sciolto in un solvente costituito da 4 ml di metanolo e 16 ml di cloroformio. Dopo l'aggiunta di 6 mmoli di diazometano in etere a temperatura ambiente, la soluzione viene agitata per 1 ora. Il diazometano in eccesso viene eliminato con acido acetico ed il solvente viene distillato via nel vuoto. Il residuo viene sciolto in 3 ml di metanolo e, dopo l'aggiunta di 50 mg di Pd-C (10 %), la soluzione viene scossa con gas idrogeno a pressione atmosferica e temperatura ambiente. La reazione viene completata in 1 ora, Pd-C viene viene filtrato via ed solvente viene distillato via nel vuoto. Il residuo viene sospeso in un sistema solvente acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetraidrofurano) e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di

30 ml di Amberlite XAD-2. La colonna viene eluita impiegando un sistema solvente tetraidrofurano-acqua in cui, in successivi lavaggi, la concentrazione di tetraidrofurano viene ~~nella medesima maniera che nell'esempio 13. Frazioni~~ aumentata ad incrementi del 10%, iniziando da 10% di tetraidrofurano. Frazioni eluite con una concentrazione di 50 % di tetraidrofurano vengono riunite e concentrate per dare 273 mg di IIIa-14-1.

Esempio 46

2 millimoli (848 mg) di AI-77-B essiccato a fondo vengono poste in un contenitore a pressione di vetro da 50 ml e vengono aggiunti 10 ml di N,N-dimetilformammide per sciogliere lo AI-77-B. Dopo l'aggiunta di 10 mmoli di metil-dioduro, il contenitore viene chiuso e scosso energicamente per 1 ora a temperatura ambiente. Vengono aggiunte altre 10 mmoli di metil-ioduro e viene eseguita una reazione nella medesima maniera. Metildioduro viene aggiunto di nuovo in una quantità di 10 mmoli e, dopo energico scuotimento del contenitore per 24 ore, il solvente (N,N-dimetilformammide) e metilioduro che non ha reagito vengono distillati via sotto vuoto. Il residuo viene sciolto in 2 ml di metanolo e macchie della soluzione vengono poste su 20 piatti di gel di silice (TLCPSC-Fertigplatten KIESELGEL 60F-254 of Merck & Co., Inc., Art. 5717, 20 cm x 20 cm x 2 mm)), sviluppate con

un sistema solvente di metanolo e cloroformio (1:10), porzioni aventi Rf = 0,38 (si osserva assorbimento nell'ultravioletto, rosso porpora nella reazione alla ninidrina) vengono riunite, poste in 200 ml di metanolo e la soluzione viene agitata per 30 minuti. Dopo filtrazione del gel di silice, metanolo viene concentrato per dare 72 mg di IIa-27-1.

Esempio 47

AI-77-B (1,2 mmoli) essiccato a fondo viene sciolto in 5 ml di N,N-dimetilformammide, dopo aggiunta di 3 mmoli di etil-ioduro, la soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 2 ore. Vengono aggiunte 3 millimoli di etilioduro per 4 volte ad un intervallo di 1 ora. Il solvente e lo etilioduro in eccesso vengono distillati via dal miscuglio di reazione nel vuoto. Il residuo viene sciolto in 2 ml di metanolo e macchie della soluzione vengono poste su di 10 piatti di gel di silice (TLCPSC-Fertigplatten KIESELGEL 60F-254 di Merck & Co., Inc. Art. 5717 20 cm x 20 cm x 2 mm), sviluppate con un sistema solvente di metanolo - cloroformio (1:10), porzioni aventi Rf = 0,40 (si osserva assorbimento nell'ultravioletto, rosso nella reazione alla ninidrina ~~(marchio di impresa)~~), poste in 100 ml di metanolo e la soluzione viene agitata per

30 minuti. Dopo aver filtrato via il gel di silice, il metanolo viene concentrato per dare 70 mg di IIIa-18-1.

Esempio 248

2 millimoli (778 mg) di AI-77-F essiccato a fondo vengono sciolte in 4 ml di piridina ed alla soluzione vengono aggiunte 40 mmoli di anidride acetica. Dopo l'aggiunta di 20 mg di cloruro di zinco, la soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 2 ore. Il miscuglio di reazione viene versato in una grande quantità di acqua ghiaccio ed il precipitato risultante viene filtrato via. Esso viene lavato per due volte con un totale di 10 ml di acqua (5 ml ogni volta) ed essiccato. Il prodotto secco viene sciolto in 2 ml di metanolo e macchie della soluzione vengono poste su 15 piatti di gel di silice (TLPSC-Fertigplatten KIESELGEL 60F-254 di Merck & Co., Inc. Art. 5717, 20 cm x 20 cm x 2 mm), sviluppate con un sistema solvente di cloroformio e metanolo (30:1), e porzioni aventi Rf = 0,70 (si osserva assorbimento nell'ultravioletto) vengono riunite, poste in 100 ml di metanolo e la soluzione viene agitata per 20 minuti. Dopo filtrazione del gel di silice, il metanolo viene concentrato per dare 520 mg di IIIa-1-1.

Esempio 59

Composto IIIa-1-12 viene sintetizzato ripetendo il procedimento dell'esempio 52 eccetto che la anidride acetica viene sostituita da tricloroacetilcloruro. Due millimoli del composto vengono sciolte in 4 ml di piridina e, dopo l'aggiunta di 26 mmoli di anidride acetica, la soluzione viene agitata a 50°C per 3 ore. Dopo aver distillato via piridina nel vuoto, il residuo viene trasferito in una grande quantità di acqua ghiaccio. Il precipitato risultante viene lavato per tre volte con un totale di 30 ml di acqua (10 ml ogni volta) ed essiccato. Il prodotto secco viene sospeso in un solvente costituito da 4 ml di metanolo ed 8 ml di acqua ed alla soluzione viene aggiunto idrossido di sodio acquoso 1 normale finchè il suo pH raggiunge 12. Quando la soluzione viene agitata a temperatura ambiente, il pH diventa inferiore a 12 per cui viene aggiunto ancora il medesimo alcali per ottenere un pH di 12. Quando il pH non cade più al di sotto di 12, viene aggiunto acido cloridrico 1 normale per regolare il pH a 7. La soluzione viene poi fatta passare attraverso una colonna riempita di 60ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 200 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un siste-

ma solvente di tetraidrofurano-acqua, ~~nella medesima maniera che nell'esempio 13.~~ Frazioni eluite con una concentrazione di 50 % di tetraidrofurano vengono riunite e concentrate. Il concentrato viene sciolto in 50 ml di metanolo saturato di acido cloridrico e la soluzione di viene agitata per 30 minuti raffreddando con ghiaccio. Il solvente viene distillato via nel vuoto ed il residuo viene essiccato a fondo per dare 530 mg di IIIa-3-1.

Esempio 50

1 millimole di IIIa-1-1 sintetizzato nell'esempio 48 viene sciolta in 2 ml di piridina e, dopo l'aggiunta di 13 mmoli di anidride propionica, la soluzione viene agitata a 50°C per 3 ore. Dopo aver distillato via piridina nel vuoto, il residuo viene sciolto in 1 ml di metanolo e macchie della soluzione vengono poste su 10 piatti di gel di silice (TLCPSC-Fertigplatten KIESELGEL 60F-254 di Merck & Co., Inc. Art. 5717, 20 cm x 20 cm x 2 mm), sviluppate con un sistema solvente di cloroformio e metanolo (50:1. porzioni aventi Rf = 0,60 (si osserva assorbimento nell'ultravioletto) vengono riunite, poste in 50 ml di metanolo e la soluzione viene agitata per 20 minuti. Quando il gel di silice viene filtrato via ed il metanolo viene con-

centrato si ottengono 305 mg di IIIa-2-2.

Esempio 57

1 millimole di IIIa-1-1 sintetizzato nell'esempio 58 viene sciolta in 5 ml di cloroformio e dopo l'aggiunta di 10 mmoli di diazometano in etere a temperatura ambiente, la soluzione viene agitata durante la notte. Il diazometano in eccesso viene eliminato con acido acetico ed il miscuglio di reazione viene evaporato fino a secco nel vuoto. Il prodotto secco viene sciolto in 1 ml di metanolo e macchie della soluzione vengono poste su 10 piatti di gel di silice (TLCPSC-Fertigplatten KIESELGEL 60F-254 di Merck & Co., Inc. Art. 5717, 20 cm x 20 cm x 2 mm), sviluppate con un sistema solvente di cloroformio e metanolo (50:1), porzioni aventi Rf = 0,60 (si osserva assorbimento nell'ultravioletto) vengono riunite, poste in 50 ml di metanolo e la soluzione viene agitata per 20 minuti. Quando il gel di silice viene filtrato via ed il metanolo viene concentrato, si ottengono 270 mg di IIIa-5-1.

Esempio 58

2 millimoli (778 mg) di AI-77-F essiccato a fondo vengono sciolte in 10 ml di cloroformio e, dopo l'aggiunta di 15 mmoli di diazometano in etere a temperatura ambiente, la soluzione viene agitata per 1 ora.

Il diazometano in eccesso viene eliminato con acido acetico ed il miscuglio di reazione viene evaporato fino a secco nel vuoto. Il prodotto secco viene sciolto in 2 ml di metanolo, macchie della soluzione vengono poste su 15 piatti di gel di silice (TLCPSC-Fertigplatten KIESELGEL 60F-254 di Merck & Co., Inc., Art. 5717, 20 cm x 20 cm x 2 mm), sviluppate con un sistema solvente di cloroformio e metanolo (40 : 1), porzioni aventi Rf = 0,70 (si osserva assorbimento nell'ultravioletto) vengono riunite, poste in 100 ml di metanolo e la soluzione viene agitata per 20 minuti. Quando il gel di silice viene filtrato via ed il metanolo viene concentrato, si ottengono 680 mg di IVa-4-2.

Esempio 53

1 millimole di IVa-4-2 sintetizzato nell'esempio 52 viene sciolta in 10 ml di cloruro di metilene ed alla soluzione vengono aggiunti dapprima 5 mmoli di diazobutano in etere, e poi 0,5 ml di trifluoruro-eterato di boro (prodotto di Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), e la soluzione viene agitata durante la notte a temperatura ambiente. Il diazobutano in eccesso viene eliminato con acido acetico ed il miscuglio di reazione viene evaporato fino a secco nel vuoto. Il prodotto secco viene sciolto

in 1 ml di metanolo e macchie della soluzione vengono poste su 10 piatti di gel di silice (TLCPSC-Fertigplatten KIESELGEL 60F-254 di Merck & Co., Inc., Art. 5717, 20 cm x 20 cm x 2 mm), sviluppate in un sistema solvente di cloroformio e metanolo (50:1), porzioni aventi Rf = 0,60 (si osserva assorbimento nell'ultravioletto) vengono riunite, poste in 50 ml di metanolo e la soluzione viene agitata per 20 minuti. Quando il gel di silice viene filtrato via ed il metanolo viene concentrato si ottengono 290 mg di IIVa-6-5.

Esempio 254

2 millimoli di IIVa-6-4 sintetizzato mediante il metodo dell'esempio 57 vengono sciolti in 10 ml di metanolo e, dopo l'aggiunta di 100 mg di Pd-C (10 %), la soluzione viene scossa con gas idrogeno a pressione atmosferica ed a temperatura ambiente. La reazione viene completata in 20 minuti, Pd-C viene filtrato via ed il solvente viene distillato via sotto vuoto. Il residuo viene sciolto in 2 ml di metanolo, macchie della soluzione vengono poste su 15 piatti di gel di silice (TLCPSC Fertigplatten KIESELGEL 60F-254 di Merck & Co., Inc. Art. 5717, 20 cm x 20 cm x 2 mm), sviluppate con un sistema solvente di cloroformio e metanolo (30:1), porzio-

ni aventi Rf = 0,65 (si osserva assorbimento nell'ultravioletto), vengono riunite, poste in 100 ml di metanolo e la soluzione viene agitata per 20 minuti. Quando il gel di silice viene filtrato via ed il metanolo viene concentrato, si ottengono 520mg di IIIa-7-8.

Esempio 55

1 millimole di IIIa-7-8 sinstetizzato nell'esempio 54 viene sciolta in 4 ml di piridina e, dopo l'aggiunta di 10 mmoli di anidride acetica, la soluzione viene agitata a 50°C per 3 ore. Dopo aver distillato via piridina nel vuoto, il residuo viene sciolto in 2 ml di metanolo e macchie della soluzione vengono poste su 10 piatti di gel di silice (TLCPSC-Fertigplatten KIESELGEL 60F-254 di Merck & Co., Inc. Art. 5717, 20 cm x 20 cm x 2 mm), sviluppate con un sistema solvente di cloroformio e metanolo (50:1), porzioni aventi Rf = 0,7 (si osserva assorbimento nell'ultravioletto), vengono riunite, poste in 50 ml di metanolo e la soluzione viene agitata per 20 minuti. Quando il gel di silice viene filtrato via ed il metanolo viene concentrato, si ottengono 40 mg di IIIa-8-5.

Esempio 56

2 millimoli di IIIa-18-1 sintetizzato nell'esem-

pio 30 vengono sciolte in un solvente costituito da 2 ml di metanolo e 5 ml di acqua e viene aggiunto idrossido di sodio acquoso 1 normale finchè il pH della soluzione è 10 ¢ quando la soluzione venga agitata, il pH diventa inferiore a 10 per cui viene aggiunta ancora il medesimo alcali per ottenere un pH di 10. Quando il pH non cade più al di sotto di 10, viene aggiunto acido cloridrico 1 normale per regolare il pH a 7, e la soluzione risultante viene purificata su una colonna di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio a fondo con acqua, la colonna viene eluita con un solvente costituito da 50 % di metanolo e 50 % di acqua (apertura dell'anello di gamma-lattone). Gli eluati vengono concentrati per dare 820 mg di IIIb-18-1. Il concentrato viene sciolto in un solvente costituito da 2 ml di metanolo e 5 ml di acqua e viene aggiunto idrossido di sodio acquoso 1 normale finchè il pH raggiunge 12. Quando la soluzione viene agitata, il pH diventa inferiore a 12 per cui viene aggiunto ancora il medesimo alcali per ottenere un pH di 12. Quando il pH non cade più al di sotto di 12, viene aggiunto acido cloridrico 1N per regolare il pH a 7 e la soluzione risultante viene purificata su una colonna di Amberlite XAD-2.

~~Dopo lavaggio a fondo con acqua,~~ la colonna viene eluita con un solvente costituito da 30 % di metanolo e 70 % di acqua. Gli eluati vengono concentrati per dare 810 mg di II¾c-18-1. 1 millimole di II¾b-18-1 viene sciolta in 5 ml di metanolo e, dopo aggiunta di 1 ml di metanolo saturato di acido cloridrico, la soluzione viene agitata per 1 ora raffreddando con ghiaccio. Quando il solvente viene distillato via, si ottengono 400 mg di II¾a-18-1. Sottoponendo 1 millimole di II¾c-18-1 al medesimo trattamento di cui sopra, si formano 30 mg di II¾a-18-1.

~~Esempio 61~~

~~2 millimoli di AI 77 A essiccato a fondo vengono~~ poste in un contenitore a pressione. Dopo l'aggiunta di 24 mmoli di p-toluidina, il contenitore viene chiuso e la soluzione viene agitata per 10 minuti a 100°C. Il miscuglio di reazione viene sciolto in 2 ml di metanolo e macchie della soluzione vengono poste su 15 piatti di gel si silice (TLCPSC-Fertigplatten KIESELGEL 60F-254 di Merck & Co., Inc., Art. 5717, 20 cm x 20 cm x 2 mm), sviluppate con un sistema solvente di cloroformio e metanolo (8:1), porzioni aventi Rf = 0,20 (si osserva assorbimento nell'ultravioletto) vengono riunite, poste in 100ml ~~di metanolo e la soluzione viene agitata per 20 minu-~~

Esempio ~~65~~ 57

1 millimole di IIIa-4-1 sintetizzato nell'esempio 32 viene sciolta in 10 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato e, dopo che in atmosfera di argo sono state aggiunte 1,5 mmoli di fluoroborato di trietilossonio, la soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 4 ore. Dopo che il cloruro di metilene è stato distillato via nel vuoto vengono aggiunti 10 ml di etanolo essiccato, e, raffreddando con ghiaccio, vengono aggiunte 2 mmoli di boroidruro di sodio e dopo un agitamento di 10 minuti, il boroidruro di sodio in eccesso viene decomposto con etanolo saturato di acido cloridrico gassoso. Il miscuglio di reazione viene evaporato fino a secco ed il prodotto secco viene sospeso in un sistema solvente di acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetraidrofurano) e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 70 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente di tetraidrofurano-acqua ~~nella medesima maniera che nell'esempio 13.~~ in cui, in successivi lavaggi, la concentrazione di tetraidrofurano viene aumentata ad incrementi del 10%, iniziando da 10% di tetraidrofurano. Frazioni eluite con una concentrazione di 60 % di tetraidrofurano vengono riunite e concentrate per dare 160 mg di IIIa-21-9.

Esempio 58

2 milli-moli di IIIa-10-1 essiccato a fondo (sintetizzato nell'esempio 43) vengono poste in un contenitore a pressione di vetro da 50 ml e vengono aggiunti 10 ml di N,N-dimetilformammide per portare in soluzione il composto. Dopo l'aggiunta di 10 mmoli di metilioduro, il contenitore viene chiuso e scosso energicamente per 1 ora a temperatura ambiente. Vengono aggiunte altre 10 mmoli di metilioduro e viene effettuata una reazione nella medesima maniera. Metil-ioduro viene aggiunto di nuovo in una quantità di 10 mmoli e, dopo energico scuotimento del contenitore per 24 ore, il solvente (N,N-dimetilformammide) e metil-ioduro che non ha reagito vengono distillati via nel vuoto. Il residuo viene sciolto in 2 ml di metanolo e macchie della soluzione vengono poste su 20 piatti di gel di silice (TLCPSC-Fertigplatten KIESELGEL 60F-254 di Merck & Co., Inc. Art. 5717, 20 cm x 20 cm x 2 mm), sviluppate in un sistema solvente di metanolo e cloroformio (1:10), porzioni aventi Rf = 0,40 (si osserva assorbimento nell'ultravioletto, rosso porpora nella reazione alla ninidrina) vengono riunite, poste in 200 ml di metanolo e la soluzione viene agitata per 30 minuti. Dopo aver filtrato via il

gel di silice ed aver concentrato il metanolo, si ottengono 80 mg di IIIa-28-1.

Esempio 59

2 millimoli di IIIa-11-1 sintetizzato mediante il metodo dell'esempio 48, vengono poste in un contenitore a pressione di vetro da 50 ml e vengono aggiunti 10 ml di N,N-dimetilformammide per dissolvere il composto. Dopo l'aggiunta 10 mmoli di metilioduro, il contenitore viene chiuso e scosso energicamente per 1 ora a temperatura ambiente. Vengono aggiunte altre 10 mmoli del metilioduro e viene effettuata una reazione nella medesima maniera. Metilioduro viene aggiunto di nuovo in una quantità di 10 mmoli e dopo energico scuotimento del contenitore per 24 ore, il solvente (N,N-dimetilformammide) e metilioduro che non ha reagito vengono distillati via nel vuoto. Il residuo viene sciolto in 2 ml di metanolo e macchie della soluzione vengono poste su 20 piatti di gel di silice (TLCPSC-Fertigplatten KIESELGEL 60F-254 di Merck & Co., Inc. Art. 5717, 20 cm x 20 cm x 2 mm), sviluppate con un sistema solvente di metanolo e cloroformio (1:20), porzioni aventi Rf = 0,50 (si osserva assorbimento nell'ultravioletto, rosso porpora nella reazione alla ninidrina) vengono riunite, poste in 200 ml

di metanolo e la soluzione viene agitata per 30 minuti. Quando il gel di silice viene filtrato via e il metanolo viene concentrato, si ottengono 92 mg di IIIa-29-1.

Esempio 60

2 millimoli di IIIa-12-1 sintetizzato mediante il metodo dell'esempio 39 vengono poste in un contenitore a pressione di vetro da 50 ml e vengono aggiunti 10 ml di N,N-dimetilformammide per sciogliere il composto. Dopo l'aggiunta di 10 mmoli di metilioduro, il contenitore viene chiuso e scosso energicamente per 1 ora a temperatura ambiente. Vengono aggiunte altri 10 mmoli di metilioduro e viene effettuata una reazione nella medesima maniera. Metilioduro viene aggiunto di nuovo in una quantirà di 10 mmoli e dopo energico scuotimento del contenitore per 24 ore, il solvente (N,N-dimetilformammide) e metilioduro che non ha reagito vengono distillati via nel vuoto. Il residuo viene sciolto in 2 ml di metanolo e macchie della soluzione vengono poste su 20 piatti di gel di silice (TLCPSC-Fertigplatten KIESELGEL 60F-254 di Merck & Co., Inc. Art. 5717, 20 cm x 20 cm x 2 mm) sviluppate con un sistema solvente di metanolo e cloroformio (1:10), porzioni aventi Rf = 0,38 (si osser-

va assorbimento nell'ultravioletto, rosso porpora nella reazione alla ninidrina) vengono riunite, poste in 200 ml di metanolo e la soluzione viene agitata per 30 minuti. Quando il gel di silice viene filtrato via ed il metanolo viene concentrato, si ottengono 76 mg di IIIa-30-1.

Esempio 67

2 millimoli di IIIa-13-2 sintetizzato nell'esempio 36 vengono poste in un contenitore a pressione di vetro da 50 ml e vengono aggiunti 10 ml di N,N-dimetilformammide per sciogliere il composto. Dopo l'aggiunta di 10 mmoli di metilioduro, il contenitore viene chiuso e scosso energicamente per 1 ora a temperatura ambiente. Vengono aggiunti altre 10 mmoli di metil-ioduro e viene eseguita una reazione nella medesima maniera. Metil-dioduro viene aggiunto di nuovo in una quantità di 10 mmoli e, dopo energico agitamento del contenitore per 24 ore, il solvente (N,N-dimetilformammide) e metilioduro che non ha reagito vengono distillati via nel vuoto. Il residuo viene sciolto in 2 ml di metanolo e macchie della soluzione vengono poste su 20 piatti di gel di silice (TLCPSC-Fertigplatten KIESELGEL 60F-254 di Merck & Co., Inc. Art. 5717, 20 cm x 20 cm x 2 mm), vengono sviluppate con un sistema solvente

di metanolo e cloroformio (1:10), porzioni aventi Rf = 0,52 (si osserva assorbimento nell'ultravioletto e rosso porpora nella reazione alla ninidrina) vengono riunite, poste in 200 ml di metanolo e la soluzione viene agitata per 30 minuti. Quando il gel di silice viene filtrato via ed il metanolo viene concentrato, si ottengono 85 mg di IIIa-31-2.

Esempio 62

2 millimoli di IIIa-14-1 sintetizzato mediante il metodo dell'esempio 37 vengono poste in un contenitore a pressione di vetro da 50 ml e vengono aggiunti 10 ml di N,N-dimetilformammide per portare in soluzione il composto. Dopo l'aggiunta di 10 mmoli di metilioduro, il contenitore viene chiuso e scosso energicamente per 1 ora a temperatura ambiente. Vengono aggiunte altre 10 mmoli di metilioduro e viene effettuata una reazione nella medesima maniera. Metilioduro viene aggiunto di nuovo in una quantità di 10 mmoli e dopo energico scuotimento del contenitore per 24 ore, il solvente (N,N-dimetilformammide) e metilioduro che non ha reagito vengono distillati via nel vuoto. Il residuo viene sciolto in 2 ml di metanolo, macchie della soluzione vengono poste su 20 piatti di gel di silice (TLCPSC-Fertigplatten KIESELGEL 60F-254 di Merck & Co., Inc.,

Art. 5717, 20 cm x 20 cm x 2 mm), sviluppate con un sistema solvente di metanolo e cloroformio (1:30), porzioni aventi Rf = 0,60 (si osserva assorbimento nell'ultravioletto, rosso porpora nella reazione alla ninidrina), vengono riunite, poste in 200 ml di metanolo e la soluzione viene agitata per 30 minuti. Quando il gel di silice viene filtrato via ed il metanolo viene concentrato, si ottengono 98 mg di IIIa-32-1.

Esempio 69

2 millimoli di IIIa-15-1 sintetizzato mediante il metodo dell'esempio 35 vengono poste in un contenitore a pressione di vetro da 50 ml e vengono aggiunti 10 ml di N,N-dimetilformammide per portare in soluzione il composto. Dopo l'aggiunta di 10 mmoli di metilioduro, il contenitore viene chiuso e scosso energicamente per 1 ora a temperatura ambiente. Vengono aggiunte altre 10 mmoli di metilioduro e viene eseguita una reazione nella medesima maniera. Viene aggiunto di nuovo metilioduro in una quantità di 10 mmoli e, dopo energico scuotimento del contenitore per 24 ore, il solvente (N,N-dimetilformammide) e metilioduro che non ha reagito vengono distillati via nel vuoto. Il residuo viene sciolto in 2 ml di metanolo e macchie della soluzione vengono poste su

20 piatti di gel di silice (TLCPSC-Fertigplatten KIESELGEL 60F-254 di Merck & Co., Inc. Art. 5717, 20 cm x 20 cm x 2 mm), sviluppate con un sistema solvente di metanolo e cloroformio (1:30), porzioni aventi Rf = 0,50 (si osserva assorbimento nell'ultravioletto, rosso porpora nella reazione alla ninidrina) vengono riunite, poste in 200 ml di metanolo e la soluzione viene agitata per 30 minuti. Quando il gel di silice viene filtrato via ed il metanolo viene ~~concentrato~~, si ottengono 95 mg di IIIa-33-1.

Esempio 64

2 millimoli di IIIa-16-1 sintetizzato mediante il metodo dell'esempio 41 vengono poste in un contenitore a pressione da 50 ml e vengono aggiunti 10 ml di N,N-dimetil-formammide per portare in soluzione il composto. Dopo l'aggiunta di 10 mmoli di metilioduro, il contenitore viene chiuso e scosso energicamente per 1 ora a temperatura ambiente. Vengono aggiunte altre 10 mmoli di metilioduro e viene eseguita una reazione nella medesima maniera. Metilioduro viene aggiunto di nuovo in una quantità di 10 mmoli e, dopo energico scuotimento del contenitore per 24 ore, il solvente (N,N-dimetilformammide) e metilioduro che non ha reagito vengono distillati via nel vuoto. Il residuo viene sciolto in

2 ml di metanolo e macchie della soluzione vengono poste su 20 piatti di gel di silice (TLCPSC-Fertigplatten KIESELGEL 60F-254 di Merck & Co. Inc., Art. 5717, 20 cm x 20 cm x 2 mm), sviluppate con un sistema solvente di metanolo e cloroformio (1:10), porzioni aventi Rf = 0,40 (si osserva assorbimento nell'ultravioletto, rosso porpora nella reazione alla ninidrina) vengono riunite, poste in 200 ml di metanolo e la soluzione viene agitata per 30 minuti. Quando il gel di silice viene filtrato via ed il metanolo viene concentrato, si ottengono 70 mg di IIIa-34-1.

Esempio 265

2 millimoli di IIIa-17-1 sintetizzato mediante il metodo dell'esempio 38 vengono poste in un contenitore a pressione di vetro da 50 ml e vengono aggiunti 10 ml di N,N-dimetilformammide per portare in soluzione il composto. Dopo l'aggiunta di 10 mmoli di metilioduro, il contenitore viene chiuso e scosso energicamente per 1 ora a temperatura ambiente. Vengono aggiunte altre 10 mmoli di metilioduro e viene eseguita una reazione nella medesima maniera. Viene aggiunto di nuovo metilioduro in una quantità di 10 mmoli e dopo energico scuotimento del contenitore per 24 ore, il solvente (N,N-dimetilfor-

mammide) e metilioduro che non ha reagito vengono distillati via nel vuoto. Il residuo viene sciolto in 2 ml di metanolo e macchie della soluzione su 20 piatti di gel di silice (TLCPSC-Fertigplatten KIESELGEL 60F-254 di Merck & Co., Inc. Art. 5717, 20 cm x 20 cm x 2 mm), sviluppate con un sistema solvente di metanolo e cloroformio 1:20) porzioni aventi Rf = 0,40 (si osserva assorbimento nell'ultravioletto, rosso porpora nella reazione alla ninidrina) vengono riunite, poste in 200 ml di metanolo e la soluzione viene agitata per 30 minuti. Filtrando via il gel di silice e concentrando il metanolo si ottengono 90 mg di IIIa-35-1.

Esempio 66

AI-77-B (4,95 mmoli oppure 2,1 g) essiccato a fondo viene sciolto in 25 ml di piridina e, dopo l'aggiunta di 6 mmoli di anidride oleica a temperatura ambiente, la soluzione viene agitata per 4 ore a temperatura ambiente. Dopo aver distillato via piridina nel vuoto, alla soluzione vengono aggiunti 100 ml di acqua. Il precipitato risultante viene filtrato via ed essiccato a fondo. Il prodotto secco viene lavato per tre volte con un totale di 450 ml di esano (150 ml ogni volta) ed

essiccato a fondo. Il prodotto secco viene poi sciolto in 150 ml di cloroformio e, dopo l'aggiunta di 300 mg di acido p-toluolsolfonico, la soluzione viene agitata per 2 ore. Alla soluzione vengono aggiunti 100 ml di acqua per formare strati. Lo strato cloroformico viene separato ed essiccato con solfato di sodio. Quando il solfato di sodio viene filtrato via e lo strato cloroformico viene concentrato, si ottengono 2,10g del composto IIIa-1-13.

Esempio 67

AL-77-B (7,1 mmoli oppure 3 g) essiccato a fondo viene sciolto in 50 ml di piridina e, dopo l'aggiunta di 14 mmoli di anidride benzoica a temperatura ambiente, la soluzione viene agitata per 3 ore a temperatura ambiente. Piridina viene distillata via nel vuoto ed il residuo viene essiccato a fondo. Il prodotto secco viene sciolto in 40 ml di metanolo e alla soluzione viene aggiunto metanolo saturato di acido cloridrico fino ad ottenere un pH di 1. La soluzione acida viene concentrata fino a secco nel vuoto. Il prodotto secco viene sciolto in 20 ml di metanolo ed alla soluzione viene aggiunto idrossido di sodio acquoso 1 normale per ottenere un pH di 5. La soluzione viene lasciata in

riposo durante la notte a -20°C ed il precipitato risultante viene filtrato via. Il precipitato viene sospeso in un sistema solvente di acqua-metanolo (50 % di acqua e 50 % di metanolo), e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 300 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 1,5 litri di acqua, la colonna viene eluita con un sistema solvente di 85 % di metanolo e 15 % di acqua. Le frazioni attive vengono riunite, concentrate ed essiccate per dare 2,51 g del composto di IIIa-1-14.

Esempio 68

2 millimoli di AI-77-B essiccato a fondo vengono sospese in 10 ml di cloroformio. Dopo l'aggiunta di 10 mmoli di acido 4-cicloesilbutirrico ed 8 mmoli di dicicloesil-carbodiimmide, la soluzione viene agitata per 4 ore a temperatura ambiente. Dopo aver distillato via il solvente nel vuoto, il residuo viene sciolto in 2 ml di metanolo e macchie della soluzione vengono poste su 20 piatti di gel di silice (TLCPSC-Fertigplatten KIESELGEL 60F-254 di Merck & Co., Inc. Art. 5717, 20 cm x 20 cm x 2 mm), sviluppate con un sistema solvente di metanolo e cloroformio (1:10), porzioni aventi Rf = 0,65 (si osserva assorbimento nell'ultravioletto) vengono

riunite, poste in 200 ml di metanolo e la soluzione viene agitata per 30 minuti. Quando il gel di silice viene filtrato via ed il metanolo viene concentrato, si ottengono 730 mg di IIIa-1-19.

Esempio ~~35~~ 69

2 millimoli di AI-77-B essiccato a fondo vengono sospese in 10 ml di cloroformio. Dopo l'aggiunta di 10 mmoli di acido N-metiltetrazol-carbossilico e 8 mmoli di dicicloesil-carbodimmide, la soluzione viene agitata per 4 ore a temperatura ambiente. Dopo aver distillato via il solvente nel vuoto, il residuo viene sciolto in 2 ml di metanolo e macchie della soluzione vengono poste su 20 piatti di gel di silice (TLCPSC-Fertigplatten KIESELGEL 60F-254 di Merck & Co., Inc., Art. 5717, 20 cm x 20 cm x 2 mm), sviluppate con un sistema solvente di metanolo e cloroformio (1:10), porzioni aventi Rf= 0,51 (si osserva assorbimento nell'ultravioletto), vengono riunite, poste in 200 ml di metanolo e la soluzione viene agitata per 30 minuti. Quando il gel di silice viene filtrato via ed il metanolo viene concentrato, si ottengono 520 mg di IIIa-1-27.

~~Esempio 70~~

~~Il composto IIIa-22-5 sintetizzato nell'esempio 26 viene sottoposto all'apertura dell'anello~~

~~di gamma-lattone mediante il metodo dell'esempio~~ 60. 1 millimole del composto risultante IIIb-31-2 viene sospesa in 10 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato ed alla sospensione vengono aggiunte 3 mmoli di fluoroborato di trietilossonio. Per agitamento di 1 ora a temperatura ambiente, la sospensione diventa trasparente. Dopo agitamento durante la notte, il solvente (cloruro di metilene) viene distillato via nel vuoto. Il residuo viene sciolto in 10 ml di etanolo e, raffreddando con ghiaccio, alla soluzione vengono aggiunti 2 ml di etanolo saturato di ammoniaca. Dopo agitamento per 2 ore, la temperatura della soluzione viene fatta tornare a tempertura ambiente alla quale la reazione viene continuata per 3 giorni. Il residuo viene sciolto in acqua e la soluzione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 50 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 100 ml di acqua, la soluzione viene eluita con un sistema solvente da 20 % di metanolo ed 80 % di acqua. Le frazioni attive vengono ~~riunite e concentrate per dare 310 mg di Y6-23-1.~~

Esempio ~~61~~ 70

2 millimoli di AI-77-B essiccato a fondo vengono sospese in 10 ml di cloroformio e, dopo l'ag-

giunta di 10 mmmoli di acido cicloesanon-2-carbossilico ed 8 mmoli di dicicloesil-carbodiimmide, la sospensione viene agitata per 4 ore a temperatura ambiente. Dopo aver distillato via il solvente nel vuoto, il residuo viene sciolto in 2 ml di metanolo e macchie della soluzione vengono poste su 20 piatti di gel di silice (TLCPSC-Fertigplatten KIESELGEL 60F-254 di Merck & Co., Inc. Art. 5717, 20 cm x 20 cm x 2 mm), sviluppate con un sistema solvente di metanolo e cloroformio (1:10), porzioni aventi Rf = 0,70 (si osserva assorbimento nell'ultravioletto) vengono riunite, poste in 200 ml di metanolo e la soluzione viene agitata per 30 minuti. Quando il gel di silice viene filtrato via ed il metanolo viene concentrato, si ottengono 510 mg di IIIa-1-33.

Esempio 71

2 millimoli di AI-77-B essiccato a fondo vengono sospese in 10 ml di cloroformio e, dopo l'aggiunta di 10 mmoli di acido 4-metil-tiobenzoico e 8 mmoli di dicicloesilcarbodiimmide, la sospensione viene agitata per 4 ore a temperatura ambiente. Dopo aver distillato via il solvente nel vuoto, il residuo viene sciolto in 2 ml di metanolo e macchie della soluzione vengono poste su 20 piatti di

gel di silice (TLCPSC-Fertigplatten KIESELGEL 60F-254 di Merck & Co., Inc., Art. 5717, 20 cm x 20 cm x 2 mm), sviluppate con un sistema solvente di metanolo e cloroformio (1:30), porzioni aventi Rf= 0,40 (si osserva assorbimento nell'ultravioletto) vengono riunite, poste in 200 ml di metanolo e la soluzione viene agitata per 30 minuti. Poi il gel di silice viene filtrato via ed il metanolo viene concentrato e vengono prodotti 700 mg di IIIa-1-46.

Esempio 72

1 millimole di IIIa-1-13 sintetizzato nello esempio 66 viene sciolta in 10 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato. Dopo l'aggiunta di 1,5 mmoli di fluoroborato di trietilossonio in atmosfera di argo, la soluzione viene agitata per 4 ore a temperatura ambiente. Dopo aver disciolto il cloruro di metilene nel vuoto, vengono aggiunti 10 ml di etanolo essiccato e raffreddando con ghiaccio vengono aggiunte 2 mmoli di boroidruro di sodio. Il miscuglio viene agitato per 10 minuti e poi l'eccesso di boro-idruro di sodio viene decomposto con etanolo saturato di acido cloridrico gassoso. Dooo che il miscuglio di reazione è stato evaporato fino a secco nel vuoto, il prodotto sec-

co viene sospeso in un solvente di acqua-tetraidrofurano) e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 70 ml di Amberlite XAD-2. Dopo il lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente di tetraidrofurano-acqua (in cui, in successivi lavaggi, la concentrazione di tetraidrofurano viene aumentata, ad incrementi del 10%, iniziando da 10% di tetraidrofurano. ~~nelle medesime maniere che nell'esempio 13.~~ Frazioni eluite con una concentrazione di 50 % di tetraidrofurano vengono riunite e concentrate per dare 210 mg di IIIa-18-13.

Esempio ~~72~~ 73

1 millimole di IIIa-1-14 sintetizzato nell'esempio ~~66~~ 67 viene sciolta in 10 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato. Alla soluzione vengono aggiunte in atmosfera di argo 1,5 millimoli di fluoroborato di trietilossonio e la soluzione viene agitata per 4 ore a temperatura ambiente. Dopo aver distillato via il cloruro di metilene nel vuoto, vengono aggiunti 10 ml di etanolo essiccato e raffreddando con ghiaccio vengono aggiunte 2 mmoli di boroidruro di sodio. Dopo un agitamento di 10 minuti, il boroidruro di sodio in eccesso viene decomposto con etanolo saturato di acido cloridrico gassoso. Dopo che il miscuglio di reazione è stato evaporato fino a secco nel vuoto, il prodotto secco viene sospeso in un solvente da acqua-tetra-

idrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetraidrofurano), e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 70 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente tetraidrofurano-acqua ~~nella medesima maniera che nell'esempio 13~~ (in cui in successivi lavaggi, la concentrazione di tetraidrofurano viene aumentata, ad incrementi del 10%, iniziando da 10% di tetraidrofurano). Frazioni vengono eluite con una concentrazione di 40 % di tetraidrofurano per dare 250 mg di IIIa-18-14.

Esempio 74

1 millimole di IIIa-1-19 sintetizzata nell'esempio 68 viene sciolta in 10 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato. Alla soluzione vengono aggiunte 1,5 mmoli di fluoroborato di trietilossonio alla soluzione in atmosfera di argo e la soluzione viene agitata per 4 ore a temperatura ambiente. Dopo aver distillato via nel vuoto cloruro di metilene, vengono aggiunti 10 ml di etanolo essiccato e raffreddando con ghiaccio vengono aggiunte 2 mmoli di boroidruro fluoruro di sodio. Dopo un agitamento di 10 minuti, il boroidruro di sodio in eccesso viene decomposto con etanolo saturato di acido cloridrico. Dopo che il miscuglio di reazione è evaporato fino a secco nel vuoto, il prodotto secco viene sospeso in un solvente acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetraidrofurano), e la sospensione viene fatta passare at-

traverso una colonna riempita di 70 ml di Amberlite XAD-2. Dopo il lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente tetraidrofurano-acqua ~~nella medesima maniere che nell'esempio 13.~~ in cui in successivi lavaggi, la concentrazione di tetraidrofurano viene aumentata ad incrementi del 10%, iniziando da 10% di tetraidrofurano. Frazioni eluite con una concentrazione di 60 % di tetraidrofurano vengono riunite e concentrate per dare 170 mg di IIa-18-19.

Esempio ~~68~~ 75

1 millimole di IIa-1-59 sintetizzato mediante il metodo dell'esempio 68 viene sospesa in 100 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato. Alla soluzione vengono aggiunte in atmosfera di argo 1,5 mmoli di fluoroborato di trietilossonio e la soluzione viene agitata per 4 ore a temperatura ambiente. Dopo che il cloruro di metilene è stato distillato via nel vuoto, il residuo viene sciolto in 10 ml di etanolo essiccato e, raffreddando con ghiaccio, alla soluzione vengono aggiunti 2 millimoli di boroidruro di sodio agitando poi per 10 minuti. Il boroidruro di sodio in eccesso viene decomposto con etanolo saturato di acido cloridrico gassoso ed il miscuglio di reazione viene evaporato fino a secco nel vuoto. Il prodotto secco viene sospeso in un solvente acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetraidrofurano e la sospensione viene fatta passare attraverso una

colonna riempita di 70 ml di Amberlite XAD-2. Dopo il lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente tetraidrofurano-acqua ~~nella medesima maniera che nell'esempio 15~~ in cui, in successivi lavaggi, la concentrazione di tetraidrofurano viene aumentata ad incrementi del 10%, iniziando da 10% di tetraidrofurano. Frazioni eluite con una concentrazione di 40 % di tetraidrofurano vengono riunite e concentrate per dare 190 mg di IIIa-18-53.

~~Esempio~~ 76

1 millimole di IIIa-1-16 sintetizzato mediante il metodo dell'esempio ~~66~~ viene sciolta in 10 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato. Alla soluzione vengono aggiunte in atmosfera di argo 1,5 mmoli di fluoroborato di trietil-ossonio e la soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 4 ore. Dopo aver distillato via nel vuoto il cloruro di metilene, il residuo viene sciolto in 10 ml di etanolo essiccato e, raffreddando con ghiaccio, vengono aggiunte alla soluzione, che viene poi agitata per 10 minuti, 2 mmoli di boroidruro di sodio. Il boroidruro di sodio in eccesso viene decomposto con etanolo saturato di acido cloridrico gassoso ed il miscuglio di reazione viene evaporato fino a secco nel vuoto. Il prodotto secco viene sospeso in un sistema solvente acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 %

di tetraidrofurano) e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 70 ml di Amberlite XAD-2. Dopo il lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente tetraidrofurano-acqua ~~nella maniera descritta nell'esempio 13~~ in cui, in successivi lavaggi, la concentrazione di tetraidrofurano viene aumentata, ad incrementi del 10%, iniziando da 10% di tetraidrofurano. Frazioni eluite con una concentrazione di 60 % di tetraidrofurano vengono riunite e concentrate per dare 210mg di IIIa-18-16.

Esempio ~~22~~ 77

1 millimole di IIIa-1-38 sintetizzato mediante il metodo dell'esempio ~~23~~ 67 viene sciolta in 10ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato. Alla soluzione vengono aggiunte in atmosfera di argo 1,5 mmoli di fluoroborato di trietilossonio e la soluzione viene agitata per 24 ore a temperatura ambiente. Dopo aver distillato via nel vuoto il cloruro di metilene, il residuo viene sciolto in 10 ml di etanolo essiccato e, raffreddando con ghiaccio, alla soluzione vengono aggiunte 2 mmoli di boroidruro di sodio agitando poi per 10 minuti. Il boroidruro di sodio in eccesso viene decomposto con etanolo saturato di acido cloridrico gassoso ed il miscuglio di reazione viene evaporato fino a secco nel vuoto. Il prodotto secco

viene sospeso in un sistema solvente acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetraidrofurano) e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 70 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente tetraidrofurano-acqua (in cui, in successivi lavaggi, la concentrazione di tetraidrofurano viene ~~nella medesima maniera che nell'esempio 13,~~ aumentata ad incrementi del 10%, iniziando da 10% di tetraidrofurano. Frazioni eluite con una concentrazione di 40 % di tetraidrofurano vengono riunite e concentrate per dare 260 mg di II~~3~~a-18-32.

Esempio ~~89~~ 78

1 millimole di II~~3~~a-5-14 sintetizzato mediante il metodo dell'esempio ~~24~~ 17 viene sciolta in 10 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato. Alla soluzione vengono aggiunte 1,5 millimoli di fluoroborato di trietilossonio e la soluzione viene agitata per 4 ore a temperatura ambiente. Dopo aver distillato via nel vuoto il cloruro di metilene, il residuo viene sciolto in 10 ml di etanolo essiccato e, raffreddando con ghiaccio, alla soluzione vengono aggiunte 2 moli di boroidruro di sodio, agitando poi per 10 minuti. Il boroidruro di sodio in eccesso viene decomposto con etanolo saturato di acido cloridrico gassoso ed il miscuglio viene evaporato fino a secco nel vuoto. Il prodotto

secco viene sospeso in un sistema solvente-acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetraidrofurano), e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 70 ml di Amberlite XAD-2. Dopo il lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente tetraidrofurano-acqua (in cui, in successivi lavaggi, la concentrazione di tetraidrofurano viene aumentata, ad incrementi del 10%, iniziando da 10% di tetraidrofurano) ~~nella medesima maniera che nell'esempio 13~~. Frazioni eluite con una concentrazione di 60 % di idrofurano vengono riunite e concentrate per dare 220 mg di II~~a~~a-22-14.

Esempio ~~79~~ 79

1 millimole di II~~a~~a-5-16 sintetizzato mediante il metodo dell'esempio ~~17~~ 17 viene sciolta in 10 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato. Alla soluzione vengono aggiunte in atmosfera di argo 1,5 mmoli di fluoroborato di trietilossonio e la soluzione viene agitata per 4 ore a temperatura ambiente. Dopo aver distillato via il cloruro di metilene nel vuoto, il residuo viene sciolto in 10 ml di etanolo essiccato e, raffreddando con ghiaccio, alla soluzione vengono aggiunte 2 mmoli di boroidruro di sodio, agitando poi per 10 minuti. Il boroidruro di sodio in eccesso viene decomposto con etanolo saturato di acido cloridrico gassoso ed il miscuglio di reazione viene evapora-

to fino a secco nel vuoto. Il prodotto secco viene sospeso in un sistema solvente acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetraidrofurano), e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 70 ml di Amberlite XAD-2. Dopo il lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente tetraidrofurano-acqua (in cui, in successivi lavaggi, la concentrazione di tetraidrofurano viene ~~nella medesima maniera che nell'esempio 13~~ aumentata ad incrementi del 10%, iniziando a 10% di tetraidrofurano. Frazioni eluite con una concentrazione di 50 % di idrofurano vengono riunite e concentrate per dare 240 mg di IIIa-22-15.

Esempio 180

1 millimole di IIIa-5-23 sintetizzato mediante il metodo dell'esempio 17 viene sciolta in 10 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato. Alla soluzione vengono aggiunte in atmosfera di argo 1,5 mmoli di fluoroborato di trietilossonio e la soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 4 ore. Dopo aver distillato via il cloruro di metilene nel vuoto, il residuo viene sciolto in 10 ml di etanolo essiccato e, raffreddando con ghiaccio, alla soluzione vengono aggiunte 2 mmoli di boroidruro di sodio, agitando poi per 10 minuti. Il boroidruro di sodio in eccesso viene decomposto con etanolo saturato di acido cloridrico gassoso

ed il miscuglio di reazione viene evaporato fino a secco nel vuoto. Il prodotto secco viene sospeso in un sistema solvente acqua-tetraidrofurano (40% di acqua e 60 % di tetraidrofurano), e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 70 ml di Amberlite XAD-2. Dopo il lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema tetraidrofurano-acqua in cui, in successivi lavaggi, la concentrazione di tetraidrofurano viene ~~nella medesima maniera che nell'esempio 1z. Fra-~~ aumentata ad incrementi del 10%, iniziando da 10% di tetraidrofurano. Frazioni eluite con una concentrazione di 50 % di tetraidrofurano vengono riunite e concentrate per dare 200 mg di IIza-22-22.

Esempio 81

1 millimole di IIza-5-19 sintetizzato mediante il metodo dell'esempio 17 viene distillata in 10 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato. Alla soluzione vengono aggiunte 1,5 mmoli di fluoroborato di trietilossonio (in atmosfera di argo) e la soluzione viene agitata per 4 ore a temperatura ambiente. Dopo aver distillato via il cloruro di metilene nel vuoto, il residuo viene sciolto in 10 ml di etanolo essiccato e, raffreddando con ghiaccio, alla soluzione vengono aggiunte 2 mmoli di boroidruro di sodio agitando poi per 10 minuti. Il boroidruro di sodio in eccesso viene decomposto con

etanolo saturato di acido cloridrico gassoso ed il miscuglio di reazione viene evaporato fino a secco nel vuoto. Il prodotto secco viene sospeso in un solvente acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetraidrofurano), e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 70 ml di Amberlite XAD-2. Dopo il lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente tetraidrofurano-acqua (in cui, in successivi lavaggi, la concentrazione di tetraidrofurano viene aumentata ad incrementi di 10%, partendo da 10% di tetraidrofurano.) ~~nella medesima maniera che nell'esempio 13.~~ Frazioni eluite con una concentrazione di 70 % di tetraidrofurano vengono riunite e concentrate per dare 190 mg di II%a-22-18.

Esempio ~~22~~ 82

1 millimole di II%a-5-123 sintetizzato nell'esempio ~~22~~ 18 viene sospesa in un solvente costituito da 2 ml di metanolo e 4 ml di acqua ed alla sospensione viene aggiunto idrossido di sodio acquoso 1 normale finchè il pH raggiunge 12. Quando la sospensione viene agitata a temperatura ambiente, il suo pH diventa inferiore a 12 per cui viene aggiunto il medesimo alcali per ottenere un pH di 12. Quando il pH non cade più al di sotto di 12, viene usato acido cloridrico 1N per regolare il pH della sospensione a 7. La so-

spensione così trattata viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 20 ml di Amberlite XAD-2. Dopo il lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente metanolo-acqua (in cui, in successivi lavaggi, la concentrazione di metanolo viene aumentata ~~nella medesima maniera che nell'esempio 23.~~ ad incrementi del 10%, iniziando da 10% di metanolo. Frazioni eluite con una concentrazione di 80 % di metanolo vengono riunite e concentrate. Il concentrato viene sciolto in 10 ml di metanolo saturato di acido cloridrico e la soluzione viene agitata per 3 minuti raffreddando con ghiaccio. Il solvente viene distillato via ed il residuo viene essiccato a fondo per dare 180 mg di IIIa-13-8.

Esempio 83

1 millimole di IIIa-5-7- sintetizzato mediante il metodo dell'esempio 18 viene sospesa in un solvente costituito da 2 ml di metanolo e 4 ml di acqua ed alla sospensione viene aggiunto idrossido di sodio acquoso 1 normale finchè il pH raggiunge 12. Quando la sospensione viene agitata a temperatura ambiente, il suo pH diventa inferiore a 12 per cui viene aggiunto ancora il medesimo alcali per ottenere un pH di 12. Quando il pH non cade più al di sotto di 12, viene usato acido cloridrico 1 normale per regolare il pH a 7. La sospensione così trattata viene fatta passare attraverso una

colonna riempita di 30 ml di Amberlite XAD-2. Dopo il lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente metanolo-acqua ~~nella medesima maniera che nell'esempio 22. Frazio-~~ in cui, in successivi lavaggi, la concentrazione di metanolo viene aumentata ad incrementi del 10%, iniziando da 10% di metanolo. Frazioni eluite con una concentrazione di 50 % di metanolo vengono riunite e concentrate. Il concentrato viene sciolto in 10 ml di metanolo saturo di acido cloridrico e la soluzione viene agitata per 30 minuti raffreddando con ghiaccio. Il solvente viene distillato via nel vuoto ed il residuo viene essiccato a fondo per dare 350 mg di IIIa-13-1.

Esempio ~~83~~ 84

1 millimole di IIIa-5-124 sintetizzato con il metodo dell'esempio ~~22~~ 18 viene sospesa in un solvente comprendente 2 ml di metanolo e 4 ml di acqua e viene aggiunto idrossido di sodio acquoso 1 normale finchè il pH della sospensione raggiunge 12. Quando la sospensione viene agitata a temperatura ambiente, il pH diventa inferiore a 12 per cui viene aggiunto ancora il medesimo alcali per ottenere un pH di 12. Quando il pH non cade più al di sotto di 12, viene usato acido cloridrico 1 normale per regolare il pH a 7. La sospensione così trattata viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 30 ml di Amberlite XAD-2. Dopo il lavaggio con 500 ml di

acqua, la colonna viene eluita impiegando un siste-
(in cui, in successivi lavaggi, la concentrazione di metanolo viene aumentata
ma solvente metanolo-acqua ~~nella medesima maniera~~
ad incrementi del 10%, iniziando da 10% di metanolo.
~~che nell'esempio 22.~~ Frazioni eluite con una concen-
trazione di 60 % di metanolo vengono riunite e con-
centrate. Il concentrato viene sciolto in 10 ml di
metanolo saturato di acido cloridrico e la soluzio-
ne viene agitata per 30 minuti raffreddando con
ghiaccio. Il solvente viene distillato via nel vuo-
to ed il residuo viene essiccato a fondo per dare
300 mg di II~~%~~a-13-33.

Esempio ~~35~~ 85

1 millimole di II~~%~~a-5-125 sintetizzato nello
esempio ~~22~~ 18 viene sospesa in un solvente costituito
da 2 ml di metanolo e 4 ml di acqua ed alla sospen-
sione viene aggiunto idrossido di sodio acquoso
1 normale finchè il suo pH raggiunge 12. Quando la
sospensione viene agitata a temperatura ambiente,
il pH diventa inferiore a 12 per cui viene aggiunto
il medesimo alcali per ottenere un pH di 12. Quando
il pH non cade più al di sotto di 12, viene aggiun-
to acido cloridrico 1 normale per regolare il pH
a 7. La sospensione così trattata viene fatta pas-
sare attraverso una colonna riempita di 30 ml di
Amberlite XAD-2. Dopo il lavaggio con 500 ml di
acqua, la colonna viene eluita impiegando un siste-

(in cui, in successivi lavaggi, la concentrazione di metanolo viene aumentata ma solvente metanolo-acqua ~~nella medesima maniera~~ ad incrementi del 10%, iniziando da 10% di metanolo.
~~che nell'esempio 22.~~ Frazioni eluite con una concentrazione di 60 % di metanolo vengono riunite e contrate. Il concentrato viene sciolto in 10 ml di metanolo saturato di acido cloridrico e la soluzione viene agitata per 30 minuti raffreddando con ghiaccio. Il solvente viene distillato via nel vuoto ed il residuo viene essiccato a fondo per dare 280 mg di IIIa-13-20.

Esempio ~~83~~ 86

2 millimoli di IIIa-13-1 sintetizzato nell'esempio ~~82~~ 83 vengono posta in un contenitore a pressione di vetro da 50 ml e vengono aggiunti 10 ml di N,N-dimetilformammide per portare in soluzione il composto. Dopo l'aggiunta di 10 mmoli di metilioduro, il contenitore viene chiuso e scosso energicamente per 1 ora a temperatura ambiente. Vengono aggiunte altre 10 mmoli di metilioduro e viene effettuata una reazione nella medesima maniera. Viene aggiunto ancora metilioduro in una quantità di 10 mmoli e dopo energico scuotimento del contenitore per 24 ore, il solvente (N,N-dimetilformammide) e metilioduro che non ha reagito vengono distillati via nel vuoto. Il residuo viene sciolto in 2 ml di metanolo e macchie della soluzione vengono poste su

20 piatti di gel di silice (TLCPSC-Fertiplatten KIESELGEL 60F-254 di Merck & Co., Inc., Art. 5717, 20 cm x 20 cm x 2 mm), sviluppate con un sistema solvente di metanolo e cloroformio (1:15), porzioni aventi Rf = 0,40 (si osserva assorbimento nell'ultravioletto, rosso porpora nella reazione alla ninidrina), vengono riunite, poste in 200 ml di metanolo e la soluzione viene agitata per 30 minuti. Quando il gel di silice viene filtrato via ed il metanolo viene concentrato, si ottengono 70 mg di IIIa-31-1.

Esempio 87

2 millimoli di IIIa-13-8 sintetizzato nell'esempio 82 vengono poste in un contenitore a pressione di vetro da 50 ml e vengono aggiunti 10 ml di N,N-dimetilformammide per sciogliere il composto. Dopo l'aggiunta di 10 mmoli di metilioduro, il contenitore viene chiuso e viene scosso energicamente per 1 ora a temperatura ambiente. Vengono aggiunte altre 10 mmoli di metilioduro e viene effettuata una reazione nella medesima maniera. Metilioduro viene aggiunta ancora in una quantità di 10 mmoli e dopo energico scuotimento del contenitore per 24 ore, il solvente (N,N-dimetilformammide) e metilioduro che non ha reagito vengono distillati via nel vuoto. Il residuo viene sciolto in 2 ml di me-

tanolo e macchie della soluzione vengono poste su 20 piatti di gel di silice (TLCPSC-Fertigplatten KIESELGEL 60F-254 di Merck & Co., Inc., Art. 5717, 20 cm x 20 cm x 2 mm), sviluppate con un sistema solvente da metanolo e cloroformio (1:10), porzioni aventi Rf = 0,52 (si osserva assorbimento nell'ultravioletto, rosso porpora nella reazione alla ninidrina) vengono riunite, poste in 200 ml di metanolo e la soluzione viene agitata per 30 minuti. Quando il gel di silice viene filtrato via ed il metanolo viene concentrato, si ottengono 82 mg di IIIa-31-13.

~~Esempio 99~~

~~2 millimoli di AI-77-A essiccato a fondo vengo~~no poste in un contenitore a pressione e, dopo l'aggiunta di 50 mmoli di etil-ammina, il contenitore viene chiuso ed il miscuglio viene agitato per 10 minuti a 100°C. Il miscuglio di reazione viene sciolto in 2 ml di metanolo e macchie della soluzione vengono poste su 15 piatti di gel di silice (TLCPSC-Fertigplatten KIESELGEL 60F-254 di Merck & Co., Inc. Art. 5717, 20 cm x 20 cm x 2 mm), sviluppate con un sistema solvente di cloroformio e metanolo (7:1), porzioni aventi Rf = 0,15 (si osserva assorbimento ~~nell'ultravioletto) vengono riunite, poste in 100ml~~

~~composte. Dopo l'aggiunta di 300 ml di metilioduro~~, la soluzione viene agitata durante la notte a 50°C. Dimetilformammide e metil-ioduro in eccesso vengono distillati via nel vuoto ed il residuo viene sciolto in un solvente costituito da 50 ml di metanolo e 50 ml di acqua. La soluzione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 2 litri di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio a fondo con un solvente costituito da 50 % di metanolo e 50 % di acqua, la colonna viene eluita con un solvente comprendente 80 % di metanolo e 20 % di acqua (contenente 10 % di acido cloridrico 1 normale). Quando gli eluati vengono concentrati, si ottengono 29 g di AI-77-F come precipitato cristallino bianco. Il precipitato viene essiccato mediante essiccamento su pentossido di fosforo a 50°C durante la notte nel vuoto. Il solido secco ha proprietà fisico-chimiche che corrispondono ai dati ~~fisico-chimici per AI-77-F qui descritto.~~

Esempio ~~122~~ 88

10 millimoli di AI-77-B essiccato a fondo vengono sciolte in 100 ml di un miscuglio di acido cloridrico 1 normale ed etanolo su un bagno di ghiaccio. Immediatamente dopo, il solvente viene eliminato nel vuoto (temperatura del bagno:20-30°C)

e poi viene usata una pompa a vuoto per essiccare il residuo a fondo. Il residuo secco viene sciolto in 50 ml di una soluzione contenente 0,5 moli di bicarbonato di sodio e viene estratto con 600 ml di etilacetato. Dopo il lavaggio dello strato di etil-acetato con cloruro di sodio acquoso saturo, solfato di sodio viene aggiunto allo strato che viene poi lasciato riposare durante la notte. Quando il solfato di sodio viene filtrato via e l'etil-acetato viene eliminato nel vuoto, si ottengono 3,98 g di AI-77-B-gamma-lattone (AI-77-Ba). (resa: 98 %).

Esempio ~~88~~ 89

5 millimoli di AI-77-Ba vengono sciolte in 100 ml di metanolo essiccato ed attraverso la soluzione su un bagno-maria (10 - 15°C) vengono fatte gorgogliare fino a 50 millimoli di ammoniaca gassosa essiccata. Il sistema di reazione viene chiuso ed agitato per un periodo di 2 ore. Il solvente viene eliminato nel vuoto ed il residuo viene sciolto in 50 ml di metanolo. Alla soluzione vengono aggiunti 5 g di Super-Cel e, dopo il suo agitamento, il solvente viene eliminato nel vuoto seguito da essiccamento del residuo. Il residuo viene diviso in particelle fini in un mortaio e le particelle

vengono poste in una colonna di gel di silice (200 g) riempita di cloroformio. Dapprima la colonna viene lavata con 500 ml di cloroformio e poi viene eluita con 500 ml di un sistema solvente di cloroformio e metanolo (3:1). Le frazioni 51 fino a 150 vengono riunite e concentrate fino a secco. Al residuo viene aggiunta una piccola quantità di metanolo ed il miscuglio viene lasciato in riposo finchè si forma un precipitato bianco. Il precipitato viene lavato con etilacetato ed il solvente viene distillato via nel vuoto per dare 0,51 g del composto finale IV-1-1.

Esempio 90

5 millimoli di AI-77-Ba vengono sciolte in 100 ml di metanolo essiccato. Gas azoto secco viene fatto gorgogliare attraverso 70 ml di monometilammina (soluzione acquosa al 40 %) e la monometilammina spostata viene catturata in una trappola raffreddata con ghiaccio secco. La monometilammina catturata viene vaporizzata su un bagno-maria (10 - 20°C), essiccata attraverso un tubo riempito di soda caustica e fatta gorgogliare attraverso la soluzione precedentemente preparata di AI-77-Ba in metanolo. La reazione viene effettuata su un bagno-maria

(10 - 15°C) per 3 ore ed il miscuglio di reazione viene evaporato fino a secco nel vuoto. Il residuo viene sciolto in 20 ml di cloroformio e posto su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo il lavaggio con 500 ml di cloroformio, la colonna viene eluita con 2 litri di un sistema solvente di cloroformio e metanolo (4:1). Per evaporazione delle frazioni attive fino a secco nel vuoto, si ottengono 1,3 g del composto finale IV-1-2.

Esempio 91

5 millimoli di AI-77-Ba vengono sciolte in 100 ml di metanolo essiccato e, dopo l'aggiunta di 50 mmoli di n-butilammina, il sistema di reazione viene chiuso ed agitato per 5 ore su bagno-maria (10 - 15°C). Dopo la reazione, il solvente e la n-butilammina in eccesso vengono concentrati fino a secco nel vuoto. Il residuo risultante viene sciolto in 10 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo il lavaggio con 200 ml di cloroformio, la colonna viene eluita con 2,5 litri di un sistema solvente di cloroformio e metanolo (7:1). Quando frazioni attive vengono concentrate fino a secco nel vuoto, si ottengono 1,2 g del composto

finale IV-1-4.

Esempio 92

5 millimoli di AI-77-Ba vengono sciolte in 100 ml di metanolo essiccato e, dopo l'aggiunta di 50 mmoli di ottadecilammina, il sistema di reazione viene chiuso ed agitato per 20 ore a temperatura ambiente. Dopo la reazione, il solvente viene eliminato nel vuoto. Il residuo risultante viene sciolto in 50 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (300g) riempita di cloroformio. La colonna viene eluita con 4 litri di un sistema solvente cloroformio-metanolo (50:1). Concentrando le frazioni attive fino a secco, si ottengono 0,45 g del composto finale IV-1-6.

Esempio 93

5 millimoli di AI-77-Ba vengono sciolte in 100 ml di metanolo essiccato e, dopo l'aggiunta di mmoli di tetraidrofurfurilammina, il sistema di reazione viene chiuso ed agitato per 15 ore a temperatura ambiente. Dopo che il solvente è stato eliminato nel vuoto, viene usata una pompa ad alto vuoto per eliminare tetraidrofurfurilammina. Il residuo risultante viene sciolto in cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di

gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo il lavaggio con 200 ml di cloroformio, la colonna viene eluita con 2 litri di un solvente cloroformio-metanolo (9:1). Per concentrazione degli eluati fino a secco, si ottengono 0,63 g del composto finale IV-1-15.

Esempio ~~103~~ 94

5 millimoli di AI-77-Ba vengono sciolte in 100 ml di etanolo essiccato e, dopo l'aggiunta di 50 millimoli di oleilammina, il sistema di reazione viene chiuso ed agitato per 20 ore a temoeratura ambiente. Dogo la reazione, il solvente viene eliminato nel vuoto. Il residuo risultante viene sciolto in 50 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel si silice (300 g) riempita di cloroformio. La colonna viene eluita con 5 litri di un sistema solvente cloroformio-metanolo (50:1), e gli eluati vengono concentrati fino a secco per dare 0,38 del composto finale IV-1-8.

Esempio ~~104~~ 95

5 millimoli di AI-77-Ba vengono sciolte in 100 ml di metanolo essiccato e, dopo l'aggiunta di 50 mmoli di benzilammina, il sistema di reazione viene chiuso ed agitato per 10 ore a temperatura ambiente. Dopo la reazione, il solvente viene eli-

minato nel vuoto e viene impiegata una pompa ad alto vuoto per eliminare benzilammina. Il residuo risultante viene sciolto in cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo il lavaggio con 200 ml di cloroformio, la colonna viene eluita con 2 litri di un sistems solvente cloroformio-metanolo (15:1). Per concentrazione degli eluati fino a secco, si ottengono 0.71 g del composto IV-1-10.

Esempio 96

5 millimoli di AI-77-Ba vengono sciolte in 7ml di metanolo essiccato e, dopo l'aggiunta di 50 mmoli di furilammina, il sistema di reazione viene chiuso ed agitato per 16 a temperatura ambiente. Dopo la reazione, il solvente viene eliminato nel vuoto e per eliminare furilammina viene impiegata una pompa ad alto vuoto. Il residuo risultante viene sciolto in cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo il lavaggio con 200 ml di cloroformio, la colonna viene eluita con 2 litri di un sistema solvente cloroformio-metanolo (12:1), e per concentrazione degli eluati fino a secco, si ottengono 0,55 g del composto IV-1-14.

Esempio 97

5 millimoli di AI-77-Ba vengono sciolte in 100 ml di metanolo essiccato e, dopo l'aggiunta di 50 mmoli di 2-ammino-etil-tetraidropirano, il sistema di reazione viene chiuso ed agitato per 15 ore a temperatura ambiente. Dopo la reazione, il solvente viene eliminato nel vuoto e per eliminare 2-amminoetil-tetraidropirano viene impiegata una pompa ad alto vuoto. Il residuo risultante viene sciolto in cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo il lavaggio con 200 ml di cloroformio, la colonna viene eluita con 2 litri di un sistema solvente costituito da un miscuglio di cloroformio e metanolo (9:1). Per concentrazione degli eluati fino a secco, si ottengono 0,67 g del composto IV-1-16.

Esempio 98

5 millimoli di AI-77-Ba vengono sciolte in 100 ml di etanolo essiccato e, dopo l'aggiunta di 50 mmoli di 2-naftalin-metil-ammina, il sistema di reazione viene chiuso ed agitato per 48 ore a temperatura ambiente. Dopo la reazione, il solvente viene eliminato sotto vuoto. Il residuo risultante viene sciolto in 50 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di si-

lice (300 g) riempita di cloroformio. La colonna viene eluita con 7 litri di un sistema solvente costituito da un miscuglio di cloroformio e metanolo (60:1). La concentrazione degli eluati fino a secco fornisce 1,08 g del composto IV~~X~~-1-18.

Esempio ~~123~~ 99

5 millimoli di AI-77-Ba vengono sciolte in 100 ml di metanolo essiccato e, dopo l'aggiunta di 50 mmoli di 3-metossi-butilammina, il sistema di reazione viene chiuso ed agitato per 12 ore a temperatura ambiente. Dopo la reazione, il solvente viene eliminato nel vuoto e viene impiegata una pompa ad alto vuoto per eliminare 3-metossi-butilammina. Il residuo risultante viene sciolto in cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo il lavaggio con 200 ml di cloroformio, la colonna viene eluita con 2 litri di un sistema solvente costituito da un miscuglio di cloroformio e metanolo (8:1). Per concentrazione degli eluati fino a secco, si ottengono 1,14 g del composto IV~~X~~-1-26.

Esempio ~~X~~ 100

5 millimoli di AI-77-Ba vengono sciolte in 100 ml di metanolo essiccato e, dopo l'aggiunta di

50 mmoli di geranilammina, il sistema di reazione viene chiuso ed agitato per 20 ore a temperatura ambiente. Dopo la reazione il solvente viene eliminato sotto vuoto e per eliminare geranilammina viene impiegata una pompa ad alto vuoto. Il residuo risultante viene sciolto in cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo il lavaggio con 200 ml di cloroformio, la colonna viene eluita con 2 litri di un sistema solvente cloroformio-metanolo (30:1). Per concentrazione degli eluati fino a secco si ottengono 0,58 g del composto IV-1-30.

Esempio 101

5 millimoli di AI-77-Ba vengono sciolte in 100ml di metanolo essiccato e, dopo l'aggiunta di 50 mmoli di p-toluidina, il sistema di reazione viene chiuso ed agitato per 48 ore a temperatura ambiente. Dopo la reazione, il solvente viene eliminato nel vuoto. Il residuo secco risultante viene sciolto in 50 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (300 g) riempita di cloroformio. La colonna viene eluita con 5 litri di un sistema solvente di cloroformio e metanolo (20:1). Quando gli eluati vengono concentrati fino a secco, si ottengono 1,03 g del composto finale IV-1-43.

Esempio ~~136~~ 102

5 millimoli di AI-77-Ba vengono sciolte in 100 ml di metanolo essiccato e, dopo l'aggiunta di 50 mmoli di N-(2-ammino-etil)-piperidina, il sistema di reazione viene chiuso ed agitato per 15 ore a temperatura ambiente. Dopo la reazione, il solvente viene eliminato nel vuoto e per eliminare N-(2-ammino-etil)-piperidina viene impiegata una pompa ad alto vuoto. Il residuo risultante viene sciolto in cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo il lavaggio con 200 ml di cloroformio, la colonna viene eluita con 2 litri di un sistema solvente di cloroformio e metanolo (12:1). Quando gli eluati vengono concentrati fino a secco, si ottengono 0,53 g del composto IV~~a~~-1-46.

Esempio ~~137~~

5 millimoli di III~~a~~-10-1 sintetizzato nell'esempio 43 vengono sciolte in 50 ml dimetilformammide essiccata e attraverso la soluzione su un bagno maria (10 - 15°C) vengono fatte gorgogliare 6,5 mmoli di gas ammoniaca essiccato. Il sistema di reazione viene chiuso e la reazione viene eseguita per un periodo di 48 ore. Immediatamente dopo la reazione, il solvente viene eliminato sotto vuoto.

Il residuo secco risultante viene sciolto in 10 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo il lavaggio con 300 ml di cloroformio, la colonna viene eluita con 2 litri di un sistema solvente di cloroformio e metanolo (10:1). Quando gli eluati vengono concentrati fino a secco nel vuoto, si ottengono 0,19g del composto VIII-2-1.

Esempio ~~118~~ 104

5 millimoli di IIIa-11-6 sintetizzato nello esempio ~~48~~ 44 vengono sciolte in 30 ml di dimetilformammide essiccata e attraverso la soluzione su un bagno-maria (10 – 15°C) vengono fatte gorgogliare fino a 7,0 mmoli di gas ammoniaca essiccato. Il sistema di reazione viene chiuso e la reazione viene effettuata per un periodo di 48 ore. Immediatamente dopo la reazione, il solvente viene distillato via nel vuoto. Il residuo secco risultante viene sciolto in 10 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100g) riempita di cloroformio. Dopo il lavaggio con 300ml di cloroformio, la colonna viene eluita con 2 litri di un sistema solvente di cloroformio e metanolo (15:1). Concentrando gli eluati fino a secco nel vuoto, si ottengono 0,27 g del composto VIII-3-2.

Esempio ~~132~~ 105

5 millimoli di IIIa-12-1 sintetizzato nell'esempio ~~39~~ vengono sciolte in 30 ml di dimetilformammide essiccata e attraverso la soluzione, su un bagno maria a 10 - 15°C) vengono fatte gorgogliare attraverso la soluzione 7,0 mmoli di gas ammoniaca essiccato. Il sistema di reazione viene chiuso e la reazione viene effettuata per un periodo di 48 ore. Immediatamente dopo la reazione il solvente viene distillato via nel vuoto. Il residuo secco risultante viene sciolto in 10 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo lavaggio con 300 ml di cloroformio, la colonna viene eluita con 2 litri di un sistema solvente di cloroformio e metanolo (10:1). Quando gli eluati vengono concentrati fino a secco nel vuoto, si formano 0,26 g del composto IV~~I~~-4-1.

Esempio ~~120~~ 106

5 millimoli di III~~I~~a-13-2 contenuto nell'esempio ~~36~~ vengono sciolte in 30 ml di metanolo essiccato e, dopo l'aggiunta di 50 mmoli di butilammina, il sistema di reazione viene chiuso ed agitato per 5 ore su un bagno maria (10 - 15°C). Dopo la reazione, il solvente e ~~butil~~ammina vengono eliminati nel

vuoto. Il residuo risultante viene sciolto in 10 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo lavaggio con 150 ml di cloroformio, la colonna viene eluita con 2 litri di un sistema solvente da cloroformio e metanolo (30:1). Concentrando gli eluati fino a secco, si formano 1,41g del composto IV~~I~~-5-3.

Esempio ~~1~~07

A 5 mmmoli di III~~I~~a-132 (cloridrato) preparato nell'esempio 36 vengono aggiunti 100 ml di bicarbonato di sodio acquoso 0,5 molare ed il miscuglio viene estratto con 300 ml di etilacetato in tre stadi. Dopo lavaggio dello strato di etilacetato con cloruro di sodio acquoso saturo, lo strato viene essiccato con solfato di sodio. Filtrando via solfato di sodio ed eliminando etilacetato nel vuoto, si formano 2,3 g di IIIa-13-2 (esente da acido cloridrico). Il residuo viene sciolto in 100 ml di metanolo essiccato e, dopo l'aggiunta di 50 mmoli di p-toluidina, il sistema di reazione viene chiuso ed agitato per 3 giorni a temperatura ambiente. Dopo la reazione il solvente, viene eliminato nel vuoto ed il residuo viene sciolto in 50 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice

(400 g) riempita di cloroformio. La colonna viene eluita con 5 litri di un sistema solvente di cloroformio e metanolo (30:1). Concentrando gli eluati fino a secco nel vuoto, si ottengono 1,4 g del composto IVa-5-4.

Esempio 108

5 millimoli di IIIa-14-9 sintetizzato nell'esempio 37 vengono sciolte in 30 ml di dimetilformammide essiccata e attraverso la soluzione vengono fatte gorgogliare, su bagno maria (10 - 15°C) fino a 6 mmoli di gas ammoniaca essiccato. Il sistema di reazione viene chiuso e la reazione viene effettuata per un periodo di 48 ore. Immediatamente dopo la reazione il solvente viene distillato via nel vuoto. Il residuo secco risultante viene sciolto in 10 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo il lavaggio con 300 ml di cloroformio, la colonna viene eluita con 2 litri di un sistema solvente di cloroformio e metanolo (30:1). Concentrando gfi eluati fino a secco nel vuoto, si ottengono 0,31 g del composto IVa-6-3.

Esempio 109

5 millimoli di IIIa-15-8 preparato nell'esempio 35 vengono sciolte in 100 ml di metanolo essiccato

e, dopo un'aggiunta di 50 mmoli di butilammina, il sistema di reazione viene chiuso ed agitato per 5 ore su bagno maria (10 - 16°C). Dopo la reazione, il solvente e butilammina vengono eliminati nel vuoto. Il residuo risultante viene sciolto in 10 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo il lavaggio con 150 ml di cloroformio, la colonna viene eluita con 3 litri di un sistema solvente di cloroformio e metanolo (25:1). Concentrando gli eluati fino a secco, si formano 1,58 g del composto IV~~X~~-7-4.

Esempio ~~124~~ 110

5 mmoli di II~~I~~a-16-1 sintetizzato nell'esempio ~~33~~ 29 vengono sciolte in 100 ml di metanolo essiccato e attraverso la soluzione, su un bagno maria (10 - 15°C) vengono fatte gorgogliare fino a 30 mmoli di gas ammoniaca essiccato. Il sistema di reazione viene chiuso e la reazione viene effettuata per un periodo di 2 ore. Immediatamente dopo la reazione, il solvente viene eliminato nel vuoto. Il residuo secco risultante viene sciolto in 10 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo lavaggio con 300 ml di cloroformio,

La colonna viene eluita con 2 litri di un sistema solvente di cloroformio e metanolo (10:1). Concentrando gli eluati fino a secco nel vuoto si ottengono 1,11 g del composto IVa-8-1.

Esempio 111

5 millimoli di IIIa-18-2 sintetizzato nell'esempio 38 vengono sciolte in 100 ml di metanolo essiccato e attraverso la soluzione, su un bagno maria (10 - 15°C) vengono fatte gorgogliare fino a 50 mmoli di gas ammoniaca essiccato. Il sistema di reazione viene chiuso e la reazione viene effettuata per un periodo di 2 ore. Immediatamente dopo la reazione, il solvente viene distillato via nel vuoto. Il residuo secco risultante viene sciolto in 10 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo il lavaggio con 300 ml di cloroformio, la colonna viene eluita con 2 litri di un sistema solvente di cloroformio e metanolo (15:1). Concentrando gli eluati fino a secco nel vuoto, si ottengono 1,18 g del composto IVa-10-1.

Esempio 112

5 millimoli di IIIa-18-6 sintetizzato nello esempio 38 vengono sciolte in 100 ml di etanolo essiccato e attraverso la soluzione, su un bagno

maria (10 - 15°C) vengono fatte gorgogliare fino a 50 mmoli di gas ammoniaca essiccato. Il sistema di reazione viene chiuso e la reazione viene effettuata per un periodo di 3 ore. Immediatamente dopo la reazione, il solvente viene distillato via nel vuoto. Il residuo secco risultante viene sciolto in 10 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo il lavaggio con 300 ml di cloroformio, la colonna viene eluita con 3 litri di un sistema solvente di cloroformio e metanolo (20;1). Concentrando gli eluati fino a secco nel vuoto, si ottengono 1,21 g del composto IVa-10-2.

Esempio ~~127~~ 113

5 millimoli di IIIa-18-6 preparato nell'esempio 32 vengono sciolte in 100 ml di metanolo essiccato e, dopo aggiunta di 50 mmoli di butilammina, il sistema di reazione viene chiuso e agitato per 3 ore su un bagno maria (10 - 16°C). Dopo la reazione, il solvente e ~~butil~~ammina vengono eliminati nel vuoto. Il residuo risultante viene sciolto in 10 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo il lavagggio con 150 ml di cloroformio, la colonna viene eluita con 3 litri di un sistema

solvente di cloroformio e metanolo (30:1). Concentrando gli eluati fino a secco, si ottengono 1,39g del composto VIII-10-4.

Esempio 114

5 millimoli di IIIa-20-2 sintetizzato nell'esempio 19 vengono sciolte in 30 ml di dimetilformammide essiccata e attraverso la soluzione su un bagno maria (10 - 15°) vengono fatte gorgogliare fino a 7 millimoli di gas ammoniaca essiccato. Il sistema di reazione viene chiuso e la reazione viene effettuata per un periodo di 48 ore. Immediatamente dopo la reazione, il solvente viene distillato via nel vuoto. Il residuo secco risultante viene sciolto in 10 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo lavaggio con 300 ml di cloroformio, la colonna viene eluita con 3 litri di un sistema solvente cloroformio-metanolo (30:1). Concentrando gli eluati fino a secco nel vuoto, si ottengono 0,29 g del composto VIII-12-1.

Esempio 115

5 millimoli di IIIa-21-9 sintetizzato nell'esempio 57 vengono sciolte in 30 ml di dimetilformammide essiccata e attraverso la soluzione su un bagno-maria (10 - 15°C) vengono fatte gorgogliare fino a 7 milli-

moli di gas ammoniaca essiccato. Il sistema di reazione viene chiuso e la reazione viene effettuata per un periodo di 48 ore. Immediatamente dopo la reazione il solvente viene distillato via nel vuoto. Il residuo secco risultante viene sciolto in 10 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo lavaggio con 300 ml di cloroformio, la colonna viene eluita con 2 litri in un sistema solvente cloroformio-metanolo (15 : 1). Poi gli eluati vengono concentrati fino a secco nel vuoto e si ottengono 0,18 g del composto IVa-13-3.

Esempio ~~130~~ 116

5 millimoli di IIIa-22-5 sintetizzato nell'esempio 28 vengono sciolte in 100 ml di metanolo essiccato e attraverso la soluzione su un bagno-maria (10 - 15°C) vengono fatte gorgogliare fino a 50 millimoli di gas ammoniaca essiccato. Il sistema di reazione viene chiuso e la reazione viene effettuata per un periodo di 2 ore. Immediatamente dopo la reazione, il solvente viene distillato via nel vuoto. Il residuo secco risultante viene sciolto in 10 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo il lavaggio con 300 ml di cloro-

formio la colonna viene eluita con 2 litri di un sistema solvente cloroformio-metanolo (15:1). Concentrando gli eluati fino a secco nel vuoto si ottengono 1,36 g del composto VIIIa-14-2.

Esempio 117

5 millimoli di IIIa-22-15 sintetizzato nello esempio 79 vengono sciolte in 100 ml di metanolo essiccato e attraverso la soluzione su un bagno-maria (10-15°C) vengono fatte gorgogliare fino a 50 millimoli di gas ammoniaca essiccato. Il sistema di reazione viene chiuso e la reazione viene effettuata per un periodo di 3 ore. Immediatamente dopo la reazione il solvente viene eliminato nel vuoto. Il residuo secco risultante viene sciolto in 10 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo il lavaggio con 300 ml di cloroformio, la colonna viene eluita con 3 litri di un sistema solvente cloroformio-metanolo (20:1). Concentrando gli eluati fino a secco nel vuoto, si ottengono 1,38 g del composto finale VIIIa-14-5.

Esempio 118

5 millimoli di IIIa-23-11 preparato nell'esempio 15 vengono sciolte in 100 ml di dimetilformammide essiccata. Gas azoto essiccato viene fatto gorgoglia-

re attraverso 30 ml di monoetilammina (soluzione acquosa a 70 %), e la monoetilammina asportata viene catturata in una trappola raffreddata con ghiaccio secco. La monoetilammina catturata viene evaporizzata su un bagno di acqua tiepida (20 - 30°C), essiccata attraverso un tubo riempito di soda caustica e fino a 7 millimoli di questa monoetilammina vengono fatte gorgogliare attraverso la soluzione ~~di IIIa-23-11~~ in dimetilformammide precedentemente preparata. Il sistema di reazione viene chiuso e agitato per 48 ore. Dopo la reazione il solvente viene distillato via nel vuoto. Il residuo risultante viene sciolto in 30 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. La colonna viene eluita con 3 litri di un sistema solvente di cloroformio-metanolo (20:1). Concentrando gli eluati fino a secco, si ottengono 0,35 g del composto IV~~X~~-15-4.

Esempio ~~13~~ 119

5 millimoli di III~~X~~a-24-16 preparato nell'esempio 2~~5~~ vengono sciolte in 100 ml di metanolo essiccato. Gas azoto essiccato viene fatto gorgogliare attraverso 30 ml di monoetilammina (soluzione acquosa al 70 %), e la monoetilammina spostata viene cat-

turata in una trappola raffreddata con ghiaccio secco. La monoetilammina intrappolata viene vaporizzata su un bagno-maria tiepido (20 - 30°C), essiccata attraverso un tubo riempito di soda caustica e fino a 50 millimoli di questa monoetilammina vengono fatte gorgogliare attraverso la soluzione preparata in precedenza ~~di IIIa-24-16~~ in metanolo. Il sistema di reazione viene chiuso ed agitato per 3 ore. Poi, il solvente viene eliminato nel vuoto ed il residuo risultante viene sciolto in 30 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. La colonna viene eluita con 3 litri di un sistema solvente di cloroformio-metanolo (30:1). Concentrando gli eluati fino a secco, si ottengono 1,51g del composto IV~~a~~-16-4.

Esempio ~~124~~ 120

5 millimoli di II~~I~~a-25-9 sintetizzato nello esempio ~~27~~ vengono sciolte in 100 ml di metanolo essiccato e attraverso la soluzione su un bagno-maria (10-20°C) vengono fatte gorgogliare fino a 50 millimoli di gas ammoniaca essiccato. Il sistema di reazione viene chiuso e la reazione viene effetuata per un periodo di 2 ore. Immediatamente dopo la reaziobe, il solvente viene distillato via nel vuoto.

Il residuo secco risultante viene sciolto in 10 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo lavaggio con 300 ml di cloroformio, la colonna viene eluita con 2 litri di un sistema solvente da cloroformio-metanolo (15:1). Concentrando gli eluati fino a secco nel vuoto, si ottengono 1,25 g del composto finale IVa-17-3.

Esempio 121

5 millimoli di IIa-26-9 sintetizzato nell'esempio 26 vengono sciolte in 30 ml di dimetilformammide essiccata e attraverso la soluzione su un bagno-maria (10 - 15°C) vengono fatte gorgogliare fino a 7 millimoli di gas ammoniaca essiccato. Il sistema di reazione viene chiuso e la reazione viene effettuata per un periodo di 48 ore. Immediatamente dopo la reazione, il solvente viene eliminato nel vuoto. Il residuo secco risultante viene sciolto in 10 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo il lavaggio con 300 ml di cloroformio, la colonna viene eluita con 3 litri di sistema solvente da cloroformio-metanolo (20:1). Concentrando gli eluati fino a

secco nel vuoto si ottengono 0,22 g del composto IV~~X~~-18-3.

Esempio ~~136~~ 122

5 millimoli di II~~I~~a-27-1 sintetizzato nello esempio ~~56~~ vengono sciolte in 100 ml di metanolo essiccato e attraverso la soluzione su un bagno-maria (10-15°C) vengono fatte gorgogliare fino a 50 millimoli di gas ammoniaca essiccato. Il sistema di reazione viene chiuso e la reazione viene effettuata per un periodo di 2 ore. Immediatamente dopo la reazione il solvente viene eliminato nel vuoto. Il residuo secco risultante viene sciolto in 10 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo il lavaggio con 300 ml di cloroformio, la colonna viene eluita con 2 litri di un sistema solvente da cloroformio e metanolo (10:1). Concentrando gli eluati fino a secco nel vuoto si ottengono 1,57 g del composto IV~~X~~-19-1.

Esempio ~~137~~ 123

5 millimoli di II~~I~~a-28-1 sintetizzato nello esempio ~~58~~ vengono sciolte in 30 ml di dimetilformammide essiccata e attraverso la soluzione su un bagno-maria (10 - 15°C) vengono fatte gorgogliare fino a 7 millimoli di gas ammoniaca essic-

cato. Il sistema di reazione viene chiuso e la reazione viene effettuata per un periodo di 40 ore. Immediatamente dopo la reazione, il solvente viene distillato via nel vuoto. Il residuo secco risultante viene sciolto in 10 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo il lavaggio con 300 ml di cloroformio, la colonna viene eluita con 2 litri di un sistema solvente da cloroformio e metanolo (12:1). Concentrando gli eluati fino a secco nel vuoto si ottengono 0,19 g del composto IVa-20-1.

Esempio 124

5 millimoli di IIIa-29-1 sintetizzato nell'esempio 59 vengono sciolte in 30 ml di dimetilformammide essiccata ed attraverso la soluzione su un bagno-maria (10 - 15°C) vengono fatte gorgogliare fino a 7 millimoli di gas ammoniaca essiccato. Il sistema di reazione viene chiuso e la reazione viene effettuata per un periodo di 48 ore. Immediatamente dopo la reazione il solvente viene distillato via. Il residuo secco risultante viene sciolto in 10 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo il lavaggio con 300 ml di cloroformio, la co-

lonna viene eluita con 3 litri di un sistema solvente da cloroformio e metanolo (15 : 1). Concentrando l'eluato fino a secco nel vuoto si ottengono 0,23g del composto IV-21-1.

Esempio 125

5 millimoli di III-30-1 sintetizzato nell'esempio 60 vengono sciolte in 30 ml di dimetilformammide essiccata ed attraverso la soluzione su un bagno-maria (10 - 15°C) vengono fatte gorgogliare fino a 7 millimoli di gas ammoniaca essiccato. Il sistema di reazione viene chiuso e la reazione viene eseguita per un periodo di 48 ore. Immediatamente dopo la soluzione il solvente viene eliminato nel vuoto. Il residuo secco risultante viene sciolto in 10 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo il lavaggio con 300 ml di cloroformio, la colonna viene eluita con 2 litri di un sistema solvente da cloroformio e metanolo (15 : 1). Concentrando gli eluati fino a secco nel vuoto si ottengono 0,18g del composto IV-22-1.

Esempio 126

5 millimoli di III-31-2 preparato nell'esempio 61 vengono sciolte in 100 ml di metanolo essiccato e, dopo l'aggiunta di 50 millimoli di butilam-

mina, il sistema di reazione viene chiuso ed agitato per 3 ore su un bagno-maria (10 - 15°C). Dopo la reazione, il solvente e la butilammina vengono eliminati nel vuoto. Il residuo risultante viene sciolto in 100 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100g) riempita di cloroformio. Dopo il lavaggio con 150ml di cloroformio, la colonna viene eluita con 4 litri di un sistema solvente da cloroformio e metanolo (20:1). Concentrando gli eluati fino a secco, si ottengono 1,48 g del composto IV~~a~~-23-2.

Esempio ~~III~~ 127

5 millimoli di II~~a~~-31-1 sintetizzato nello esempio ~~87~~ 86 vengono sciolte in 100 ml di metanolo essiccato ed attraverso la soluzione su un bagno-maria (10 - 15°C) vengono fatti gorgogliare fino a 50 millimoli di gas ammoniaca essiccato. Il sistema di reazione viene chiuso e la reazione viene eseguita per un periodo di 2 ore. Immediatamente dopo la rea~~z~~ione il solvente viene distillato via nel vuoto. Il residuo secco risultante viene sciolto in 10 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo il lavaggio con 300 ml di cloroformio, la colonna viene eluita con 2 litri di un sistema solvente da cloroformio e metanolo

(10 : 1). Concentrando gli eluati fino a secco nel vuoto, si ottengono 1,29 g del composto ~~V~~I-23-5.

Esempio ~~132~~ 128

5 millimoli di II~~I~~a-32-1 sintetizzato nell'esempio ~~62~~ 63 vengono sciolte in 30 ml di dimetilformammide essiccata ed attraverso la soluzione su un bagno-maria (10 - 15°C) vengono fatte gorgogliare fino a 7 millimoli di gas ammoniaca essiccato. Il sistema di reazione viene chiuso e la reazione viene effettuata per un periodo di 48 ore. Immediatamente dopo la reazione il solvente viene distillato via nel vuoto. Il residuo secco risultante viene sciolto in 10 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo il lavaggio con 300 ml di cloroformio, la colonna viene eluita con 3 litri di un sistema solvente di cloroformio e metanolo (15:1). Concentrando gli eluati fino a secco nel vuoto si ottengono 0,30 g del composto ~~V~~I-24-1.

Esempio ~~133~~ 129

5 millimoli di II~~I~~a-33-1 sintetizzato nell'esempio ~~63~~ 64 vengono sciolte in 100 ml di metanolo essiccato ed attraverso la soluzione su un bagno-maria (10 - 15°C) vengono fatte gorgogliare fino a 50 millimoli di gas ammoniaca essiccato. Il sistema di

reazione viene chiuso e la reazione viene effettuata per un periodo di 2 ore. Immediatamente dopo la reazione il solvente viene distillato via nel vuoto. Il residuo secco risultante viene sciolto in 10 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo il lavaggio con 300 ml di cloroformio, la colonna viene eluita con 3 litri di un sistema solvente da cloroformio e metanolo (20:1). Concentrando gli eluato fino a secco nel vuoto si ottengono 1,27 g del composto IVa-25-1.

Esempio ~~1~~ 130

5 millimoli di IIa-34-1 sintetizzato nello esempio ~~20~~ 64 vengono sciolte in 100 ml di metanolo essiccato ed attraverso la soluzione su un bagnomaria (10 - 15°C) vengono fatte gorgogliare fino a 50 millimoli di gas ammoniaca essiccato. Il sistema di reazione viene chiuso e la reazione viene effettuata per un periodo di 2 ore. Immediatamente dopo la reazione il solvente viene distillato via nel vuoto. Il residuo secco risultante viene sciolto in 10 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo il lavaggio con 300 ml di cloroformio, la colonna viene elui-

ta con 2 litri di un sistema solvente da cloroformio e metanolo (9:1). Concentrando gli eluati fino a secco nel vuoto si ottengono 1,11 g del composto IV-26-1.

Esempio 131

5 millimoli di II-35-1 sintetizzato nell'esempio 65 vengono sciolte in 30 ml di dimetilformammide essiccata ed attraverso la soluzione su un bagnomaria (10 - 15°C) vengono fatte gorgogliare fino a 7 millimoli di gas ammoniaca essiccato. Il sistema di reazione viene chiuso e la reazione viene effettuata per un periodo di 48 ore. Immediatamente dopo la reazione, il solvente viene eliminato nel vuoto. Il residuo secco risultante viene sciolto in 10 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo il lavaggio con 300 ml di cloroformio, la colonna viene eluita con 2 litri di un sistema solvente da cloroformio e metanolo (15:1). Concentrando gli eluati fino a secco nel vuoto, si ottengono 0.16 g del composto IV-27-1.

Esempio 132

5 millimoli di II-1-4 sintetizzato nell'esempio 7 vengono sciolte in 30 ml di dimetilformammide essiccata ed attraverso la soluzione su un bagno

maria (10 - 15°C) vengono fatte gorgogliare fino a 7 millimoli di gas ammoniaca essiccato. Il sistema di reazione viene chiuso e la reazione viene effettuata per un periodo di 48 ore. Immediatamente dopo la reazione il solvente viene distillato via nel vuoto. Il residuo secco risultante viene sciolto in 10 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo il lavaggio con 300 ml di cloroformio, la colonna viene eluita con 3 litri di un sistema solvente di cloroformio e metanolo (15:1). Concentrando gli eluati fino a secco nel vuoto si ottengono 0,34 g del composto IV-28-2.

Esempio 133

5 millimoli di II-a-1-11 preparate nell'esempio 6 vengono sciolte in 100 ml di etanolo essiccato. Gas azoto secco viene fatto gorgogliare in 30 ml di monoetilammina (soluzione acquosa a 70 %), e la monoetilammina spostata viene catturata in una trappola raffreddata con ghiaccio secco. La monoetilammina intrappolata viene vaporizzata su un bagno-maria tiepido (20-30°C), essiccata attraverso un tubo riempito di soda caustica e fatta gorgogliare entro la soluzione di II-a-1-11, in etanolo. Il sistema di reazione viene chiuso

e la reazione viene effettuata con agitamento per 3 ore. Dopo la reazione, il solvente viene distillato via sotto vuoto. Il residuo risultante viene sciolto in 30 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100g) riempita di cloroformio. La colonna viene eluita con 3 litri di un sistema solvente da cloroformio e metanolo (50:1). Concentrando gli eluati fino a secco, si ottengono 0,9 g del composto IV~~a~~-28-4.

Esempio ~~142~~ 134

5 millimoli di II~~a~~-2-10 preparato nell'esempio ~~13~~9 vengono sciolte in 30 ml di dimetilformammide essiccata. Gas azoto essiccato viene fatto gorgogliare in monometilammina (soluzione acquosa a 40 %) e la monometilammina spostata viene catturata in una trappola raffreddata con ghiaccio secco. La monometilammina intrappolata viene vaporizzata su un bagno-maria tiepido (20 - 30°C), essiccata attraverso un tubo riempito di soda caustica e nella soluzione ~~di III-2-10~~ precedentemente preparato in dimetilformammide vengono fatte gorgogliare fino a 7 millimoli della monometilammina essiccata. Il sistema di reazione viene chiuso e la reazione viene effettuata con agitamento per 48 ore. Dopo la reazione il solvente viene eliminato nel vuoto. Il residuo risultan-

te viene sciolto in 100 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. La colonna viene eluita con 3 litri di un sistema solvente da cloroformio e metanolo (20:1). Quando gli eluati vengono concentrati fino a secco si ottengono 0,35 g del composto IVa-29-2.

Esempio 135

5 millimoli di IIa-4-1 sintetizzato nell'esempio 28 vengono sciolte in 100 ml di dimetilformammide essiccata e nella soluzione su un bagno-maria (10 - 15°C) vengono fatte gorgogliare fino a 7 millimoli di gas ammoniaca essiccato. Il sistema di reazione viene chiuso e la reazione viene effettuata per un periodo di 48 ore. Immediatamente dopo la reazione il solvente viene distillato via nel vuoto. Il residuo secco risultante viene sciolto in 10 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo il lavaggio con 300 ml di cloroformio, la colonna viene eluita con 3 litri di un sistema solvente da cloroformio e metanolo (15:1). Concentrando gli eluati fino a secco nel vuoto si ottengono 0,17 g del composto IVa-31-1.

Esempio ~~129~~ 136

5 millimoli di II~~1~~a-5-3 preparato nell'esempio ~~17~~ vengono sciolte in 100 ml di metanolo essiccato. Gas azoto essiccato viene fatto gorgogliare in 30ml di monoetilammina (soluzione acquosa al 70 %) e la monoetilammina spostata viene catturata in una trappola raffreddata con ghiaccio secco. La monoetilammina intrappolata viene vaporizzata su un bagno-maria tiepido (20-30°C), essiccata attraverso un tubo riempito di soda caustica e fatta gorgogliare nella soluzione di II~~1~~a-5-3 in metanolo. Il sistema di reazione viene chiuso e la reazione viene effettuata per un periodo di 3 ore. Dopo la reazione il solvente viene eliminato nel vuoto. Il residuo risultante viene sciolto in 20 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. La colonna viene eluita con 2 litri di un sistema solvente di cloroformio e metanolo (8:1). Quando gli eluati vengono concentrati fino a secco si ottengono 1,1 g del composto IV~~1~~-32-1.

Esempio ~~131~~ 137

5 millimoli di II~~1~~a-6-12 sintetizzato nello esempio ~~14~~ vengono sciolte in 30 ml di dimetilfor-

mammide essiccata ed attraverso la soluzione su un bagno-maria (10 - 15°C) vengono fatte gorgogliare fino a 7 mmoli di gas ammoniaca essiccato. Il sistema di reazione viene chiuso e la reazione viene effettuata per un periodo di 48 ore. Immediatamente dopo la reazione il solvente viene distillato via nel vuoto. Il residuo secco risultante viene sciolto in 10 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo il lavaggio con 300 ml di cloroformio, la colonna viene eluita con 3 litri di un sistema solvente di cloroformio e metanolo (20:1). Quando gli eluati vengono concentrati fino a secco nel vuoto si ottengono 0,26 g del composto IV-33-1.

Esempio 138

5 millimoli di IIIa-7-16 sintetizzato nello esempio 19 vengono sciolte in 30 ml di dimetilformammide essiccata ed attraverso la soluzione su un bagno-maria (10 - 15°) vengono fatte gorgogliare fino a 7 millimoli di gas ammoniaca essiccato. Il sistema di reazione viene chiuso e la reazione viene effettuata per un periodo di 48 ore. Immediatamente dopo la reazione il solvente viene

distillato via nel vuoto. Il residuo secco risultante viene sciolto in 10 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo il lavaggio con 300 ml di cloroformio, la colonna viene eluita con 3 litri di un sistema solvente da cloroformio e metanolo (20:1). Concentrando gli eluati fino a secco nel vuoto si ottengono 0,28 g del composto IV~~E~~-34-1.

Esempio ~~135~~ 139

5 millimoli di II~~I~~a-8-9 preparato nell'esempio 2~~4~~ vengono sciolte in 30 ml di dimetilformammide essiccata. Gas azoto essiccato viene fatto gorgogliare in 30 ml di monoetilammina (soluzione acquosa al 70 %) e la monoetilammina spostata viene catturata in una trappola raffreddata con ghiaccio secco. La monoetilammina intrappolata viene vaporizzata su un bagno-maria tiepido (20 -30°C), essiccata attraverso un tubo riempito di soda caustica e attraverso la soluzione ~~di III a 8-9~~ in dimetilformammide (precedentemente preparata) vengono fatte gorgogliare fino a 7 millimoli della monoetilammina essiccata. Il sistema di reazione viene chiuso e la reazione viene effettuata agitando per 48 ore. Dopo la reazione il solvente viene eliminato nel vuoto. Il residuo ri-

sultante viene sciolto in 30 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. La colonna viene eluita con 3 litri di un sistema solvente da cloroformio e metanolo (15:1). Concentrando gli eluati fino a secco, si ottengono 0,24 g del composto IV-35-1.

Esempio 140

5 millimoli di III-9-9 sintetizzato nell'esempio 25 vengono sciolte in 30 ml di dimetilformammide essiccata e nella soluzione su un bagno-maria (10 - 15°C) vengono fatte gorgogliare fino a 7 millimoli di gas ammoniaca essiccato. Il sistema di reazione viene chiuso e la reazione viene effettuata per un periodo di 48 ore. Immediatamente dopo la reazione il solvente viene distillato via nel vuoto. Il residuo secco risultante viene sciolto in 10 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo il lavaggio con 300ml di cloroformio, la colonna viene eluita con 3 litri di un sistema solvente da cloroformio e metanolo (20:1). Quando gli eluati vengono concentrati fino a secco nel vuoto si ottengono 0,33 g del composto IV-36-1.

Esempio ~~135~~ 141

5 millimoli di AI-77-F (esempio 3) essiccato a fondo vengono sciolte in 100 ml di dimetilformammide essiccata e, dopo l'aggiunta di 7,5 millimoli di benzilammina, il sistema di reazione viene chiuso ed agitato per 3 giorni a temperatura ambiente. Dopo la reazione il solvente e la benzilammina vengono eliminati nel vuoto. Il residuo risultante viene sciolto in 20 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo il lavaggio con 100 ml di cloroformio, la colonna viene eluita con 2,5 litri di un sistema solvente da cloroformio e metanolo (7:1). Concentrando gli eluati fino a secco nel vuoto si ottengono 0,32 g del composto VIII-1-2.

Esempio ~~136~~ 142

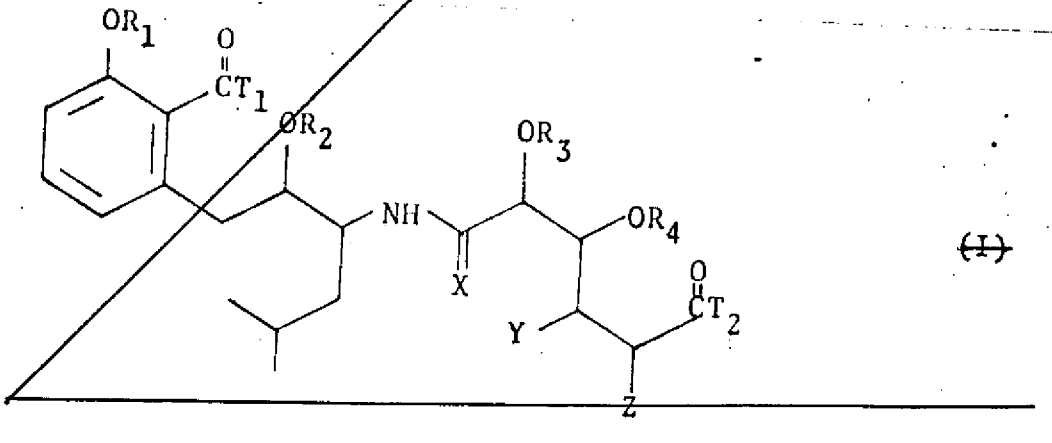
5 millimoli di IIIa-3-2 preparato nell'esempio ~~11~~ vengono sciolte in 30 ml di dimetilformammide essiccata e dopo l'aggiunta di 7,5 millimoli di benzilammina, il sistema di reazione viene chiuso ed agitato per 2 giorni su un bagno-maria (10-16°C). Dopo la reazione, il solvente e la benzilammina vengono eliminati nel vuoto. Il residuo risultante viene sciolto in 10 ml di cloroformio e la soluzione vie-

ne posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo il lavaggio con 150ml di cloroformio, la colonna viene eluita con 2 litri di un sistema solvente da cloroformio e metanolo (30:1). Concentrando gli eluati fino a secco si ottengono 0,27 g del composto finale VIII-30-1.

~~Mentre la presente invenzione è stata descrit-~~ta in dettaglio e con riferimento a sue esecuzioni specifiche, sarà evidente ad un esperto della tecnica che vari cambiamenti e modifiche possono venire effettuati in essa senza per questo uscire dal suo spirito e campo.

RIVENDICAZIONI

1. Composto AI-77-della formula (I) oppure (II):



~~(I)~~

4. Breve descrizione dei disegni

La figura 1 è lo spettro di risonanza magnetica nucleare H' di AI-77-B in CD_3OD.

La figura 2 è lo spettro di assorbimento nell'infrarosso di AI-77-B in KBr.

La figura 3 è lo spettro di risonanza magnetica nucleare AI-77-F in DMSO.

La figura 4 è lo spettro di assorbimento dell'infrarosso di AI-77-F in KBr.

Agente: Takeshi Shimizu

Postilla 1 di pag. 10

AI-77-B si accumula coltura quando il ceppo AI-77 (FERM n° 4066), di recente separato dagli inventori dal terreno ed ifentificato appartenere a Bacillus pumilus, viene coltivato aerobicamente su un ambiente, e viene recuperato dalla coltura. AI-77-F può venire sintetizzato chimicamente da AI-77-B. Il metodo di coltivazinne e la sintesi sono descritti in dettaglio in appresso.

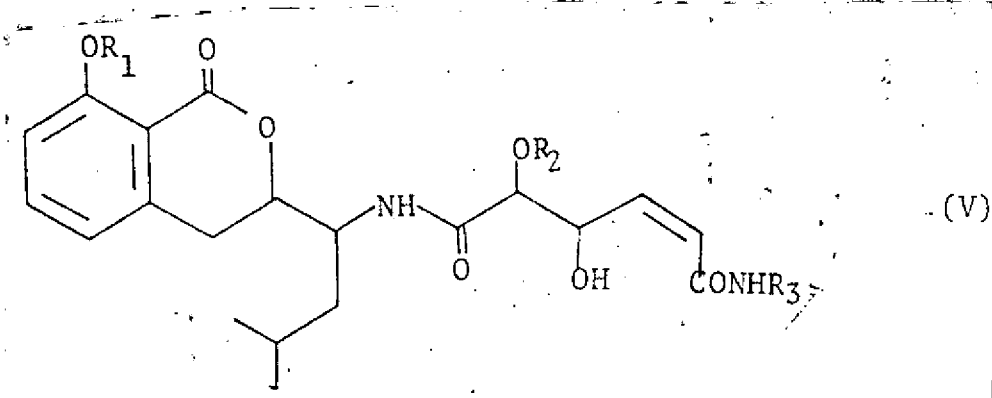
Le proprietà fisico chimiche di AI-77-B ed AI-77-F sono esposte in appresso.

Postilla 3 di pag. 43

I composti d lla formula (IIa) vengono ottenuti nella forma di loro sali amminici sciogliendo i composti della formula (IIb) in un solvente organico essiccato quali alcoli di tetraidrofurano, con

successiva distillazione via del solvente sotto condizioni acide. Inoltre, i composti della formula (IIa) vengono ottenuti nella forma di loro ammina libera sciogliendo i sali ottenuti sopra in un solvente organico e lavando con una soluzione di bicarbonato di sodio, con successiva evaporazione del solvente fino a secchezza. I composti della formula (IIb) vengono preparati trattando i composti della formula (IIa) con un alcali debole in presenza di acqua per portare il loro pH a 9 oppure meno in modo da aprire con ciò lo anello di lattone a 5 membri, con siccessiva neutralizzazione ed evaporazione del solvente fino a secchezza.

Postilla 4 di pag. 112



(V)

Postilla 5 di pag.136

Esempio 3

30 g di AI-77-B vengono sciolti in 150 ml di DMF in un contenitore di vetro a pressione,

300 ml di ioduro metilico vengono aggiunti ad essi ed [redacted] iene scosso durante la notte a 50° [redacted] e ioduro metilico in eccesso sono distillati via sotto vuoto, il residuo risultante viene sciolto in un solvente misto di 50 ml di metanolo e 50 ml di acqua e viene fatto passare attraverso una colonna caricata con 2 litri di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio dellacolonna con una miscela di 50 % di metanolo e 50 % di acqua, un sistema solvente di acqua-metanolo comprendente 80 % di metanolo contenente 10 % di HCl 1 normale) viene fatto passare attraverso lacolonna per eluire AI-77-F. L'eluito viene concentrato per ottenere 20 [redacted] AI-77-F come precipitato cristallino bianco. Il precipitato che viene essiccato su P_2O_5 durante la notte a 50°C presenta le proprietà fisico chimiche di AI-77-F come sopra descritto.
(Per traduzione conforme)

SOCIETÀ ITALIANA BREVETTI
CAVATTONI & BREVETTI, ROMA

[redacted]

L'Ufficiale

h 92099A/80

UFFICIO BREVETTI
GOVERNO GIAPPONESE

Con ciò si certifica che l'annessa è una copia fedele della seguente domanda come depositata in questo ufficio.

Data della domanda: 11 luglio 1979

Numero della domanda giapponese n° Sho-54-86892

Richiedente: ASAHI KASEI KOGYO KABUSHIKI KAISHA

Data: 25 giugno 1980

Direttore Generale
dell'Ufficio Brevetti
Yoshio Kawahara

Certificato n° Sho 55-0174042

o-o-o-o-o

Domanda di brevetto

11 luglio 1980

Al direttore generale dell'Ufficio brevetti

Yoshio Kawahara

1. Titolo dell'invenzione

~~xxxxx~~Composti AI-77 e loro sali farmaceuticamente accettabili e loro produzione"

2. inventori:

nome e indirizzo:

indirizzo: c/o Asaki Kasei, Kogyo Kabushiki Kaisha
n° 2-1, Samejima, Fuji-shi, Shizuoka,
Giappone

Nome: Hiroshi Hayashi (e altre quattro persone)

3. Richiedente:
Codice postale: 530
Indirizzo: n° 206, Dojimahama 1-chome, Kita-Ku,
Osaka-shi, Osaka, Giappone

Denominazione: (003) ASAHI KASEI KOGYO KABUSHIKI KAISHA

Rappresentante: Kagayaki Miyazaki

4. Agente: Codice postale : 105

indirizzo: Toranomon Sangyo BLdg. 5F, n° 2-29,
Toranomom 1-chome, Minato-ku, Tokyo,
Giappone

Procuratore: (6823) Takeshi Shimizu

5. Lista dei documenti allegati ~~xxxxxx~~

1) descrizione	1 copia
2) disegni	1 copia
3) Duplicato della domanda	1 copia
4) Procura	1 copia

6. Inventori oltre quello descritto sopra

indirizzo: C/o Asahi Kasei Kogyo Kabushiki Kaisha
n° 2-1, Samejima, Fuji-shi, Shizuola,
Giappone

Nome: Yukiji Shimojima

indirizzo: -idem-

nome: Takashi Shirai

indirizzo : c/o Asahi Kasei Kogyo Kabushiki Kaisha
n° 1-2, Yurakucho 1-chome, Chiyoda-Ku,
Tokyo, Giappone

Nome: Torao Ishida

indirizzo: c/o Asahi Kasei Kogyo Kabushiki Kaisha
n° 2-1, Samejima, Fuji-shi, Shizuola,
Giappone

Nome: Mitsuru Shibukawa

SIB 81092
94-86892

Specificazione

1. Titolo dell'invenzione

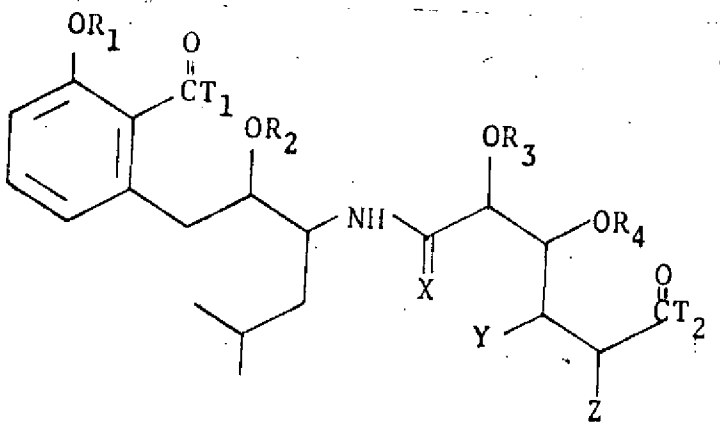
"Composti AI-77 e loro sali farmaceuticamente accettabili e loro produzione".

~~ne posta su una colonna di gel di silice (100 g)~~ riempita di cloroformio. Dopo il lavaggio con 150ml di cloroformio, la colonna viene eluita con 2 litri di un sistema solvente da cloroformio e metanolo (30:1). Concentrando gli eluati fino a secco si ottengono 0,27 g del composto finale VII-30-1.

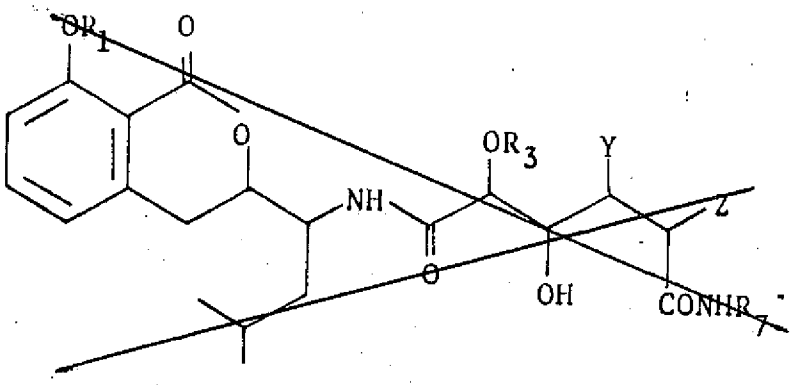
Mentre la presente invenzione è stata descritta in dettaglio e con riferimento a sue esecuzioni specifiche, sarà evidente ad un esperto della tecnica che vari cambiamenti e modifiche possono venire effettuati in essa senza per questo uscire dal suo ~~spirito o campo.~~

2. RIVENDICAZIONI

1. Composto AI-77-della formula (I) ~~oppure (II).~~



(I)



(II)

in cui:

X è NR_6 oppure O:

Y è NHR_5 oppure si unisce con Z per fornire un legame per legare C e C;

Z è H oppure si unisce con Y per fornire un legame per legare C e C;

R_1, R_3 ed R_5 sono ciascuna H, R', CH_2R, oppure -COR;

R_6 è H oppure R;

R_7 è H, R oppure CH_2R;

R è un gruppo idrocarburico costituito da un gruppo alifatico diritto o ramificato saturo od insaturo di C_1 fino a C_{17}, un gruppo aromatico di C_6 fino a C_{10}, un gruppo del tipo a gabbia di C_7 fino a C_{10}, un gruppo alifatico monociclico di C_3 fino a C_8, un gruppo aromatico-alifatico di C_7 fino a C_{15}, un idrocarburo eterociclico di C_1 fino a C_9, in cui gli idrocarburi di cui sopra possono essere sostituiti con uno o più gruppi scelti fra alogeno, osso, carbossile,

, ossidrile, un gruppo alifatico diritto o ramificato saturo od insaturo di C_1 fino a C_5, un gruppo aromatico di C_6 fino a C_{10}, un gruppo alifatico monociclico di C_3 fino a C_8, un gruppo aromatico-alifatico di C_7 fino a C_{11}, alcossile di C_1 fino a C_5, tioalcossile di C_1 fino a C_5, carboalcossile di C_1 fino a C_6, acile di C_1 fino a C_5, acilossi di C_2 fino a C_6 ed un gruppo eterociclico di C_1 fino a C_9;

R' è il medesimo di R esclusi i gruppi in cui carbonio insaturo o carbonio terziario è legato direttamente ad O oppure N nella formula (I);

R_2 è H, oppure si unisce con T_1 per fornire un legame per legare C ed O in un anello di lattone;

T_1 è OH oppure si unisce con R_2 per fornire un legame per legare C e O in un anello di lattone;

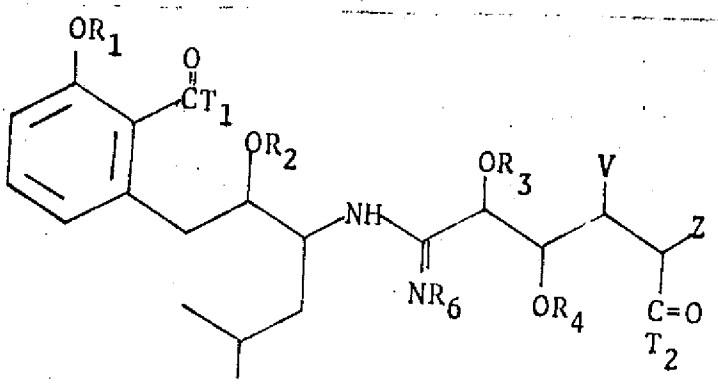
R_4 è H oppure si unisce con con T_2 per fornire un legame per legare C ed O in un anello di lattone; e

T_2 è OH oppure si unisce con R_4 per fornire un legame per legare C ed O in un anello di lattone; e suoi sali farmaceuticamente accettabili.

2. Composto della formula (I) secondo la rivendicazione 1, in cui X è O, e suoi sali farmaceuticamente accettabili.

3. Composto della formula (I) secondo la riven-

dicazione 1, nel quale composto è rappresentato dalla formula



in cui

R, R_2, R_3, R_4, R_6, T_1 e T_2 sono le medesime definite nella rivendicazione 1:

V è NHR_8 oppure si unisce con Z per fornire un legame per legare C e C;

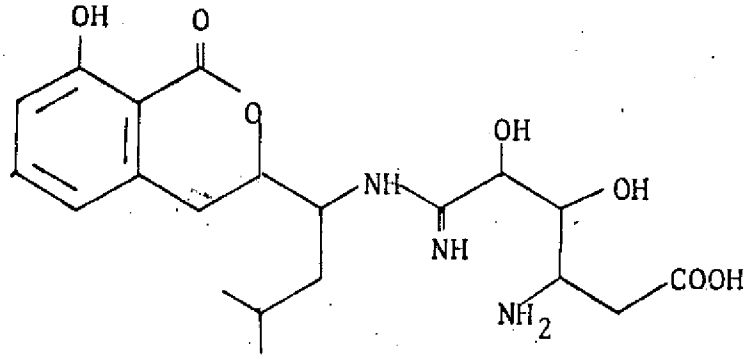
Z è H oppure si unisce con V per fornire un legame per legare C e C;

R_8 è H, R' oppure $-CH_2R$ in cui R' ed R sono le medesime definite nella rivendicazione 1; e suoi sali farmaceuticamente accettabili.

~~4. Composto della formula (II) secondo la rivendicazione 1 e suoi sali farmaceuticamente accettabili.~~

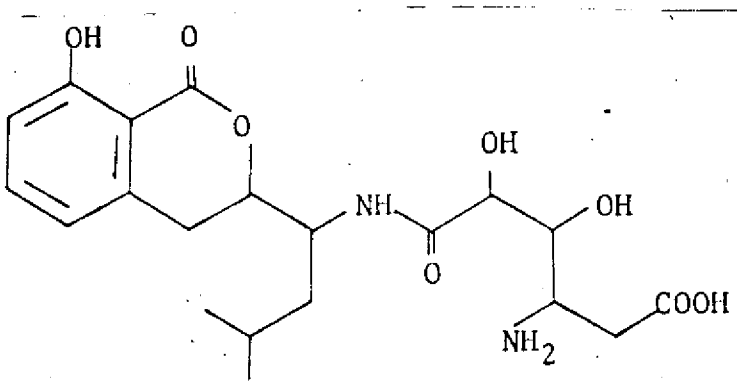
4. Composto della formula (I) secondo la rivendicazione 1, il quale viene ottenuto tramite un processo di fermentazione, e suoi sali farmaceuticamente accettabili.

5. Composto della formula (I) secondo la rivendicazione 1, il quale composto è rappresentato dalla formula



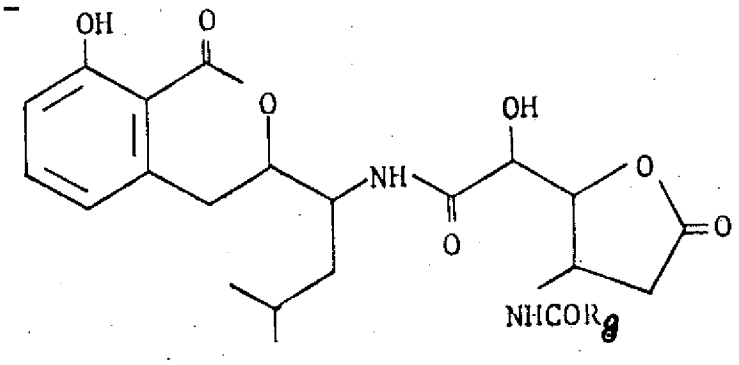
e suoi sali farmaceuticamente accettabili.

6. Composto della formula (I) secondo la rivendicazione 1, il quale composto è rappresentato dalla formula



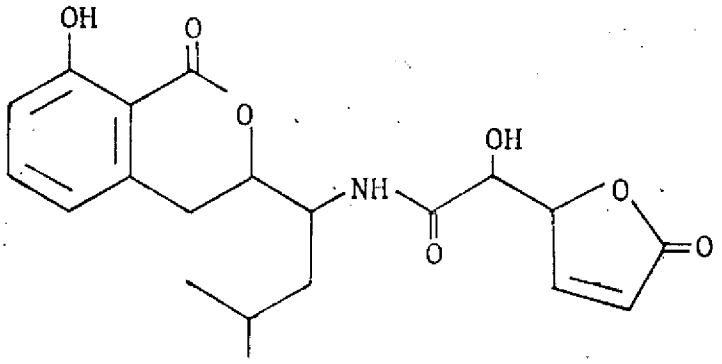
e suoi sali farmaceuticamente accettabili.

7. Composto della formula (I) secondo la rivendicazione 1, il quale composto è rappresentato dalla formula



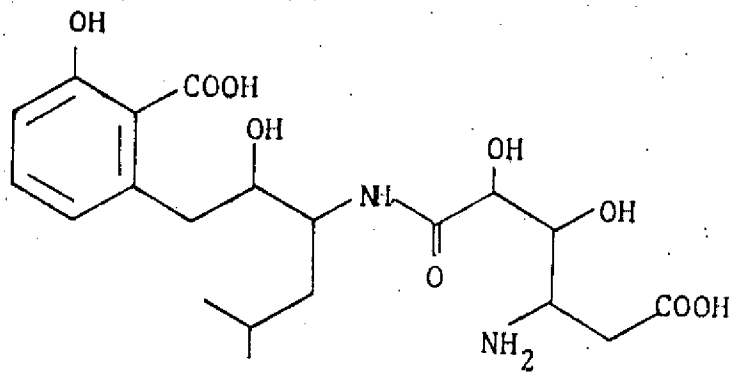
in cui R_8 è metile od etile; e suoi sali farmaceuticamente accettabili.

8. Composto della formula (I) secondo la rivendicazione 1, il quale composto è rappresentato dalla formula



e suoi sali farmaceuticamente accettabili.

9 10. Composto della formula (I) secondo la rivendicazione 1, il quale composto è rappresentato dalla formula:



e suoi sali farmaceuticamente accettabili.

10. Procedimento per produrre un composto AI-77 secondo ~~qualsiasi della~~ rivendicazion~~e~~ ~~da~~ 1, ~~1 a 9 oppure 10~~, coltivando una coltura di un microorganismo che produce composto AI-77 di Bacillus e ottenendo il composto della coltura.

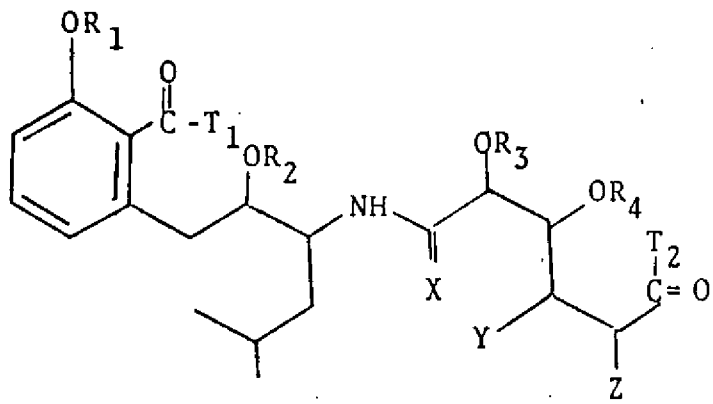
11. Procedimento per produrre un composto AI-77 secondo ~~qualsiasi della~~ rivendicazion~~e~~ ~~da 1 a 9 oppure~~ 10 coltivando una coltura di Bacillus pumilus AI-77 (RERM P n° 4066) ~~ATCC n° 31650)~~ ed ottenendo il composto dalla coltura.

~~p.p. ASAHI KASEI KOGYO KABUSHIKI KAISHA~~

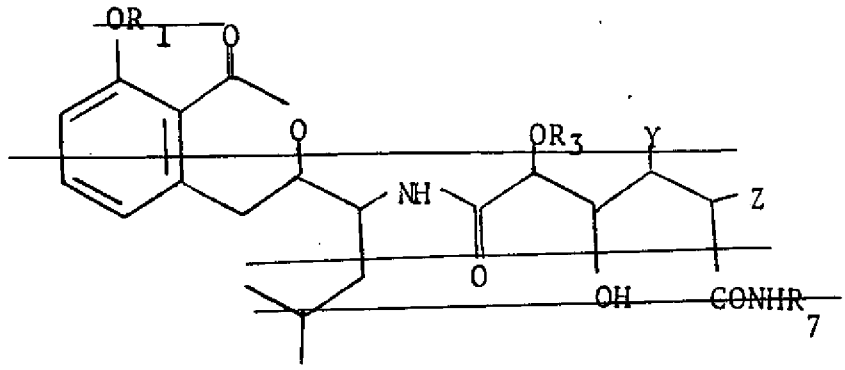
~~in un anello di lattone; e loro sali farmaceutica-~~
~~mente accettabili.~~

3. Dettagliata DESCRIZIONE dell'invenzione

~~Secondo~~ La presente invenzione, si riferisce e ~~vengono forni-~~
~~ti~~ nuovi composti AI-77 e loro sali farmaceuticamente accettabili ed alla loro produzione. ~~utili come agenti antiulcera~~. I composti AI-77 della presente invenzione sono rappresentati dalla formula (I) ~~e (II)~~



(I)



~~(II)~~

in cui: X è NR_6 oppure O; Y è NHR_5 oppure si unisce con Z per formare un legame per legare C e C; Z è H oppure si unisce con Y per fornire un legame per legare C e C; R_1, R_3 ed R_5 sono ciascuno H, R',

$-CH_2R$, oppure -COR; R_6 è H oppure R; ~~R_7 è H, R oppure CH_2R;~~ R è scelto dal gruppo formato da un gruppo alifatico saturo od insaturo a catena diritta o ramificata di C_1 fino a C_{17}, un gruppo aromatico di C_6 fino a 10, un gruppo del tipo a gabbia di C_7 fino a C_{10}, un gruppo alifatico monociclico di C_3 fino a C_8, un gruppo aromatico-alifatico ~~(talvolta citato anche come "araliafatico")~~ di C_7 fino a C_{15}, un idrocarburo eterociclico di C_1 fino a C_9 in cui gli idrocarburi di cui sopra possono essere sostituiti con uno o più gruppi scelti fra alogeno, osso, carbossile, ossidrile, un gruppo alifatico saturo od insaturo a catena diritta o ramificata di C_1 fino a C_5, un gruppo aromatico di C_6 fino a C_{10}, un gruppo alifatico monociclico di C_3 fino a C_8, un gruppo aromatico-alifatico di C_7 fino a C_{11}, alcossile di C_1 fino a C_5, tioalcossile di C_1 fino a C_5, carbalcossile di C_1 fino a C_6, acile di C_1 fino a C_5, acilossi di C_2 fino a C_6, ed un gruppo eterociclico di C_1 fino a C_9; R' è uguale ad R esclusi quei gruppi in cui carbonio insaturo o carbonio terziario è legato direttamente ad O oppure N nella formula (I); R_2 è H oppure si unisce con T_1 per fornire un legame per legare C ed O in un anello lattonico; T_1 è OH oppure si unisce con R_2 per fornire un legame per

legame C ed O in un anello lattonico; R_4 è H oppure si unisce con T_2 per fornire un legame per legare C ed O in un anello lattonico e T_2 è OH oppure si unisce con R_4 per fornire un legame per legare C ed O in un anello lattonico.

Come risultato di indagine di molte colture di microrganismi alla ricerca di nuovi agenti antiulcera, è stato trovato che quando il ceppo AI-77, separato di recente dal terreno ed identificato appartenente a Bacillus pumilus, venga coltivata aerobicamente su un terreno, si accumula nella coltura una sostanza avente una forte attività antiulcera. Studi ulteriori hanno rivelato che la sostanza comprende sette composti, A, B, C, D, E, F e G che verranno descritti qui in seguito, formanti la base della presente invenzione.

Le figure 1 e 2 sono lo spettro di risonanza magnetica nucleare ^1H e spettro di assorbimento nell'infrarosso, rispettivamente, del composto A.

Le figure 3 e 4 sono lo spettro di risonanza magnetica nucleare ^1H e spettro di assorbimento nell'infrarosso, rispettivamente, del composto B.

Le figure 5 e 6 sono lo spettro di risonanza magnetica nucleare ^1H e spettro di assorbimento nell'infrarosso, rispettivamente, del composto C.

Posta di pag. 263

Le figure 7 ed 8 sono lo spettro di risonanza magnetica nucleare ^1H e spettro di assorbimento nell'infrarosso, rispettivamente, del composto D.

Le figure 9 e 10 sono lo spettro di risonanza magnetica nucleare ^1H e spettro di assorbimento nell'infrarosso, rispettivamente, del composto F.

Le figure 11 e 12 sono lo spettro di risonanza magnetica nucleare ^1H e spettro di assorbimento nell'infrarosso, rispettivamente, del composto G.

La figura 13 è uno spettro di assorbimento nell'infrarosso del composto E.

Posh/a di pag. 263

I nuovi composti AI-77 della presente invenzione sono rappresentati dalla formula (I) ~~e (II)~~ come riportate sopra; R è un alchile saturo a catena diritta di C_1 fino a C_{17} quale metile, etile, n-propile, n-butile, n-pentile, n-esile, n-eptile, n-ottile, n-undecile od n-eptadecile; un gruppo alifatico saturo ramificato di C_3 fino a C_{17} quale isopropile, 2-metil-propile, 2-metil-butile, 2-propil-pentile, 4-etil-eptile oppure 2,6,10-trimetiltetradecanile; un alchile insaturo di C_2 fino a C_{17} quale vinile, allil-1-propenile, 2-propenile, 2-butenile, 1,3-butadienile, 2-pentenile, 8-eptadecenile, 2-metil-allile, 2,6-dimetil-2,6-eptadienile oppure 2,6,9-trimetil-2,6,9-tride-

catrienile; un aromatico di C_6 fino a C_{10} quale fenile, naftile od azulenile; un gruppo del tipo a gabbia di C_7 fino a C_{10}, quale norbornene, norbornano, canfora od adamantoile; un alifatico monociclico di C_3 fino a C_8 quale ciclopropile, ciclobutile, ciclopentile, cicloesile, cicloeptile o ciclottile, un aromatico-alifatico di C_{11} fino a C_{15} quale benzile, fenetile, 2-fenilpropile, naftilmetile, naftiletile, oppure 2,4-dimetil-isopropil-azulenile, un gruppo eterociclico di C_1 fino a C_9 quale furile, diidrofurile, tetraidrofurile, piranile,

diidropiranile, tienile, tetrazolile, pirrolile, pirrolidinile, chinolile, indolile, indolinile, piperidile, morfolinile, piridile, ossazolile, ossazolidinile, tiazolile oppure tiazolidinile, in cui fra i gruppi N-eterociclici vengono preferiti gruppi N-eterociclici aventi un atomo di azoto terziario sostituito da atomi di carbonio. I gruppi nominati sopra possono avere un sostituente. Sostituenti illustrativi sono un alogeno quale cloro, bromo o fluoro; osso; carbossile; ossidrile; un gruppo alifatico saturo od insaturo diritto o ramificato di C_1 fino a C_5 quale metile, etile, propile, butile, pentile, isopropile, 3-metil-butile, isobutilene, propilene od acetilene; un gruppo aromatico

di C_6 fino a C_{10} quale fenile, naftile, azulenile o tropoile; un gruppo alifatico monociclico di C_3 fino a C_8 quale ciclopropile, ciclobutile, ciclopentile, cicloesile, cicloeptile o ciclottile; un gruppo aromatico-alifatico di C_7 fino a C_{11} quale benzile, fenetile, 2-fenilpropile, naftilmetile oppure p-(3-metil)-butilfenile; un alcossile di C_1 fino a C_5 quale metossi, etossi, pentossi, 3-metilbutossi oppure 3-metil-2-butenossi; un tioalcossile di C_1 fino a C_5 quale metiltio, etiltio, 3-metilbutiltio oppure pentiltio; un carbalcossile di C_1 fino a C_6 quale metossi-carbonile, pentossicarbonile od isobutossicarbonile; un acilossi di C_2 fino a C_6 quale acetilossi, propionilossi, pentanoilossi, esanoilossi oppure crotonoilossi; un acile di C_1 fino a C_5 quale acetile, propionile, esanoile oppure 3-metilbutanoile; ed un gruppo eterociclico di C_1 fino a C_9 quale furile, diidrofurile, tetraidrofurile, pirenile, diidropiranile, tienile, tetrazolile, pirrolile, pirrolidinile, chinolile, indolile, indolinile, piperidino, morfolino, piridile, ossazolile, ossazolidinile, tiazolile o tiazolidinile. Sostituenti preferiti sull'alchile diritto sono alogeno, osso, carbossi, alcossi, tioalcossi, carbalcossi, acilossi, gruppi monociclici alifati-

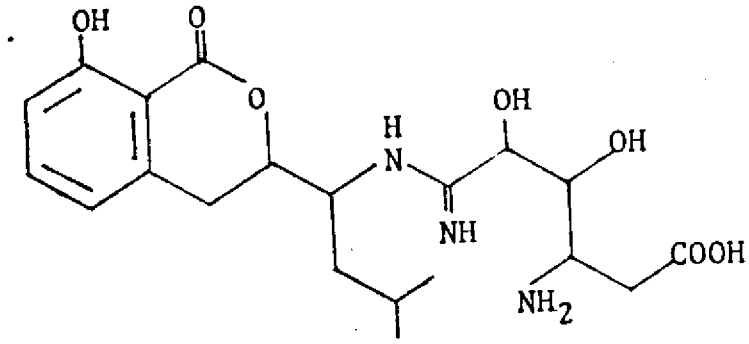
ci, aromatico-alifatici, aromatici ed eterociclici. Sostituenti preferiti per l'alchile ramificato sono alogeno, gruppi alcossi e tioalcossi. Sostituenti preferiti per il gruppo aromatico sono alchile, alcossi, tioalcossi, idrossi, acilossi e carbalcossi, e questi gruppi vengono anche preferiti come sostituente per il gruppo aromatico dello aromatico-alifatico. Sostituenti preferiti per l'alifatico monociclico sono osso, carbossile, alchile, alcossile, carbalcossile ed acilossile. Sostituenti preferidi per il gruppo eterociclico sono alchile, alcossile, acile e carbossile.

I composti AI-77 definiti sopra possono anche venire usati sotto forma di sali farmaceuticamente accettabili quali sali di acido alogenidrico, acido fosforico, acido solforico, acido ossalico, acido maleico, ed acidi solfonici organici come l'acido dodecilsolfonico.

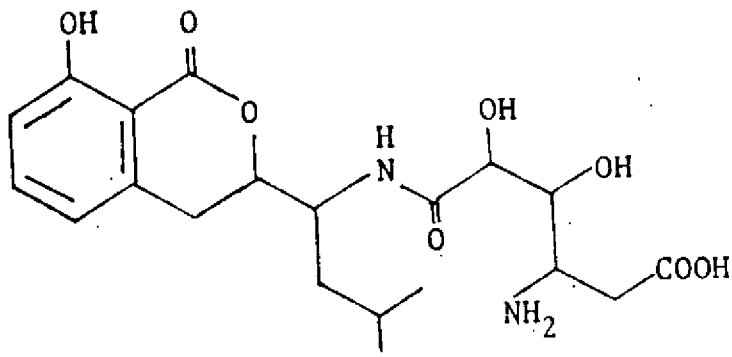
E' stato trovato che il nuovo composto della presente invenzione è utile come agente antiulcera, agente antinfiammatorio, farmaco che abbassa il colesterolo, agente anti-aritmico, vasodilatatore e come intermedio per questi farmaci.

Composti AI-77 tipici possono essere rappresentati dalle seguenti formule e possono venire ottenute come prodotto di un processo di fermentazione:

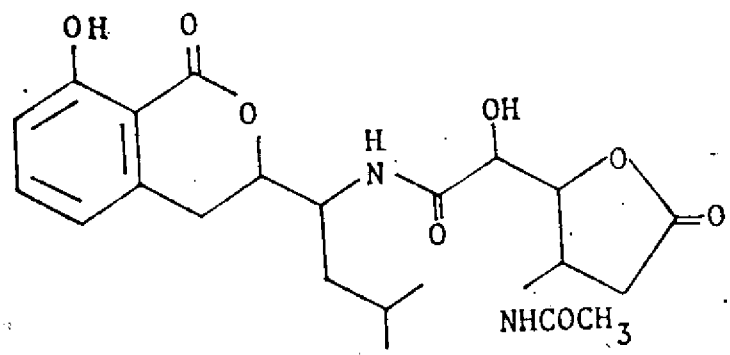
AI - 77 - A :



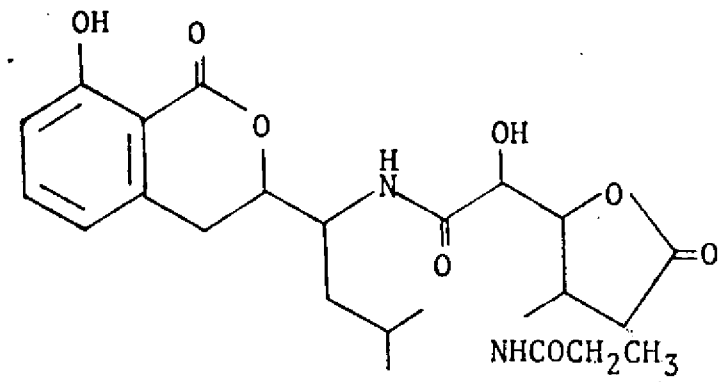
AI - 77 - B :



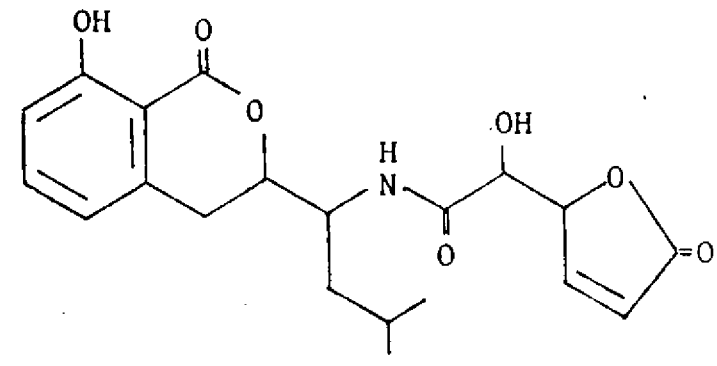
AI - 77 - C :



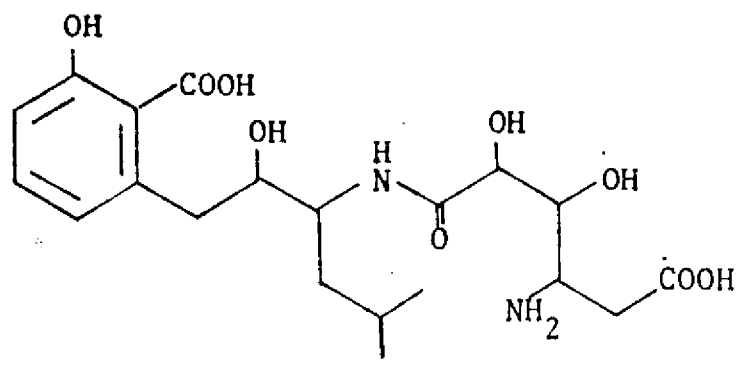
AI - 77 - D :



AI - 77 - F :



AI - 77 - G :

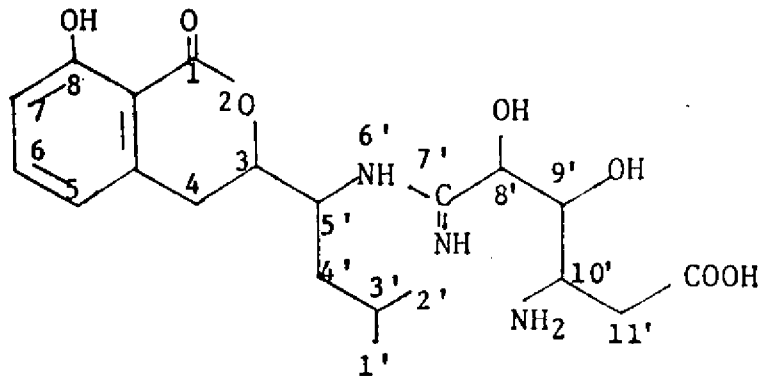


Come i composti A, B, C, D, F e G, il composto E è disponibile come prodotto di fermentazione e le sue caratteristiche sono come seguono: Rf = 0,55 nella cromatografia in strato sottile ~~(TLC)~~ su gel di silice (per esempio D 5714 di Merck & Co., Inc) impiegando etilacetato come sistema di sviluppo; assorbimento ultravioletto massimo in metanolo = 246 nm e 314 nm; caratteristiche di assorbimento nell'infrarosso in compressa di KBr = 1755 cm^{-1}, 1645 cm^{-1} e 1540 cm^{-1}.

Altri composti della formula (I) ~~e (II)~~ possono venire derivati dai composti ~~A fino a G~~ descritti sopra come prodotto semisintetico.

Le proprietà fisico - chimiche dei composti A fino a G sono riportate nelle tabelle che seguono. La tabella 1 mostra i dati di spettro di massa, assorbimento nell'ultravioletto, assorbimento nell'infrarosso, NMR ed altre caratteristiche del cloridrato del composto A. Il composto è liberamente solubile in acqua, metanolo, dimetilformammide e dimetilsolfossido, difficilmente solubile in un alcool inferiore di C_2 fino a C_3 e diossano e sostanzialmente insolubile in etilacetato, cloroformio, etere, esano e benzolo. Il composto è molto labile al calore ed agli alcali.

AI - 77 - A · HCℓ



Massa : FD massa $(M+1)^+ = 424$

formula molecolare $C_{20}H_{27}N_3O_7 \cdot HCl$

U.V. λ_{max}^{MeOH} : 246nm ($\varepsilon = 5,77\ 10^3$) 314nm ($\varepsilon = 4,11 \times 10^3$)

I.R. ν_{max}^{KBr} : 1674 cm^{-1}, 1643 cm^{-1}, 1540 cm^{-1}, [Vedi FIG. 2].

^1H N.M.R. (in CD_3OD (TMS)): [Vedi FIG. 1.]

	δ ppm e J (H_z)
H- 1'	0,92 (3H, d), $J_{1'\ o\ 2',\ 3'} = 6$
H- 2'	0,96 (3H, d), $J_{1'\ o\ 2',\ 3'} = 6,5$
H- 3' / H- 4'	1,14 ∿ 2,0 (3H, m)
H- 5'	4,36 (1H, m)

	δ ppm e J (Hz)
H- 8'	4,19 (1H, d) $J_{8',7'}$ = 7
H- 9'	4,01 (1H, dd) $J_{9',10'}$ = 4
H-10'	3,70 (1H, m)
H-11'	2,4 ∿ 2,9 (2H, m)
H- 3	4,70 (1H, m)
H- 4	3,04 (2H, m)
H- 5 } H- 7 }	6,77 (1H, d) 6,85 (1H, d) $J_{5,6}$ $J_{6,7}$ = 8
H- 6	7,47 (1H dd)
NH	7,74 d J = 8 (in d_6 - DMSO)
NH	7,82 d J = 9 (in d_6 = DMSO)

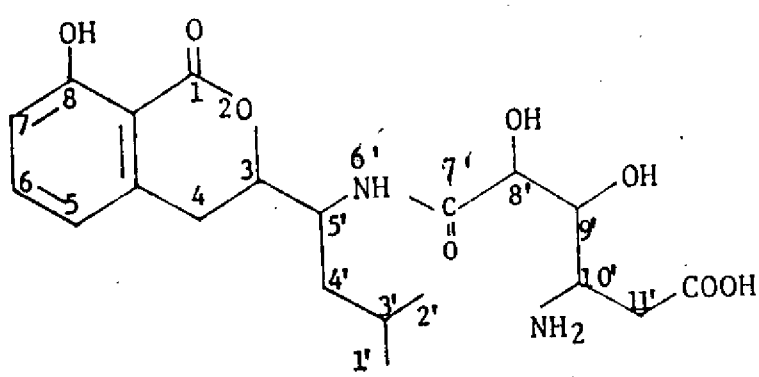
^{13}C NMR (in d_6-DMSO):

δ ppm			
21,4	39,0	81,0	140,8
23,3	48,2	108,4	161,0
24,0	49,8	115,4	169,2
29,0	71,2	118,7	177,5
32,1	71,6	136,6	177,7

La tabella 2 mostra i dati di spettro di massa, assorbimento nell'ultravioletto, assorbimento nell'infrarosso, NMR ed altre caratteristiche del composto B. Il composto è liberamente solubile in acqua, metanolo, dimetilformammide e dimetilsolfossido, difficilmente solubile in altri alcoli inferiori, diossano e tetraidrofurano e sostanzialmente insolubili in etilacetato, cloroformio, etere, esano e benzolo. Una soluzione acquosa del composto è labile agli alcali in cui la idrolisi del lattone procede gradualmente anche a temperature ambiente, dalla quale viene formato AI-77.

TABELLA 2

AI - 77 - B



Massa: FD massa alta $(M+1)^+ = 425,1938$

formula molecolare $C_{20}H_{28}N_2O_8$

U.V. MeOH. λmax: 246nm ($\varepsilon = 6,25 \times 10^3$) 314nm ($\varepsilon = 4,45 \times 10^3$

C.D. MeOH: $\Delta\varepsilon_{325} = -0,42$, $\Delta\varepsilon_{306} = -0,67$, $\Delta\varepsilon_{257} = -3,3$

I.R. ν_{max}^{KBr}: 1660 cm^{-1}, 1640 cm^{-1}, 1520 cm^{-1} [vedi FIG. 4]

^1H N.M.R. (in CD_3OD (TMS)): [vedi FIG. 3]

	δ ppm e J (Hz)
H- 1' } H- 2' }	0,90 (3H,d) 0,95 (3H,d) $J_{1'or\ 3'}$=6 $J_{1'or\ 2',3'}$= 6,5
H- 3' } H- 4' }	1,1 ∿ 2.0 (3H, m)
H- 5'	4.30 (1H, m)
H- 8'	4,14 (1H, d) $J_{8',\ 9'}$ = 7
H- 9'	3,92 (1H, dd) $J_{9',\ 10'}$ = 4
H-10'	3,62 (1H, m)
H-11'	2,55 (2H, m) $J_{11',\ 11''}$ = 16
H- 3	4,62 (1H, m)
H- 4	3,0 (2H, m)
H- 5 } H- 7 }	6,75 (1H, d) 6,81 (1H, d) $J_{5,6}$, $J_{6,7}$ = 8
H- 6	7,42 (1H, dd)
-NH-	8,07 d J = 8 (in d_6 - DMSO)

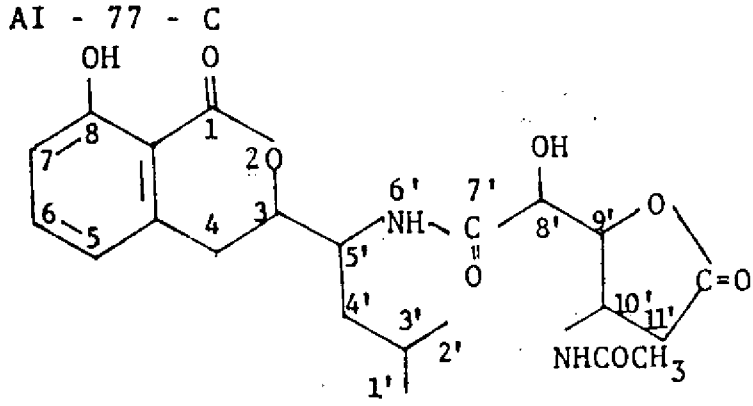
^{13}C N.M.R:

δ ppm							
in d_6 - DMSO				in CD_3OD			
22,6	39,6	82,0	141,7	21,3	40,0	81,8	140,4
24,4	49,7	109,1	161,9	23,0	49,3	108,5	162,3
25,1	51,5	116,3	170,1	25,1	51,5	116,0	170,2
30,1	72,5	119,5	173,8	30,0	71,7	118,8	174,0
34,5	72,5	137,3	175,7	32,4	73,0	136,8	174,0

La tabella 3 mostra i dati di spettro di massa, assorbimento nell'ultravioletto, assorbimento nello infrarosso, NMR ed altre caratteristiche del composto C. Il composto è liberamente solubile in alcoli inferiori, dimetilformammide, dimetilsolfossido e diossano, difficilmente solubile in cloroformio ed etilacetato e sostanzialmente insolubile in acqua, etere, esano e benzolo. Esso è anche labile agli alcali quanto AI - 77 - B.

TABELLA 3

AI - 77 - C



Formula molecolare $C_{22}H_{28}N_2O_8$

U.V. λ_{max}^{MeOH} : 246 nm 314 nm

I.R. ν_{max}^{KBr} : 1765 cm^{-1}, 1653 cm^{-1}, 1535 cm^{-1} [vedi FIG. 6]

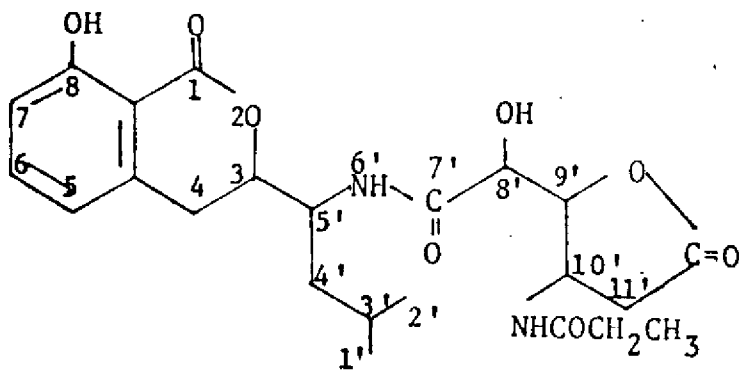
^1H N.M.R. (in d_6 - DMSO (TMS)): [vedi FIG. 5]

	δ ppm e J (Hz)
H- 1'	0,82 (3H, d) $J_{1'o\ 2',3'}$ = 7
H- 2'	0,82 (3H, d) $J_{1'o\ 2',3'}$ = 7
H- 3' H- 4'	1,0 ∿ 1.90 (3H, m)
H- 5'	4,18 (1H, m)
H- 8'	4,28 (1H, d) $J_{8',9'}$ = 3
H- 9'	4,61 (1H,)
H-10'	4,32 (1H, m)
H-11'	2,23 (1H, dd) $J_{11',10'}$ = 2 $J_{11',11''}$ = 18
H-11''	2,90 (1H, dd) $J_{11'',10'}$ = 9
H- 3	4,66 (1H, m)
H- 4	2,90 (2H, d) $J_{4,3}$ = 8
H- 5	6,77 (1H, d) $J_{5\ o\ 7,6}$ = 8
H- 7	6,81 (1H, d) $J_{5\ o\ 7,6}$ = 9
H- 6	7,44 (1H, dd)
OH- $C_{8'}$	6,18 d $J_{8',OH}$ = 6
NH-$C_{10'}$	7,85 d J = 8
NH- 6'	8,36 d J = 7
OH- C_8	10,74 s
CH_3CONH-$C_{10'}$	1,69 (3H, s)

La tabella 4 mostra i dati di spettro di massa, assorbimento nell'ultravioletto, assorbimento nell'infrarosso, NMR ed altre caratteristiche del composto D. Il composto è solubile in alcool inferiore, dimetilformammide, dimetilsolfossido, diossano, cloroformio ed etilacetato, e sostanzialmente insolubile in acqua, etere, esano e benzolo. Esso è anche labile agli alcali quanto AI-77-B.

Tabella 4

AI - 77 - D



Formula molecolare : $C_{23}H_{30}N_2O_8$

U.V. λ_{max}^{MeOH} : 246 nm, 314 nm

I.R. ν_{max}^{KBr} : 1790 cm^{-1}, 1645 cm^{-1}, 1540 cm^{-1} [vedi FIG. 8]

^1H N.M.R (in d_6-DMSO (TMS)): [vedi FIG. 7]

	ppm e J (Hz)	
H- 1'	0,82	(3H, d) $J_{1'o\ 2',3'} = 7$
H- 2'	0,82	(3H, d) $J_{1'o\ 2',3} = 7$
H- 3'	1,0 ∿ 1.90 (3H, m)	(3H, m)
H- 4'		
H- 5'	4,18	(1H, m)
H- 8'	4,28	(1H, d) $J_{8',9'} = 3$
H- 9'	4,6	(1H)
H-10'	4,32	(1H, m)
H-11'	2,23	(1H, dd) $J_{11',10'}=2$ $J_{11',11''}=18$
H-11"	2,90	(1H dd) $J_{11'',10'}=9$
H- 3	4,66	(1H, m)
H- 4	2,90	(2H, d) $J_{4,3} = 8$
H- 5	6,77	(1H, d) $J_{5\ o\ 7,6} = 8$
H- 7	6,81	(1H, d) $J_{5\ o\ 7,6} = 9$
H- 6	7,44	(1H, dd)
OH-C8'	6,18	d $J_{8',OH} = 6$
NH-C10'	7,85	d J = 8
NH- 6'	8,36	d J = 7
OH-C 8	10,74	s
$CH_3\underline{CH_2}CONH$-	1,94	(2H, q) J = 8
$\underline{CH_3}CH_2CONH$	0,88	(3H, t)

La tabella 5 mostra l'assorbimento nell'ultravioletto e l'assorbimento nell'infrarosso del composto E. Il composto è liberamente solubile in etilacetato, cloroformio, dimetilformammide e dimetilsolfossido, difficilmente solubile in alcool inferiore e diossano e sostanzialmente insolubile in acqua, esano e benzolo.

TABELLA 5

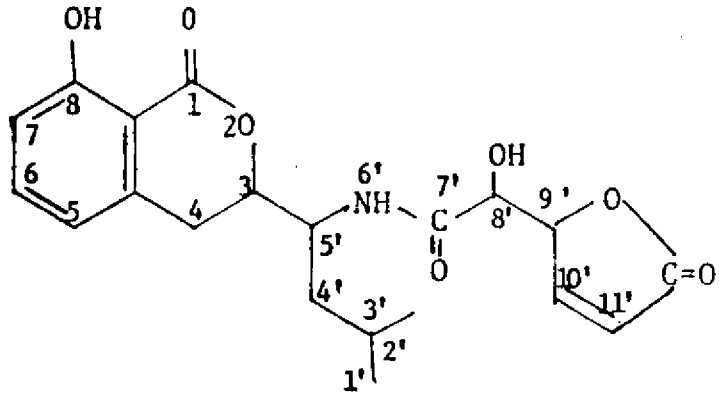
U.V. λ_{max}^{MeOH} : 246 nm 314 nm

I.R. $\nu_{max}^{CHCl_3}$: 1790 cm^{-1}, 1765 cm^{-1}, 1730 cm^{-1}, 1680 cm^{-1}, 1525 cm^{-1} [vedi FIG. 13]

La tabella 6 mostra lo spettro di risonanza, assorbimento nell'ultravioletto, assorbimento nello infrarosso ed NMR del composto F. Il composto è liberamente solubile in etilacetato, cloroformio, dimetilformammide e dimetilsolfossido, difficilmente solubile in alcool inferiore e diossano e sostanzialmente insolubile in acqua, esano e benzolo. Il composto è tanto labile agli alcali quanto AI-77-B.

TABELLA 6

AI - 77 - F



Massa: ~~Peso molecolare~~ massa elevata M^+ 389,1474

Formula molecolare $C_{20}H_{23}N_1O_7$

U.V. λmax^{MeOH} : 243 nm, 312 nm

C.D. diossano $\Delta\varepsilon_{327} = -0,31$ $\Delta\varepsilon_{303} = -0,47$ $\Delta\varepsilon_{258} = -4,5$

I.R. νmax^{MeOH} : 1790 cm^{-1}, 1755 cm^{-1}, 1670 cm^{-1}, 1535 cm^{-1}

[vedi FIG. 10]

^1H N.M.R. (in d_6 - DMSO (TMS)): [vedi FIG. 9]

	δ (ppm) e J (Hz)		
H- 1' } H- 2'	0,85 (3H, d)	0.91 (3H, d)	
H- 3' } H- 4'	1,11 ∿ 1.90 (3H, m)		
H- 5'	4,18	(1H, m)	
H- 8'	4,40	(1H, dd)	$J_{8',9'} = 3$ $J_{8',-OH} = 6$
H- 9'	5,35	(1H, dd)	$J_{9',10'} = 2$
H-10'	6,24	(1H, dd)	$J_{10',11'} = 6$
H-11'	7,55	(1H, d)	
H- 3	4,68	(1H, dd)	$J_{3,4} = 8$
H- 4	2,97	(2H, d)	
H- 5 } H- 7	6,80	(2H, d)	$J_{5,6}$, $J_{6,7} = 8$
H- 6	7,50	(1H, dd)	
NH	7,78	d	$J_{NH,5'} = 10.5$
OH-C_8'	6,17	d	
OH-C_8	10,75	s	

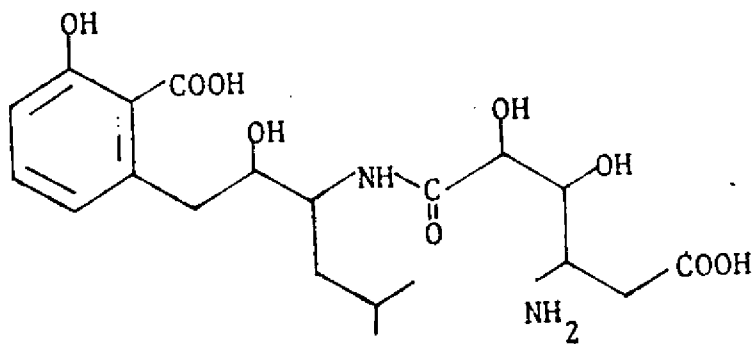
^{13}C NMR (in d_6 - DMSO) :

δ ppm			
21,16	48,48	115,56	154,73
23,24	70,81	118,76	161,09
24,02	80,91	121,87	169,10
29,07	84,26	136,67	170,12
38,77	108,43	140,32	173,22

La tabella 7 mostra la formula molecolare, assorbimento nell'ultravioletto, assorbimento nell'infrarosso ed altre caratteristiche del composto G.
Il composto è liberamente solubile in acqua e leggermente solubile in solventi organici. Esso è relativamente stabile in soluzione acquosa.

TABELLA 7

AI - 77 - G



~~Formula~~ Peso molecolare : $C_{20}H_{30}N_2O_9$

U.V. KBr λmax : 245 nm (sh) 300 nm

I.R. KBr νmax : 1650 cm^{-1}, 1583 cm^{-1} [vedi FIG. 12]

^1H N.M.R. : [vedi FIG. 11]

Tutti i valori misurati nelle tabelle 1 fino a 7 sono prima della correzione. Gli Rf di composti A fino a G nella TLC sono indicati nella tabella 8 appresso.

TABELLA 8

Analisi TLC di AI-77-A, B, C, D, F, G e E.

Lastra di sviluppo: lastra di gel di silice (5714 di Merck & CO., Inc.)

Sistema di sviluppo: (1) etere: etil-acetato = 7:3 v/v

(2) etilacetato

(3) cloroformio: metanolo = 1:1 v/v

(4) n-butanolo:acetone:acqua = 4:5:1 v/v

Composto	Sistema di sviluppo * (1)	(2)	(3)	(4)
A	nessuno	punto di collocamento	0,11	0,52
B	"	"	0,43	0,27
C	0,09	0,28	0,85	0,94
D	0,22	0,47	0,85	0,94
E	0,26	0,55	0,85	0,94
F	0,48	0,68	0,92	0,96
G	~~nessuno~~ punto di collocamento	punto di collocamento	0,35	0,39

*~~(migrazione di solvente = 1.00)~~

Un nuovo composto A-77 della presente invenzione viene prodotto vantaggiosamente coltivando il ceppo AI-77 nominato sopra ma può anche venire ottenuto come un isolato della coltura di altri microrganismi che producono composto AI-77 che appartenga a Bacillus. La conoscenza comune circa la coltura di microorganismi Bacillus può basarsi sulla coltura del ceppo AI-77 e altri microrganismi Bacillus che producono AI-77. Per essere più specifici, questi microrganismi vengono coltivati aerobicamente a circa 25 fino a 40° su un terreno contenente una sorgente di azoto, una sorgente di carbonio, sale inorganico, vitamina, amminoacido, sostanza simile ad acido nucleico e qualsiasi altra sostanza che sia necessaria per la crescita di tali microrganismi. La coltura su

grande scala viene effettuata vantaggiosamente con agitamento ed aerazione.

Le proprietà micologiche del ceppo AI-77 (FERM. P. n° 4066) ~~ATCC n° 31650)~~ sono indicate appresso:

Proprietà micologiche

a) Tipo di crescita sui seguenti vari terreni:

1) Brodo: il terreno doventa praticamente torbido dappertutto e non forma pellicola.

2) Coltura su piatto di brodo agar: la colonia è generalmente liscia e talvolta si forma una colonia piatta ruvida. Opaca fino a traslucida. Dapprima avorio, poi bianca, infine di colore crema. Non si forma pigmento.

3) Terreno di glucosio brodo agar: il microrganismo cresce meglio su questo terreno che su terreno di brodo agar. L'aspetto della colonia è il medesimo che in terreno di brodo agar.

4) Terreno di gelatina: la gelatina si liquefa gradualmente.

5) Acqua peptone: la crescita di microrganismi è leggermente inibita ed il terreno diventa leggermente torbido.

6) Latte di tornasole: Il microrganismo non coagula o peptonizza il latte. Non si osserva alcun cambiamento nel tornasole.

7) Terreno di patate: il microrganismo si allarga in una colonia bruna con piccole increspature.

Le proprietà morfologiche del microrganismo in un terreno di glucosio brodo agar sono tali che la cellula è un ~~breve~~ bastoncino della grandezza di 0,5 - 0,9 x 0,5 - 2,0 μ di grandezza, gram-variabile e produce spore a forma ellittica fino a cilindrica che sono generalmente collocate al centro della cellula e i cui lati non sporgono apprezzabilmente verso l'esterno.

b) Proprietà fisiologiche

1) Condizioni di crescita optimum: pH 5 fino a 8, 27 fino a 35°C, aerobiche
2) Condizioni di crescita: pH 5,0 fino a 10,0, 10 fino a 55°C
3) Macchiamento gram: variabile
4) Resistenza ad acidi: nessuna
5) Prova con rosso di metile: positiva
6) Reazione di Voges-Proskauer: positiva
7) Non si osserva formazione di indolo
8) Si osserva formazione di poco idrogeno solforato
9) Non si osserva formazione di ammoniaca
10) Non si osserva riduzione di sale nitrato
11) La formazione di catalasi è attiva

12) Liquefa gradualmente gelatina

13) Non idrolizza amido

14) Utilizza acido citrico

15) Cresce su terreno di NaCl al 7 %

16) Non riduce blù di metilene

17) Utilizza urea molto leggermente

c) Utilizzazione di sorgenti di carbonio.

Il microrganismo forma un acido utilizzando fruttosio, saccarosio, glucosio e mannite. Esso utilizza leggermente mannosio e trealosio per formare un acido. Esso non utilizza arabinosio, xilosio, galattosio, lattosio, maltosio, raffinosio, sorbite, inosite, glicerolo, α-metilglucoside, inulina, destrina, amido %cellulosa. Nè una sorgente di carbonio nè l'altra genera un gas rilevabile.

Il controllo delle proprietà sopra descritte rispetto al Manual of Determinative Bacteriology di Bergeg mostra che il microrganismo in discussione ha proprietà che sono generalmente in accordo con quelle di Bacillus Pumilus nonostante poche differenze (per esempio non forma un acido da arabinosio o xilosio oppure non peptonizza o coagula latte). Pertanto, il microrganismo è stato identificato come un ceppo che appartiene a Bacillus pumilus ed è chiamato Bacillus pumilus AI-77 in assenza di un ceppo noto

identico ad esso. Il microrganismo è stato depositato al Fermentation Research Institute, Agency of Industrial Science and Technology, Japan, under FERM P n° 4066. ~~il 20 maggio 1977, ed è stato depositato anche presso l'American Type Culture Collection, U.S.A., come ATCC n° 31650 il 16 giugno 1980.~~ Tutte le varianti naturali ed artificiali di Bacillus pumilus AI-77 aventi capacità di produrre composti AI-77 possono venire usate nella presente invenzione. La produzione di composti A fino a G mediante coltura e il loro ricavo dalla coltura vengono effettuati con i mezzi specifici che verranno descritti qui appresso. Quando microrganismi che producono A fino a G vengono coltivati aerobicamente per un periodo di tempo su un terreno liquido contenente sorgenti nutrienti richieste dai microrganismi, i composti A fino a G si accumula nella coltura. I composti vengono ricavati dalla coltura con combinazioni di mezzi purificanti che utilizzano le proprietà fisico-chimiche dei composti. Sorgenti nutrienti usate nella fermentazione sono sorgenti di carbonio, sorgenti di azoto, sali inorganici nonchè vitamine ed amminoacidi (eventuali) ed altri elementi nutrienti necessari per la crescita del microrganismo usato. Esempi della sorgente di carbonio sono glucosio,

saccarosio, fruttosio, mannite, acido organico, melasse, amido e glicerina. Esempi di sorgente di azoto sono corn steep liquor, farina di semi di soia, terreni di coltura farmaceutici, estratto di lievito, estratto di carne, idrolizzati di proteine come peptone e Casammino-acido, ammino-acidi e sali di ammonio. Esempi del sale inorganico sono quelli che contengono ioni di metalli quali sodio, potassio, calcio, magnesio e ferro nonchè sali contenenti ioni di ammonio, acido fosforico, acido solforico, cloruro, acido carbossilico, ecc. Il terreno deve contenere anche elementi nutrienti essenziali necessari per la crescita del microrganismo in questione. Vitamine, amminoacidi ed elementi simili ad acidi nucleici vengono incorporati nel terreno a seconda della necessità. Microorganismi producenti composto A1-77 crescono in condizioni differenti. Per esempio, essi sono capaci di crescere su vari terreni aventi un largo campo di pH iniziali. Tuttavia, il terreno sul quale una fermentazione ha inizio ha un pH di 6 fino a 8, preferibilmente da 6 a 7 e il pH del terreno varia in generale entro un campo ristretto man mano che il microrganismo cresce. La coltura viene effettuata aerobicamente a 25 fino a 40°C per un

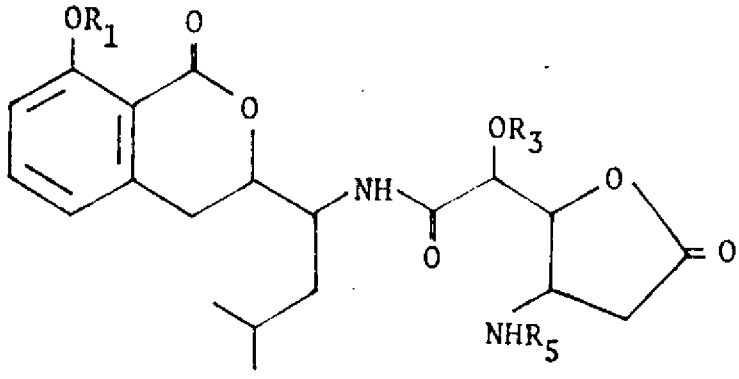
periodo di 12 fino a 168 ore. Il periodo di incubazione è stabilito opportunamente a seconda del composto che si deve produrre. Per il periodo di incubazione adatto per un composto specifico vedasi appresso. Il microorganismo producente composto AI-77 può venire incubato su agar in vetrino, in un pallone a scuotimento oppure in un recipiente di fermentazione di grandezza media fino a grande. La fermentazione in condizioni di aerazione-agitamento viene preferita per la produzione su grande scala. Per la incubazione con aerazione-agitamento in condizioni aerobiche, un agente antischiuma quale un silicone od un derivato di polipropilenglicole può venire aggiunto al terreno vantaggiosamente e questo è efficace per ottenere un maggiore accumulo dei composti A fino a G. L'accumulo totale di composti A fino a G può venire controllato mediante aumento nell'assorbimento in ultravioletto del filtrato di coltura a 314 millicron. La produzione di ciascuno dei composti A fino a G può venire controllata effettuando la cromatografia TLC oppure HPLC (cromatografia in liquido a ~~pressione~~ prestazione elevata) sul filtrato di coltura o sull'estratto organico di esso. I composti A fino a G prodotti in condizioni di fermentazione aerobiche possono venire

isolati sostanzialmente dal brodo di fermentazione combinando mezzi opportuni quali resina scambiatrice di ioni, resina macroreticolata, agente di filtrazione di gel, cromatografia su adsorbente ed estrazione con solventi, sfruttando le rispettive proprietà fisico-chimiche dei composti. Il composto A viene isolato come segue: il filtrato della coltura ottenuta mediante incubazione per 12 fino a 48 ore in condizioni aerobiche viene adsorbito su una resina scambiatrice di cationi acido debole, per esempio IRC-50 (tipo H) prodotta da Rohm and Haas, eluito con un acido diluito e l'eluato viene adsorbito su una resina macroreticolata, per esempio Amberlite XAD-2 oppure XAD-4 della Rohm and Haas oppure resina Dia-ion HP della Mitsubishi Chemical Industries Limited, ed eluito con acqua od un solvente organico od un miscuglio di essi. Solventi organici adatti sono quelli aventi affinità per l'acqua quali alcoli di C_1 fino a C_4, acetone, diossano e tetraidrofurano. Il composto A può venire desorbito dalla resina macroreticolata con acqua contenente più di 10 % di metanolo. Quindi, concentrando l'eluato nel vuoto ed essiccando mediante congelamenti il concentrato, il composto A può venire ottenuto come polvere bianca di

un sale dell'acido usato nella eluizione della resina scambiatrice di ioni. Una purificazione ripetuta con la resina macroreticolata fornisce il composto di purezza più elevata. I composti B fino a G vengono isolati come segue. Il filtrato della coltura ottenuto mediante incubazione per 24 fino a 168 ore in condizioni aerobiche viene adsorbito su una resina macroreticolata e sottoposto ad eluizione a gradienti con un miscuglio di acqua e concentrazioni crescenti di solvente organico. La resina macroreticolata ed il solvente organico usatò possono essere uguali a quelli usati nel ricavo del composto A. Il composto G viene molto facilmente desorbito dalla resina macroreticolata poi arriva il composto B seguito da C, D, E e F in questo ordine. Pertanto, i rispettivi composti possono venire isolati e purificati scegliendo opportunamente la polarità della resina macroreticolata e il solvente di eluzione. Per essere più specifici, il composto G viene desorbito con acqua contenente 0 fino a 10 % di un solvente organico; B viene desorbito con acqua contenente 20 fino a 40 % di un solvente organico e C fino ad F vengono eluiti in successione con concentrazioni più elevate del solvente. Gli eluati contenenti G e B vengono di

nuovo cromatografati per ottenere i rispettivi composti separatamente. Un altro metodo efficace per isolare composti C fino a F consiste nell'eluirli dapprima tutti insieme da una resina macroreticolata con almeno 80 % di un solvente organico, concentrare l'eluato fino ad una polvere che viene poi cromatografata su una colonna di adsorbente quale gel di silice o silicato di magnesio. Solventi di eluizione illustrativi sono etere etilico, estere acetato, cloroformio ed alcoli. Essi vengono mescolati in proporzioni adatte e aumentando gradualmente la polarità del sistema solvente, si ottengono frazioni di eluizione indipendenti F, E, D e C. La concentrazione delle rispettive frazioni fornisce i composti F fino a C. Si intende che questi composti possono venire isolati separatamente mediante TLC preparativa oppure HPLC preparativa sulla medesima base teorica di operazione.

Poi, vengono descritti metodi di sintesi di composti di (I) differenti dai composti A, B, C, D, F e G. Per primi vengono descritti metodi (1)fino a (23) per produrre composti di (I) in cui X è O. Metodi (1) fino a (21) producono composti della formula (IIIa) in cui R_1, R_3 ed R_5 sono i medesimi definiti sopra.



[IIIa]

1) Un composto di (IIIa-1) in cui R_1 ed R_3 della formula (IIIa) sono ciascuno H ed R_5 è RCO- viene ottenuto acilando il sopra descritto AI-77-B secondo il procedimento di acilazione usuale. Il prodotto può venire identificato tipicamente confrontando i dati di assorbimento UV, assorbimento IR, spettri NMR e di massa del materiale di partenza con quelli del prodotto. Questo procedimento di identificazione viene impiegato anche nei metodi di sintesi da descrivere qui appresso. Un metodo tipico di acilazione impiega un'anidride di acido [$(RCO)_2O$] oppure un cloruro di acido (RCOCl) oppure sia un acido (RCOOH) che un agente di disidratazione-condensazione (per esempio dicicloesil-carbo-immide). La reazione a 0 fino a 25°C impiegando moli in quantità di 1 fino a 2 volte quella dell'agente acilante permette che un

gruppo acilico venga introdotto in R_5 con elevata selettività.

(2) Un composto di (II‰a-2) in cui R_1 della formula (II‰a) è H, R_3 è RCO ed R_5 è RCO ed R_5 viene ottenuto mediante reazione a 25 fino ad 80°C in un solvente piridinico contenente un eccesso [3 fino a 20 moli/mole di (II‰a-1)] di un'anidride di acido [$(RCO)_2O$] in presenza di un acido di Lewis. Se come agente acilante viene usato un cloruro di acido, la reazione viene eseguita ad una temperatura nel campo fra la temperatura ambiente e 40°C impiegando 1 fino a 5 moli del cloruro per mole del (II‰a-1) in un solvente piridinico.

(3) Un composto di (II‰a-3) in cui R_1, R_3 ed R_5 della formula (II‰a) sono ciascuno RCO viene ottenuto acilando il composto (II‰a-2) in condizioni più rigorose che nel metodo (2). Per essere più specifici, il composto (II‰a-2) viene fatto reagire con 1 fino a 30 volte la quantità di moli di un'anidride di acido [$(RCO)_2O$] od un cloruro di acido (RCOCl) a 40 fino a 100°C in un sistema solvente costituito da un miscuglio di piridina od ammina terziaria con un solvente non protonico.

Come mostrato nella descrizione dei metodi (1) fino a (3), un gruppo acilico viene introdotto in

R_5 del composto (IIIa) più rapidamente che in R_3 e viene introdotto in R_3 più rapidamente che in R_1 e, in ciascun caso, la selettività di introduzione del gruppo acilico è elevata.

(4) Un composto di (IIIa-4) in cui R_1, R_3 ed R_5 della formula (IIIa), sono RCO-, H ed RCO rispettivamente, viene prodotto come segue: il composto (IIIa-1) viene sciolto in un solvente inerte, preferibilmente un miscuglio di un solvente polare non protonico e piridina od ammina terziaria, alla soluzione vengono aggiunte 1,5 fino a 15 moli di carbobenzossicloruro ed il miscuglio viene riscaldato ad una temperatura nel campo fra la temperatura ambiente ed 80°C. Facendo così, nel gruppo OH alcolico viene introdotto un gruppo carbobenzossi con elevata selettività. Il prodotto viene poi acilato in maniera usuale, ad esempio, viene fatto reagire con un eccesso (1 fino a 30 volte le moli) di un'anidride di acido [$(RCO)_2O$] a 40 fino a 100°C in piridina od ammina terziaria ed un solvente non protonico. Il prodotto acilato viene sottoposto alla riduzione catalitica usuale per separare il gruppo carbobenzossi ottenendo così il composto (IIIa-4).

(5) Un composto (IIIa-5) in cui R_1, R_3 od R_5

della formula (IIIa) sono R' oppure $-CH_2R$, H ed RCO-, rispettivamente, viene prodotto come segue: il composto (IIIa-1) viene sciolto in un solvente inerte che eventualmente contiene una piccola quantità di alcool e viene fatto reagire con un eccesso di un diazocomposto ($R'N_2$) oppure (RCH_2N_2) per introdurre con elevata selettività un gruppo R' oppure RCH_2 in un gruppo OH fenolico in assenza di un catalizzatore. Diazo-composti impiegabili sono descritti in Organic Functional Group Preparations, ~~editore Alfred T. Blomquist~~ Academic Press, New York and London 1968, pagine 383 - 407. Il composto $R'N_2$ oppure RCH_2N_2 può anche venire preparato mediante un metodo noto.

(6) Un composto di (IIIa-6) in cui R_1 della formula (IIIa) è R' oppure $-CH_2R$, R_3 è RCO ed R_5 è RCO- viene ottenuto facendo reagire il composto di (IIIa-2) con un diazo-composto ($R'N_2$) nella maniera descritta per il metodo (5) oppure acilando il composto di (IIIa-5).

(7) Un composto (IIIa-7) in cui R_1 della formula (IIIa) è R' oppure $-CH_2R$, R_3 è R' oppure CH_2R, ed R_5 è RCO viene sintetizzato introducendo un gruppo alchilico nel gruppo OH alcolico del composto di (IIIa-5) mediante reazione con un dia-

zo-composto ($R'N_2$ oppure RCH_2N_2) in presenza di un catalizzatore (eterato fluoruro di boro). Come mostrato dalla descrizione dei metodi (5) e (7), il diazo-composto ($R'N_2$ oppure RCH_2N_2) viene usato per introdurre un gruppo alchilico nel gruppo OH fenolico del composto di (IIIa-1) con elevata selettività e poi sia il diazo-composto che il catalizzatore (eterato fluoruro di boro) vengono usati per introdurre un gruppo alchilico nel gruppo OH alcolico.

(8) Un composto di (IIIa-8) in cui R_1 della formula (IIIa) è H, R_3 è R' oppure RCH_2 ed R_5 è RCO viene sintetizzato come segue: dapprima, fenildiazometano viene usato per introdurre un gruppo benzilico protettivo nel gruppo OH fenolico del composto di (IIIa-1) mediante la reazione descritta per il metodo (5), un gruppo alchilico viene introdotto nel gruppo OH alcolico mediante la reazione descritta per il metodo (7) ed il gruppo benzilico viene eliminato mediante riduzione catalitica usuale.

(9) Un composto di (IIIa-9) in cui R_1 della formula (IIIa) è RCO, R_3 è R' oppure RCH_2 ed R_5 è RCO viene sintetizzato acilando il gruppo OH fenolico del composto (IIIa-8) seguendo la reazione de-

scritta per il metodo (4).

(10) Un composto di (IIIa-10) in cui R_1, R_3 ed R_5 della formula (IIIa) sono H, RCO e H, rispettivamente, viene sintetizzato come segue: composto AI-77-B viene fatto reagire con 2 fino a 3 volte le moli di carbobenzossi-cloruro in presenza di ammina terziaria a temperatura ambiente per ottenere un composto in cui R_5 è $Ph\text{-}CH_2\text{-}OOC$. Il composto viene sottoposto alla reazione descritta per il metodo (3) per produrre un composto in cui il gruppo OH alcolico è acilato, R_1 è H, R_3 è RCO ed R_5 è $\phi\text{-}CH_2\text{-}OOC$-, ed il composto risultante viene sottoposto a riduzione catalitica.

(11) Un composto di (IIIa-11) in cui R_1, R_3 ed R_5 della formula (IIIa) sono RCO-, RCO- ed H, rispettivamente, viene sintetizzato come segue: l'intermedio ottenuto mediante il metodo (10) in cui R_1 è H, R_3 è RCO ed R_5 è $Ph\text{-}CH_2\text{-}OOC$ viene sottoposto ad acilazione di R_1 nella maniera descritta per il metodo (4), ed il prodotto acilato viene sottoposto riduzione catalitica.

(12) Un composto di (IIIa-12) in cui R_1, R_3 ed R_5 della formula (III-a) sono -COR, H ed H rispettivamente viene sintetizzato come segue: secondo il primo metodo, AI-77-B viene fatto reagire con 5 fino

a 30 volte le moli di carbobenzossi-cloruro ad una temperatura fra la temperatura ambiente ed 80°C in presenza di ammina terziaria per formare un composto in cui R_3 ed R_5 sono ciascuno $-COCH_2Ph$. Lo R_1 del composto è acilato nella maniera descritta per il metodo (4), seguita da riduzione catalitica per ottenere il composto finale. In accordo con il secondo metodo, AI-77-B viene fatto reagire con 5 fino a 30 volte le moli di tricloro-acetilcloruro ad una temperatura fra la temperatura ambiente ed 80°C in presenza di ammina terziaria per formare un composto in cui R_1, R_3 ed R_5 sono H, $-COCCl_3$ e $-COCCl_3$, rispettivamente. Lo R_1 del composto viene convertito a -COR nella maniera descritta per il metodo (4), seguita da idrolisi con alcali in un campo di pH regolato di 8 fino a 12 a temperatura ambiente per un periodo di 2 fino a 24 ore. Poi il composto viene lattonizzato nelle condizioni descritte per il metodo (24) (da descrivere qui appresso) e distillando via il solvente in condizioni acide viene prodotto il composto finale di (IIIa-12).

(13) Un composto di (IIIa-13) in cui R_1 della formula (IIIa) è R' oppure RCH_2, R_3 è H ed R_5 è H viene prodotto mediante il seguente metodo illustrativo: AI-77-B viene sottoposto alla reazione

del metodo (1) per introdurre $-COCCl_3$ in R_5, poi sottoposto alla reazione del metodo (5) per introdurre R' in R_1, ed il composto risultante viene sottoposto ad idrolisi con alcali e lattonizzazione che costituiscono il secondo stadio del secondo metodo (12') di cui sopra.

(14) Un composto di (IIIa-14) in cui R_1 della formula (IIIa) è R' oppure RCH_2 R_3 è RCO ed R_5 è H viene sintetizzato mediante uno dei seguenti due metodi: secondo il primo metodo: AI-77-E viene sottoposto alla reazione del metodo (1) per introdurre $-COCCl_3$ in R_3, poi sottoposti alla reazione del metodo (2) per introdurre RCO in R_3 e sottoposto alla reazione del metodo (6) per introdurre R' oppure RCH_2 in R_1. Il composto risultante in cui R_1 è R' oppure RCH_2, R_3 è RCO- ed R_5 è Cl_3CCO viene sottoposto ad idrolisi con alcali e lattonizzazione nella maniera descritta per il metodo (13). In accordo con il secondo metodo, il composto ottenuto come intermedio nel metodo (10) in cui R_1 è H, R_3 è RCO ed R_5 è $Ph-CH_2-OOC$ viene sottoposto alla reazione del metodo (6) per introdurre R' oppure RCH_2 in R_1, ed il composto risultante viene ridotto cataliticamente per produrre il composto finale.

(15) Un composto di (IIIa-15) in cui R_1 della formula (IIIa) è R' oppure RCH_2, R_3 è R' oppure RCH_2 ed R_5 è H viene prodotto mediante il seguente metodo illustrativo: AI-77-B viene sottoposto alla reazione del metodo (1) per introdurre $COCCl_3$ in R_5, poi sottoposto alla reazione del metodo (5) per introdurre R' oppure RCH_2 in R_1 ed infine sottoposto alla reazione del metodo (7) per introdurre R' oppure RCH_2 in R_3. Il composto risultante viene idrolizzato con alcali in un campo di pH regolato fra 8 e 12 a temperatura ambiente per un periodo da 2 a 24 ore. Poi, il composto viene lattonizzato nelle condizioni descritte per il metodo (24) da descrivere qui appresso) e distillando via il solvente in condizioni acide, viene prodotto il composto finale di (IIIa-15).

(16) Un composto di (IIIa-16) in cui R_1 della formula (IIIa) è H, R_3 è R' oppure RCH_2 ed R_5 è H può venire sintetizzato come segue: secondo il primo metodo, AI-77-B viene fatto reagire con 2 fino a 3 volte le moli di carbobenzossi-cloruro a temperatura ambiente in presenza di ammina terziaria per introdurre $Ph-CH_2-OOC-$ in R_5, poi fatto reagire con un eccesso di fenildiazometano per introdurre un gruppo benzilico in R_1 ed il

composto viene fatto reagire con un diazo-composto ($R'N_2$ oppure RCH_2N_2) in presenza di eterato fluoruro di boro per introdurre R' oppure RCH_2 in R_3 ed il composto viene ridotto cataliticamente per eliminare il gruppo benzilico ed il gruppo carbobenzossilico. In accordo con il secondo metodo, AI-77-B viene sottoposto alla reazione del metodo (4) per tricloroacetilare sia R_1 che R_5 e fatto reagire con un diazo-composto ($R'N_2$ oppure RCH_2N_2) in presenza di eterato-fluoruro di boro per introdurre R' oppure RCH_2 in R_3 ed il composto risultante viene idrolizzato con alcali per ottenere il composto finale.

(17) Un composto di (IIIa-17) in cui R_1 della formula (IIIa) è RCO, R_3 è R' oppure RCH_2 ed R_5 è H, viene sintetizzato come segue: secondo il primo metodo, un composto in cui R_1 è RCO, R_3 è R' oppure RCH_2 ed R_5 è $COCCl_3$ viene sintetizzato mediante il metodo (9) ed il composto viene idrolizzato con alcali e lattonizzato come mostrato nella descrizione del metodo (15). In accordo con il secondo metodo, il composto (IIIa-16) viene fatto reagire con 2 fino a 3 volte le moli di carbobenzossicloruro a temperatura ambiente in presenza di ammina terziaria per introdurre un gruppo carbobenzossilico in R_5, poi sottoposto alla reazione del me-

todo (3) per introdurre un gruppo acilico in R_1 ed infine il composto viene ridotto cataliticamente per eliminare il gruppo carbobenzossilico.

(18) Un composto di (IIIa-18) in cui R_1, R_3 ed R_5 della formula (IIIa) sono H, H e $-CH_2R$, rispettivamente, viene sintetizzato dal composto (IIIa-1) nella seguente maniera: una soluzione o dispersione del composto (IIIa-1) in diclorometano viene mescolata con 1 fino a 2 volte le moli di una soluzione di tetrafluoborato di trietilossonio in diclorometano ed il miscuglio viene lasciato riposare a temperatura ambiente per un periodo di 1 fino a 24 ore, dopo di che si forma imminoetere nella porzione ammidica di R_5 con elevata selettività. Il solvente che è diclorometano viene sostituito da etanolo essiccato dopo aver eventualmente isolato il composto risultante. Vengono aggiunte raffreddando con ghiaccio 1 fino a 3 moli, preferibilmente 1,5 fino a 2 moli, di boroidruro di sodio per mole del tetrafluoroborato di trietilossonio aggiunto ed il miscuglio di reazione viene lasciato riposare per 5 fino a 30 minuti e trattato con un acido minerale per renderlo acido. Il prodotto risultante è un composto di (IIIa-18). E' molto sorprendente che nella reazione fra il composto (IIIa-1)

e tetrafluoroborato di trietilossonio, la reazione desiderata avvenga in corrispondenza dell'ammido-gruppo di NHCOR con elevata selettività nonostante la presenza di due gruppi ammidici. E' stato anche confermato che la reazione non richiede la introduzione di un gruppo protettivo per il gruppo OH fenolico od il gruppo OH alcolico.

(19) Composti di (IIIa-19) fino a (IIIa-26) in cui R_5 della formula (IIIa) è $R-CH_2$ possono venire sintetizzati tramite la reazione del metodo (18) da composti (IIIa-2) fino a (IIIa-9) rispettivamente in cui R_1 ed R_3 sono i medesimi che nei composti finali ed R_5 è RCO. Vedasi tabella 9 appresso.

TABELLA 9

Composto	R_1	R_3	R_5
IIIa - 19	H	RCO-	$R-CH_2$
IIIa - 20	RCO-	RCO-	$R-CH_2$
IIIa - 21	RCO-	H	$R-CH_2$
IIIa - 22	R' o RCH_2	H	$R-CH_2$
IIIa - 23	R' o RCH_2	RCO-	$R-CH_2$
IIIa - 24	R' o RCH_2	R' o RCH_2	$R-CH_2$
IIIa - 25	H	R' o RCH_2	$R-CH_2$
IIIa - 26	RCO-	R' o RCH_2	$R-CH_2$

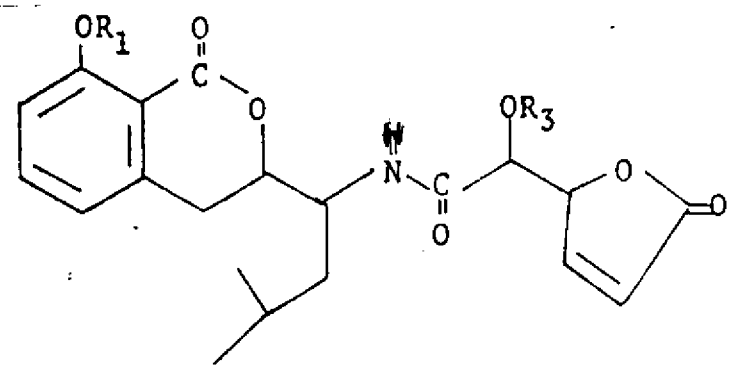
(20) Un composto di (II‡a-27) in cui R_1, R_3 ed R_5 della formula (II‡a) sono H, H ed R', rispettivamente, viene sintetizzato come segue: AI-77-B viene sciolto in un solvente polare non protonico quale dimetilformammide o dimetil-acetammide, 2,5 fino a 30 volte le moli di RW (in cui W è un alogeno, preferibilmente iodio) vengono aggiunte alla soluzione ed il miscuglio viene riscaldato a 0 fino a 70°C.

(21) Altri composti in cui R_5 della formula (II‡a) è R possono venire sintetizzati nella maniera descritta per il metodo (20): i composti (II‡a-28) fino a (II‡a-35) indicati nella tabella 10 appresso vengono sintetizzati da composti (II‡a-10) fino a (II‡a-17) in cui R_1 ed R_3 sono i medesimi che nei composti finali ed R_5 è H.

TABELLA 10

Composto	R_1	R_3	R_5	Materiale di partenza
II‡a - 28	H	RCO	R'	II‡a - 10
II‡a - 29	RCO	RCO	R'	II‡a - 11
II‡a - 30	RCO	H	R'	II‡a - 12
II‡a - 31	R' o RCH_2	H	R'	II‡a - 13
II‡a - 32	R' o RCH_2	RCO-	R'	II‡a - 14
II‡a - 33	R' o RCH_2	R' o RCH_2	R'	II‡a - 15
II‡a - 34	H	R' o RCH_2	R'	II‡a - 16
II‡a - 35	RCO-	R' o RCH	R'	II‡a - 17

(22) Esempi della sintesi di composti della formula (IIIa) (in cui X della formula (I) è O, Z si unisce con Y per fornire un legame per legare C e C, R_1 ed R_3 sono i mdesimi come definiti sopra):



IIIa
[IVa]

~~La preparazione di AI-77-F (vedasi metodo (22)~~ appresso) ed un composto della formula (IV) in cui R_1 ed R_2 sono i medesimi definiti sopra (vedasi metodo (23) appresso] è descritta qui di seguito.

(22) AI-77-F viene ottenuto facilmente riscaldando un miscuglio di AI-77-B con un alchilalogenuro in un solvente polare: AI-77-B viene sciolto o sospeso in un solvente polare quale N,N-dimetilformammide, N,N-dimetilacetammide, N-metilpirrolidone oppure esametilfosforotriammide e viene aggiunto un grande eccesso (cioè 10 fino a 100 volte l'equivalente di AI-77-B) di un alchilalogenuro quale metilioduro oppure etilioduro ed il miscuglio viene riscaldato durante la notte ad una temperatura fra quella ambiente e 70°C. La reazione può ve-

~~nire controllata mediante cromatografia in liquido~~ a pressione elevata oppure cromatografia ~~in~~ strato sottile. Dopo la reazione, il miscuglio di reazione viene adsorbito su una resina macroreticolata, lavato a fondo, eluito con un solvente organico idrofilo quale metanolo o tetraidrofurano e poi ~~concentrato.~~

~~(23)~~ Un composto di (*IV*a-1) in cui R_1 ed R_3 della formula (*IV*a) sono H ed RCO, rispettivamente, viene sintetizzato da AI-77-F introducendo RCO in R_3 mediante la reazione del metodo (2);

Un composto di (*IV*a-2) in cui R_1 ed R_3 della formula (*IV*a) sono ciascuno RCO viene sintetizzato dal composto (*IV*a-1) acilando R_1 tramite la reazione del metodo (3);

Un composto di (*IV*a-3) in cui R_1 ed R_3 della formula (*IV*a) sono RCO ed H, rispettivamente, viene sintetizzato da AI-77-F acilando R_1 seguendo il tipo di sintesi descritto per il metodo (4);

Un composto di (*IV*a-4) in cui R_1 è R' oppure RCH_2 ed R_3 è H viene sintetizzato da AI-77-F introducendo R' oppure RCH_2 in R_1 seguendo la reazione del metodo (5);

Un composto di (*IV*a-5) in cui R_1 è R' oppure RCH_2 ed R_3 è RCO viene sintetizzato facendo reagire il

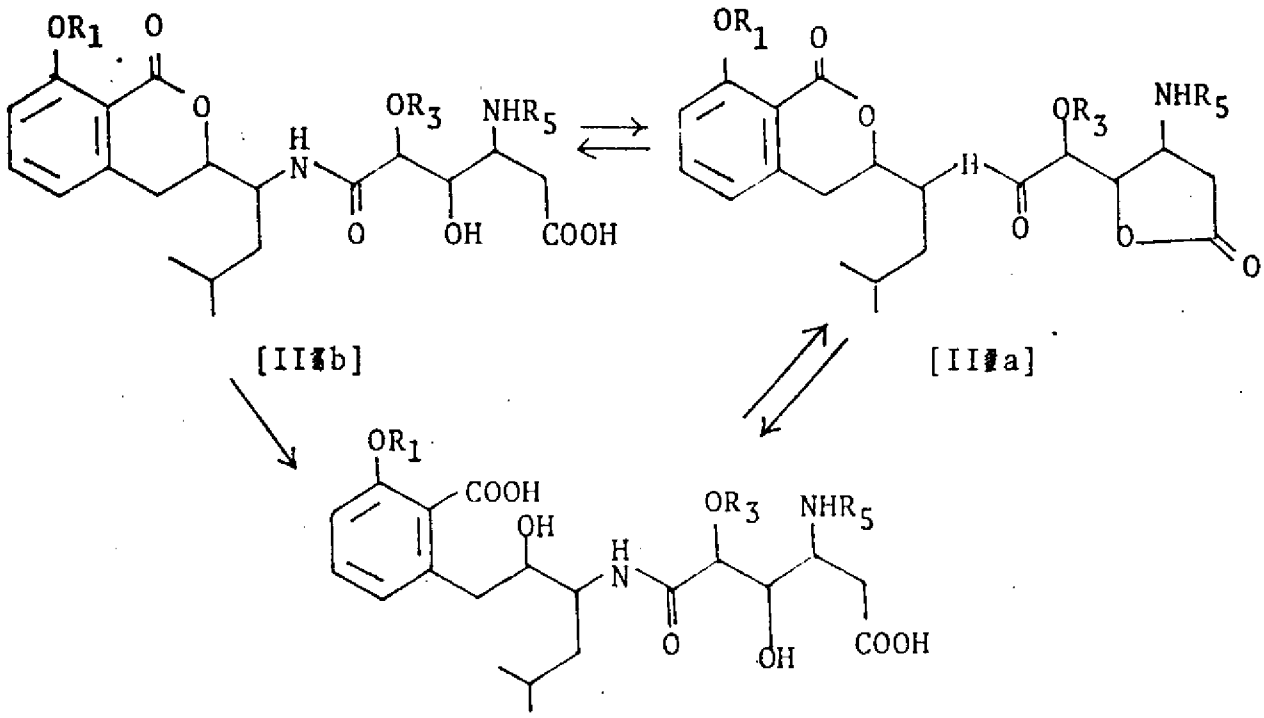
composto (IIIa-1) con un diazo-composto seguendo il tipo di reazione del metodo (6) introducendo in tal modo R' oppure RCH_2 in R_1;

Un composto di (IVa-6) in cui R_1 è R' oppure RCH_2 ed R_3 è R' oppure RCH_2 viene sintetizzato sottoponendo il composto (IVa-4) alla reazione del metodo (7) per introdurre R' oppure RCH_2 in R_3;

Un composto di (IVa-7) in cui R_1 è H ed R_3 è R' oppure RCH_2 viene sintetizzato sottoponendo AI-77-F alla reazione del metodo (8) per introdurre A' oppure RCH_2 in R_3; e

Un composto di (IVa-8) in cui R_1 è RCO ed R_3 è R' oppure RCH_2 viene sintetizzato dal composto (IIIa-7) acilando R_1 tramite la reazione del metodo (3).

(23) ~~(24)~~ Come mostrato nella tabella (I), i composti della presente invenzione subiscono la formazione od apertura di un anello di lattone fra T_1 ed R_2 oppure fra T_2 ed R_4. Può facilmente verificarsi un cambiamento del genere nello stato del composto.



[II‡b] [II‡a]

[II‡c]

Il medesimo cambiamento può avvenire in composti in cui X sia differente da O nonchè in composti in cui Y si unisca con Z per fornire un legame per legare C e C. La relazione tra le formule (II‡a), (II‡b) e (II‡c) verrà descritta appresso.

I tre stadi di ciascun composto sono identificati come segue: I composti in cui T_1 ed R_2 (anche T_2 ed R_4) della formula (I) si uniscono per fornire un legame in un anello di lattone vengono identificati mediante un numero romano (per indicare un gruppo di particolari composti) ed A, B od F seguiti da un

suffisso (a); i composti in cui T_1 e R_2 della formula (I) si uniscono per fornire un legame con un anello di lattone e T_2 è OH ed R_4 è H, sono identificati dalla medesima annotazione eccetto che il suffisso è (b); ed i composti in cui T_1 e T_2 della formula (I) sono ciascuno OH ed R_2 ed R_4 sono ciascuno H sono identificati mediante la medesima annotazione eccetto che il suffisso è (c).

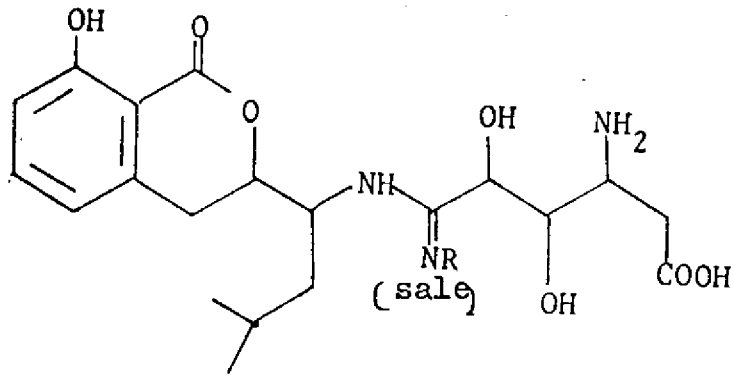
I composti della formula (III b) vengono preparati trattando i composti della formula (III a) con un alcali debole per portare il loro pH in un campo da 7 a 9, con successiva neutralizzazione ed evaporazione del solvente fino a secco.

I composti della formula (III c) vengono ottenuti come segue: un composto della formula (III b) oppure (III a) viene agitato in acqua o soluzione alcolica acquosa a temperatura ambiente impiegando un reagente alcalino comune (per esempio idrossido di sodio) per regolare il pH in modo da essere nel campo da 9 a 13; dopo conferma del completamento della reazione mediante questa cromatografia in liquido a prestazione ~~pressione~~ elevata o analisi mediante spettro infrarosso, la ~~massa di~~ reazione viene adsorbita su una resina macroreticolata in condizioni di raffreddamento con regolazione del pH a 7 con un

acido comune quale acido cloridrico, seguito da lavaggio a fondo con acqua, eluizione con un solvente organico idrofilo quale un alcool di C_1 fino a C_4 oppure tetraidrofurano, e concentrazione. I composti della formula (IIIa) vengono ottenuti sciogliendo i composti della formula (IIIb) oppure (IIIc) in un solvente organico essiccato come alcoli o tetraidrofurano, distillando poi via il solvente in condizioni acide.

~~La produzione dei composti della formula (I) in cui X è NR_6 è descritta nei due paragrafi che seguono (metodi (25) e (26)).~~

(25) Un composto della formula (I) in cui R_1, R_3 ed R_5 sono ciascuno H ed X è NR può venire sintetizzato da AI-77-A facendolo reagire con un grande eccesso (1,5 fino a 100 volte le moli) di ammina (RNH_2) come segue: se l'ammina è liquida, essa viene usata anche come solvente e, se è solida, il miscuglio di reazione viene sciolto in una quantità minima di solvente polare non protonico; il miscuglio di reazione viene poi riscaldato a 40 fino a 100°C (nel vuoto, se necessario) per un periodo di 10 minuti fino a 5 ore. Facendo così vengono prodotti composti di (IVb-1) differenti da AI-77-A.



(25) I composti (Va-1) fino a (Va-27) possono venire sintetizzati da AI-77-Ba in cui X è O nonchè da (IIIa-10) fino a (IIIa-35) mediante la seguente reazione: un corrispondente materiale di partenza viene sciolto o disperso in diclorometano, 3 fino a 6 volte le moli di tetrafluoroborato di trietilossonio in diclorometano vengono aggiunte alla soluzione o dispersione ed il miscuglio viene riscaldato a temperatura ambiente per un periodo di 1 fino a 24 ore. Dopo aver distillato via diclorometano, lo immino-etere residuo viene fatto reagire con 1,5 fino a 100 volte le moli di ammoniaca od ammina primaria (NH_2R) agitando il miscuglio a temperatura ambiente per 2 fino a 5 giorni in presenza di un solvente in una quantità minima richiesta per sciogliere sia ammine che imminoetere. Invece di usare il solvente, l'ammina primaria può venire aggiunta direttamente al sistema di reazione. Come risultato si formano i corrispondenti composti

(Va-1) fino a (Va-27). Un solvente preferito è un solvente polare non protonico e a seconda del caso possono venire usati alcoli.

In maniera simile, composti di (Vb-1) fino a (Vb-27) possono venire sintetizzati da AI-77-B e composti di (IIIb-10) fino a (IIIb-35), e composti di (Vc-1) fino a (Vc-27) da A-77-Bc (AI-77-G) e da composti di (IIc-10) fino a (IIC-35). In maniera identica, composti di (VIa-1) fino a (VIa-9) possono venire sintetizzati da AI-77-F e da composti di (IVa-1) fino a (IVa-8), composti di (VIb-1) fino a (VIb-9) da AI-77-Fb e da composti di (IVb-1) fino a (IVb-8) e composti di (VIc-1) fino a (VIc-9) da AI-77-Fc e da composti di (IV-C-1) fino a (IVc-8). Questi composti sono mostrati nella tabella 11 appresso.

TABELLA 11

Composto	R_1	R_3	R_5	X	Materiale di partenza
IV - 1	H	H	H	NR_6	B
IV - 2	H	RCO	H	NR_6	II - 10
IV - 3	RCO	RCO	H	NR_6	II - 11
IV - 4	RCO	H	H	NR_6	II - 12
IV - 5	R' o RCH_2	H	H	NR_6	II - 13
IV - 6	R' o RCH_2	RCO	H	NR_6	II - 14
IV - 7	R' o RCH_2	R' o RCH_2	H	NR_6	II - 15
IV - 8	H	R' o RCH_2	H	NR_6	II - 16
IV - 9	RCO	R' o RCH_2	H	NR_6	II - 17
IV - 10	H	H	RCH_2	NR_6	II - 18
IV - 11	H	RCO	RCH_2	NR_6	II - 19
IV - 12	RCO	RCO	RCH_2	NR_6	II - 20
IV - 13	RCO	H	RCH_2	NR_6	II - 21
IV - 14	R' o RCH_2	H	RCH_2	NR_6	II - 22
IV - 15	R' o RCH_2	RCO	RCH_2	NR_6	II - 23
IV - 16	R' o RCH_2	R' o RCH_2	RCH_2	NR_6	II - 24
IV - 17	H	R' o RCH_2	RCH_2	NR_6	II - 25
IV - 18	RCO	R' o RCH_2	RCH_2	NR_6	II - 26
IV - 19	H	H	R'	NR_6	II - 27
IV - 20	H	RCO	R'	NR_6	II - 28

Composto	R_1	R_3	R_5	X	Materiale di partenza
IV - 21	RCO	RCO	R'	NR_6	II - 29
IV - 22	RCO	H	R'	NR_6	II - 30
IV - 23	R' o RCH_2	H	R'	NR_6	II - 31
IV - 24	R' o RCH_2	RCO	R'	NR_6	II - 32
IV - 25	R' o RCH_2	R' o RCH_2	R'	NR_6	II - 33
IV - 26	H	R' o RCH_2	R'	NR_6	II - 34
IV - 27	RCO	R' o RCH_2	R'	NR_6	II - 35
V - 1	H	H	-	NR_6	F
V - 2	H	RCO	-	NR_6	VI - 1
V - 3	RCO	RCO	-	NR_6	VI - 2
V - 4	RCO	H	-	NR_6	VI - 3
V - 5	R' o RCH_2	H	-	NR_6	VI - 4
V - 6	R' o RCH_2	RCO	-	NR_6	VI - 5
V - 7	R' o RCH_2	R' o RCH_2	-	NR_6	VI - 6
V - 8	H	R' o RCH_2	-	NR_6	VI - 7
V - 9	RCO	R' o RCH_2	-	NR_6	VI - 8

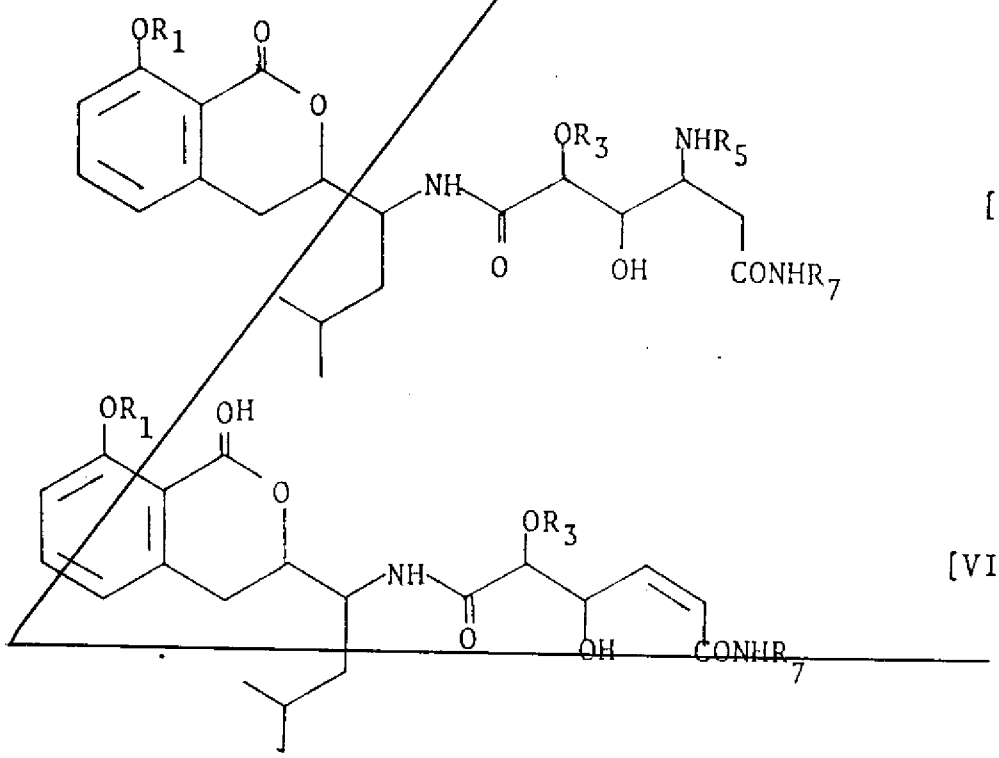
Nella tabella 11, i numeri romani II, III, IV e V sono ciascuno un simbolo generico per i tre stati delle rispettive formule, cioè (IIa), (IIb) e (IIc); (IIIa), (IIIb) e (IIIc); (IVa), (IVb) e (IVc); e (Va), (Vb) e (Vc). Il simbolo R_6 è equivalente ad R_6 nella rivendicazione 1 annessa e rappresenta H oppure R.

(26) I prodotti finali della reazione dei metodi (1) fino a (25) possono venire purificati mediante i procedimenti che seguono; il prodotto di reazione liquido finale viene concentrato, sciolto in metanolo essiccato od etanolo essiccato attraverso il quale è stato fatto passare acido cloridrico e la soluzione viene concentrata fino a secco. La ripetizione di questo procedimento parecchie volte fornisce un composto lattonico della formula (IIa), che viene poi adsorbito su una colonna di resina macroreticolata, quale Amberlite XAD-2 ~~(marchio di impresa di Rohm & Haas Co.)~~, e cromatografato impiegando solvente di eluizione comprendente acqua od un solvente organico idrofilo che è preferibilmente metanolo, etanolo, propanolo, isopropanolo o tetraidrofurano od un loro miscuglio con acqua.

I composti sintetizzati mediante i metodi (24) e (25) ed i composti convertiti uno nell'altro me-

diante il metodo (23) possono venire purificati dal prodotto di reazione liquido adsorbendoli su una colonna di resina macroreticolata, ad esempio XAD-2 ed effettuando la cromatografia impiegando un solvente di eluizione comprendente un alcool di C_1 fino a C_4 o tetraidrofurano od un miscuglio di tale solvente organico con acqua.

~~La sintesi dei composti della formula (II) è~~ descritta qui appresso. Il metodo di sintesi di un composto della formula (VII) appresso (in cui R_1, R_3, R_5 ed R_7 sono i medesimi come definiti sopra) è descritto per primo [metodo (28)]. Poi viene descritto il metodo di sintesi di un composto della formula (VIII) appresso (in cui R_1, R_3 ed R_7 sono i medesimi come definiti sopra) [metodo (29)].



[VII]

[VIII]

Esempi tipici dei composti sintetizzati mediante i metodi (1) fino a (29) sono dati nella tabella 12. Come detto in precedenza, questi composti mostrano un effetto farmaceutico apprezzabile. Le tabelle 12, 13 e 15 mostrano l'effetto di questi composti nell'inibire il verificarsi di ulcera ed edema. L'attività antiulcera ed antiedema dei composti viene valutata in prove di efficacia descritte appresso. I primi due simboli che compaiono in ciascuno dei nomi di composto nelle tabelle 12 e 15 rappresentano i composti sintetizzati nei metodi ~~(1) fino a (29)~~ di cui sopra; per esempio II3a-1 di un composto II3a-1-1 rappresenta il composto (II3a-1).

Prova 1. Prova antiulcera

Ratti maschi Wistar del peso di circa 150 g in media non vengono alimentati per 24 ore prima della prova. Poi viene somministrata ad essi per via intraperitoneale una soluzione o sospensione di una predeterminata concentrazione del composto in prova in soluzione salina fisiologica. Un'ora dopo la somministrazione, ciascun ratto viene confinato in una gabbia a rete e sommerso in un bagno di acqua (21°C) dalla coda alle xifisterno pr 6 ore. Gli animali in prova vengono poi uccisi (mediante disarticolazione delle vertebre cervicali), lo stoma-

co viene asportato ed inciso lungo la curvatura ventricolare principale e la parete interna dello stomaco viene esaminata dal punto di vista patologico sotto osservazione al microscopio. Ratti in cui non si osserva sostanzialmente incidenza di ulcerazione vengono classificati 0 mentre altri vengono classificati 0,5, 1,2 oppure 3 a seconda della gravità dello sviluppo di ulcera. L'inibizione percentuale di ulcera viene calcolata mediante la seguente formula:

% di inibizione di ulcera =

$$100 - \frac{\text{totale delle valutazioni degli animali in prova}}{\text{totale delle valutazioni degli animali di controllo}} \times 100$$

La tabella 12 mostra l'inibizione percentuale di ulcera per ciascun composto quando venga somministrato per via intraperitoneale in una dose di 50 mg/kg. *Il % di inibizione di ulcera di animali ai quali è stata somministrata soltanto soluzione salina fisiologica è stata da 0 a 17%.*

Prova 2. Prova antiedema

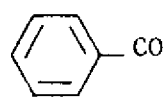
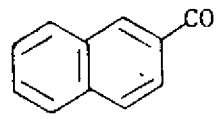
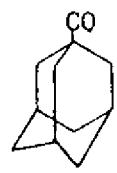
Ratti maschi Wistar del peso di circa 150 g in media vengono lasciati senza cibo durante la notte prima della prova. Ad essi vengono poi somministrati per via orale 100 mg/kg del composto in prova. Un'ora più tardi, nel cuscinetto di una zampa posteriore dell'animale viene iniettato 1 mg di carraghe-

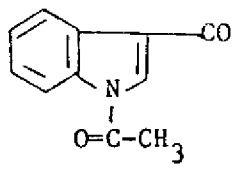
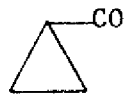
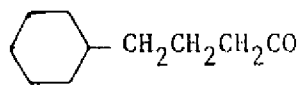
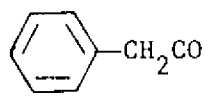
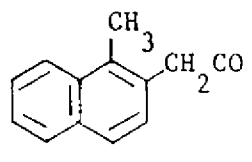
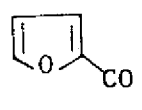
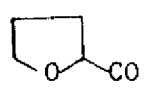
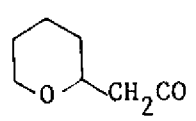
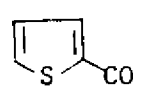
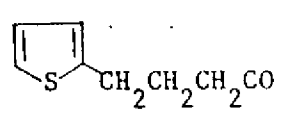
nina. Il volume della zampa viene misurato sia prima della iniezione di carreghinina che 3 ore dopo la iniezione. L'inibizione percentuale di edema del composto in prova viene calcolato dal rapporto dell'aumento di volume della zampa affetta degli animali in prova rispetto all'aumento di volume della zampa affetta dei controlli. ~~I risultati sono mostrati nella tabella 15.~~

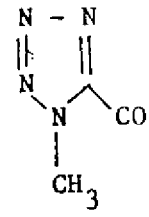
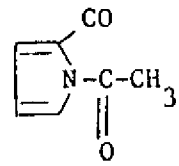
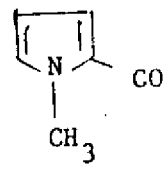
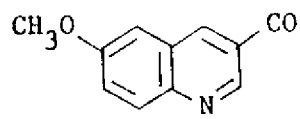
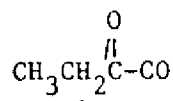
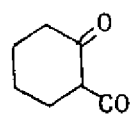
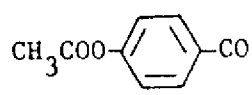
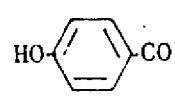
Composti AI-77-A ed AI-77-B della formula (I) nonchè loro derivati vengono preferiti a causa della loro elevata attività antiulcera. Composti particolarmente preferiti sono AI-77-A, (IVb-1), (IVb-5), (IVb-10), (IVb-14), (IVb-19) e (IVb-23), nonchè AI-77-B, (II[illegible]a-13), (II[illegible]a-18), (II[illegible]a-22), (II[illegible]a-27) e (II[illegible]a-31). ~~e composti delle formule (VII-1), (VII-10) e (VII-19).~~

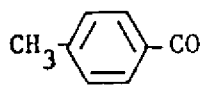
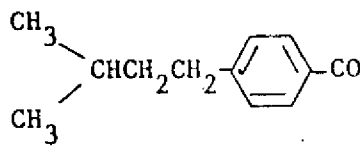
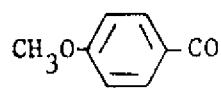
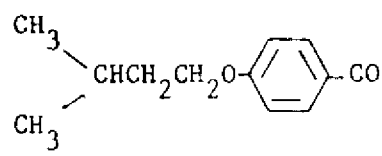
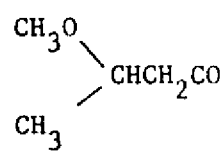
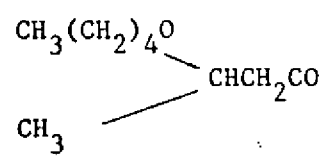
Composti della formula (II[illegible]a-18), (II[illegible]a-22) e (II[illegible]a-27) mostrano un effetto antiedema particolarmente forte.

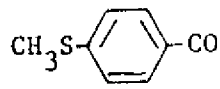
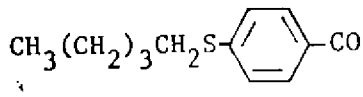
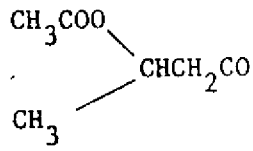
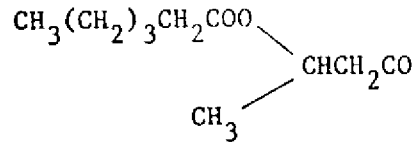
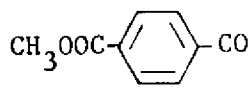
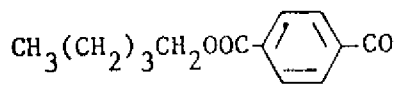
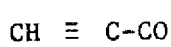
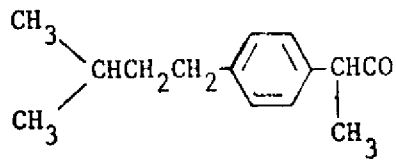
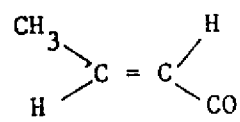
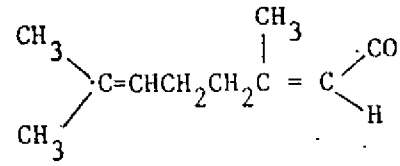
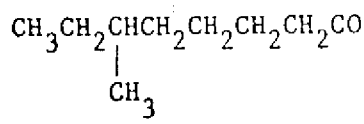
Tabella 13

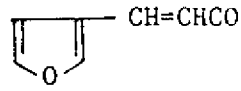
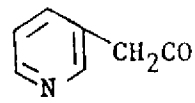
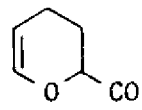
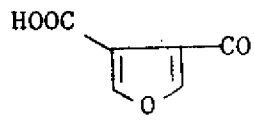
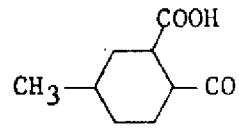
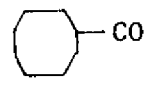
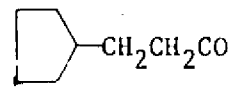
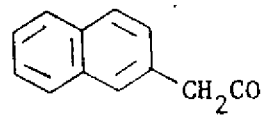
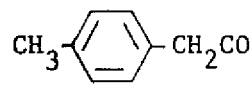
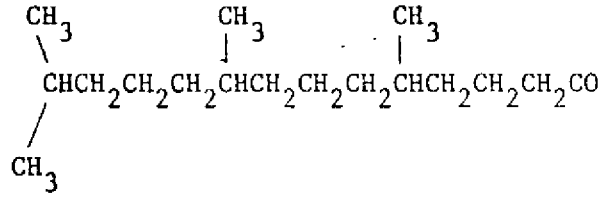
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIa-1- 1	H	H	CH_3CO	66
IIa-1- 2	H	H	CH_3CH_2CO	66
IIa-1- 3	H	H	$CH_3(CH_2)_2CO$	66
IIa-1- 4	H	H	$(CH_3)_2CHCO$	66
IIa-1- 5	H	H	$(CH_3)_2CHCH_2CO$	66
IIa-1- 6	H	H	$CH_3(CH_2)_3CO$	66
IIa-1- 7	H	H	$CH_3(CH_2)_4CO$	66
IIa-1- 8	H	H	$CH_3(CH_2)_5CO$	66
IIa-1- 9	H	H	$CH_3(CH_2)_6CO$	66
IIa-1-10	H	H	$CH_3(CH_2)_{10}CO$	66
IIa-1-11	H	H	$CH_3(CH_2)_{16}CO$	44
IIa-1-12	H	H	$CCl_3\ CO$	66
IIa-1-13	H	H	$HC(CH_2)_7CH_3$ ‖ $HC(CH_2)_7CO$	44
IIa-1-14	H	H		56
IIa-1-15	H	H		44
IIa-1-16	H	H		56

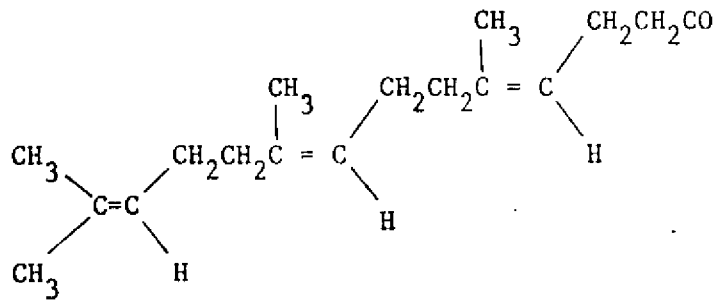
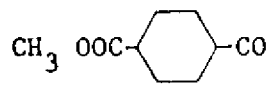
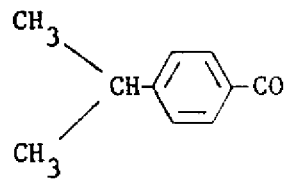
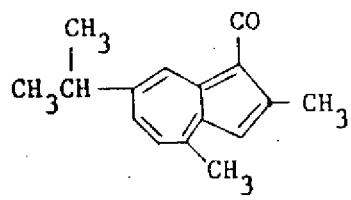
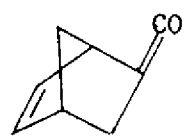
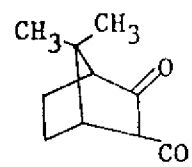
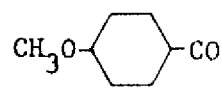
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
II‡a-1-17	H	H		66
II‡a-1-18	H	H		66
II‡a-1-19	H	H		66
II‡a-1-20	H	H		66
II‡a-1-21	H	H		56
II‡a-1-22	H	H		66
II‡a-1-23	H	H		66
II‡a-1-24	H	H		66
II‡a-1-25	H	H		66
II‡a-1-26	H	H		66

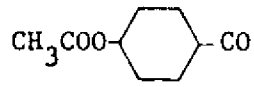
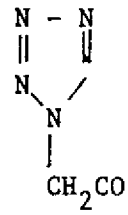
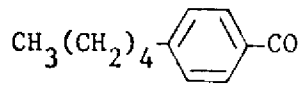
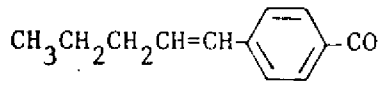
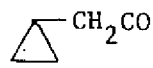
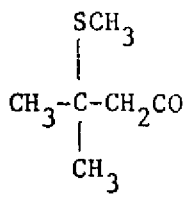
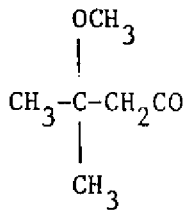
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
II‡a-1-27	H	H		66
II‡a-1-28	H	H		66
II‡a-1-29	H	H		66
II‡a-1-30	H	H		56
II‡a-1-31	H	H	$BrCH_2CH_2CH_2CO$	66
II‡a-1-32	H	H		66
II‡a-1-33	H	H		66
II‡a-1-34	H	H		66
II‡a-1-35	H	H		66

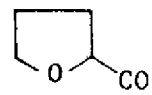
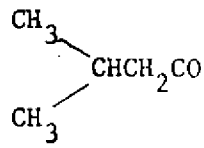
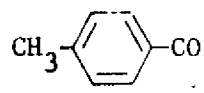
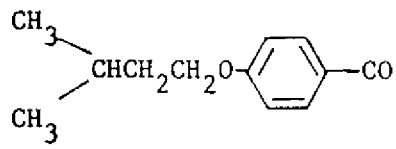
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIa-1-36	H	H	$CH_2COOCH_2CH_3$ | CH_2CO	66
IIa-1-37	H	H	CH_2COOH | CH_2CO	66
IIa-1-38	H	H		66
IIa-1-39	H	H		56
IIa-1-40	H	H		66
IIa-1-41	H	H		56
IIa-1-42	H	H		66
IIa-1-43	H	H		66
IIa-1-44	H	H	CH_3SCH_2CO	66
IIa-1-45	H	H	$CH_3(CH_2)_3CH_2SCH_2CO$	66

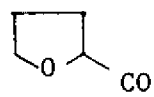
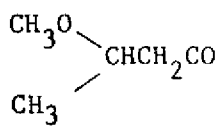
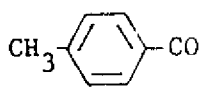
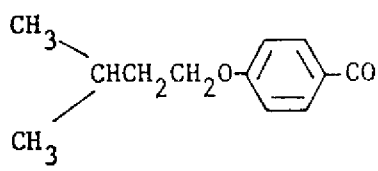
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIa-1-46	H	H		66
IIa-1-47	H	H		56
IIa-1-48	H	H		66
IIa-1-49	H	H		56
IIa-1-50	H	H		66
IIa-1-51	H	H		44
IIa-1-52	H	H		66
IIa-1-53	H	H		56
IIa-1-54	H	H		66
IIa-1-55	H	H		66
IIa-1-56	H	H		66

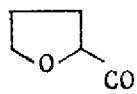
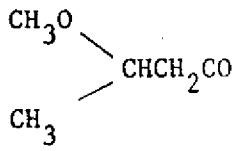
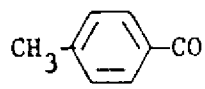
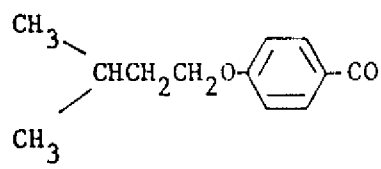
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIa-1-57	H	H		56
IIa-1-58	H	H		66
IIa-1-59	H	H		66
IIa-1-60	H	H		66
IIa-1-61	H	H		66
IIa-1-62	H	H		66
IIa-1-63	H	H		66
IIa-1-64	H	H		56
IIa-1-65	H	H		66
IIa-1-66	H	H		66

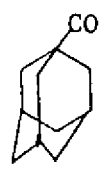
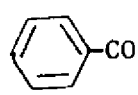
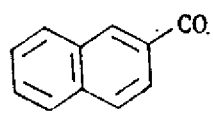
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIa-1-67	H	H		66
IIa-1-68	H	H		66
IIa-1-69	H	H		66
IIa-1-70	H	H		56
IIa-1-71	H	H		66
IIa-1-72	H	H		66
IIa-1-73	H	H		66

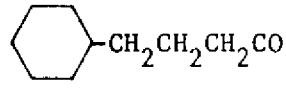
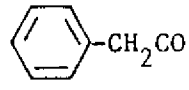
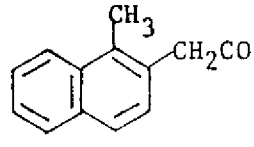
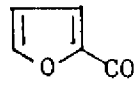
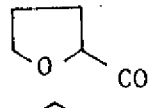
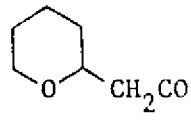
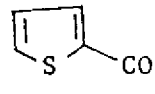
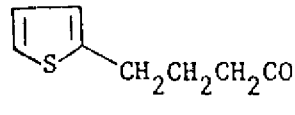
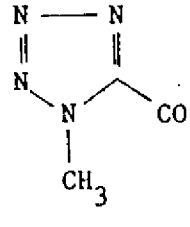
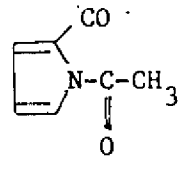
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIa-1-74	H	H		66
IIa-1-75	H	H		66
IIa-1-76	H	H		66
IIa-1-77	H	H		66
IIa-1-78	H	H	$HOCH_2(CH_2)_8CO$	66
IIa-1-79	H	H		66
IIa-1-80	H	H	$Br(CH_3)C=C(CH_3)CO$	66
IIa-1-81	H	H	$(CH_3)_2C=CHCO$	66
IIa-1-82	H	H		66
IIa-1-83	H	H		66

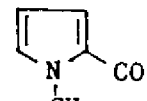
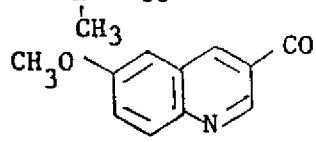
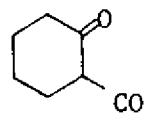
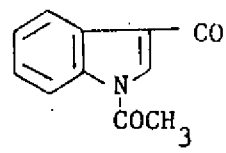
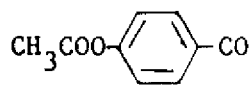
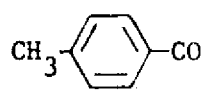
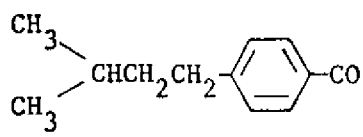
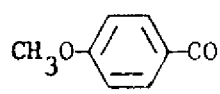
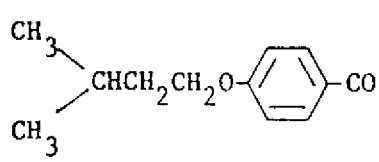
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIa-2- 1	H	CCl_3CO	CCl_3CO	44
IIa-2- 2	H	CH_3CO	CH_3CO	44
IIa-2- 3	H	CH_3CO	$(CH_3)_2CHCH_2CO$	44
IIa-2- 4	H	CH_3CO	$CH_3(CH_2)_{16}CO$	33
IIa-2- 5	H	"	$HC(CH_2)_7CH_3$ ‖ $HC(CH_2)_7CO$	33
IIa-2- 6	H	"		44
IIa-2- 7	H	"		44
IIa-2- 8	H	"		44
IIa-2- 9	H	"		33
IIa-2-10	H	CH_3CH_2CO	CH_3CO	44
IIa-2-11	H	$CH_3CH_2CH_2CO$	$CH_3CH_2CH_2CO$	33
IIa-2-12	H	CH_3CH_2CO	CCl_3CO	44

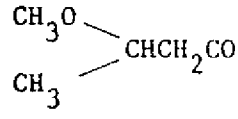
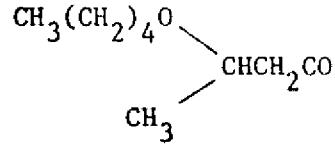
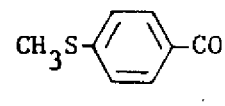
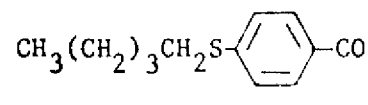
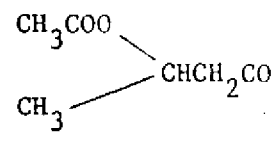
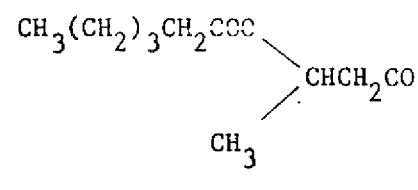
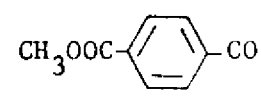
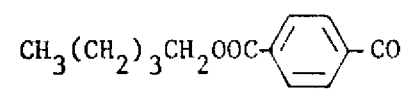
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIa-3- 1	CH_3CO	CH_3CO	CH_3CO	33
IIa-3- 2	$(CH_3)_2CHCO$	CH_3CH_2CO	CH_3CO	33
IIa-3- 3	CH_3CO	CH_3CO	$(CH_3)_2CHCH_2CO$	33
IIa-3- 4	"	"	$CH_3(CH_2)_{16}CO$	22
IIa-3- 5	"	"	$HC(CH_2)_7CH_3$ $\|\|$ $HC(CH_2)_7CO$	22
IIa-3- 6	"	"		33
IIa-3- 7	"	"		33
IIa-3- 8	"	"		33
IIa-3- 9	"	"		22
IIa-3-10	CH_3CO	CCl_3CO	CCl_3CO	33

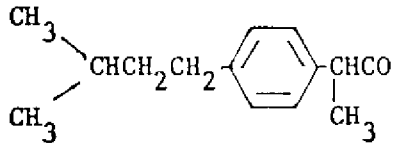
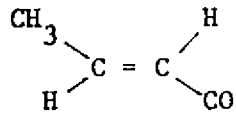
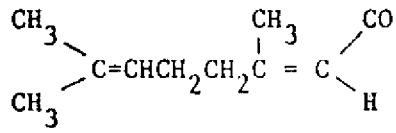
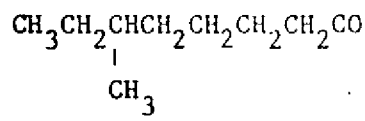
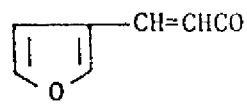
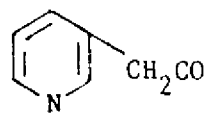
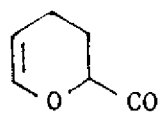
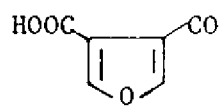
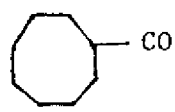
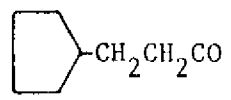
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIa-4- 1	CH_3CO	H	CH_3CO	44
IIa-4- 2	"	H	$(CH_3)_2CHCO$	44
IIa-4- 3	"	H	$CH_3(CH_2)_{16}CO$	33
IIa-4- 4			$HC(CH_2)_7CH_3$ ‖ $HC(CH_2)_7CO$	33
IIa-4- 5	"	H		33
IIa-4- 6	"	H		44
IIa-4- 7	"	H		33
IIa-4- 8	"	H		33
IIa-4- 9	CCl_3CO	H	CCl_3CO	33

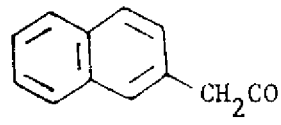
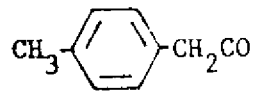
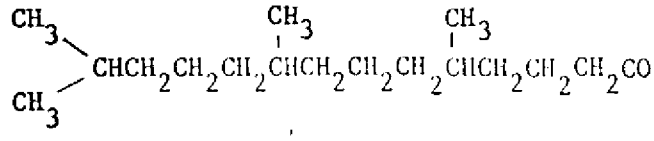
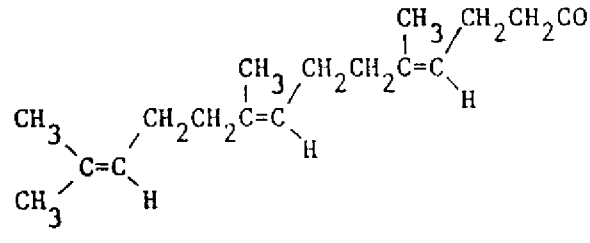
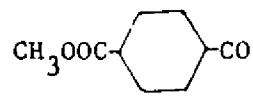
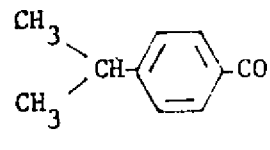
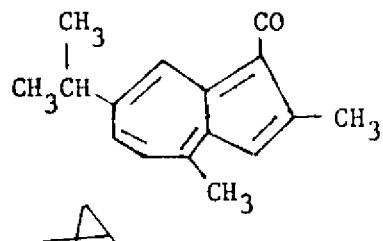
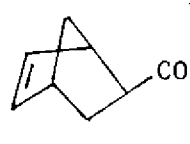
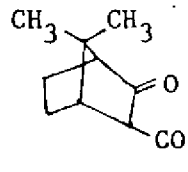
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIa-5- 1	CH_3CH_2	H	CH_3CO	44
IIa-5- 2	CH_3CH_2	H	$(CH_3)_2CHCH_2CO$	44
IIa-5- 3	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	CH_3CO	44
IIa-5- 4	$(CH_3)_2CHCH_2$	H	$(CH_3)_2CHCO$	33
IIa-5- 5	CH_3	H	CH_3CO	44
IIa-5- 6	$CH_3(CH_2)_5CH_2$	H	$CH_3(CH_2)_{16}CO$	33
IIa-5- 7	CH_3	H	CCl_3CO	44
IIa-5- 8	$HC(CH_2)_7CH_3$ ‖ $HC(CH_2)_7CH_2$	H	CH_3CO	33
IIa-5- 9	$CH_3(CH_2)_{10}CH_2$	H	CH_3CO	33
IIa-5-10	$(CH_3)_2CHCH_2$	H	CH_3CO	44
IIa-5-11	$CH_3(CH_2)_6CH_2$	H	CH_3CO	44
IIa-5-12	$CH_3(CH_2)_{16}CH_2$	H	$CH_3(CH_2)_5CO$	33
IIa-5-13	CH_3CH_2	H	CCl_3CO	33
IIa-5-14	CH_3CH_2	H	$HC(CH_2)_7CH_3$ ‖ $HC(CH_2)_7CH_2$	33
IIa-5-15	CH_3CH_2	H		33
IIa-5-16	CH_3CH_2	H		33
IIa-5-17	CH_3CH_2	H		33

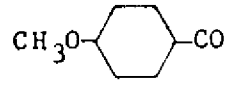
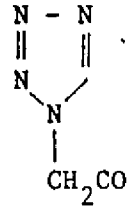
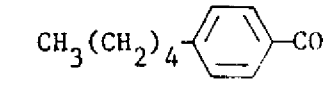
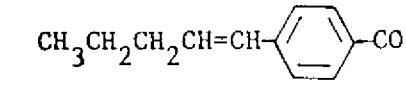
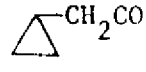
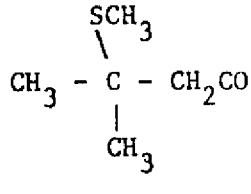
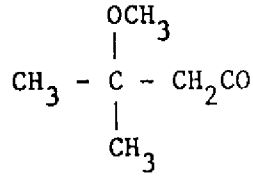
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIa-5-18	CH_3CH_2	H		44
IIa-5-19	"	"		44
IIa-5-20	"	"		44
IIa-5-21	"	"		33
IIa-5-22	"	"		44
IIa-5-23	"	"		44
IIa-5-24	"	"		44
IIa-5-25	"	"		44
IIa-5-26	"	"		33
IIa-5-27	"	"		44
IIa-5-28	"	"		44

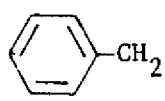
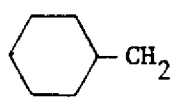
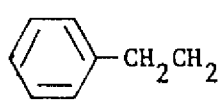
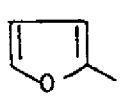
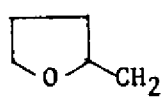
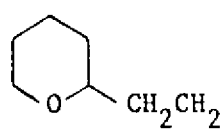
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIa-5-29	CH_3CH_2	H		33
IIa-5-30	"	"		33
IIa-5-31	"	"	$BrCH_2CH_2CH_2CO$	44
IIa-5-32	"	"	$CH_3CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CO$	44
IIa-5-33	"	"		44
IIa-5-34	"	"		33
IIa-5-35	"	"		44
IIa-5-36	"	"	$\begin{matrix} CH_2COOCH_2CH_3 \\ \vert \\ CH_2CO \end{matrix}$	44
IIa-5-37	"	"		44
IIa-5-38	"	"		33
IIa-5-39	"	"		44
IIa-5-40	"	"		33

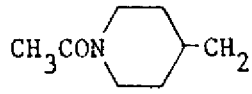
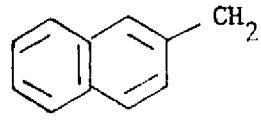
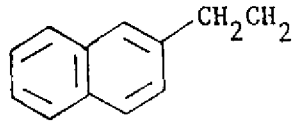
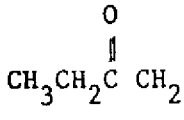
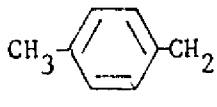
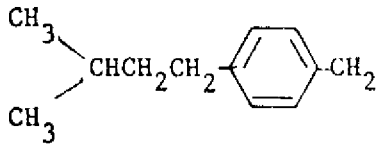
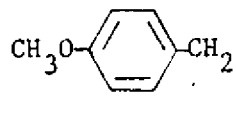
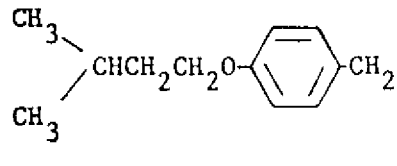
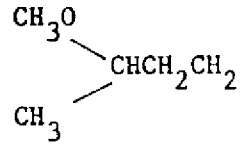
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIa-5-41	CH_3CH_2	H		33
IIa-5-42	"	"		33
IIa-5-43	"	"	CH_3SCH_2CO	44
IIa-5-44	"	"	$CH_3(CH_2)_3CH_2SCH_2CO$	33
IIa-5-45	"	"		33
IIa-5-46	"	"		33
IIa-5-47	"	"		33
IIa-5-48	"	"		33
IIa-5-49	"	"		33
IIa-5-50	"	"		33
IIa-5-51	"	"	CH ≡ C-CO	44

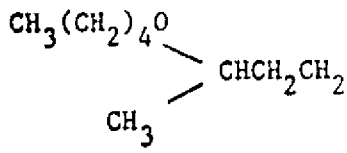
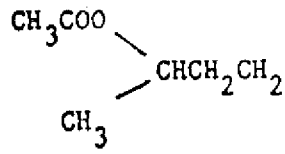
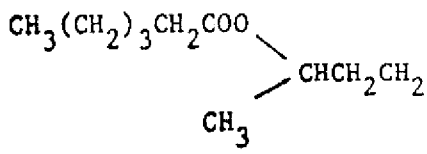
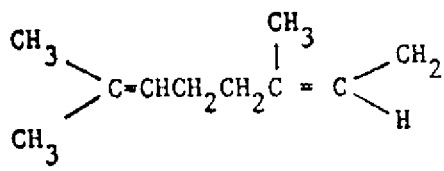
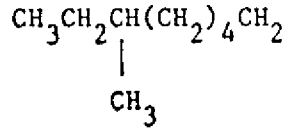
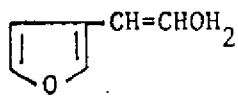
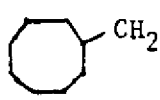
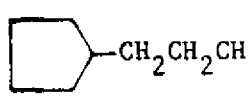
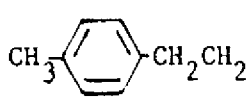
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIa-5-52	CH_3CH_2	H		33
IIa-5-53	"	"		33
IIa-5-54	"	"		33
IIa-5-55	"	"		33
IIa-5-56	"	"		44
IIa-5-57	"	"		33
IIa-5-58	"	"		44
IIa-5-59	"	"		44
IIa-5-60	"	"		44
IIa-5-61	"	"		33

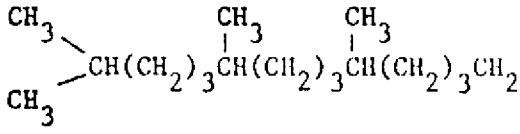
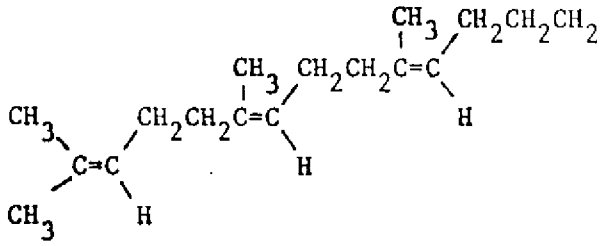
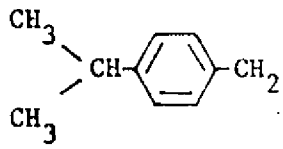
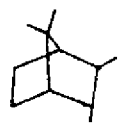
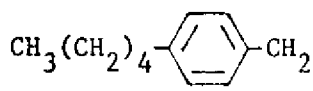
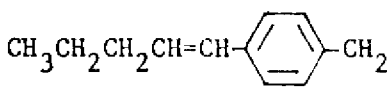
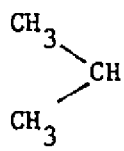
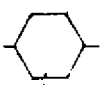
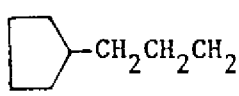
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIa-5-62	CH_3CH_2	H		33
IIa-5-63	"	"		33
IIa-5-64	"	"		33
IIa-5-65	"	"		33
IIa-5-66	"	"		44
IIa-5-67	"	"		44
IIa-5-68	"	"		33
IIa-5-69	"	"		33
IIa-5-70	"	"		33

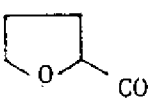
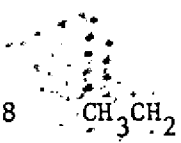
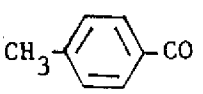
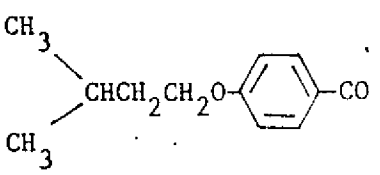
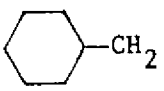
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIa-5-71	CH_3CH_2	H		33
IIa-5-72	"	"		44
IIa-5-73	"	"		44
IIa-5-74	"	"		44
IIa-5-75	"	"	$HOCH_2(CH_2)_8CO$	33
IIa-5-76	"	"		33
IIa-5-77	"	"	$Br(CH_3)C=C(CH_3)CO$	44
IIa-5-78	"	"	$(CH_3)_2C=CHCO$	44
IIa-5-79	"	"		44
IIa-5-80	"	"		44

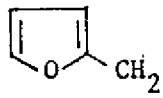
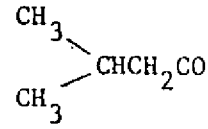
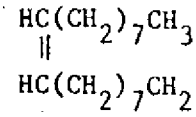
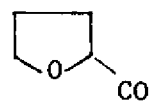
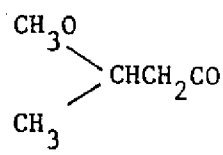
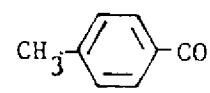
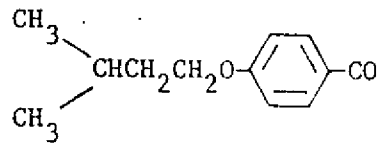
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
II‡a-5-81	CH_3	H	$CH_3(CH_2)_2CO$	44
II‡a-5-82	CH_3CH_2	"	"	44
II‡a-5-83	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	"	"	44
II‡a-5-84	$(CH_3)_2CHCH_2CH_2$	"	"	33
II‡a-5-85	$CH_3(CH_2)_{16}CH_2$	"	"	33
II‡a-5-86	$Cl CH_2CH_2$	"	"	44
II‡a-5-87	$HC(CH_2)_7CH_3$ ‖ $HC(CH_2)_7CH_2$	"	"	33
II‡a-5-88		"	"	33
II‡a-5-89		"	"	33
II‡a-5-90		"	"	44
II‡a-5-91		"	"	44
II‡a-5-92		"	"	44
II‡a-5-93		"	"	44
II‡a-5-94		"	"	44
II‡a-5-95		"	"	33

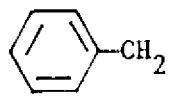
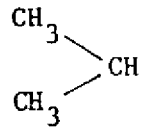
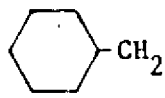
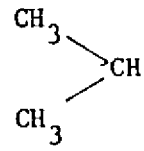
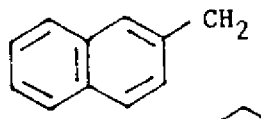
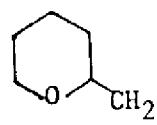
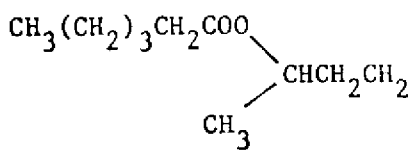
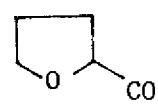
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIa-5-96		H	$CH_3(CH_2)_2CO$	33
IIa-5-97		"	"	33
IIa-5-98		"	"	33
IIa-5-99	$BrCH_2CH_2CH_2$	"	"	44
IIa-5-100		"	"	33
IIa-5-101		"	"	33
IIa-5-102		"	"	33
IIa-5-103		"	"	33
IIa-5-104		"	"	33
IIa-5-105		"	"	33

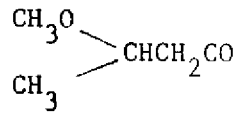
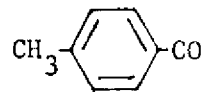
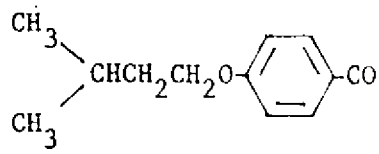
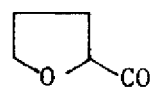
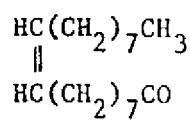
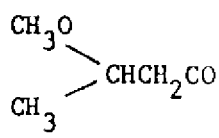
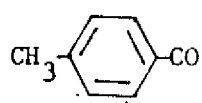
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIa-5-106		H	$CH_3(CH_2)_2CO$	33
IIa-5-107		"	"	44
IIa-5-108		"	"	33
IIa-5-109		"	"	44
IIa-5-110		"	"	33
IIa-5-111		"	"	33
IIa-5-112		"	"	33
IIa-5-113		"	"	33
IIa-5-114		"	"	44

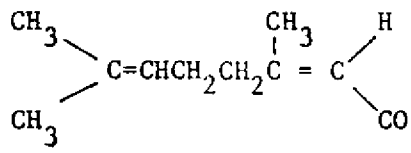
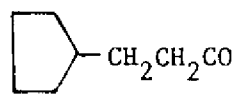
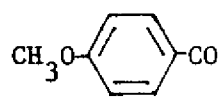
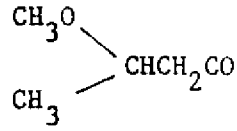
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIa-5-115		H	$CH_3(CH_2)_2CO$	33
IIa-5-116		H	"	44
IIa-5-117		H	"	33
IIa-5-118		H	"	33
IIa-5-119		H	"	33
IIa-5-120		H	"	33
IIa-5-121		H	"	33
IIa-5-122	CH_3CH_2	H	CH_3COO- 	33
IIa-5-123		H	CCl_3CO	33
IIa-5-124		H	CCl_3CO	33

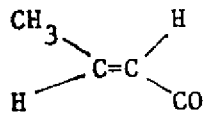
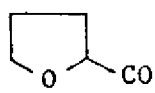
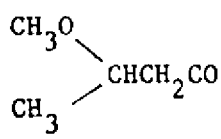
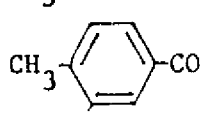
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIa-5-125	$CH_3CH_2\,C(=O)\,CH_2$	H	CCl_3CO	33
IIa-6- 1	CH_3CH_2	CCl_3CO	CCl_3CO	33
IIa-6- 2	$(CH_3)_2CH\,CH_2$	CH_3CO	CH_3CO	33
IIa-6- 3	CH_3CH_2	CH_3CO	$(CH_3)_2CHCH_2CO$	33
IIa-6- 4	CH_3CH_2	CH_3CO	$CH_3(CH_2)_{16}CO$	22
IIa-6- 5	CH_3CH_2	CH_3CO	$HC(CH_2)_7CH_3$ ‖ $HC(CH_2)_7CO$	22
IIa-6- 6	$CH_3(CH_2)_{16}CH_2$	CH_3CO		33
IIa-6- 7	CH_3CH_2	CH_3CO	$(CH_3O)(CH_3)CHCH_2CO$	33
IIa-6- 8		CH_3CO		22
IIa-6- 9	CH_3CH_2	CH_3CO		22
IIa-6-10		CH_3CH_2CO	CH_3CO	33

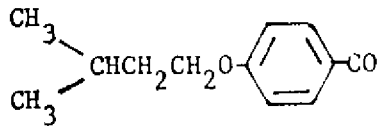
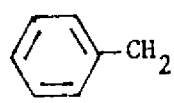
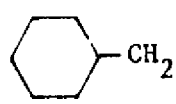
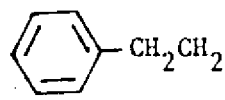
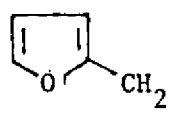
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIa-6-11		$CH_3CH_2CH_2CO$	$CH_3CH_2CH_2CO$	33
IIa-6-12	CH_3	CH_3CH_2CO	CH_3CO	33
IIa-6-13	CH_3CH_2	CH_3CH_2CO	CCl_3CO	33
IIa-7- 1	CH_3CH_2	CH_3	CH_3CO	33
IIa-7- 2	CH_3CH_2	CH_3CH_2	CH_3CO	33
IIa-7- 3	CH_3CH_2	CH_3CH_2		33
IIa-7- 4	$CH_3(CH_2)_5CH_2$	CH_3CH_2	$CH_3(CH_2)_{16}CO$	22
IIa-7- 5	CH_3CH_2	CH_3CH_2		22
IIa-7- 6	CH_3CH_2	CH_3		22
IIa-7- 7	CH_3CH_2	CH_3		33
IIa-7- 8	CH_3CH_2	$CH_3CH_2CH_2CH_2$		22
IIa-7- 9	CH_3CH_2	CH_3		22

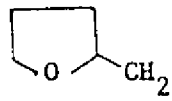
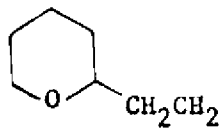
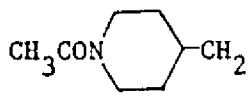
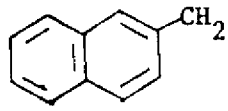
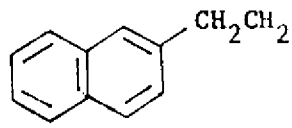
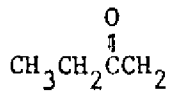
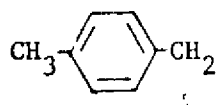
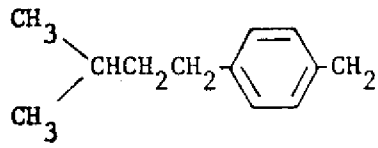
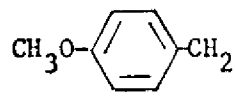
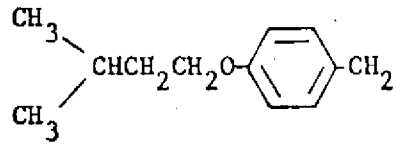
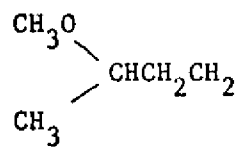
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50 mg/kg i.p. (%)
IIa-7-10	CH_3	$CH_3CH_2CH_2CH_2$	$CH_3CH_2CH_2CO$	33
IIa-7-11			$CH_3CH_2CH_2CO$	33
IIa-7-12			$CH_3CH_2CH_2CO$	33
IIa-7-13		CH_3	$CH_3CH_2CH_2CO$	33
IIa-7-14		CH_3	$CH_3CH_2CH_2CO$	33
IIa-7-15		CH_3	$CH_3CH_2CH_2CO$	33
IIa-7-16	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	CH_3	CH_3CO	33
IIa-7-17	CH_3CH_2	$CH_3CH_2CH_2$	CCl_3CO	33
IIa-8- 1	H	$CH_3CH_2CH_2CH_2$	CH_3CO	56
IIa-8- 2	H	"	$(CH_3)_2CHCO$	56
IIa-8- 3	H	"	$CH_3(CH_2)_{16}CO$	44
IIa-8- 4	H	"	$HC(CH_2)_7CH_3$ $HC(CH_2)_7CO$	44
IIa-8- 5	H	"		44

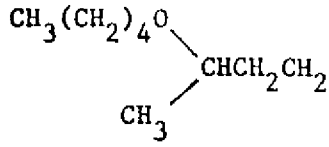
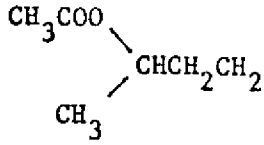
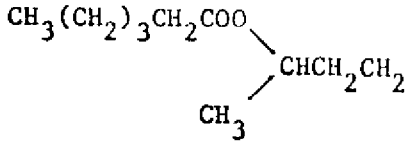
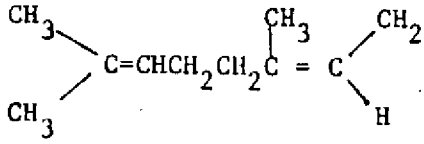
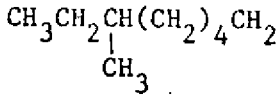
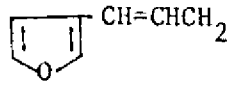
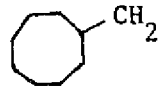
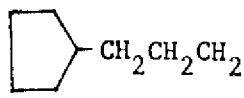
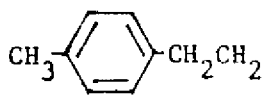
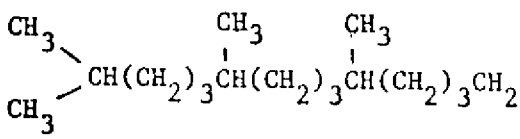
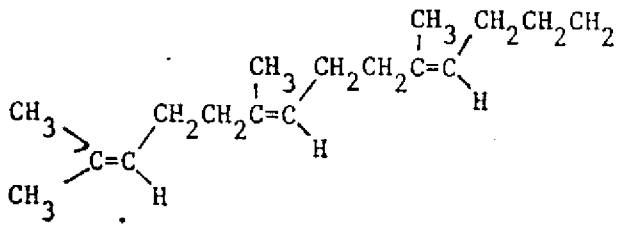
Composto n.°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50 mg/kg i.p. (%)
IIa-8- 6	H	$CH_3CH_2CH_2CH_2$		56
IIa-8- 7	H	"		44
IIa-8- 8	H	"		44
IIa-8- 9	H	CH_3	CH_3CO	56
IIa-8-10	H	CH_3	CCl_3CO	56
IIa-9- 1	CH_3CO	$CH_3CH_2CH_2CH_2$	CH_3CO	33
IIa-9- 2	CH_3CO	"	$(CH_3)_2CHCO$	33
IIa-9- 3	CH_3CO	"	$CH_3(CH_2)_{16}CO$	22
IIa-9- 4	CH_3CO	"		22
IIa-9- 5	$CH_3(CH_2)_{16}CO$	"	CH_3CO	33
IIa-9- 6	$CH_3(CH_2)_{16}CO$	"		22
IIa-9- 7	$CH_3(CH_2)_{16}CO$	"		33
IIa-9- 8	$CH_3(CH_2)_{16}CO$	"		22
IIa-9- 9	$(CH_3)_2CHCO$	CH_3	CH_3CO	33

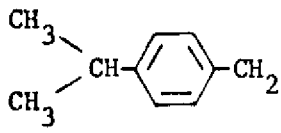
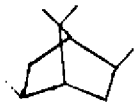
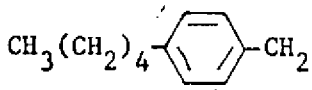
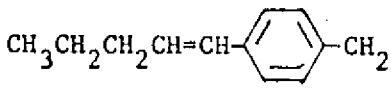
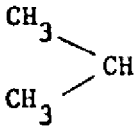
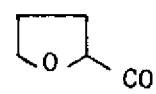
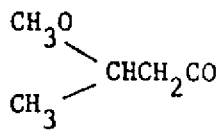
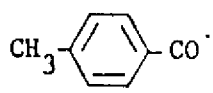
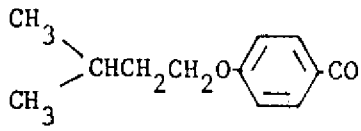
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIIa-10- 1	H	CH_3CO	H	66
IIIa-10- 2	H	CH_3CH_2CO	H	66
IIIa-10- 3	H	$CH_3(CH_2)_2CO$	H	66
IIIa-10- 4	H	$CH_3(CH_2)_3CO$	H	66
IIIa-10- 5	H	$CH_3(CH_2)_4CO$	H	66
IIIa-10- 6	H	$CH_3(CH_2)_5CO$	H	66
IIIa-10- 7	H	$CH_3(CH_2)_6CO$	H	66
IIIa-10- 8	H	$CH_3(CH_2)_{10}CO$	H	66
IIIa-10- 9	H	$CH_3(CH_2)_{16}CO$	H	56
IIIa-10-10	H	$(CH_3)_2CHCO$	H	66
IIIa-10-11	H	$(CH_3)_2CHCH_2CO$	H	66
IIIa-10-12	H	$HC(CH_2)_7CH_3$ ‖ $HC(CH_2)_7CO$	H	56
IIIa-10-13	H	$CC\ell_3CO$	H	66
IIIa-10-14	H		H	66
IIIa-10-15	H		H	66
IIIa-10-16	H		H	66
IIIa-10-17	H		H	66

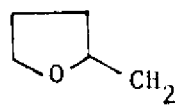
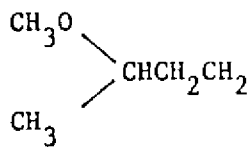
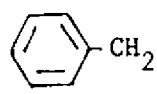
composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIIa-10-18	H		H	66
IIIa-11- 1	CH_3CO	CH_3CO	H	56
IIIa-11- 2	CH_3CO	$(CH_3)_2CHCO$	H	56
IIIa-11- 3	$(CH_3)_2CHCO$	$(CH_3)_2CHCO$	H	56
IIIa-11- 4	CCl_3CO	CCl_3CO	H	56
IIIa-11- 5	CH_3CH_2CO	$HC(CH_2)_7CH_3$ ‖ $HC(CH_2)_7CO$	H	44
IIIa-11- 6	$CH_3(CH_2)_2CO$	CH_3CO	H	56
IIIa-12- 1	CH_3CO	H	H	78
IIIa-12- 2	$(CH_3)_2CHCO$	H	H	78
IIIa-12- 3	$CH_3(CH_2)_{16}CO$	H	H	66
IIIa-12- 4	$HC(CH_2)_7CH_3$ ‖ $HC(CH_2)_7CO$	H	H	72
IIIa-12- 5		H	H	78
IIIa-12- 6		H	H	78
IIIa-12- 7		H	H	78

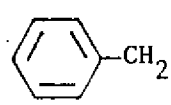
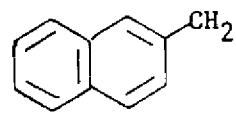
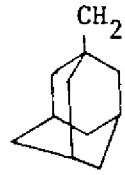
Composto n°	R1	R3	R5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIa-12-8		H	H	72
IIa-12-9	CCl_3CO	H	H	66
IIa-13- 1	CH_3	H	H	100
IIa-13- 2	CH_3CH_2	H	H	94
IIa-13- 3	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	100
IIa-13- 4	$(CH_3)_2CHCH_2CH_2$	H	H	100
IIa-13- 5	$CH_2(CH_2)_{16}CH_2$	H	H	72
IIa-13- 6	$ClCH_2CH_2$	H	H	94
IIa-13- 7	$HC(CH_2)_7CH_3$ $\|\|$ $HC(CH_2)_7CH_2$	H	H	72
IIa-13- 8		H	H	89
IIa-13- 9		H	H	89
IIa-13-10		H	H	94
IIa-13-11		H	H	78
IIa-13-12		H	H	89
IIa-13-13		H	H	89

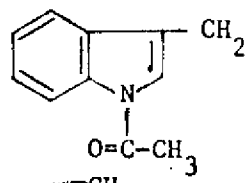
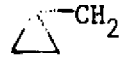
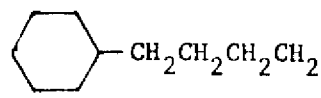
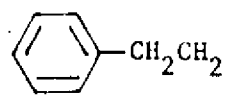
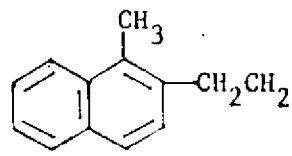
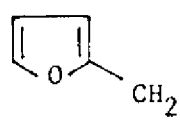
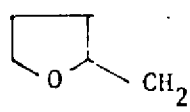
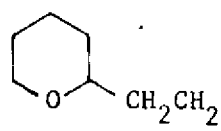
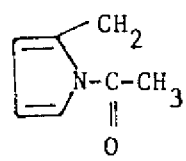
composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIa-13-14		H	H	89
IIa-13-15		H	H	94
IIa-13-16		H	H	89
IIa-13-17		H	H	72
IIa-13-18		H	H	72
IIa-13-19	$BrCH_2CH_2CH_2$	H	H	100
IIa-13-20		H	H	100
IIa-13-21		H	H	89
IIa-13-22		H	H	72
IIa-13-23		H	H	72
IIa-13-24		H	H	72
IIa-13-25		H	H	89

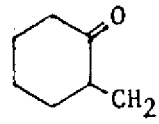
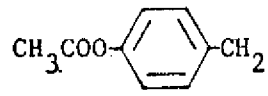
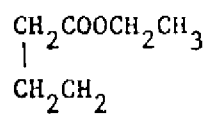
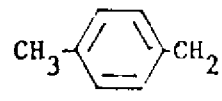
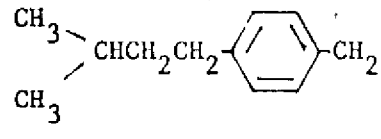
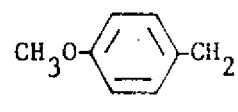
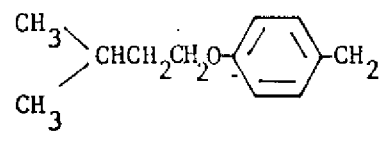
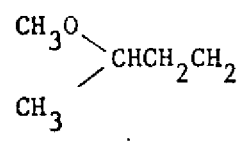
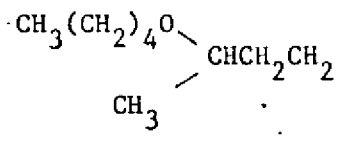
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIa-13-26		H	H	89
IIa-13-27		H	H	89
IIa-13-28		H	H	72
IIa-13-29		H	H	89
IIa-13-30		H	H	94
IIa-13-31		H	H	100
IIa-13-32		H	H	89
IIa-13-33		H	H	100
IIa-13-34		H	H	89
IIa-13-35		H	H	89
IIa-13-36		H	H	94

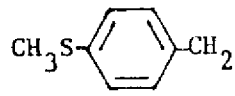
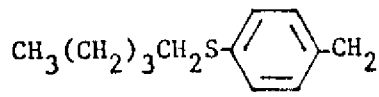
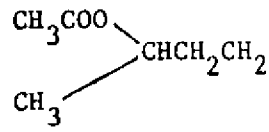
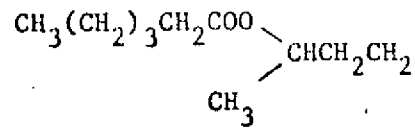
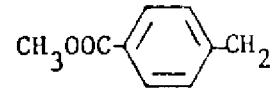
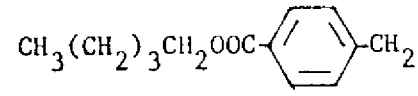
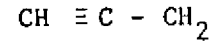
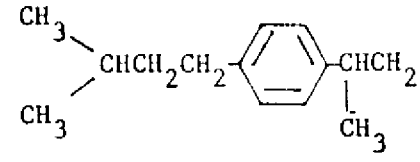
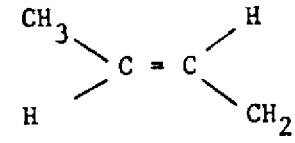
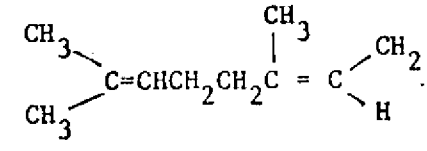
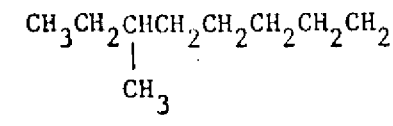
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIa-13-37		H	H	72
IIa-13-38		H	H	72
IIa-13-39		H	H	72
IIa-13-40		H	H	72
IIa-13-41		H	H	100
IIa-14- 1	CH_3CH_2	CH_3CO	H	56
IIa-14- 2	"	$(CH_3)_2CHCO$	H	56
IIa-14- 3	"	$CH_3(CH_2)_{16}CO$	H	44
IIa-14- 4	"	$HC(CH_2)_7CH_3$ ‖ $HC(CH_2)_7CO$	H	44
IIa-14- 5	"		H	56
IIa-14- 6	"		H	56
IIa-14- 7	"		H	44
IIa-14- 8	"		H	44
IIa-14- 9	"	CH_3CH_2CO	H	56

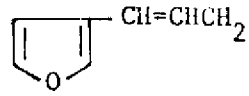
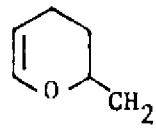
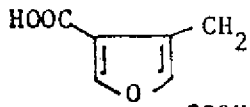
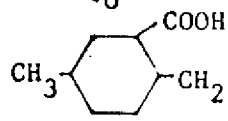
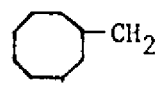
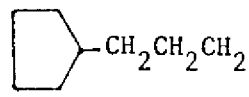
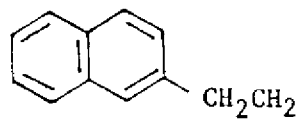
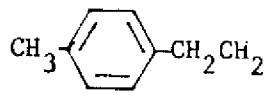
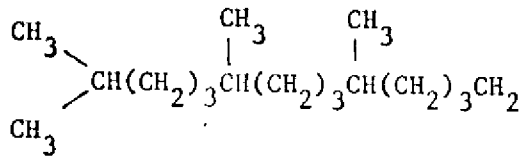
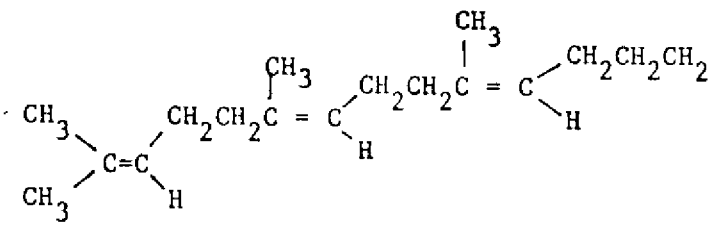
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIa-15-1	CH_3	$CH_3CH_2CH_2CH_2$	H	56
IIa-15-2	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	"	H	56
IIa-15-3	$CH_3(CH_2)_{17}$	"	H	44
IIa-15-4	$HC(CH_2)_7CH_3$ ‖ $HC(CH_2)_7CH_2$	"	H	44
IIa-15-5		"	H	56
IIa-15-6		"	H	56
IIa-15-7		"	H	44
IIa-15-8	CH_3CH_2	$CH_3CH_2CH_2$	H	56

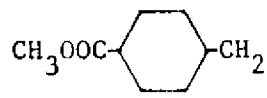
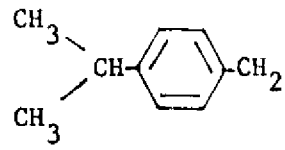
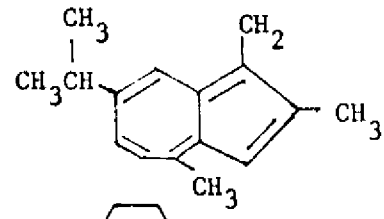
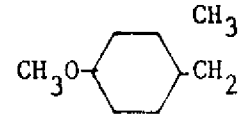
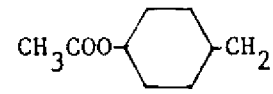
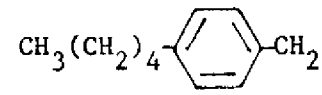
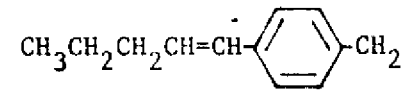
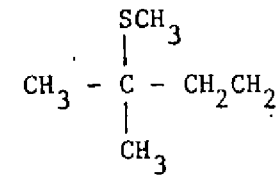
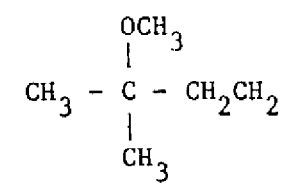
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIa-18- 1	H	H	CH_3CH_2	100
IIa-18- 2	H	H	$CH_3CH_2CH_2$	100
IIa-18- 3	H	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	100
IIa-18- 4	H	H	$(CH_3)_2CHCH_2$	94
IIa-18- 5	H	H	$(CH_3)_2CHCH_2CH_2$	100
IIa-18- 6	H	H	$CH_3(CH_2)_3CH_2$	94
IIa-18- 7	H	H	$CH_3(CH_2)_4CH_2$	100
IIa-18- 8	H	H	$CH_3(CH_2)_5CH_2$	94
IIa-18- 9	H	H	$CH_3(CH_2)_6CH_2$	94
IIa-18-10	H	H	$CH_3(CH_2)_{10}CH_2$	94
IIa-18-11	H	H	$CH_3(CH_2)_{16}CH_2$	83
IIa-18-12	H	H	CCl_3CH_2	94
IIa-18-13	H	H	$HC(CH_2)_7CH_3$ ‖ $HC(CH_2)_7CH_2$	83
IIa-18-14	H	H		89
IIa-18-15	H	H		83
IIa-18-16	H	H		89

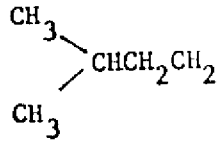
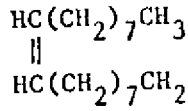
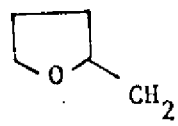
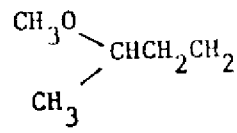
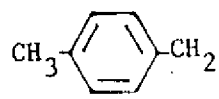
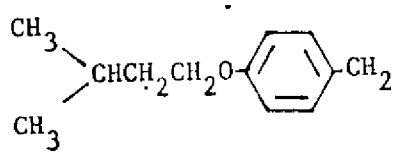
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 25mg/kg i.p. (%)
IIa-18-17	H	H		83
IIa-18-18	H	H		89
IIa-18-19	H	H		94
IIa-18-20	H	H		89
IIa-18-21	H	H		83
IIa-18-22	H	H		89
IIa-18-23	H	H		89
IIa-18-24	H	H		94
IIa-18-25	H	H		89
IIa-18-26	H	H	$BrCH_2CH_2CH_2CH_2$	94
IIa-18-27	H	H	$CH_3CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2$	94

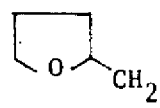
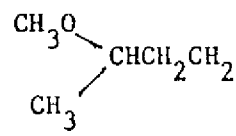
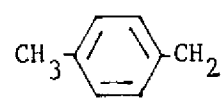
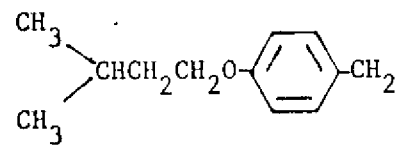
composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 25 mg/kg i.p. (%)
IIa-18-28	H	H		89
IIa-18-29	H	H		94
IIa-18-30	H	H		89
IIa-18-31	H	H		100
IIa-18-32	H	H		89
IIa-18-33	H	H		89
IIa-18-34	H	H		89
IIa-18-35	H	H		89
IIa-18-36	H	H		94
IIa-18-37	H	H		94
IIa-18-38	H	H	$CH_3SCH_2CH_2$	94
IIa-18-39	H	H	$CH_3(CH_2)_3CH_2SCH_2CH_2$	94

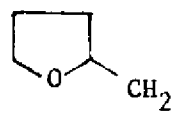
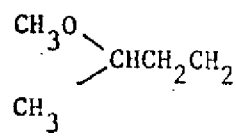
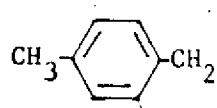
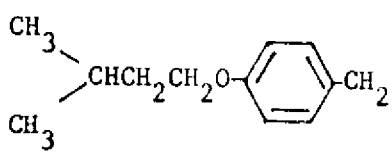
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 25 mg/kg i.p. (%)
IIa-18-40	H	H		94
IIa-18-41	H	H		89
IIa-18-42	H	H		94
IIa-18-43	H	H		94
IIa-18-44	H	H		89
IIa-18-45	H	H		89
IIa-18-46	H	H		100
IIa-18-47	H	H		89
IIa-18-48	H	H		94
IIa-18-49	H	H		89
IIa-18-50	H	H		94

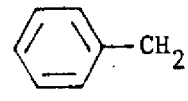
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 25 mg/kg i.p. (%)
IIa-18-51	H	H		89
IIa-18-52	H	H	$HOCH_2(CH_2)_3CH_2$	94
IIa-18-53	H	H		89
IIa-18-54	H	H		89
IIa-18-55	H	H		83
IIa-18-56	H	H		89
IIa-18-57	H	H		94
IIa-18-58	H	H		83
IIa-18-59	H	H		89
IIa-18-60	H	H		89
IIa-18-61	H	H		89

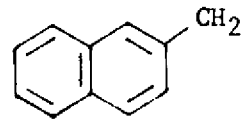
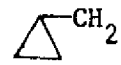
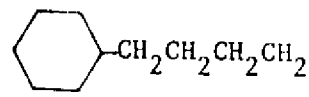
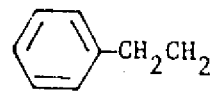
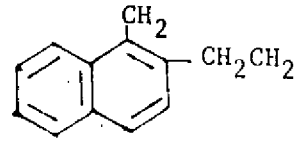
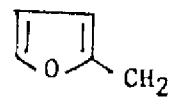
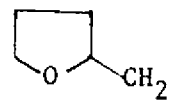
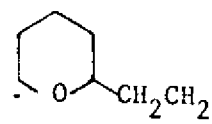
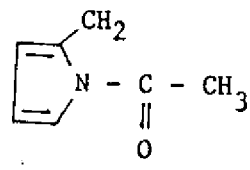
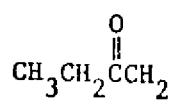
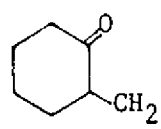
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 25 mg/kg i.p. (%)
II[illegible]a-18-62	H	H		89
II[illegible]a-18-63	H	H		83
II[illegible]a-18-64	H	H		83
II[illegible]a-18-65	H	H		89
II[illegible]a-18-66	H	H		89
II[illegible]a-18-67	H	H		89
II[illegible]a-18-68	H	H		83
II[illegible]a-18-69	H	H	$Br(CH_3)C = C(CH_3)CH_2$	89
II[illegible]a-18-70	H	H	$(CH_3)_2C = CHCH_2$	94
II[illegible]a-18-71	H	H		89
II[illegible]a-18-72	H	H		89

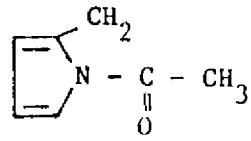
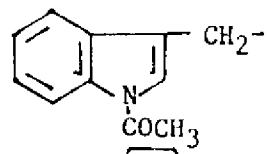
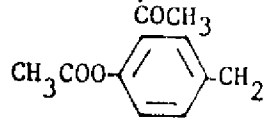
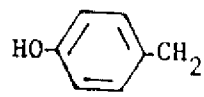
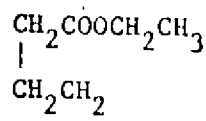
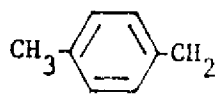
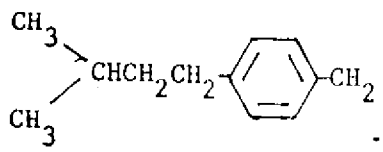
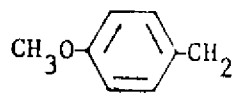
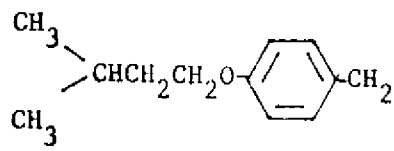
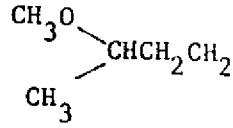
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50 mg/kg i.p. (%)
IIa-19- 1	H	CH_3CO	CH_3CH_2	66
IIa-19- 2	H	CH_3CO		66
IIa-19- 3	H	CH_3CO	$CH_3(CH_2)_{16}CH_2$	56
IIa-19- 4	H	CH_3CO		56
IIa-19- 5	H	CH_3CO		66
IIa-19- 6	H	CH_3CO		66
IIa-19- 7	H	CH_3CO		66
IIa-19- 8	H	CH_3CO		56
IIa-19- 9	H	CH_3CH_2CO	CH_3CH_2	66
IIa-19-10	H	$CH_3CH_2CH_2CO$	$CH_3CH_2CH_2CH_2$	66

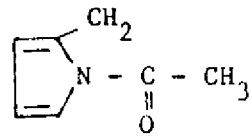
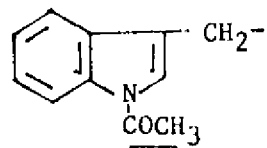
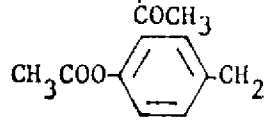
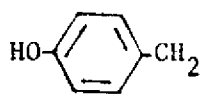
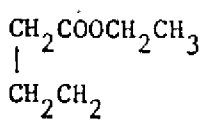
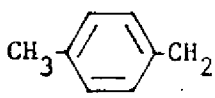
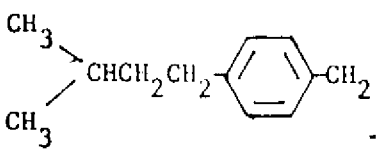
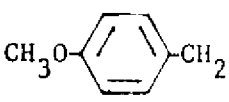
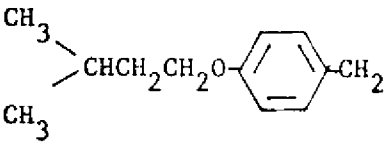
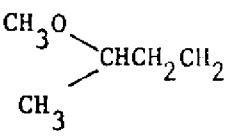
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIa-20- 1	CH_3CO	CH_3CO	CH_3CH_2	56
IIa-20- 2	$(CH_3)_2CHCO$	CH_3CH_2CO	CH_3CH_2	56
IIa-20- 3	CH_3CO	CH_3CO	$(CH_3)_2CHCH_2CH_2$	56
IIa-20- 4	CH_3CO	CH_3CO	$CH_3(CH_2)_{16}CH_2$	44
IIa-20- 5	CH_3CO	CH_3CO	$HC(CH_2)_7CH_3$ ‖ $HC(CH_2)_7CH_2$	44
IIa-20- 6	CH_3CO	CH_3CO		44
IIa-20- 7	CH_3CO	CH_3CO		56
IIa-20- 8	CH_3CO	CH_3CO		44
IIa-20- 9	CH_3CO	CH_3CO		44
IIa-20-10	CH_3CO	CH_3CO	CCl_3CH_2	56

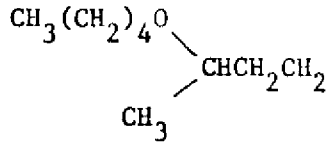
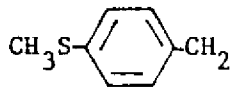
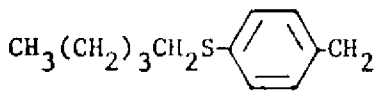
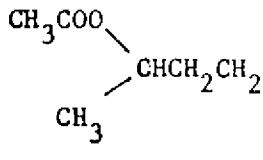
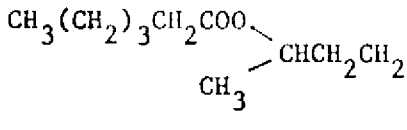
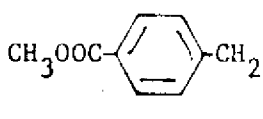
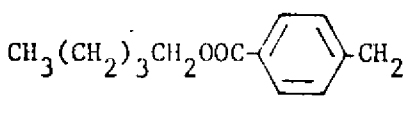
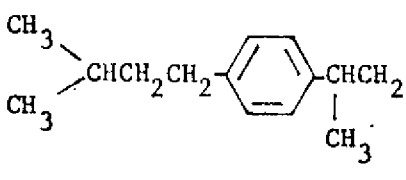
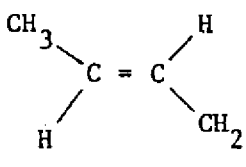
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIa-21-1	CH_3CO	H	CH_3CH_2	78
IIa-21-2	"	"	$(CH_3)_2CHCH_2$	72
IIa-21-3	"	"	$CH_3(CH_2)_{16}CH_2$	66
IIa-21-4	"	"	$HC(CH_2)_7CH_3$ ‖ $HC(CH_2)_7CH_2$	66
IIa-21-5	"	"		72
IIa-21-6	"	"		78
IIa-21-7	"	"		66
IIa-21-8	"	"		66
IIa-21-9	CH_3CH_2CO	"	CH_3CH_2	66

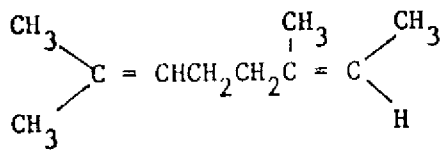
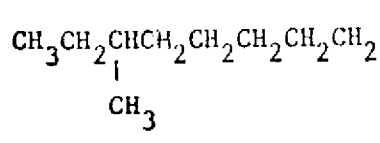
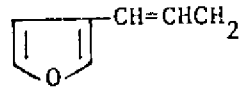
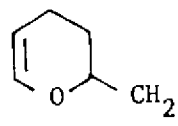
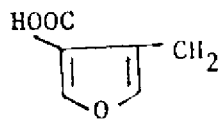
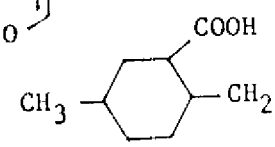
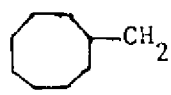
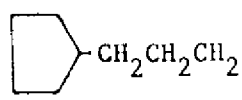
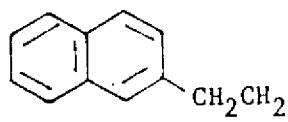
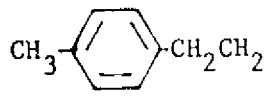
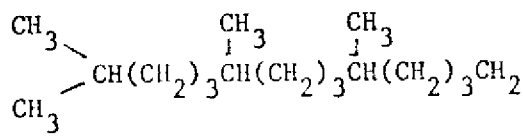
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIa-22- 1	CH_3CH_2	H	CH_3CH_2	94
IIa-22- 2	CH_3CH_2	"	$(CH_3)_2CHCH_2CH_2$	94
IIa-22- 3	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	"	CH_3CH_2	94
IIa-22- 4	$(CH_3)_2CHCH_2$	"	$(CH_3)_2CHCH_2$	94
IIa-22- 5	CH_3	"	CH_3CH_2	94
IIa-22- 6	$CH_3(CH_2)_3CH_2$	"	$CH_3(CH_2)_{16}CH_2$	72
IIa-22- 7	CH_3	"	CCl_3CH_2	78
IIa-22- 8	$HC(CH_2)_7CH_3$ ‖ $HC(CH_2)_7CH_2$	"	CH_3CH_2	78
IIa-22- 9	$CH_3(CH_2)_{10}CH_2$	"	CH_3CH_2	83
IIa-22-10	$(CH_3)_2CHCH_2$	"	CH_3CH_2	83
IIa-22-11	$CH_3(CH_2)_6CH_2$	"	CH_3CH_2	83
IIa-22-12	$CH_3(CH_2)_6CH_2$	"	$CH_3(CH_2)_5CH_2$	72
IIa-22-13	CH_3CH_2	"	CCl_3CH_2	78
IIa-22-14	CH_3CH_2		$HC(CH_2)_7CH_3$ ‖ $HC(CH_2)_7CH_2$	78
IIa-22-15	CH_3CH_2	"		89

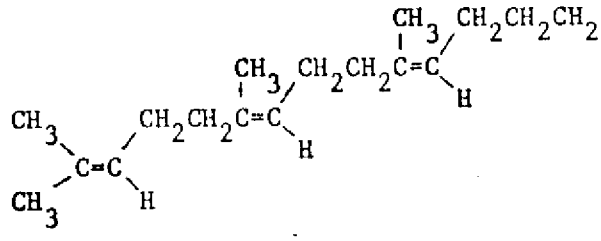
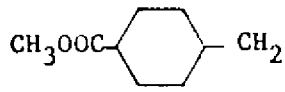
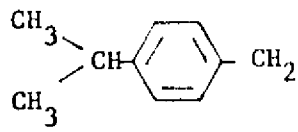
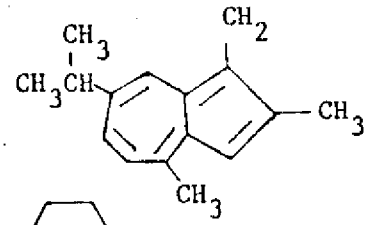
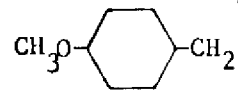
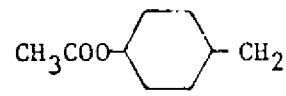
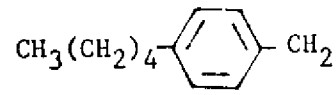
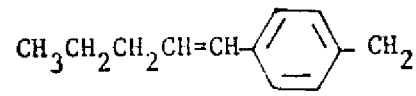
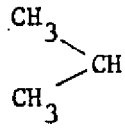
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIa-22-16	CH_3CH_2	H		83
IIa-22-17	"	"		89
IIa-22-18	"	"		94
IIa-22-19	"	"		89
IIa-22-20	"	"		89
IIa-22-21	"	"		83
IIa-22-22	"	"		83
IIa-22-23	"	"		89
IIa-22-24	"	"		89
IIa-22-25	"	"	$BrCH_2CH_2CH_2CH_2$	89
IIa-22-26	"	"		94
IIa-22-27	"	"		83

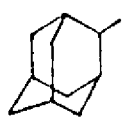
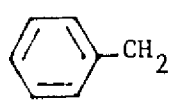
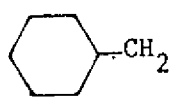
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIa-22-28	CH_3CH_2	H		83
IIa-22-29	"	"		83
IIa-22-30	"	"		72
IIa-22-31	"	"		78
IIa-22-32	"	"		83
IIa-22-33	"	"		78
IIa-22-34	"	"		78
IIa-22-35	"	"		78
IIa-22-36	"	"		78
IIa-22-37	"	"		89

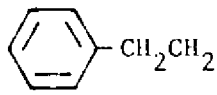
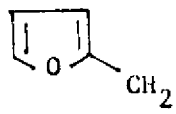
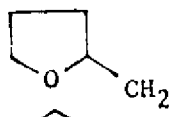
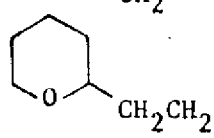
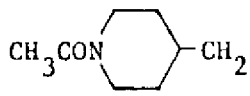
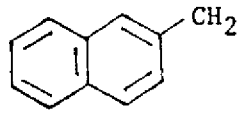
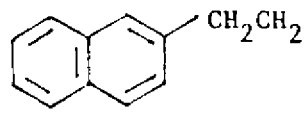
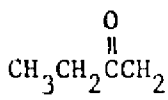
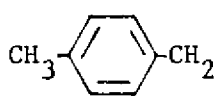
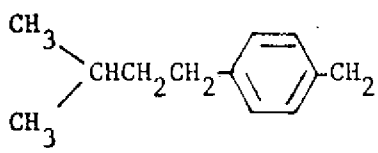
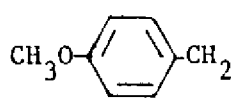
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIa-22-28	CH_3CH_2	H		83
IIa-22-29	"	"		83
IIa-22-30	"	"		72
IIa-22-31	"	"		78
IIa-22-32	"	"		83
IIa-22-33	"	"		78
IIa-22-34	"	"		78
IIa-22-35	"	"		78
IIa-22-36	"	"		78
IIa-22-37	"	"		89

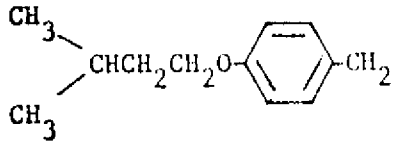
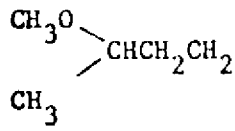
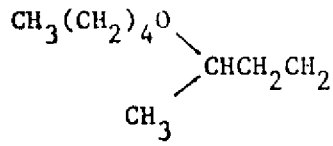
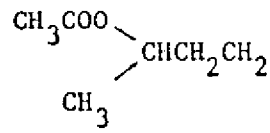
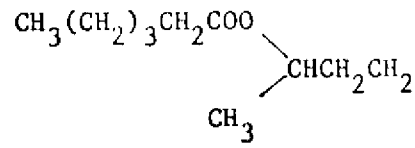
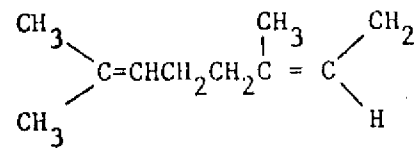
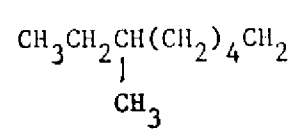
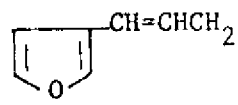
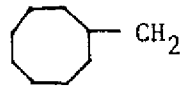
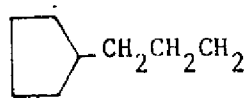
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIa-22-38	CH_3CH_2	H		83
IIa-22-39	"	"	$CH_3SCH_2CH_2$	94
IIa-22-40	"	"	$CH_3(CH_2)_3CH_2SCH_2CH_2$	94
IIa-22-41	"	"		78
IIa-22-42	"	"		78
IIa-22-43				83
IIa-22-44	"	"		72
IIa-22-45	"	"		78
IIa-22-46	"	"		78
IIa-22-47	"	"	$CH \equiv C - CH_2$	94
IIa-22-48	"	"		83
IIa-22-49	"	"		89

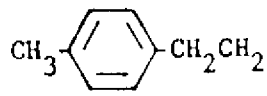
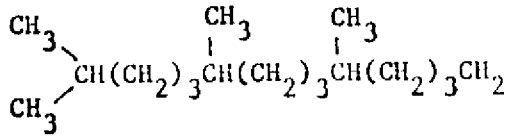
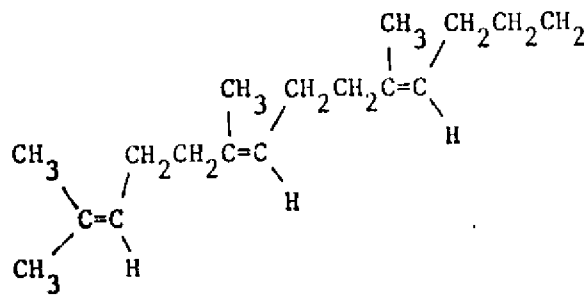
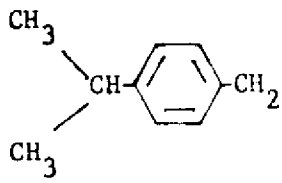
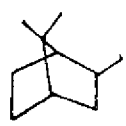
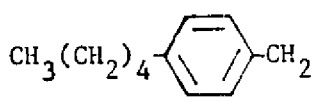
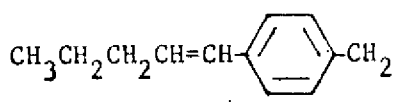
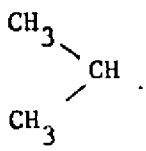
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIa-22-50	CH_3CH_2	H		78
IIa-22-51	"	"		78
IIa-22-52	"	"		83
IIa-22-53	"	"	$HOCH_2(CH_2)_3CH_2$	78
IIa-22-54	"	"		78
IIa-22-55	"	"		78
IIa-22-56	"	"		78
IIa-22-57	"	"		78
IIa-22-58	"	"		89
IIa-22-59	"	"		83
IIa-22-60	"	"		83
IIa-22-61	"	"		83

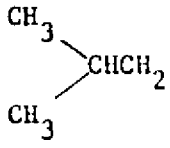
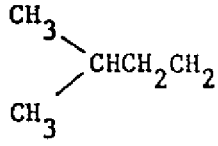
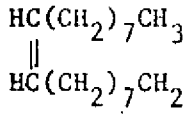
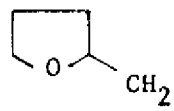
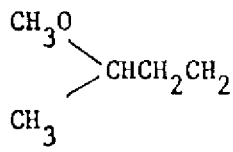
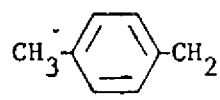
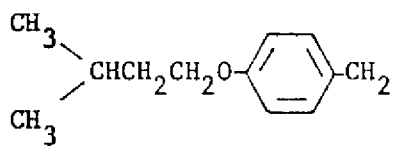
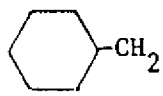
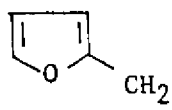
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIa-22-62	CH_3CH_2	H		83
IIa-22-63	"	"		83
IIa-22-64	"	"		78
IIa-22-65	"	"		72
IIa-22-66	"	"		78
IIa-22-67	"	"		78
IIa-22-68	"	"		78
IIa-22-69	"	"		72
IIa-22-70	"	"		83
IIa-22-71	"	"	$Br(CH_3)C=C(CH_3)CH_2$	89

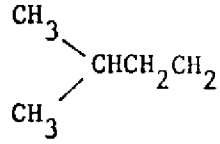
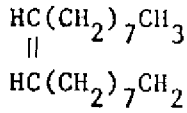
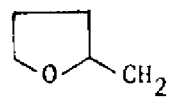
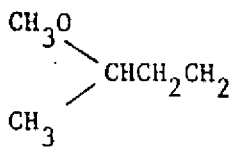
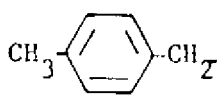
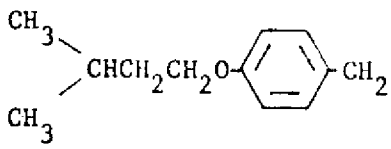
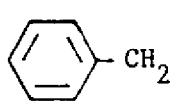
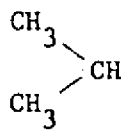
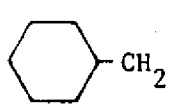
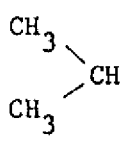
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIa-22-72	CH_3CH_2	H	$(CH_3)_2C{=}CHCH_2$	94
IIa-22-73	"	"	$CH_3-\overset{\overset{OCH_3}{\vert}}{\underset{\underset{CH_3}{\vert}}{C}}-CH_2CH_2$	83
IIa-22-74	CH_3	"	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	100
IIa-22-75	CH_3CH_2	"	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	100
IIa-22-76	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	"	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	94
IIa-22-77	$(CH_3)_2CHCH_2CH_2$	"	"	94
IIa-22-78	$CH_3(CH_2)_{16}CH_2$	"	"	72
IIa-22-79	$ClCH_2CH_2$	"	"	94
IIa-22-80	$\begin{matrix}HC(CH_2)_7CH_3\\ \Vert \\ HC(CH_2)_7CH_2\end{matrix}$	"	"	72
IIa-22-81		"	"	78
IIa-22-82		"	"	72
IIa-22-83		"	"	83
IIa-22-84		"	"	83

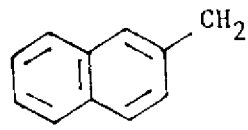
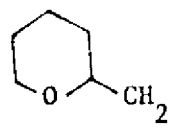
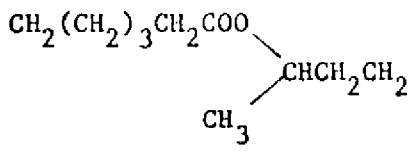
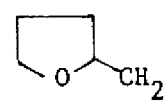
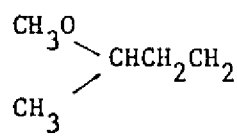
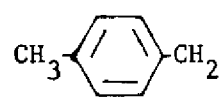
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIa-22-85		H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	89
IIa-22-86		"	"	83
IIa-22-87		"	"	83
IIa-22-88		"	"	89
IIa-22-89		"	"	83
IIa-22-90		"	"	78
IIa-22-91		"	"	83
IIa-22-92	$BrCH_2CH_2CH_2$	"	"	94
IIa-22-93		"	"	94
IIa-22-94		"	"	83
IIa-22-95		"	"	78
IIa-22-96		"	"	78

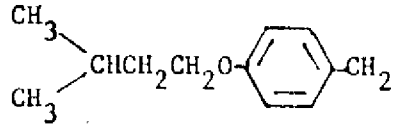
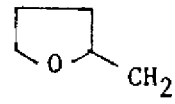
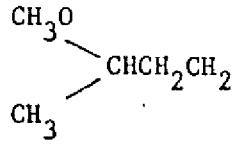
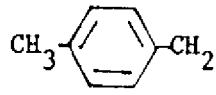
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIa-22- 97		H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	72
IIa-22- 98		"	"	89
IIa-22- 99		"	"	83
IIa-22-100		"	"	89
IIa-22-101		"	"	83
IIa-22-102				
IIa-22-103		"	"	78
IIa-22-104		"	"	89
IIa-22-105		"	"	89
IIa-22-106		"	"	94

composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIa-22-107		H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	83
IIa-22-108		"	"	72
IIa-22-109		"	"	72
IIa-22-110		"	"	78
IIa-22-111		"	"	78
IIa-22-112		"	"	78
IIa-22-113		"	"	78
IIa-22-114		"	"	94

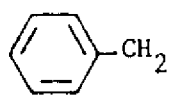
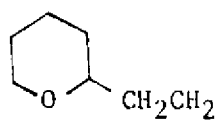
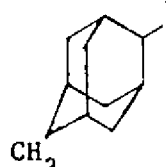
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIa-23- 1		CH_3CO	CH_3CH_2	44
IIa-23- 2	CH_3CH_2	"		44
IIa-23- 3	CH_3CH_2	"	$CH_3(CH_2)_{16}CH_2$	44
IIa-23- 4	CH_3CH_2	"		44
IIa-23- 5	$CH_3(CH_2)_{16}CH_2$	"		56
IIa-23- 6	CH_3CH_2	"		56
IIa-23- 7	CH_3CH_2	"		56
IIa-23- 8	CH_3CH_2			44
IIa-23- 9		CH_3CH_2CO	CH_3CH_2	56
IIa-23-10		$CH_3CH_2CH_2CO$	$CH_3CH_2CH_2CH_2$	56
IIa-23-11	CH_3	CH_3CH_2CO	CH_3CH_2	56

Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIa-24- 1	CH_3CH_2	CH_3	CH_3CH_2	56
IIa-24- 2	CH_3CH_2	CH_3CH_2	CH_3CH_2	56
IIa-24- 3	CH_3CH_2	CH_3CH_2		56
IIa-24- 4	$CH_3(CH_2)_5CH_2$	CH_3CH_2	$CH_3(CH_2)_{16}CH_2$	44
IIa-24- 5	CH_3CH_2	CH_3CH_2		44
IIa-24- 6	CH_3CH_2	CH_3		56
IIa-24- 7	CH_3CH_2	CH_3		56
IIa-24- 8	CH_3CH_2	$CH_3CH_2CH_2CH_2$		56
IIa-24- 9	CH_3CH_2	CH		56
IIa-24-10	CH_3	$CH_3CH_2CH_2CH_2$	$CH_3CH_2CH_2CH_2$	56
IIa-24-11			$CH_3CH_2CH_2CH_2$	44
IIa-24-12			$CH_3CH_2CH_2CH_2$	44

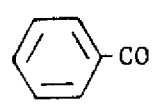
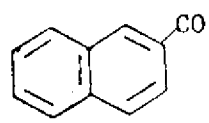
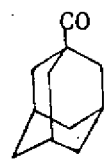
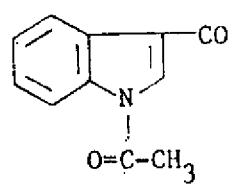
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIIa-24-13		CH_3	$CH_3CH_2CH_2CH_2$	44
IIIa-24-14		CH_3	"	44
		CH_3	"	44
IIIa-24-16	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	CH_3	CH_3CH_2	56
IIIa-25- 1	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	"	66
IIIa-25- 2	"	"	$(CH_3)_2CHCH_2$	66
IIIa-25- 3	"	"	$CH_3(CH_2)_{16}CH_2$	56
IIIa-25- 4	"	"	$HC(CH_2)_7CH_3$ ‖ $HC(CH_2)_7CH_2$	56
IIIa-25- 5	"	"		66
IIIa-25- 6	"	"		66
IIIa-25- 7	"	"		66

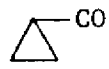
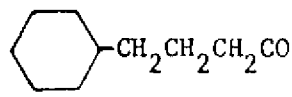
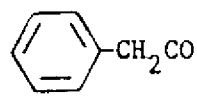
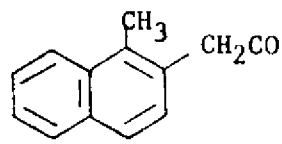
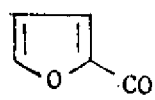
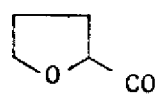
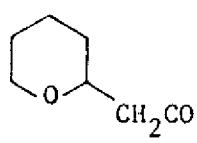
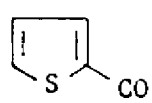
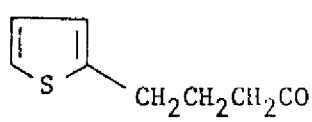
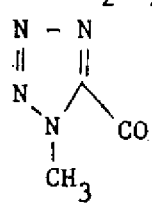
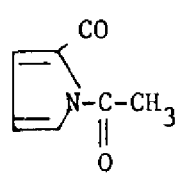
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIa-25- 8	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$		66
IIa-25- 9	"	CH_3	CH_3CH_2	66
IIa-25-10	"	"	CCl_3CH_2	66
IIa-26- 1	CH_3CO	$CH_3CH_2CH_2CH_2$	CH_3CH_2	56
IIa-26- 2	"	"	$(CH_3)_2CHCH_2$	56
IIa-26- 3	"	"	$CH_3(CH_2)_{16}CH_2$	44
IIa-26- 4	"	"		56
IIa-26- 5	$CH_3(CH_2)_{16}CO$	"	CH_3CH_2	56
IIa-26- 6	"	"	$HC(CH_2)_7CH_3$ ‖ $HC(CH_2)_7CH_2$	44
IIa-26- 7	"	"		56
IIa-26- 8	"	"		44
IIa-26- 9	$(CH_3)_2CHCO$	CH_3	CH_3CH_2	56

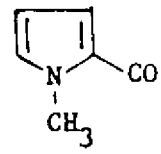
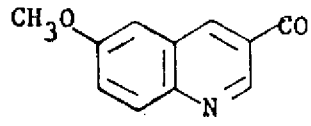
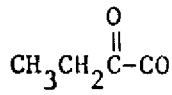
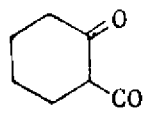
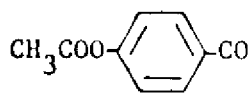
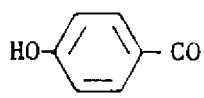
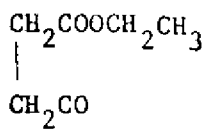
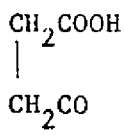
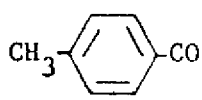
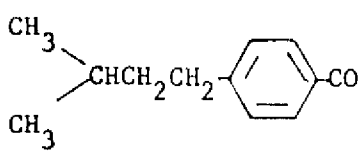
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIa-27-1	H	H	CH_3	100
IIa-27-2	H	H	$CH_3-CH(CH_3)$	94
IIa-28-1	H	CH_3CO	CH_3	66
IIa-28-2	H	$(CH_3)_2CHCH_2CO$	"	66
IIa-28-3	H	CCl_3CO	"	66
IIa-28-4	H	CH_3CO	$(CH_3)_2CH$	56
IIa-28-5	H	$CH_3(CH_2)_{16}CO$	$(CH_3)_2CH$	56
IIa-29-1	CH_3CO	CH_3CO	CH_3	56
IIa-29-2	CH_3CO	CH_3CO	$CH_3-CH(CH_3)$	56
IIa-30-1	CH_3CO	H	CH_3	78
IIa-30-2	$(CH_3)_2CHCO$	H	$CH_3-CH(CH_3)$	78
IIa-31-1	CH_3	H	CH_3	94
IIa-31-2	CH_3CH_2	H	"	94
IIa-31-3	$CH_3(CH_2)_{16}CH_2$	H	"	78
IIa-31-4	$(CH_3)_2CHCH_2CH_2$	H	"	89

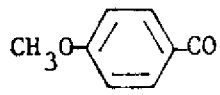
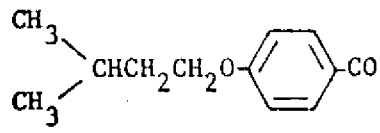
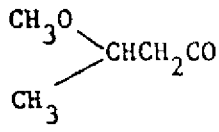
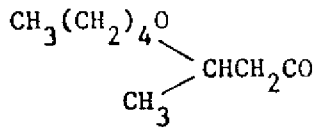
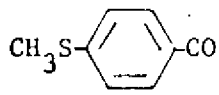
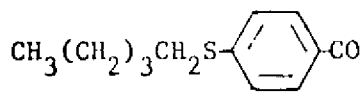
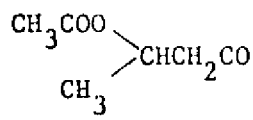
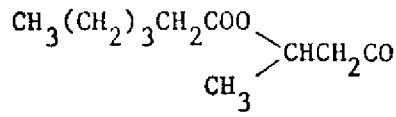
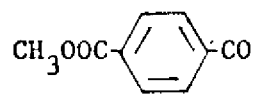
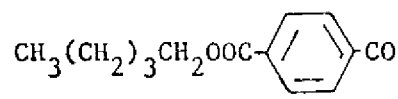
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IIa-31- 5	$HC(CH_2)_7CH_3$ ‖ $HC(CH_2)_7CH_2$	H	CH_3	73
IIa-31- 6	CH_3	"	$CH(CH_3)_2$	78
IIa-31- 7	CH_3CH_2	"	"	83
IIa-31- 8	$CH_3(CH_2)_{16}CH_2$	"	"	72
IIa-31- 9	$(CH_3)_2CHCH_2CH_2$	"	"	83
IIa-31-10	$HC(CH_2)_7CH_3$ ‖ $HC(CH_2)_7CH_2$	"	"	72
IIA-31-11		"	CH_3	83
IIa-31-12		"	"	89
IIa-31-13		"	"	89
IIa-31-14	$CH(CH_3)_2$	"	"	94

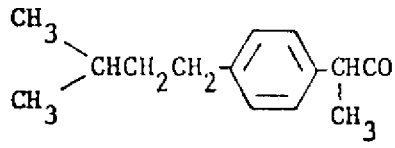
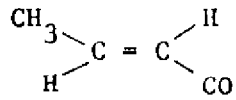
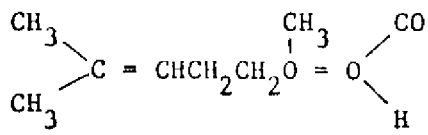
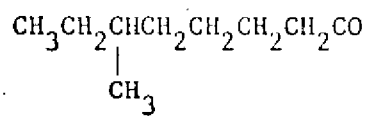
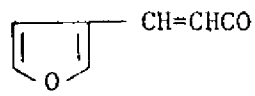
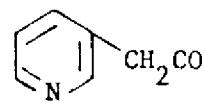
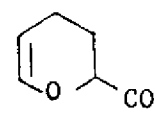
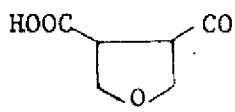
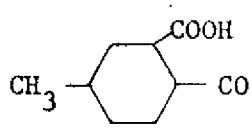
Composto n°	R_1	R_3	R_5	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
II‡a-32- 1	CH_3CH_2	CH_3CO	CH_3	56
II‡a-32- 2	"	$(CH_3)_2CHCO$	CH_3	44
II‡a-32- 3	"	CH_3CO	$(CH_3)_2CH$	44
II‡a-33- 1	CH_3	$CH_3CH_2CH_2CH_2$	CH_3	56
II‡a-33- 2	"	"	$(CH_3)_2CH$	56
II‡a-33- 3	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	"	CH_3	56
II‡a-34- 1	H	CH_3	CH_3	66
II‡a-34- 2	"	$CH_3(CH_2)_{17}$	$(CH_3)_2CH$	56
II‡a-34- 3	"	CH_3	"	66
II‡a-35- 1	CH_3CO	CH_3	CH_3	56
II‡a-35-2	"	CH_3	$(CH_3)_2CH$	44

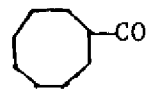
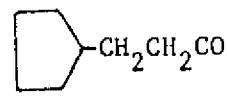
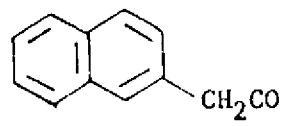
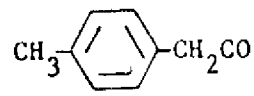
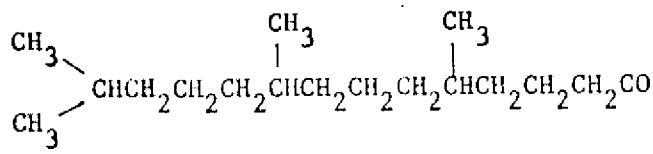
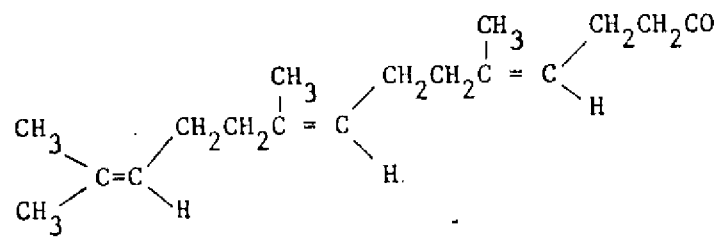
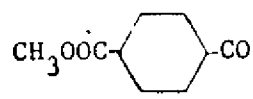
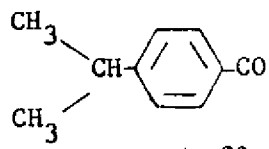
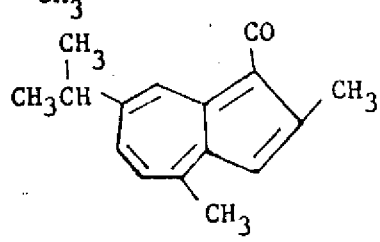
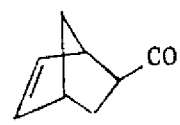
Composto n°	R_1	R_3	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IVa-1- 1	H	CH_3CO	44
IVa-1- 2	"	CH_3CH_2CO	44
IVa-1- 3	"	$CH_3(CH_2)_2CO$	44
IVa-1- 4	"	$(CH_3)_2CHCO$	44
IVa-1- 5	"	$(CH_3)_2CHCH_2CO$	44
IVa-1- 6	"	$CH_3(CH_2)_3CO$	44
IVa-1- 7	"	$CH_3(CH_2)_4CO$	44
IVa-1- 8	"	$CH_3(CH_2)_5CO$	33
IVa-1- 9	"	$CH_3(CH_2)_6CO$	33
IVa-1-10	"	$CH_3(CH_2)_{10}CO$	33
IVa-1-11	"	$CH_3(CH_2)_{16}CO$	33
IVa-1-12	"	CCl_3CO	44
IVa-1-13	"	$HC(CH_2)_7CH_3$ ‖ $HC(CH_2)_7CO$	33
IVa-1-14	"		33
IVa-1-15	"		33
IVa-1-16	"		33
IVa-1-17	"		33

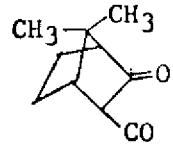
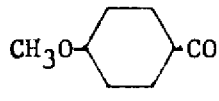
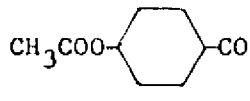
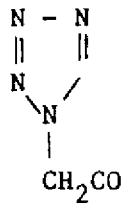
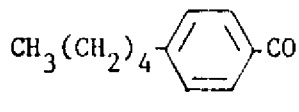
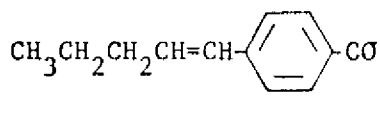
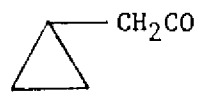
Composto n°	R_1	R_3	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IVa-1-18	H		33
IVa-1-19	"		44
IVa-1-20	"		44
IVa-1-21	"		44
IVa-1-22	"		33
IVa-1-23	"		33
IVa-1-24	"		44
IVa-1-25	"		33
IVa-1-26	"		33
IVa-1-27	"		33
IVa-1-28	"		33

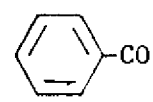
Composto n°	R_1	R_3	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IVa-1-29	H		33
IVa-1-30	"		33
IVa-1-31	"	$BrCH_2CH_2CH_2CO$	44
IVa-1-32	"		44
IVa-1-33	"		33
IVa-1-34	"		33
IVa-1-35	"		33
IVa-1-36	"		44
IVa-1-37	"		44
IVa-1-38	"		33
IVa-1-39	"		33

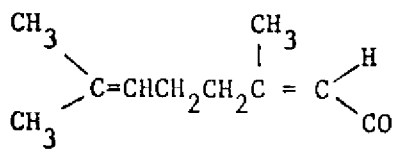
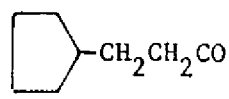
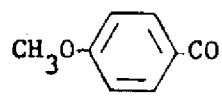
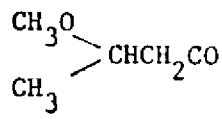
Composto n°	R_1	R_2	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IVa-1-40	H		33
IVa-1-41	"		33
IVa-1-42	"		44
IVa-1-43	"		44
IVa-1-44	"	CH_3SCH_2CO	44
IVa-1-45	"	$CH_3(CH_2)_3CH_2SCH_2CO$	44
IVa-1-46	"		33
IVa-1-47	"		33
IVa-1-48	"		44
IVa-1-49	"		33
IVa-1-50	"		33
IVa-1-51	"		33

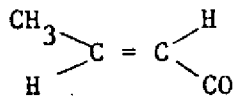
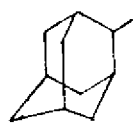
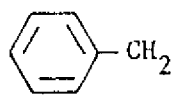
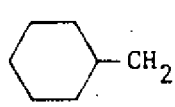
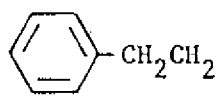
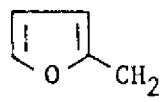
Composto n°	R_1	R_3	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IVa-1-52	H	$CH \equiv C - CO$	44
IVa-1-53	"		33
IVa-1-54	"		44
IVa-1-55	"		33
IVa-1-56	"		33
IVa-1-57	"		44
IVa-1-58	"		44
IVa-1-59	"		33
IVa-1-60	"		33
IVa-1-61	"		33

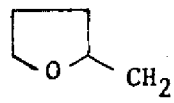
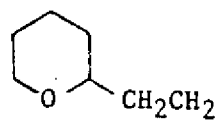
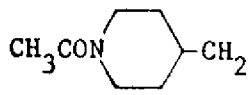
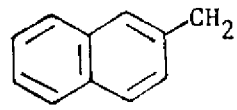
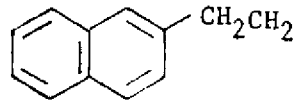
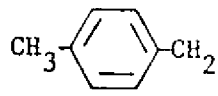
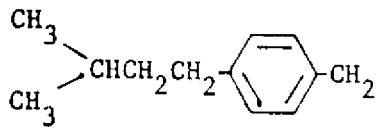
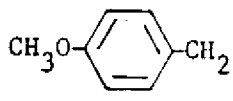
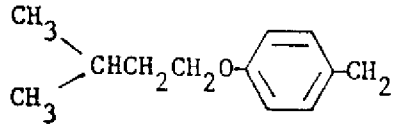
Composto n°	R_1	R_3	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IVa-1-62	H		33
IVa-1-63	"		44
IVa-1-64	"		44
IVa-1-65	"		44
IVa-1-66	"		33
IVa-1-67	"		44
IVa-1-68	"		33
IVa-1-69	"		33
IVa-1-70	"		33
IVa-1-71	"		33

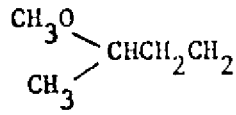
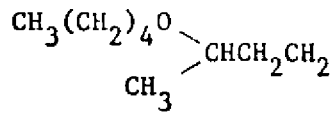
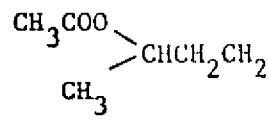
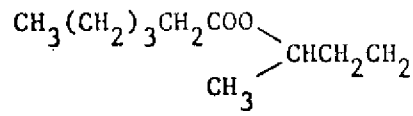
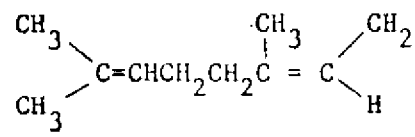
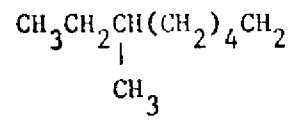
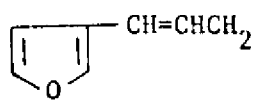
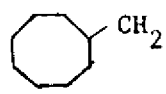
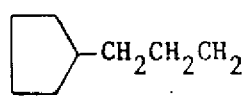
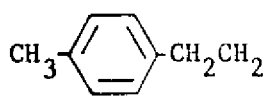
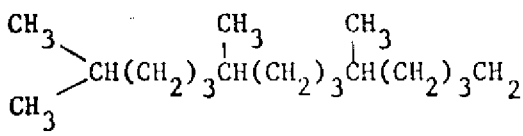
Composto n°	R_1	R_3	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IVa-1-72	H		33
IVa-1-73	"		33
IVa-1-74	"		33
IVa-1-75	"		33
IVa-1-76	"		33
IVa-1-77	"		33
IVa-1-78	"	$HOCH_2(CH_2)_3CO$	33
IVa-1-79	"		33
IVa-1-80	"	$Br(CH_3)C=C(CH_3)CO$	33
IVa-1-81	"	$(CH_3)_2C=CHCO$	33

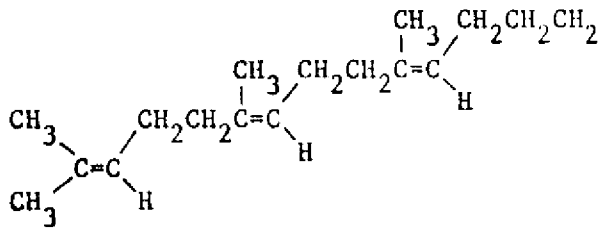
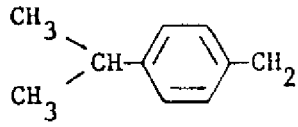
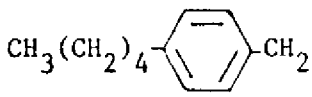
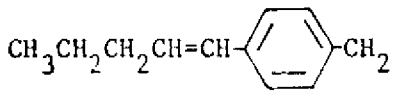
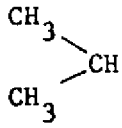
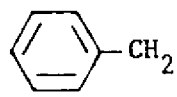
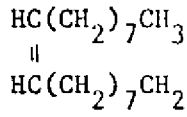
Composto n°	R_1	R_3	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IVa-1-82	H	$CH_3-\underset{\displaystyle CH_3}{\overset{\displaystyle SCH_3}{\overset{|}{\underset{|}{C}}}}-CH_2CO$	33
IVa-1-83	H	$CH_3-\underset{\displaystyle CH_3}{\overset{\displaystyle OCH_3}{\overset{|}{\underset{|}{C}}}}-CH_2CO$	33
IVa-2- 1	CH_3CO	CH_3CO	33
IVa-2- 2	CH_3CH_2CO	"	33
IVa-2- 3	$CH_3(CH_2)_{16}CO$		33
IVa-2- 4	CH_3CO	$CH_3(CH_2)_{16}CO$	33

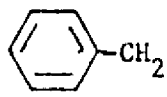
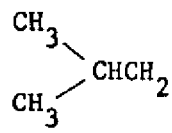
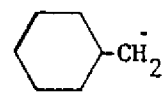
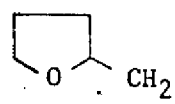
Composto n°	R_1	R_3	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IVa-3- 1	CH_3CO	H	44
IVa-3- 2	CH_3CH_2CO	"	44
IVa-3- 3	$CH_3(CH_2)_2CO$	"	44
IVa-3- 4	$CH_3(CH_2)_3CO$	"	33
IVa-3- 5	$CH_3(CH_2)_4CO$	"	33
IVa-3- 6	$CH_3(CH_2)_5CO$	"	33
IVa-3- 7	$CH_3(CH_2)_6CO$	"	33
IVa-3- 8	$CH_3(CH_2)_{10}CO$	"	33
IVa-3- 9	$CH_3(CH_2)_{16}CO$	"	33
IVa-3-10	$(CH_3)_2CHCO$	"	44
IVa-3-11	$(CH_3)_2CHCH_2CO$	"	44
IVa-3-12	$HC(CH_2)_7CH_3$ ‖ $HC(CH_2)_7CO$	"	33
IVa-3-13	CCl_3CO	"	44
IVa-3-14		"	33
IVa-3-15		"	33
IVa-3-16		"	33
IVa-3-17		"	33

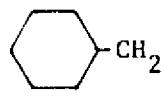
Composto n°	R_1	R_3	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IVa-3-18		H	33
IVa-4- 1	CH_3	"	44
IVa-4- 2	CH_3CH_2	"	44
IVa-4- 3	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	"	44
IVa-4- 4	$(CH_3)_2CHCH_2CH_2$	"	44
IVa-4- 5	$CH_3(CH_2)_{16}CH_2$	"	33
IVa-4- 6	$ClCH_2CH_2$	"	44
IVa-4- 7	$HC(CH_2)_7CH_3$ ‖ $HC(CH_2)_7CH_2$	"	33
IVa-4- 8		"	33
IVa-4- 9		"	33
IVa-4-10		"	33
IVa-4-11		"	33
IVa-4-12		"	44
IVa-4-13		"	33

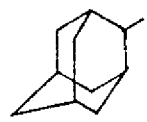
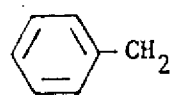
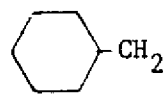
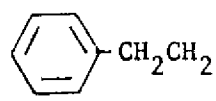
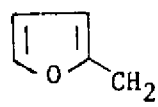
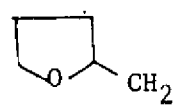
Composto n°	R_1	R_3	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IVa-4-14		H	33
IVa-4-15		"	44
IVa-4-16		"	33
IVa-4-17		"	33
IVa-4-18		"	33
IVa-4-19	$BrCH_2CH_2CH_2$	"	44
IVa-4-20	$CH_3CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2$	"	44
IVa-4-21		"	33
IVa-4-22		H	33
IVa-4-23		H	33
IVa-4-24		H	33

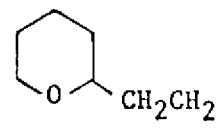
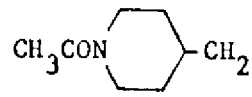
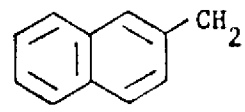
Composto n°	R_1	R_3	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IVa-4-25		H	33
IVa-4-26		"	33
IVa-4-27		"	33
IVa-4-28		"	33
IVa-4-29		"	33
IVa-4-30		"	33
IVa-4-31		"	33
IVa-4-32		"	33
IVa-4-33		"	44
IVa-4-34		"	33
IVa-4-35		"	33

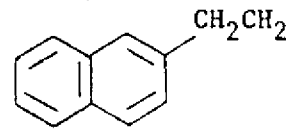
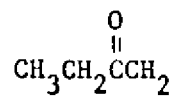
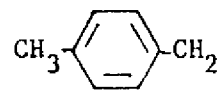
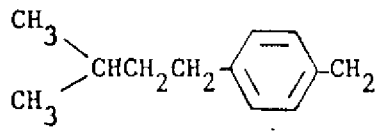
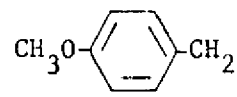
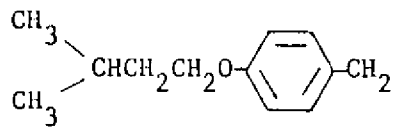
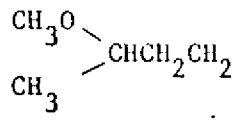
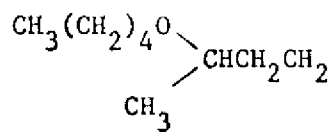
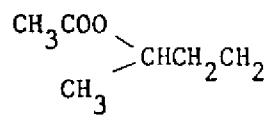
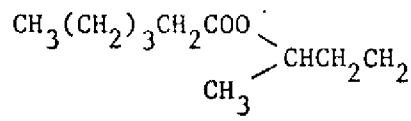
Composto n.°	R_1	R_3	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IVa-4-36		H	33
IVa-4-37		"	33
IVa-4-38		"	33
IVa-4-39		"	33
IVa-4-40		"	33
IVa-4-41		"	44
IVa-5- 1	CH_3	CH_3CO	33
IVa-5- 2	CH_3CH_2	CH_3CH_2CO	33
IVa-5- 3		CCl_3CO	33
IVa-5- 4		$(CH_3)_2CHCO$	33

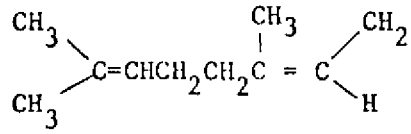
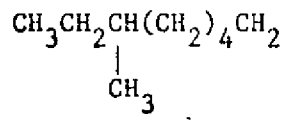
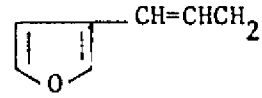
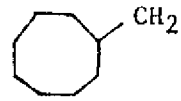
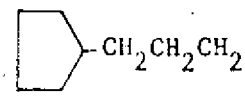
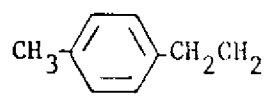
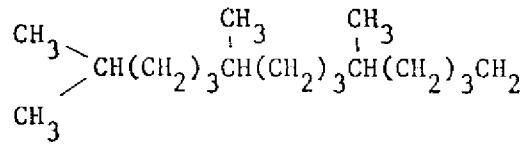
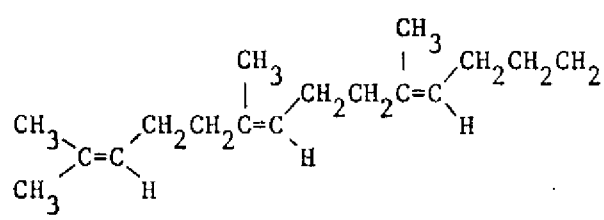
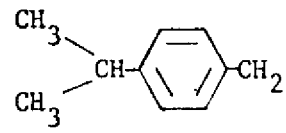
Composto n°	R_1	R_2	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IVa-6- 1	CH_3	CH_3	33
IVa-6- 2	CH_3CH_2	CH_3CH_2	33
IVa-6- 3	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	CH_3CH_2	33
IVa-6- 4			33
IVa-6- 5	CH_3CH_2	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	33
IVa-7- 1	H	CH_3	44
IVa-7- 2	"	CH_3CH_2	44
IVa-7- 3	"	$(CH_3)_2CHCH_2CH_2$	44
IVa-7- 4	"	$HC(CH_2)_7CH_3$ $\|\|$ $HC(CH_2)_7CH_2$	33
IVa-7- 5	"		33
IVa-7- 6	"		33
IVa-7- 7	"	$CH_3CH_2\overset{\overset{O}{\|\|}}{C}CH_2$	44
IVa-7- 8	"	$(CH_3)_2CHCH_2$	33

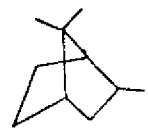
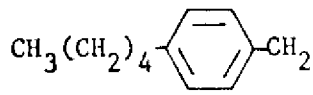
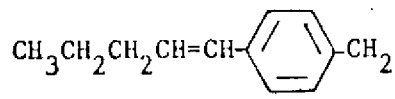
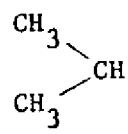
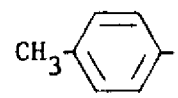
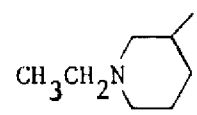
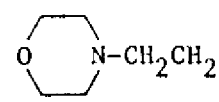
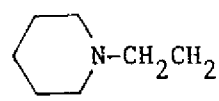
Composto n°	R_1	R_3	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IVa-8-1	CH_3CO	CH_3	33
IVa-8-2	CH_3CH_2CO	CH_3	33
IVa-8-3	CH_3CO	CH_3CH_2	33
IVa-8-4	$C\ell CH_2CO$		33
IVa-8-5	CH_3CO	$(CH_3)_2CHCH_2$	33

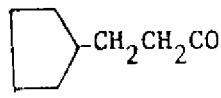
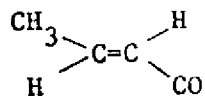
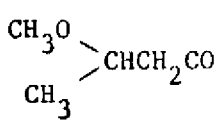
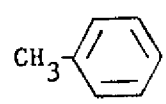
Composto n°	R_1	R_3	R_5	R_6	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IVb-1- 1	H	H	H	CH_3	100
IVb-1- 2	"	"	"	CH_3CH_2	100
IVb-1- 3	"	"	"	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	100
IVb-1- 4	"	"	"	$(CH_3)_2CHCH_2CH_2$	100
IVb-1- 5	"	"	"	$CH_3(CH_2)_{16}CH_2$	78
IVb-1- 6	"	"	"	$ClCH_2CH_2$	100
IVb-1- 7	"	"	"	$HC(CH_2)_7CH_3$ ‖ $HC(CH_2)_7CH_2$	89
IVb-1- 8	"	"	"		89
IVb-1- 9	"	"	"		89
IVb-1-10	"	"	"		89
IVb-1-11	"	"			89
IVb-1-12	"	"	"		94
IVb-1-13	"	"	"		89
IVb-1-14	"	"	"		89

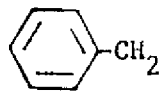
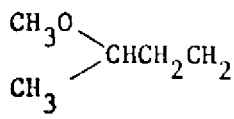
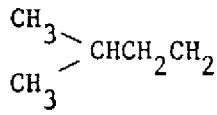
Composto n°	R_1	R_3	R_5	R_6	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IVb-1-15	H	H	H		94
IVb-1-16	"	"	"		89
IVb-1-17	"	"	"		89

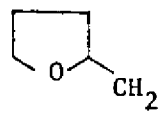
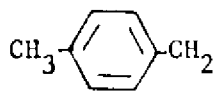
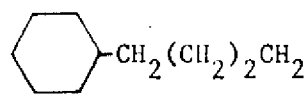
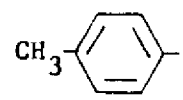
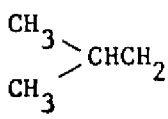
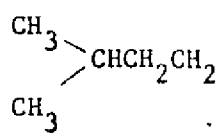
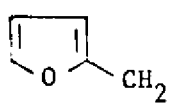
Composto n°	R_1	R_3	R_5	R_6	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IVb-1-18	H	H	H		89
IVb-1-19	"	"	"	$BrCH_2CH_2CH_2$	100
IVb-1-20	"	"	"		100
IVb-1-21	"	"	"		89
IVb-1-22	"	"	"		89
IVb-1-23	"	"	"		89
IVb-1-24	"	"	"		89
IVb-1-25	"	"	"		100
IVb-1-26	"	"	"		94
IVb-1-27	"	"	"		94
IVb-1-28	"	"	"		94

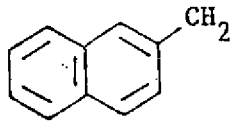
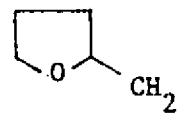
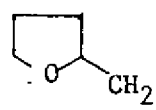
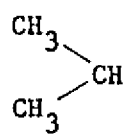
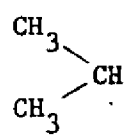
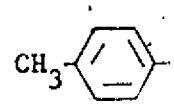
Composto n°	R_1	R_3	R_5	R_6	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IVb-1-29	H	H	H		89
IVb-1-30	"	"	"		100
IVb-1-31	"	"	"		100
IVb-1-32	"	"	"		89
IVb-1-33	"	"	"		100
IVb-1-34	"	"	"		89
IVb-1-35	"	"	"		89
IVb-1-36	"	"	"		89
IVb-1-37	"	"	"		83

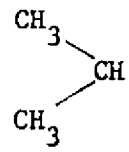
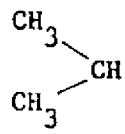
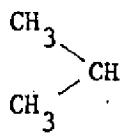
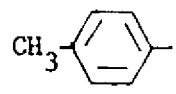
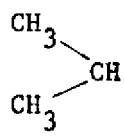
Composto n°	R_1	R_3	R_5	R_6	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IVb-1-38	H	H	H		83
IVb-1-39	"	"	"		89
IVb-1-40	"	"	"		89
IVb-1-41	"	"	"		89
IVb-1-42	"	"	"		83
IVb-1-43	"	"	"		83
IVb-1-44	"	"	"		94
IVb-1-45	"	"	"		94

Composto n°	R_1	R_3	R_5	R_6	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IVb-2-1	H	CH_3CH_2CO	H	H	66
IVb-2-2	"		"	"	56
IVb-2-3	"		"	"	66
IVb-3-1	CH_3CO	$(CH_3)_2CHCO$	"	"	56
IVb-3-2	$CH_3(CH_2)CO$	CH_3CO	"	"	56
IVb-4-1	$(CH_3)_2CHCO$	H	"	"	78
IVb-4-2	$CH_3(CH_2)_{16}CO$	"	"	"	56
IVb-4-3		"	"	"	66
IVb-5-1	C_2H_5	"	"	"	94
IVb-5-2	C_2H_5	"	"	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	89
IVb-5-3	C_2H_5	"	"		83
IVb-6-1	CH_3CH_2	CH_3CO	"	H	66
IVb-6-2	CH_3CH_2	$(CH_3)_2CHCO$	"	"	66
IVb-6-3	CH_3CH_2	CH_3CH_2CO	"	"	66

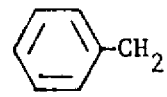
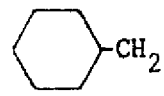
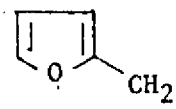
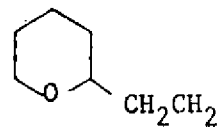
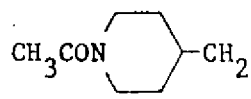
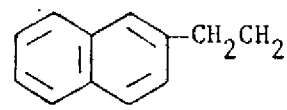
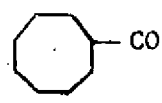
Composto n°	R_1	R_3	R_5	R_6	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IVb-7-1	CH_3	$CH_3CH_2CH_2CH_2$	H	H	72
IVb-7-2	$CH_3CH_2CH_2CH_2$	$CH_3CH_2CH_2CH_2$	"	"	66
IVb-7-3		$CH_3(CH_2)_2CH_2$	"	"	56
IVb-8-1	H	CH_3	"	"	78
IVb-8-2	H	$HC(CH_2)_7CH_3$ ‖ $HC(CH_2)_7CH_2$	"	"	56
IVb-8-3	H	CH_3CH_2	"	"	78
IVb-9-1	CH_3CO	CH_3	"	"	66
IVb-9-2	$CH_3CH_2CH_2CO$	CH_3CH_2	"	"	66
IVb-9-3		"	"	"	66
IVb-10-1	H	H	CH_3CH_2	H	94
IVb-10-2	"	"	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	100
IVb-10-3	"	"	"	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	89
IVb-11-1	"	CH_3CO	CH_3CH_2	H	78
IVb-11-2	"	CH_3CO		H	66

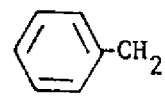
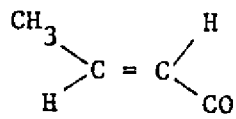
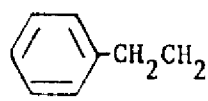
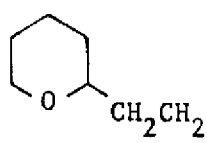
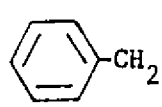
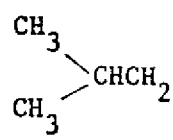
Composto n°	R_1	R_3	R_5	R_6	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IVb-11-3	H	$CH_3(CH_2)_2CO$	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	72
IVb-12-1	$(CH_3)_2CHCO$	CH_3CH_2CO	CH_3CH_2	"	56
IVb-12-2	CH_3CO	CH_3CO		"	56
IVb-12-3	"	"		"	44
IVb-13-1	"	H	CH_3CH_2	"	78
IVB-13-2	"	"	$(CH_3)_2CHCH_2$	"	72
IVb-13-3	CH_3CH_2CO	"	CH_3CH_2	"	78
IVb-14-1	CH_3	"	"	"	89
IVb-14-2	CH_3CH_2	"		"	89
IVb-14-3	"	"	CH_3CH_2		83
IVb-15-1		CH_3CO	CH_3CH_2	H	56
IVb-15-2	CH_3CH_2	CH_3CO		H	56
IVb-15-3		$CH_3CH_2CH_2CO$	$CH_3CH_2CH_2CH_2$	H	56

Composto n°	R_1	R_3	R_5	R_6	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IVb-16-1	CH_3CH_2	CH_3	CH_3CH_2	H	66
IVb-16-2		"	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	"	56
IVb-16-3	CH_3CH_2	"		"	56
IVb-17-1	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	CH_3CH_2	"	72
IVb-17-2	"	"	$CH_3(CH_2)_{16}CH_2$	"	56
IVb-17-3	"	CH_3	CH_3CH_2	"	72
IVb-18-1	CH_3CO	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	CH_3CH_2	"	66
IVb-18-2	$CH_3(CH_2)_{16}CO$	"		"	44
IVb-18-3	$(CH_3)_2CHCO$	CH_3	CH_3CH_2	"	56
IVb-19-1	H	H	CH_3	"	100
IVb-19-2	"	"		"	100
IVb-19-3	H	H			89

Composto n°	R_1	R_3	R_5	R_6	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IVb-20-1	H	CH_3CO	CH_3	H	72
IVb-20-2	"	$(CH_3)_2CHCH_2CO$	CH_3	"	72
IVb-20-3	"	CH_3CO		"	72
IVb-21-1	CH_3CO	CH_3CO	CH_3	"	56
IVb-21-2	"	"		"	66
IVb-22-1	"	H	CH_3	"	78
IVb-22-2	$(CH_3)_2CHCO$	"		"	66
IVb-23-1	CH_3CH_2	"	CH_3	"	89
IVb-23-2	"	"	"	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	89
IVb-23-3	"	"	"		83
IVb-24-1	"	CH_3CO	"	H	66
IVb-24-2	"	$(CH_3)_2CHCO$	"	"	56
IVb-24-3	"	CH_3CO		"	66

Composto n°	R_1	R_3	R_5	R_6	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
IVb-25-1	CH_3	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	CH_3	H	66
IVb-25-2	"	$CH_3(CH_2)CH_2$	$(CH_3)_2CH$	"	66
IVb-25-3	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	CH_3	"	66
IVb-26-1	H	CH_3	"	"	78
IVb-26-2	"	$CH_3(CH_2)_{17}$	$(CH_3)_2CH$	"	56
IVb-26-3	"	CH_3	$(CH_3)_2CH$	"	78
IVb-27-1	CH_3CO	"	CH_3	"	66
IVb-27-2	"	"	$(CH_3)_2CH$	"	66

Composto n°	R_1	R_3	R_6	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
VZ-1-1	H	H	CH_3	56
VZ-1-2	"	"	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	44
VZ-1-3	"	"	$CH_3(CH_2)_{16}CH_2$	33
VZ-1-4	"	"		44
VZ-1-5	"	"		44
VZ-1-6	"	"		44
VZ-1-7	"	"		44
VZ-1-8	"	"		56
VZ-1-9	"	"		44
VZ-1-10	"	"	$BrCH_2CH_2CH_2$	56
VZ-2-1	"	CH_3CO	H	44
VZ-2-2	"	$CH \equiv C-CO$	"	56
VZ-2-3	"		"	44

Composto n°	R_1	R_3	R_6	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
VZ-3-1	CH_3CO	CH_3CO	H	44
VZ-3-2	CH_3CH_2CO	"	"	44
VZ-3-3	CH_3CO	"	$BrCH_2CH_2CH_2$	44
VZ-4-1	CH_3CO	H	H	56
VZ-4-2	$CH_3(CH_2)_3CO$	"		44
VZ-4-3		"	H	56
VZ-5-1	CH_3	"	"	56
VZ-5-2		"	"	44
VZ-5-3		"	"	44
VZ-6-1	CH_3	CH_3CO	"	44
VZ-6-2	"	"	CH_3	33
VZ-6-3	CH_3CH_2	CH_3CH_2CO	H	44
VZ-7-1	CH_3	CH_3	"	44
VZ-7-2	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	CH_3CH_2	"	44
VZ-7-3			"	33

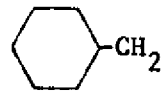
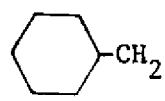
Composto n°	R_1	R_3	R_6	% di inibizione di ulcera 50mg/kg i.p. (%)
VZ-8-1	H	CH_3	H	56
VZ-8-2	"		"	56
VZ-8	"	$CH_3CH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_2$	"	44
V -9-1	CH_3CO	CH_3	"	44
VZ-9-2	$C\ell CH_2CO$		"	44
VZ-9-3	CH_3CO	$(CH_3)_2CHCH_2$	"	44

TABELLA 13

Composto n°	% di inibizione di ulcera 50 mg/kg i.p. (%)
A	100
B	100
C	66
D	66
E	44
F	44
G	33

TABELLA 14

Composto n°	% di inibizione di Edema 100 mg/kg (dopo 3 ore) (%)
IIIa-18- 1	38
IIIa-18- 2	38
IIIa-18- 3	42
IIIa-18- 4	47
IIIa-18- 5	47
IIIa-18- 6	50
IIIa-18- 7	51
IIIa-18- 8	50
IIIa-18- 9	43
IIIa-18-10	43
IIIa-18-11	35
IIIa-18-13	35
IIIa-22- 1	37
IIIa-22- 2	35
IIIa-22- 3	38
IIIa-22- 5	37
IIIa-22- 8	31
IIIa-22-74	45
IIIa-22-75	48
IIIa-22-114	48
IIIa-27- 1	38
IIIa-27- 2	42

La presente invenzione è ora descritta in maggior dettaglio con riferimento agli esempi che seguono. ~~che vengono dati a scopo illustrativo soltanto e non vanno~~ in alcuna maniera intesi limitanti il campo della invenzione. Le espressioni di % negli esempi sono in peso eccetto per le espressioni di % e rapporti per sistemi solventi misti che sono su una base volumetrica.

Esempio 1

Un comune agar su vetrino viene inoculato con Bacillus pumilus AI-77 ~~(ATCC n° 31650)~~ che è stato incubato a 30°C per 1 giorno per produrre una coltura a semi. Un pallone da scuotimento da 500 ml con spalle viene caricato con 100 ml di un terreno nutriente della seguente composizione. La coltura a semi viene inoculata sul terreno e sottoposta a coltura a scuotimento alternata a 30° per un giorno. Il microorganismo incubato viene usato come coltura a semi nei seguenti esempi.

Glucosio	1,0 (%)
Polipeptone	1,0
Estratto di carne	0,5
NaCl	0,5
KF-96 (agente antischiuma di Shinetsu Chemical Industry Co., Ltd.)	0,1

Esempio 2

Produzione di composto A

Un fermentatore a vaso da 20 litri contenente 10 litri di un terreno nutriente della seguente composizione viene inoculato con 500 ml dei semi preparati nell'esempio 1. La fermentazione viene effettuata a 30°C per 1 giorno ~~(1 v/v/m~~ (quantità di flusso di aria 1 v/v/m agitando a ~~(ℓ)/quantità di soluzione di fermentazione (ℓ)/min~~ 300 giri per minuto).

Sostanze farmaceutiche	2,0 (%)
melasse	5,0
$MgSO_4 \cdot 7H_2O$	0,05
K_2HPO_4	0,2
NaCl	0,3
KF-96	0,1

Il pH prima della sterilizzazione viene regolato a 7,0 ed il terreno viene poi sterilizzato a 120°C per 20 minuti.

Dopo completata la fermentazione, la coltura viene centrifugata in maniera continua ed il filtrato viene fatto passare attraverso una colonna riempita di 500 ml di Amberlite IRC-50 (tipo H). La colonna viene lavata con 5 litri di acqua ed il composto A viene eluito con 10 litri di acido cloridrico acquoso 0,05 normale. L'eluato viene fatto passare attra-

verso una colonna riempita con 200 ml di Amberlite XAD-2. La colonna viene lavata con 2 litri di acqua ed il composto A viene eluito con 4 litri di acqua contenente 10 % di metanolo. L'eluato viene concentrato ed essiccato mediante congelamento per dare 380 mg di una polvere ~~di colore~~ giallo pallido di composto A come cloridrato. La polvere viene sciolta in 20 ml di acqua ed adsorbita su una colonna riempita di 100 ml di XAD-2. Dopo che la colonna è stata lavata con un litro di acqua, il composto A viene eluito con 2 litri di acqua contenente 10 % di metanolo. L'eluato viene concentrato ed essiccato mediante congelamento per dare 285 mg di una polvere bianca di composto A come cloridrato. La polvere ha proprietà fisico chimiche che corrispondono ai dati fisico-chimici per il composto A qui descritto.

Produzione di composto A

Un recipiente di fermentazione da 200 litri viene caricato con 100 litri di un terreno della seguente composizione ed inoculato con 3 litri dei semi preparati nell'esempio 1. La fermentazione viene effettuata a 30°C per 20 ore (1v/v/m, 300 giri per minuto).

Farina di semi di soia sgrassata 2,0 (%)

glucosio	2,0
K_2HPO_4	0,2
$MgSO_4 \cdot 7H_2O$	0,05
NaCl	0,3
KF-96	0,1

Il pH prima della sterilizzazione viene regolato a 7,0 e poi il terreno viene sterilizzato a 120°C per 40 minuti.

La coltura viene filtrata attraverso un ultrafiltro a fibre cave. Il filtrato risultante viene fatto passare attraverso una colonna riempita con 9 litri di Amberlite IRC-50 (tipo H). La colonna viene lavata con 45 litri di acqua ed il composto A viene eluito con 160 litri di acido cloridrico acquoso 0,05 N. L'eluato viene fatto passare attraverso una colonna riempita con 3,5 litri di Amberlite XAD-2. La colonna viene lavata con 18 litri di acqua ed il composto A viene eluito con 60 litri di acqua contenente 10 % di metanolo. L'eluato viene concentrato fino a 5 litri nel vuoto e fatto passare attraverso Amberlite XAD-2 per l'ulteriore purificazione. L'eluato del composto A viene concentrato ed essiccato mediante congelamento per dare 4,3g di una polvere bianca di un composto A come cloridrato. La polvere ha proprietà fisico-chimiche che

corrispondono ai dati fisico-chimici per il composto A qui descritti.

Esempio 4

Produzione di composti B, C, D, E, F e G

Un recipiente di fermentazione da 200 litri viene caricato con 100 litri di un terreno della seguente composizione ed inoculato con 3 litri dei semi preparati nell'esempio 1. La fermentazione viene effettuata a 30°C per 4 giorni (0,5 v/v/m, 300 giri per minuto).

Farina di semi di soia sgrassata	1 (%)
Corn steep liquor	1
Saccarosio	2
K_2HPO_4	0,2
$MgSO_4 \cdot 7H_2O$	0,05
NaCl	0,3
KF-96	0,1

Dopo la fermantazione, il brodo viene filtrato attraverso una cella di ultrafiltrazione a fibre cave. Il filtrato risultante viene fatto passare attraverso una colonna costipata con 5 litri di Amberlite XAD-2. La colonna viene lavata con 15 litri di acqua ed il composto G viene eluito con 20 litri di acqua. La frazione viene concentrata ed essiccata per dare 4,8 g di polvere grezza

di composto G. (La polvere può venire purificata ulteriormente mediante procedimento descritto nell'esempio 6). La colonna viene alimentata con 50 litri di soluzione acquosa al 10 % di metanolo per eliminare la porzione indesiderata ed il composto B viene eluito con 150 litri di soluzione acquosa al 30 % di metanolo. Per concentrazione dell'eluato nel vuoto, si ottengono 42 g di un campione grezzo di un composto B. Il campione viene sciolto in 2 litri di acqua bollente e lasciato raffreddarsi per dare 23 g di un cristallo bianco di un sale tetraidrato di composto B. Il cristallo viene essiccato su pentossido di fosforo nel vuoto a 60°C per 6 ore. Il cristallo essiccato ha proprietà fisico-chimiche che corrispondono ai dati fisico-chimici del composto B qui descritto. Dopo eluizione del composto B, 15 litri di metanolo acquoso all'80 % vengono fatti passare attraverso la colonna di XAD-2 per eluire i composti C fino ad F insieme. Per concentrazione nel vuoto si ottengono 5,6 g di una polvere contenente composti C fino a F. Come verrà descritto nell'esempio 7, i composti C fino ad F nella polvere possono venire separati uno dall'altro.

Esempio 5

Produzione di composti B fino ad F.

Un fermentatore a vaso da 20 litri viene caricato con 10 litri di un terreno identico a quello usato nell'esempio 1 ed inoculato con 500 ml dei semi preparati nell'esempio 1. La fermentazione viene effettuata a 30°C per 1 giorno (0,5 v/v/m, 300 giri per minuto). Un recipiente di fermentazione da 200 litri caricato con 125 litri di un terreno identico a quello usato nell'esempio 1 viene inoculato con 7 litri della coltura come seme. La fermentazione viene effettuata a 30°C per 18 ore (0,5 v/v/m, 300 giri per minuto). Un recicipiente di fermentazione da 5 m^3 caricato con 2,5 m^3 di un terreno identico a quello che è stato usato nello esempio 3 viene inoculato con un seme che comprende tutte le colture ottenute. La fermentazione viene effettuata a 30°C per 4 giorni (0,5 v/v/m, 170 giri per minuto.

Dopo la fermentazione, il brodo viene filtrato attraverso una cella di ultrafiltrazione a fibre cave. Il filtrato viene fatto passare attraverso una prima colonna riempita di 130 litri di XAD-2. Dopo lavaggio della colonna con 2,6 m^3 di metanolo acquoso al 10 %, 2,6 m^3 di metanolo acquoso al 30 % vengono fatti passare attraverso la colonna per eluire il composto B. L'eluato mescolato con una quantità

uguale di acqua viene fatto passare in maniera continua attraverso una seconda colonna riempita di 80 litri di XAD-2 per adsorbire il composto B di nuovo sulla colonna. Dopo lavaggio della colonna con 1,6 m^3 di metanolo acquoso al 20 %, il composto B viene eluito con 180 litri di metanolo al 100 %.

La concentrazione dell'eluato metanolico fornisce 650 g di un sale tetraidrato di composto B. Per cromatografia in liquido a pressione elevata, si trova che il campione ha una purezza di 98 %. Esso può venire purificato ulteriormente mediante ricristallizzazione da acqua bollente.

Dopo eluizione del composto B con metanolo acquoso al 30 %, la prima colonna viene alimentata con 260 litri di metanolo acquoso all'80 % per dare un eluato contenente composti C fino ad F. Se necessario, i composti C fino ad F possono venire separati uno dall'altro sottoponendo una concentrazione dell'eluato al metodo descritto nello esempio 7.

Esempio 6

Purificazione di composto G

2 g della polvere grezza del composto G preparata nell'esempio 4 vengono sciolti in metanolo, adsorbiti in una linea su 12 piatti di gel di sili-

ce preparativi (5717 di Merck & Co., Ind.), e sviluppati con un sistema solvente comprendente volumi uguali di cloroformio e metanolo. Porzioni assorbenti aventi Rf = 0,35 come determinato sotto una lampada a raggi ultravioletti vengono raschiate via dai piatti ed estratte con metanolo. L'estratto viene filtrato attraverso un filtro millipore FHLPO 1300 (prodotto di Millipore Corporation), concentrato nel vuoto ed essiccato mediante congelamento per dare 418 mg di una polvere bianca di composto G. La polvere ha proprietà fisico-chimiche che corrispondono ai dati fisico-chimici per il composto G qui descritto.

Esempio 7

Separazione di composti C fino a F

3 g della polvere contenente composti C fino a F ottenuta nell'esempio 4 vengono sciolti in metanolo, adsorbiti su 5 g di gel di silice (Silica 60 Extra Pura di 70-200 mesh prodotta da Merck & Co., Inc.), ed il metanolo viene distillato via. Una sospensione di 600 g di gel di silice (uguale a quella usata sopra) in etere etilico viene introdotta in una colonna. Il gel di silice sul quale la polvere contenente C fino ad F viene adsorbita viene sospeso in etere etilico per formare una poltiglia che

viene posta sulla sommità della colonna. La eluizione viene effettuata facendo passare tre solventi di sviluppo (1) etere etilico, (2) un miscuglio di etere etilico ed etilacetato (7:3 in volume) e (3) etilacetato, attraverso la colonna in successione. L'operazione di eluizione viene effettuata controllando gli eluati da TLC su gel si silice: la eluizione con solvente (1) viene continuata finchè la sostanza che assorbe l'ultravioletto che si muove verso la punta di un gel di silice (5714 di Merck & Co., Inc.) in TLC usando quel solvente come sistema di sviluppo non viene più eluita; la eluizione con solvente (2) viene continuata finchè la sostanza che assorbe ultravioletto collocata ad Rf = 0,48 (F) in TLC usando quel solvente come sistema di sviluppo non viene più eluita; la eluizione con solvente (3) viene continuata finchè le sostanze che assorbono ultravioletto collocate ad Rf = 0,55 (E), Rf = 0,47 (D) e Rf = 0,28 (C) in TLC usando quel solvente come sistema di sviluppo non vengono più eluite. Le frazioni eluite dei rispettivi composti in TLC vengono riunite e concentrate nel vuoto. Come risultato si ottengono 112 mg di una polvere cristallina di E, 36 mg di una polvere bianca di D e 105 mg di una polvere bianca di C.

I composti C fino ad F ottenuti hanno proprietà fisico-chimiche che corrispondono ai dati fisico-chimici per i rispettivi composti qui descritti.

Esempio 8

Ad una soluzione di 8,48 g (20 millimoli) di AI-77-B essiccato a fondo in 36 ml di piridina vengono aggiunti a gocce a temperatura ambiente 4,08g (40 millimoli) di anidride acetica seguiti da un agitamento per 3 ore. La reazione viene controllata mediante cromatografia in strato sottile (per esempio TLC 5714 di Merck & Co., Inc.) impiegando cloroformio/metanolo (10:1) come solvente di sviluppo). Dopo distillazione di piridina nel vuoto, il residuo viene lavato per 2 volte con un totale di 100 ml di acqua (50 ml ogni volta). Il residuo viene sciolto in un sistema solvente di acqua-metanolo (50 % di acqua e 50 % di metanolo); e la soluzione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di un litro di Amberlite XAD-2. La colonna viene lavata con 5 litri di acqua ed eluita con un sistema solvente comprendente 85 % di metanolo e 15 % di acqua. Le frazioni che eluiscono vengono riunite, concentrate ed essiccate per dare 7,5g di un composto. Dall'analisi con spettro IR, UV, NMR e spettro FD-massa, il composto viene identificato

come il composto finale IIIa-1-1. I medesimi mezzi di identificazione vengono impiegati negli esempi successivi.

Esempio 2

Ad una soluzione di 30 g (71 millimoli) di AI-77-B essiccato a fondo in 500 ml di piridina vengono aggiunti a temperatura ambiente 38,2 g, 142 millimoli di anidride caprilica a temperatura ambiente. Dopo agitamento per 3 ore a temperatura ambiente, la piridina viene distillata via nel vuoto. Il prodotto essiccato viene sciolto in 400ml di metanolo e mescolato con metanolo saturo di HCl per dare un pH di 1. La soluzione acida viene concentrata fino a secco nel vuoto. Il concentrato viene sciolto in 200 ml di metanolo e mescolato con idrossido di sodio acquoso 1 normale per dare un pH di 5. La soluzione viene lasciata in riposo durante la notte a -20°C ed il precipitato risultante viene filtrato via. Il precipitato filtrato viene sospeso in un sistema solvente di acqua-metanolo (50 % di acqua e 50 % di metanolo), e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 3 litri di Amberlite XAD-2. La colonna viene lavata con 15 litri di acqua e frazioni ottenute mediante eluizione con un sistema solvente (85 % di metanolo e 15 % di acqua) vengono

riunite, concentrate ed essiccate per fornire 29,78 g del composto finale II‡a-1-9.

Esempio 10

Ad una soluzione di 2,1 g (4,95 millimoli) di AI-77-B essiccato a fondo in 25 ml di piridina, vengono aggiunti a temperatura ambiente 3,3 g (6 millimoli) di anidride stearica e la soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 4 ore. Dopo aver distillato via la piridina nel vuoto, il residuo vengono aggiunti 100 ml di acqua. Il precipitato risultante viene filtrato via ed essiccato a fondo. Il prodotto solido viene lavato per 3 volte con un totale di 450 ml di esano (100ml ogni volta). Il prodotto viene sciolto in 150 ml di cloroformio ed alla soluzione vengono aggiunti 330 ml di acido p-toluolsofonico agitando poi per 2 ore. Alla soluzione vengono aggiunti 100 ml di acqua per formare strati separati e lo strato cloroformico viene separato dallo strato acquoso ed essiccato con solfato di sodio. Quando si sia filtrato via solfato di sodio e si sia concentrato lo strato cloroformico, si ottengono 2,29 g del composto finale II‡a-1-11.

Esempio 11

Ad una soluzione di 8,01 g (18,9 millimoli)

di AI-77-B essiccato a fondo in 30 ml di piridina vengono aggiunti a temperatura ambiente 5,97 g (37,8 millimoli) di anidride isobutirrica seguiti da un agitamento per 3 ore a temperatura ambiente. Dopo aver distillato via la piridina nel vuoto, vengono aggiunti 400 ml di acqua. Il precipitato risultante viene filtrato via ed essiccato a fondo. Il prodotto essiccato viene sciolto in 80 ml di tetraidrofurano ed alla soluzione vengono aggiunti a temperatura ambiente 900 mg di acido p-toluolsolfonico e la soluzione viene agitata per 1,5 ore. Il solvente viene distillato via nel vuoto, il residuo viene sciolto in 200 ml di cloroformio ed alla soluzione vengono aggiunti 300 ml di acqua per formare strati separati. Lo strato di cloroformio viene separato dalla strato acquoso ed essiccato con solfato di sodio. La filtrazione del solfato di sodio e la concentrazione dello strato cloroformico forniscono 8,52 g del composto finale IIIa-1-4.

Esempio 12

Ad una soluzione di 5 g (11,8 millimoli) di AI-77-B essiccato a fondo in 20 ml di piridina vengono aggiunti raffreddando con ghiaccio 2,19 g (12 millimoli) di tricloroacetilcloruro seguiti da agitamento per 4 ore raffreddando con ghiaccio.

Dopo aver distillato via piridina nel vuoto, il residuo viene sciolto in 2 ml di etanolo. Quando la soluzione venga aggiunta a 100 ml di acqua ghiaccia, si ottiene una polvere. La polvere viene filtrata, lavata per 2 volte con un totale di 60 ml di acqua (30 ml ogni volta) ed essiccata per dare 4,54 g del composto IIIa-1-12.

Esempio 13

2 millimoli del IIIa-1-1 sintetizzato nell'esempio 8 vengono sciolte in 4 ml di piridina ed alla soluzione vengono aggiunte 30 millimoli di anidride propionica. Dopo l'aggiunta di 20 mg di cloruro di zinco, la soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 2 ore. Il miscuglio di reazione viene versato in una grande quantità di acqua ghiaccia ed il precipitato risultante viene filtrato via. Il precipitato viene lavato per due volte con un totale di 10 ml di acqua (5 ml ogni volta). Il precipitato viene sospeso in un sistema solvente di acqua-tetraidrofurano (50 % di acqua e 50 % di tetraidrofurano) e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 100 ml di Amberlite XAD-2. Dopo aver lavato la colonna con 500 ml di acqua ~~vengono~~ ottenute frazioni mediante eluizione ~~usando~~ con un sistema solvente tetraidrofurano-acqua in cui, ~~in lavaggi~~

~~successi, la concentrazione di tetraidrofurano viene aumentata per incrementi di 10 %, iniziando da 10 % di tetraidrofurano. Frazioni eluite con una concentrazione~~ di 70 % di tetraidrofurano e 30% di acqua vengono riunite e concentrate per dare 700mg di IIIa-2-10.

Esempio 14

2 millimoli del IIIa-1-12 sintetizzato nello esempio 12 vengono sciolte in 5 ml di piridina ed alla soluzione vengono aggiunte 10 millimoli di tricloroacetilcloruro seguite da agitamento per 1,5 ore a temperatura ambiente. Il miscuglio di reazione viene versato in una grande quantità di acqua ghiaccia, ed il precipitato risultante viene filtrato via. Il precipitato viene lavato per due volte con un totale di 20 ml di acqua (10 ml ogni volta). Il precipitato viene sospeso in un sistema solvente acqua-tetraidrofurano (50 % di acqua e 50 % di tetraidrofurano) e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 100 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio della colonna con 500 ml di acqua, frazioni ottenute mediante eluizione con un sistema solvente da 70 % di tetraidrofurano e 30 % di acqua vengono riunite e concentrate per dare 680 mg di IIIa-2-1 nella medesima maniera che nell'esempio 13.

Esempio 15

Il composto IIIa-2-10 (1,5 millimoli) sintetizzato nell'esempio 13 viene sciolto in 4 ml di piridina e dopo che sono state aggiunte a gocce 20 millimoli di anidride isobutirrica, la soluzione viene agitata a 50°C per 4 ore. Dopo aver distillato via la piridina nel vuoto, il residuo viene trasferito in una grande quantità di acqua ghiaccia. Il precipitato risultante viene lavato per tre volte con un totale di 30 ml di acqua (10 ml ogni volta). Il residuo viene sospeso in un sistema solvente di acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetraidrofurano), e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 100 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio della colonna con 500 ml di acqua, frazioni ottenute mediante eluizione con un sistema solvente da 70 % di tetraidrofurano e 30 % di acqua vengono riunite e concentrate per dare 712 mg di IIIa-3-2. ~~nella medesima maniera che nell'esempio 13.~~

Esempio 16

Il composto IIIa-2-1 (1,5 millimoli) sintetizzato nell'esempio 14 viene sciolto in 4 ml di piridina e dopo che sono state aggiunte a gocce 20 millimoli di anidride acetica, la soluzione viene agi-

tata a 50°C per 4 ore. Dopo aver distillato via la piridina nel vuoto, il residuo viene trasferito in una grande quantità di acqua ghiaccia. Il precipitato risultante viene lavato per tre volte con un totale di 30 ml di acqua (10 ml ogni volta). Il residuo viene sospeso in un sistema solvente di acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetraidrofurano) e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 100 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio della colonna con 500 ml di acqua, frazioni ottenute mediante eluizione con un sistema solvente da 70 % di tetraidrofurano e 30 % di acqua vengono riunite e concentrate per dare 670 mg di XIIIa-3-10. ~~nella medesima maniera che nell'esempio 13.~~

Esempio 17

Una millimole di XIIIa-3-2 sintetizzato nell'esempio 15 viene sciolta in 10 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato. Alla soluzione vengono aggiunte in atmosfera di argo 1,5 millimoli di fluoroborato di trietilossonio e la soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 4 ore. Dopo aver distillato via il cloruro di metilene nel vuoto, al residuo vengono aggiunti 10 ml di etanolo essiccato e raffreddando con ghiaccio. Vengono

aggiunte 2 millimoli di boroidruro di sodio e dopo agitamento per 10 minuti, il boroidruro di sodio in eccesso viene decomposto con etanolo saturo di acido cloridrico gassoso. Dopo evaporazione fino a secco nel vuoto, il prodotto solido risultante viene sospeso in un sistema solvente di acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetraidrofurano), e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 70 ml di Amberlite XAD-2. Dopo aver lavato con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente di tetraidrofurano-acqua in cui, in successivi lavaggi, la concentrazione del tetraidrofurano viene aumentata ad incrementi del 10%, iniziando da 10% di tetraidrofurano ~~nella medesima maniera che nello esempio 13~~. Frazioni eluite con una concentrazione di 60 % di tetraidrofurano vengono riunite e concentrate per dare 150 mg di IIIa-20-2.

Esempio 18

Il composto IIIa-2-10 (1,5 millimoli) sintetizzato nell'esempio 13 viene sciolto in 10 ml di cloruro di metilene e dopo l'aggiunta di 15 millimoli di diazometano in etere, la soluzione viene agitata durante la notte a temperatura ambiente. Il diazometano in eccesso viene eliminato con acido acetico ed il miscuglio di reazione viene evaporato fino a secco nel vuoto. Il residuo viene sospeso in un sistema solvente di acqua-tetraidrofurano (40 % di

acqua e 60 di tetraidrofurano) e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 100 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente di tetraidrofurano-acqua nel quale, in successivi lavaggi, la concentrazione del tetraidrofurano viene aumentata ad incrementi del 10%, iniziando da 10% di tetraidrofurano. ~~medesima maniera che nell'esempio 13.~~ Frazioni eluite con una concentrazione di 60 % di tetraidrofurano vengono riunite e concentrate per dare 630 mg di IIIa-6-12.

Esempio 19

Una millimole del composto IIIa-6-12 sintetizzato nell'esempio 18 viene sciolta in 10 ml di cloruro di metilene e dopo che sono state aggiunte 1,5 millimoli di fluoroborato di trietilossonio in atmosfera di argo, la soluzione viene agitata a temperatura ~~ambiente~~ per 4 ore. Dopo aver distillato via il cloruro di metilene nel vuoto, vengono aggiunti 10 ml di metanolo essiccato e raffreddando con ghiaccio vengono aggiunte 2 millimoli di boroidruro di sodio e dopo agitamento per 10 minuti il boroidruro di sodio in eccesso viene decomposto con etanolo saturo di acido cloridrico gassoso. Dopo evaporazione fino a secco nel vuoto, il prodotto solido risultante viene sospeso in un sistema solvente di acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetra-

idrofurano), e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 60 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 300 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente di tetraidrofurano-acqua (in cui, in successivi lavaggi, la concentrazione del tetraidrofurano viene aumentata ad incrementi del 10%, iniziando da 10% di tetraidrofurano. ~~nella medesima maniera che nell'esempio 13.~~ Frazioni eluite con una concentrazione di 60 % di tetraidrofurano vengono riunite e concentrate per dare 85 mg di IIIa-23-11.

Esempio 20.

Il composto IIIa-2-10 (1,5 millimoli) sintetizzato nell'esempio 13 viene sciolto in 10 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato. Alla soluzione vengono aggiunte in atmosfera di argo 1,5 millimoli di fluoroborato di trietilossonio e la soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 4 ore. Dopo aver distillato via il cloruro di metilene nel vuoto, al residuo vengono aggiunti 10 ml di etanolo essiccato e raffreddando con ghiaccio vengono aggiunte 2 millimoli di boroidruro di sodio e dopo agitamento per 10 minuti il boroidruro di sodio in eccesso viene decomposto con etanolo saturo di acido cloridrico gassoso. Dopo evaporazione fino a secco nel vuoto, il prodotto solido risultante viene sospeso in un sistema solvente di acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetraidro-

per 30 minuti. Dopo filtrazione del gel di silice, il metanolo viene concentrato per dare 800 mg di IIIa-5-3.

Esempio 22

5 millimoli di IIIa-1-12 sintetizzato nell'esempio 12 vengono sciolte in un solvente costituito da 20 ml di metanolo ed 80 ml di cloroformio. Dopo l'aggiunta di 30 millimoli di diazoetano in etere a temperatura ambiente, la soluzione viene agitata per 1 ora. Dopo che l'eccesso di diazoetano è stato eliminato con acido acetico, il solvente viene distillato via nel vuoto ed il residuo viene sospeso in un sistema solvente di acqua-metanolo (50 % di acqua e 50 % di metanolo). La sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 300ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 1 litro di acqua, la colonna viene lavata impiegando un sistema solvente di metanolo-acqua. ~~in cui, in lavaggi successivi, la concentrazione di metanolo viene aumentata con aumenti di 10 %, cominciando da 10 % di metanolo.~~ Frazioni eluite con una concentrazione di 90 % di metanolo vengono riunite, concentrate ed essiccate per dare 2,72 g del composto IIIa-5-13.

Esempio 23

Una millimole di IIa-5-3 sintetizzato nell'esempio 21 viene sciolta in 15 ml di cloruro di metilene e dopo l'aggiunta di 1,2 millimoli di diazometano in etere, alla soluzione vengono aggiunti 0,5 ml di un eterato di trifluoruro di boro (prodotto di Wako Pure Chemical Industries, Ltd). che è stato appena distillato. La soluzione viene poi agitata durante la notte. Dopo aver eliminato il diazometano in eccesso con acido acetico, il miscuglio di reazione viene versato in una grande quantità di acqua ghiaccia ed il precipitato risultante viene filtrato via. Il precipitato viene lavato per due volte con un totale di 10 ml di acqua (5 ml ogni volta). Il residuo viene sospeso in un sistema solvente di acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetraidrofurano), e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna di 70 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente di tetraidrofurano-acqua (in cui, in lavaggi successivi, la concentrazione di tetraidrofurano viene aumentata ad incrementi del 10%, iniziando da 10% di tetraidrofurano. ~~nella medesima maniera che nell'esempio 13~~. Frazioni eluite con una concentrazione di 65 % di tetraidrofurano vengono riunite e concentrate per dare 632 mg di IIa-7-16.

Esempio 24

1 millimole di IIIa-5-13 sintetizzato nell'esempio 22 viene sciolta in 15 ml di cloruro di metilene e dopo l'aggiunta di 1,2 millimoli di diazopropano in etere, alla soluzione vengono aggiunti 0,5 ml di trifluoruro eterato di boro (prodotto di Wako Pure Chemical industries, Ltd.) che è stato appena distillato. La soluzione viene poi agitata durante la notte. Dopo aver eliminato il diazo-propano in eccesso con acido acetico, il miscuglio di reazione viene versato in una grande quantità di acqua ghiaccia ed il precipitato risultante viene filtrato via. Il precipitato viene lavato per due volte con un totale di 10 ml di acqua (5 ml ogni volta). Il residuo viene sospeso in un sistema solvente di acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetraidrofurano) e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 70 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente di tetraidrofurano-acqua (in cui, in lavaggi successivi, la concentrazione di tetraidrofurano viene aumentata ad incrementi del 10%, iniziando da 10% di tetraidrofurano.) ~~nella medesima maniera che nell'esempio 13~~. Frazioni eluite con una concentrazione di 65% di tetraidrofurano vengono riunite e concentrate per dare 670 mg di IIIa-7-17.

Esempio 25

1 millimole di IIIa-7-16 sintetizzato nell'esempio 23 viene sciolta in 10 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato e, dopo l'aggiunta di 1.5 millimoli di fluoroborato di trietilossonio in atmosfera di argo, la soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 4 ore. Dopo che il cloruro di metilene è stato distillato via nel vuoto, vengono aggiunti 10 ml di etanolo essiccato e, raffreddando con ghiaccio, vengono aggiunte 2 millimoli di boroidruro di sodio e, dopo agitamento per 10 minuti, il boroidruro di sodio in eccesso viene decomposto con etanolo saturo di acido cloridrico gassoso. Dopo evaporazione fino a secco nel vuoto, il prodotto solido risultante viene sospeso in un sistema solvente di acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetraidrofurano), e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 70 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente di tetraidrofurano-acqua (in cui, in successivi lavaggi, la concentrazione di tetraidrofurano viene aumentata ad incrementi del 10% iniziando da 10% di tetraidrofurano. ~~nella medesima maniera che nell'esempio 13.~~ Frazioni eluite con una concentrazione di 70 % di tetraidrofurano vengono riunite e concentrate per dare 230 mg di IIIa-24-16.

Esempio 26

4 millimoli di IIIa-5-5 sintetizzato mediante il metodo dell'esempio 21 vengono sciolte in 40 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato. Alla soluzione vengono aggiunte in atmosfera di argo 6 millimoli di fluoroborato di trietilossonio e la soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 4 ore. Dopo aver distillato via il cloruro di metilene nel vuoto, al residuo vengono aggiunti 40 ml di etanolo essiccato e, raffreddando con ghiaccio, vengono aggiunte 2 millimoli di boroidruro di sodio, e dopo agitamento per 10 minuti il boro-idruro di sodio in eccesso viene decomposto con etanolo saturo di acido cloridrico gassoso. Dopo evaporazione fino a secco nel vuoto, il prodotto solido risultante viene sospeso in un sistema solvente di acqua-metanolo (80 % di acqua e 20 % di tetraidrofurano) e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 200ml di Amberlite XAD-2. Dopo aver lavato con 2 litri di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente di metanolo-acqua ~~nella medesima maniera che nell'esempio 22.~~ in cui, in successivi lavaggi, la concentrazione di metanolo viene aumentata ad incrementi del 10% iniziando da 10% di metanolo. Frazioni eluite con una concentrazione di 40 % di metanolo vengono riunite e concentrate per dare 500 mg di IIIa-22-5.

Esempio 27

1 millimole di IIa-5-3 sintetizzato nell'esempio 21 viene sciolta in 10 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato. Alla soluzione vengono aggiunte in atmosfera di argo 1,5 millimoli di fluoroborato di trietilossonio e la soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 4 ore. Dopo aver distillato via il cloruro di metilene nel vuoto, al residuo vengono aggiunti 10 ml di etanolo esssiccato e, raffreddando con ghiaccio, vengono aggiunte 2 millimoli di boroidruro di sodio e dopo agitamento per 10 minuti il boroidruro di sodio in eccesso viene decomposto con etanolo saturo di acido cloridrico gassoso. Dopo evaporazione fino a secco nel vuoto, il prodotto solido risultante viene sospeso in un sistema solvente di acqua-metanolo (80 % di acqua e 20 % di metanolo), e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 70 ml di Amberlite XAD-2. Dopo aver lavato con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente di metanolo-acqua [in cui, in successivi lavaggi, la concentrazione di metanolo viene aumentata ad incrementi del 10% iniziando da 10% di metanolo.] ~~nella medesima maniera che nell'esempio 22~~. Soluzioni eluite con una concentrazione di 50 % di metanolo vengono riunite e concentrate per dare 103 mg di IIa-22-3.

Esempio 28

10 millimoli di IIIa-1-1 sintetizzato nello esempio 8 vengono sciolte in 200 ml di metanolo. Alla soluzione vengono aggiunte a temperatura ambiente 20 millimoli di fenildiazometano e la soluzione viene agitata per 3 ore. Il fenildiazometano in eccesso viene convertito a benzilacetato con acido acetico. Il miscuglio di reazione viene evaporato fino a secco nel vuoto ed il residuo viene lavato con 20 ml di etere. Il residuo viene essiccato a fondo ed il prodotto essiccato viene sciolto in 200 ml di cloruro di metilene. Alla soluzione vengono aggiunte dapprima 50 millimoli di diazometano in etere, poi 5 ml di trifluoruro-eterato di boro (prodotto di Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) ed il miscuglio viene agitato durante la notte a temperatura ambiente. Il diazometano in eccesso viene eliminato con acido acetico ed il solvente viene separato nel vuoto. Il residuo viene posto in una grande quantità di acqua ghiaccia ed il precipitato risultante viene filtrato via. Il precipitato viene lavato per due volte con un totale di 100 ml di acqua (50 ml ogni volta), ed il residuo viene essiccato a fondo. Il solido essiccato viene sciolto in 30 ml di metanolo e dopo

l'aggiunta di 500 mg di Pd-C (10 %), la soluzione viene agitata con acido cloridrico a pressione atmosferica e temperatura ambiente. La reazione viene completata in 20 minuti, Pd-C viene filtrato via ed il solvente viene distillato via nel vuoto. Il residuo viene sospeso in un sistema solvente di acqua-metanolo (40 % di acqua e 60% di metanolo), e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 300 ml di Amberlite XAD-2. La colonna viene eluita impiegando un sistema solvente di metanolo-acqua ~~nella medesima maniera che nell'esempio 22~~ in cui, in successivi lavaggi, la concentrazione di metanolo viene aumentata ad incrementi del 10% iniziando da 10% di metanolo. Frazioni eluite con una concentrazione di 50 % di metanolo vengono riunite e concentrate per dare 820 mg di IIIa-8-9.

Esempio 29.

1 millimole di IIIa-8-9 sintetizzato nell'esempio 28 viene sciolta in 5 ml di piridina e dopo che sono state aggiunte a gocce 20 millimoli di anidride isobutirrica, la soluzione viene agitata a 50°C per 4 ore. Dopo aver distillato via piridina nel vuoto, il residuo viene trasferito in una grande quantità di acqua ghiaccia. Il precipitato risultante viene lavato per tre volte con un totale di 30 ml di acqua (10 ml ogni volta) ed il residuo

viene sospeso in un sistema solvente di acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetraidrofurano). La sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 100 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente da 70 % di tetraidrofurano e 30 % di acqua. ~~nella medesima maniera che nell'esempio 13.~~ Le frazioni ottenute vengono riunite e concentrate per dare 420 mg di IIIa-9-9.

Esempio 30

Il composto IIIa-9-9 (0,7 millimoli) sintetizzato nell'esempio 29 viene sciolto in 7 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato. Alla soluzione viene aggiunta in atmosfera di argo una millimole di fluoroborato di trietilossonio e la soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 4 ore. Dopo aver distillato via cloruro di metilene nel vuoto, vengono aggiunti al residuo 7 ml di etanolo essiccato e, raffreddando con ghiaccio, vengono aggiunte 1,4 millimoli di boroidruro di sodio e dopo un agitamento di 10 minuti, il boidruro di sodio in eccesso viene decomposto con etanolo saturato di acido cloridrico gassoso. Dopo evaporazione fino a secco nel vuoto, il prodotto

solido risultante viene sospeso in un sistema solvente di acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetraidrofurano) e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 50 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 400ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente di tetraidrofurano-acqua (in cui, in successivi lavaggi, la concentrazione di tetraidrofurano viene aumentata ad incrementi del 10% iniziando da 10% di tetraidrofurano.) ~~nella medesima maniera che nell'esempio 13.~~ Frazioni eluite con una concentrazione di 60 % di tetraidrofurano vengono riunite e concentrate per dare 120mg di II~~a-26-9~~.

Esempio 31

1 millimole di II~~a~~-8-9 sintetizzata nell'esempio 28 viene sciolta in 10 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato. Alla soluzione vengono aggiunte in atmosfera di argo 1,5 millimoli di fluoroborato di trietilossonio e la soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 4 ore. Dopo aver distillato via nel vuoto il cloruro di metilene, al residuo vengono aggiunti 10 ml di etanolo essiccato e, raffreddando con ghiaccio, vengono aggiunte 2 millimoli di boroidruro di sodio e, dopo agitamento per 10 minuti, il boroidruro di sodio in eccesso viene decomposto con etanolo saturato di acido cloridrico gassoso. Dopo evaporazione fino a secco nel

vuoto, il prodotto solido risultante viene sospeso in un sistema solvente di acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetraidrofurano), e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 70 ml di Amberlite XAD-2. Dopo il lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente di tetraidrofurano-acqua ~~nella medesima maniera che nello esempio 13~~. Frazioni eluite con una concentrazione di 40 % di tetraidrofurano vengono riunite e concentrate per dare 180 mg di IIIa-25-9.

(in cui in successivi lavaggi, la concentrazione di tetraidrofurano viene aumentata ad incrementi del 10% iniziando da 10% di tetraidrofurano,

Esempio 32

10 millimoli di IIIa-1-1-sintetizzato nell'esempio 8 vengono poste in 30 ml di piridina ed al miscuglio vengono aggiunte 20 millimoli di benzilossicarbonilcloruro. La soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 1,5 ore. Il miscuglio di reazione viene trasferito in una grande quantità di acqua ghiaccia ed il precipitato risultante viene filtrato via. Il precipitato viene lavato per 2 volte con un totale di 100 ml di acqua (50 ml ogni volta). Esso viene poi lavato con 50 ml di etere ed essiccato a fondo. Il solido secco viene sciolto in 40 ml di piridina e dopo l'aggiunta a gocce di 100 millimoli di anidride propionica, la soluzione

viene agitata a 50°C per 4 ore. Dopo che la piridina è stata distillata via nel vuoto, il residuo viene introdotto in una grande quantità di acqua ghiaccia. Il precipitato risultante viene lavato per 3 volte con un totale di 300 ml di acqua (100 ml ogni volta) ed il residuo viene essiccato a fondo. Il prodotto secco viene sciolto in 30 ml di metanolo e dopo l'aggiunta di 550 mg di Pd-C (10 %), la soluzione viene scossa con gas idrogeno a pressione atmosferica e temperatura ambiente. La reazione viene completata in 1 ora, Pd-C viene filtrato via ed il solvente viene distillato via nel vuoto. Il residuo viene sospeso in un sistema solvente di acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetraidrofurano), e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 300 ml di Amberlite XAD-2. La colonna viene eluita impiegando un sistema solvente di tetraidrofurano-acqua (in cui la concentrazione di tetraidrofurano viene aumentata di incrementi del 10 %, iniziando da 10 % di tetraidrofurano, ~~nella medesima maniera che nell'esempio 13~~. Frazioni eluite con una concentrazione di 40 % di tetraidrofurano vengono riunite e concentrate per dare 2,3 g di IIIa-4-1.

Esempio 33

5 millimoli di IIIa-1-12 sintetizzato nello esempio 12 vengono poste in 15 ml di piridina ed

al miscuglio vengono aggiunte 10 millimoli di benzil-ossi-carbonilcloruro. La soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 2 ore. Il miscuglio di reazione viene trasferito in una grande quantità di acqua ghiaccia ed il precipitato risultante viene filtrato via. Il precipitato viene lavato per due volte con un totale di 60ml di acqua (30 ml ogni volta). Esso viene poi lavato con 30 ml di etere ed essiccato a fondo. Il solido secco viene sciolto in 25 ml di piridina e dopo l'aggiunta a gocce di 50 millimoli di tricloroacetilcloruro, la soluzione viene agitata a 50°C per 4 ore. Dopo che la piridina è stata distillata via nel vuoto, il residuo viene introdotto in una grande quantità di acqua ghiaccia. Il precipitato risultante viene lavato per 3 volte con un totale di 150ml di acqua (50 ml ogni volta) ed il residuo viene essiccato a fondo. Il prodotto secco viene sciolto in 15 ml di metanolo e dopo l'aggiunta di 300 mg di Pd-C (10 %) la soluzione viene scossa con gas idrogeno a pressione atmosferica e temperatura ambiente. La reazione viene completata in 1 ora, Pd-C viene filtrato via ed il solvente viene distillato via nel vuoto. Il residuo viene sciolto in 50 ml di cloroformio. Alla soluzione vengono aggiun-

te dapprima 20 millimoli di diazometano in etere, poi vengono aggiunti 2 ml di trifluoruro eterato di boro (prodotto di Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) e la soluzione viene agitata durante la notte a temperatura ambiente. Il diazometano in eccesso viene eliminato con acido acetico ed il solvente viene eliminato nel vuoto. Il residuo viene sospeso in un solvente costituito da 10 ml di metanolo e 20 ml di acqua ed alla sospensione viene aggiunto idrossido di sodio acquoso 1 normale finchè il pH è 12. Quando la sospensione viene agitata a temperatura ambiente, il suo pH diventa più basso di 12 in modo che viene aggiunto ancora alcali finchè il pH raggiunge 12. Quando il pH non cade più sotto 12, alla sospensione viene aggiunto acido cloridrico 1 normale per regolare il suo pH a 7. La sospensione risultante viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 150 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente di metanolo-acqua (in cui, in successivi lavaggi, la concentrazione di metanolo viene aumentata ad incrementi del 10%, iniziando da 10% di metanolo. ~~nella medesima maniera che nell'esempio 22.~~ Frazioni eluite con una concentrazione di 50 % di metanolo vengono riunite e concentrate. Il concentrato viene sciolto in 10 ml di metanolo saturato di acido cloridrico e la soluzione viene agitata per 30 minuti

raffreddando con ghiaccio. Il solvente viene distillato via nel vuoto ed il residuo viene essiccato a fondo per dare 920 mg di IIIa-16-1.

Esempio 34

1 millimole di IIIa-1-1 sintetizzato nell'esempio 8 viene sciolta in 10 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato. Alla soluzione vengono aggiunte in atmosfera di argo 1,5 millimoli di fluoroborato di trietilossonio e la soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 4 ore. Dopo aver ditillato via nel vuoto il cloruro di metilene, al residuo vengono aggiunti 10 ml di etanolo essiccato e, raffreddando con ghiaccio, vengono aggiunte 2 millimoli di boroidruro di sodio e dopo agitamento per 10 minuti il boroidruro di sodio in eccesso viene decomposto con etanolo saturato di acido cloridrico gassoso. Dopo evaporazione fino a secco nel vuoto, il prodotto solido risultante viene sciolto in un solvente di acqua-metanolo ~~(1:4)~~ e la soluzione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 70 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un solvente di metanolo-acqua (l'acqua contiene 10 % di acido cloridrico 1 normale)) ~~nella medesima maniera che nell'esempio 22.~~ Frazioni eluite con

(in cui in successivi lavaggi, la concentrazione di metanolo viene aumentata ad incrementi del 10%, iniziando da 10% di metanolo.

una concentrazione di 45% di metanolo vengono riunite e concentrate per dare 220 mg di IIIa-18-1.

Esempio 35

1 millimole di IIIa-1-2 sintetizzato mediante il metodo dell'esempio 8 viene sciolta in 10 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato. Alla soluzione vengono aggiunte in atmosfera di argo 1,5 millimoli di fluoroborato di trietilossonio e la soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 4 ore. Dopo aver distillato via nel vuoto il cloruro di metilene, al residuo vengono aggiunti 10 ml di etanolo essiccato e, raffreddando con ghiaccio, vengono aggiunte 2 millimoli di boroidruro di sodio e dopo un agitamento per 10 minuti il boroidruro di sodio in eccesso viene decomposto con etanolo saturato di acido cloridrico gassoso. Dopo evaporazione fino a secco nel vuoto, il prodotto solido risultante viene sciolto in un solvente di acqua-metanolo ~~(1:4)~~ e la soluzione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 70 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 500ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente di metanolo-acqua (l'acqua contiene 10 % di acido cloridrico 1 normale) ~~nella medesima maniera che nell'esempio 22.~~ Frazioni eluite in cui, in successivi lavaggi, la concentrazione di metanolo viene aumentata ad incrementi del 10%, iniziando da 10% di metanolo.

con una concentrazione di 50 % di metanolo vengono riunite e concentrate per dare 210 mg di IIIa-18-2.

Esempio 36

1 millimole di IIIa-1-6 sintetizzato mediante il metodo dell'esempio 8 viene sciolto in 10 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato. Alla soluzione vengono aggiunte in atmosfera di argo 1,5 millimoli di fluoroborato di trietilossonio e la soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 4 ore. Dopo aver distillato via il cloruro di metilene nel vuoto, al residuo vengono aggiunti 10 ml di etanolo essiccato e, raffreddando con ghiaccio, vengono aggiunte 2 millimoli di boroidruro di sodio e dopo un agitamento per 10 minuti il boroidruro di sodio in eccesso viene decomposto con etanolo saturato di acido cloridrico gassoso. Dopo evaporazione fino a secco nel vuoto, il prodotto solido risultante viene sciolto ~~in soluzione~~ in un solvente di acqua-metanolo ~~(1:4)~~ e la soluzione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 70 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando solvente metanolo-acqua (l'acqua contiene 10 % di acido cloridrico 1 normale) ~~nella medesima maniera che nell'esempio 22~~ (in cui, in successivi lavaggi, la concentrazione di metanolo viene aumentata ad incrementi del 10%, iniziando da 10% di metanolo). Frazioni eluite con una concen-

trazione di 55 % di metanolo vengono riunite e concentrate per dare 215 mg di IIIa-18-6.

Esempio 27

1 millimole di IIIa-1-9-sintetizzato nell'esempio 9 viene sciolta in 10 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato. Alla soluzione vengono aggiunte in atmosfera di argo 1,5 millimoli di fluoroborato di trietilossonio e la soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 4 ore. Dopo aver distillato via nel vuoto il cloruro di metilene, al residuo vengono aggiunti 10 ml di etanolo essiccato e, raffreddando con ghiaccio, vengono aggiunte 2 millimoli di boroidruro di sodio e, dopo agitamento per 10 minuti, il boroidruro di sodio in eccesso viene decomposto con etanolo saturato di acido cloridrico gassoso. Dopo evaporazione fino a secco nel vuoto, il prodotto solido risultante viene sciolto in ~~una soluzione~~ un solvente di acqua-metanolo ~~(1:4)~~ e la soluzione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 70 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente metanolo-acqua (l'acqua contiene 10 % di acido cloridrico 1 normale) in cui, in successivi lavaggi, la concentrazione di metanolo viene aumentata ad incrementi del 10%, iniziando da 10% di metanolo. ~~nella medesima maniera che nell'esempio 22~~. Frazioni eluite con una concentrazione di 70 % di metanolo vengo-

no riunite e concentrate per dare 250 mg di IIa-18-9.

Esempio 38

1 millimole di IIa-1-11 sintetizzato nell'esempio 10 viene sciolta in 10 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato. Alla soluzione vengono aggiunte in atmosfera di argo 1,5 millimoli di fluoroborato di trietilossonio e la soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 4 ore. Dopo aver distillato nel vuoto il cloruro di metilene, al residuo vengono aggiunti 10 ml di etanolo essiccato e, raffreddando con ghiaccio, vengono aggiunti 2 millimoli di boroidruro di sodio e dopo agitamento per 10 minuti, il boroidruro di sodio in eccesso viene decomposto con etanolo saturato di acido cloridrico gassoso. Dopo evaporazione fino a secco nel vuoto, il prodotto solido risultante viene sciolto in ~~una soluzione~~ un solvente di acqua-metanolo ~~(1:4)~~ e la soluzione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 70 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 500ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente tetraidrofurano-acqua (l'acqua contiene 10 % di acido cloridrico 1 normale) ~~nella medesima maniera che nell'esempio 13~~ in cui, in successivi lavaggi, la concentrazione di tetraidrofurano viene aumentata ad incrementi del 10%, partendo da 10% di tetraidrofurano. Frazioni eluite con una concentrazione di 50 % di tetraidrofura-

no vengono riunite e concentrate per dare 230mg di IIIa-18-11.

Esempio 32

Una millimole di IIIa-7-17-sintetizzato nell'esempio 24 viene sospesa in un solvente comprendente 2 ml di metanolo e 4 ml di acqua ed alla sospensione viene aggiunto idrossido di sodio acquoso 1 normale finchè il pH è 12. Quando la sospensione viene agitata a temperatura ambiente, il suo pH diventa inferiore a 12 per cui viene aggiunto ancora il medesimo alcali finchè il pH raggiunge 12. Quando il pH non cade più al di sotto di 12, alla sospensione viene aggiunto acido cloridrico 1 normale per regolare il suo pH a 7. La sospensione risultante viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 30 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 100 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente di metanolo-acqua (in cui, in successivi lavaggi, la concentrazione di metanolo viene aumentata ad incrementi del 10%, iniziando da 10% di metanolo.) ~~nella medesima maniera che nell'esempio 22.~~ Frazioni eluite con una concentrazione di 70 % di metanolo vengono riunite e concentrate. Il concentrato viene sciolto in 2 ml di metanolo saturato di acido cloridrico e la soluzione viene agitata per 30 minuti raffreddando con ghiaccio. Il solvente viene distillato via nel vuoto ed il residuo viene essiccato a fondo

per dare 370 mg di IIIa-15-8.

Esempio 40

5 millimoli di IIIa-5-13 sintetizzato nell'esempio 22 vengono sospese in un solvente costituito da 10 ml di metanolo e 20 ml di acqua ed alla sospensione viene aggiunto idrossido di sodio acquoso 1 normale finchè il pH è 12. Quando la sospensione venga agitata a temperatura ambiente, il suo pH diventa inferiore a 12 per cui viene aggiunto ancora il medesimo alcali finchè il pH raggiunge 12. Quando il pH non cade più al di sotto di 12, alla sospensione viene aggiunto acido cloridrico 1 normale per regolare il suo pH a 7. La sospensione risultante viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 150 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente metanolo-acqua (in cui, in successivi lavaggi, la concentrazione di metanolo viene aumentata ad incrementi del 10%, iniziando da 10% di metanolo.) ~~nella medesima maniera che nell'esempio 22.~~ Frazioni eluite con una concentrazione di 60 % di metanolo vengono riunite e concentrate. Il concentrato viene sciolto in 10 ml di metanolo saturato di acido cloridrico e la soluzione viene agitata per 30 minuti raffreddando con ghiaccio. Il solvente viene distillato via nel vuoto ed il residuo viene essiccato a fondo per dare 1,89 g di IIIa-13-2.

Esempio 41

1 millimole di IIIa-6-13 sintetizzato mediante il metodo dell'esempio 18 viene sottoposta alla reazione di detricloroacetilazione descritta nell'esempio 39. Il prodotto di reazione viene purificato mediante il metodo usato nell'esempio 39 e frazioni eluite ad una concentrazione di metanolo di 70 % vengono riunite e concentrate. Il concentrato viene sciolto in 2 ml di metanolo saturato di acido cloridrico e la soluzione viene agitata per 30 minuti raffreddando con ghiaccio. Il solvente viene distillato via ed il residuo viene essiccato a fondo per dare 320 mg di IIIa-14-9.

Esempio 42

5 millimoli di IIIa-1-12 sintetizzato nell'esempio 12 vengono sciolte in 100 ml di metanolo. Alla soluzione vengono aggiunte a temperatura ambiente 10 millimoli di fenil-diazometano e la soluzione viene agitata per 3 ore. Il fenildiazometano in eccesso viene convertito a benzilacetato con acido acetico. Il miscuglio di reazione viene evaporato fino a secco nel vuoto ed il residuo viene lavato con 15 ml di etere. Il residuo viene essiccato a fondo ed il prodotto essiccato viene sciolto in 100 ml di cloruro di metilene. Alla soluzione ven-

gono aggiunte dapprima 25 millimoli di diazometano in etere, poi 2,5 ml di trifluoruro eterato di boro (prodotto di Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), ed il miscuglio viene agitato durante la notte a temperatura ambiente. Il diazometano in eccesso viene eliminato con acido acetico ed il solvente viene eliminato nel vuoto. Il residuo viene posto in una grande quantità di acqua ghiaccia ed il precipitato risultante viene filtrato via. Il precipitato viene lavato 2 volte con un totale di 50 ml di acqua (25 ml ogni volta), ed il residuo viene essiccato a fondo. Il solido essiccato viene sciolto in 15 ml di metanolo e dopo l'aggiunta di 250 mg di Pd-C (10 %), la soluzione viene scossa con gas idrogeno a pressione atmosferica e temperatura ambiente. La reazione è completa in 20 minuti, Pd-C viene filtrato via ed il solvente viene distillato via nel vuoto. Il residuo viene essiccato a fondo e sciolto in 15 ml di piridina. Dopo che sono state aggiunte a gocce 100 millimoli di anidride propionica, la soluzione viene agitata a 50°C per 4 ore. La piridina viene distillata via nel vuoto ed il residuo viene posto in una grande quantità di acqua-ghiaccio. Il precipitato risultante viene lava-

to per tre volte con un totale di 450 ml di acqua (150 ml ogni volta). Il precipitato viene poi sospeso in un solvente costituito da 10 ml di metanolo e 20 ml di acqua ed alla sospensione viene aggiunto idrossido di sodio acquoso 1 normale finchè il pH è 12. Quando la sospensione viene agitata a temperatura ambiente, il suo pH diventa più basso di 12 per cui viene aggiunto ancora il medesimo alcali finchè il pH raggiunge il valore 12. Quando il pH non cade più al di sotto di 12, alla sospensione viene aggiunto acido cloridrico 1 normale per regolare il suo pH a 7. La sospensione risultante viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 150 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita usando un sistema solvente metanolo-acqua ~~nella medesima maniera che nell'esempio 22~~. Frazioni eluite con una concentrazione di 70 % di metanolo vengono riunite e concentrate. Il concentrato viene sciolto in 10 ml di metanolo saturato di acido cloridrico e la soluzione viene agitata per 30 minuti raffreddando con ghiaccio. Il solvente viene distillato via nel vuoto ed il residuo viene essiccato a fondo per dare 830 mg di II%a-17-5.

Esempio 43

1 millimole di III~~a~~-2-1 sintetizzato nell'esempio 16 viene sospesa in un solvente comprendente 2 ml di metanolo e 4 ml di acqua ed alla sospensione viene aggiunto idrossido di sodio acquoso 1 normale finchè il pH è 12. Quando la sospensione venga agitata a temperatura ambiente, il suo pH diventa inferiore a 12 in modo che viene aggiunto ancora il medesimo alcali finchè il pH raggiunge 12. Quando il pH non cade più al di sotto di 12, alla sospensione viene aggiunto acido cloridrico 1 normale per regolare il suo pH a 7. La sospensione risultante viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 150 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente metanolo-acqua (in cui, in successivi lavaggi, la concentrazione di metanolo viene aumentata ad incrementi del 10%, iniziando da 10% di metanolo.) ~~nella medesima maniera che nell'esempio 22.~~ Frazioni eluite con una concentrazione di 50 % di metanolo vengono riunite e concentrate. Il concentrato viene sciolto in 2 ml di metanolo saturato di acido cloridrico e la soluzione viene agitata per 30 minuti raffreddando con ghiaccio. Il solvente viene distillato via nel vuoto ed il residuo viene essiccato a fondo per dare 400 mg di III~~a~~-12-1.

Esempio 44

5 millimoli di AI-77-B essiccato a fondo vengono sciolte in 10 ml di piridina. Alla soluzione vengono aggiunte temperatura ambiente 10 mmoli di benzilossicarbonilcloruro e la soluzione viene agitata per 3 ore. Dopo l'aggiunta di 20 millimoli di benzilossicarbonilcloruro, la soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 1,5 ore. Il miscuglio di reazione viene posto in una grande quantità di acqua ghiaccio ed il precipitato risultante viene filtrato via. Il precipitato viene lavato per due volte con un totale di 100 ml di acqua (50 ml ogni volta). Esso viene poi lavato con 50 ml di etere ed essiccato a fondo. Il solido secco viene sciolto in 40 ml di piridina e, dopo l'aggiunta di 50 millimoli di tricloroacetilcloruro, la soluzione viene agitata a 50°C per 4 ore. Dopo che la piridina è stata distillata via nel vuoto, il residuo viene posto in una grande quantità di acqua ghiaccio. Il precipitato risultante viene lavato per tre volte con un totale di 150 ml di acqua (50 ml ogni volta), ed il residuo viene essiccato a fondo. Il prodotto secco viene sciolto in 15 ml di metanolo e, dopo l'aggiunta di 280 mg di Pd-C (10 %), la soluzione viene scossa con gas idrogeno a

pressione atmosferica e temperatura ambiente. La reazione viene completata in due ore, Pd-C viene filtrato via ed il solvente viene distillato via nel vuoto. Il residuo viene sospeso in un solvente acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetraidrofurano), e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 150 ml di Amberlite XAD-2. La colonna viene eluita impiegando un sistema solvente tetraidrofurano-acqua (in cui, in successivi lavaggi, la concentrazione di tetraidrofurano viene aumentata ad incrementi del 10%, iniziando da 10% di tetraidrofurano. ~~nella medesima maniera che nell'esempio 13~~. Frazioni eluite con una concentrazione di 30 % di tetraidrofurano vengono riunite e concentrate per dare 1,02 g di IIIa-12-9.

Esempio 45

5 millimoli di AI-77-B essiccato a fondo vengono sciolte in 10 ml di piridina. Alla soluzione vengono aggiunte a temperatura ambiente 10 millimoli di benzilossicarbonilcloruro e la soluzione viene agitata per 3 ore. Dopo che la piridina è stata distillata via nel vuoto, il residuo viene lavato per due volte con un totale di 20 ml di acqua (10 ml ogni volta). Esso viene poi lavato con 30 ml di etere ed essiccato a fondo. Il solido secco viene sciolto in 100 ml di metanolo e dopo l'aggiunta di 10 millimoli di fenildiazometano a

temperatura ambiente. la soluzione viene agitata per 3 ore. Il fenildiazometano in eccesso viene convertito a benzil-acetato con acido acetico. Il miscuglio di reazione viene evaporato fino a secco nel vuoto ed il residuo viene lavato con 10 ml di etere. Il residuo viene essiccato a fondo ed il prodotto secco viene sciolto in 100 ml di cloruro di metilene. Alla soluzione vengono aggiunte dapprima 10 millimoli di diazoetano in etere, poi 2,5 ml di trifluoruro-eterato di boro (prodotto di Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) e la soluzione viene agitata durante la notte a temperatura ambiente. Il diazoetano in eccesso viene eliminato con acido acetico ed il solvente viene eliminato nel vuoto. Il residuo viene posto in una grande quantità di acqua ghiaccia ed il precipitato risultante viene filtrato via. Il precipitato viene lavato per due volte con un totale di 50 ml di acqua (25 ml ogni volta) ed il residuo viene essiccato a fondo. Il prodotto secco viene sciolto in 15 ml di metanolo e, dopo l'aggiunta di 280 mg di Pd-C (10 %), la soluzione viene scossa con gas idrogeno a pressione atmosferica e temperatura ambiente. La reazione viene completata in due ore. Pd-C viene separato ed il solvente viene distilla-

to via nel vuoto. Il residuo viene sospeso in un sistema solvente acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetraidrofurano) e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 150 ml di Amberlite XAD-2. La colonna viene eluita impiegando un sistema solvente tetraidrofurano-acqua (in cui, in successivi lavaggi, la concentrazione di tetraidrofurano viene aumentata ad incrementi del 10%, iniziando da 10% di tetraidrofurano. ~~nella medesima maniera che nello esempio 13.~~ Frazioni eluite con una concentrazione di 30 % di tetraidrofurano vengono riunite e concentrate per dare 1,21 g di IIIa-16-7.

Esempio 46

1 millimole di IIIa-16-7 sintetizzato nell'esempio 45 viene posta in 4 ml di piridina e, dopo l'aggiunta di 2 mmoli di benzilossicarbonil-cloruro, la soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 3 ore. Dopo che la piridina è stata distillata via nel vuoto, il residuo viene lavato per due volte con un totale di 4 ml di acqua (2 ml ogni volta). Esso viene poi lavato con 6 ml di etere ed essiccato a fondo. Il prodotto secco viene posto in 4 ml di piridina e, dopo l'aggiunta di 10 millimoli di tricloroacetilcloruro, la soluzione viene agitata a 50°C per 4 ore. Dopo che la piridina è stata distillata via nel vuoto, il residuo viene posto in una grande quantità di acqua ghiaccio. Il preci-

pitato risultante viene lavato per 3 volte con un totale di 30 ml di acqua (10 ml ogni volta) ed essiccato a fondo. Il prodotto secco viene sciolto in 3 ml di metanolo. Dopo l'aggiunta di 50 mg di Pd-C (10 %), la soluzione viene scossa con gas idrogeno a pressione atmosferica e temperatura ambiente. La reazione viene completata in 1 ora, Pd-C viene filtrato via ed il solvente viene distillato via nel vuoto. Il residuo viene sospeso in un sistema solvente acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetraidrofurano) e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 30 ml di Amberlite XAD-2. La colonna viene eluita impiegando un sistema solvente tetraidrofurano-acqua (in cui, in successivi lavaggi, la concentrazione di tetraidrofurano viene aumentata ad incrementi del 10%, iniziando da 10% di tetraidrofurano.) ~~nella medesima maniera che nello esempio 13.~~ Frazioni eluite con una concentrazione di 40 % di tetraidrofurano vengono riunite e concentrate per dare 210 mg di IIIa-17-6.

Esempio 47

1 millimole di AI-77-B essiccato a fondo viene sciolta in 4 ml di piridina e, dopo l'aggiunta di 2 millimoli di benzilossi-carbonil-cloruro, la soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 3 ore. Dopo aver distillato via piridina nel vuoto, il residuo viene lavato per due volte con un

totale di 4 ml di acqua (2 ml ogni volta). Esso viene lavato con 6 ml di etere ed essiccato a fondo. Il prodotto secco viene posto in 4 ml di piridina e vengono aggiunte 15 millimoli di anidride acetica. Dopo l'aggiunta di 10 mg di cloruro di zinco la soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 2 ore. Il miscuglio di reazione viene versato in una grande quantità di acqua ghiaccio ed il precipitato risultante viene filtrato via. Il precipitato viene lavato per due volte con un totale di 4 ml di acqua (2 ml ogni volta). Il precipitato viene sciolto in 3 ml di metanolo e dopo l'aggiunta di 50 mg di Pd-C (10 %), la soluzione viene scossa con gas-idrogeno a pressione atmosferica e temperatura ambiente. La reazione viene completata in 1 ora, Pd-C viene filtrato via ed il solvente viene distillato via nel vuoto. Il residuo viene sospeso in un solvente acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetraidrofurano), e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 30 ml di Amberlite XAD-2. La colonna viene eluita impiegando un sistema solvente tetraidrofurano-acqua in cui, in successivi lavaggi, la concentrazione di tetraidrofurano viene aumentata ~~nella medesima maniera che nell'esempio 13. Frazioni~~ ad incrementi del 10%, iniziando da 10% di tetraidrofurano. Frazioni eluite con una concentrazione di 30 % di tetraidrofurano vengono riunite e concentrate per dare 230 mg

di IIIa-10-1.

Esempio 48

1 millimole di AI-77-B essiccato a fondo viene sciolta in 4 ml di piridina e, dopo l'aggiunta di 2 mmoli di benzilossicarbonilcloruro, la soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 3 ore. Dopo aver distillato via piridina nel vuoto, il residuo viene lavato per due volte con un totale di 4 ml di acqua (2 ml ogni volta). Esso viene poi lavato con 6 ml di etere ed essiccato a fondo. Il prodotto secco viene posto in 4 ml di piridina e vengono aggiunte 15 mmoli di anidride acetica. Dopo l'aggiunta di 10 mg di cloruro di zinco, la soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 2 ore. Il miscuglio di reazione viene versato in una grande quantità di acqua ghiaccia ed il precipitato risultante viene filtrato via. Il precipitato viene lavato per due volte con un totale di 4 ml di acqua (2 ml ogni volta) ed essiccato a fondo. Il prodotto secco viene posto in 4 ml di piridina e, dopo l'aggiunta di 10 mmoli di anidride butirrica, la soluzione viene agitata a 50°C per 4 ore. Dopo che la piridina è stata distillata via nel vuoto, il residuo viene posto in una grande quantità di acqua ghiaccia. Il precipitato risultante

viene lavato per tre volte con un totale di 30 ml di acqua (10 ml ogni volta) ed essiccato a fondo. Il prodotto secco viene sciolto in 3 ml di metanolo e, dopo l'aggiunta di 50 mg di Pd-C (10 %), la soluzione viene scossa con gas idrogeno a pressione atmosferica e temperatura ambiente. La reazione viene completata in 1 ora, Pd-C filtrato via ed il solvente viene distillato via sotto vuoto. Il residuo viene sospeso in un sistema solvente acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetraidrofurano) e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 30 ml di Amberlite XAD-2. La colonna viene eluita impiegando un sistema di tetraidrofurano-acqua ~~nella medesima maniera che nell'esempio 13.~~ Frazioni eluite con una concentrazione di 40 % di tetraidrofurano vengono riunite e concentrate per dare 270 mg di IIIa-11-6.

Esempio 49

1 millimole di AI-77-B essiccato a fondo viene sciolta in 4 ml di piridina e, dopo l'aggiunta di 2 mmoli di benziloxi-carbonilcloruro, la soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 3 ore. Dopo aver distillato via piridina nel vuoto, il residuo viene lavato per due volte con un totale di 4 ml di acqua (2 ml ogni volta). Esso viene lavato con

6 ml di etere ed essiccato a fondo. Il prodotto secco viene posto in 4 ml di piridina e vengono aggiunte 15 mmoli di anidride acetica. Dopo l'aggiunta di 10 mg di cloruro di zinco, la soluzione viene agitata a temperatura ambiente oer 2 ore. Il miscuglio di reazione viene versato in una grande quantità di acqua ghiaccia ed il precipitato risultante viene filtrato via. Esso viene lavato per due volte con un totale di 4 ml di acqua (2 ml ogni volta) ed essiccato a fondo. Il prodotto secco viene sciolto in un solvente costituito da 4 ml di metanolo e 16 ml di cloroformio. Dopo l'aggiunta di 6 mmoli di diazometano in etere a temperatura ambiente, la soluzione viene agitata per 1 ora. Il diazometano in eccesso viene eliminato con acido acetico ed il solvente viene distillato via nel vuoto. Il residuo viene sciolto in 3 ml di metanolo e, dopo l'aggiunta di 50 mg di Pd-C (10 %), la soluzione viene scossa con gas idrogeno a pressione atmosferica e temperatura ambiente. La reazione viene completata in 1 ora, Pd-C viene viene filtrato via ed solvente viene distillato via nel vuoto. Il residuo viene sospeso in un sistema solvente acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetraidrofurano) e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di

30 ml di Amberlite XAD-2. La colonna viene eluita impiegando un sistema solvente tetraidrofurano-acqua in cui, in successivi lavaggi, la concentrazione di tetraidrofurano viene aumentata ~~nella medesima maniera che nell'esempio 13. Frazioni~~ ad incrementi del 10%, iniziando da 10% di tetraidrofurano. Frazioni eluite con una concentrazione di 50 % di tetraidrofurano vengono riunite e concentrate per dare 273 mg di IIIa-14-1.

Esempio 50

2 millimoli (848 mg) di AI-77-B essiccato a fondo vengono poste in un contenitore a pressione di vetro da 50 ml e vengono aggiunti 10 ml di N,N-dimetilformammide per sciogliere lo AI-77-B. Dopo l'aggiunta di 10 mmoli di metil-dioduro, il contenitore viene chiuso e scosso energicamente per 1 ora a temperatura ambiente. Vengono aggiunte altre 10 mmoli di metil-ioduro e viene eseguita una reazione nella medesima maniera. Metildioduro viene aggiunto di nuovo in una quantità di 10 mmoli e, dopo energico scuotimento del contenitore per 24 ore, il solvente (N,N-dimetilformammide) e metilioduro che non ha reagito vengono distillati via sotto vuoto. Il residuo viene sciolto in 2 ml di metanolo e macchie della soluzione vengono poste su 20 piatti di gel di silice (TLCPSC-Fertigplatten KIESELGEL 60F-254 of Merck & Co., Inc., Art. 5717, 20 cm x 20 cm x 2 mm)), sviluppate con

un sistema solvente di metanolo e cloroformio (1:10), porzioni aventi Rf = 0,38 (si osserva assorbimento nell'ultravioletto, rosso porpora nella reazione alla ninidrina) vengono riunite, poste in 200 ml di metanolo e la soluzione viene agitata per 30 minuti. Dopo filtrazione del gel di silice, metanolo viene concentrato per dare 72 mg di II[illegible]a-27-1.

Esempio 51

AI-77-B (1,2 mmoli) essiccato a fondo viene sciolto in 5 ml di N,N-dimetilformammide, dopo aggiunta di 3 mmoli di etil-ioduro, la soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 2 ore. Vengono aggiunte 3 millimoli di etilioduro per 4 volte ad un intervallo di 1 ora. Il solvente e lo etilioduro in eccesso vengono distillati via dal miscuglio di reazione nel vuoto. Il residuo viene sciolto in 2 ml di metanolo e macchie della soluzione vengono poste su di 10 piatti di gel di silice (TLCPSC-Fertigplatten KIESELGEL 60F-254 di Merck & Co., Inc. Art. 5717 20 cm x 20 cm x 2 mm), sviluppate con un sistema solvente di metanolo - cloroformio (1:10), porzioni aventi Rf = 0,40 (si osserva assorbimento nell'ultravioletto, rosso nella reazione alla ninidrina (marchio di impresa)), poste in 100 ml di metanolo e la soluzione viene agitata per

30 minuti. Dopo aver filtrato via il gel di silice, il metanolo viene concentrato per dare 70 mg di IIIa-18-1.

Esempio 52

2 millimoli (778 mg) di AI-77-F essiccato a fondo vengono sciolte in 4 ml di piridina ed alla soluzione vengono aggiunte 40 mmoli di anidride acetica. Dopo l'aggiunta di 20 mg di cloruro di zinco, la soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 2 ore. Il miscuglio di reazione viene versato in una grande quantità di acqua ghiaccio ed il precipitato risultante viene filtrato via. Esso viene lavato per due volte con un totale di 10 ml di acqua (5 ml ogni volta) ed essiccato. Il prodotto secco viene sciolto in 2 ml di metanolo e macchie della soluzione vengono poste su 15 piatti di gel di silice (TLPSC-Fertigplatten KIESELGEL 60F-254 di Merck & Co., Inc. Art. 5717, 20 cm x 20 cm x 2 mm), sviluppate con un sistema solvente di cloroformio e metanolo (30:1), e porzioni aventi Rf = 0,70 (si osserva assorbimento nell'ultravioletto) vengono riunite, poste in 100 ml di metanolo e la soluzione viene agitata per 20 minuti. Dopo filtrazione del gel di silice, il metanolo viene concentrato per dare 520 mg di IIIa-1-1.

Esempio 53

Composto IIIa-1-12 viene sintetizzato ripetendo il procedimento dell'esempio 52 eccetto che la anidride acetica viene sostituita da tricloroacetilcloruro. Due millimoli del composto vengono sciolte in 4 ml di piridina e, dopo l'aggiunta di 26 mmoli di anidride acetica, la soluzione viene agitata a 50°C per 3 ore. Dopo aver distillato via piridina nel vuoto, il residuo viene trasferito in una grande quantità di acqua ghiaccio. Il precipitato risultante viene lavato per tre volte con un totale di 30 ml di acqua (10 ml ogni volta). ~~ed essiccato.~~ Il prodotto ~~secco~~ viene sospeso in un solvente costituito da 4 ml di metanolo ed 8 ml di acqua ed alla soluzione viene aggiunto idrossido di sodio acquoso 1 normale finchè il suo pH raggiunge 12. Quando la soluzione viene agitata a temperatura ambiente, il pH diventa inferiore a 12 per cui viene aggiunto ancora il medesimo alcali per ottenere un pH di 12. Quando il pH non cade più al di sotto di 12, viene aggiunto acido cloridrico 1 normale per regolare il pH a 7. La soluzione viene poi fatta passare attraverso una colonna riempita di 60ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 200 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un siste-

ma solvente di tetraidrofurano-acqua, ~~nella medesima maniera che nell'esempio 13.~~ Frazioni eluite con una concentrazione di 50 % di tetraidrofurano vengono riunite e concentrate. Il concentrato viene sciolto in 50 ml di metanolo saturato di acido cloridrico e la soluzione di viene agitata per 30 minuti raffreddando con ghiaccio. Il solvente viene distillato via nel vuoto ed il residuo viene essiccato a fondo per dare 530 mg di IVa-3-1.

Esempio 54

1 millimole di IVa-1-1 sintetizzato nell'esempio 52 viene sciolta in 2 ml di piridina e, dopo l'aggiunta di 13 mmoli di anidride propionica, la soluzione viene agitata a 50°C per 3 ore. Dopo aver distillato via piridina nel vuoto, il residuo viene sciolto in 1 ml di metanolo e macchie della soluzione vengono poste su 10 piatti di gel di silice (TLCPSC-Fertigplatten KIESELGEL 60F-254 di Merck & Co., Inc. Art. 5717, 20 cm x 20 cm x 2 mm), sviluppate con ,un sistema solvente di cloroformio e metanolo (50:1, porzioni aventi Rf = 0,60 (si osserva assorbimento nell'ultravioletto) vengono riunite, poste in 50 ml di metanolo e la soluzione viene agitata per 20 minuti. Quando il gel di silice viene filtrato via ed il metanolo viene con-

centrato si ottengono 305 mg di IVa-2-2.

Esempio 55

1 millimole di IVa-1-1 sintetizzato nell'esempio 52 viene sciolta in 5 ml di cloroformio e dopo l'aggiunta di 10 mmoli di diazometano in etere a temperatura ambiente, la soluzione viene agitata durante la notte. Il diazometano in eccesso viene eliminato con acido acetico ed il miscuglio di reazione viene evaporato fino a secco nel vuoto. Il prodotto secco viene sciolto in 1 ml di metanolo e macchie della soluzione vengono poste su 10 piatti di gel di silice (TLCPSG-Fertigplatten KIESELGEL 60F-254 di Merck & Co., Inc. Art. 5717, 20 cm x 20 cm x 2 mm), sviluppate con un sistema solvente di cloroformio e metanolo (50:1), porzioni aventi Rf = 0,60 (si osserva assorbimento nell'ultravioletto) vengono riunite, poste in 50 ml di metanolo e la soluzione viene agitata per 20 minuti. Quando il gel di silice viene filtrato via ed il metanolo viene concentrato, si ottengono 270 mg di IVa-5-1.

Esempio 56

2 millimoli (778 mg) di AI-77-F essiccato a fondo vengono sciolte in 10 ml di cloroformio e, dopo l'aggiunta di 15 mmoli di diazometano in etere a temperatura ambiente, la soluzione viene agitata per 1 ora.

Il diazometano in eccesso viene eliminato con acico acetico ed il miscuglio di reazione viene evaporato fino a secco nel vuoto. Il prodotto secco viene sciolto in 2 ml di metanolo, macchie della soluzione vengono poste su 15 piatti di gel di silice (TLCPSC-Fertigplatten KIESELGEL 60F-254 di Merck & Co., Inc., Art. 5717, 20 cm x 20 cm x 2 mm), sviluppate con un sistema solvente di cloroformio e metanolo (40 : 1), porzioni aventi Rf = 0,70 (si osserva assorbimento nell'ultravioletto) vengono riunite, poste in 100 ml di metanolo e la soluzione viene agitata per 20 minuti. Quando il gel di silice viene filtrato via ed il metanolo viene concentrato, si ottengnono 680 mg di (IVa-4-2).

Esempio 57

1 millimole di (IVa-4-2) sintetizzato nell'esempio 56 viene sciolta in 10 ml di cloruro di metilene ed alla soluzione vengono aggiunti dapprima 5 mmoli di diazobutano in etere, e poi 0,5 ml di trifluoruro-eterato di boro (prodotto di Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), e la soluzione viene agitata durante la notte a temperatura ambiente. Il diazobutano in eccesso viene eliminato con acido acetico ed il miscuglio di reazione viene evaporato fino a secco nel vuoto. Il prodotto secco viene sciolto

in 1 ml di metanolo e macchie della soluzione vengono poste su 10 piatti di gel di silice (TLCPSC-Fertigplatten KIESELGEL 60F-254 di Merck & Co., Inc., Art. 5717, 20 cm x 20 cm x 2 mm), sviluppate in un sistema solvente di cloroformio e metanolo (50:1), porzioni aventi Rf = 0,60 (si osserva assorbimento nell'ultravioletto) vengono riunite, poste in 50 ml di metanolo e la soluzione viene agitata per 20 minuti. Quando il gel di silice viene filtrato via ed il metanolo viene concentrato si ottengono 290 mg di IVa-6-5.

Esempio 58

2 millimoli di IVa-6-4 sintetizzato mediante il metodo dell'esempio 57 vengono sciolti in 10 ml di metanolo e, dopo l'aggiunta di 100 mg di Pd-C (10 %), la soluzione viene scossa con gas idrogeno a pressione atmosferica ed a temperatura ambiente. La reazione viene completata in 20 minuti, Pd-C viene filtrato via ed il solvente viene distillato via sotto vuoto. Il residuo viene sciolto in 2 ml di metanolo, macchie della soluzione vengono poste su 15 piatti di gel di silice (TLCPSC Fertigplatten KIESELGEL 60F-254 di Merck & Co., Inc. Art. 5717, 20 cm x 20 cm x 2 mm), sviluppate con un sistema solvente di cloroformio e metanolo (30:1), porzio-

ni aventi Rf = 0,65 (si osserva assorbimento nell'ultravioletto), vengono riunite, poste in 100 ml di metanolo e la soluzione viene agitata per 20 minuti. Quando il gel di silice viene filtrato via ed il metanolo viene concentrato, si ottengono 520mg di IVa-7-8.

Esempio 59

1 millimole di IVa-7-8 sinstetizzato nell'esempio 58 viene sciolta in 4 ml di piridina e, dopo l'aggiunta di 10 mmoli di anidride acetica, la soluzione viene agitata a 50°C per 3 ore. Dopo aver distillato via piridina nel vuoto, il residuo viene sciolto in 2 ml di metanolo e macchie della soluzione vengono poste su 10 piatti di gel di silice (TLCPSC-Fertigplatten KIESELGEL 60F-254 di Merck & Co., Inc. Art. 5717, 20 cm x 20 cm x 2 mm), sviluppate con un sistema solvente di cloroformio e metanolo (50:1), porzioni aventi Rf = 0,7 (si osserva assorbimento nell'ultravioletto), vengono riunite, poste in 50 ml di metanolo e la soluzione viene agitata per 20 minuti. Quando il gel di silice viene filtrato via ed il metanolo viene concentrato, si ottengono 240 mg di IVa-8-5.

Esempio 60

2 millimoli di IIIa-18-1 sintetizzato nell'esem-

pio 34 vengono sciolte in un solvente costituito da 2 ml di metanolo e 5 ml di acqua e viene aggiunto idrossido di sodio acquoso 1 normale finchè il pH della soluzione è 10 ~~#~~ quando la soluzione venga agitata, il pH diventa inferiore a 10 per cui viene aggiunta ancora il medesimo alcali per ottenere un pH di 10. Quando il pH non cade più al di sotto di 10, viene aggiunto acido cloridrico 1 normale per regolare il pH a 7, e la soluzione risultante viene purificata su una colonna di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio a fondo con acqua, la colonna viene eluita con un solvente costituito da 50 % di metanolo e 50 % di acqua (apertura dell'anello di gamma-lattone). Gli eluati vengono concentrati per dare 820 mg di II~~3~~b-18-1. Il concentrato viene sciolto in un solvente costituito da 2 ml di metanolo e 5 ml di acqua e viene aggiunto idrossido di sodio acquoso 1 normale finchè il pH raggiunge 12. Quando la soluzione viene agitata, il pH diventa inferiore a 12 per cui viene aggiunto ancora il medesimo alcali per ottenere un pH di 12. Quando il pH non cade più al di sotto di 12, viene aggiunto acido cloridrico 1N per regolare il pH a 7 e la soluzione risultante viene purificata su una colonna di Amberlite XAD-2.

~~Dopo lavaggio a fondo con acqua,~~ La colonna viene eluita con un solvente costituito da 30 % di metanolo e 70 % di acqua. Gli eluati vengono concentrati per dare 810 mg di II‡c-18-1. 1 millomole di IIIb-18-1 viene sciolta in 5 ml di metanolo e, dopo aggiunta di 1 ml di metanolo saturato di acido cloridrico, la soluzione viene agitata per 1 ora raffreddando con ghiaccio. Quando il solvente viene distillato via, si ottengono 400 mg di II‡a-18-1. Sottoponendo 1 millimole di II‡c-18-1 al medesimo trattamento di cui sopra, si formano 380 mg di II‡a-18-1.

Esempio 61

2 millimoli di AI-77-A essiccato a fondo vengono poste in un contenitore a pressione. Dopo l'aggiunta di 24 mmoli di p-toluidina, il contenitore viene chiuso e la soluzione viene agitata per 10 minuti a 100°C. Il miscuglio di reazione viene sciolto in 2 ml di metanolo e macchie della soluzione vengono poste su 15 piatti di gel si silice (TLCPSC-Fertigplatten KIESELGEL 60F-254 di Merck & Co., Inc., Art. 5717, 20 cm x 20 cm x 2 mm), sviluppate con un sistema solvente di cloroformio e metanolo (8:1), porzioni aventi Rf = 0,20 (si osserva assorbimento nell'ultravioletto) vengono riunite, poste in 100ml di metanolo e la soluzione viene agitata per 20 minu-

ti. Quando il gel di silice viene filtrato via ed il metanolo viene concentrato, si ottengono 300mg di IVb-1-42.

Esempio 62

1 millimole di AI-77-B essiccato a fondo viene sospesa in 10 ml di cloruro di metilene che è stata appena distillato ed alla sospensione vengono aggiunte 3 mmoli di fluoroborato di trietilossonio. Quando la sospensione viene agitata per 1 ora a temperatura ambiente diventa trasparente e, dopo che è stata agitata durante la notte, il solvente cloruro di metilene viene distillato via nel vuoto. Il residuo viene sciolto in 10 ml di etanolo e, raffreddando con ghiaccio, vengono aggiunti 2 ml di etanolo saturato di ammoniaca. Dopo agitamento per 2 ore, la temperatura della soluzione viene riportata alla temperatura ambiente alla quale la reazione viene continuata per 2 giorni. Il residuo viene sciolto in acqua e la soluzione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 50 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 100 ml di acqua, la colonna viene eluita con un sistema solvente di 10 % di metanolo e 90 % di acqua. Frazioni attive vengono riunite e concentrate per dare 300 mg di AI-77-A.

Esempio 63

1 millimole di IIIa-4-1 sintetizzato nell'esempio 32 viene sciolta in 10 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato e, dopo che in atmosfera di argo sono state aggiunte 1,5 mmoli di fluoroborato di trietilossonio, la soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 4 ore. Dopo che il cloruro di metilene è stato distillato via nel vuoto vengono aggiunti 10 ml di etanolo essiccato, e, raffreddando con ghiaccio, vengono aggiunte 2 mmoli di boroidruro di sodio e dopo un agitamento di 10 minuti, il boroidruro di sodio in eccesso viene decomposto con etanolo saturato di acido cloridrico gassoso. Il miscuglio di reazione viene evaporato fino a secco ed il prodotto secco viene sospeso in un sistema solvente di acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetraidrofurano) e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 70 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente di tetraidrofurano-acqua (in cui, in seguito lavaggi, la concentrazione di tetraidrofurano viene aumentata ad incrementi del 10%, iniziando da 10% di tetraidrofurano. ~~nella medesima maniera che nell'esempio 12~~). Frazioni eluite con una concentrazione di 60 % di tetraidrofurano vengono riunite e concentrate per dare 160 mg di IIIa-21-9.

Esempio 64

2 milli-moli di IIIa-10-1 essiccato a fondo (sintetizzato nell'esempio 47) vengono poste in un contenitore a pressione di vetro da 50 ml e vengono aggiunti 10 ml di N,N-dimetilformammide per portare in soluzione il composto. Dopo l'aggiunta di 10 mmoli di metilioduro, il contenitore viene chiuso e scosso energicamente per 1 ora a temperatura ambiente. Vengono aggiunte altre 10 mmoli di metilioduro e viene effettuata una reazione nella medesima maniera. Metil-ioduro viene aggiunto di nuovo in una quantità di 10 mmoli e, dopo energico scuotimento del contenitore per 24 ore, il solvente (N,N-dimetilformammide) e metil-ioduro che non ha reagito vengono distillati via nel vuoto. Il residuo viene sciolto in 2 ml di metanolo e macchie della soluzione vengono poste su 20 piatti di gel di silice (TLCPSC-Fertigplatten KIESELGEL 60F-254 di Merck & Co., Inc. Art. 5717, 20 cm x 20 cm x 2 mm), sviluppate in un sistema solvente di metanolo e cloroformio (1:10), porzioni aventi Rf = 0,40 (si osserva assorbimento nell'ultravioletto, rosso porpora nella reazione alla ninidrina) vengono riunite, poste in 200 ml di metanolo e la soluzione viene agitata per 30 minuti. Dopo aver filtrato via il

gel di silice ed aver concentrato il metanolo, si ottengono 80 mg di IIIa-28-1.

Esempio 65

2 millimoli di IIIa-11-1 sintetizzato mediante il metodo dell'esempio 48, vengono poste in un contenitore a pressione di vetro da 50 ml e vengono aggiunti 10 ml di N,N-dimetilformammide per dissolvere il composto. Dopo l'aggiunta 10 mmoli di metilioduro, il contenitore viene chiuso e scosso energicamente per 1 ora a temperatura ambiente. Vengono aggiunte altre 10 mmoli del metilioduro e viene effettuata una reazione nella medesima maniera. Metilioduro viene aggiunto di nuovo in una quantità di 10 mmoli e dopo energico scuotimento del contenitore per 24 ore, il solvente (N,N-dimetilformammide) e metilioduro che non ha reagito vengono distillati via nel vuoto. Il residuo viene sciolto in 2 ml di metanolo e macchie della soluzione vengono poste su 20 piatti di gel di silice (TLCPSC-Fertigplatten KIESELGEL 60F-254 di Merck & Co., Inc. Art. 5717, 20 cm x 20 cm x 2 mm), sviluppate con un sistema solvente di metanolo e cloroformio (1:20), porzioni aventi Rf = 0,50 (si osserva assorbimento nell'ultravioletto, rosso porpora nella reazione alla ninidrina) vengono riunite, poste in 200 ml

di metanolo e la soluzione viene agitata per 30 minuti. Quando il gel di silice viene filtrato via e il metanolo viene concentrato, si ottengono 92 mg di IIIa-29-1.

Esempio 66

2 millimoli di IIIa-12-1 sintetizzato mediante il metodo dell'esempio 43 vengono poste in un contenitore a pressione di vetro da 50 ml e vengono aggiunti 10 ml di N,N-dimetilformammide per sciogliere il composto. Dopo l'aggiunta di 10 mmoli di metilioduro, il contenitore viene chiuso e scosso energicamente per 1 ora a temperatura ambiente. Vengono aggiunte altri 10 mmoli di metilioduro e viene effettuata una reazione nella medesima maniera. Metilioduro viene aggiunto di nuovo in una quantirà di 10 mmoli e dopo energico scuotimento del contenitore per 24 ore, il solvente (N,N-dimetilformammide) e metilioduro che non ha reagito vengono distillati via nel vuoto. Il residuo viene sciolto in 2 ml di metanolo e macchie della soluzione vengono poste su 20 piatti di gel di silice (TLCPSC-Fertigplatten KIESELGEL 60F-254 di Merck & Co., Inc. Art. 5717, 20 cm x 20 cm x 2 mm) sviluppate con un sistema solvente di metanolo e cloroformio (1:10), porzioni aventi Rf = 0,38 (si osser-

va assorbimento nell'ultravioletto, rosso porpora nella reazione alla ninidrina) vengono riunite, poste in 200 ml di metanolo e la soluzione viene agitata per 30 minuti. Quando il gel di silice viene filtrato via ed il metanolo viene concentrato, si ottengono 76 mg di IIIa-30-1.

Esempio 67

2 millimoli di IIIa-13-2 sintetizzato nell'esempio 40 vengono poste in un contenitore a pressione di vetro da 50 ml e vengono aggiunti 10 ml di N,N-dimetilformammide per sciogliere il composto. Dopo l'aggiunta di 10 mmoli di metilioduro, il contenitore viene chiuso e scosso energicamente per 1 ora a temperatura ambiente. Vengono aggiunti altre 10 mmoli di metil-ioduro e viene eseguita una reazione nella medesima maniera. Metil-dioduro viene aggiunto di nuovo in una quantità di 10 mmoli e, dopo energico agitamento del contenitore per 24 ore, il solvente (N,N-dimetilformammide) e metilioduro che non ha reagito vengono distillati via nel vuoto. Il residuo viene sciolto in 2 ml di metanolo e macchie della soluzione vengono poste su 20 piatti di gel di silice (TLCPSC-Fertigplatten KIESELGEl 60F-254 di Merck & Co., Inc. Art. 5717, 20 cm x 20 cm x 2 mm), vengono sviluppate con un sistema solvente

di metanolo e cloroformio (1:10), porzioni aventi Rf = 0,52 (si osserva assorbimento nell'ultravioletto e rosso porpora nella reazione alla ninidrina) vengono riunite, poste in 200 ml di metanolo e la soluzione viene agitata per 30 minuti. Quando il gel di silice viene filtrato via ed il metanolo viene concentrato, si ottengono 85 mg di II%a-31-2.

Esempio 68

2 millimoli di II%a-14-1 sintetizzato mediante il metodo dell'esempio 41 vengono poste in un contenitore a pressione di vetro da 50 ml e vengono aggiunti 10 ml di N,N-dimetilformammide per portare in soluzione il composto. Dopo l'aggiunta di 10 mmoli di metilioduro, il contenitore viene chiuso e scosso energicamente per 1 ora a temperatura ambiente. Vengono aggiunte altre 10 mmoli di metilioduro e viene effettuata una reazione nella medesima maniera. Metilioduro viene aggiunto di nuovo in una quantità di 10 mmoli e dopo energico scuotimento del contenitore per 24 ore, il solvente (N,N-dimetilformammide) e metilioduro che non ha reagito vengono distillati via nel vuoto. Il residuo viene sciolto in 2 ml di metanolo, macchie della soluzione vengono poste su 20 piatti di gel di silice (TLCPSO-Fertigplatten KIESELGEL 60F-254 di Merck & Co., Inc.,

Art. 5717, 20 cm x 20 cm x 2 mm), sviluppate con un sistema solvente di metanolo e cloroformio (1:30), porzioni aventi Rf = 0,60 (si osserva assorbimento nell'ultravioletto, rosso porpora nella reazione alla ninidrina), vengono riunite, poste in 200 ml di metanolo e la soluzione viene agitata per 30 minuti. Quando il gel di silice viene filtrato via ed il metanolo viene concentrato, si ottengono 98 mg di IIIa-32-1.

Esempio 69

2 millimoli di IIIa-15-1 sintetizzato mediante il metodo dell'esempio 39 vengono poste in un contenitore a pressione di vetro da 50 ml e vengono aggiunti 10 ml di N,N-dimetilformammide per portare in soluzione il composto. Dopo l'aggiunta di 10 mmoli di metilioduro, il contenitore viene chiuso e scosso energicamente per 1 ora a temperatura ambiente. Vengono aggiunte altre 10 mmoli di metilioduro e viene eseguita una reazione nella medesima maniera. Viene aggiunto di nuovo metilioduro in una quantità di 10 mmoli e, dopo energico scuotimento del contenitore per 24 ore, il solvente (N,N-dimetilformammide) e metilioduro che non ha reagito vengono distillati via nel vuoto. Il residuo viene sciolto in 2 ml di metanolo e macchie della soluzione vengono poste su

20 piatti di gel di silice (TLCPSC-Fertigplatten KIESELGEL 60F-254 di Merck & Co., Inc. Art. 5717, 20 cm x 20 cm x 2 mm), sviluppate con un sistema solvente di metanolo e cloroformio (1:30), porzioni aventi Rf = 0,50 (si osserva assorbimento nell'ultravioletto, rosso porpora nella reazione alla ninidrina) vengono riunite, poste in 200 ml di metanolo e la soluzione viene agitata per 30 minuti. Quando il gel di silice viene filtrato via ed il metanolo viene concentrato, si ottengono 95 mg di IIa-33-1.

Esempio 70

2 millimoli di IIa-16-1 sintetizzato mediante il metodo dell'esempio 14 vengono poste in un contenitore a pressione da 50 ml e vengono aggiunti 10 ml di N,N-dimetil-formammide per portare in soluzione il composto. Dopo l'aggiunta di 10 mmoli di metilioduro, il contenitore viene chiuso e scosso energicamente per 1 ora a temperatura ambiente. Vengono aggiunte altre 10 mmoli di metilioduro e viene eseguita una reazione nella medesima maniera. Metilioduro viene aggiunto di nuovo in una quantità di 10 mmoli e, dopo energico scuotimento del contenitore per 24 ore, il solvente (N,N-dimetilformammide) e metilioduro che non ha reagito vengono distillati via nel vuoto. Il residuo viene sciolto in

2 ml di metanolo e macchie della soluzione vengono poste su 20 piatti di gel di silice (TLCPSC-Fertigplatten KIESELGEL 60F-254 di Merck & Co. Inc., Art. 5717, 20 cm x 20 cm x 2 mm), sviluppate con un sistema solvente di metanolo e cloroformio (1:10), porzioni aventi Rf = 0,40 (si osserva assorbimento nell'ultravioletto, rosso porpora nella reazione alla ninidrina) vengono riunite, poste in 200 ml di metanolo e la soluzione viene agitata per 30 minuti. Quando il gel di silice viene filtrato via ed il metanolo viene concentrato, si ottengono 70 mg di IIIa-34-1.

Esempio 71

2 millimoli di IIIa-17-1 sintetizzato mediante il metodo dell'esempio 42 vengono poste in un contenitore a pressione di vetro da 50 ml e vengono aggiunti 10 ml di N,N-dimetilformammide per portare in soluzione il composto. Dopo l'aggiunta di 10 mmoli di metilioduro, il contenitore viene chiuso e scosso energicamente per 1 ora a temperatura ambiente. Vengono aggiunte altre 10 mmoli di metilioduro e viene eseguita una reazione nella medesima maniera. Viene aggiunto di nuovo metilioduro in una quantità di 10 mmoli e dopo energico scuotimento del contenitore per 24 ore, il solvente (N,N-dimetilfor-

mammide) e metilioduro che non ha reagito vengono distillati via nel vuoto. Il residuo viene sciolto in 2 ml di metanolo e macchie della soluzione su 20 piatti di gel di silice (TLCPSC-Fertigplatten KIESELGEL 60F-254 di Merck & Co., Inc. Art. 5717, 20 cm x 20 cm x 2 mm), sviluppate con un sistema solvente di metanolo e cloroformio 1:20) porzioni aventi Rf = 0,40 (si osserva assorbimento nell'ultravioletto, rosso porpora nella reazione alla ninidrina) vengono riunite, poste in 200 ml di metanolo e la soluzione viene agitata per 30 minuti. Filtrando via il gel di silice e concentrando il metanolo si ottengono 90 mg di II%a-35-1.

Esempio 72

AI-77-B (4,95 mmoli oppure 2,1 g) essiccato a fondo viene sciolto in 25 ml di piridina e, dopo l'aggiunta di 6 mmoli di anidride oleica a temperatura ambiente, la soluzione viene agitata per 4 ore a temperatura ambiente. Dopo aver distillato via piridina nel vuoto, alla soluzione vengono aggiunti 100 ml di acqua. Il precipitato risultante viene filtrato via ed essiccato a fondo. Il prodotto secco viene lavato per tre volte con un totale di 450 ml di esano (150 ml ogni volta) ed

essiccato a fondo. Il prodotto secco viene poi sciolto in 150 ml di cloroformio e, dopo l'aggiunta di 300 mg di acido p-toluolsolfonico, la soluzione viene agitata per 2 ore. Alla soluzione vengono aggiunti 100 ml di acqua per formare strati. Lo strato cloroformico viene separato ed essiccato con solfato di sodio. Quando il solfato di sodio viene filtrato via e lo strato cloroformico viene concentrato, si ottengono 2,10g del composto IIIa-1-13.

Esempio 73

AI-77-B (7,1 mmoli oppure 3 g) essiccato a fondo viene sciolto in 50 ml di piridina e, dopo l'aggiunta di 14 mmoli di anidride benzoica a temperatura ambiente, la soluzione viene agitata per 3 ore a temperatura ambiente. Piridina viene distillata via nel vuoto ed il residuo viene essiccato a fondo. Il prodotto secco viene sciolto in 40 ml di metanolo e alla soluzione viene aggiunto metanolo saturato di acido cloridrico fino ad ottenere un pH di 1. La soluzione acida viene concentrata fino a secco nel vuoto. Il prodotto secco viene sciolto in 20 ml di metanolo ed alla soluzione viene aggiunto idrossido di sodio acquoso 1 normale per ottenere un pH di 5. La soluzione viene lasciata in

riposo durante la notte a -20°C ed il precipitato risultante viene filtrato via. Il precipitato viene sospeso in un sistema solvente di acqua-metanolo (50 % di acqua e 50 % di metanolo), e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 300 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 1,5 litri di acqua, la colonna viene eluita con un sistema solvente di 85 % di metanolo e 15 % di acqua. Le frazioni attive vengono riunite, concentrate ed essiccate per dare 2,51 g del composto di IIIa-1-14.

Esempio 74

2 millimoli di AI-77-B essiccato a fondo vengono sospese in 10 ml di cloroformio. Dopo l'aggiunta di 10 mmoli di acido 4-cicloesilbutirrico ed 8 mmoli di dicicloesil-carbodiimmide, la soluzione viene agitata per 4 ore a temperatura ambiente. Dopo aver distillato via il solvente nel vuoto, il residuo viene sciolto in 2 ml di metanolo e macchie della soluzione vengono poste su 20 piatti di gel di silice (TLCPSC-Fertigplatten KIESELGEL 60F-254 di Merck & Co., Inc. Art. 5717, 20 cm x 20 cm x 2 mm), sviluppate con un sistema solvente di metanolo e cloroformio (1:10), porzioni aventi Rf = 0,65 (si osserva assorbimento nell'ultravioletto) vengono

riunite, poste in 200 ml di metanolo e la soluzione viene agitata per 30 minuti. Quando il gel di silice viene filtrato via ed il metanolo viene concentrato, si ottengono 730 mg di IIIa-1-19.

Esempio 75

2 millimoli di AI-77-B essiccato a fondo vengono sospese in 10 ml di cloroformio. Dopo l'aggiunta di 10 mmoli di acido N-metiltetrazol-carbossilico e 8 mmoli di dicicloesil-carbodimmide, la soluzione viene agitata per 4 ore a temperatura ambiente. Dopo aver distillato via il solvente nel vuoto, il residuo viene sciolto in 2 ml di metanolo e macchie della soluzione vengono poste su 20 piatti di gel di silice (TLCPSC-Fertigplatten KIESELGEL 60F-254 di Merck & Co., Inc., Art. 5717, 20 cm x 20 cm x 2 mm), sviluppate con un sistema solvente di metanolo e cloroformio (1:10), porzioni aventi Rf= 0,51 (si osserva assorbimento nell'ultravioletto), vengono riunite, poste in 200 ml di metanolo e la soluzione viene agitata per 30 minuti. Quando il gel di silice viene filtrato via ed il metanolo viene concentrato, si ottengono 520 mg di IIIa-1-27.

Esempio 76

Il composto IIIa-22-5 sintetizzato nell'esempio 26 viene sottoposto all'apertura dell'anello

di gamma-lattone mediante il metodo dell'esempio 60. 1 millimole del composto risultante IIIb-22-5 viene sospesa in 10 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato ed alla sospensione vengono aggiunte 3 mmoli di fluoroborato di trietil-ossonio. Per agitamento di 1 ora a temperatura ambiente, la sospensione diventa trasparente. Dopo agitamento durante la notte, il solvente (cloruro di metilene) viene distillato via nel vuoto. Il residuo viene sciolto in 10 ml di etanolo e, raffreddando con ghiaccio, alla soluzione vengono aggiunti 2 ml di etanolo saturato di ammoniaca. Dopo un agitamento di 2 ore, la temperatura della soluzione viene fatta tornare alla temperatura ambiente alla quale la reazione viene continuata per 3 giorni. Il residuo viene sciolto in acqua e la soluzione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 50 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 100 ml di acqua, la colonna viene eluita con un sistema solvente di 15 % di metanolo ed 85% di acqua. Le frazioni attive vengono riunite e concentrate per dare 310 mg di IVa-14-1.

Esempio 77

Il composto IIIa-18-1 sintetizzato nell'esempio 34 viene sottoposto all'apertura dell'anello di

gamma-lattone mediante il metodo dell'esempio 60. 1 millimole del composto risultante IIIb-18-1 viene sospesa in 10 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato ed alla sospensione vengono aggiunte 3 mmoli di fluoroborato di trietilossonio. Per agitamento di 1 ora a temperatura ambiente, la sospensione diventa trasparente. Dopo agitamento durante la notte, il solvente, cloruro di metilene) viene distillato via nel vuoto. Il residuo viene sciolto in 10 ml di etanolo e, raffreddando con ghiaccio, alla soluzione vengono aggiunti 2 ml di etanolo saturato di ammoniaca. Dopo un agitamento di 2 ore, la temperatura della soluzione viene riportata alla temperatura ambiente alla quale la reazione viene continuata per3 giorni. Il residuo viene sciolto in acqua e la soluzione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 50 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 100 ml di acqua, la colonna viene eluita con un sistema solvente da 15 % di metanolo ed 85 % di acqua. Frazioni attive vengono riunite e concentrate per dare 310 mg di Va-10-1.

Esempio 78

Il composto IIIa-27-1 sintetizzato nell'esempio 50 viene sottoposto all'apertura dell'anello

di gamma-lattone mediante il metodo dell'esempio 60. 1 millimole del composto risultante IIIb-27-1 viene sospesa in 10 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato ed alla sospensione vengono aggiunte 3 mmoli di fluoroborato di trietil-ossonio. Per agitamento di 1 ora a temperatura ambiente, la sospensione diventa trasparente. Dopo agitamento durante la notte, il solvente (cloruro di metilene viene distillato via nel vuoto. Il residuo viene sciolto in 10 ml di etanolo e, raffreddando con ghiaccio, alla soluzione vengono aggiunti 2 ml di etanolo saturato di ammoniaca. Dopo un agitamento di 2 ore, la temperatura della soluzione viene fatta tornare alla temperatura ambiente alla quale la reazione viene continuata per 3 giorni. Il residuo viene sciolto in acqua e la soluzione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 50 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 100 ml di acqua, la colonna viene eluita con un sistema solvente da 10 % di metanolo e 90 % di acqua. Le frazioni attive vengono riunite e concentrate per dare 290 mg di IVa-19-1.

Esempio 79

Il composto IIIa-13-2 sintetizzato nell'esempio 40 viene sottoposto all'apertura dell'anello

di gamma-lattone mediante il metodo dell'esempio 60. 1 millimole del composto risultante IIIb-13-2 viene sospesa in 10 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato ed alla sospensione vengono aggiunte 3 mmoli di fluoroborato di trietilossonio. Per agitamento di 1 ora a temperatura ambiente, la sospensione diventa trasparente. Dopo agitamento durante la notte, il solvente (cloruro di metilene) viene distillato via nel vuoto. Il residuo viene sciolto in 10 ml di etanolo e, raffreddando con ghiaccio, alla soluzione vengono aggiunti 2 ml di etanolo saturato di ammoniaca. Dopo un agitamento di 2 ore, la temperatura della soluzione viene fatta tornare a temperatura ambiente alla quale la reazione viene continuata per 3 giorni. Il residuo viene sciolto in acqua e la soluzione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 50 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 100 ml di acqua, la colonna viene eluita con sistema solvente da 15 % di metanolo ed 85 % di acqua. Frazioni attive vengono riunite e concentrate per dare 290 mg di IVa-5-1.

Esempio 80

Il composto IIIa-31-2 sintetizzato nell'esempio 67 viene sottoposto all'apertura dell'anello

di gamma-lattone mediante il metodo dell'esempio 60. 1 millimole del composto risultante IIIb-31-2 viene sospesa in 10 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato ed alla sospensione vengono aggiunte 3 mmoli di fluoroborato di trietilossonio. Per agitamento di 1 ora a temperatura ambiente, la sospensione diventa trasparente. Dopo agitamento durante la notte, il solvente (cloruro di metilene) viene distillato via nel vuoto. Il residuo viene sciolto in 10 ml di etanolo e, raffreddando con ghiaccio, alla soluzione vengono aggiunti 2 ml di etanolo saturato di ammoniaca. Dopo agitamento per 2 ore, la temperatura della soluzione viene fatta tornare a tempertura ambiente alla quale la reazione viene continuata per 3 giorni. Il residuo viene sciolto in acqua e la soluzione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 50 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 100 ml di acqua, la soluzione viene eluita con un sistema solvente da 20 % di metanolo ed 80 % di acqua. Le frazioni attive vengono riunite e concentrate per dare 310 mg di IVb-23-1.

Esempio 61

2 millimoli di AI-77-B essiccato a fondo vengono sospese in 10 ml di cloroformio e, dopo l'ag-

giunta di 10 mmmoli di acido cicloesanon-2-carbossilico ed 8 mmoli di dicicloesil-carbodiimmide, la sospensione viene agitata per 4 ore a temperatura ambiente. Dopo aver distillato via il solvente nel vuoto, il residuo viene sciolto in 2 ml di metanolo e macchie della soluzione vengono poste su 20 piatti di gel di silice (TLCPSC-Fertigplatten KIESELGEL 60F-254 di Merck & Co., Inc. Art. 5717, 20 cm x 20 cm x 2 mm), sviluppate con un sistema solvente di metanolo e cloroformio (1:10), porzioni aventi Rf = 0,70 (si osserva assorbimento nell'ultravioletto) vengono riunite, poste in 200 ml di metanolo e la soluzione viene agitata per 30 minuti. Quando il gel di silice viene filtrato via ed il metanolo viene concentrato, si ottengono 510 mg di IIIa-1-33.

Esempio 82

2 millimoli di AI-77-B essiccato a fondo vengono sospese in 10 ml di cloroformio e, dopo l'aggiunta di 10 mmoli di acido 4-metil-tiobenzoico e 8 mmoli di dicicloesilcarbodiimmide, la sospensione viene agitata per 4 ore a temperatura ambiente. Dopo aver distillato via il solvente nel vuoto, il residuo viene sciolto in 2 ml di metanolo e macchie della soluzione vengono poste su 20 piatti di

gel di silice (TLCPSC-Fertigplatten KIESELGEL 60F-254 di Merck & Co., Inc., Art. 5717, 20 cm x 20 cm x 2 mm), sviluppate con un sistema solvente di metanolo e cloroformio (1:30), porzioni aventi Rf= 0,40 (si osserva assorbimento nell'ultravioletto) vengono riunite, poste in 200 ml di metanolo e la soluzione viene agitata per 30 minuti. Poi il gel di silice viene filtrato via ed il metanolo viene concentrato e vengono prodotti 700 mg di IIIa-1-46.

Esempio 83

1 millimole di IIIa-1-13 sintetizzato nello esempio 72 viene sciolta in 10 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato. Dopo l'aggiunta di 1,5 mmoli di fluoroborato di trietilossonio in atmosfera di argo, la soluzione viene agitata per 4 ore a temperatura ambiente. Dopo aver disciolto il cloruro di metilene nel vuoto, vengono aggiunti 10 ml di etanolo essiccato e raffreddando con ghiaccio vengono aggiunte 2 mmoli di boroidruro di sodio. Il miscuglio viene agitato per 10 minuti e poi l'eccesso di boro-idruro di sodio viene decomposto con etanolo saturato di acido cloridrico gassoso. Dooo che il miscuglio di reazione è stato evaporato fino a secco nel vuoto, il prodotto sec-

co viene sospeso in un solvente di acqua-tetraidrofurano) e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 70 ml di Amberlite XAD-2. Dopo il lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente di tetraidrofurano-acqua (in cui, in successivi lavaggi, la concentrazione di tetraidrofurano viene aumentata ad incrementi del 10%, iniziando da 10% di tetraidrofurano, ~~nella medesima maniera che nell'esempio 13.~~ Frazioni eluite con una concentrazione di 50 % di tetraidrofurano vengono riunite e concentrate per dare 210 mg di II~~a~~-18-13.

Esempio 84

1 millimole di II~~a~~-1-14 sintetizzato nell'esempio 73 viene sciolta in 10 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato. Alla soluzione vengono aggiunte in atmosfera di argo 1,5 millimoli di fluoroborato di trietilossonio e la soluzione viene agitata per 4 ore a temperatura ambiente. Dopo aver distillato via il cloruro di metilene nel vuoto, vengono aggiunti 10 ml di etanolo essiccato e raffreddando con ghiaccio vengono aggiunte 2 mmoli di boroidruro di sodio. Dopo un agitamento di 10 minuti, il boroidruro di sodio in eccesso viene decomposto con etanolo saturato di acido cloridrico gassoso. Dopo che il miscuglio di reazione è stato evaporato fino a secco nel vuoto, il prodotto secco viene sospeso in un solvente da acqua-tetra-

idrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetraidrofurano), e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 70 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente tetraidrofurano-acqua (in cui, in successivi lavaggi, la concentrazione di tetraidrofurano viene ~~nella medesima maniera che nell'esempio 13.~~ aumentata ad incrementi del 10%, iniziando da 10% di tetraidrofurano). Frazioni vengono eluite con una concentrazione di 40 % di tetraidrofurano per dare 250 mg di IIa-18-14.

Esempio 85

1 millimole di IIa-1-19 sintetizzata nell'esempio 74 viene sciolta in 10 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato. Alla soluzione vengono aggiunte 1,5 mmoli di fluoroborato di trietilossonio (alla soluzione) in atmosfera di argo e la soluzione viene agitata per 4 ore a temperatura ambiente. Dopo aver distillato via nel vuoto cloruro di metilene, vengono aggiunti 10 ml di etanolo essiccato e raffreddando con ghiaccio vengono aggiunte 2 mmoli di ~~boroidruro~~ fluoruro di sodio. Dopo un agitamento di 10 minuti, il boroidruro di sodio in eccesso viene decomposto con etanolo saturato di acido cloridrico. Dopo che il miscuglio di reazione è evaporato fino a secco nel vuoto, il prodotto secco viene sospeso in un solvente acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetraidrofurano), e la sospensione viene fatta passare at-

traverso una colonna riempita di 70 ml di Amberlite XAD-2. Dopo il lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente tetraidrofurano-acqua ~~nella medesima maniera che nell'esempio 13.~~ (in cui, in successivi lavaggi, la concentrazione di tetraidrofurano viene aumentata ad incrementi del 10%, iniziando da 10% di tetraidrofurano.) Frazioni eluite con una concentrazione di 60 % di ~~tetra~~idrofurano vengono riunite e concentrate per dare 170 mg di II~~?~~a-18-19.

Esempio 86

1 millimole di II~~?~~a-1-59 sintetizzato mediante il metodo dell'esempio 14 viene sospesa in 100 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato. Alla soluzione vengono aggiunte in atmosfera di argo 1,5 mmoli di fluoroborato di trietilossonio e la soluzione viene agitata per 4 ore a temperatura ambiente. Dopo che il cloruro di metilene è stato distillato via nel vuoto, il residuo viene sciolto in 10 ml di etanolo essiccato e, raffreddando con ghiaccio, alla soluzione vengono aggiunti 2 millimoli di boroidruro di sodio agitando poi per 10 minuti. Il boroidruro di sodio in eccesso viene decomposto con etanolo saturato di acido cloridrico gassoso ed il miscuglio di reazione viene evaporato fino a secco nel vuoto. Il prodotto secco viene sospeso in un solvente acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetraidrofurano e la sospensione viene fatta passare attraverso una

colonna riempita di 70 ml di Amberlite XAD-2. Dopo il lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente tetraidrofurano-acqua (in cui, in successivi lavaggi, la concentrazione di tetraidrofurano viene ~~nella medesima maniera che nell'esempio~~ aumentata ad incrementi del 10%, iniziando da 10% di tetraidrofurano. ~~17.~~ Frazioni eluite con una concentrazione di 40 % di tetraidrofurano vengono riunite e concentrate per dare 190 mg di II~~a~~a-18-53.

Esempio 87

1 millimole di II~~a~~a-1-16 sintetizzato mediante il metodo dell'esempio 72 viene sciolta in 10 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato. Alla soluzione vengono aggiunte in atmosfera di argo 1,5 mmoli di fluoroborato di trietil-ossonio e la soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 4 ore. Dopo aver distillato via nel vuoto il cloruro di metilene, il residuo viene sciolto in 10 ml di etanolo essiccato e, raffreddando con ghiaccio, vengono aggiunte alla soluzione, che viene poi agitata per 10 minuti, 2 mmoli di boroidruro di sodio. Il boroidruro di sodio in eccesso viene decomposto con etanolo saturato di acido cloridrico gassoso ed il miscuglio di reazione viene evaporato fino a secco nel vuoto. Il prodotto secco viene sospeso in un sistema solvente acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 %

di tetraidrofurano) e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 70 ml di Amberlite XAD-2. Dopo il lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente tetraidrofurano-acqua ~~nella maniera descritta~~ in cui, in successivi lavaggi, la concentrazione di tetraidrofurano viene aumentata ad incrementi del 10%, partendo da 10% di tetraidrofurano. ~~descritta nell'esempio 13.~~ Frazioni eluite con una concentrazione di 60 % di tetraidrofurano vengono riunite e concentrate per dare 210mg di IIa-18-16.

Esempio 88

1 millimole di IIa-1-38 sintetizzato mediante il metodo dell'esempio 73 viene sciolta in 10ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato. Alla soluzione vengono aggiunte in atmosfera di argo 1,5 mmoli di fluoroborato di trietilossonio e la soluzione viene agitata per 24 ore a temperatura ambiente. Dopo aver distillato via nel vuoto il cloruro di metilene, il residuo viene sciolto in 10 ml di etanolo essiccato e, raffreddando con ghiaccio, alla soluzione vengono aggiunte 2 mmoli di boroidruro di sodio agitando poi per 10 minuti. Il boroidruro di sodio in eccesso viene decomposto con etanolo saturato di acido cloridrico gassoso ed il miscuglio di reazione viene evaporato fino a secco nel vuoto. Il prodotto secco

viene sospeso in un sistema solvente acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetraidrofurano) e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 70 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente tetraidrofurano-acqua (in cui, in successivi lavaggi, la concentrazione di tetraidrofurano viene ~~nella medesima maniera che nell'esempio 13~~ aumentata ad incrementi del 10%, iniziando da 10% di tetraidrofurano). Frazioni eluite con una concentrazione di 40 % di tetraidrofurano vengono riunite e concentrate per dare 260 mg di IIIa-18-32.

Esempio 89

1 millimole di IIIa-5-14 sintetizzato mediante il metodo dell'esempio 21 viene sciolta in 10 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato. Alla soluzione vengono aggiunte 1,5 millimoli di fluoroborato di trietilossonio e la soluzione viene agitata per 4 ore a temperatura ambiente. Dopo aver distillato via nel vuoto il cloruro di metilene, il residuo viene sciolto in 10 ml di etanolo essiccato e, raffreddando con ghiaccio, alla soluzione vengono aggiunte 2 moli di boroidruro di sodio, agitando poi per 10 minuti. Il boroidruro di sodio in eccesso viene decomposto con etanolo saturato di acido cloridrico gassoso ed il miscuglio viene evaporato fino a secco nel vuoto. Il prodotto

secco viene sospeso in un sistema solvente-acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetraidrofurano), e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 70 ml di Amberlite XAD-2. Dopo il lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente tetraidrofurano-acqua ~~nella medesima maniera che nell'esempio 13~~ in cui, in successivi lavaggi, la concentrazione di tetraidrofurano viene aumentata ad incrementi del 10%, iniziando da 10% di tetraidrofurano. Frazioni eluite con una concentrazione di 60 % di idrofurano vengono riunite e concentrate per dare 220 mg di IIIa-22-14.

Esempio 90

1 millimole di IIIa-5-16 sintetizzato mediante il metodo dell'esempio 21 viene sciolta in 10 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato. Alla soluzione vengono aggiunte in atmosfera di argo 1,5 mmoli di fluoroborato di trietilossonio e la soluzione viene agitata per 4 ore a temperatura ambiente. Dopo aver distillato via il cloruro di metilene nel vuoto, il residuo viene sciolto in 10 ml di etanolo essiccato e, raffreddando con ghiaccio, alla soluzione vengono aggiunte 2 mmoli di boroidruro di sodio, agitando poi per 10 minuti. Il boroidruro di sodio in eccesso viene decomposto con etanolo saturato di acido cloridrico gassoso ed il miscuglio di reazione viene evapora-

to fino a secco nel vuoto. Il prodotto secco viene sospeso in un sistema solvente acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetraidrofurano), e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 70 ml di Amberlite XAD-2. Dopo il lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente tetraidrofurano-acqua ~~nella medesima maniera che nell'esempio 13.~~ in cui, in successivi lavaggi, la concentrazione di tetraidrofurano viene aumentata ad incrementi del 10%, iniziando da 10% di tetraidrofurano. Frazioni eluite con una concentrazione di 50 % di idrofurano vengono riunite e concentrate per dare 240 mg di ~~II~~a-22-15.

Esempio 91

1 millimole di ~~II~~a-5-23 sintetizzato mediante il metodo dell'esempio 21 viene sciolta in 10 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato. Alla soluzione vengono aggiunte in atmosfera di argo 1,5 mmoli di fluoroborato di trietilossonio e la soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 4 ore. Dopo aver distillato via il cloruro di metilene nel vuoto, il residuo viene sciolto in 10 ml di etanolo essiccato e, raffreddando con ghiaccio, alla soluzione vengono aggiunte 2 mmoli di boroidruro di sodio, agitando poi per 10 minuti. Il boroidruro di sodio in eccesso viene decomposto con etanolo saturato di acido cloridrico gassoso

ed il miscuglio di reazione viene evaporato fino a secco nel vuoto. Il prodotto secco viene sospeso in un sistema solvente acqua-tetraidrofurano (40% di acqua e 60 % di tetraidrofurano), e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 70 ml di Amberlite XAD-2. Dopo il lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema tetraidrofurano-acqua in cui, in successivi lavaggi, la concentrazione di tetraidrofurano viene ~~nella medesima maniera che nell'esempio 13. Fra~~ aumentata ad incrementi del 10%, iniziando da 10% di tetraidrofurano. Frazioni eluite con una concentrazione di 50 % di tetraidrofurano vengono riunite e concentrate per dare 200 mg di IIIa-22-22.

Esempio 92

1 millimole di IIa-5-19 sintetizzato mediante il metodo dell'esempio 21 viene distillata in 10 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato. Alla soluzione vengono aggiunte 1,5 mmoli di fluoroborato di trietilossonio e la soluzione viene agitata per 4 ore a temperatura ambiente. Dopo aver distillato via il cloruro di metilene nel vuoto, il residuo viene sciolto in 10 ml di etanolo essiccato e, raffreddando con ghiaccio, alla soluzione vengono aggiunte 2 mmoli di boroidruro di sodio agitando poi per 10 minuti. Il boroidruro di sodio in eccesso viene decomposto con

furano), e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 70 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente di tetraidrofurano-acqua (in cui, in successivi lavaggi, la concentrazione del tetraidrofurano viene aumentata ad incrementi del 10% iniziando da 10% di tetraidrofurano. ~~nella medesima maniera che nell'esempio 13.~~ Frazioni eluite con una concentrazione di 50 % di tetraidrofurano vengono riunite e concentrate per dare 325 mg di IIIa-19-9.

Esempio 21

3 millimoli di IIIa-1-1 sintetizzato nell'esempio 8 vengono sciolte in 50 ml di metanolo e dopo che sono state aggiunte a temperatura ambiente 30 millimoli di diazobutano, la soluzione viene agitata durante la notte. Il diazobutano in eccesso viene eliminato con acido acetico ed il miccuglio di reazione viene evaporato fino a secco nel vuoto. Il prodotto essiccato viene sciolto in 5 ml di metanolo e una macchia della soluzione viene posta su 24 piatti di gel di silice (TLC PSC-Fertigplatten KIESELGEL 60F-254 di Merck & Co., Inc. Art. 5717, 20 cm x 20 cm x 2 mm) e sviluppata con un sistema solvente di metanolo-cloroformio (10:1). Porzioni di Rf = 0,52 (si osserva assorbimento nell'ultravioletto ma non si osserva fluorescenza) vengono riunite, sciolte in 500 ml di metanolo ed agitate

etanolo saturato di acido cloridrico gassoso ed il miscuglio di reazione viene evaporato fino a secco nel vuoto. Il prodotto secco viene sospeso in un solvente acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetraidrofurano), e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 70 ml di Amberlite XAD-2. Dopo il lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente tetraidrofurano-acqua (in cui, in successivi lavaggi, la concentrazione di tetraidrofurano viene aumentata ad incrementi del 10%, iniziando da 10% di tetraidrofurano.) ~~nella medesima maniera che nell'esempio 13.~~ Frazioni eluite con una concentrazione di 70 % di tetraidrofurano vengono riunite e concentrate per dare 190 mg di II$\frac{3}{4}$a-22-18.

Esempio 93

1 millimole di II$\frac{3}{4}$a-5-123 sintetizzato nell'esempio 22 viene sospesa in un solvente costituito da 2 ml di metanolo e 4 ml di acqua ed alla sospensione viene aggiunto idrossido di sodio acquoso 1 normale finchè il pH raggiunge 12. Quando la sospensione viene agitata a temperatura ambiente, il suo pH diventa inferiore a 12 per cui viene aggiunto il medesimo alcali per ottenere un pH di 12. Quando il pH non cade più al di sotto di 12, viene usato acido cloridrico 1N per regolare il pH della sospensione a 7. La so-

spensione così trattata viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 20 ml di Amberlite XAD-2. Dopo il lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente metanolo-acqua (in cui, in successivi lavaggi, la concentrazione di metanolo viene aumentata ad incrementi del 10%, incominciando da 10% di metanolo) ~~nella medesima maniera che nell'esempio 22.~~ Frazioni eluite con una concentrazione di 80 % di metanolo vengono riunite e concentrate. Il concentrato viene sciolto in 10 ml di metanolo saturato di acido cloridrico e la soluzione viene agitata per 3 minuti raffreddando con ghiaccio. Il solvente viene distillato via ed il residuo viene essiccato a fondo per dare 180 mg di IIa-13-8.

Esempio 94

1 millimole di IIa-5-7- sintetizzato mediante il metodo dell'esempio 22 viene sospesa in un solvente costituito da 2 ml di metanolo e 4 ml di acqua ed alla sospensione viene aggiunto idrossido di sodio acquoso 1 normale finchè il pH raggiunge 12. Quando la sospensione viene agitata a temperatura ambiente, il suo pH diventa inferiore a 12 per cui viene aggiunto ancora il medesimo alcali per ottenere un pH di 12. Quando il pH non cade più al di sotto di 12, viene usato acido cloridrico 1 normale per regolare il pH a 7. La sospensione così trattata viene fatta passare attraverso una

colonna riempita di 30 ml di Amberlite XAD-2. Dopo il lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente metanolo-acqua in cui, in successivi lavaggi, la concentrazione di metanolo viene aumentata ~~nella medesima maniera che nell'esempio 22. Frazio-~~ incrementi del 10%, iniziando da 10% di metanolo. Frazioni eluite con una concentrazione di 50 % di metanolo vengono riunite e concentrate. Il concentrato viene sciolto in 10 ml di metanolo saturo di acido cloridrico e la soluzione viene agitata per 30 minuti raffreddando con ghiaccio. Il solvente viene distillato via nel vuoto ed il residuo viene essiccato a fondo per dare 350 mg di IIIa-13-1.

Esempio 95

1 millimole di IIIa-5-124 sintetizzato con il metodo dell'esempio 22 viene sospesa in un solvente comprendente 2 ml di metanolo e 4 ml di acqua e viene aggiunto idrossido di sodio acquoso 1 normale finchè il pH della sospensione raggiunge 12. Quando la sospensione viene agitata a temperatura ambiente, il pH diventa inferiore a 12 per cui viene aggiunto ancora il medesimo alcali per ottenere un pH di 12. Quando il pH non cade più al di sotto di 12, viene usato acido cloridrico 1 normale per regolare il pH a 7. La sospensione così trattata viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 30 ml di Amberlite XAD-2. Dopo il lavaggio con 500 ml di

acqua, la colonna viene eluita impiegando un siste-
in cui, in successivi lavaggi, la concentrazione di metanolo viene
ma solvente metanolo-acqua ~~nella medesima maniera~~
aumentata ad incrementi del 10%, iniziando da 10% di metanolo.
~~che nell'esempio 22~~. Frazioni eluite con una concentrazione di 60 % di metanolo vengono riunite e concentrate. Il concentrato viene sciolto in 10 ml di metanolo saturato di acido cloridrico e la soluzione viene agitata per 30 minuti raffreddando con ghiaccio. Il solvente viene distillato via nel vuoto ed il residuo viene essiccato a fondo per dare 300 mg di IIIa-13-33.

Esempio 96

1 millimole di IIIa-5-125 sintetizzato nello esempio 22 viene sospesa in un solvente costituito da 2 ml di metanolo e 4 ml di acqua ed alla sospensione viene aggiunto idrossido di sodio acquoso 1 normale finchè il suo pH raggiunge 12. Quando la sospensione viene agitata a temperatura ambiente, il pH diventa inferiore a 12 per cui viene aggiunto il medesimo alcali per ottenere un pH di 12. Quando il pH non cade più al di sotto di 12, viene aggiunto acido cloridrico 1 normale per regolare il pH a 7. La sospensione così trattata viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 30 ml di Amberlite XAD-2. Dopo il lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un siste-

(in cui, in successivi lavaggi, la concentrazione di metanolo viene
ma solvente metanolo-acqua ~~nella medesima maniera~~
aumentata ad incrementi del 10%, iniziando da 10% di metanolo
~~che nell'esempio 22.~~ Frazioni eluite con una concentrazione di 60 % di metanolo vengono riunite e contrate. Il concentrato viene sciolto in 10 ml di metanolo saturato di acido cloridrico e la soluzione viene agitata per 30 minuti raffreddando con ghiaccio. Il solvente viene distillato via nel vuoto ed il residuo viene essiccato a fondo per dare 280 mg di IIIa-13-20.

Esempio 97

2 millimoli di IIIa-13-1 sintetizzato nell'esempio 94 vengono posta in un contenitore a pressione di vetro da 50 ml e vengono aggiunti 10 ml di N,N-dimetilformammide per portare in soluzione il composto. Dopo l'aggiunta di 10 mmoli di metilioduro, il contenitore viene chiuso e scosso energicamente per 1 ora a temperatura ambiente. Vengono aggiunte altre 10 mmoli di metilioduro e viene effettuata una reazione nella medesima maniera. Viene aggiunto ancora metilioduro in una quantità di 10 mmoli e dopo energico scuotimento del contenitore per 24 ore, il solvente (N,N-dimetilformammide) e metilioduro che non ha reagito vengono distillati via nel vuoto. Il residuo viene sciolto in 2 ml di metanolo e macchie della soluzione vengono poste su

20 piatti di gel di silice (TLCPSC-Fertiplatten KIESELGEL 60F-254 di Merck & Co., Inc., Art. 5717, 20 cm x 20 cm x 2 mm), sviluppate con un sistema solvente di metanolo e cloroformio (1:15), porzioni aventi Rf = 0,40 (si osserva assorbimento nell'ultravioletto, rosso porpora nella reazione alla ninidrina), vengono riunite, poste in 200 ml di metanolo e la soluzione viene agitata per 30 minuti. Quando il gel di silice viene filtrato via ed il metanolo viene concentrato, si ottengono 70 mg di II[illegible]a-31-1.

Esempio 98

2 millimoli di II[illegible]a-13-8 sintetizzato nell'esempio 93 vengono poste in un contenitore a pressione di vetro da 50 ml e vengono aggiunti 10 ml di N,N-dimetilformammide per sciogliere il composto. Dopo l'aggiunta di 10 mmoli di metilioduro, il contenitore viene chiuso e viene scosso energicamente per 1 ora a temperatura ambiente. Vengono aggiunte altre 10 mmoli di metilioduro e viene effettuata una reazione nella medesima maniera. Metilioduro viene aggiunta ancora in una quantità di 10 mmoli e dopo energico scuotimento del contenitore per 24 ore, il solvente (N,N-dimetilformammide) e metilioduro che non ha reagito vengono distillati via nel vuoto. Il residuo viene sciolto in 2 ml di me-

tanolo e macchie della soluzione vengono poste su 20 piatti di gel di silice (TLCPSC-Fertigplatten KIESELGEL 60F-254 di Merck & Co., Inc., Art. 5717, 20 cm x 20 cm x 2 mm), sviluppate con un sistema solvente da metanolo e cloroformio (1:10), porzioni aventi Rf = 0,52 (si osserva assorbimento nell'ultravioletto, rosso porpora nella reazione alla ninidrina) vengono riunite, poste in 200 ml di metanolo e la soluzione viene agitata per 30 minuti. Quando il gel di silice viene filtrato via ed il metanolo viene concentrato, si ottengono 82 mg di II@a-31-13.

Esempio 99

2 millimoli di AI-77-A essiccato a fondo vengono poste in un contenitore a pressione e, dopo l'aggiunta di 50 mmoli di etil-ammina, il contenitore viene chiuso ed il miscuglio viene agitato per 10 minuti a 100°C. Il miscuglio di reazione viene sciolto in 2 ml di metanolo e macchie della soluzione vengono poste su 15 piatti di gel di silice (TLCPSC-Fertigplatten KIESELGEL 60F-254 di Merck & Co., Inc. Art. 5717, 20 cm x 20 cm x 2 mm), sviluppate con un sistema solvente di cloroformio e metanolo (7:1), porzioni aventi Rf = 0,15 (si osserva assorbimento nell'ultravioletto) vengono riunite, poste in 100ml

di metanolo e la soluzione viene agitata per 20 minuti. Quando il gel di silice viene filtrato via ed il metanolo viene concentrato, si ottengono 200 mg di IVb-1-2.

Esempio 100

2 millimoli di AI-77-A essiccato a fondo vengono poste in un contenitore a pressione e, dopo l'aggiunta di 40 mmoli di isopropilammina, il contenitore viene chiuso ed il miscuglio viene agitato per 10 minuti a 100°C. Il miscuglio di reazione viene sciolto in 2 ml di metanolo e macchie della soluzione vengono poste su 15 piatti di gel di silice (TLCPSC-Fertigplatten KIESELGEL 60F-254 di Merck & Co., Inc., Art. 5717, 20 cm x 20 cm x 2 mm), sviluppate con un sistema solvente di cloroformio e metanolo (7:1), porzioni aventi Rf = 0,30 (si osserva assorbimento nell'ultravioletto) vengono riunite, poste in 100 ml di metanolo e la soluzione viene agitata per 20 minuti. Quando il gel di silice viene filtrato via ed il metanolo viene concentrato, si ottengono 230 mg di IVb-1-41.

~~Esempio 101~~

~~30 g di AI-77-B vengono posti in un contenitore a pressione di vetro e vengono aggiunti 150 ml di dimetil formammide per portare in soluzione il~~

4. Breve descrizione dei disegni

Postilla

a pagg. 10-11

Agente: Takeshi Shimizu.-

Correzione 6 marzo 1980

Direttore Genrale Ufficio brevetti: Yoshio Kawahara Esq.

1. Caso

   Domanda di brevetto n° Sho-54-86892

2. Titolo dell'invenzione:

   "Composti AI-77 e loro sali farmaceuticamente accettabili e loro produzione"

3. Person ache corregge:

   Relazione con il caso: Richiedente:

   (003) ASAHI KASEI KOGYO KABUSHIKI KAISHA

4. Agente

   Indirizzo: Toranomon Sangyo Bldg. 5F, n° 2-29, Toranomon 1-chome, Nimato-Ku, Tokyo, Giappone

   Produratore: (6823) Takeshi Shimizu

5. Ogetto di correzione

   Descrizione dettagliata dell'invenzione nella specificazione

6. Contenuto della correzione

   La specificazione viene corretta come segue:

(1) pagina 9 linea m: (errore tipografico)

(2) pag-ina 16 tabella 1 correggere "I.R. ν_{max}^{Nojol}" in "I.R. ν_{max}^{Nujol}"

(3) pagina 28 riga 5 correggere "0,5~0,9x0,5~2,0μ" in "0,5~0,9x2,0~5,0μ"

(4) pagina 36 riga 4: (errore tipografico)

(5) pagina 40 riga 20 correggere "AS-77-B" in "AI-77-B"

(6) pagina 41 riga 5 correggere "ϕ-CH_2-OOC" in "Ph-CH_2-OOC-"

(7) pagina 47 riga 3 (errore tipografico)

(8) pagina 185 riga 4 correggere "L2 m moli) in "2 m moli"

(9) pagina 208 riga 4 : (errore tipografico)

(10) pagina 208 riga 15 correggere "IVa-14-1" in "IVb-14-1"

(11) pagina 208 riga 20: (errore tipografico)

(12) pagina 209 riga 11: correggere "IVa-10-1" in

"IVb-10-1"

(13) pagina 209 riga 16: (errore tipografico)

(14) pagina 210 riga 7 correggere "IV-19-1" in

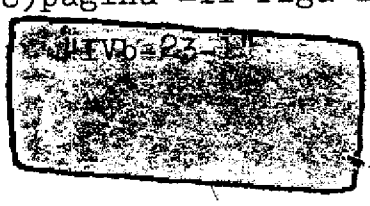
"IVb-19-1"

(15) pagina 210 riga 12: (errore tipografico"

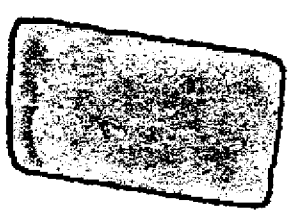
(16) pagina 211 riga 3. correggere "IVa-5-1" in "IVb-5-1"

(17) pagina 211 riga 8: (errore tipografico)

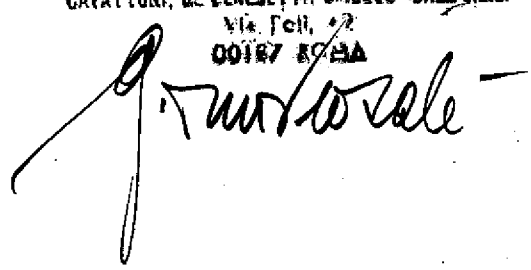
(18)pagina 211 riga 19 correggere "IVa-23-1" in

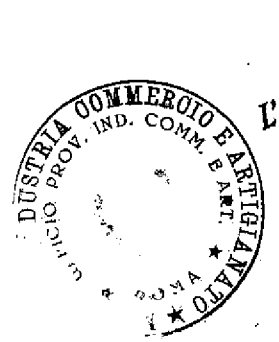


Agente : Takeshi Shimizu



SOCIETÀ ITALIANA BREVETTI
CAVATTONI, DE ELMENEGILDO - SALÈ s.a.s.
Via Poli, 42
00187 ROMA





L'Ufficiale Rogante

catrienile; un aromatico di C_6 fino a C_{10} quale fenile, naftile od azulenile; un gruppo del tipo a gabbia di C_7 fino a C_{10}, quale norbornene, norbornano, canfora od adamantoile; un alifatico monociclico di C_3 fino a C_8 quale ciclopropile, ciclobutile, ciclopentile, cicloesile, cicloeptile o ciclottile, un aromatico-alifatico di C_{11} fino a C_{15} quale benzile, fenetile, 2-fenilpropile, naftilmetile, naftiletile, oppure 2,4-dimetil-isopropil-azulenile, un gruppo eterociclico di C_1 fino a C_9 quale furile, diidrofurile, tetraidrofurile, piranile,

diidropiranile, tienile, tetrazolile, pirrolile, pirrolidinile, chinolile, indolile, indolinile, piperidile, morfolinile, piridile, ossazolile, ossazolidinile, tiazolile oppure tiazolidinile, in cui fra i gruppi N-eterociclici vengono preferiti gruppi N-eterociclici aventi un atomo di azoto terziario sostituito da atomi di carbonio. I gruppi nominati sopra possono avere un sostituente. Sostituenti illustrativi sono un alogeno quale cloro, bromo e fluoro; osso; carbossile; ossidrile; un gruppo alifatico saturo od insaturo diritto o ramificato di C_1 fino a C_5 quale metile, etile, propile, butile, pentile, isopropile, 3-metil-butile, isobutilene, propilene od acetilene; un gruppo aromatico

16 DIC. 1980
Pagina 1
SOCIETA' ITALIANA BREVETTI
Cavattoni de Benedetti Omodeo - Saiè s.a.
12

di C_6 fino a C_{10} quale fenile, naftile, azulenile o tropoile; un gruppo alifatico monociclico di C_3 fino a C_8 quale ciclopropile, ciclobutile, ciclopentile, cicloesile, cicloeptile o ciclottile; un gruppo aromatico-alifatico di C_7 fino a C_{11} quale benzile, fenetile, 2-fenilpropile, naftilmetile oppure p-(3-metil)-butilfenile; un alcossile di C_1 fino a C_5 quale metossi, etossi, pentossi, 3-metilbutossi oppure 3-metil-2-butenossi; un tioalcossile di C_1 fino a C_5 quale metiltio, etiltio, 3-metilbutiltio oppure pentiltio; un carbalcossile di C_1 fino a C_6 quale metossi-carbonile, pentossicarbonile od isobutossicarbonile; un acilossi di C_2 fino a C_6 quale acetilossi, propionilossi, pentanoilossi, esanoilossi oppure crotonoilossi; un acile di C_2 fino a C_5 quale acetile, propionile, esanoile oppure 3-metilbutanoile; ed un gruppo eterociclico di C_1 fino a C_9 quale furile, diidrofurile, tetraidrofurile, piranile, diidropiranile, tienile, tetrazolile, pirrolile, pirrolidinile, chinolile, indolile, indolinile, piperidino, morfolino, piridile, ossazolile, ossazolidinile, tiazolile o tiazolidinile. Sostituenti preferiti sull'alchile diritto sono alogeno, osso, carbossi, alcossi, tioalcossi, carbalcossi, acilossi, gruppi monociclici alifati-

16 DIC. 1980
Pagina 2
SOCIETÀ ITALIANA BREVETTI
Cavattoni, de Benedetti Omodeo - Salè s.a
12

saccarosio, fruttosio, mannite, acido organico, melasse, amido e glicerina. Esempi di sorgente di azoto sono corn steep liquor, farina di semi di soia, terreni di coltura farmaceutici, estratto di lievito, estratto di carne, idrolizzati di proteine come peptone e Casammino-acido, ammino-acidi e sali di ammonio. Esempi del sale inorganico sono quelli che contengono ioni di metalli quali sodio, potassio, calcio, magnesio e ferro nonchè sali contenenti ioni di ammonio, acido fosforico, acido solforico, cloruro, acido carbossilico, ecc. Il terreno deve contenere anche elementi nutrienti essenziali necessari per la crescita del microrganismo in questione. Vitamine, amminoacidi ed elementi simili ad acidi nucleici vengono incorporati nel terreno a seconda della necessità. Microorganismi producenti composto A1-77 crescono in condizioni differenti. Per esempio, essi sono capaci di crescere su vari terreni aventi un largo campo di pH iniziali. Tuttavia, il terreno sul quale una fermentazione ha inizio ha un pH di 6 fino a 8, preferibilmente da 6 a 7 e il pH del terreno varia in generale entro un campo ristretto man mano che il microrganismo cresce. La coltura viene effettuata aerobicamente a 25 fino a 40°C per un

16 DIC. 1980
Pastilla 3
SOCIETÀ ITALIANA BREVETTI
Cavattoni, de Benedetti Omodeo - Salè s.a.s
12
16 DIC. 1980
Pastilla 4
SOCIETÀ ITALIANA BREVETTI
Cavattoni, de Benedetti Omodeo - Salè s.a.s
12

16 DIC. 1980

Pochlla 5

SOCIETÀ ITALIANA BREVETTI
Cavattoni, de Benedetti Omodeo - Salè s.a.s.

P2

scritta per il metodo V(4).

(10) Un composto di (IIIa-10) in cui R_1, R_3 ed R_5 della formula (IIIa) sono H, RCO e H, rispettivamente, viene sintetizzato come segue: composto AI-77-B viene fatto reagire con 2 fino a 3 volte le moli di carbobenzossi-cloruro in presenza di ammina terziaria a temperatura ambiente per ottenere un composto in cui R_5 è $Ph\text{-}CH_2\text{-}OOC$. Il composto viene sottoposto alla reazione descritta per il metodo (3)V per produrre un composto in cui il gruppo OH alcolico è acilato, R_1 è H, R_3 è RCO ed R_5 è $\phi\text{-}CH_2\text{-}OOC$-, ed il composto risultante viene sottoposto a riduzione catalitica.

16 DIC. 1980

Pochlla 6

SOCIETÀ ITALIANA BREVETTI
Cavattoni, de Benedetti Omodeo - Salè s.a.s.

P2

(11) Un composto di (IIIa-11) in cui R_1, R_3 ed R_5 della formula (IIIa) sono RCO-, RCO- ed H, rispettivamente, viene sintetizzato come segue: l'intermedio ottenuto mediante il metodo (10) in cui R_1 è H, R_3 è RCO ed R_5 è $Ph\text{-}CH_2\text{-}OOC$ viene sottoposto ad acilazione di R_1 nella maniera descritta per il metodo (4), ed il prodotto acilato viene sottoposto riduzione catalitica.

(12) Un composto di (IIIa-12) in cui R_1, R_3 ed R_5 della formula (III-a) sono -COR, H ed H rispettivamente viene sintetizzato come segue: secondo il primo metodo, AI-77-B viene fatto reagire con 5 fino

del metodo (1) per introdurre $-COOCl_3$ in R_5, poi sottoposto alla reazione del metodo (5) per introdurre R' in R_1, ed il composto risultante viene sottoposto ad idrolisi con alcali e lattonizzazione che costituiscono il secondo stadio del secondo metodo (12) di cui sopra.

(14) Un composto di (IIIa-14) in cui R_1 della formula (IIIa) è R' oppure RCH_2 R_3 è RCO ed R_5 è H viene sintetizzato mediante uno dei seguenti due metodi: secondo il primo metodo: AI-77-B viene sottoposto alla reazione del metodo (1) per introdurre $-COOCl_3$ in R_3^V, poi sottoposti alla reazione del metodo (2) per introdurre RCO in R_3 e sottoposto alla reazione del metodo (6) per introdurre R' oppure RCH_2 in R_1. Il composto risultante in cui R_1 è R' oppure RCH_2, R_3 è RCO- ed R_3^V è Cl_3CCO- viene sottoposto ad idrolisi con alcali e lattonizzazione nella maniera descritta per il metodo (13). In accordo con il secondo metodo, il composto ottenuto come intermedio nel metodo (10) in cui R_1 è H, R_3 è RCO ed R_5 è $Ph-CH_2-COO$ viene sottoposto alla reazione del metodo (6) per introdurre R' oppure RCH_2 in R_1, ed il composto risultante viene ridotto cataliticamente per produrre il composto finale.

16 DIC. 1980
Pochla 7
SOCIETÀ ITALIANA BREVETTI
Cavattoni, de Benedetti Omodeo - Salè s.a
12
16 DIC. 1980
Pochla 8
SOCIETÀ ITALIANA BREVETTI
Cavattoni, de Benedetti Omodeo - Salè s
12

(20) Un composto di (IIIa-27) in cui R_1, R_3 ed R_5 della formula (IIIa) sono H, H ed R', rispettivamente, viene sintetizzato come segue: AI-77-B viene sciolto in un solvente polare non protonico, quale dimetilformammide o dimetil-acetammide, 2,5 fino a 30 volte le moli di RW (in cui W è un alogeno, preferibilmente iodio) vengono aggiunte alla soluzione ed il miscuglio viene riscaldato a 0 fino a 70°C.

16 DIC. 1980
Pratica 9
SOCIETÀ ITALIANA BREVETTI
Cavattoni, de Benedetti Omodeo - Salè

(21) Altri composti in cui R_5 della formula (IIIa) è R' possono venire sintetizzati nella maniera descritta per il metodo (20): i composti (IIIa-28) fino a (IIIa-35) indicati nella tabella 10 appresso vengono sintetizzati da composti (IIIa-10) fino a (IIIa-17) in cui R_1 ed R_3 sono i medesimi che nei composti finali ed R_5 è H.

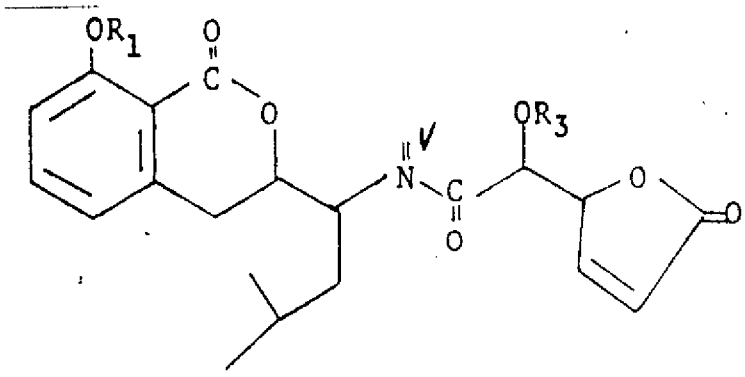
16 DIC. 1980
Pratica 10
SOCIETÀ ITALIANA BREVETTI
Cavattoni, de Benedetti Omodeo - Salè

TABELLA 10

Composto	R_1	R_3	R_5	Materiale di partenza
IIIa - 28	H	RCO	R'	IIIa - 10
IIIa - 29	RCO	RCO	R'	IIIa - 11
IIIa - 30	RCO	H	R'	IIIa - 12
IIIa - 31	R' o RCH_2	H	R'	IIIa - 13
IIIa - 32	R' o RCH_2	RCO-	R'	IIIa - 14
IIIa - 33	R' o RCH_2	R' o RCH_2	R'	IIIa - 15
IIIa - 34	H	R' o RCH_2	R'	IIIa - 16
IIIa - 35	RCO-	R' o RCH	R'	IIIa - 17

Esempi della sintesi di composti della formula (IVa) (in cui X della formula (I) è O, Z si unisce con Y per fornire un legame per legare C e C, R_1 ed R_3 sono i mdesimi come definiti sopra):

16 DIC. 1980
Pochilla 11
SOCIETÀ ITALIANA BREVETTI
Cavattoni, de Benedetti Omodeo Salè s.a.s.



[IVa]

12

La preparazione di AI-77-F (vedasi metodo (22) appresso) ed un composto della formula (IV) in cui R_1 ed R_2 sono i medesimi definiti sopra (vedasi metodo (23) appresso] è descritta qui di seguito.

(22) AI-77-F viene ottenuto facilmente riscaldando un miscuglio di AI-77-B con un alchilalogenuro in un solvente polare: AI-77-B viene sciolto o sospeso in un solvente polare quale N,N-dimetilformammide, N,N-dimetilacetammide, N-metilpirrolidone oppure esametilfosforotriammide e viene aggiunto un grande eccesso (cioè 10 fino a 100 volte l'equivalente di AI-77-B) di un alchilalogenuro quale metilioduro oppure etilioduro ed il miscuglio viene riscaldato durante la notte ad una temperatura fra quella ambiente e 70°C. La reazione può ve-

suffisso (a); i composti in cui T_1 e R_2 della formula (I) si uniscono per fornire un legame con un anello di lattone e T_2 è OH ed R_4 è H, sono identificati dalla medesima annotazione eccetto che il suffisso è (b); ed i composti in cui T_1 e T_2 della formula (I) sono ciascuno OH ed R_2 ed R_4 sono ciascuno H sono identificati mediante la medesima annotazione eccetto che il suffisso è (c).

I composti della formula (IIIb) vengono preparati trattando i composti della formula (IIIa) con un alcali debole per portare il loro pH in un campo da 7 a 9, con successiva neutralizzazione ed evaporazione del solvente fino a secco.

I composti della formula (IIIc) vengono ottenuti come segue: un composto della formula (IIIb) oppure (IIIa) viene agitato in acqua o soluzione alcolica acquosa a temperatura ambiente impiegando un reagente alcalino comune (per esempio idrossido di sodio) per regolare il pH in modo da essere nel campo da 9 a 13; dopo conferma del completamento della reazione mediante questa cromatografia in liquido a pressione elevata o analisi mediante spettro infrarosso, la massa di reazione viene adsorbita su una resina macroreticolata in condizioni di raffreddamento con regolazione del pH a 7 con un

16 DIC. 1980
Poshlla 12
SOCIETÀ ITALIANA BREVETTI
Cavaliere del Lavoro Omodeo - Salè s.a.s.
12
Poshlla 13
SOCIETÀ ITALIANA BREVETTI
Cavaliere del Lavoro Omodeo - Salè s.a.s.
12

(Va-1) fino a (Va-27). Un solvente preferito è un solvente polare non protonico e a seconda del caso possono venire usati alcoli.

In maniera simile, composti di (Vb-1) fino a (Vb-27) possono venire sintetizzati da AI-77-B e composti di (IIIb-10) fino a (IIIb-35), e composti di (Vc-1) fino a (Vc-27) da AI-77-Bc (AI-77-G) e da composti di (IIc-10) fino a (IIC-35). In maniera identica, composti di (VIa-1) fino a (VIa-9) possono venire sintetizzati da AI-77-F e da composti di (IVa-1) fino a (IVa-8), composti di (VIb-1) fino a (VIb-9) da AI-77-Fb e da composti di (IVb-1) fino a (IVb-8) e composti di (VIc-1) fino a (VIc-9) da AI-77-Fc e da composti di (IVc-1) fino a (IVc-8). Questi composti sono mostrati nella tabella II appresso.

16 DIC. 1980
Pagina 14
SOCIETÀ ITALIANA BREVETTI
Cavattoni, de Benedetti Omodeo - Sale s.a.s.
P2
Pagina 15
SOCIETÀ ITALIANA BREVETTI
Cavattoni, de Benedetti Omodeo Sale
P2
16 DIC. 1980
Pagina 16
SOCIETÀ ITALIANA BREVETTI
Cavattoni, de Benedetti Omodeo Sale s.a.s.
P2

Esempio 2

Produzione di composto A

Un fermentatore a vaso da 20 litri contenente 10 litri di un terreno nutriente della seguente composizione viene inoculato con 500 ml dei semi preparati nell'esempio 1. La fermentazione viene effettuata a 30°C per 1 giorno (1 v/v/m (quantità di flusso di aria (ℓ)/quantità di soluzione di fermentazione (ℓ)/min 300 giri per minuto).

16 DIC. 1969

Pezzilla 17

Cattoni, de Benedetti Omodeo - Sale s.

12

Sostanze farmaceutiche	2,0 (%)
melasse	
$MgSO_4 \cdot 7H_2O$	0,05
K_2HPO_4	0,2
NaCl	0,3
KF-96	0,1

Il pH prima della sterilizzazione viene regolato a 7,0 ed il terreno viene poi sterilizzato a 120°C per 20 minuti.

Dopo completata la fermentazione, la coltura viene centrifugata in maniera continua ed il filtrato viene fatto passare attraverso una colonna riempita di 500 ml di Amberlite IRC-50 (tipo H). La colonna viene lavata con 5 litri di acqua ed il composto A viene eluito con 10 litri di acido cloridrico acquoso 0,05 normale. L'eluato viene fatto passare attra-

uguale di acqua viene fatto passare in maniera continua attraverso una seconda colonna riempita di 80 litri di XAD-2 per adsorbire il composto B di nuovo sulla colonna. Dopo lavaggio della colonna con 1,6 m^3 di metanolo acquoso al 20 %, il composto B viene eluito con 180 litri di metanolo al 100 %.

La concentrazione dell'eluato metanolico fornisce 650 g di un sale tetraidrato di composto B. Per cromatografia in liquido a pressione elevata, si trova che il campione ha una purezza di 98 %. Esso può venire purificato ulteriormente mediante ricristallizzazione da acqua bollente.

Dopo eluizione del composto B con metanolo acquoso al 30 %, la prima colonna viene alimentata con 260 litri di metanolo acquoso all'80 % per dare un eluato contenente composti C fino ad F. Se necessario, i composti C fino ad F possono venire separati uno dall'altro sottoponendo una concentrazione dell'eluato al metodo descritto nell'esempio 7.

16 DIC. 1981
Pochi 18
SOCIETÀ ITALIANA BREVETTI
Gavinelli de Benedetti Omodeo - Salè
12

Esempio 6

Purificazione di composto G

2 g della polvere grezza del composto G preparata nell'esempio 4 vengono sciolti in metanolo, adsorbiti in una linea su 12 piatti di gel di sili-

ce preparativi (5717 di Merck & Co., Inc.), e sviluppati con un sistema solvente comprendente volumi uguali di cloroformio e metanolo. Porzioni assorbenti aventi Rf = 0,35 come determinato sotto una lampada a raggi ultravioletti vengono raschiate via dai piatti ed estratte con metanolo. L'estratto viene filtrato attraverso un filtro millipore FHLPO 1300 (prodotto di Millipore Corporation), concentrato nel vuoto ed essiccato mediante congelamento per dare 418 mg di una polvere bianca di composto G. La polvere ha proprietà fisico-chimiche che corrispondono ai dati fisico-chimici per il composto G qui descritto.

Esempio 7

Separazione di composti C fino a F

3 g della polvere contenente composti C fino a F ottenuta nell'esempio 4 vengono sciolti in metanolo, adsorbiti su 5 g di gel di silice (Silica 60 Extra Pura di 70-200 mesh prodotta da Merck & Co., Inc.), ed il metanolo viene distillato via. Una sospensione di 600 g di gel di silice (uguale a quella usata sopra) in etere etilico viene introdotta in una colonna. Il gel di silice sul quale la polvere contenente C fino ad F viene adsorbita viene sospeso in etere etilico per formare una poltiglia che

16 DIC. 1980
Pechlke 19
SOCIETÀ ITALIANA BREVETTI
Cavattoni, de Benedetti Omodeo - Salè s
P2

viene sospeso in un sistema solvente di acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetraidrofurano). La sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 100 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente da 70 % di tetraidrofurano e 30 % di acqua nella medesima maniera che nell'esempio 13. Le frazioni ottenute vengono riunite e concentrate per dare 420 mg di IIIa-9-9.

16 DIC. 1980
Pagina 20
SOCIETÀ ITALIANA BREVETTI
12

Esempio 30

Il composto IIIa-9-9 (0,7 millimoli) sintetizzato nell'esempio 29 viene sciolto in 7 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato. Alla soluzione viene aggiunta in atmosfera di argo una millimole di fluoroborato di trietilossonio e la soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 4 ore. Dopo aver distillato via cloruro di metilene nel vuoto, vengono aggiunti al residuo 7 ml di etanolo essiccato e, raffreddando con ghiaccio, vengono aggiunte 1,4 millimoli di boroidruro di sodio e dopo un agitamento di 10 minuti, il boidruro di sodio in eccesso viene decomposto con etanolo saturato di acido cloridrico gassoso. Dopo evaporazione fino a secco nel vuoto, il prodotto

16 DIC. 1980

Esempio 43

1 millimole di IIIa-2-1 sintetizzato nell'esempio 16 viene sospesa in un solvente comprendente 2 ml di metanolo e 4 ml di acqua ed alla sospensione viene aggiunto idrossido di sodio acquoso 1 normale finchè il pH è 12. Quando la sospensione venga agitata a temperatura ambiente, il suo pH diventa inferiore a 12 in modo che viene aggiunto ancora il medesimo alcali finchè il pH raggiunge 12. Quando il pH non cade più al di sotto di 12, alla sospensione viene aggiunto acido cloridrico 1 normale per regolare il suo pH a 7. La sospensione risultante viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 150 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente metanolo-acqua nella medesima maniera che nell'esempio 22. Frazioni eluite con una concentrazione di 50 % di metanolo vengono riunite e concentrate. Il concentrato viene sciolto in 2 ml di metanolo saturato di acido cloridrico e la soluzione viene agitata per 30 minuti raffreddando con ghiaccio. Il solvente viene distillato via nel vuoto ed il residuo viene essiccato a fondo per dare 400 mg di IIIa-12-1.

Posizione 21
SOCIETÀ ITALIANA BREVETTI
Cavalloni, de Benedetti Omodeo - Salè s.r.
P2

gel di silice (TLCPSC-Fertigplatten KIESELGEL 60F-254 di Merck & Co., Inc., Art. 5717, 20 cm x 20 cm x 2 mm), sviluppate con un sistema solvente di metanolo e cloroformio (1:30), porzioni aventi Rf= 0,40 (si osserva assorbimento nell'ultravioletto) vengono riunite, poste in 200 ml di metanolo e la soluzione viene agitata per 30 minuti. Poi il gel di silice viene filtrato via ed il metanolo viene concentrato e vengono prodotti 700 mg di IIIa-1-46.

Esempio 83

1 millimole di IIIa-1-13 sintetizzato nello esempio 72 viene sciolta in 10 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato. Dopo l'aggiunta di 1,5 mmoli di fluoroborato di trietilossonio in atmosfera di argo, la soluzione viene agitata per 4 ore a temperatura ambiente. Dopo aver disciolto il cloruro di metilene nel vuoto, vengono aggiunti 10 ml di etanolo essiccato e raffreddando con ghiaccio vengono aggiunte 2 mmoli di boroidruro di sodio. Il miscuglio viene agitato per 10 minuti e poi l'eccesso di boro-idruro di sodio viene decomposto con etanolo saturato di acido cloridrico gassoso. Dooo che il miscuglio di reazione è stato evaporato fino a secco nel vuoto, il prodotto sec-

16 DIC. 1980
Pochlla 22
SOCIETÀ ITALIANA BREVETTI
Cavattoni, de Benedetti Omodeo - Sale s.
p2

secco viene sospeso in un sistema solvente-acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetraidrofurano), e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 70 ml di Amberlite XAD-2. Dopo il lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente tetraidrofurano-acqua nella medesima maniera che nell'esempio 13. Frazioni eluite con una concentrazione di 60 % di idrofurano vengono riunite e concentrate per dare 220 mg di IIIa-22-14.

16 DIC. 1980
Pochilla 23
SOCIETÀ ITALIANA BREVETTI
Cavanna, de Benedetti, Ginocchio e Sala s.r.l.
12

Esempio 90

1 millimole di IIIa-5-16 sintetizzato mediante il metodo dell'esempio 21 viene sciolta in 10 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato. Alla soluzione vengono aggiunta in atmosfera di argo 1,5 mmoli di fluoroborato di trietilossonio e la soluzione viene agitata per 4 ore a temperatura ambiente. Dopo aver distillato via il cloruro di metilene nel vuoto, il residuo viene sciolto in 10 ml di etanolo essiccato e, raffreddando con ghiaccio, alla soluzione vengono aggiunte 2 mmoli di boroidruro di sodio, agitando poi per 10 minuti. Il boroidruro di sodio in eccesso viene decomposto con etanolo saturato di acido cloridrico gassoso ed il miscuglio di reazione viene evapora-

to fino a secco nel vuoto. Il prodotto secco viene sospeso in un sistema solvente acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetraidrofurano), e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 70 ml di Amberlite XAD-2. Dopo il lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente tetraidrofurano-acqua nella medesima maniera che nell'esempio 13. Frazioni eluite con una concentrazione di 50 % di idrofurano vengono riunite e concentrate per dare 240 mg di IIIa-22-15.

16 DIC. 1980
Pos. N.o 24
SOCIETÀ ITALIANA BREVETTI
Cavattoni, de Benedetti, Omodeo - Salè s.a.s.
12

Esempio 91

1 millimole di IIIa-5-23 sintetizzato mediante il metodo dell'esempio 21 viene sciolta in 10 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato. Alla soluzione vengono aggiunte in atmosfera di argo 1,5 mmoli di fluoroborato di trietilossonio e la soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 4 ore. Dopo aver distillato via il cloruro di metilene nel vuoto, il residuo viene sciolto in 10 ml di etanolo essiccato e, raffreddando con ghiaccio, alla soluzione vengono aggiunte 2 mmoli di boroidruro di sodio, agitando poi per 10 minuti. Il boroidruro di sodio in eccesso viene decomposto con etanolo saturato di acido cloridrico gassoso

e poi viene usata una pompa a vuoto per essiccare il residuo a fondo. Il residuo secco viene sciolto in 50 ml di una soluzione contenente 0,5 moli di bicarbonato di sodio e viene estratto con 600 ml di etilacetato. Dopo il lavaggio dello strato di etil-acetato con cloruro di sodio acquoso saturo, solfato di sodio viene aggiunto allo strato che viene poi lasciato riposare durante la notte. Quando il solfato di sodio viene filtrato via e l'etil-acetato viene eliminato nel vuoto, si ottengono 3,98 g di AI-77-B-gamma-lattone (AI-77-Ba). (resa: 98 %).

Esempio 103

5 millimoli di AI-77-Ba vengono sciolte in 100 ml di metanolo essiccato ed attraverso la soluzione su un bagno-maria (10 - 15°C) vengono fatte gorgogliare fino a 50 millimoli di ammoniaca gassosa essiccata. Il sistema di reazione viene chiuso ed agitato per un periodo di 2 ore. Il solvente viene eliminato nel vuoto ed il residuo viene sciolto in 50 ml di metanolo. Alla soluzione vengono aggiunti 5 g di Super-Cel e, dopo il suo agitamento, il solvente viene eliminato nel vuoto seguito da essiccamento del residuo. Il residuo viene diviso in particelle fini in un mortaio e le particelle

16 DIC. 1980
Pagina 25
Cavattoni, de Benedetti Omodeo - Salè s.a
12

(10 - 15°C) per 3 ore ed il miscuglio di reazione viene evaporato fino a secco nel vuoto. Il residuo viene sciolto in 20 ml di cloroformio e posto su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo il lavaggio con 500 ml di cloroformio, la colonna viene eluita con 2 litri di un sistema solvente di cloroformio e metanolo (4:1). Per evaporazione delle frazioni attive fino a secco nel vuoto, si ottengono 1,3 g del composto finale VII-1-2.

Esempio 105

5 millimoli di AI-77-Ba vengono sciolte in 100 ml di metanolo essiccato e, dopo l'aggiunta di 50 mmoli di n-butilammina, il sistema di reazione viene chiuso ed agitato per 5 ore su bagno-maria (10 - 15°C). Dopo la reazione, il solvente e la n-butilammina in eccesso vengono concentrati fino a secco nel vuoto. Il residuo risultante viene sciolto in 10 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo il lavaggio con 200 ml di cloroformio, la colonna viene eluita con 2,5 litri di un sistema solvente di cloroformio e metanolo (7:1). Quando frazioni attive vengono concentrate fino a secco nel vuoto, si ottengono 1,2 g del composto

12.11.86. 1986
Carattoni, de Benedetti Omodeo - Salè s
12

lonna viene eluita con 3 litri di un sistema solvente da cloroformio e metanolo (15 : 1). Concentrando l'eluato fino a secco nel vuoto si ottengono 0,23g del composto VII-21-1.

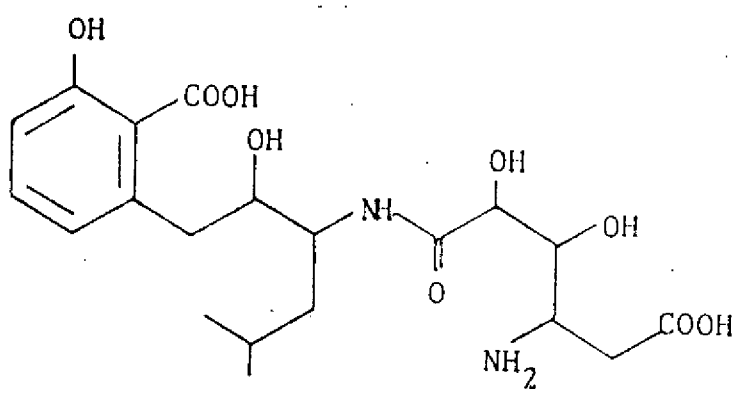
Esempio 139

5 millimoli di IIIa-30-1 sintetizzato nell'esempio 66 vengono sciolte in 30 ml di dimetilformammide essiccata ed attraverso la soluzione su un bagno-maria (10 - 15°C) vengono fatte gorgogliare fino a 7 millimoli di gas ammoniaca essiccato. Il sistema di reazione viene chiuso e la reazione viene eseguita per un periodo di 48 ore. Immediatamente dopo la soluzione il solvente viene eliminato nel vuoto. Il residuo secco risultante viene sciolto in 10 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo il lavaggio con 300 ml di cloroformio, la colonna viene eluita con 2 litri di un sistema solvente da cloroformio e metanolo (15 : 1). Concentrando gli eluati fino a secco nel vuoto si ottengono 0,18g del composto VII-22-1.

16 DIC. 1980
Pagina 27
SOCIETÀ ITALIANA BREVETTI
Cavattoni, de Benedetti Omodeo - Salè
P2

Esempio 140

5 millimoli di IIIa-31-2 preparato nell'esempio 67 vengono sciolte in 100 ml di metanolo essiccato e, dopo l'aggiunta di 50 millimoli di butilam-



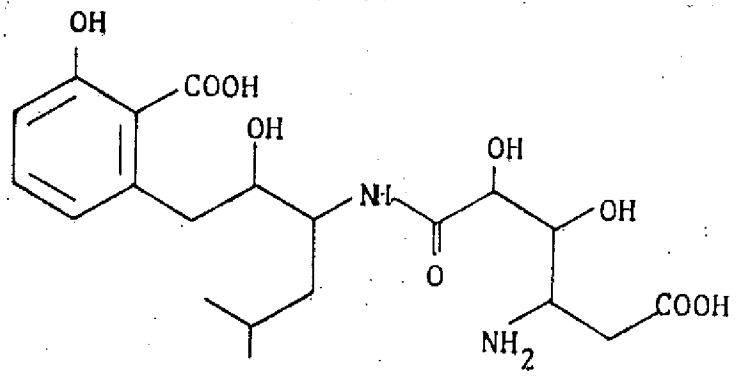
e suoi sali farmaceuticamente accettabili.

11. Procedimento per produrre un composto AI-77 secondo qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 9 oppure 10, coltivando una coltura di un microorganismo che produce composto AI-77 di Bacillus e ottenendo il composto della coltura.

12. Procedimento per produrre un composto AI-77 secondo qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 9 oppure 10 coltivando una coltura di Bacillus pumilus AI-77 (RERM P n° 4066, ATCC n° 31650) ed ottenendo il composto dalla coltura.

p.p. ASAHI KASEI KOGYO KABUSHIKI KAISHA

16 DIC. 1980
Pagina 28
SOCIETÀ ITALIANA BREVETTI
Cavalloni, de Benedetti Ormodeo - Salè s.a.s.
12



e suoi sali farmaceuticamente accettabili.

11. Procedimento per produrre un composto AI-77 secondo qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 9 oppure 10, coltivando una coltura di un microorganismo che produce composto AI-77 di Bacillus e ottenendo il composto della coltura.

12. Procedimento per produrre un composto AI-77 secondo qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 9 oppure 10 coltivando una coltura di Bacillus pumilus AI-77 (RERM P n° 4066, ATCC n° 31650) ed ottenendo il composto dalla coltura.

p.p. ASAHI KASEI KOGYO KABUSHIKI KAISHA

SOCIETÀ ITALIANA BREVETTI
CAVATTONI, DE BENEDETTI, OMODEO, SALÈ s.a.s.

UFFICIO PROV. IND. COMM. E ARTIGIANATO
MINISTERO INDUSTRIA COMMERCIO E ARTIGIANATO

L'Ufficiale Rogante

lonna viene eluita con 3 litri di un sistema solvente da cloroformio e metanolo (15 : 1). Concentrando l'eluato fino a secco nel vuoto si ottengono 0,23g del composto VII-21-1.

Esempio 139

5 millimoli di IIIa-30-1 sintetizzato nell'esempio 66 vengono sciolte in 30 ml di dimetilformammide essiccata ed attraverso la soluzione su un bagno-maria (10 - 15°C) vengono fatte gorgogliare fino a 7 millimoli di gas ammoniaca essiccato. Il sistema di reazione viene chiuso e la reazione viene eseguita per un periodo di 48 ore. Immediatamente dopo la soluzione il solvente viene eliminato nel vuoto. Il residuo secco risultante viene sciolto in 10 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo il lavaggio con 300 ml di cloroformio, la colonna viene eluita con 2 litri di un sistema solvente da cloroformio e metanolo (15 : 1). Concentrando gli eluati fino a secco nel vuoto si ottengono 0,18g del composto VII-22-1.

Esempio 140

5 millimoli di IIIa-31-2 preparato nell'esempio 67 vengono sciolte in 100 ml di metanolo essiccato e, dopo l'aggiunta di 50 millimoli di butilam-

(10 - 15°C) per 3 ore ed il miscuglio di reazione viene evaporato fino a secco nel vuoto. Il residuo viene sciolto in 20 ml di cloroformio e posto su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo il lavaggio con 500 ml di cloroformio, la colonna viene eluita con 2 litri di un sistema solvente di cloroformio e metanolo (4:1). Per evaporazione delle frazioni attive fino a secco nel vuoto, si ottengono 1,3 g del composto finale VII-1-2.

Esempio 105

5 millimoli di AI-77-Ba vengono sciolte in 100 ml di metanolo essiccato e, dopo l'aggiunta di 50 mmoli di n-butilammina, il sistema di reazione viene chiuso ed agitato per 5 ore su bagno-maria (10 - 15°C). Dopo la reazione, il solvente e la n-butilammina in eccesso vengono concentrati fino a secco nel vuoto. Il residuo risultante viene sciolto in 10 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo il lavaggio con 200 ml di cloroformio, la colonna viene eluita con 2,5 litri di un sistema solvente di cloroformio e metanolo (7:1). Quando frazioni attive vengono concentrate fino a secco nel vuoto, si ottengono 1,2 g del composto

e poi viene usata una pompa a vuoto per essiccare il residuo a fondo. Il residuo secco viene sciolto in 50 ml di una soluzione contenente 0,5 moli di bicarbonato di sodio e viene estratto con 600 ml di etilacetato. Dopo il lavaggio dello strato di etil-acetato con cloruro di sodio acquoso saturo, solfato di sodio viene aggiunto allo strato che viene poi lasciato riposare durante la notte. Quando il solfato di sodio viene filtrato via e l'etil-acetato viene eliminato nel vuoto, si ottengono 3,98 g di AI-77-B-gamma-lattone (AI-77-Ba). (resa: 98 %).

Esempio 103

5 millimoli di AI-77-Ba vengono sciolte in 100 ml di metanolo essiccato ed attraverso la soluzione su un bagno-maria (10 - 15°C) vengono fatte gorgogliare fino a 50 millimoli di ammoniaca gassosa essiccata. Il sistema di reazione viene chiuso ed agitato per un periodo di 2 ore. Il solvente viene eliminato nel vuoto ed il residuo viene sciolto in 50 ml di metanolo. Alla soluzione vengono aggiunti 5 g di Super-Cel e, dopo il suo agitamento, il solvente viene eliminato nel vuoto seguito da essiccamento del residuo. Il residuo viene diviso in particelle fini in un mortaio e le particelle

gel di silice (TLCPSC-Fertigplatten KIESELGEL 60F-254 di Merck & Co., Inc., Art. 5717, 20 cm x 20 cm x 2 mm), sviluppate con un sistema solvente di metanolo e cloroformio (1:30), porzioni aventi Rf= 0,40 (si osserva assorbimento nell'ultravioletto) vengono riunite, poste in 200 ml di metanolo e la soluzione viene agitata per 30 minuti. Poi il gel di silice viene filtrato via ed il metanolo viene concentrato e vengono prodotti 700 mg di IIIa-1-46.

Esempio 83

1 millimole di IIIa-1-13 sintetizzato nello esempio 72 viene sciolta in 10 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato. Dopo l'aggiunta di 1,5 mmoli di fluoroborato di trietilossonio in atmosfera di argo, la soluzione viene agitata per 4 ore a temperatura ambiente. Dopo aver disciolto il cloruro di metilene nel vuoto, vengono aggiunti 10 ml di etanolo essiccato e raffreddando con ghiaccio vengono aggiunte 2 mmoli di boroidruro di sodio. Il miscuglio viene agitato per 10 minuti e poi l'eccesso di boro-idruro di sodio viene decomposto con etanolo saturato di acido cloridrico gassoso. Dooo che il miscuglio di reazione è stato evaporato fino a secco nel vuoto, il prodotto sec-

to fino a secco nel vuoto. Il prodotto secco viene sospeso in un sistema solvente acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetraidrofurano), e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 70 ml di Amberlite XAD-2. Dopo il lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente tetraidrofurano-acqua nella medesima maniera che nell'esempio 13. Frazioni eluite con una concentrazione di 50 % di idrofurano vengono riunite e concentrate per dare 240 mg di IIIa-22-15.

Esempio 91

1 millimole di IIIa-5-23 sintetizzato mediante il metodo dell'esempio 21 viene sciolta in 10 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato. Alla soluzione vengono aggiunte in atmosfera di argo 1,5 mmoli di fluoroborato di trietilossonio e la soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 4 ore. Dopo aver distillato via il cloruro di metilene nel vuoto, il residuo viene sciolto in 10 ml di etanolo essiccato e, raffreddando con ghiaccio, alla soluzione vengono aggiunte 2 mmoli di boroidruro di sodio, agitando poi per 10 minuti. Il boroidruro di sodio in eccesso viene decomposto con etanolo saturato di acido cloridrico gassoso

secco viene sospeso in un sistema solvente-acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetraidrofurano), e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 70 ml di Amberlite XAD-2. Dopo il lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente tetraidrofurano-acqua nella medesima maniera che nell'esempio 13. Frazioni eluite con una concentrazione di 60 % di idrofurano vengono riunite e concentrate per dare 220 mg di IIIa-22-14.

Esempio 90

1 millimole di IIIa-5-16 sintetizzato mediante il metodo dell'esempio 21 viene sciolta in 10 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato. Alla soluzione vengono aggiunte in atmosfera di argo 1,5 mmoli di fluoroborato di trietilossonio e la soluzione viene agitata per 4 ore a temperatura ambiente. Dopo aver distillato via il cloruro di metilene nel vuoto, il residuo viene sciolto in 10 ml di etanolo essiccato e, raffreddando con ghiaccio, alla soluzione vengono aggiunte 2 mmoli di boroidruro di sodio, agitando poi per 10 minuti. Il boroidruro di sodio in eccesso viene decomposto con etanolo saturato di acido cloridrico gassoso ed il miscuglio di reazione viene evapora-

Esempio 43

1 millimole di IIIa-2-1 sintetizzato nell'esempio 16 viene sospesa in un solvente comprendente 2 ml di metanolo e 4 ml di acqua ed alla sospensione viene aggiunto idrossido di sodio acquoso 1 normale finchè il pH è 12. Quando la sospensione venga agitata a temperatura ambiente, il suo pH diventa inferiore a 12 in modo che viene aggiunto ancora il medesimo alcali finchè il pH raggiunge 12. Quando il pH non cade più al di sotto di 12, alla sospensione viene aggiunto acido cloridrico 1 normale per regolare il suo pH a 7. La sospensione risultante viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 150 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente metanolo-acqua nella medesima maniera che nell'esempio 22. Frazioni eluite con una concentrazione di 50 % di metanolo vengono riunite e concentrate. Il concentrato viene sciolto in 2 ml di metanolo saturato di acido cloridrico e la soluzione viene agitata per 30 minuti raffreddando con ghiaccio. Il solvente viene distillato via nel vuoto ed il residuo viene essiccato a fondo per dare 400 mg di IIIa-12-1.

viene sospeso in un sistema solvente di acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetraidrofurano). La sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 100 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente da 70 % di tetraidrofurano e 30 % di acqua nella medesima maniera che nell'esempio 13. Le frazioni ottenute vengono riunite e concentrate per dare 420 mg di IIIa-9-9.

Esempio 30

Il composto IIIa-9-9 (0,7 millimoli) sintetizzato nell'esempio 29 viene sciolto in 7 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato. Alla soluzione viene aggiunta in atmosfera di argo una millimole di fluoroborato di trietilossonio e la soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 4 ore. Dopo aver distillato via cloruro di metilene nel vuoto, vengono aggiunti al residuo 7 ml di etanolo essiccato e, raffreddando con ghiaccio, vengono aggiunte 1,4 millimoli di boroidruro di sodio e dopo un agitamento di 10 minuti, il boidruro di sodio in eccesso viene decomposto con etanolo saturato di acido cloridrico gassoso. Dopo evaporazione fino a secco nel vuoto, il prodotto

ce preparativi (5717 di Merck & Co., Inc.), e sviluppati con un sistema solvente comprendente volumi uguali di cloroformio e metanolo. Porzioni assorbenti aventi Rf = 0,35 come determinato sotto una lampada a raggi ultravioletti vengono raschiate via dai piatti ed estratte con metanolo. L'estratto viene filtrato attraverso un filtro millipore FHLPO 1300 (prodotto di Millipore Corporation), concentrato nel vuoto ed essiccato mediante congelamento per dare 418 mg di una polvere bianca di composto G. La polvere ha proprietà fisico-chimiche che corrispondono ai dati fisico-chimici per il composto G qui descritto.

Esempio 7

Separazione di composti C fino a F

3 g della polvere contenente composti C fino a F ottenuta nell'esempio 4 vengono sciolti in metanolo, adsorbiti su 5 g di gel di silice (Silica 60 Extra Pura di 70-200 mesh prodotta da Merck & Co., Inc.), ed il metanolo viene distillato via. Una sospensione di 600 g di gel di silice (uguale a quella usata sopra) in etere etilico viene introdotta in una colonna. Il gel di silice sul quale la polvere contenente C fino ad F viene adsorbita viene sospeso in etere etilico per formare una poltiglia che

uguale di acqua viene fatto passare in maniera continua attraverso una seconda colonna riempita di 80 litri di XAD-2 per adsorbire il composto B di nuovo sulla colonna. Dopo lavaggio della colonna con 1,6 m^3 di metanolo acquoso al 20 %, il composto B viene eluito con 180 litri di metanolo al 100 %.

La concentrazione dell'eluato metanolico fornisce 650 g di un sale tetraidrato di composto B. Per cromatografia in liquido a pressione elevata, si trova che il campione ha una purezza di 98 %. Esso può venire purificato ulteriormente mediante ricristallizzazione da acqua bollente.

Dopo eluizione del composto B con metanolo acquoso al 30 %, la prima colonna viene alimentata con 260 litri di metanolo acquoso all'80 % per dare un eluato contenente composti C fino ad F. Se necessario, i composti C fino ad F possono venire separati uno dall'altro sottoponendo una concentrazione dell'eluato al metodo descritto nello esempio 7.

Esempio 6

Purificazione di composto G

2 g della polvere grezza del composto G preparata nell'esempio 4 vengono sciolti in metanolo, adsorbiti in una linea su 12 piatti di gel di sili-

Esempio 2

Produzione di composto A

Un fermentatore a vaso da 20 litri contenente 10 litri di un terreno nutriente della seguente composizione viene inoculato con 500 ml dei semi preparati nell'esempio 1. La fermentazione viene effettuata a 30°C per 1 giorno (1 v/v/m (quantità di flusso di aria (ℓ)/quantità di soluzione di fermentazione (ℓ)/min 300 giri per minuto).

Sostanze farmaceutiche	2,0 (%)
melasse	5,0
$MgSO_4 \cdot 7H_2O$	0,05
K_2HPO_4	0,2
NaCl	0,3
KF-96	0,1

Il pH prima della sterilizzazione viene regolato a 7,0 ed il terreno viene poi sterilizzato a 120°C per 20 minuti.

Dopo completata la fermentazione, la coltura viene centrifugata in maniera continua ed il filtrato viene fatto passare attraverso una colonna riempita di 500 ml di Amberlite IRC-50 (tipo H). La colonna viene lavata con 5 litri di acqua ed il composto A viene eluito con 10 litri di acido cloridrico acquoso 0,05 normale. L'eluato viene fatto passare attra-

(Va-1) fino a (Va-27). Un solvente preferito è un solvente polare non protonico e a seconda del caso possono venire usati alcoli.

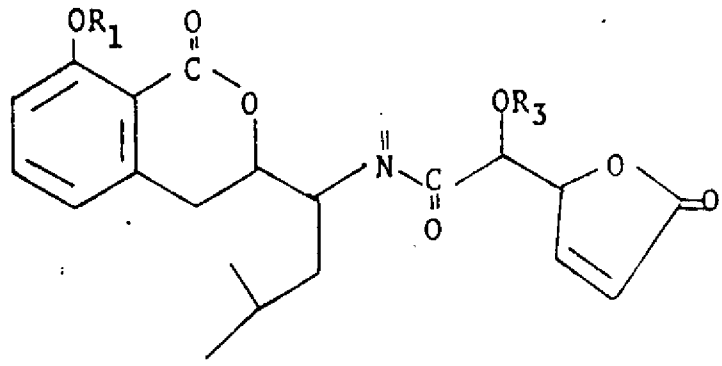
In maniera simile, composti di (Vb-1) fino a (Vb-27) possono venire sintetizzati da AI-77-B e composti di (IIIb-10) fino a (IIIb-35), e composti di (Vc-1) fino a (Vc-27) da A-77-Bc (AI-77-G) e da composti di (IIc-10) fino a (IIC-35). In maniera identica, composti di (VIa-1) fino a (VIa-9) possono venire sintetizzati da AI-77-F e da composti di (IVa-1) fino a (IVa-8), composti di (VIb-1) fino a (VIb-9) da AI-77-Fb e da composti di (IVb-1) fino a (IVb-8) e composti di (VIc-1) fino a (VIc-9) da AI-77-Fc e da composti di (IV-C-1) fino a (IVc-8). Questi composti sono mostrati nella tabella 11 appresso.

suffisso (a); i composti in cui T_1 e R_2 della formula (I) si uniscono per fornire un legame con un anello di lattone e T_2 è OH ed R_4 è H, sono identificati dalla medesima annotazione eccetto che il suffisso è (b); ed i composti in cui T_1 e T_2 della formula (I) sono ciascuno OH ed R_2 ed R_4 sono ciascuno H sono identificati mediante la medesima annotazione eccetto che il suffisso è (c).

I composti della formula (IIIb) vengono preparati trattando i composti della formula (IIIa) con un alcali debole per portare il loro pH in un campo da 7 a 9, con successiva neutralizzazione ed evaporazione del solvente fino a secco.

I composti della formula (IIIc) vengono ottenuti come segue: un composto della formula (IIIb) oppure (IIIa) viene agitato in acqua o soluzione alcolica acquosa a temperatura ambiente impiegando un reagente alcalino comune (per esempio idrossido di sodio) per regolare il pH in modo da essere nel campo da 9 a 13; dopo conferma del completamento della reazione mediante questa cromatografia in liquido a pressione elevata o analisi mediante spettro infrarosso, la massa di reazione viene adsorbita su una resina macroreticolata in condizioni di raffreddamento con regolazione del pH a 7 con un

Esempi della sintesi di composti della formula (IVa) (in cui X della formula (I) è O, Z si unisce con Y per fornire un legame per legare C e C, R_1 ed R_3 sono i mdesimi come definiti sopra):



[IVa]

La preparazione di AI-77-F (vedasi metodo (22) appresso) ed un composto della formula (IV) in cui R_1 ed R_2 sono i medesimi definiti sopra (vedasi metodo (23) appresso] è descritta qui di seguito.

(22) AI-77-F viene ottenuto facilmente riscaldando un miscuglio di AI-77-B con un alchilalogenuro in un solvente polare: AI-77-B viene sciolto o sospeso in un solvente polare quale N,N-dimetilformammide, N,N-dimetilacetammide, N-metilpirrolidone oppure esametilfosforotriammide e viene aggiunto un grande eccesso (cioè 10 fino a 100 volte l'equivalente di AI-77-B) di un alchilalogenuro quale metilioduro oppure etilioduro ed il miscuglio viene riscaldato durante la notte ad una temperatura fra quella ambiente e 70°C. La reazione può ve-

del metodo (1) per introdurre $-COCCl_3$ in R_5, poi sottoposto alla reazione del metodo (5) per introdurre R' in R_1, ed il composto risultante viene sottoposto ad idrolisi con alcali e lattonizzazione che costituiscono il secondo stadio del secondo metodo (12) di cui sopra.

(14) Un composto di (IIIa-14) in cui R_1 della formula (IIIa) è R' oppure RCH_2 R_3 è RCO ed R_5 è H viene sintetizzato mediante uno dei seguenti due metodi: secondo il primo metodo: AI-77-B viene sottoposto alla reazione del metodo (1) per introdurre $-COCCl_3$ in R_3, poi sottoposti alla reazione del metodo (2) per introdurre RCO in R_3 e sottoposto alla reazione del metodo (6) per introdurre R' oppure RCH_2 in R_1. Il composto risultante in cui R_1 è R' oppure RCH_2, R_3 è RCO- ed R_3 è Cl_3CCO viene sottoposto ad idrolisi con alcali e lattonizzazione nella maniera descritta per il metodo (13). In accordo con il secondo metodo, il composto ottenuto come intermedio nel metodo (10) in cui R_1 è H, R_3 è RCO ed R_5 è $Ph-CH_2-OCC$ viene sottoposto alla reazione del metodo (6) per introdurre R' oppure RCH_2 in R_1, ed il composto risultante viene ridotto cataliticamente per produrre il composto finale.

scritta per il metodo (4).

(10) Un composto di (IIIa-10) in cui R_1, R_3 ed R_5 della formula (IIIa) sono H, RCO e H, rispettivamente, viene sintetizzato come segue: composto AI-77-B viene fatto reagire con 2 fino a 3 volte le moli di carbobenzossi-cloruro in presenza di ammina terziaria a temperatura ambiente per ottenere un composto in cui R_5 è $Ph-CH_2-OOC$. Il composto viene sottoposto alla reazione descritta per il metodo (3) per produrre un composto in cui il gruppo OH alcolico è acilato, R_1 è H, R_3 è RCO ed R_5 è $\phi-CH_2-OOC-$, ed il composto risultante viene sottoposto a riduzione catalitica.

(11) Un composto di (IIIa-11) in cui R_1, R_3 ed R_5 della formula (IIIa) sono RCO-, RCO- ed H, rispettivamente, viene sintetizzato come segue: l'intermedio ottenuto mediante il metodo (10) in cui R_1 è H, R_3 è RCO ed R_5 è $Ph-CH_2-OOC$ viene sottoposto ad acilazione di R_1 nella maniera descritta per il metodo (4), ed il prodotto acilato viene sottoposto riduzione catalitica.

(12) Un composto di (IIIa-12) in cui R_1, R_3 ed R_5 della formula (III-a) sono -COR, H ed H rispettivamente viene sintetizzato come segue: secondo il primo metodo, AI-77-B viene fatto reagire con 5 fino

saccarosio, fruttosio, mannite, acido organico, melasse, amido e glicerina. Esempi di sorgente di azoto sono corn steep liquor, farina di semi di soia, terreni di coltura farmaceutici, estratto di lievito, estratto di carne, idrolizzati di proteine come peptone e Casammino-acido, ammino-acidi e sali di ammonio. Esempi del sale inorganico sono quelli che contengono ioni di metalli quali sodio, potassio, calcio, magnesio e ferro nonchè sali contenenti ioni di ammonio, acido fosforico, acido solforico, cloruro, acido carbossilico, ecc. Il terreno deve contenere anche elementi nutrienti essenziali necessari per la crescita del microrganismo in questione. Vitamine, amminoacidi ed elementi simili ad acidi nucleici vengono incorporati nel terreno a seconda della necessità. Microorganismi producenti composto A1-77 crescono in condizioni differenti. Per esempio, essi sono capaci di crescere su vari terreni aventi un largo campo di pH iniziali. Tuttavia, il terreno sul quale una fermentazione ha inizio ha un pH di 6 fino a 8, preferibilmente da 6 a 7 e il pH del terreno varia in generale entro un campo ristretto man mano che il microrganismo cresce. La coltura viene effettuata aerobicamente a 25 fino a 40°C per un

di C_6 fino a C_{10} quale fenile, naftile, azulenile o tropoile; un gruppo alifatico monociclico di C_3 fino a C_8 quale ciclopropile, ciclobutile, ciclopentile, cicloesile, cicloeptile o ciclottile; un gruppo aromatico-alifatico di C_7 fino a C_{11} quale benzile, fenetile, 2-fenilpropile, naftilmetile oppure p-(3-metil)-butilfenile; un alcossile di C_1 fino a C_5 quale metossi, etossi, pentossi, 3-metilbutossi oppure 3-metil-2-butenossi; un tioalcossile di C_1 fino a C_5 quale metiltio, etiltio, 3-metilbutiltio oppure pentiltio; un carbalcossile di C_1 fino a C_6 quale metossi-carbonile, pentossicarbonile od isobutossicarbonile; un acilossi di C_2 fino a C_6 quale acetilossi, propionilossi, pentanoilossi, esanoilossi oppure crotonoilossi; un acile di C_1 fino a C_5 quale acetile, propionile, esanoile oppure 3-metilbutanoile; ed un gruppo eterociclico di C_1 fino a C_9 quale furile, diidrofurile, tetraidrofurile, piranile, diidropiranile, tienile, tetrazolile, pirrolile, pirrolidinile, chinolile, indolile, indolinile, piperidino, morfolino, piridile, ossazolile, ossazolidinile, tiazolile o tiazolidinile. Sostituenti preferiti sull'alchile diritto sono alogeno, osso, carbossi, alcossi, tioalcossi, carbalcossi, acilossi, gruppi monociclici alifati-

catrienile; un aromatico di C_6 fino a C_{10} quale fenile, naftile od azulenile; un gruppo del tipo a gabbia di C_7 fino a C_{10}, quale norbornene, norbornano, canfora od adamantoile; un alifatico monociclico di C_3 fino a C_8 quale ciclopropile, ciclobutile, ciclopentile, cicloesile, cicloeptile o ciclottile, un aromatico-alifatico di C_{11} fino a C_{15} quale benzile, fenetile, 2-fenilpropile, naftilmetile, naftiletile, oppure 2,4-dimetil-isopropil-azulenile, un gruppo eterociclico di C_1 fino a C_9 quale furile, diidrofurile, tetraidrofurile, piranile,

diidropiranile, tienile, tetrazolile, pirrolile, pirrolidinile, chinolile, indolile, indolinile, piperidile, morfolinile, piridile, ossazolile, ossazolidinile, tiazolile oppure tiazolidinile, in cui fra i gruppi N-eterociclici vengono preferiti gruppi N-eterociclici aventi un atomo di azoto terziario sostituito da atomi di carbonio. I gruppi nominati sopra possono avere un sostituente. Sostituenti illustrativi sono un alogeno quale cloro, bromo o fluoro; osso; carbossile; ossidrile; un gruppo alifatico saturo od insaturo diritto o ramificato di C_1 fino a C_5 quale metile, etile, propile, butile, pentile, isopropile, 3-metil-butile, isobutilene, propilene od acetilene; un gruppo aromatico

ALLEGATO A

Rettifiche alla descrizione della domanda di brevetto n° 49209 A/80 a nome di ASAHI KASEI KOGYO KABUSHIKI KAISHA
contenente n° 28 postille richieste con istanza depositata il 16 DIC. 1980

Postilla 1: a pagina 7, riga 20: scrivere "uno o più sostituenti" invece di "un sostituente"

Postilla 2: a pagina 8, riga 15: scrivere "esanonilossi" invece di "esanoilossi"

Postilla 3: a pagina 31, riga 4: scrivere " "terreni di coltura farmaceutici" " invece di "terreni di coltura farmaceutici"

Postilla 4: a pagina 31, riga 11: scrivere "acido cloridrico" invece di "cloruro"

Postilla 5: a pagina 41, riga 1,: scrivere "(3)" invece di "(4)"

Postilla 6: a pagina 41, riga 10: scrivere "(2)" invece di "(3)"

Postilla 7: a pagina 43, riga 12: scrivere "(R_5)" invece di "(R_3)"

Postilla 8: a pagina 43, riga 16: scrivere "(R_5)" invece di "(R_3)"

Postilla 9: a pagina 48, riga 6: scrivere "R'W (in cui R' ha il significato delle formule I e II e..." invece di "RW (in cui...."

Postilla 10: a pagina 48, riga 11: scrivere "R' " invece di"R"

Postilla 11: a pagina 49, formula IVa scrivere "-NH-" invece di "$-\overset{"}{N}-$"

Postilla 12: a pagina 53, riga 23: scrivere "il prodotto" invece di "la massa di reazione"

Postilla 13: a pagina 53, riga 24; scrivere "to" invece di "ta"

Postilla 14: a pagina 56, riga 7: scrivere "AI-77-Bc" invece di "A-77-Bc"

Postilla 15: a pagina 56, riga 8: scrivere "(IIIc-10) fino a (IIIc-35)" invece di "(IIc-10) fino a (IIC-35)"

Postilla 16: a pagina 56, riga 14: scrivere "(IVc-1)" invece di "(IV-C-1)"

Postilla 17: a pagina 176, riga 10: scrivere " "sostanze farmaceutiche" " invece di "sostanze farmaceutiche"

Postilla 18: a pagina 182, righe 18-19, scrivere "un concentrato" invece di "una concentrazione"

Postilla 19: a pagina 183, riga 19: scrivere "Tyler mesh" invece di "mesh"

Postilla 20: a pagina 205, righe 6-10: scrivere "eluita nella stessa maniera come nell'esempio 13. Le frazioni eluite con un sistema solvente da 70 % di tetraidrofu-

rano e 30 % di acqua vengono riunite e concentrate per dare 420 mg di IIIa-9-9" invece di"eluita impiegando un sistema solvente da 70 % di tetraidrofurano e 30 % di acqua nella stessa maniera che nell'esempio 13. Le frazioni ottenute vengono riunite e concentrate per dare 420 mg di IIIa-9-9."

Postilla 21; a pagina 221 riga 3: scrivere "14" invece di "16"

Postilla 22: a pagina 262, righe 17-18: scrivere "distillato" invece di "disciolto"

Postilla 23: a pagina 269, riga 9: scrivere "tetraidrofurano" invece di "idrofurano"

Postilla 24: a pagina 270, riga 10: scrivere "tetraidrofurano" invece di"idrofurano"

Postilla 25: a pagina 281, riga 22: scrivere " "Hyflo-super-cel" " invece di "super-cel"

Postilla 26: a pagina 283, riga 18: scrivere "viene evaporato e" invece di "viene"

Postilla 27: a pagina 306, righe 12-13: scrivere "reazione" invece di "soluzione"

Postilla 28: a pagina 325, riga 10: scrivere "FERM" invece di "RERM"

p.p. ASAHI KASEI KOGYO KABUSHIKI KAISHA

16 DIC. 1980

SOCIETÀ ITALIANA BREVETTI
Cavattoni, de Benedetti, Omodeo - Salè s.a.s.

L'Ufficiale Rogante

SIB 81902

MARCA DA BOLLO LIRE 3000

Rettifiche alla descrizione della domanda di brevetto n° 49209 A/80 a nome di ASAHI KASEI KOGYO KABUSHIKI KAISHA
contenente n° 28 postille richieste con istanza depositata il 16 DIC. 1980

Postilla 1: a pagina 7, riga 20: scrivere "uno o più sostituenti" invece di "un sostituente"

Postilla 2: a pagina 8, riga 15: scrivere "esanonilossi" invece di "esanoilossi"

Postilla 3: a pagina 31, riga 4: scrivere " "terreni di coltura farmaceutici" " invece di "terreni di coltura farmaceutici"

Postilla 4: a pagina 31, riga 11: scrivere "acido cloridrico" invece di "cloruro"

Postilla 5: a pagina 41, riga 1,: scrivere "(3)" invece di "(4)"

Postilla 6: a pagina 41, riga 10: scrivere "(2)" invece di "(3)"

Postilla 7: a pagina 43, riga 12: scrivere "(R_5)" invece di "(R_3)"

Postilla 8: a pagina 43, riga 16: scrivere "(R_5)" invece di "(R_3)"

Postilla 9: a pagina 48, riga 6: scrivere "R'W (in cui R' ha il significato delle formule I e II e..." invece di "RW (in cui...."

Postilla 10: a pagina 48, riga 11: scrivere "R' " invece di"R"

Postilla 11: a pagina 49, formula IVa scrivere "-NH-" invece di "-N-"

Postilla 12: a pagina 53, riga 23: scrivere "il prodotto" invece di "la massa di reazione"

Postilla 13: a pagina 53, riga 24: scrivere "to" invece di "ta"

Postilla 14: a pagina 56, riga 7: scrivere "AI-77-Bc" invece di "A-77-Bc"

Postilla 15: a pagina 56, riga 8: scrivere "(IIIc-10) fino a (IIIc-35)" invece di "(IIc-10) fino a (IIC-35)"

Postilla 16: a pagina 56, riga 14: scrivere "(IVc-1)" invece di "(IV-C-1)"

Postilla 17: a pagina 176, riga 10: scrivere " "sostanze farmaceutiche" " invece di "sostanze farmaceutiche"

Postilla 18: a pagina 182, righe 18-19, scrivere "un concentrato" invece di "una concentrazione"

Postilla 19: a pagina 183, riga 19: scrivere "Tyler mesh" invece di "mesh"

Postilla 20: a pagina 205, righe 6-10: scrivere "eluita nella stessa maniera come nell'esempio 13. Le frazioni eluite con un sistema solvente da 70 % di tetraidrofu-

rano e 30 % di acqua vengono riunite e concentrate per dare 420 mg di IIIa-9-9" invece di"eluita impiegando un sistema solvente da 70 % di tetraidrofurano e 30 % di acqua nella stessa maniera che nell'esempio 13. Le frazioni ottenute vengono riunite e concentrate per dare 420 mg di IIIa-9-9."

Postilla 21; a pagina 221 riga 3: scrivere "14" invece di "16"

Postilla 22: a pagina 262, righe 17-18: scrivere "distillato" invece di "disciolto"

Postilla 23: a pagina 269, riga 9: scrivere "tetraidrofurano" invece di "idrofurano"

Postilla 24: a pagina 270, riga 10: scrivere "tetraidrofurano" invece di"idrofurano"

Postilla 25: a pagina 281, riga 22: scrivere " "Hyflo-super-cel" " invece di "super-cel"

Postilla 26: a pagina 283, riga 18: scrivere "viene evaporato e" invece di "viene"

Postilla 27: a pagina 306, righe 12-13: scrivere "reazione" invece di "soluzione"

Postilla 28: a pagina 325, riga 10: scrivere "FERM" invece di "RERM"

p.p. ASAHI KASEI KOGYO KABUSHIKI KAISHA

16 DIC. 1980

SOCIETÀ ITALIANA BREVETTI
Cavattoni, de Benedetti, Omodeo - Salè s.a.s.

catrienile; un aromatico di C_6 fino a C_{10} quale fenile, naftile od azulenile; un gruppo del tipo a gabbia di C_7 fino a C_{10}, quale norbornene, norbornano, canfora od adamantoile; un alifatico monociclico di C_3 fino a C_8 quale ciclopropile, ciclobutile, ciclopentile, cicloesile, cicloeptile o ciclottile, un aromatico-alifatico di C_{11} fino a C_{15} quale benzile, fenetile, 2-fenilpropile, naftilmetile, naftiletile, oppure 2,4-dimetil-isopropil-azulenile, un gruppo eterociclico di C_1 fino a C_9 quale furile, diidrofurile, tetraidrofurile, piranile,

diidropiranile, tienile, tetrazolile, pirrolile, pirrolidinile, chinolile, indolile, indolinile, piperidile, morfolinile, piridile, ossazolile, ossazolidinile, tiazolile oppure tiazolidinile, in cui fra i gruppi N-eterociclici vengono preferiti gruppi N-eterociclici aventi un atomo di azoto terziario sostituito da atomi di carbonio. I gruppi nominati sopra possono avere uno o più sostituenti. Sostituenti illustrativi sono un alogeno quale cloro, bromo o fluoro; osso; carbossile; ossidrile; un gruppo alifatico saturo od insaturo diritto o ramificato di C_1 fino a C_5 quale metile, etile, propile, butile, pentile, isopropile, 3-metil-butile, isobutilene, propilene od acetilene; un gruppo aromatico

MARCA DA BOLLO
LIRE 3000

di C_6 fino a C_{10} quale fenile, naftile, azulenile o tropoile; un gruppo alifatico monociclico di C_3 fino a C_8 quale ciclopropile, ciclobutile, ciclopentile, cicloesile, cicloeptile o ciclottile; un gruppo aromatico-alifatico di C_7 fino a C_{11} quale benzile, fenetile, 2-fenilpropile, naftilmetile oppure p-(3-metil)-butilfenile; un alcossile di C_1 fino a C_5 quale metossi, etossi, pentossi, 3-metilbutossi oppure 3-metil-2-butenossi; un tioalcossile di C_1 fino a C_5 quale metiltio, etiltio, 3-metilbutiltio oppure pentiltio; un carbalcossile di C_1 fino a C_6 quale metossi-carbonile, pentossicarbonile od isobutossicarbonile; un acilossi di C_2 fino a C_6 quale acetilossi, propionilossi, pentanoilossi, esanonilossi oppure crotonoilossi; un acile di C_1 fino a C_5 quale acetile, propionile, esanoile oppure 3-metilbutanoile; ed un gruppo eterociclico di C_1 fino a C_9 quale furile, diidrofurile, tetraidrofurile, piranile, diidropiranile, tienile, tetrazolile, pirrolile, pirrolidinile, chinolile, indolile, indolinile, piperidino, morfolino, piridile, ossazolile, ossazolidinile, tiazolile o tiazolidinile. Sostituenti preferiti sull'alchile diritto sono alogeno, osso, carbossi, alcossi, tioalcossi, carbalcossi, acilossi, gruppi monociclici alifati-

saccarosio, fruttosio, mannite, acido organico, melasse, amido e glicerina. Esempi di sorgente di azoto sono corn steep liquor, farina di semi di soia, "terreni di coltura farmaceutici", estratto di lievito, estratto di carne, idrolizzati di proteine come peptone e Casammino-acido, ammino-acidi e sali di ammonio. Esempi del sale inorganico sono quelli che contengono ioni di metalli quali sodio, potassio, calcio, magnesio e ferro nonchè sali contenenti ioni di ammonio, acido fosforico, acido solforico, acido cloridrico, acido carbossilico, ecc. Il terreno deve contenere anche elementi nutrienti essenziali necessari per la crescita del microrganismo in questione. Vitamine, amminoacidi ed elementi simili ad acidi nucleici vengono incorporati nel terreno a seconda della necessità. Microorganismi producenti composte A1-77 crescono in condizioni differenti. Per esempio, essi sono capaci di crescere su vari terreni aventi un largo campo di pH iniziali. Tuttavia, il terreno sul quale una fermentazione ha inizio ha un pH di 6 fino a 8, preferibilmente da 6 a 7 e il pH del terreno varia in generale entro un campo ristretto man mano che il microrganismo cresce. La coltura viene effettuata acrobicamente a 25 fino a 40°C per un

scritta per il metodo (3).

(10) Un composto di (IIIa-10) in cui R_1, R_3 ed R_5 della formula (IIIa) sono H, RCO e H, rispettivamente, viene sintetizzato come segue: composto AI-77-B viene fatto reagire con 2 fino a 3 volte le moli di carbobenzossi-cloruro in presenza di ammina terziaria a temperatura ambiente per ottenere un composto in cui R_5 è $Ph\text{-}CH_2\text{-}OOC$. Il composto viene sottoposto alla reazione descritta per il metodo (2) per produrre un composto in cui il gruppo OH alcolico è acilato, R_1 è H, R_3 è RCO ed R_5 è $\phi\text{-}CH_2\text{-}OOC$-, ed il composto risultante viene sottoposto a riduzione catalitica.

(11) Un composto di (IIIa-11) in cui R_1, R_3 ed R_5 della formula (IIIa) sono RCO-, RCO- ed H, rispettivamente, viene sintetizzato come segue: l'intermedio ottenuto mediante il metodo (10) in cui R_1 è H, R_3 è RCO ed R_5 è $Ph\text{-}CH_2\text{-}OOC$ viene sottoposto ad acilazione di R_1 nella maniera descritta per il metodo (4), ed il prodotto acilato viene sottoposto riduzione catalitica.

(12) Un composto di (IIIa-12) in cui R_1, R_3 ed R_5 della formula (III-a) sono -COR, H ed H rispettivamente viene sintetizzato come segue: secondo il primo metodo, AI-77-B viene fatto reagire con 5 fino

del metodo (1) per introdurre $-COCCl_3$ in R_5, poi sottoposto alla reazione del metodo (5) per introdurre R' in R_1, ed il composto risultante viene sottoposto ad idrolisi con alcali e lattonizzazione che costituiscono il secondo stadio del secondo metodo (12) di cui sopra.

(14) Un composto di (IIIa-14) in cui R_1 della formula (IIIa) è R' oppure RCH_2 R_3 è RCO ed R_5 è H viene sintetizzato mediante uno dei seguenti due metodi: secondo il primo metodo: A1-77-B viene sottoposto alla reazione del metodo (1) per introdurre $-COCCl_3$ in R_5, poi sottoposti alla reazione del metodo (2) per introdurre RCO in R_3 e sottoposto alla reazione del metodo (6) per introdurre R' oppure RCH_2 in R_1. Il composto risultante in cui R_1 è R' oppure RCH_2, R_3 è RCO- ed R_5 è Cl_3CCO viene sottoposto ad idrolisi con alcali e lattonizzazione nella maniera descritta per il metodo (13). In accordo con il secondo metodo, il composto ottenuto come intermedio nel metodo (10) in cui R_1 è H, R_3 è RCO ed R_5 è $Ph-CH_2-COC$ viene sottoposto alla reazione del metodo (6) per introdurre R' oppure RCH_2 in R_1, ed il composto risultante viene ridotto cataliticamente per produrre il composto finale.

MARCA DA BOLLO LIRE 3000 587

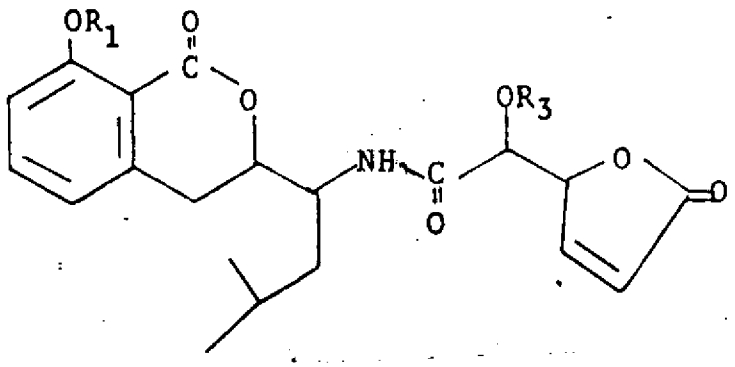
(20) Un composto di (IIIa-27) in cui R_1, R_3 ed R_5 della formula (IIIa) sono H, H ed R', rispettivamente, viene sintetizzato come segue: AI-77-B viene sciolto in un solvente polare non protonico quale dimetilformammide o dimetil-acetammide, 2,5 fino a 30 volte le moli di R' W (in cui R' ha il significato delle formule I e II e W è un alogeno, preferibilmente iodio) vengono aggiunte alla soluzione ed il miscuglio viene riscaldato a 0 fino a 70°C.

(21) Altri composti in cui R_5 della formula (IIIa) è R' possono venire sintetizzati nella maniera descritta per il metodo (20): i composti (IIIa-28) fino a (IIIa-35) indicati nella tabella 10 appresso vengono sintetizzati da composti (IIIa-10) fino a (IIIa-17) in cui R_1 ed R_3 sono i medesimi che nei composti finali ed R_5 è H.

TABELLA 10

Composto	R_1	R_3	R_5	Materiale di partenza
IIIa - 28	H	RCO	R'	IIIa - 10
IIIa - 29	RCO	RCO	R'	IIIa - 11
IIIa - 30	RCO	H	R'	IIIa - 12
IIIa - 31	R' o RCH_2	H	R'	IIIa - 13
IIIa - 32	R' o RCH_2	RCO-	R'	IIIa - 14
IIIa - 33	R' o RCH_2	R' o RCH_2	R'	IIIa - 15
IIIa - 34	H	R' o RCH_2	R'	IIIa - 16
IIIa - 35	RCO-	R' o RCH	R'	IIIa - 17

Esempi della sintesi di composti della formula (IVa) (in cui X della formula (I) è O, Z si unisce con Y per fornire un legame per legare C e C, R_1 ed R_3 sono i mdesimi come definiti sopra):



[IVa]

La preparazione di AI-77-F (vedasi metodo (22) appresso) ed un composto della formula (IV) in cui R_1 ed R_2 sono i medesimi definiti sopra (vedasi metodo (23) appresso] è descritta qui di seguito.

(22) AI-77-F viene ottenuto facilmente riscaldando un miscuglio di AI-77-B con un alchilalogenuro in un solvente polare: AI-77-B viene sciolto o sospeso in un solvente polare quale N,N-dimetilformammide, N,N-dimetilacetammide, N-metilpirrolidone oppure esametilfosforotriammide e viene aggiunto un grande eccesso (cioè 10 fino a 100 volte l'equivalente di AI-77-B) di un alchilalogenuro quale metilioduro oppure etilioduro ed il miscuglio viene riscaldato durante la notte ad una temperatura fra quella ambiente e 70°C. La reazione può ve-

suffisso (a); i composti in cui T_1 e R_2 della formula (I) si uniscono per fornire un legame con un anello di lattone e T_2 è OH ed R_4 è H, sono identificati dalla medesima annotazione eccetto che il suffisso è (b); ed i composti in cui T_1 e T_2 della formula (I) sono ciascuno OH ed R_2 ed R_4 sono ciascuno H sono identificati mediante la medesima annotazione eccetto che il suffisso è (c).

I composti della formula (IIIb) vengono preparati trattando i composti della formula (IIIa) con un alcali debole per portare il loro pH in un campo da 7 a 9, con successiva neutralizzazione ed evaporazione del solvente fino a secco.

I composti della formula (IIIc) vengono ottenuti come segue: un composto della formula (IIIb) oppure (IIIa) viene agitato in acqua o soluzione alcolica acquosa a temperatura ambiente impiegando un reagente alcalino comune (per esempio idrossido di sodio) per regolare il pH in modo da essere nel campo da 9 a 13; dopo conferma del completamento della reazione mediante questa cromatografia in liquido a pressione elevata o analisi mediante spettro infrarosso, il prodotto viene adsorbito su una resina macroreticolata in condizioni di raffreddamento con regolazione del pH a 7 con un

(Va-1) fino a (Va-27). Un solvente preferito è un solvente polare non protonico e a seconda del caso possono venire usati alcoli.

In maniera simile, composti di (Vb-1) fino a (Vb-27) possono venire sintetizzati da AI-77-B e composti di (IIIb-10) fino a (IIIb-35), e composti di (Vc-1) fino a (Vc-27) da AI-77-Bc (AI-77-G) e da composti di (IIIc-10) fino a (IIIc-35). In maniera identica, composti di (VIa-1) fino a (VIa-9) possono venire sintetizzati da AI-77-F e da composti di (IVa-1) fino a (IVa-8), composti di (VIb-1) fino a (VIb-9) da AI-77-Fb e da composti di (IVb-1) fino a (IVb-8) e composti di (VIc-1) fino a (VIc-9) da AI-77-Fc e da composti di (IVc-1) fino a (IVc-8). Questi composti sono mostrati nella tabella II appresso.

MARCA DA BOLLO LIRE 3000

Esempio 2

Produzione di composto A

Un fermentatore a vaso da 20 litri contenente 10 litri di un terreno nutriente della seguente composizione viene inoculato con 500 ml dei semi preparati nell'esempio 1. La fermentazione viene effettuata a 30°C per 1 giorno (1 v/v/m (quantità di flusso di aria (ℓ)/quantità di soluzione di fermentazione (ℓ)/min 300 giri per minuto).

"Sostanze farmaceutiche"	2,0 (%)
melasse	5,0
$MgSO_4 \cdot 7H_2O$	0,05
K_2HPO_4	0,2
NaCl	0,3
KF-96	0,1

Il pH prima della sterilizzazione viene regolato a 7,0 ed il terreno viene poi sterilizzato a 120°C per 20 minuti.

Dopo completata la fermentazione, la coltura viene centrifugata in maniera continua ed il filtrato viene fatto passare attraverso una colonna riempita di 500 ml di Amberlite IRC-50 (tipo II). La colonna viene lavata con 5 litri di acqua ed il composto A viene eluito con 10 litri di acido cloridrico acquoso 0,05 normale. L'eluato viene fatto passare attra-

uguale di acqua viene fatto passare in maniera continua attraverso una seconda colonna riempita di 80 litri di XAD-2 per adsorbire il composto B di nuovo sulla colonna. Dopo lavaggio della colonna con 1,6 m^3 di metanolo acquoso al 20 %, il composto B viene eluito con 180 litri di metanolo al 100 %.

La concentrazione dell'eluato metanolico fornisce 650 g di un sale tetraidrato di composto B. Per cromatografia in liquido a pressione elevata, si trova che il campione ha una purezza di 98 %. Esso può venire purificato ulteriormente mediante ricristallizzazione da acqua bollente.

Dopo eluizione del composto B con metanolo acquoso al 30 %, la prima colonna viene alimentata con 260 litri di metanolo acquoso all'80 % per dare un eluato contenente composti C fino ad F. Se necessario, i composti C fino ad F possono venire separati uno dall'altro sottoponendo un concentrato dell'eluato al metodo descritto nello esempio 7.

Esempio 6

Purificazione di composto G

2 g della polvere grezza del composto G preparata nell'esempio 4 vengono sciolti in metanolo, adsorbiti in una linea su 12 piatti di gel di sili-

ce preparativi (5717 di Merck & Co., Inc.), e sviluppati con un sistema solvente comprendente volumi uguali di cloroformio e metanolo. Porzioni assorbenti aventi Rf = 0,35 come determinato sotto una lampada a raggi ultravioletti vengono raschiate via dai piatti ed estratte con metanolo. L'estratto viene filtrato attraverso un filtro millipore FHLPO 1300 (prodotto di Millipore Corporation), concentrato nel vuoto ed essiccato mediante congelamento per dare 418 mg di una polvere bianca di composto G. La polvere ha proprietà fisico-chimiche che corrispondono ai dati fisico-chimici per il composto G qui descritto.

Esempio 7

Separazione di composti C fino a F

3 g della polvere contenente composti C fino a F ottenuta nell'esempio 4 vengono sciolti in metanolo, adsorbiti su 5 g di gel di silice (Silica 60 Extra Pura di 70-200 Tyler mesh prodotta da Merck & Co., Inc.), ed il metanolo viene distillato via. Una sospensione di 600 g di gel di silice (uguale a quella usata sopra) in etere etilico viene introdotta in una colonna. Il gel di silice sul quale la polvere contenente C fino ad F viene adsorbita viene sospeso in etere etilico per formare una poltiglia che

viene sospeso in un sistema solvente di acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetraidrofurano). La sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 100 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita nella stessa maniera come nell'esempio 13. Le frazioni eluite con un sistema solvente da 70 % di tetraidrofurano e 30 % di acqua vengono riunite e concentrate per dare 420 mg di IIIa-9-9.

Esempio 30

Il composto IIIa-9-9 (0,7 millimoli) sintetizzato nell'esempio 29 viene sciolto in 7 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato. Alla soluzione viene aggiunta in atmosfera di argo una millimole di fluoroborato di trietilossonio e la soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 4 ore. Dopo aver distillato via cloruro di metilene nel vuoto, vengono aggiunti al residuo 7 ml di etanolo essiccato e, raffreddando con ghiaccio, vengono aggiunta 1,4 millimoli di boroidruro di sodio e dopo un agitamento di 10 minuti, il boidruro di sodio in eccesso viene decomposto con etanolo saturato di acido cloridrico gassoso. Dopo evaporazione fino a secco nel vuoto, il prodotto

MARCA DA BOLLO LIRE 3000

Esempio 43

1 millimole di IIIa-2-1 sintetizzato nell'esempio 14 viene sospesa in un solvente comprendente 2 ml di metanolo e 4 ml di acqua ed alla sospensione viene aggiunto idrossido di sodio acquoso 1 normale finchè il pH è 12. Quando la sospensione venga agitata a temperatura ambiente, il suo pH diventa inferiore a 12 in modo che viene aggiunto ancora il medesimo alcali finchè il pH raggiunge 12. Quando il pH non cade più al di sotto di 12, alla sospensione viene aggiunto acido cloridrico 1 normale per regolare il suo pH a 7. La sospensione risultante viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 150 ml di Amberlite XAD-2. Dopo lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente metanolo-acqua nella medesima maniera che nell'esempio 22. Frazioni eluite con una concentrazione di 50 % di metanolo vengono riunite e concentrate. Il concentrato viene sciolto in 2 ml di metanolo saturato di acido cloridrico e la soluzione viene agitata per 30 minuti raffreddando con ghiaccio. Il solvente viene distillato via nel vuoto ed il residuo viene essiccato a fondo per dare 400 mg di IIIa-12-1.

gel di silice (TLCPSC-Fertigplatten KIESELGEL 60F-254 di Merck & Co., Inc., Art. 5717, 20 cm x 20 cm x 2 mm), sviluppate con un sistema solvente di metanolo e cloroformio (1:30), porzioni aventi Rf= 0,40 (si osserva assorbimento nell'ultravioletto) vengono riunite, poste in 200 ml di metanolo e la soluzione viene agitata per 30 minuti. Poi il gel di silice viene filtrato via ed il metanolo viene concentrato e vengono prodotti 700 mg di IIIa-1-46.

Esempio 83

1 millimole di IIIa-1-13 sintetizzato nello esempio 72 viene sciolta in 10 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato. Dopo l'aggiunta di 1,5 mmoli di fluoroborato di trietilossonio in atmosfera di argo, la soluzione viene agitata per 4 ore a temperatura ambiente. Dopo aver distillato il cloruro di metilene nel vuoto, vengono aggiunti 10 ml di etanolo essiccato e raffreddando con ghiaccio vengono aggiunte 2 mmoli di boroidruro di sodio. Il miscuglio viene agitato per 10 minuti e poi l'eccesso di boro-idruro di sodio viene decomposto con etanolo saturato di acido cloridrico gassoso. Dooo che il miscuglio di reazione è stato evaporato fino a secco nel vuoto, il prodotto sec-

secco viene sospeso in un sistema solvente-acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetraidrofurano), e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 70 ml di Amberlite XAD-2. Dopo il lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente tetraidrofurano-acqua nella medesima maniera che nell'esempio 13. Frazioni eluite con una concentrazione di 60 % di tetraidrofurano vengono riunite e concentrate per dare 220 mg di IIIa-22-14.

Esempio 90

1 millimole di IIIa-5-16 sintetizzato mediante il metodo dell'esempio 21 viene sciolta in 10 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato. Alla soluzione vengono aggiunte in atmosfera di argo 1,5 mmoli di fluoroborato di trietilossonio e la soluzione viene agitata per 4 ore a temperatura ambiente. Dopo aver distillato via il cloruro di metilene nel vuoto, il residuo viene sciolto in 10 ml di etanolo essiccato e, raffreddando con ghiaccio, alla soluzione vengono aggiunte 2 mmoli di boroidruro di sodio, agitando poi per 10 minuti. Il boroidruro di sodio in eccesso viene decomposto con etanolo saturato di acido cloridrico gassoso ed il miscuglio di reazione viene evapora-

to fino a secco nel vuoto. Il prodotto secco viene sospeso in un sistema solvente acqua-tetraidrofurano (40 % di acqua e 60 % di tetraidrofurano), e la sospensione viene fatta passare attraverso una colonna riempita di 70 ml di Amberlite XAD-2. Dopo il lavaggio con 500 ml di acqua, la colonna viene eluita impiegando un sistema solvente tetraidrofurano-acqua nella medesima maniera che nell'esempio 13. Frazioni eluite con una concentrazione di 50 % di tetraidrofurano vengono riunite e concentrate per dare 240 mg di IIIa-22-15.

Esempio 91

1 millimole di IIIa-5-23 sintetizzato mediante il metodo dell'esempio 21 viene sciolta in 10 ml di cloruro di metilene che è stato appena distillato. Alla soluzione vengono aggiunte in atmosfera di argo 1,5 mmoli di fluoroborato di trietilossonio e la soluzione viene agitata a temperatura ambiente per 4 ore. Dopo aver distillato via il cloruro di metilene nel vuoto, il residuo viene sciolto in 10 ml di etanolo essiccato e, raffreddando con ghiaccio, alla soluzione vengono aggiunte 2 mmoli di boroidruro di sodio, agitando poi per 10 minuti. Il boroidruro di sodio in eccesso viene decomposto con etanolo saturato di acido cloridrico gassoso

MARCA DA BOLLO LIRE 3000 387

e poi viene usata una pompa a vuoto per essiccare il residuo a fondo. Il residuo secco viene sciolto in 50 ml di una soluzione contenente 0,5 moli di bicarbonato di sodio e viene estratto con 600 ml di etilacetato. Dopo il lavaggio dello strato di etil-acetato con cloruro di sodio acquoso saturo, solfato di sodio viene aggiunto allo strato che viene poi lasciato riposare durante la notte. Quando il solfato di sodio viene filtrato via e l'etil-acetato viene eliminato nel vuoto, si ottengono 3,98 g di AI-77-B-gamma-lattone (AI-77-Ba). (resa: 98 %).

Esempio 103

5 millimoli di AI-77-Ba vengono sciolte in 100 ml di metanolo essiccato ed attraverso la soluzione su un bagno-maria (10 - 15°C) vengono fatte gorgogliare fino a 50 millimoli di ammoniaca gassosa essiccata. Il sistema di reazione viene chiuso ed agitato per un periodo di 2 ore. Il solvente viene eliminato nel vuoto ed il residuo viene sciolto in 50 ml di metanolo. Alla soluzione vengono aggiunti 5 g di "Hyflo-Super-Cel" e, dopo il suo agitamento, il solvente viene eliminato nel vuoto seguito da essiccamento del residuo. Il residuo viene diviso in particelle fini in un mortaio e le particelle

(10 - 15°C) per 3 ore ed il miscuglio di reazione viene evaporato fino a secco nel vuoto. Il residuo viene sciolto in 20 ml di cloroformio e posto su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo il lavaggio con 500 ml di cloroformio, la colonna viene eluita con 2 litri di un sistema solvente di cloroformio e metanolo (4:1). Per evaporazione delle frazioni attive fino a secco nel vuoto, si ottengono 1,3 g del composto finale VII-1-2.

Esempio 105

5 millimoli di AI-77-Ba vengono sciolte in 100 ml di metanolo essiccato e, dopo l'aggiunta di 50 mmoli di n-butilammina, il sistema di reazione viene chiuso ed agitato per 5 ore su bagno-maria (10 - 15°C). Dopo la reazione, il solvente e la n-butilammina in eccesso vengono concentrati fino a secco nel vuoto. Il residuo risultante viene evaporato e sciolto in 10 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo il lavaggio con 200 ml di cloroformio, la colonna viene eluita con 2,5 litri di un sistema solvente di cloroformio e metanolo (7:1). Quando frazioni attive vengono concentrate fino a secco nel vuoto, si ottengono 1,2 g del composto

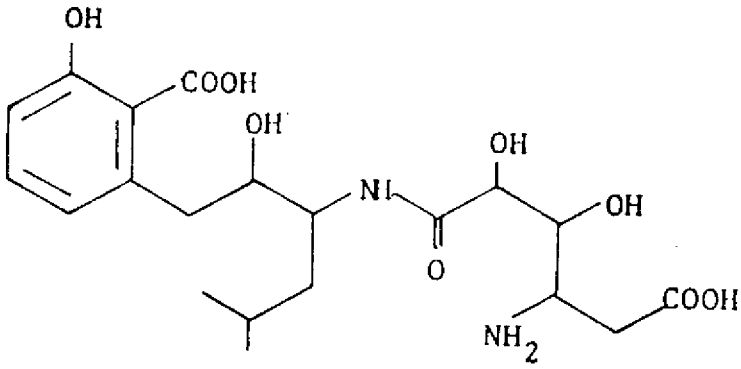
lonna viene eluita con 3 litri di un sistema solvente da cloroformio e metanolo (15 : 1). Concentrando l'eluato fino a secco nel vuoto si ottengono 0.23g del composto VII-21-1.

Esempio 139

5 millimoli di IIIa-30-1 sintetizzato nell'esempio 66 vengono sciolte in 30 ml di dimetilformammide essiccata ed attraverso la soluzione su un bagno-maria (10 - 15°C) vengono fatte gorgogliare fino a 7 millimoli di gas ammoniaca essiccato. Il sistema di reazione viene chiuso e la reazione viene eseguita per un periodo di 48 ore. Immediatamente dopo la reazione il solvente viene eliminato nel vuoto. Il residuo secco risultante viene sciolto in 10 ml di cloroformio e la soluzione viene posta su una colonna di gel di silice (100 g) riempita di cloroformio. Dopo il lavaggio con 300 ml di cloroformio, la colonna viene eluita con 2 litri di un sistema solvente da cloroformio e metanolo (15 : 1). Concentrando gli eluati fino a secco nel vuoto si ottengono 0.18g del composto VII-22-1.

Esempio 140

5 millimoli di IIIa-31-2 preparato nell'esempio 67 vengono sciolte in 100 ml di metanolo essiccato e, dopo l'aggiunta di 50 millimoli di butilam-



e suoi sali farmaceuticamente accettabili.

11. Procedimento per produrre un composto AI-77 secondo qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 9 oppure 10, coltivando una coltura di un microorganismo che produce composto AI-77 di Bacillus e ottenendo il composto della coltura.

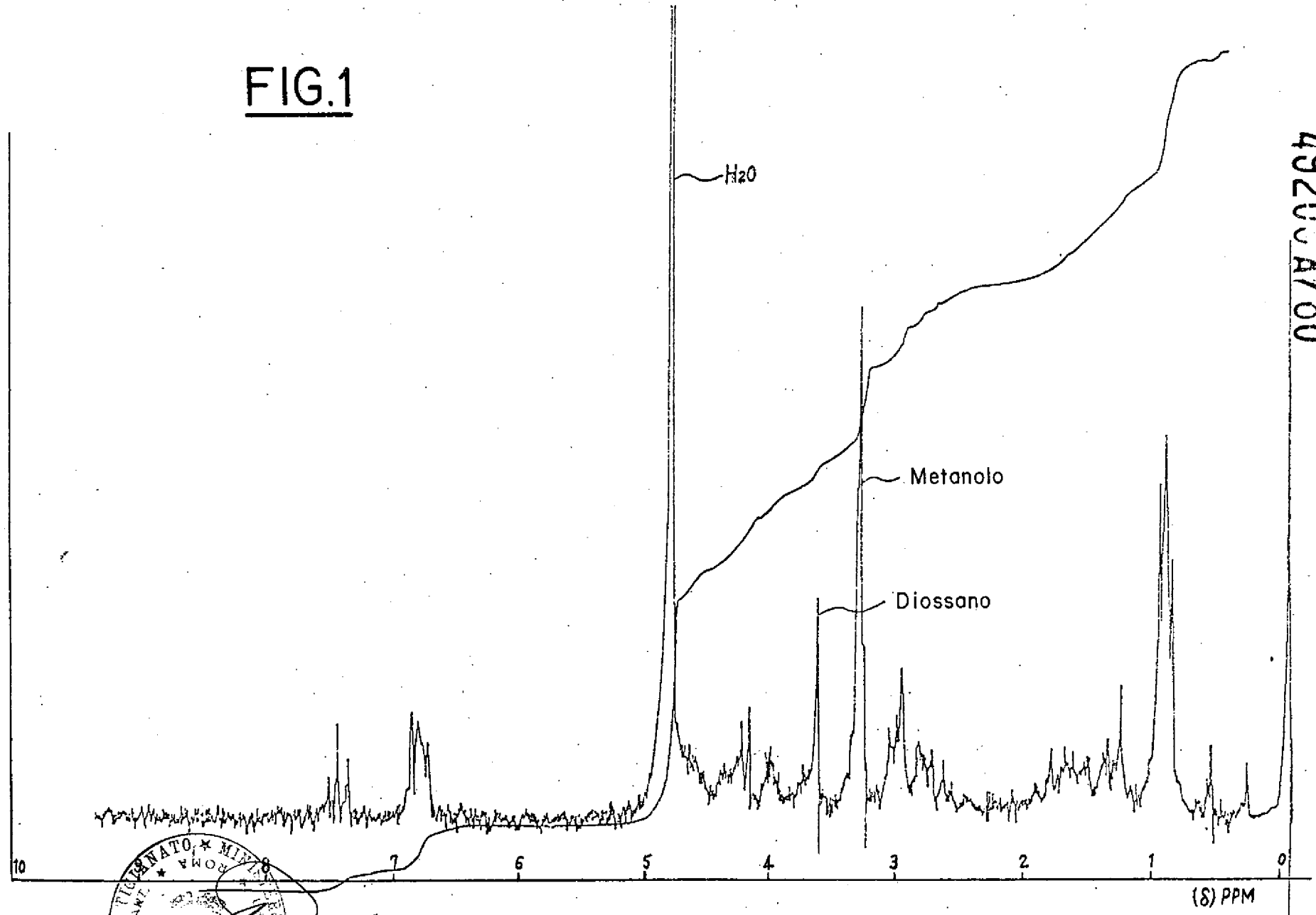
12. Procedimento per produrre un composto AI-77 secondo qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 9 oppure 10 coltivando una coltura di Bacillus pumilus AI-77 (FERM P n° 4066, ATCC n° 31650) ed ottenendo il composto dalla coltura.

p.p. ASAHI KASEI KOGYO KABUSHIKI KAISHA

16 DIC. 1980

SOCIETÀ ITALIANA BREVETTI
Cavattoni, De Benedetti Guzzo Sale s.a.s.

FIG.1



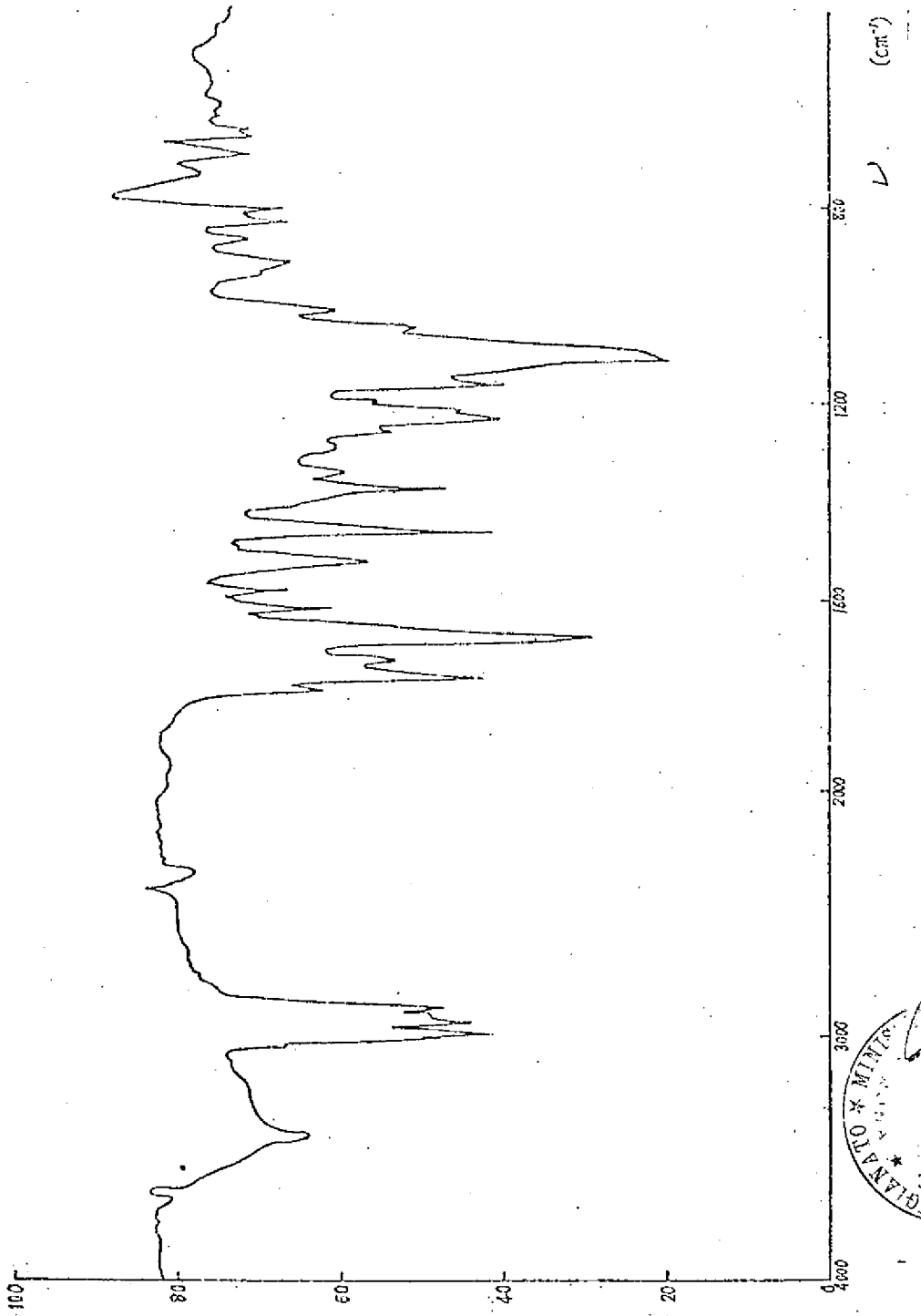
49206A/80

P.P. ASAHI KASEI KOGYO KABUSHIKI KAISHA

SOCIETÀ ITALIANA BREVETTI
CAVATTONI, DE BENEDETTI, DOMODEO, SALE S.a.s.

L'Ufficiale Rogante

FIG.13



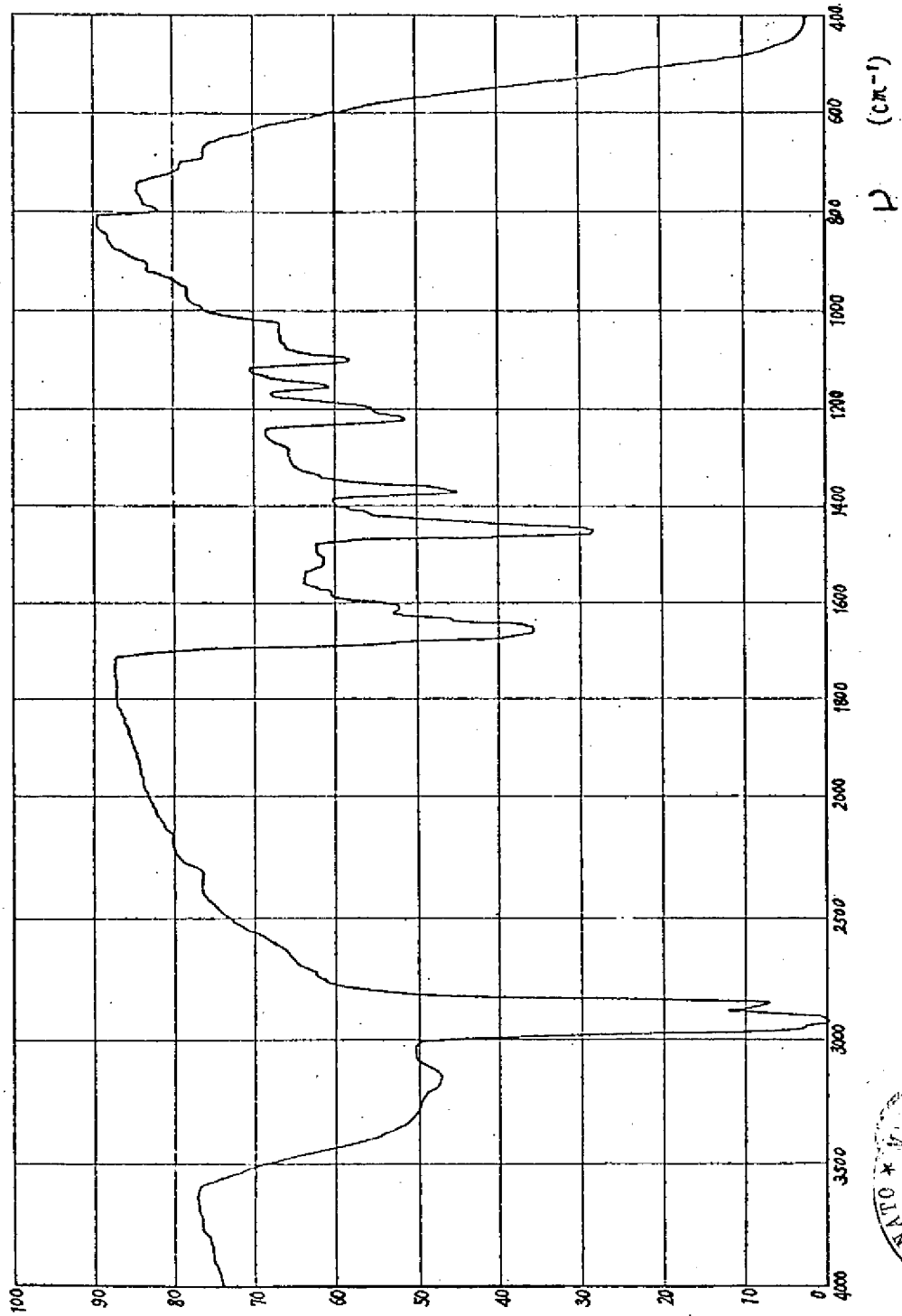
p;p.ASAHI KASEI KOGYO KABUSHIKI KAISHA

SOCIETÀ ITALIANA BR... I
CAVATTONI, DE BE... ITTA, CIMMU...

l'ufficiale Rogante

49209 A/80

FIG.2



p.p. ASAHI KASEI KOGYO KABUSHIKI KAISHA

SOCIETÀ ITALIANA BREVETTI
BALATTI, DE GREGORTI, ORMODEO, SALÈ s.a.s.

L'Ufficiale Rogante

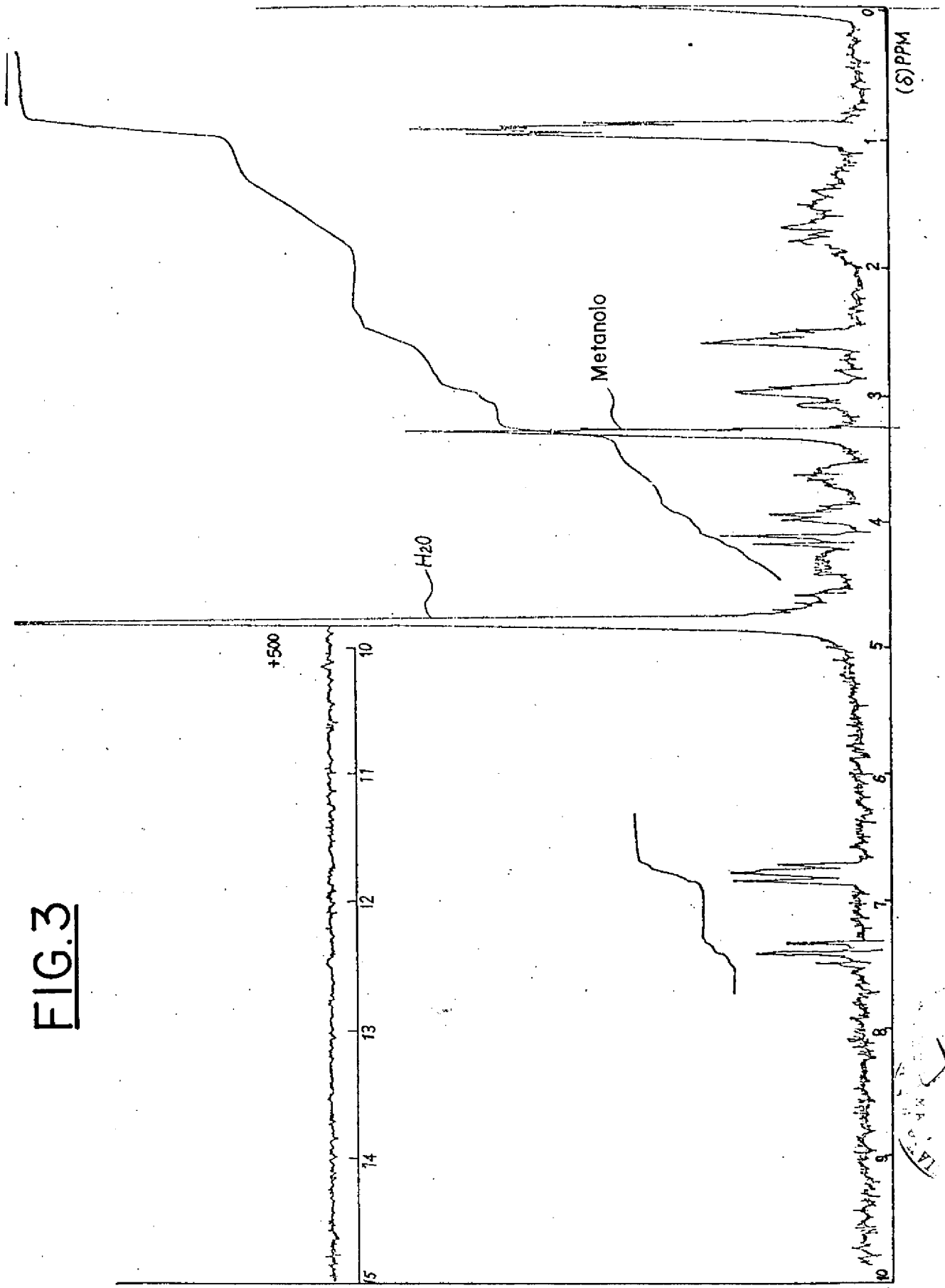
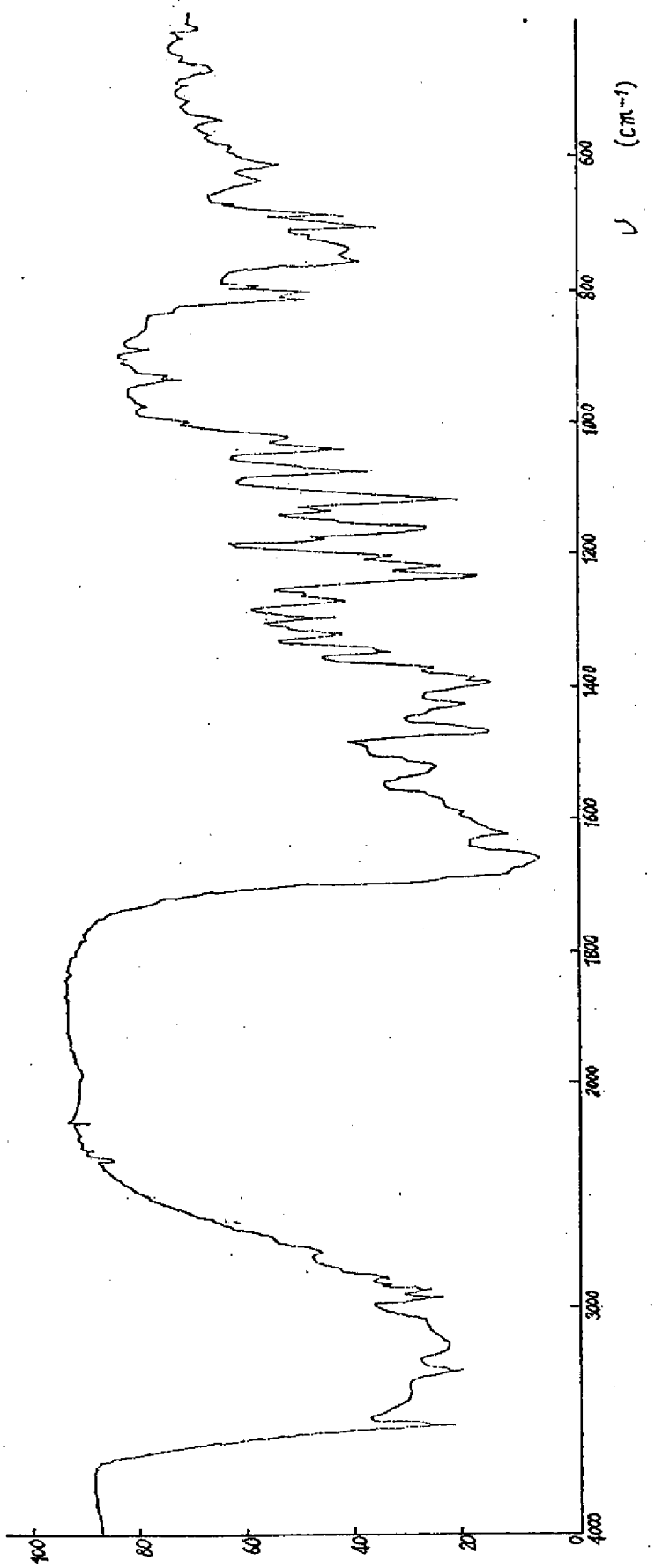


FIG.3

p.p. ASAHI KASEI KOGYO KABUSHIKI KAISHA

SOCIETÀ ITALIANA BREVETTI
CAVATTONI, DE BENEDETTI, GIMODEO, SALE s.a.s.

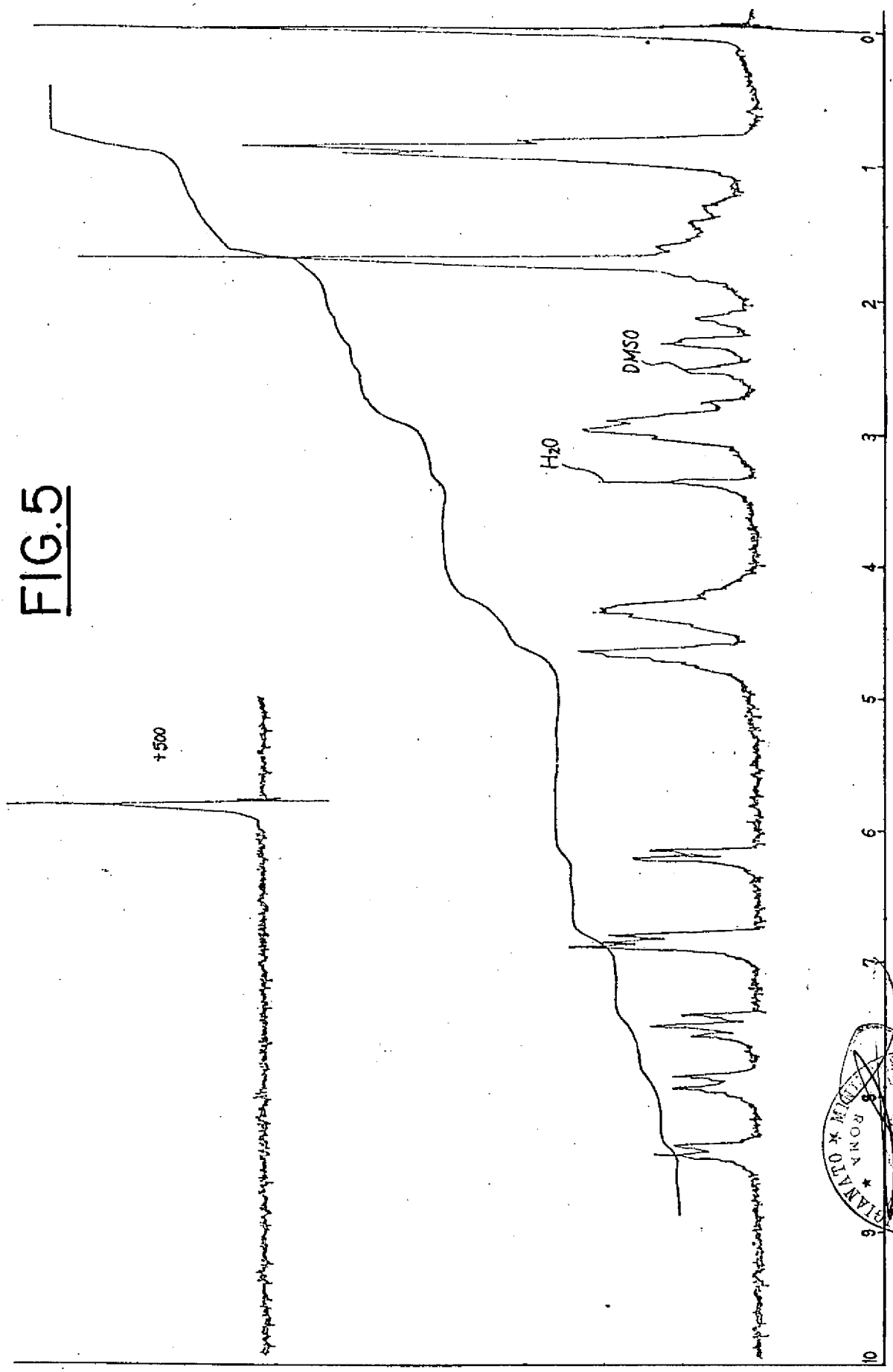
FIG.4



p.p. ASAHI KASEI KOGYO KABUSHIKI KAISHA

UFFICIO ITALIANO BREVETTI
E MARCHI, DE GREGORI, DALLE, CHIMIDEG, SALÈ s.a.s.

FIG.5

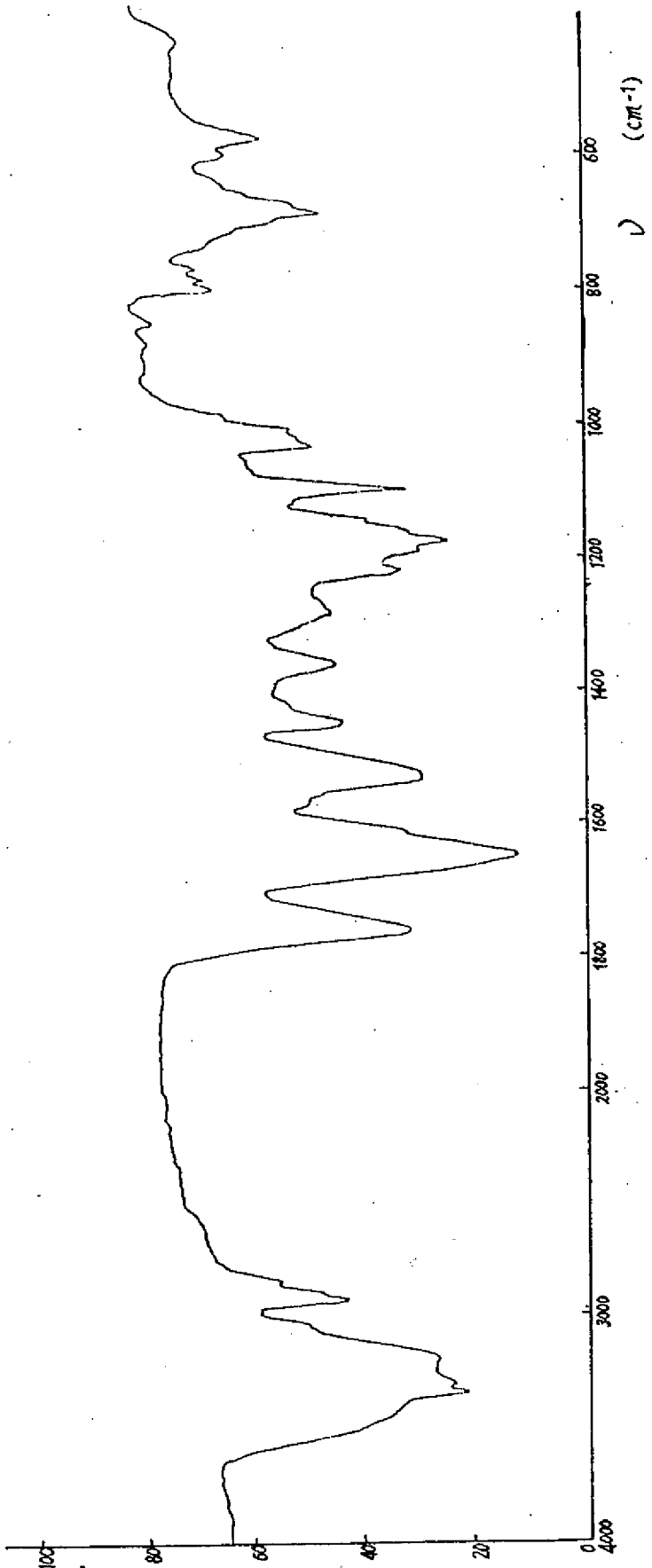


p.p. ASAHI KASEI KOGYO KABUSHIKI KAISHA

SOCIETÀ ITALIANA BREVETTI
CAVATTONI, DE BENEDETTI, OMODEO, SALE s.a.s.

L'Ufficiale Rogante

FIG.6



p.p. ASAHI KASEI KOGYO KABUSHIKI KAISHA

SOCIETÀ ITALIANA BREVETTI
CAVATTONI, DE BENEDETTI, OMODEO, SALE s.r.l.

l'Ufficiale Rogante

P.P.

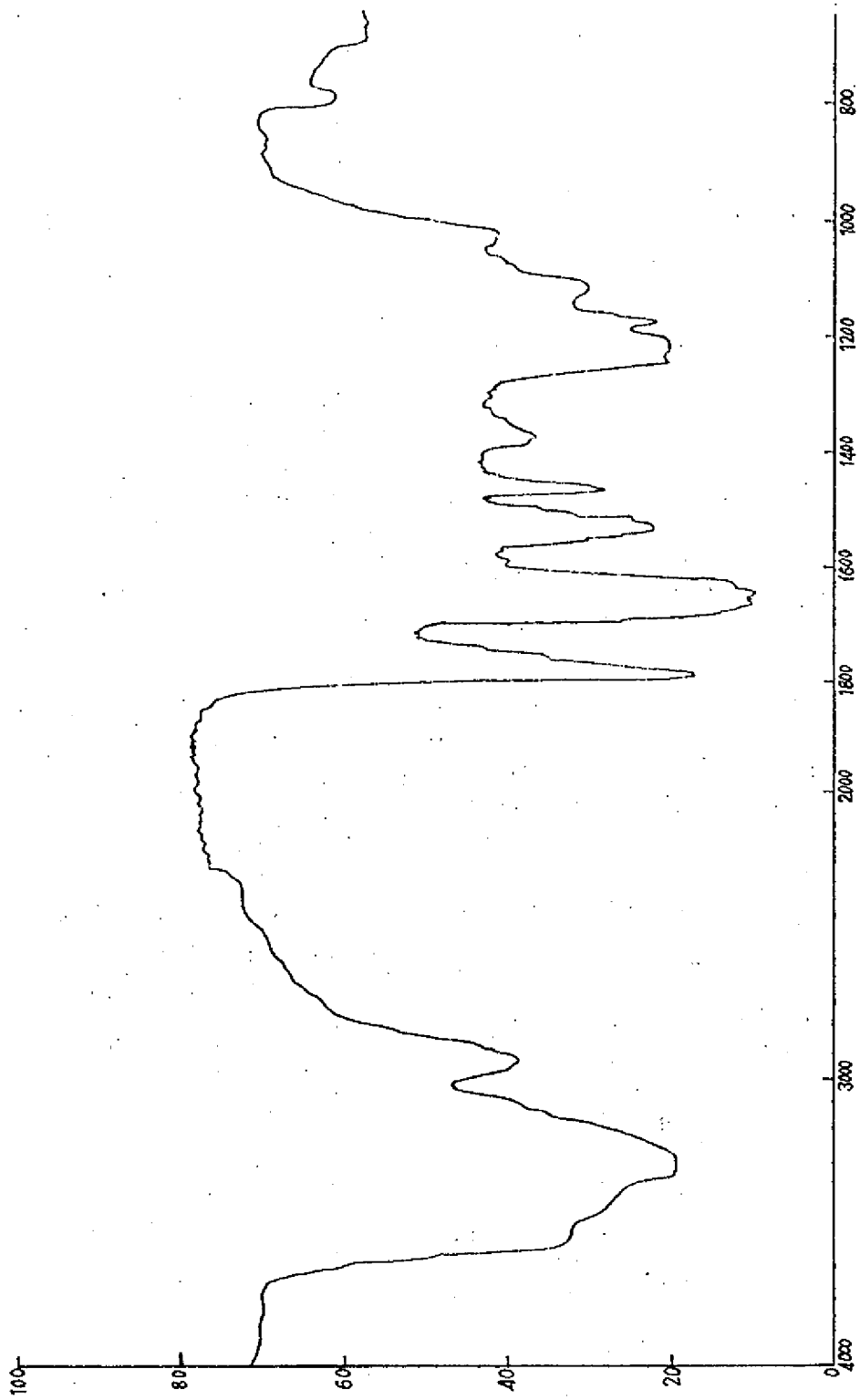
ASAHI KASEI KOGYO KABUSHIKI KAISHA

SOCIETÀ ITALIANA BREVETTI

FIG.7

49203 A/80

FIG.8



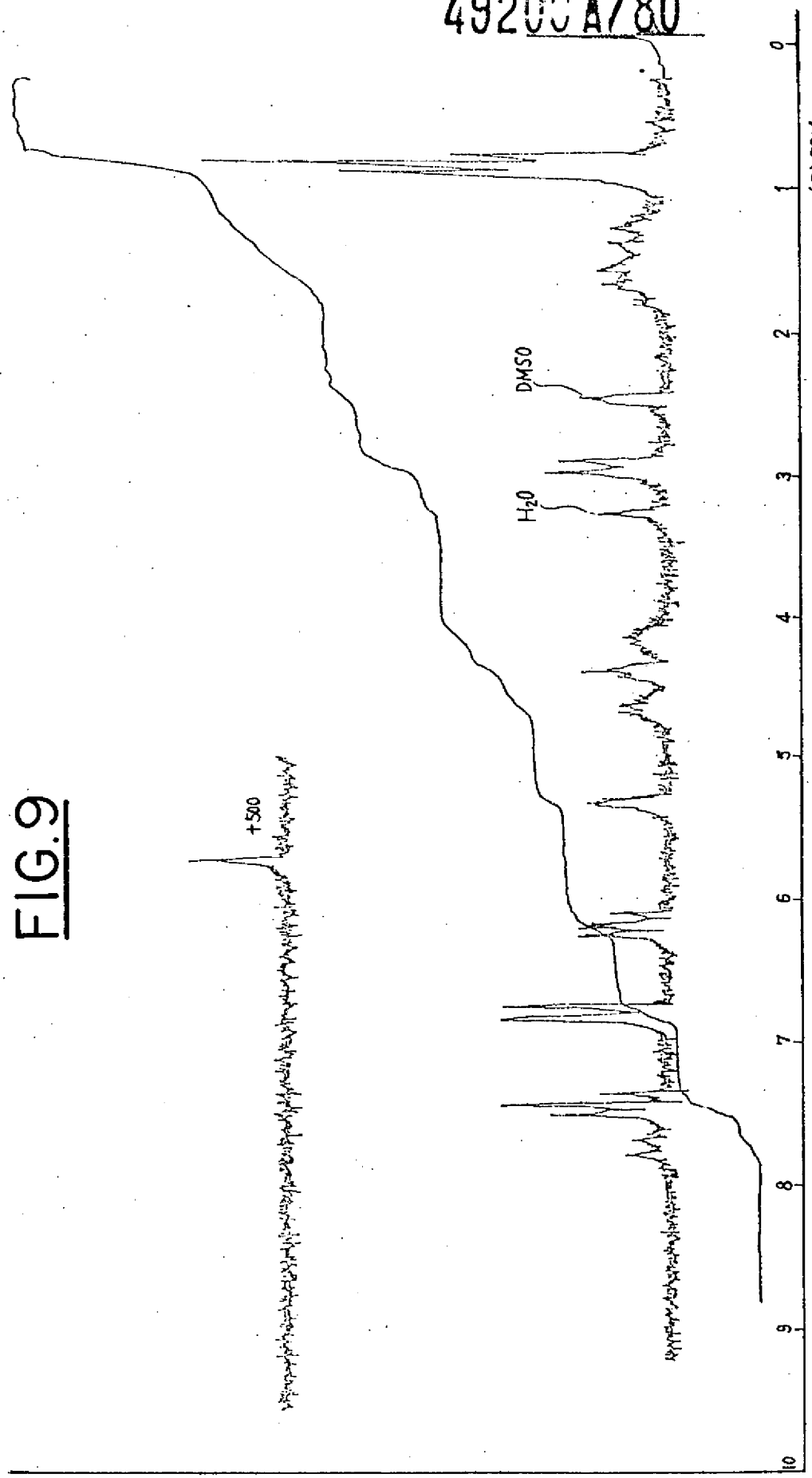
MINISTERO INDUSTRIA COMMERCIO ARTIGIANATO
ROMA

L'Ufficiale Rogante

p;p. ASAHI KASEI KOGYO KABUSHIKI KAISHA

49209 A/80

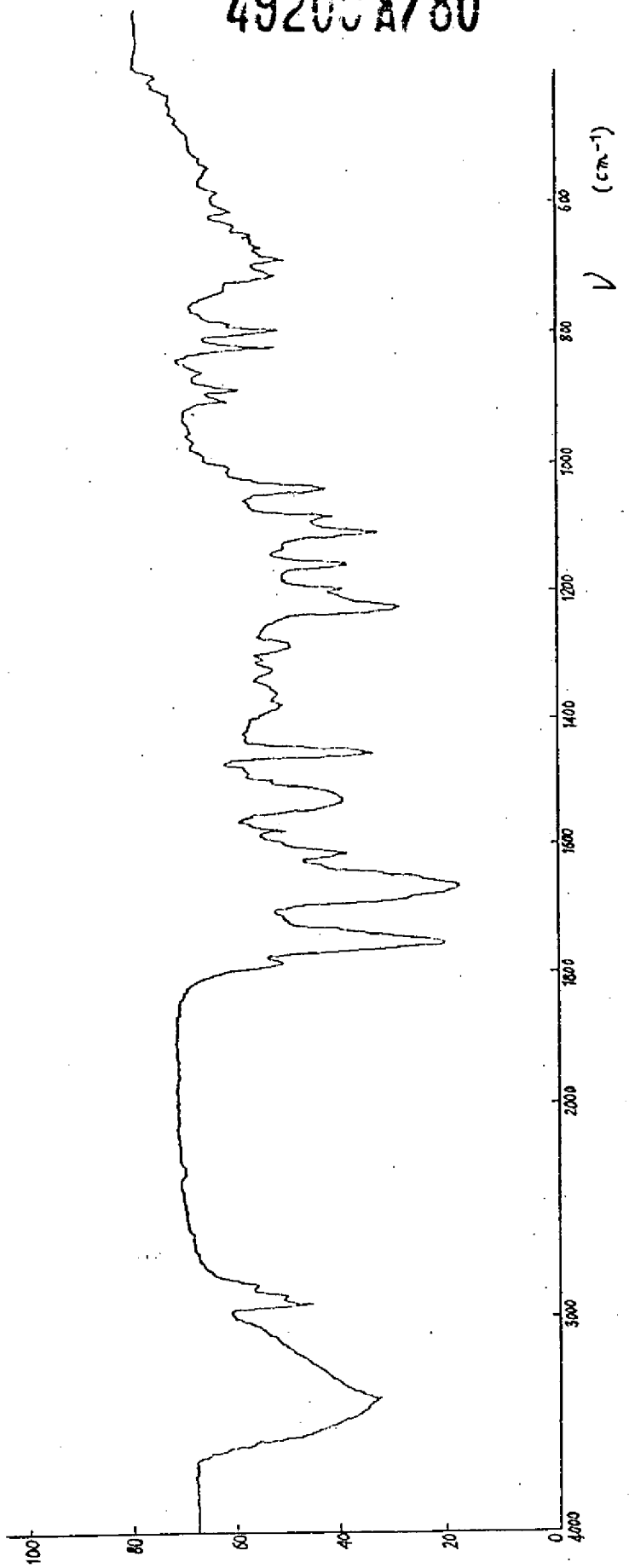
FIG.9



P.p. ASAHI KASEI KOGYO KABUSHIKI KAISHA

L'Ufficiale Rogante

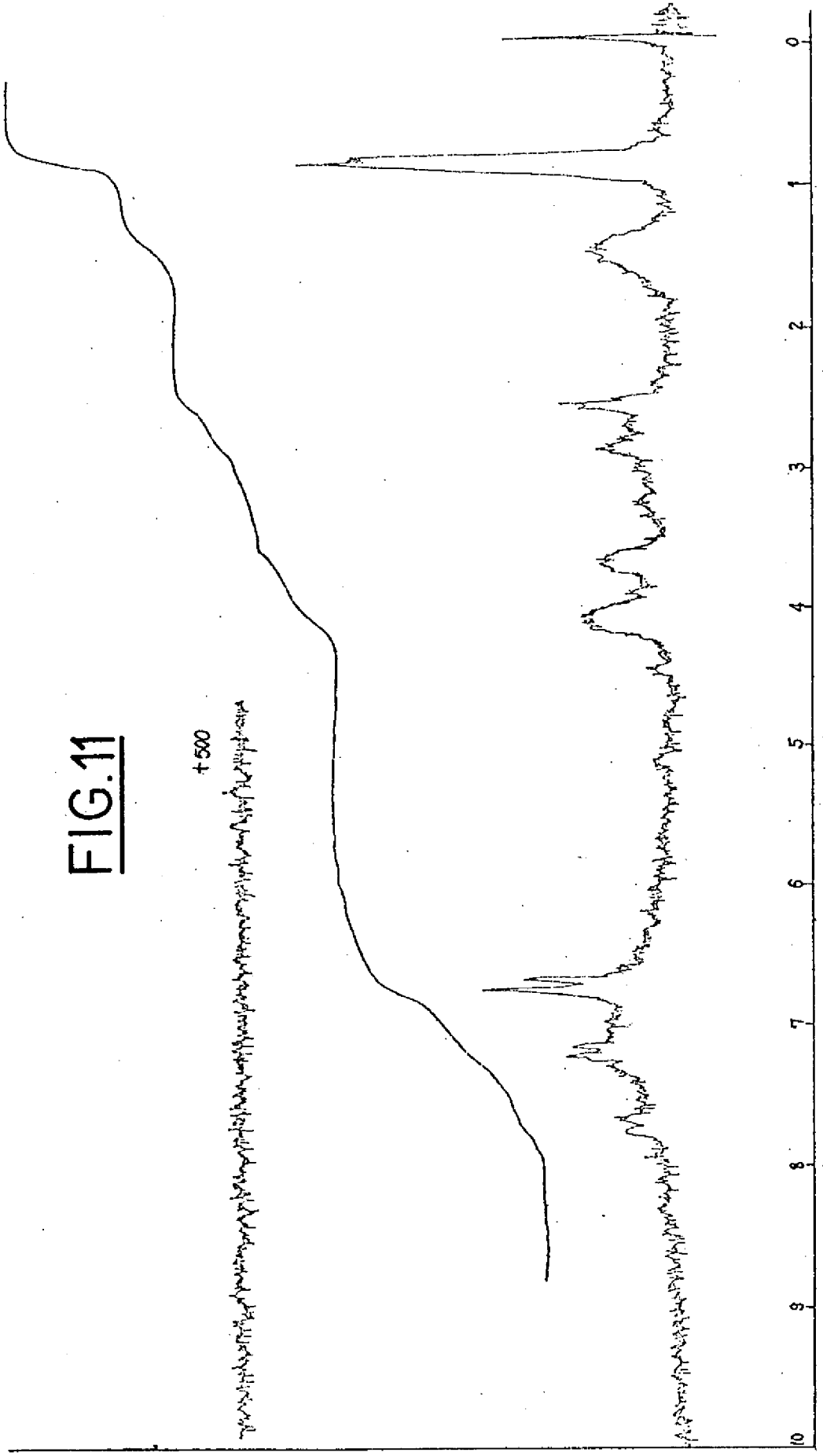
FIG.10



p.p. ASAHI KASEI KOGYO KABUSHIKIKAISHA

SOCIETÀ ITALIANA BREVETTI
BAVATTONI, DE BENEDETTI, OMODEO, SALÈ s.a.s.

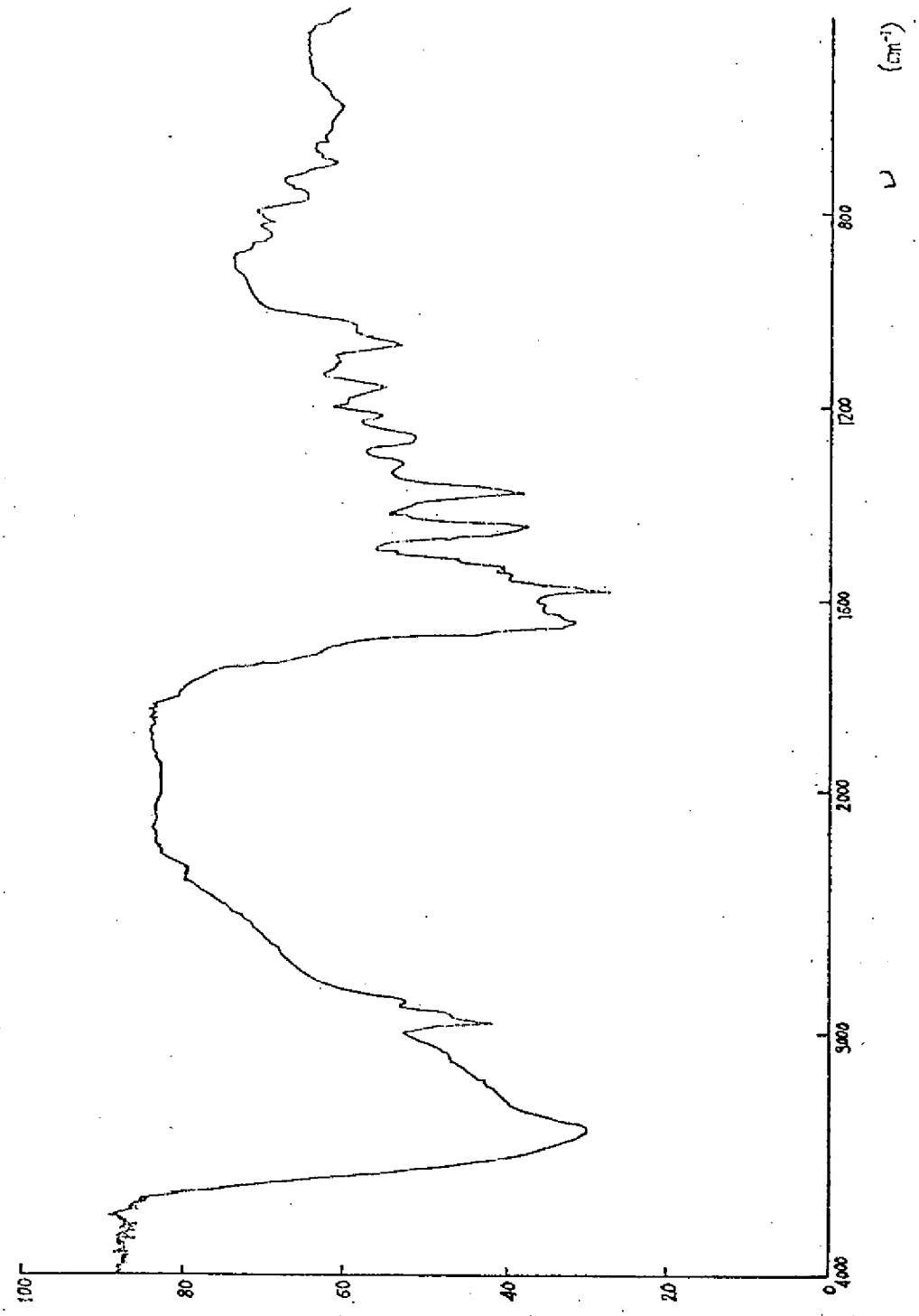
FIG.11



p.p. ASAHI KASEI KOGYO KABUSHIKI KAISHA

UFFICIO ITALIANO BREVETTI

FIG.12



L'Ufficiale Rogante

p.p. ASAHI KASEI KOGYO KABUSHIKIKAISHA

SOCIETÀ ITALIANA BREVETTI
CAVATTONI, DE BENEDETTI, GMODEO, SALÈ s.a.s.