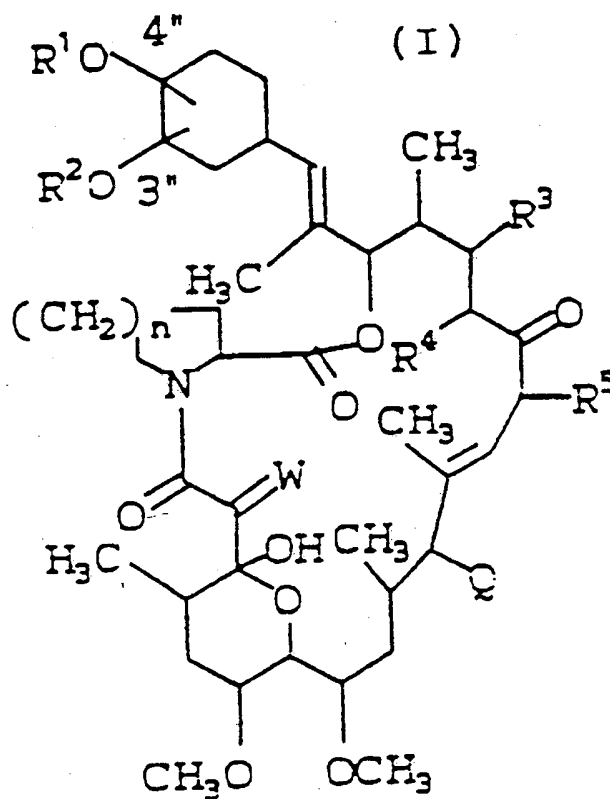
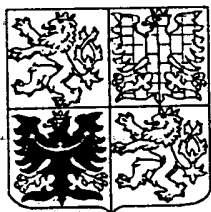


(19)

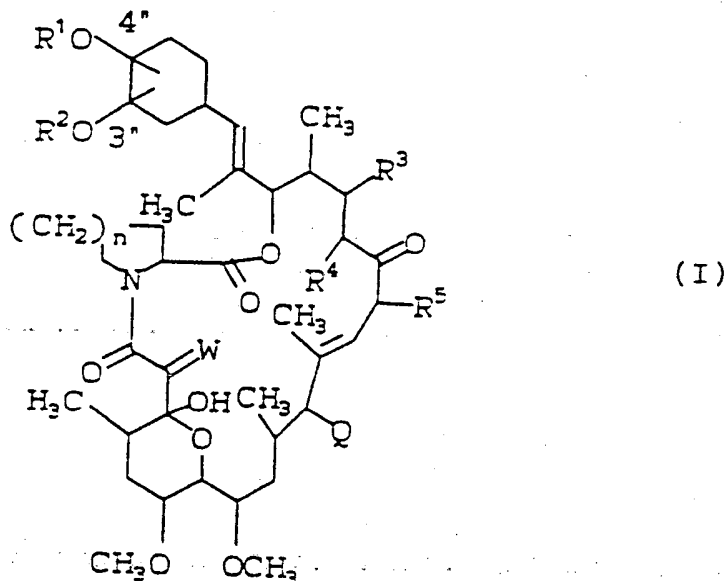


Imidazolidylmakrolidy, způsoby jejich výroby a farmaceutické přípravky na jejich bázi

Oblast techniky

Vynález se týká imidazolidylmakrolidů, způsobů jejich výroby a farmaceutických přípravků na jejich bázi. Tyto sloučeniny jsou užitečné pro léčbu savců, kteří trpí autoimunitními chorobami (jako jsou juvenilní nebo časná diabetes mellitus, sclerosis multiplex, rheumathoidní arthrititis, choroba jater, uveitis posterior, alergická encephalomyelitis a glomerulonephritis), imunodepresí nebo infekčními chorobami a/nebo za účelem prevence odmítání cizích transplantovaných orgánů (například kostní dřeně, ledviny, jater, srdce, kůže, tenkého střeva, transplantátů ostrůvků pankreatických buněk, včetně xeno-transplantátů), pro topickou léčbu zánětlivých a hyperproliferativních kožních chorob a kutánních projevů imunologicky zprostředkovaných chorob (jako je psoriasis, atopická dermatitis, kontaktní dermatitis a další ekzémové dermatitidy, seborrhoeická dermatitis, Lichen planus, Pemphigus, bullosní Pemphigoid, Epidermolysis bullosa, urticaria, angioedemy, vaskulitidy, erythemý, kutánní eosinophilie, Lupus erythematosus nebo Alopecia areata), alopecie mužského typu, alopecia senilis, reversibilních obstruktivních chorob dýchacích cest, zejména asthma, zánětů sliznic a cév, cytomegalovirových infekcí, resistance proti několika léčivům, idiopathické thrombocytopenní purpury, Behcetova syndromu, conjunctivitis, Crohnovy choroby, Moorenova vředu, uveitis, prudkých intraokulárních zánětů a/nebo ischemického poškození jater. Některé ze sloučenin podle vynálezu mohou mít antagonistické vlastnosti, a proto mohou nalézt použití při reversi imunosupresivní aktivity a/nebo snižování toxicity jiných imunosupresivních činidel.

Vynález se zejména týká sloučenin obecného vzorce I



kde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, Q, W a n mají dále uvedený význam.

Dále se vynález týká farmaceutických přípravků na bázi těchto sloučenin a použití těchto sloučenin a jiných látek pro léčbu a prevenci určitých poruch nebo chorob.

Dosavadní stav techniky

V některých amerických, evropských a japonských patentech a patentových přihláškách firmy Fujisawa [US 4 894 366, patent vydán 16. 1. 1990, EP 0 184 162 a PBJ publikace 63-17884] a v některých publikacích pracovníků této firmy (J. Am. Chem. Soc., 1987, 109, 5031 a J. Antibiotics 1987, 40, 1249) je popsán 17-allyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-hydroxy-3''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19, 21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3, 10,16-tetraon (FR-900506) (FK-506) (L-679,934), 17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-hydroxy-3''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,

10,16-tetraon (FR-900520) a podobné sloučeniny, které představují výchozí látky pro výrobu sloučenin podle tohoto vynálezu. Nedávno byl popsán syntetický preparativní postup pro výrobu jedné z výše uvedených výchozích látek (FR-900506) (J. Am. Chem. Soc., 1989, 111, 1157). V evropské patentové přihlášce firmy Sandoz (EP 0 356 399) jsou popsány stereoisomery látky FR-900506 a její deriváty v 17-poloze. V evropské přihlášce a v mezinárodní přihlášce (WIPO) firmy Fisons (EP 0 323 042; přihláška PCT s publikačním číslem WO 89/05304) jsou zveřejněny různé deriváty látek FR-900506, FR-900520 a podobné sloučeniny. V evropské přihlášce firmy Sandoz (EP 0 437 680) jsou zveřejněny chlor-, brom-, jod- a azidoderiváty látek FR-900506, FR-900520 a podobných sloučenin. V evropské patentové přihlášce firmy Merck (EP 0 428 365) jsou zveřejněny různé aminoderiváty látky FR-900506, FR-900520 a podobných sloučenin. V britské patentové přihlášce firmy Fujisawa (GB 2 245 891A) jsou zveřejněny různé aryl(nižší alkyl)- a heteroarylderiváty látek FR-900506, FR-900520 a podobných sloučenin.

V amerických patentech firmy Fujisawa (US 4 929 611, patent udělen 29. května 1990; US 4 956 352, patent udělen 11. září 1990 a US 5 110 811, patent udělen 5. května 1992) je zveřejněno použití sloučenin typu FK-506 při léčbě rezistence proti transplantaci. V evropské patentové přihlášce firmy Sandoz (EP 0 315 978) je popsáno použití FR-900506 a podobných sloučenin pro topickou léčbu zánětlivých a hyperproliferativních kožních chorob a kutánních projevů imunologicky zprostředkovaných chorob. V mezinárodní patentové přihlášce (WIPO) firmy Fisons (PCT publikace WO 91/04025) je zveřejněno použití různých derivátů FR-900506 při léčbě imunodeprese. V mezinárodní patentové přihlášce (WIPO) firmy Fisons (PCT publikace WO 90/14826) je popsáno použití FR-900506 a podobných sloučenin při léčbě reversibilní obstrukční choroby dýchacích cest, zejména

asthma. V evropské patentové přihlášce firmy Fujisawa (EP 0 423 7145) je popsáno použití látky FK-506 a jejích derivátů, jakožto revitalizačních činidel pro vlasy. V různých studiích byla konstatována účinnost látky FK-506 při léčbě četných chorob, jako je rheumatoidní arthritida (C. Arita a další, Clinical exp. Immunol., 1990, 82, 456 až 461; N. Inamura a další, Clin. Immunol. Immunopathol. 1988, 46, 82 až 90) diabetes s časným nástupem (N. Murase a další, Diabetes, 1990, 39, 1584 až 1586; N. Murase a další, Lancet, 1990, 336, 373 až 374), uveitis posterior (H. Kawashima, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1988, 29, 1265 až 1271), ischemické poškození jater (M. Sakr a další, Life Sci., 1990, 47, 687 až 691), alergická encephalomyelitis (K. Deguchi a další, Brain Nerve, 1990, 42, 391 až 397), glomerulonephritis (J. McCauley a další, Lancet, 1990, 335, 674), systemický lupus erythematosus (K. Takabayashi a další, Clin. Immunol. Immunopathol., 1989, 51, 110 až 117), rezistence vůči více léčivům (M. Naito a další, Cancer Chemother. Pharmacol., 1992, 29, 195 až 200), zánět sliznice a cév (PCT publikace WO 91/17754), cytomegalovirová infekce (GB 2 247 620A) a idiopathická thrombocytofenní purpura a Basedova choroba (PCT publikace WO 21/19495).

Bylo zjištěno, že u celé řady "autoimunitních" a chronických zánětlivých chorob, včetně systemického lupus erythematosus, chronické rheumatoidní arthritidy, diabetes mellitus typu 1, diabetes mellitus propukající u dospělých typu 2, zánětlivé choroby střev, biliární cirrhosis, uveitis, sclerosis multiplex a jiných chorob, jako je Crohnova choroba, ulcerativní colitis, bullosní pemphigoid, sarcoidosis, psoriasis, ichthyosis a Gravesova ophthalmopathie se vyskytují imunoregulační abnormality. Přestože základní pathogenese každé z těchto chorob může být zcela odlišná, jejich společným znakem je výskyt různých autoprotilátek a autoreaktivních lymfocytů. Taková

autoreaktivita může být zčásti důsledkem ztráty homeostatických regulačních mechanismů, prostřednictvím kterých normální imunitní systém pracuje.

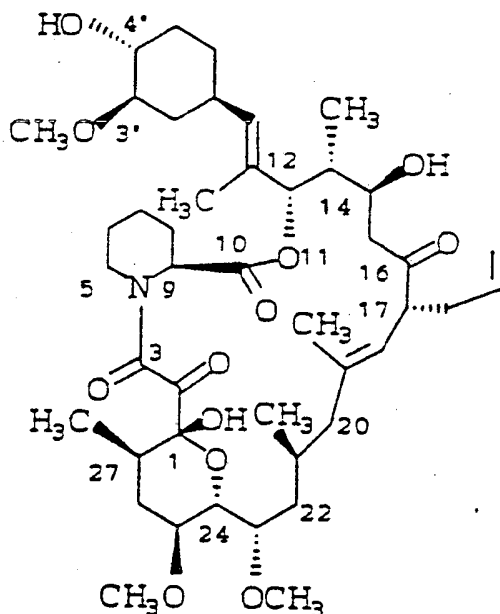
Podobně, po transplantaci kostní dřeně nebo po transplantaci orgánu, hostitelské lymfocyty rozpoznají antigeny cizí tkáně a začnou produkovat protilátky, což vede k odmítnutí transplantátu.

Autoimunitní proces a proces odmítání cizí tkáně vede k jedinému výsledku, tj. k destrukci tkáně, vyvolané zánětlivými buňkami a mediátory, které jsou těmito buňkami uvolňovány. Protizánětlivá činidla, jako jsou nesteroidní protizánětlivá činidla (NSAID) a kortikosteroidy působí v podstatě tak, že blokují účinek nebo sekreci těchto mediátorů, ale nijak nemodifikují imunologický základ těchto chorob. Na druhé straně, cytotoxická činidla, jako je cyklofosfamid, působí tak nespecifickým způsobem, že je vyřazena jak normální, tak autoimunitní odpověď. Dochází k tomu, že pro pacienty, kteří jsou léčeni takovými nespecifickými imunosupresivními činidly, může být stejně fatální infekce, kterou se nakazí, jako jejich vlastní autoimunitní choroba.

Léčivem, kterého se nejčastěji používá pro zabránění odmítání transplantovaných orgánů, je cyklosporin A, který byl schválen Americkým úřadem pro kontrolu léčiv (FDA) roku 1983. Toto léčivo působí tak, že inhibuje schopnost imunitního systému těla mobilizovat rozsáhlý arzenál přírodních ochranných činidel, které způsobují odmítnutí cizího proteinu z transplantátu. Cyklosporin A je sice účinný při odstraňování odmítání transplantátů, je však nefrotoxický a je známo, že způsobuje několik nežádoucích vedlejších účinků, jako je selhání ledvin, abnormální funkce jater a špatný pocit v gastrointestinálním traktu.

Proto v této oblasti trvá snaha vyvinout nová bezpečnější léčiva, která by vykazovala méně vedlejších účinků.

Ukázalo se, že 23-členný tricyklomakrolidová imunosupresivní látka, tacrolimus, FR-900506, FK-506, vzorce



(17-allyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-hydroxy-3''-methoxy-cyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon) a podobné sloučeniny, které izolovali Tanaka, Kuroda a spol., od firmy Fujisawa Pharmaceutical Co. v Japonsku, viz J. Am. Chem. Soc., 1987, 109, 5031 a US patent č. 4 894 366, vydaný 16. ledna 1990) vykazují výjimečnou imunosupresivní účinnost.

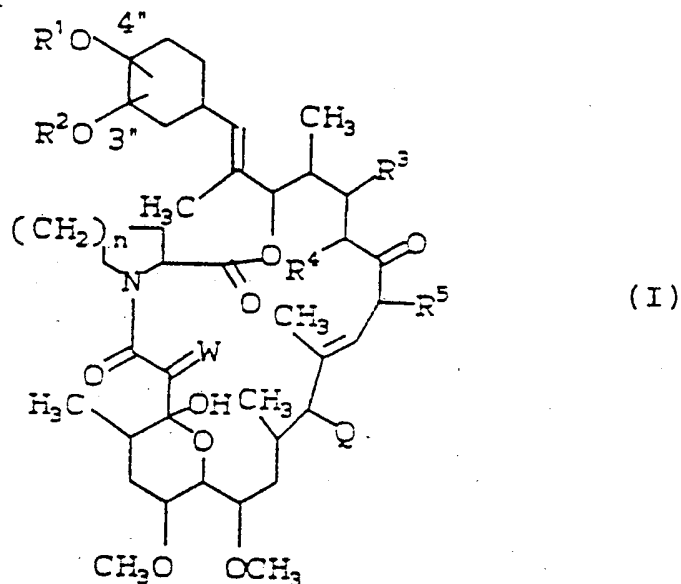
V amerických patentech firmy Fujisawa (US 4 929 611, patent udělen 29. května 1990; US 4 956 352, patent udělen 11. září 1990 a US 5 110 811, patent udělen 5. května 1992) je zveřejněno použití sloučenin typu FK-506 při léčbě rezistence proti transplantaci. Zejména se tvrdí, že sloučenina FR-900506 je 100x účinnější než cyklosporin

při potlačování imunitních systémů in vitro (J. Antibiotics 1987, 40, 1256). Kromě toho se uvádí, že tyto sloučeniny vykazují topickou účinnost při léčbě zánětlivých a hyperproliferativních kožních chorob a kutánních projevů imunologicky zprostředkovaných chorob (EP 0 315 978).

Sloučenina FK-506 a podobné sloučeniny byly dále označeny jako užitečné při léčbě obstrukční choroby dýchacích cest, zejména asthma (publikace PCT WO 90/14826), alopecie mužského typu, alopecia senilis (EP 0 423 714), rheumatoidní arthritida (C. Arita a další, Clin. Immunol., 1990, 82, 456 až 461; N. Inamura, a další, Clin. Immunol. Immunopathol. 1988, 46, 82 až 90), časně propuknuvší diabetes (N. Murase a další, Diabetes, 1990, 39, 1584 až 1586; N. Murase, a další, Lancet, 1990, 336, 373 až 374, uveitis posterior (H. Kawashima, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1988, 29, 1265 až 1271), ischemické poškození jater (M. Sakr, a další, Life Sci., 1990, 47, 687 až 691) alergická encephalomyelitis (K. Deguchi, a další, Brain Nerve, 1990, 42, 391 až 397), glomerulonephritis (J. McCauley, a další, Lancet, 1990, 335, 674), systemický lupus erythematosus (K. Takabayashi, a další, Clin. Immunol. Immunopathol., 1989, 51, 110 až 117) rezistence proti více léčivům (M. Naito, a další, Cancer Chemother. Pharmacol., 1992, 29, 195 až 200), záněty sliznic a cév (PCT publikace WO 92/17754), cytomegalovirová infekce (GB 2 247 620A), a idiopatická trombocytopenická purpura a Basedova choroba.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu jsou imidazolidylmakrolidy obecného vzorce I

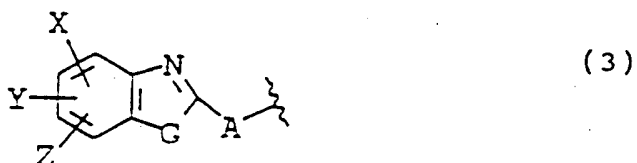


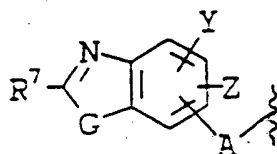
nebo jejich farmaceuticky vhodné soli, kde

R¹ představuje skupinu obecného vzorce 1, 2, 3 nebo 4



kde G představuje skupinu vzorce N-R⁶, O, S, SO nebo SO₂





(4)

R^2 představuje zbytek, který je nezávisle zvolen ze souboru zahrnujícího

- (1) zbytky uvedené ve významu symbolu R^1 ;
- (2) vodík;
- (3) fenylskupinu;
- (4) substituovanou fenylskupinu, která jako substituenty obsahuje zbytky X, Y a Z;
- (5) 1- a 2-naftylskupinu;
- (6) substituovanou 1- a 2-naftylskupinu, která jako substituenty obsahuje zbytky X, Y a Z;
- (7) bifenylskupinu;
- (8) substituovanou bifenylskupinu, která jako substituenty obsahuje zbytky X, Y a Z;
- (9) alkylskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku;
- (10) substituovanou alkylskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, v níž je jeden nebo více substituentů zvoleno ze souboru zahrnujícího
 - (a) hydroxyskupinu,
 - (b) oxoskupinu,
 - (c) alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,
 - (d) fenylalkoxyskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylovém zbytku,
 - (e) substituovanou fenylalkoxyskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylovém zbytku, která jako substituenty fenylového zbytku obsahuje zbytky X, Y a Z,
 - (f) -OCO-alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku,
 - (g) $-NR^9R^{10}$, kde R^9 a R^{10} jsou nezávisle zvoleny ze souboru zahrnujícího

- (i) vodík nebo
- (ii) alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo více substituenty zvolenými ze souboru zahrnujícího
 - (a') fenylskupinu, která je popřípadě substituována zbytky X, Y a Z,
 - (b') -OH,
 - (c') alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,
 - (d') -CO₂H,
 - (e') -CO₂-alkyl, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku,
 - (f') cykloalkylskupinu se 3 až 7 atomy uhlíku a
 - (g') -OR¹¹,nebo R⁹ a R¹⁰, společně s atomem dusíku, k němuž jsou připojeny, představuje
- (iii) popřípadě substituovaný tří- až sedmičlenný heterocyklický zbytek, který popřípadě obsahuje 1 nebo 2 přídavné heteroatomy, nezávisle zvolené ze souboru zahrnujícího O, S(O)_p, NR¹⁹, kde R¹⁹ představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována fenylskupinou a p představuje číslo 0, 1 nebo 2, jako je zbytek morfolinu, thiomorfolinu, piperidinu nebo piperazinu,
- (h) -NR⁹CO-alkyl-R¹⁰, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku a R⁹ a R¹⁰ mají výše uvedený význam,
- (i) -COOR⁹, kde R⁹ má výše uvedený význam,
- (j) -CHO,
- (k) fenylskupinu,

- (l) substituovanou fenylskupinu, která jako substituenty obsahuje zbytky X, Y a Z,
 - (m) 1- a 2-naftylskupinu,
 - (n) substituovanou 1- a 2-naftylskupinu, která jako substituenty obsahuje zbytky X, Y a Z,
 - (o) bifenylskupinu,
 - (p) substituovanou bifenylskupinu, která jako substituenty obsahuje zbytky X, Y a Z,
 - (q) $-OR^{11}$ a
 - (r) $-S(O)_p$ -alkyl, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku;
- (11) alkenylskupinu se 3 až 10 atomy uhlíku;
- (12) substituovanou alkenylskupinu se 3 až 10 atomy uhlíku, v níž je jeden nebo více substituentů zvoleno ze souboru zahrnujícího
- (a) hydroxyskupinu,
 - (b) oxoskupinu,
 - (c) alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,
 - (d) fenylalkoxyskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylovém zbytku,
 - (e) substituovanou fenylalkoxyskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylovém zbytku, která jako substituenty fenylového zbytku obsahuje zbytky X, Y a Z,
 - (f) $-OCO$ -alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku,
 - (g) $-NR^9R^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají výše uvedený význam,
 - (h) $-NR^9CO$ -alkyl, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku a R^9 má výše uvedený význam,
 - (i) $-COOR^9$, kde R^9 má výše uvedený význam,
 - (j) $-CHO$,
 - (k) fenylskupinu,
 - (l) substituovanou fenylskupinu, která jako substituenty obsahuje zbytky X, Y a Z,

- (m) 1- a 2-naftylskupinu,
 - (n) substituovanou 1- a 2-naftylskupinu, která jako substituenty obsahuje zbytky X, Y a Z,
 - (o) bifenylskupinu,
 - (p) substituovanou bifenylskupinu, která jako substituenty obsahuje zbytky X, Y a Z,
 - (q) $-OR^{11}$ a
 - (r) $-S(O)_p$ -alkyl, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku;
- (13) alkynylskupinu se 3 až 10 atomy uhlíku;
- (12) substituovanou alkynylskupinu se 3 až 10 atomy uhlíku, v níž je jeden nebo více substituentů zvoleno ze souboru zahrnujícího
- (a) hydroxyskupinu,
 - (b) oxoskupinu,
 - (c) alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,
 - (d) fenylalkoxyskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylovém zbytku,
 - (e) substituovanou fenylalkoxyskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylovém zbytku, která jako substituenty fenylového zbytku obsahuje zbytky X, Y a Z,
 - (f) $-OCO$ -alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku,
 - (g) $-NR^9R^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají výše uvedený význam,
 - (h) $-NR^9CO$ -alkyl, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku a R^9 má výše uvedený význam,
 - (i) $-COOR^9$, kde R^9 má výše uvedený význam,
 - (j) $-CHO$,
 - (k) fenylskupinu,
 - (l) substituovanou fenylskupinu, která jako substituenty obsahuje zbytky X, Y a Z,
 - (m) 1- a 2-naftylskupinu,

- (n) substituovanou 1- a 2-naftylskupinu, která jako substituenty obsahuje zbytky X, Y a Z,
 - (o) bifenylskupinu,
 - (p) substituovanou bifenylskupinu, která jako substituenty obsahuje zbytky X, Y a Z a
 - (q) $-OR^{11}$; a
- (15) $-R^{11}$;

R^3 představuje atom vodíku, hydroxyskupinu, skupinu $-OR^{11}$ nebo alkoxykupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

R^4 představuje atom vodíku, nebo

R^3 a R^4 dohromady představují dvojnou vazbu;

R^5 představuje methylskupinu, ethylskupinu, propylskupinu nebo allylskupinu;

R^6 představuje zbytek zvolený ze souboru zahrnujícího

- (1) atom vodíku,
- (2) alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována
 - (a) hydroxyskupinou,
 - (b) alkoxykupinou s 1 až 6 atomy uhlíku,
 - (c) $-NR^{12}R^{13}$, kde R^{12} a R^{13} jsou nezávisle zvoleny ze souboru zahrnujícího
 - (i) atom vodíku,
 - (ii) alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a
 - (iii) alkenylskupinu se 3 až 6 atomy uhlíku,
 - (d) fenylyskupinou, která je popřípadě substituována zbytkem X, Y a Z,
 - (e) $-OR^{11}$,
- (3) alkenylskupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována
 - (a) hydroxyskupinou,

- (b) fenylskupinou, která je popřípadě substituována zbytkem X, Y a Z nebo
- (c) alkoxy skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku,
- (4) fenylskupinu, která je popřípadě substituována zbytkem X, Y a Z,
- (5) $-R^{11}$,
- (6) X, Y nebo Z;

R^7 a R^8 nezávisle představuje vždy zbytek zvolený ze souboru zahrnujícího

- (1) atom vodíku,
- (2) alkylskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,
- (3) alkenylskupinu se 2 až 6 atomy uhlíku,
- (4) $-(CH_2)_m-NR^9R^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají výše uvedený význam a m představuje číslo 0, 1, 2 nebo 3,
- (5) $-CF_3$,
- (6) $-CONR^9R^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají výše uvedený význam,
- (7) $R^{14}O(CH_2)_m-$ kde R^{14} představuje atom vodíku, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxyalkylskupinu se 2 až 3 atomy uhlíku, trifluormethylskupinu, fenylskupinu, skupinu R^{11} nebo naftylskupinu a m má výše uvedený význam,
- (8) $\begin{matrix} .O \\ " \end{matrix}$
 $R^{14}OC(CH_2)_m-$ kde R^{14} a m mají výše uvedený význam;
- (9) fenyl- $(CH_2)_m-$, kde m má výše uvedený význam a fenyllový zbytek je nesubstituován nebo substituován zbytky X, Y a Z,
- (10) naftyl- $(CH_2)_m-$, kde m má výše uvedený význam a naftyllový zbytek je nesubstituován nebo substituován zbytky X, Y a Z,
- (11) bifenyl- $(CH_2)_m-$, kde m má výše uvedený význam a bifenyllový zbytek je nesubstituován nebo substituován zbytky X, Y a Z,

(12) heteroaryl-(CH₂)_m-, kde m má výše uvedený význam a heteroarylový zbytek je nesubstituován nebo substituován zbytky X, Y a Z,

(13) morfolinylskupinu a

(14) -CH=CH-fenyl, kde fenylový zbytek je nesubstituován nebo substituován zbytky X, Y a Z;

R¹¹ představuje zbytek zvolený ze souboru zahrnujícího

(a) -PO(OH)O⁻M⁺, kde M⁺ představuje kladně nabitý anorganický nebo organický protiion,

(b) -SO₃⁻M⁺,

(c) -CO(CH₂)_qCO₂⁻M⁺, kde q představuje číslo 1 až 3 a

(d) -CO-alkyl-NR⁹R¹⁰, kde R⁹ a R¹⁰ mají výše uvedený význam a alkylový zbytek, který obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku, je nesubstituovaný nebo substituovaný jedním nebo více substituenty zvolenými ze souboru zahrnujícího

(i) atom vodíku,

(ii) alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

(iii) -NR¹²R¹³, kde R¹² a R¹³ mají výše uvedený význam,

(iv) -COOR⁶, kde R⁶ má výše uvedený význam,

(v) fenylskupinu,

(vi) substituovanou fenylskupinu, která jako substituenty obsahuje zbytky X, Y a Z,

(vii) heteroarylskupinu,

(viii) -SH a

(ix) -S-alkyl, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku;

A představuje skupinu zvolenou ze souboru zahrnujícího

(1) vazbu;

(2) alkylskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku;

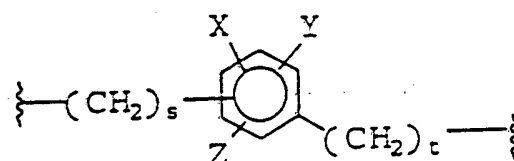
(3) substituovanou alkylskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, v níž je jeden nebo více substituentů

zvoleno ze souboru zahrnujícího

- (a) hydroxyskupinu,
 - (b) oxoskupinu,
 - (c) alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,
 - (d) fenylalkoxy skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylovém zbytku,
 - (e) substituovanou fenylalkoxy skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylovém zbytku, která jako substituenty fenylového zbytku obsahuje zbytky X, Y a Z,
 - (f) -OCO-alkyl skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku,
 - (g) $-NR^9R^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají výše uvedený význam,
 - (h) $-NR^9CO$ -alkyl, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku a R^9 má výše uvedený význam,
 - (i) $-COOR^9$, kde R^9 má výše uvedený význam,
 - (j) -CHO,
 - (k) fenylskupinu,
 - (l) substituovanou fenylskupinu, která jako substituenty obsahuje zbytky X, Y a Z,
 - (m) 1- a 2-naftylskupinu,
 - (n) substituovanou 1- a 2-naftylskupinu, která jako substituenty obsahuje zbytky X, Y a Z,
 - (o) bifenylskupinu,
 - (p) substituovanou bifenylskupinu, která jako substituenty obsahuje zbytky X, Y a Z,
 - (q) $-OR^{11}$ a
 - (r) $-S(O)_p$ -alkyl, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku;
- (4) alkylskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, v níž je alespoň jeden alkylový atom uhlíku nahrazen skupinou zvolenou ze souboru zahrnujícího $-NR^9-$, $-O-$, $-S(O)_n-$, $-CO_2-$, $-O_2C-$, $-CONR^9-$, $-NR^9CO-$, $-NR^9CONR^{10}-$;

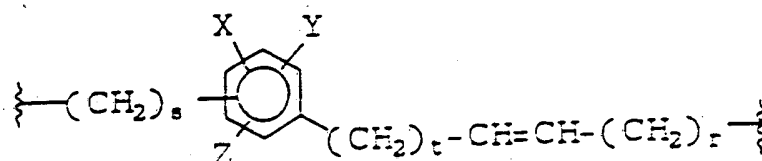
- (5) alkenylskupinu se 3 až 10 atomy uhlíku, obsahující jednu až čtyři dvojné vazby, v níž je alespoň jeden alkenylový atom uhlíku nahrazen skupinou zvolenou ze souboru zahrnujícího $-NR^9-$, $-O-$, $-S(O)_p-$, $-CO_2-$, $-O_2C-$, $-CONR^9-$, $-NR^9CO-$, $-NR^9CONR^{10}-$;

- (6) skupinu vzorce



kde s představuje číslo 0 až 6 a t představuje číslo 0 až 6,

- (7) skupinu vzorce



kde r představuje číslo 1 až 3 a s a t mají výše uvedený význam;

Q představuje atom vodíku, hydroxyskupinu, skupinu $-OR^{11}$ nebo atom fluoru;

W představuje atom kyslíku nebo soubor skupin (H, OH);

X, Y a Z nezávisle představuje vždy zbytek zvolený ze souboru zahrnujícího

(a) atom vodíku,

(b) alkylskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, která je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo více substituenty zvolenými ze souboru zahrnujícího

- (i) arylskupinu,
 - (ii) substituovanou arylskupinu, která jako substituenty obsahuje zbytky X', Y' a Z',
 - (iii) heteroarylskupinu,
 - (iv) substituovanou heteroarylskupinu, která jako substituenty obsahuje zbytky X', Y' a Z',
 - (v) popřípadě substituovanou aryloxyskupinu, která jako substituenty arylového zbytku obsahuje zbytky X', Y' a Z',
 - (vi) $-OR^9$,
 - (vii) $-OR^{11}$,
 - (viii) $-OCOR^9$,
 - (ix) $-OCO_2R^9$,
 - (x) $-NR^9R^{10}$,
 - (xi) $-CHO$,
 - (xii) $-NR^9CO-alkyl-R^{10}$, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku,
 - (xiii) $-NR^9CO_2-alkyl-R^{10}$, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku,
 - (xiv) $-NR^9CONR^9R^{10}$,
 - (xv) $-OCONR^9R^{10}$,
 - (xvi) $-CONR^9R^{10}$,
- (c) alkylskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, v níž je alespoň jeden alkylový atom uhlíku nahrazen skupinou zvolenou ze souboru zahrnujícího $-NR^9-$, $-O-$, $-S(O)_p-$, $-CO_2-$, $-O_2C-$, $-CONR^9-$, $-NR^9CO-$, $-NR^9CONR^{10}-$, $-CO-$, $-CH(OH)-$, alkenylskupinou nebo alkynylskupinou a alkylskupina je popřípadě substituována alespoň jedním substituentem zvoleným ze souboru zahrnujícího
- (i) arylskupinu,
 - (ii) substituovanou arylskupinu, která jako substituenty obsahuje zbytky X', Y' a Z',
 - (iii) heteroarylskupinu,

- (iv) substituovanou heteroarylskupinu, která jako substituenty obsahuje zbytky X', Y' a Z',
- (v) popřípadě substituovanou aryloxyskupinu, která jako substituenty arylového zbytku obsahuje zbytky X', Y' a Z',
- (vi) $-OR^9$,
- (vii) $-OR^{11}$,
- (viii) $-OCOR^9$,
- (ix) $-OCO_2R^9$,
- (x) $-NR^9R^{10}$,
- (xi) $-CHO$,
- (xii) $-NR^9CO$ -alkyl- R^{10} , kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku,
- (xiii) $-NR^9CO_2$ -alkyl- R^{10} , kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku,
- (xiv) $-NR^9CONR^9R^{10}$,
- (xv) $-OCONR^9R^{10}$,
- (xvi) $-CONR^9R^{10}$,
- (d) halogen,
- (e) $-NR^9R^{10}$,
- (f) $-CN$,
- (g) $-CHO$,
- (h) $-CF_3$,
- (i) $-SR^{15}$, kde R^{15} představuje atom vodíku, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, trifluormethylskupinu nebo fenylskupinu,
- (j) $-SOR^{15}$,
- (k) $-SO_2R^{15}$,
- (l) $-CONR^9R^{10}$,
- (m) $R^{16}O(CH_2)_m-$, kde R^{16} představuje atom vodíku, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxyalkylskupinu se 2 až 3 atomy uhlíku, trifluormethylskupinu, fenylskupinu, skupinu R^{11} nebo naftylskupinu a m představuje číslo 0, 1, 2 nebo 3,

- (n) $-\text{CH}(\text{OR}^{17})(\text{OR}^{18})$, kde R^{17} a R^{18} představuje vždy alkylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo oba dohromady představují ethylový nebo propylový můstek,
- (o) $\text{R}^{16}\overset{\text{O}}{\underset{||}{\text{C}}}(\text{CH}_2)_m-$, kde R^{16} a m mají výše uvedený význam,
- (p) $\text{R}^{16}\overset{\text{O}}{\underset{||}{\text{C}}}(\text{CH}_2)_m-$, kde R^{16} a m mají výše uvedený význam,
- (q) $-\text{R}^{11}$;

nebo kterékoliv dva ze symbolů X, Y a Z jsou spojeny, za vzniku nasyceného kruhu obsahujícího 5, 6 nebo 7 kruhových atomů, kterýžto kruh obsahuje 1 nebo 2 atomy kyslíku, přičemž zbývající kruhové atomy jsou atomy uhlíku, jako je dioxolanylový nebo dioxanylový zbytek;

X', Y' a Z' nezávisle představuje vždy zbytek zvolený ze souboru zahrnujícího

- (a) atom vodíku,
- (b) alkylskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,
- (c) alkenylskupinu se 2 až 6 atomy uhlíku,
- (d) atom halogenu,
- (e) $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, kde R^9 , R^{10} a m mají výše uvedený význam
- (f) $-\text{CN}$,
- (g) $-\text{CHO}$,
- (h) $-\text{CF}_3$,
- (i) $-\text{SR}^{15}$, kde R^{15} má výše uvedený význam,
- (j) $-\text{SOR}^{15}$, kde R^{15} má výše uvedený význam,
- (k) $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$, kde R^{15} má výše uvedený význam,
- (l) $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají výše uvedený význam,
- (m) $\text{R}^{16}\text{O}(\text{CH}_2)_m-$, kde R^{16} a m mají výše uvedený význam,
- (n) $-\text{CH}(\text{OR}^{17})(\text{OR}^{18})$, kde R^{17} a R^{18} mají výše uvedený význam,

- (o) $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^{16}\text{CO}(\text{CH}_2)_m- \end{array}$, kde R^{16} a m mají výše uvedený význam,
- (p) $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^{16}\text{OC}(\text{CH}_2)_m- \end{array}$, kde R^{16} a m mají výše uvedený význam a
- (q) $-\text{R}^{11}$;

n představuje číslo 1 nebo 2.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu obsahují asymetrická centra a vyskytují se proto ve formě různých optických isomerů. Do rozsahu vynálezu spadají všechny optické isomery, včetně jejich směsí.

Kromě toho ty sloučeniny, které obsahují dvojné vazby uhlík-uhlík, se mohou vyskytovat v Z- a E-formě, přičemž všechny takové isomerní formy těchto sloučenin rovněž spadají do rozsahu tohoto vynálezu.

Pokud se některá proměnná (například alkyl, R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{11} , X, Y, Z atd.) vyskytuje v obecném vzorci I více než jednou, je při každém výskytu její definice nezávislá na definici téže proměnné při jiném výskytu.

Pod označením "alkylová skupina" nebo "alkylový zbytek" se rozumí alkylové skupiny s uvedeným počtem atomů uhlíku v přímém, rozvětveném nebo cyklickém řetězci. Jako příklady alkylových skupin je možno uvést methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sek.butyl a terc.butyl, pentyl, hexyl, heptyl, cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl, cykloheptyl, norbornyl apod. Pod označením "alkoxyskupina" apod. se rozumí alkylová skupina s označeným počtem atomů uhlíku, která je připojena prostřednictvím

kyslíkového můstku, jako například methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy a pentoxy.

Pod označením "alkanoylskupina" apod. se rozumí alkylkarbonylové skupiny se specifikovaným počtem atomů uhlíku. Jako příklady těchto skupin je možno uvést formyl, acetyl, propanoyl a butyryl. Pod označením "alkanoyloxy-skupina" apod. se rozumí alkylkarbonylové skupiny se specifikovaným počtem atomů uhlíku, které jsou připojeny prostřednictvím kyslíkového můstku. Jako příklady takových skupin je možno uvést formyloxy, acetoxý, propionyloxy a butyryloxy. Pod označením "alkenylskupina" apod. se rozumějí uhlovodíkové zbytky se specifikovaným počtem atomů uhlíku a přímým nebo rozvětveným řetězcem, obsahující přinejmenším jednu nenasycenost, která se může vyskytovat v kterémkoliv místě řetězce, jako je například ethenyl, propenyl, butenyl, pentenyl, dimethylpentenyl apod. Alkenylskupiny zahrnují i případné E- a Z-formy. Pod označením "arylalkylskupiny" nebo "aralkylskupiny" apod. se rozumějí arylové skupiny, definované výše, které jsou připojeny prostřednictvím přímého nebo rozvětveného alkylového řetězce s 1 až 6 atomy uhlíku, jako je například benzyl, fenetyl, 3,3-difenylpropyl apod. Pod označením "halogen" se rozumí fluor, chlor, brom a jod.

Heteroarylové skupiny zahrnují zbytky akridinu, karbazolu, cinnolinu, dibenzofuranu, dibenzothiofenu, chinoxalinu, pyrazolu, indolu, imidazolu, benzotriazolu, furanu, benzofuranu, chinolinu, isochinolinu, pyrazinu, pyridazinu, pyridinu, pyrimidinu a pyrrolu, které jsou popřípadě substituovány.

Ve sloučeninách obecného vzorce I může být heteroarylová skupina popřípadě substituována zbytky X, Y a Z na kterémkoliv atomu uhlíku nebo dusíku (pokud je atom

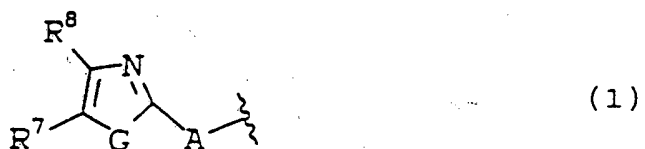
dusíku přítomen), který je k dispozici. Sloučeniny nesoucí některé ze zbytků X, Y a Z přímo připojené k dusíkovému atomu heteroarylového kruhu však mohou být poměrně nestálé, a proto se jim nedává přednost.

Arylové nebo aromatické skupiny zahrnují fenylové a naftylové skupiny, které jsou popřípadě substituovány jedním až třemi substituenty, nezávisle zvolenými ze souboru zbytků X, Y a Z.

Jak je zřejmé odborníkům v tomto oboru, farmaceuticky vhodné soli zahrnují soli s anorganickými kyselinami, jako jsou hydrochloridy, sulfáty, fosfáty, difosfáty, hydrobromidy a nitráty a soli s organickými kyselinami, jako jsou maláty, maleáty, fumaráty, tartráty, sukcináty, citráty, acetáty, laktáty, methansulfonáty, p-toluensulfonáty nebo palmoáty, salicyláty a stearáty. Na výše uvedené soli se rozsah vynálezu neomezuje. Jako neomezující příklady farmaceuticky vhodných kationtů je možno uvést sodík, draslík, vápník, hliník, lithium a amonium (zejména substituovaný amoniový kationt odvozený od aminů obecného vzorce $\text{HNR}^9\text{R}^{10}$).

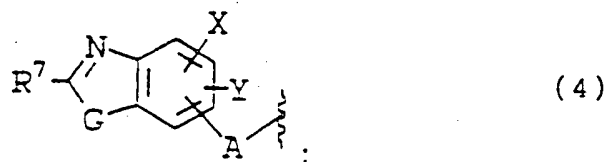
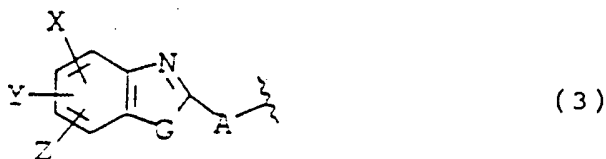
Ze sloučenin obecného vzorce I se dává přednost těm sloučeninám, v nichž

R^1 představuje skupinu obecného vzorce 1, 2, 3 nebo 4



kde G představuje skupinu vzorce N-R^6 , O nebo S





R^2 představuje zbytek, který je nezávisle zvolen ze souboru zahrnujícího

- (1) vodík;
- (2) fenylskupinu;
- (3) substituovanou fenylskupinu, která jako substituenty obsahuje zbytky X, Y a Z;
- (4) alkylskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku;
- (5) substituovanou alkylskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, v níž je jeden nebo více substituentů zvoleno ze souboru zahrnujícího
 - (a) hydroxyskupinu,
 - (b) alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,
 - (c) fenylalkoxyskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylovém zbytku,
 - (d) substituovanou fenylalkoxyskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylovém zbytku, která jako substituenty fenylového zbytku obsahuje zbytky X, Y a Z,
 - (e) -OCO-alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku,
 - (f) -COOR²⁰, kde R²⁰ představuje atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,
 - (g) -CHO,

- (h) fenylskupinu,
 - (i) substituovanou fenylskupinu, která jako substituenty obsahuje zbytky X, Y a Z;
- (6) alkenylskupinu se 3 až 10 atomy uhlíku;
- (7) substituovanou alkenylskupinu se 3 až 10 atomy uhlíku, v níž je jeden nebo více substituentů zvoleno ze souboru zahrnujícího
- (a) hydroxyskupinu,
 - (b) alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,
 - (c) fenylalkoxyskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylovém zbytku,
 - (d) substituovanou fenylalkoxyskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylovém zbytku, která jako substituenty fenylového zbytku obsahuje zbytky X, Y a Z,
 - (e) -OCO-alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku,
 - (f) -COOR²⁰, kde R²⁰ má výše uvedený význam,
 - (g) -CHO,
 - (h) fenylskupinu,
 - (i) substituovanou fenylskupinu, která jako substituenty obsahuje zbytky X, Y a Z;
- (8) alkynylskupinu se 3 až 10 atomy uhlíku;
- (9) substituovanou alkynylskupinu se 3 až 10 atomy uhlíku, v níž je jeden nebo více substituentů zvoleno ze souboru zahrnujícího
- (a) hydroxyskupinu,
 - (b) alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,
 - (c) fenylalkoxyskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylovém zbytku,
 - (d) substituovanou fenylalkoxyskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylovém zbytku, která jako substituenty fenylového zbytku obsahuje zbytky X, Y a Z,

- (e) -OCO-alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku,
 - (f) -COOR²⁰, kde R²⁰ má výše uvedený význam,
 - (g) -CHO,
 - (h) fenylskupinu,
 - (i) substituovanou fenylskupinu, která jako substituenty obsahuje zbytky X, Y a Z; a
- (10) -R¹¹;

R³ představuje atom vodíku nebo hydroxyskupinu;

R⁴ představuje atom vodíku;

R⁵ představuje ethylskupinu, propylskupinu nebo allylskupinu;

R⁶ představuje zbytek zvolený ze souboru zahrnujícího

- (1) atom vodíku,
- (2) alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována
 - (a) hydroxyskupinou,
 - (b) alkoxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku,
 - (c) fenylskupinou, která je popřípadě substituována zbytkem X, Y a Z,
 - (d) -OR¹¹,
- (3) alkenylskupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována
 - (a) hydroxyskupinou,
 - (b) fenylskupinou, která je popřípadě substituována zbytkem X, Y a Z nebo
 - (c) alkoxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku,
- (4) fenylskupinu, která je popřípadě substituována zbytkem X, Y a Z,
- (5) -R¹¹,
- (6) X, Y nebo Z;

R^7 a R^8 nezávisle představuje vždy zbytek zvolený ze souboru zahrnujícího

- (1) atom vodíku,
- (2) alkylskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,
- (3) alkenylskupinu se 2 až 6 atomy uhlíku,
- (4) $-\text{CF}_3$,
- (5) $\text{R}^{14}\text{O}(\text{CH}_2)_m-$ kde R^{14} představuje atom vodíku, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxyalkylskupinu se 2 až 3 atomy uhlíku, trifluormethylskupinu, fenylskupinu, skupinu R^{11} nebo naftylskupinu a m představuje číslo 0, 1, 2 nebo 3,
- (6) $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^{14}\text{OC}(\text{CH}_2)_m- \end{array}$ kde R^{14} a m mají výše uvedený význam;
- (7) fenyl- $(\text{CH}_2)_m-$, kde m má výše uvedený význam a fenyllový zbytek je nesubstituován nebo substituován zbytky X, Y a Z,
- (8) heteroaryl- $(\text{CH}_2)_m-$, kde m má výše uvedený význam a heteroarylový zbytek je nesubstituován nebo substituován zbytky X, Y a Z,
- (9) $-\text{CH}=\text{CH}$ -fenyl, kde fenyllový zbytek je nesubstituován nebo substituován zbytky X, Y a Z;

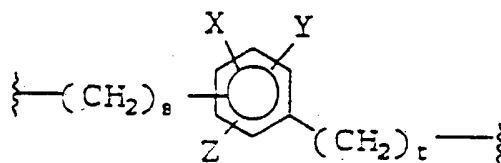
R^{11} představuje zbytek zvolený ze souboru zahrnujícího

- (a) $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$, kde M^+ představuje kladně nabitý anorganický nebo organický protiion,
- (b) $-\text{SO}_3^-\text{M}^+$,
- (c) $-\text{CO}(\text{CH}_2)_q\text{CO}_2^-\text{M}^+$, kde q představuje číslo 1 až 3 a
- (d) $-\text{CO}$ -alkyl- $\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, kde R^{20} má výše uvedený význam a R^{21} představuje zbytek zvolený ze souboru významů uvedených pro R^{20} ;

A představuje skupinu zvolenou ze souboru zahrnujícího

- (1) vazbu;
- (2) alkylskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku;

(3)



kde s představuje číslo 0 až 2 a t představuje
číslo 0 až 2;

Q představuje atom vodíku, hydroxyskupinu
nebo atom fluoru;

W představuje atom kyslíku nebo soubor skupin (H, OH);

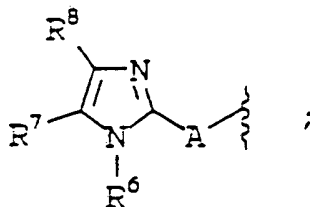
X, Y a Z nezávisle představuje vždy zbytek zvolený ze
souboru zahrnujícího

- (a) atom vodíku,
- (b) alkylskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,
- (c) alkenylskupinu se 2 až 6 atomy uhlíku,
- (d) halogen,
- (e) $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, kde R^{20} , R^{21} a m mají výše uvedený význam
- (f) $-(\text{CH}_2)_m-\text{CONR}^{20}\text{R}^{21}$, kde R^{20} , R^{21} a m mají výše uvedený význam,
- (g) $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{20}-\text{COR}^{14}$, kde R^{14} , R^{20} a m mají výše uvedený význam,
- (h) $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{CONR}^{20}\text{R}^{21}$, kde R^{20} , R^{21} a m mají výše uvedený význam,
- (i) $-\text{CN}$,
- (j) $-\text{CHO}$,
- (k) $-\text{CF}_3$,
- (l) $\text{R}^{14}\text{O}(\text{CH}_2)_m-$, kde R^{14} a m mají výše uvedený význam,
- (m) $-\text{R}^{11}$; a

n představuje číslo 1 nebo 2.

Ještě větší přednost se dává těm sloučeninám obecného vzorce I, v nichž

R¹ představuje skupinu obecného vzorce



R² představuje atom vodíku nebo methylskupinu;

R³ představuje atom vodíku nebo hydroxyskupinu;

R⁴ představuje atom vodíku;

R⁵ představuje ethylskupinu, propylskupinu nebo allylskupinu;

R⁶ představuje atom vodíku, methylskupinu, benzylskupinu, 3-fluorbenzylskupinu, skupinu R¹¹ nebo -alkyl-OR¹¹ s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku;

R⁷ a R⁸ představuje vždy zbytek, který je nezávisle zvolen ze souboru zahrnujícího vodík, methyl, CH₃OCH₂-, HOCH₂-, fenyl, 3,5-difluorfenyl, 3-fluorfenyl, 3,4-difluorfenyl, 3,5-dichlorfenyl, 3-methoxyfenyl, 3-trifluormethylfenyl, 3-hydroxyfenyl, 4-hydroxyfenyl, 3,5-dihydroxyfenyl, 4-terc.butylfenyl, 3,4-methylendioxyfenyl, 3,5-trifluormethylfenyl, 4-methoxyfenyl, 3,5-dimethoxyfenyl, 3-trifluormethoxyfenyl, 3,5-di(trifluormethoxy)fenyl, 2-methoxyfenyl, 3-isopropyloxyfenyl, 3-ethoxyfenyl, 3,5-diethoxyfenyl, 3,4,5-trimethoxyfenyl, 3-hydroxyethyloxyfenyl, 3-propyloxyfenyl, 3-isobutyloxyfenyl,

3-methylfenyl, 3,5-dimethylfenyl, 3-ethylfenyl,
3,5-diethylfenyl a fenylethyl;

A představuje $-\text{CH}_2-$, fenyl nebo benzyl;

Q představuje atom vodíku nebo fluoru;

W představuje atom kyslíku nebo soubor skupin (H, OH); a

n představuje číslo 1 nebo 2;

a jejich farmaceuticky vhodným solím.

Jako přednostní sloučeniny podle tohoto vynálezu je
možno uvést

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(2'''-imidazolyl-
methoxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-
dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo-
[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(3'''-(2'''-imida-
zoly)propyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-
23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-
azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-fenyl-2'''-imida-
zoly)methoxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-
23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-
azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-methyl-2'''-
imidazolylmethoxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-
23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-
azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-methyl-5'''-fenyl-2'''-imidazolylmethyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-methoxy-methyl-5'''-fenyl-2'''-imidazolylmethyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1-hydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-fenyl-2'''-imidazolylmethyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1-hydroxy-12-[2'-(4''-hydroxy-3'''-(4'''-fenyl-2'''-imidazolylmethyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1'''-methyl-4'''-fenyl-2'''-imidazolylmethyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1'''-benzyl-2'''-imidazolylmethyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4'-(4'''-(3''',5'''-bis-trifluormethoxyfenyl)-2'''-imidazolylmethyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4'-(1'''-m-fluorbenzyl-2'''-imidazolylmethyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4'-(m-2'''-imidazolylbenzyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4'-(para-2'''-imidazolylbenzyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4'-(ortho-2'''-imidazolylbenzyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4'-(meta-1'''-methyl-2'''-imidazolylbenzyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4'-(4'''-meta-difluorfenyl-2'''-imidazolylbenzyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-

dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''',5'''',6'''',7'''-tetrahydro-2'''-benzimidazolylbenzyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(3'''-(2'''-imidazolyl)fenyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1-hydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-p-terc.butylfenyl-(2'''-imidazolylmethyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-m-hydroxyfenyl-(2'''-imidazolylmethyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-m-trifluormethylfenyl-(2'''-imidazolylmethyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-(3'''',5'''-dichlorfenyl)-2'''-imidazolylmethyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetra-

methyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-(3''',4'''-difluorfenyl)-2'''-imidazolylmethyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-meta-methoxyfenyl-2'''-imidazolylmethyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-meta-methoxyfenyl-2'''-imidazolylmethyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon, hydrochlorid;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-meta-thiomethylfenyl-2'''-imidazolylmethyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-(3''',4'''-methylenedioxyfenyl-2'''-imidazolylmethyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-meta-fluorfenyl-2'''-imidazolylmethyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methyl-

vinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-(3''',5'''-bis-(trifluormethyl)fenyl)-2'''-imidazolylmethyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-para-methoxyfenyl)-2'''-imidazolylmethyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-(3''',5'''-dimethoxyfenyl)-2'''-imidazolylmethyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-meta-trifluoromethoxyfenyl)-2'''-imidazolylmethyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-ortho-methoxyfenyl)-2'''-imidazolylmethyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-meta-isopropoxyfenyl)-2'''-imidazolylmethyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-

11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-meta-ethoxy-fenyl)-2'''-imidazolylmethyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-(3''',4''',5'''-trimethoxyfenyl)-2'''-imidazolylmethyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-(3''',5'''-dithiomethoxyfenyl)-2'''-imidazolylmethyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-meta(hydroxy-ethyloxy)fenyl)-2'''-imidazolylmethyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-meta-propoxy-fenyl)-2'''-imidazolylmethyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-meta-isobutyloxy-fenyl)-2'''-imidazolylmethyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-

methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-meta-methyl-fenyl-2'''-imidazolylmethoxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-(3'''-(2'''-imidazolyl)propyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-hydroxymethyl-5'''-fenyl-2'''-imidazolylmethoxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(meta-(4'''-(3'''-hydroxyfenyl)-2'''-imidazolyl)benzyloxy-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(meta-(4'''-fenyl-2'''-imidazolyl)benzyloxy-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-meta-dimethyl-fenyl-2'''-imidazolylmethoxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methyl-

vinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

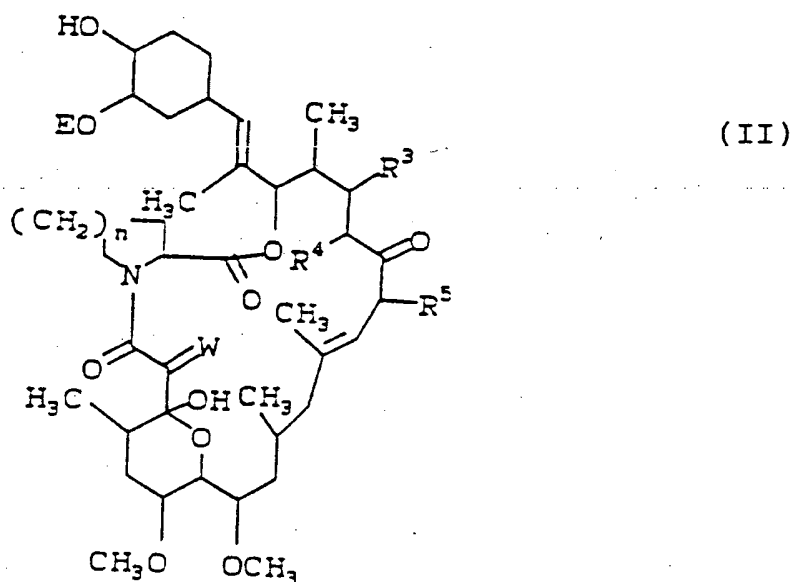
17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-meta-ethyl-fenyl-2'''-imidazolylmethoxy-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methyl-vinyl)-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-fenethylfenyl 2'''-imidazolylmethoxy-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methyl-vinyl)-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

a jejich farmaceuticky vhodné soli.

Následuje popis výroby sloučenin spadajících do rozsahu tohoto vynálezu.

Výchozí látky pro výrobu sloučenin podle tohoto vynálezu lze znázornit obecným vzorcem II



kde

E představuje vodík nebo methylskupinu;

W představuje atom kyslíku nebo soubor zbytků (H, OH);

R³ představuje atom vodíku, hydroxyskupinu, acyloxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

R⁴ představuje atom vodíku nebo

R³ a R⁴ dohromady představují dvojnou vazbu;

R⁵ představuje methylskupinu, ethylskupinu, propylskupinu nebo allylskupinu a

n představuje číslo 1 nebo 2.

Výroba sloučenin obecného vzorce II je dobře známa z literatury, kde jsou také tyto sloučeniny charakterizovány (viz US 4 894 366, patent vydán 16. ledna 1990; US 4 929 611, patent vydán 29. května 1990; US 3 244 592, patent vydán 15. dubna 1966; EP 0 323 042; EP 0 356 399; publikace PBJ 63-17884; J. Am. Chem. Soc., 1987, 109, 5031; J. Antibiotics, 1987, 40, 1249; J. Antibiotics, 1988, 41 (11), 1592; a J. Antibiotics, 1992, 45 (1), 118). V literatuře lze nalézt jak biologické fermentační postupy, tak syntetické postupy. Syntetická cesta ke sloučeninám obecného vzorce II může zahrnovat modifikace sekvence popsané v J. Am. Chem. Soc., 1989, 111, 1157.

Při výrobě sloučenin obecného vzorce II se v současné době dává přednost biologické fermentaci, po níž

následuje syntetická modifikace. V izolovatelných množstvích je možno požadované sloučeniny získat kultivací mikroorganismů, které náleží do rodu *Streptomyces*, jako je *Streptomyces tsukubaensis*, č. 9993 a *Streptomyces hygroscopicus*, var. *ascomycetis*, č. 14891 ve vodném živném prostředí. Živné prostředí obsahuje zdroj asimilovatelného uhlíku a dusíku, přednostně aerobních podmínek. Při fermentaci vzniknou čtyři sloučeniny obecného vzorce II:

(A) E představuje methylskupinu, W představuje atom kyslíku, R^3 představuje hydroxyskupinu, R^4 představuje atom vodíku, R^5 představuje allylskupinu a n představuje číslo 2;

(B) E představuje methylskupinu, W představuje atom kyslíku, R^3 představuje hydroxyskupinu, R^4 představuje atom vodíku, R^5 představuje ethylskupinu a n představuje číslo 2;

(C) E představuje methylskupinu, W představuje atom kyslíku, R^3 představuje hydroxyskupinu, R^4 představuje atom vodíku, R^5 představuje methylskupinu a n představuje číslo 2;

(D) E představuje methylskupinu, W představuje atom kyslíku, R^3 představuje hydroxyskupinu, R^4 představuje atom vodíku, R^5 představuje allylskupinu a n představuje číslo 1.

Lyofilizovaný vzorek izolovaného kmene *Streptomyces tsukubaensis*, č. 9993 byl uložen v ústavu Fermentation Research Institute, Agency of Industrial Science and Technology (č. 1 až 3, Higashi 1-chome, Yatabemachi Tsukuba-gun, prefektura Ibaraki, Japonsko) pod depozitním číslem FERM P-7886 (datum uložení: 5. října 1984) a potom na základě Budapeštské dohody obdržel ve stejné sbírce 19. října 1985 nové depozitní číslo FERM BP-927.

Sloučeniny A, B, C a D obecného vzorce II, organismy pro jejich výrobu, podmínky fermentace, separační techniky a chemická modifikace získaných produktů jsou podrobně popsány v US 4 894 366 (patent vydán 16. ledna 1990) a US 4 929 611 (patent vydán 29. května 1990).

Za použití těchto čtyř sloučenin, získaných fermentací, je možno snadno vyrobit zbývající sloučeniny obecného vzorce II. Allylová skupina ve zbytku R^5 se může snadno redukovat na propylskupinu o sobě známými způsoby, které jsou například popsány v US 4 894 366. Hydroxyskupina v R^3 může být chráněna dobře známými způsoby, například způsobem popsáním v EP 0 323 042. Podobně lze také chránit hydroxyskupinu v poloze C-4''. Kromě toho, hydroxyskupinu v R^3 je možno redukovat na vodík nebo eliminovat, za vzniku dvojné vazby (spolu s R^4) (viz způsoby popsané v US 4 894 366, EP 0 323 042 a EP 0 413 532). Karbonylová skupina ve zbytku W se může redukovat na alkoholickou skupinu způsoby popsány v EP 0 323 042 nebo EP 0 445 975.

Methylskupina ve zbytku E získané sloučeniny se může nahradit vodíkem nebo se tato sloučenina může demethylovat a potom, je-li to žádoucí, vhodným způsobem chránit. Demethylace sloučenin, v nichž E představuje methylskupinu, se může provádět ve fermentační reakční směsi za použití sloučenin obecného vzorce II, jako výchozích látek. Tak například sloučenina A, spadající do rozsahu obecného vzorce II, se může demethylovat na sloučeninu E, definovanou výše, za použití mikroorganismu *Actinomycetales* ATCC č. 53711 (viz US 4 981 792) nebo přímo vyrobit za použití mikroorganismu *Streptomyces tsukubaensis*, č. 9993 (popsaného v EP 0 353 678). Podobně, sloučenina B, spadající do rozsahu obecného vzorce II, se může demethylovat na sloučeninu E, definovanou výše, za použití mikroorganismu *Actinoplanacet* sp. ATCC č. 53771 (popsaného v EP 0 349 061).

Sloučeninu obecného vzorce II, v níž E představuje atom vodíku, W představuje atom kyslíku, R^3 představuje hydroxyskupinu, R^4 představuje ethylskupinu a n znamená číslo 2, se mohou vyrábět přímo fermentací za použití

mutantního mikroorganismu *Streptomyces hygroscopicus* sup. *ascomyceticus*, č. 53855 (což je blokovaný mutant *Streptomyces hygroscopicus* sup. *ascomyceticus*, č. 14891) (viz EP 0 388 152). Podobně lze sloučeninu obecného vzorce II, v níž E představuje atom vodíku, W představuje atom kyslíku, R^3 představuje hydroxyskupinu, R^4 představuje atom vodíku, R^5 představuje methylskupinu a n znamená číslo 2, se může vyrábět přímo fermentací za použití mutantního mikroorganismu *Streptomyces hygroscopicus* sup. *ascomyceticus*, č. 53855 (což je blokovaný mutant *Streptomyces hygroscopicus* sup. *ascomyceticus*, č. 14891) (viz EP 0 388 152). Hydroxyskupina v poloze C-3'' může být chráněna metodami, které se podobají metodám známým z ochrany hydroxyskupin v R^3 a/nebo v poloze C-4'', viz například US 4 894 366.

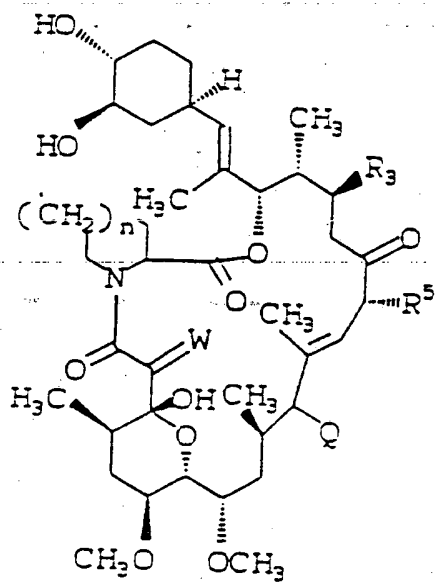
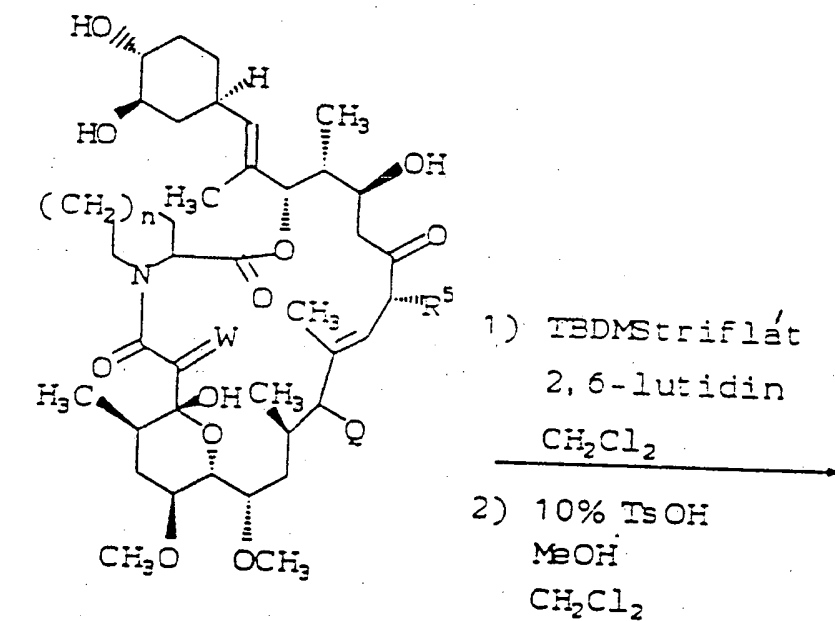
Vhodné chránicí skupiny pro hydroxylovou skupinu zahrnují takové dobře známé skupiny, jako jsou 1-(nižší alkylthio)(nižší)alkylskupiny, kde "nižší alkyl" označuje alkylový zbytek s přímým, cyklickým nebo rozvětveným řetězcem s 1 až 6 atomy uhlíku, jako je nižší alkylthio-methyl (například methylthiomethyl, ethylthiomethyl, propylthiomethyl, isopropylthiomethyl, butylthiomethyl, isobutylthiomethyl, hexylthiomethyl, atd.) apod, přičemž přednostní skupinou tohoto typu je alkylthiomethyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku a vůbec nejvýhodnější skupinou může být methylthiomethyl; trisubstituované silylskupiny, jako je tri(nižší)alkylsilyl (například trimethylsilyl, triethylsilyl, tributylsilyl, triisopropylsilyl, terc.butyldimethylsilyl, triterc.butylsilyl, atd.), nižší alkyldiarylsilylové skupiny (například methyldifenylsilyl, ethyldifenylsilyl, propyldifenylsilyl, terc.butyldifenylsilyl, atd.) apod., přičemž přednostní skupinou tohoto typu může být trialkylsilyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku a alkyldifenylsilyl s 1 až 4 atomy

uhlíku v alkylovém zbytku a vůbec nejvýhodnějšími skupinami tohoto typu mohou být terc.butyldimethylsilyl, triisopropylsilyl a terc.butyldifenylsilyl; acylové skupiny, jako jsou alifatické acyly, aromatické acyly a alifatické acyly, substituované aromatickými skupinami, které jsou odvozeny od karboxylových kyselin apod.

Sloučeniny A, B, C a D obecného vzorce II, mikroorganismy pro jejich výrobu, fermentační podmínky, separační techniky a chemické modifikace získaných produktů jsou podrobněji popsány v US 4 894 366 (patent vydán 16. ledna 1990), US 4 929 611 (patent vydán 29. května 1990) a US 5 110 811 (patent vydán 5. května 1992).

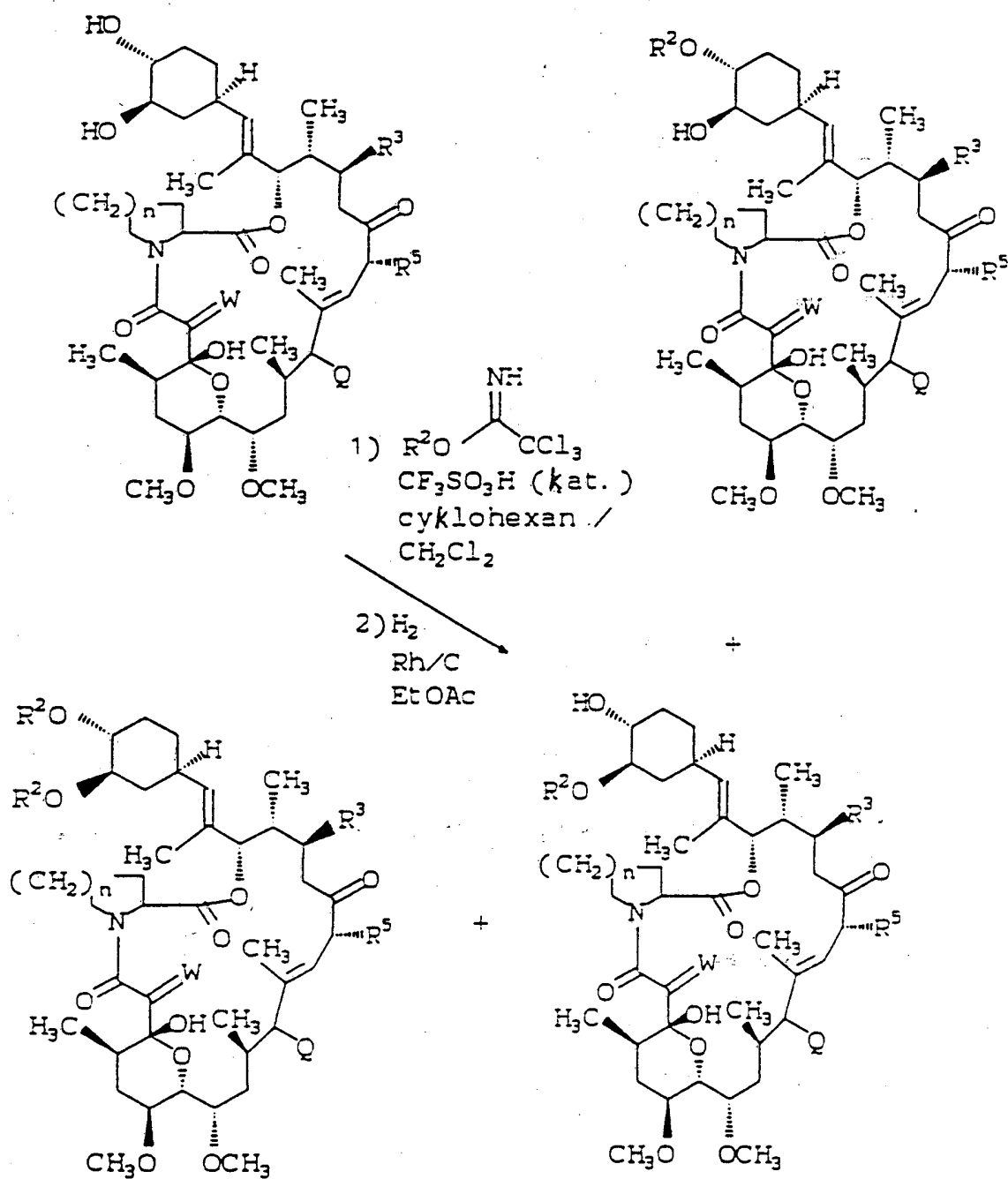
Nové způsoby výroby nových sloučenin podle tohoto vynálezu jsou ilustrovány dále, přičemž symboly R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , A, Q, W, n, p a q mají výše uvedený význam, pokud není uvedeno jinak. Odborníkům v tomto oboru je zřejmé, že jiné sloučeniny obecného vzorce I než ty, které jsou uvedeny v následujících reakčních schématech, je možno získat tak, že se při syntéze nahradí použité reakční složky a činidla jinými vhodnými reakčními složkami a činidly.

Reakční schéma A

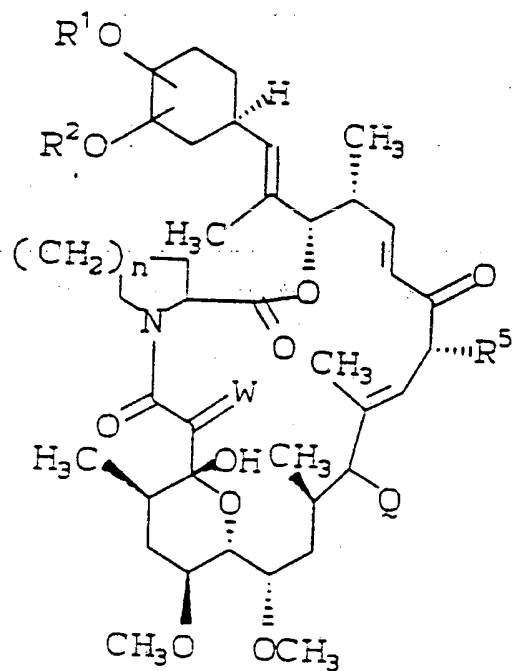
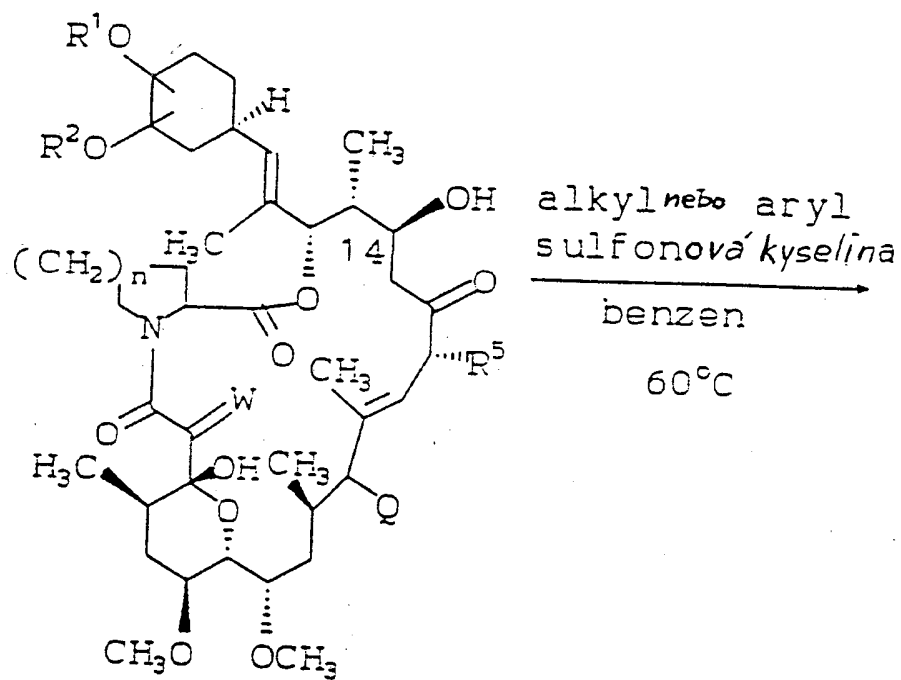


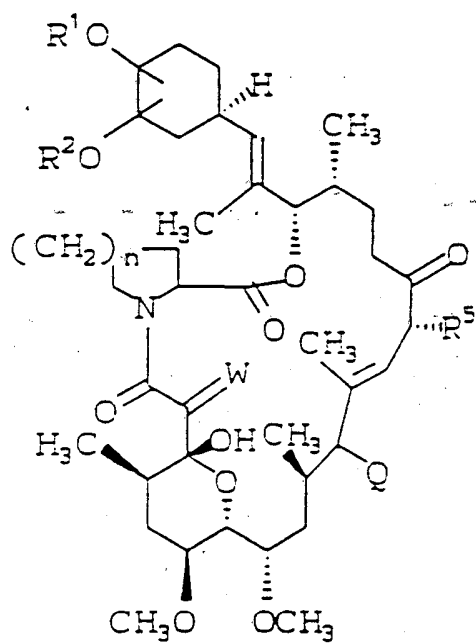
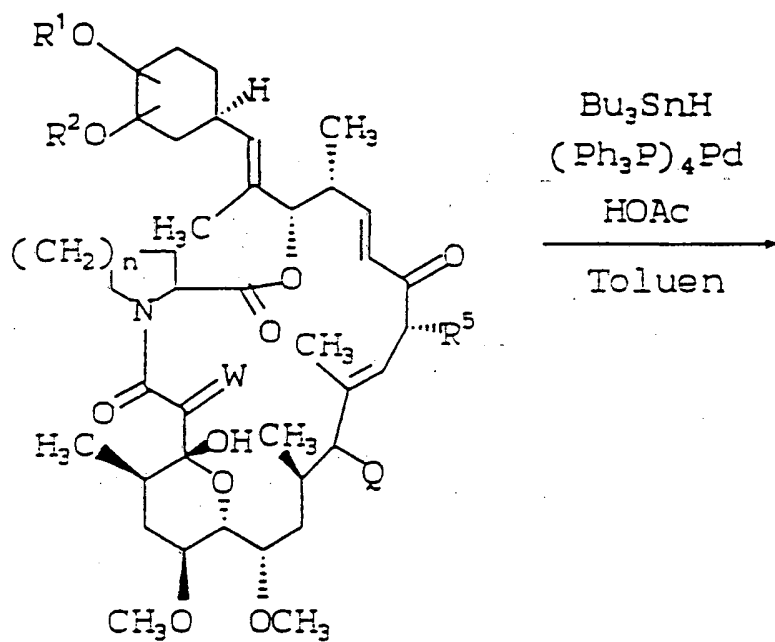
R³ = OTBDMS

Reakční schéma B

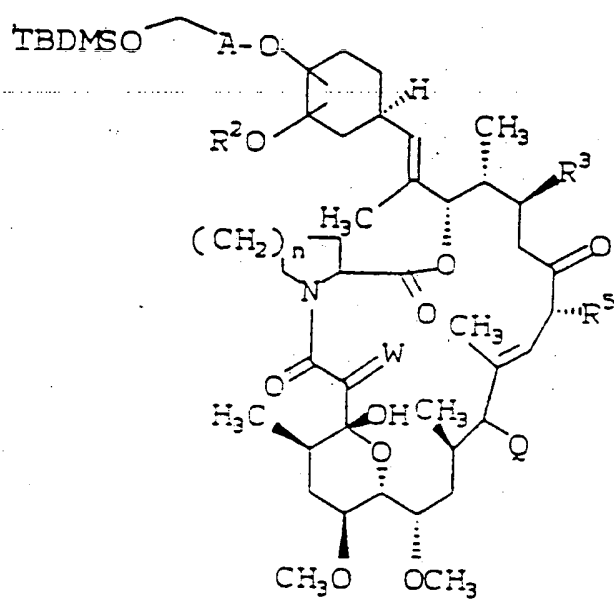
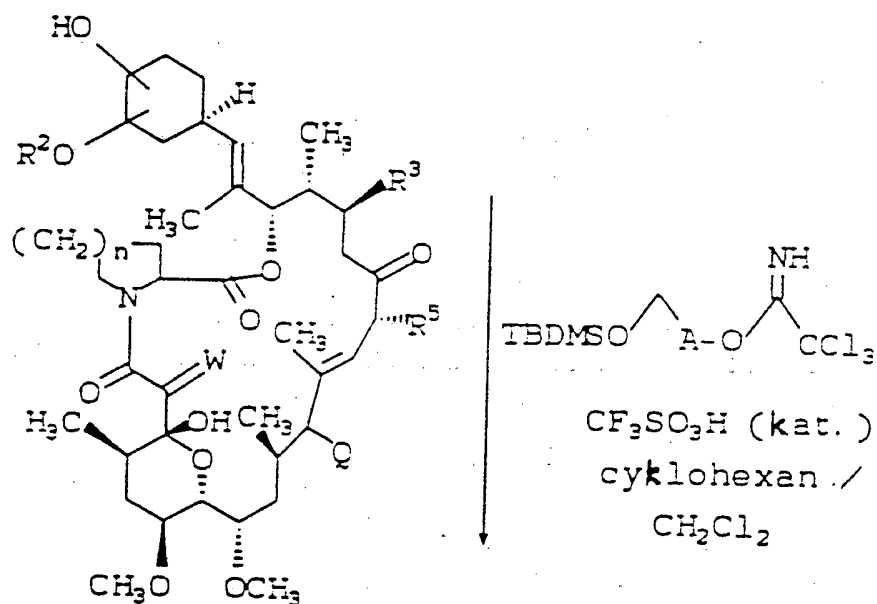


Reakční schéma C

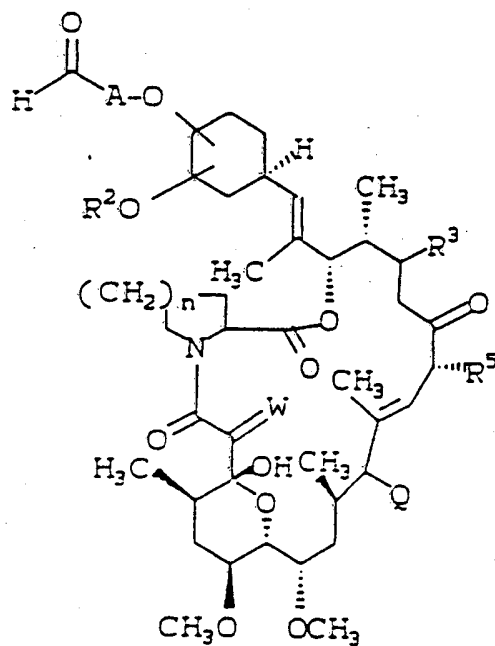
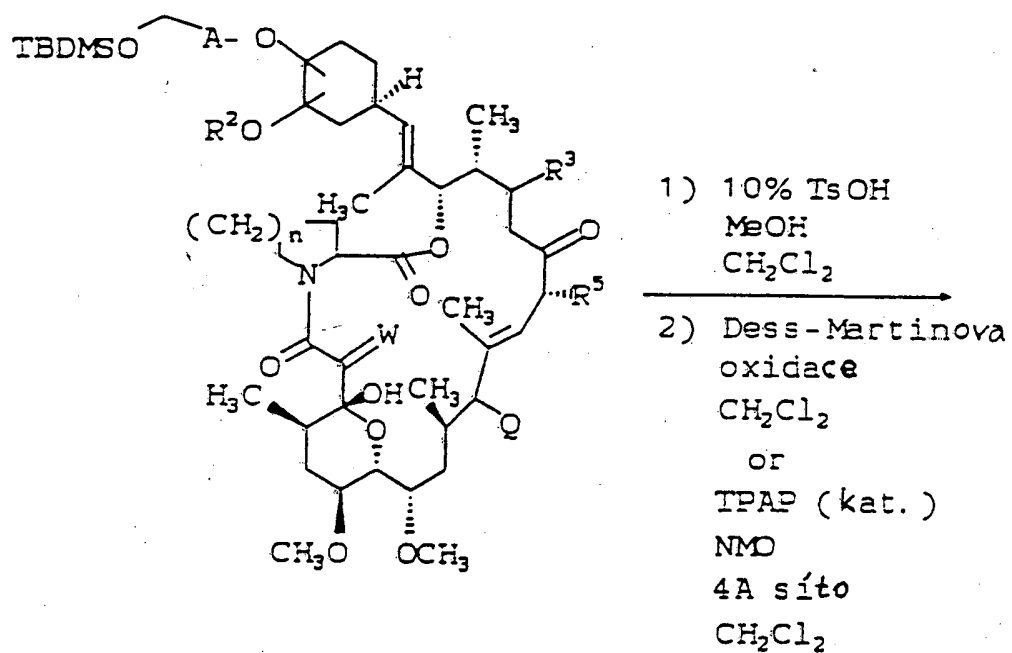




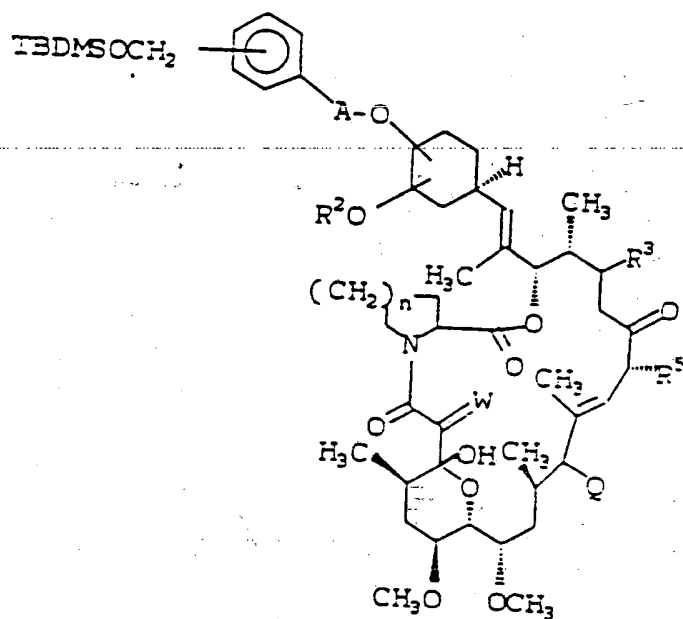
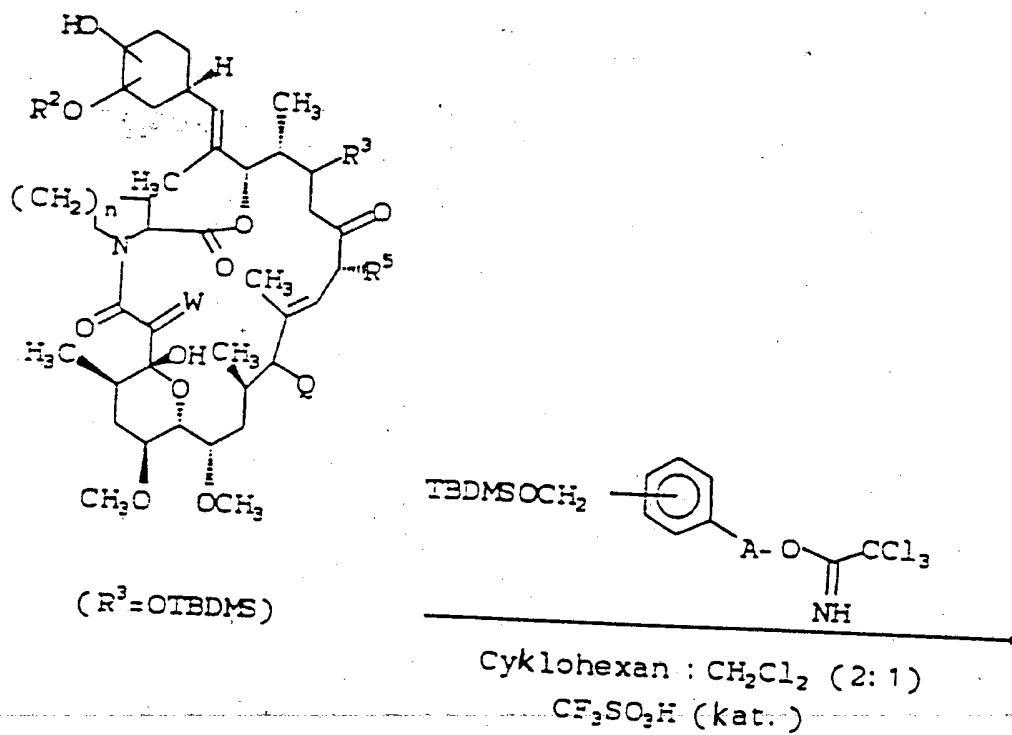
Reakční schéma E



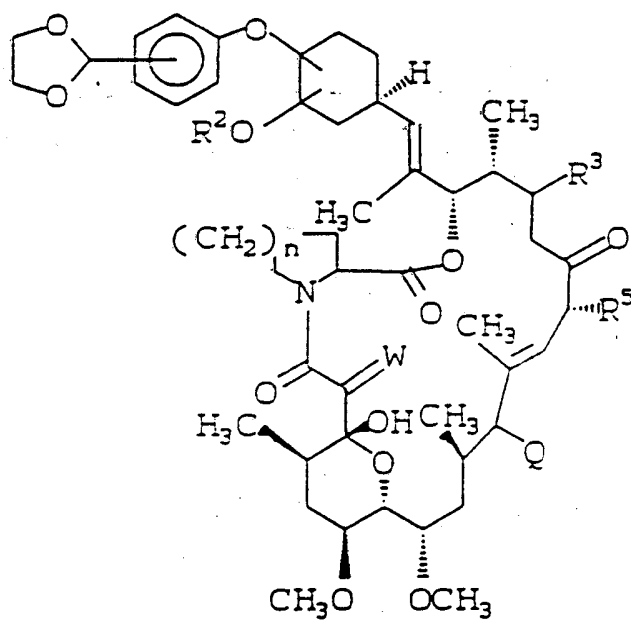
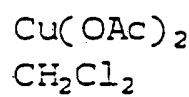
Reakční schéma E (pokračování)



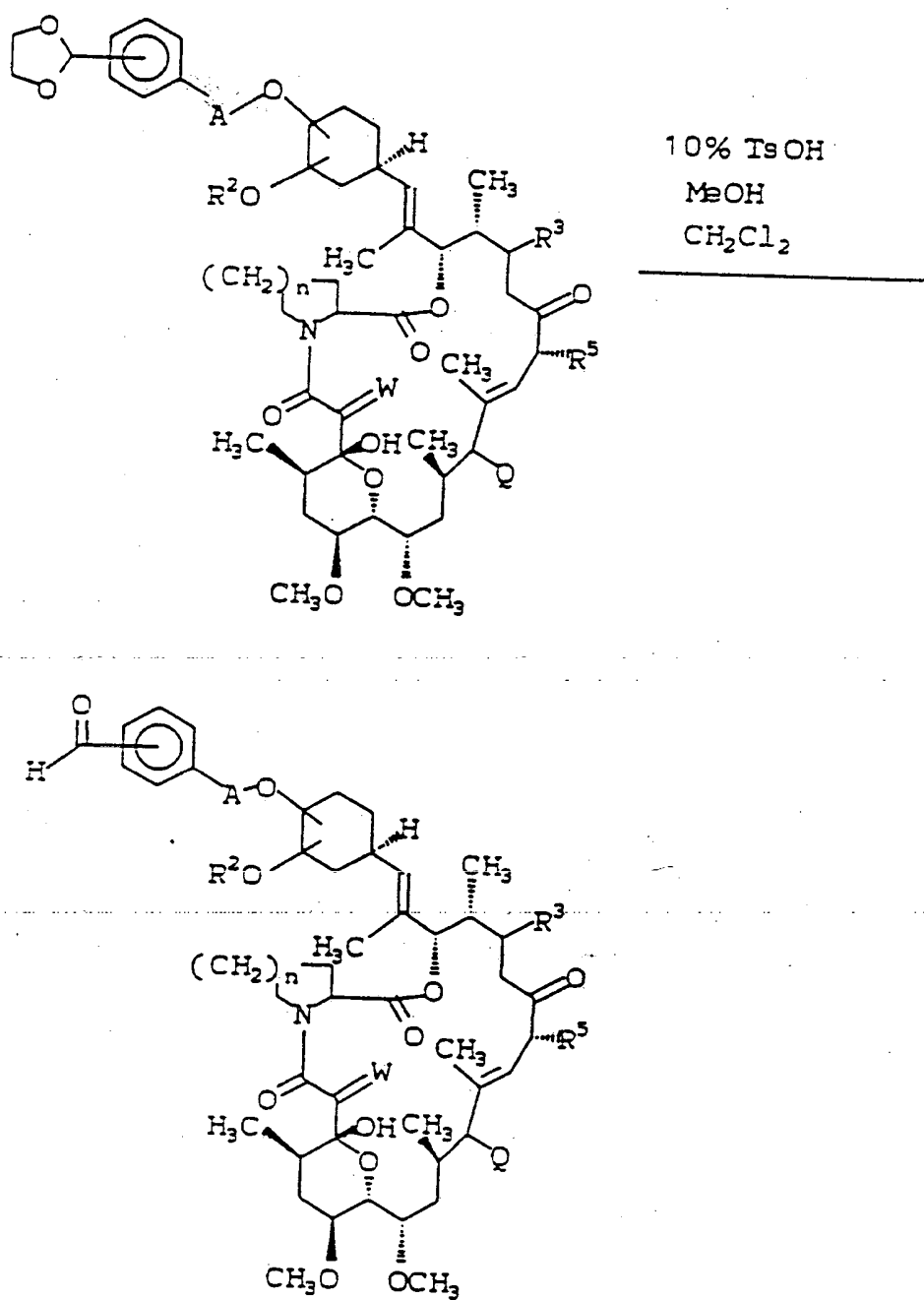
Reakční schéma F



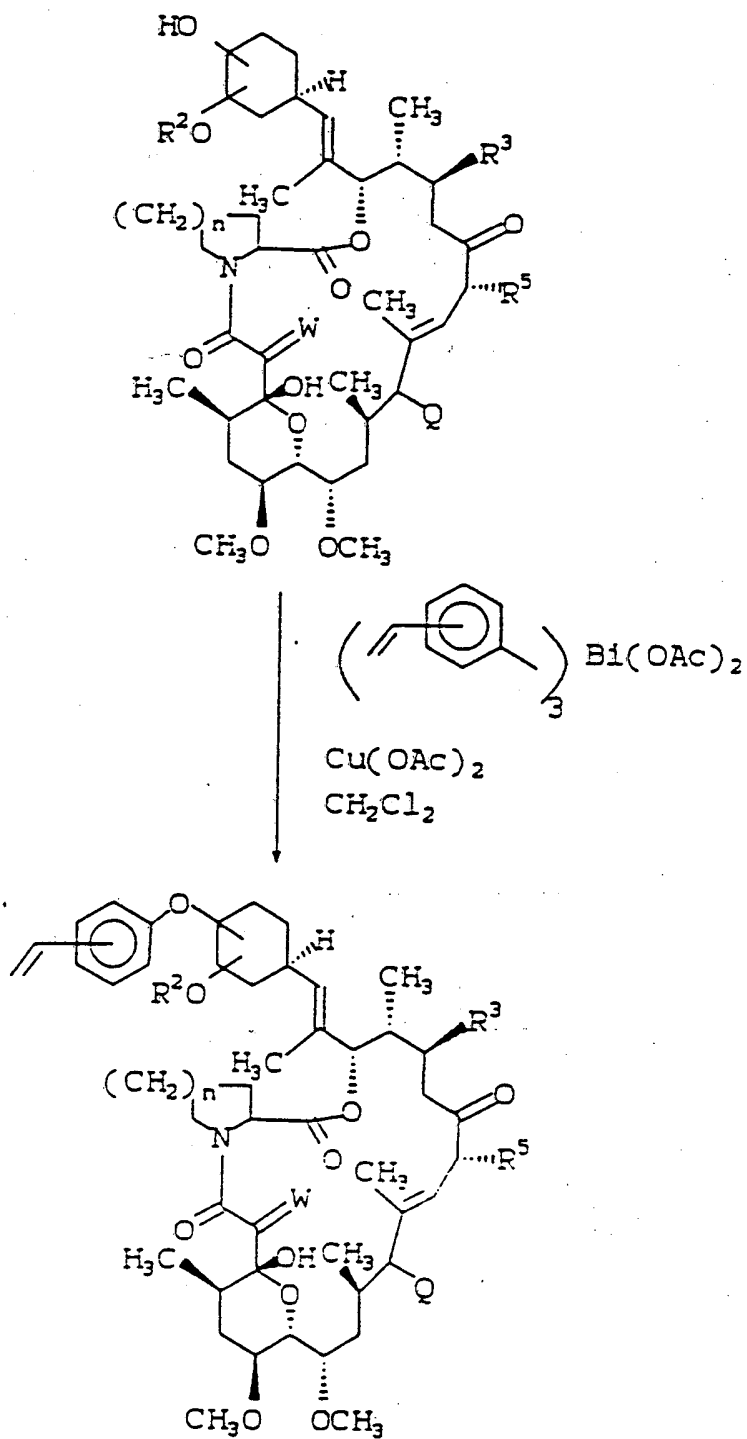
• • • • •

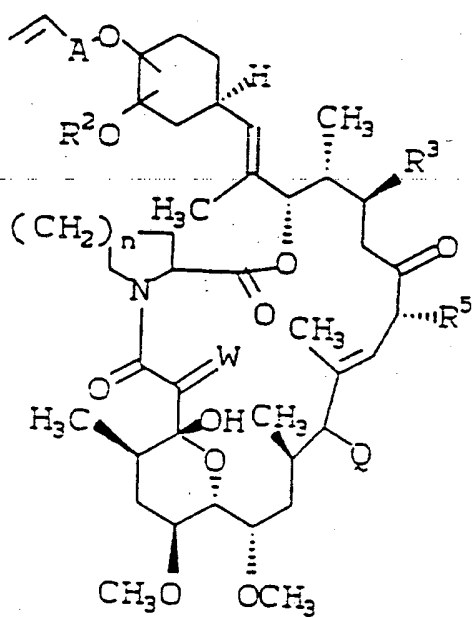
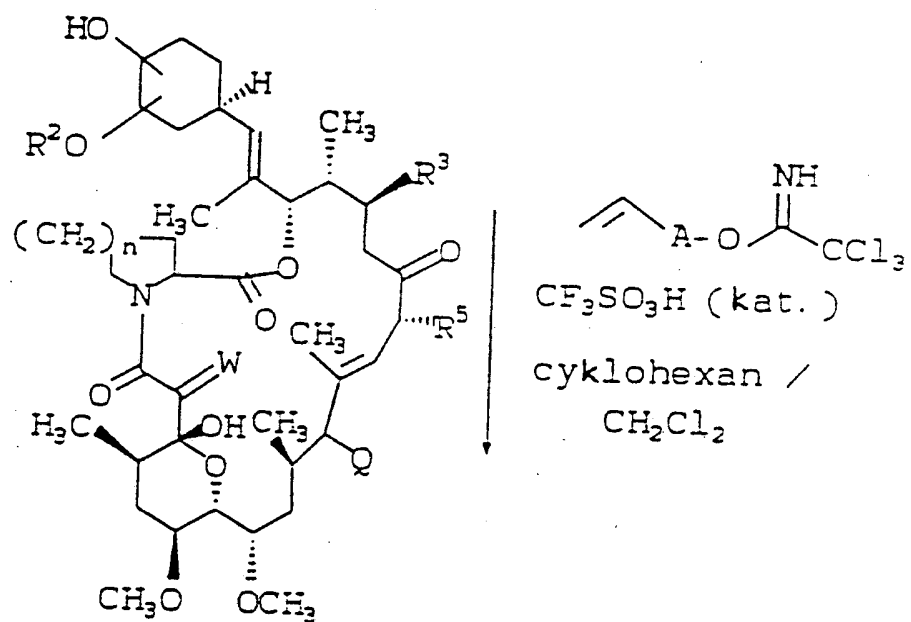


Reakční schéma H

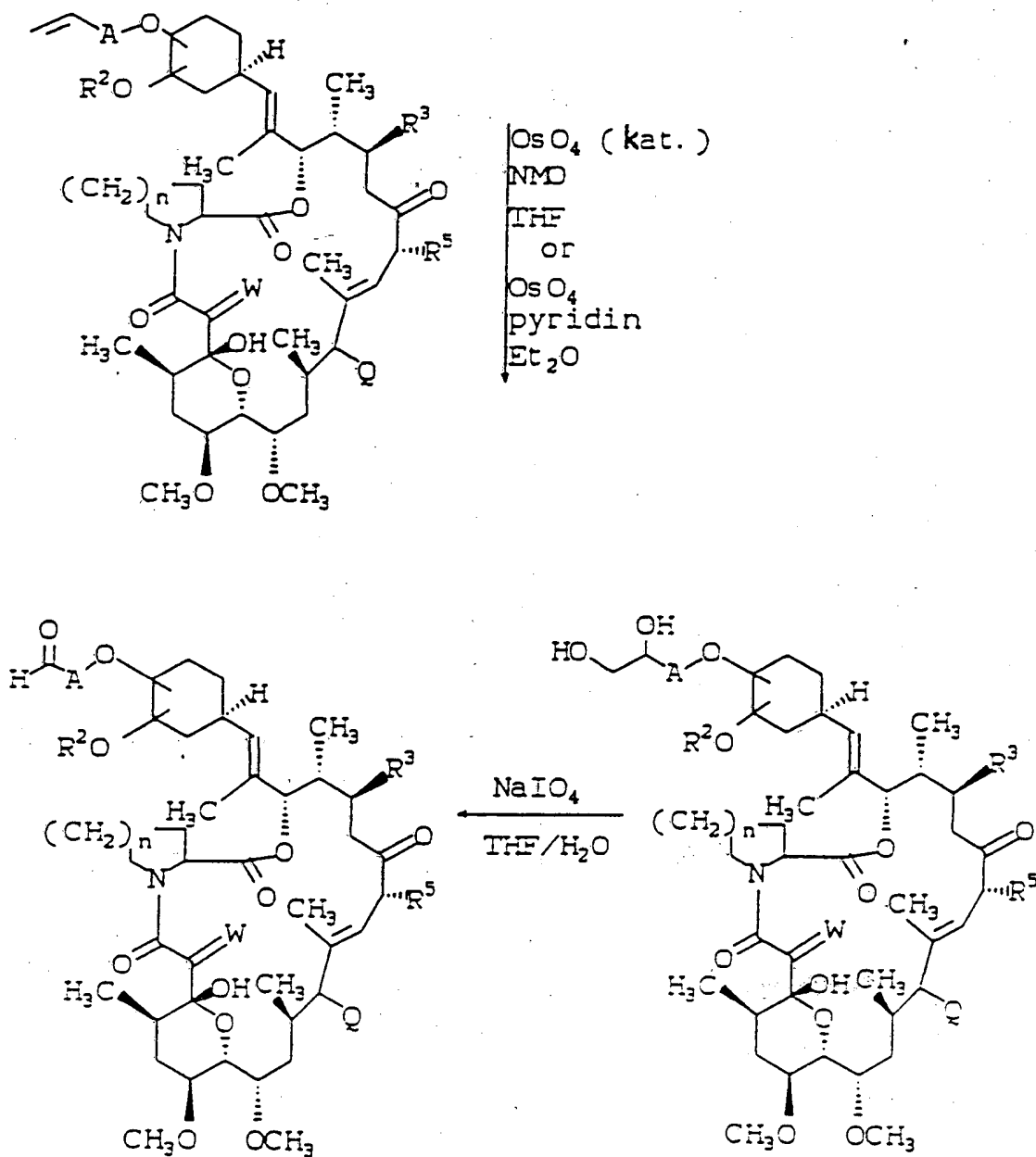


Reakční schéma I

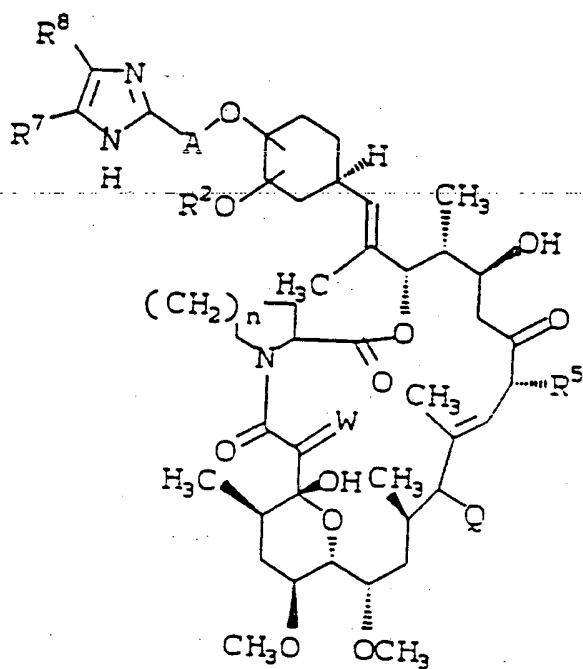
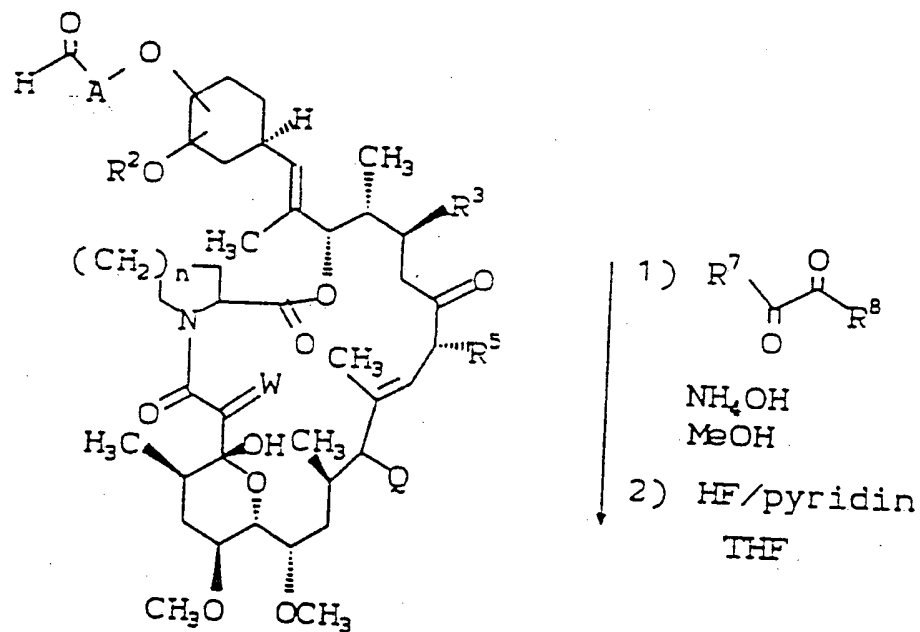




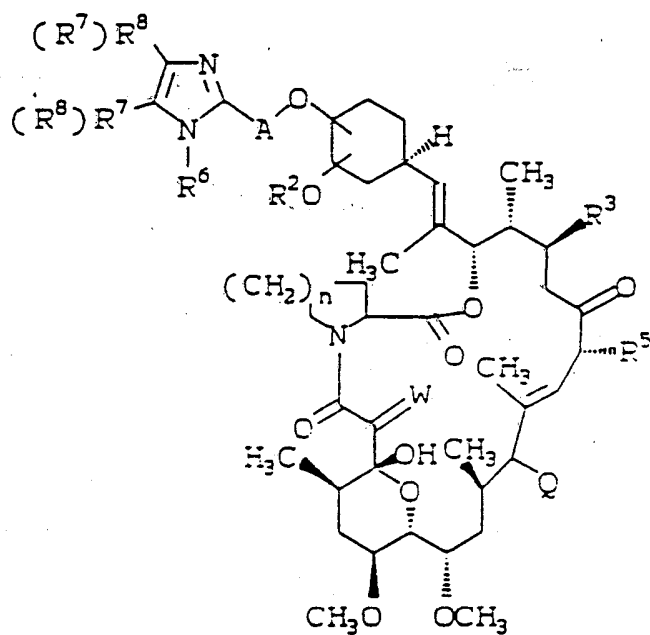
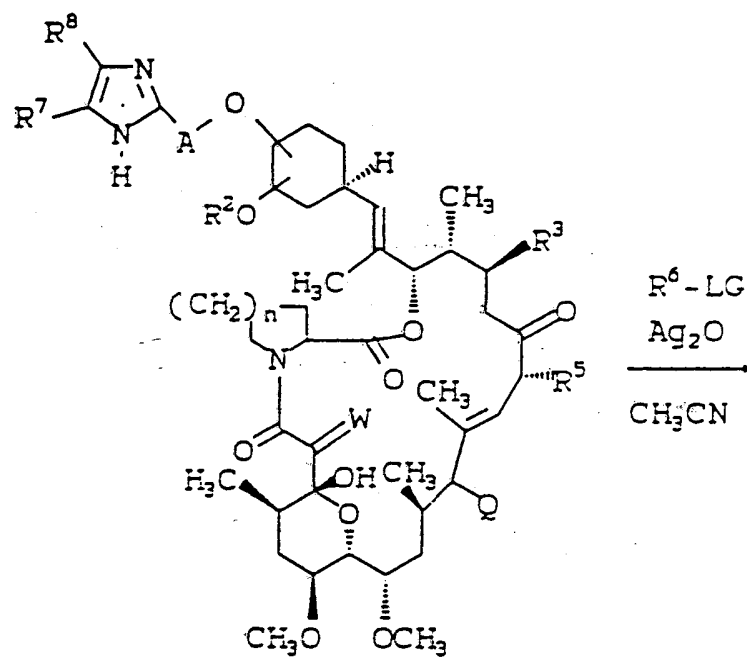
Reakční schéma K



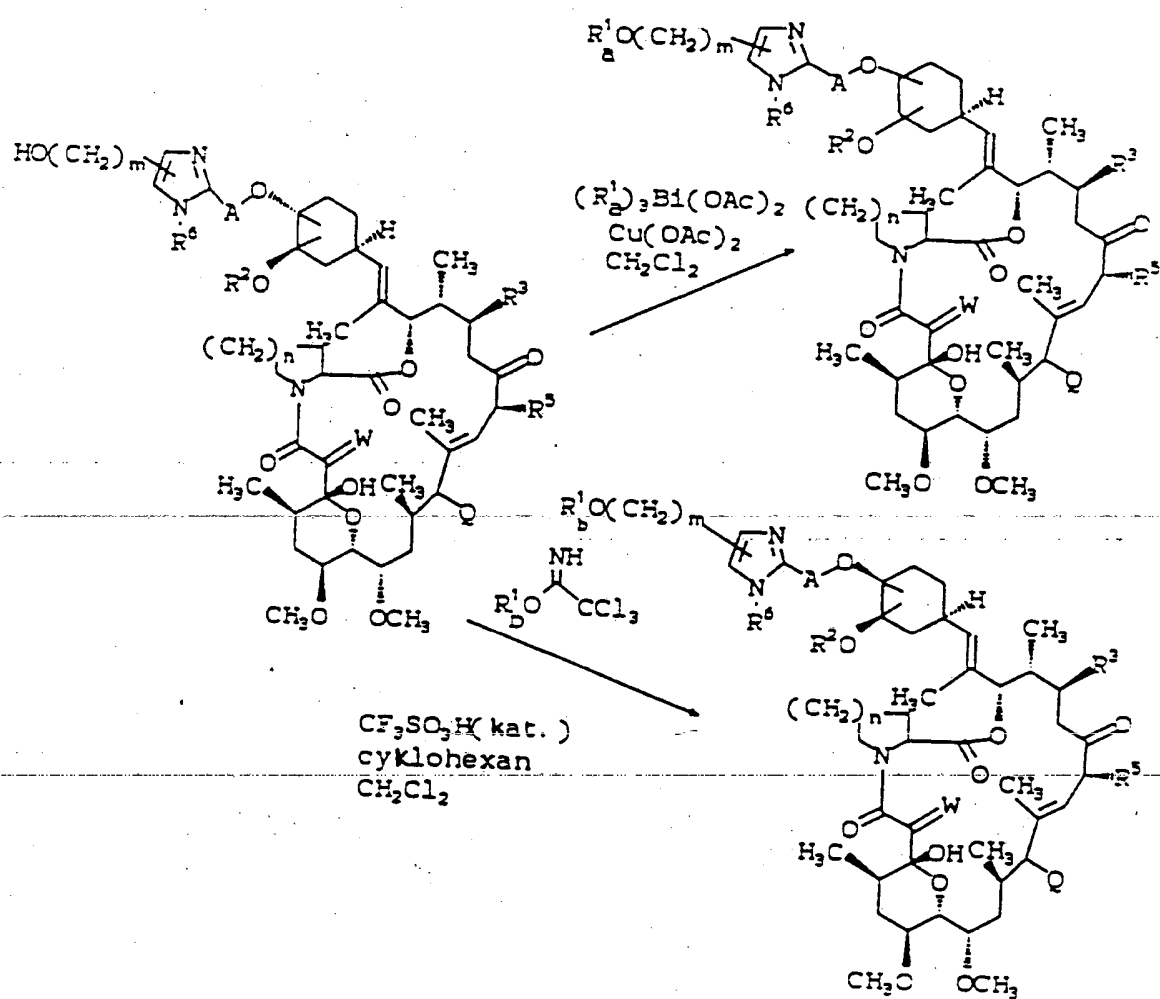
Reakční schéma L



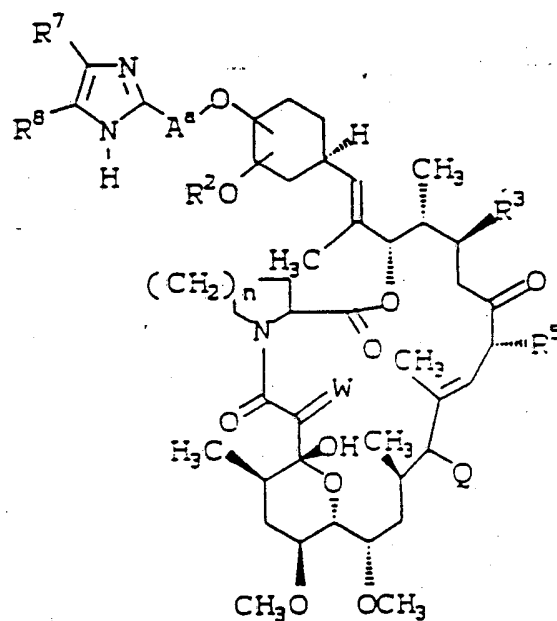
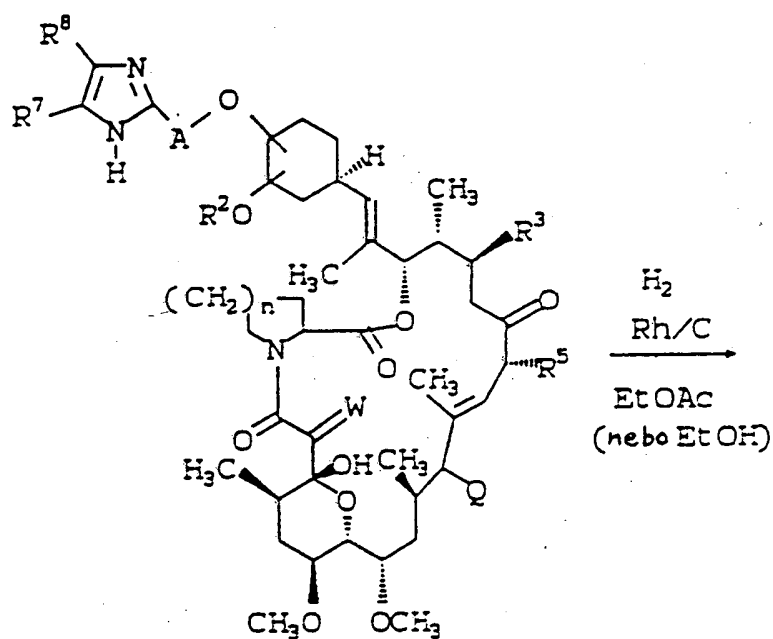
Reakční schéma M



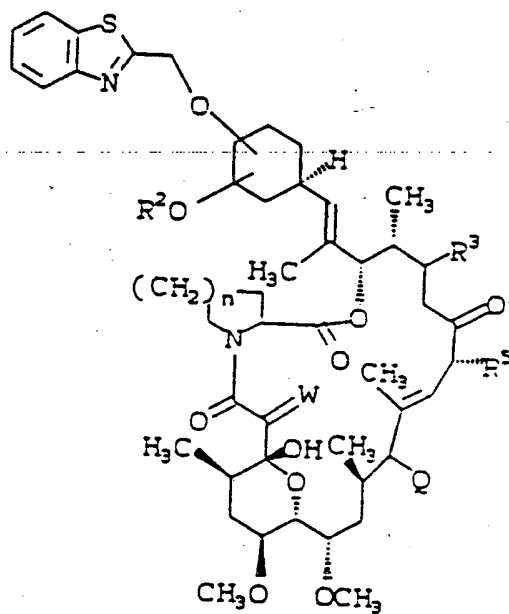
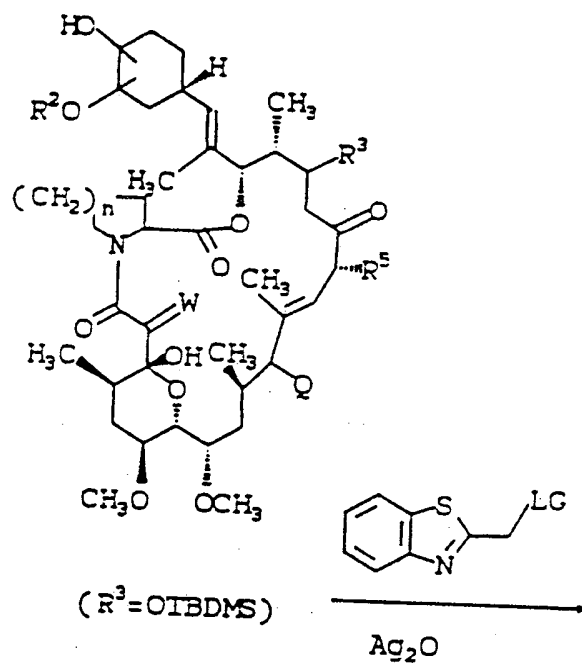
Reakční schéma N



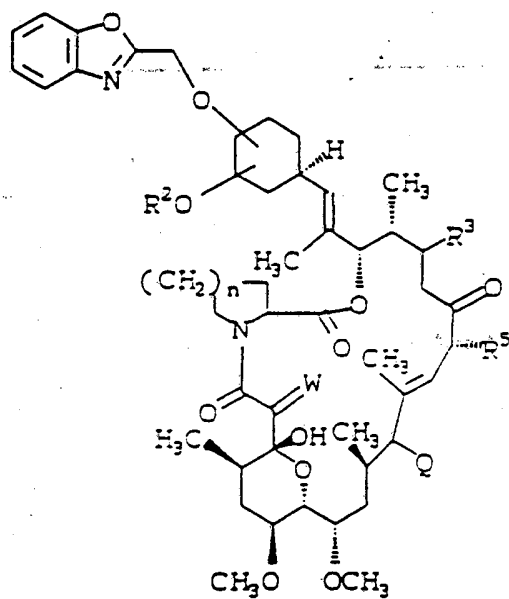
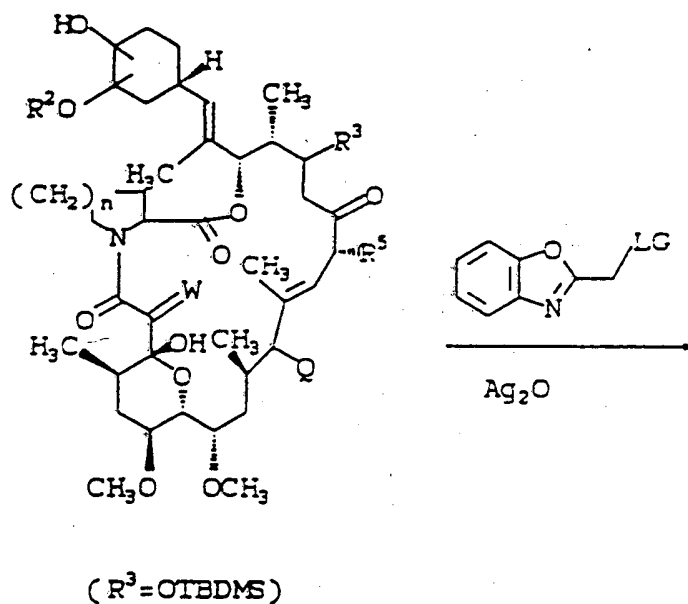
Reakční schéma 0



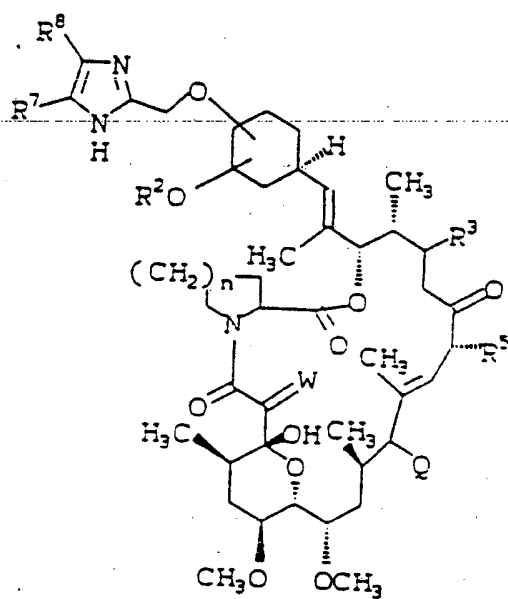
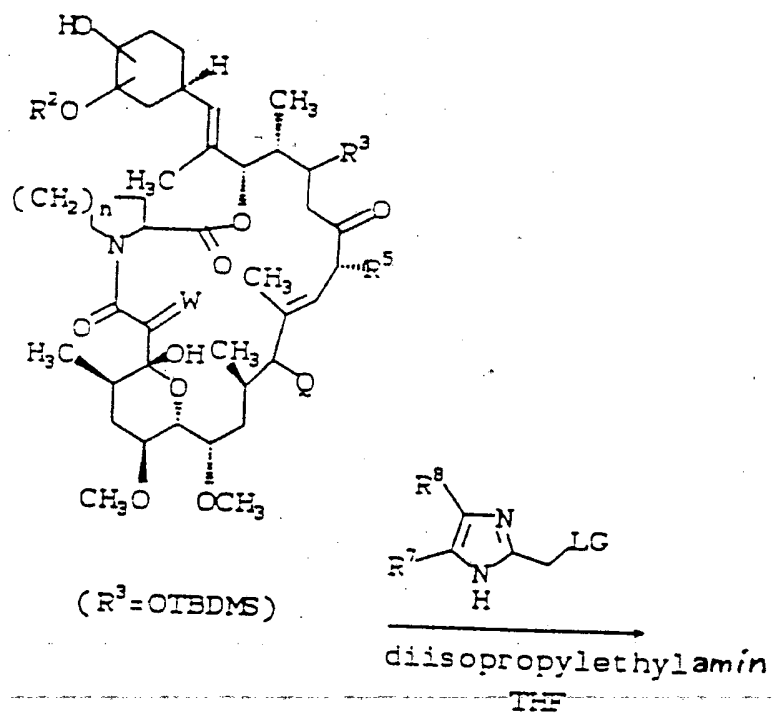
Reakční schéma P

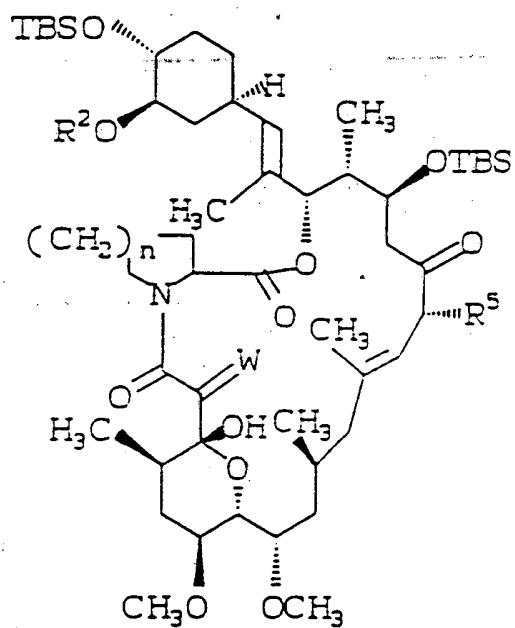


Reakční schéma Q

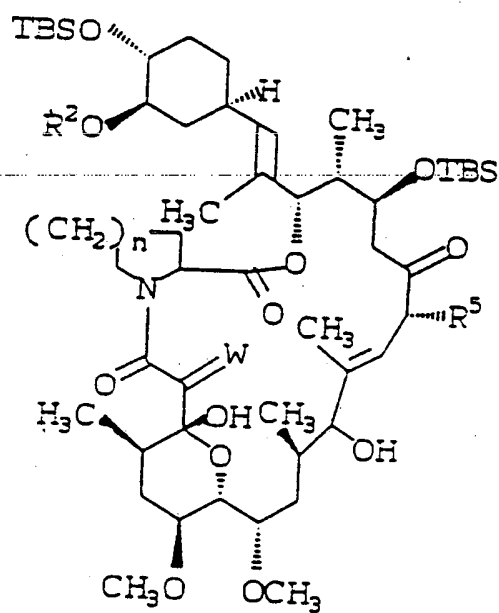
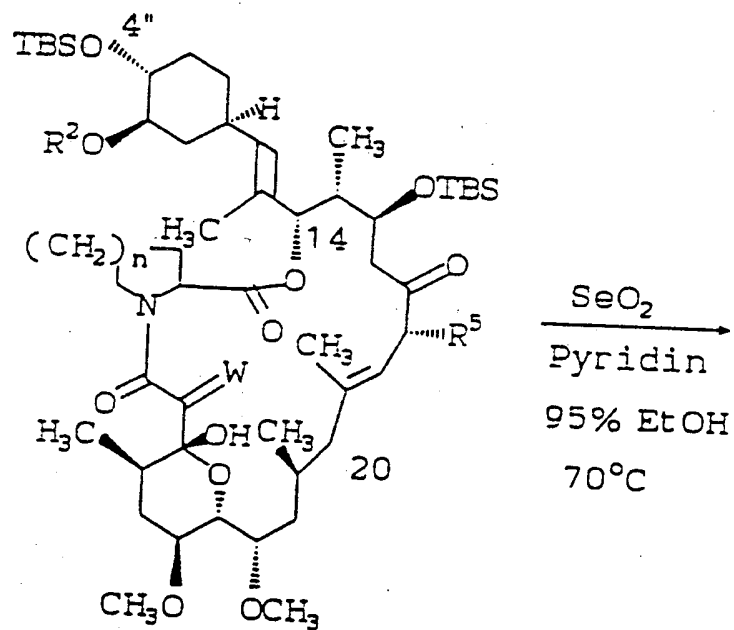


Reakční schéma R

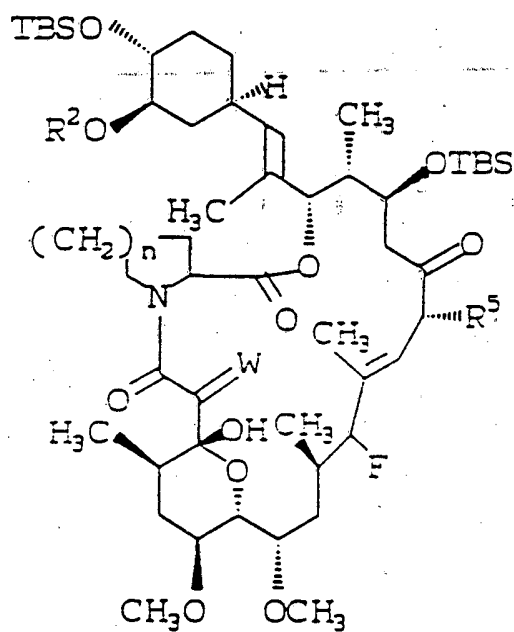
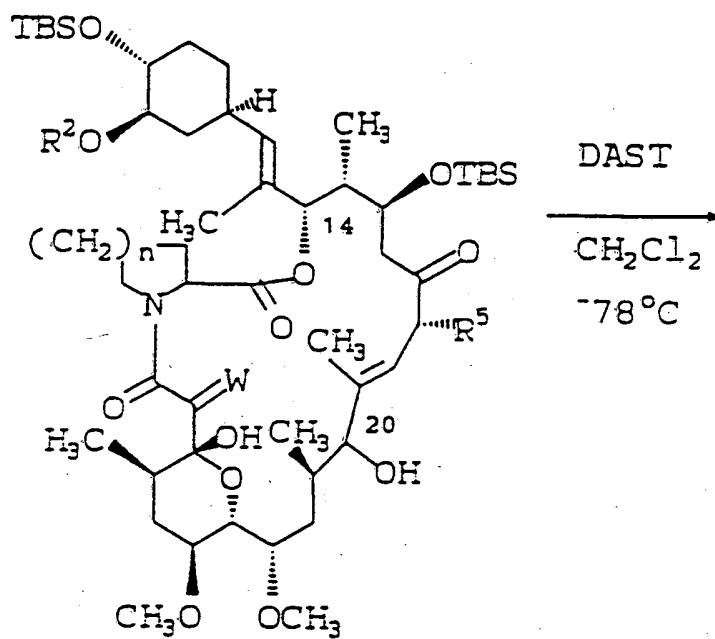




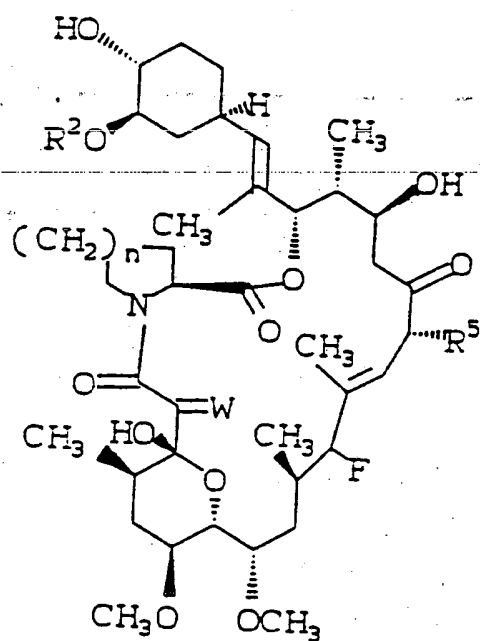
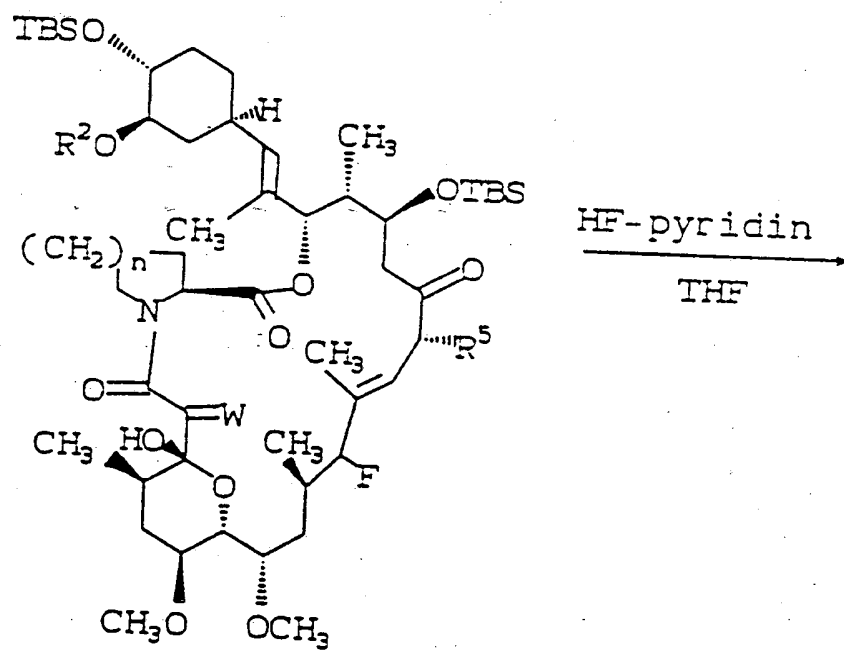
Reakční schéma S (pokračování)



Reakční schéma S (pokračování)



Reakční schéma S (pokračování)



Ochrana C-3'', C-4'' a/nebo C-14 hydroxyskupiny se může provádět způsoby známými z dosavadního stavu techniky pro sloučeniny obecného vzorce II, jako například reakcí s 2,6-lutidinem a triisopropylsilyltrifluormethansulfonátem v roztoku v methylenchloridu, reakcí s 2,6-lutidinem a terc.butyldimethylsilyltrifluormethansulfonátem v roztoku v methylenchloridu, reakcí s pyridinem a acetanhydridem v roztoku v methylenchloridu, reakcí s pyridinem a benzoylchloridem v roztoku v methylenchloridu, reakcí s pyridinem a p-nitrobenzoylchloridem v roztoku v methylenchloridu, reakcí s imidazolem a terc.butyldifenylsilylchloridem v roztoku v methylenchloridu apod. Tak například, jak je zřejmé z reakčního schématu A, C-4'', 14 dihydroxy C-3''-methoxymakrolid je možno chránit v poloze C-14 vytvořením terc.-butyldimethylsilyletheru reakcí s terc.butyldimethylsilyltrifluormethansulfonátem v methylenchloridu, za vzniku C-4'',14-di-O-TBDMS makrolidu. Působením toluensulfonové kyseliny ve směsi methanolu a methylenchloridu se dosáhne selektivního odštěpení silyletherové skupiny v poloze C-4'', za vzniku C-14-O-TBDMS makrolidu.

Jak je to znázorněno v reakčním schématu B, na roztok 3'',4''-dihydroxymakrolidu v inertním organickém rozpouštědle, jako je methylenchlorid, chloroform, pentan, hexan, cyklohexan, heptan apod. nebo jejich směs, se působí alkyl-, alkenyl- nebo alkinyltrichloracetimidátovým reakčním činidlem (které se připraví reakcí příslušného alkoxidu sodného s trichloracetonitrilem, způsobem popsáným v Wessel H. P., Iversen T., Bundle D. R., J. Chem. Soc. Perkin Trans, I, 1985, 2247) za přítomnosti mírně kyselého katalyzátoru, jako je trifluormethansulfonová kyselina, p-toluensulfonová kyselina, methansulfonová kyselina, benzensulfonová kyselina, p-nitrobenzensulfonová kyselina, p-brombenzensulfonová kyselina, p-chlorbenzensulfonová kyselina nebo p-methoxybenzensulfonová kyselina nebo jejich směsi, při

teplotě od 20 do 50 °C, zejména při teplotě místnosti, po dobu od 1 hodiny do 7 dnů, přednostně po dobu 1 dne, za vzniku směsi 3''-hydroxy-4''-O-alkyl-, -alkenyl- nebo -alkinylmakrolidu, 3''-O-alkyl-, -alkenyl- nebo -alkinyl-4''-hydroxymakrolidu a 3'', 4''-di-O-alkyl-, -alkenyl- nebo -alkinylmakrolidu.

Jak je zřejmé z reakčního schématu C, 14-hydroxy-skupinu makrolidu (kde R⁵, R¹², R¹³, W a n mají výše uvedený význam) je možno eliminovat působením p-toluensulfonové kyseliny, benzensulfonové kyseliny, methansulfonové kyseliny, p-nitrobenzensulfonové kyseliny, p-brombenzensulfonové kyseliny, p-chlorbenzensulfonové kyseliny nebo p-methoxybenzensulfonové kyseliny nebo jejich směsí v inertním organickém rozpouštědle, jako je benzen nebo toluen apod., při teplotě od 40 °C do teploty zpětného toku rozpouštědla, přednostně při 60 °C, po dobu od asi 0,5 do 6 hodin nebo po dobu postačující pro eliminaci 14-hydroxy-skupiny. Neutralizací vodným roztokem slabé báze, jako je vodný nasycený roztok hydrogenuhlíčitanu sodného, se získá 14,15-dehydromakrolid. 14-hydroxyskupinu je také možno eliminovat tak, že se provede aktivace a potom eliminace za bázeckých podmínek, způsobem popsáným v US 4 894 366. (Výsledný olefin se potom může redukovat hydrogenačními postupy, které jsou v podstatě popsány v reakčním schématu O.)

Změnami sekvence syntetických stupňů je možno dosáhnout všech možných variací substituce. Tak například je možno C-14 hydroxyskupinu eliminovat a výslednou dvojnou vazbu redukovat před zavedením alkenylových nebo alkinylových substituentů do polohy C-3'' a/nebo C-4''.

Postupy popsané v reakčním schématu C je popřípadě možno provádět před postupy popsány v reakčním schématu B.

Alternativně je možno provést také postupy popsané v reakčním schématu D. Při postupu podle reakčního schématu D se makrolid (kde R^{12} a R^{13} mají výše uvedený význam a R^3 , společně s R^4 představuje dvojnou vazbu) redukuje tri-n-butylcínhydridem za přítomnosti katalyzátoru na bázi tetrakis(trifenylfosfin)paladia(0) a kyseliny octové v organickém rozpouštědle, jako je toluen nebo tetrahydrofuran při teplotě místnosti nebo teplotě jí blízké po dobu od asi 2 do asi 10 hodin, za vzniku redukovaného makrolidu.

Jak je zřejmé z reakčního schématu E, roztok 3'', 4''-dihydroxymakrolidu (nebo 3''- nebo 4''-monosubstituovaného hydroxymakrolidu) v inertním organickém rozpouštědle, jako je methylenchlorid, chloroform, pentan, hexan, cyklohexan, heptan apod. nebo jejich směs, se nechá reagovat s hydroxysubstituovaným alkenyl- nebo alkynyltrichloracetimidátem, jehož hydroxyskupina je chráněna (kde A má výše uvedený význam a obsahuje allylovou nebo benzylovou skupinu v sousední poloze, vzhledem k atomu kyslíku) (který se připraví reakcí příslušného alkoxidu sodného s trichloracetoneitrilem, způsobem popsáným v Wessel H. P., Iversen T., Bundle D. R., J. Chem. Soc. Perkin Trans, I, 1985, 2247) za přítomnosti mírně kyselého katalyzátoru, jako je trifluormethansulfonová kyselina, p-toluensulfonová kyselina, methansulfonová kyselina, benzensulfonová kyselina, p-nitrobenzensulfonová kyselina, p-brombenzensulfonová kyselina, p-chlorbenzensulfonová kyselina nebo p-methoxybenzensulfonová kyselina nebo jejich směsi, při teplotě od 20 do 50 °C, zejména při teplotě 40 °C, po dobu od 1 hodiny do 7 dnů, přednostně po dobu 6 hodin, za vzniku směsi hydroxysubstituovaného 3''-O-alkenyl- nebo -alkynyl-4''-hydroxymakrolidu, 3''-hydroxy-4''-O-alkenyl- nebo -alkynylmakrolidu a 3'', 4''-di-O-alkenyl- nebo -alkynylmakrolidu. (Alkenylovou nebo alkynylovou skupinu nebo skupiny je možno redukovat na odpovídající alkylové

skupiny způsoby, které jsou v podstatě popsány v reakčním schématu O.)

Jak je dále zřejmé z reakčního schématu E, silylová chránicí skupina se odstraňuje například reakcí s toluen-sulfonovou kyselinou ve směsi methanolu a methylenchloridu a výsledná primární hydroxyskupina se převede na aldehydickou skupinu Dess-Martinovou oxidací nebo přednostně působením tetra-n-propylamoniumperruthenátu (TPAP) a 4-methylmorfolin-N-oxidu (MMO).

Podobně, jak je zřejmé z reakčního schématu F, působí se na 3'',4''-dihydroxymakrolid (nebo 3''- nebo 4''-monosubstituovaný hydroxymakrolid) chráněným benzyloxy-substituovaným alkenyl- nebo alkynyltrichloracetimidátem (kde A má výše uvedený význam a obsahuje allylovou skupinu v sousední poloze, vzhledem ke kyslíku) za podmínek, které jsou v podstatě popsány v reakčním schématu E, za vzniku makrolidu s visící (pendantní) chráněnou benzyloxyskupinou.

Při postupu podle reakčního schématu G se na roztok 3'',4''-dihydroxymakrolidu (nebo 3''- nebo 4''-monosubstituovaného hydroxymakrolidu) v inertním organickém rozpouštědle, jako je methylenchlorid, benzen, toluen, chloroform apod. nebo jejich směs, působí triarylvizmutdiacetátovým reakčním činidlem (kde arylovým zbytkem je zbytek benzaldehydu, benzyloxyskupina, zbytek benzimidazolu, benzothiazolu nebo benzoxazolu) (který se připraví bezprostředně před použitím přidavkem kyseliny octové k suspenzi triarylvizmutkarbonátu v inertním organickém rozpouštědle, jako je methylenchlorid, chloroform a pod. nebo jejich směs) za přítomnosti katalytického množství octanu měďnatého, při teplotě od 20 do 50 °C, přednostně při teplotě místnosti, po dobu od 1 hodiny do 7 dnů, přednostně po dobu 1 dne, za vzniku 3''- a/nebo 4''-O-arylmakrolidu.

Alternativně se může činidlo na bázi triarylvizmutu(V) připravit reakcí triarylvizmutinu s vhodným oxidačním činidlem, jako je kyselina peroxooctová, jodbenzendiacetát, bis(trifluoracetoxy)jodbenzen apod. v inertním rozpouštědle, jako je methylenchlorid, chloroform, benzen, toluen, apod. Triarylvizmutu(V) se může používat bez čištění nebo po přečištění chromatografií na sílikagelu. Triarylvizmutiny se mohou připravovat reakcí vhodného arylsubstituovaného Grygnardova činidla s chloridem vizmutitým v organickém rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran, diethylether, 1,4-dioxan nebo jejich směs, při teplotě místnosti nebo teplotě jí blízké po dobu od 1 do 48 hodin. Obecné postupy pro výrobu a použití triarylvizmutitých reakčních činidel je možno nalézt publikaci Varton D. H. E. a další, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1986, str. 65 a v pramenech, které jsou v této publikaci citovány.

Při postupu podle reakčního schématu H se acetalová chránicí skupina odštěpí z makrolidu (kde A má výše uvedený význam) působením toluensulfonové kyseliny v methanolu, za vzniku odpovídajícího benzaldehydu.

Podobně se, jak je to znázorněno v reakčním schématu I, na roztok 3'',4''-dihydroxymakrolidu (nebo 3''-nebo 4''-monosubstituovaného hydroxymakrolidu) v inertním organickém rozpouštědle, jako je methylenchlorid, benzen, toluen, chloroform apod. nebo jejich směsi, působí alkenyl-triarylvizmutdiacetátovým reakčním činidlem (které se připraví bezprostředně před použitím přidavkem kyseliny octové k suspenzi triarylvizmutkarbonátu v inertním organickém rozpouštědle, jako je methylenchlorid, chloroform apod. nebo jejich směsi) za přítomnosti katalytického množství octanu měďnatého při teplotě v rozmezí od 20 do 50° C, přednostně při 40 °C, po dobu v rozmezí od 1 hodiny

do 7 dnů, přednostně 6 hodin, za vzniku 3''-O-styren-4''-hydroxymakrolidu a 3'',4''-di-O-styrenmakrolidu.

Při postupu podle reakčního schématu J se na 3'',4''-dihydroxymakrolid (nebo 3''- nebo 4''-monosubstituovaný hydroxymakrolid) (kde A má výše uvedený význam a představuje methylenskupinu nebo obsahuje allylovou skupinu nebo benzylovou skupinu sousedící s atomem kyslíku) působí alkenyltrichloracetimidátem za podmínek, které jsou v podstatě popsány u reakčního schématu E, za vzniku 3''- nebo 4''-O-alkenylmakrolidu.

Podle postupu znázorněného na reakčním schématu K se na O-alkenylmakrolid (kde A má výše uvedený význam a představuje methylenovou skupinu nebo obsahuje allylovou skupinu sousedící s atomem kyslíku) může působit stechiometrickým množstvím tetraoxidu osmičelého v inertním organickém rozpouštědle, jako je diethylether nebo tetrahydrofuran, za přítomnosti aminické báze, jako je pyridin, při teplotě místnosti, nebo teplotě jí blízké, za vzniku odpovídajícího glykolu. Přednostně se může glykol připravit za použití katalytického množství tetraoxidu osmičelého v inertním organickém rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran nebo diethylether, za přítomnosti stechiometrického množství oxidačního činidla, jako je 4-methylmorfolin-N-oxid (NMO). Reakcí glykolu s methajodistanem sodným v roztoku ve směsi tetrahydrofuranu a vody se získá aldehyd. Alternativně se na -O-alkenylmakrolid může působit metajodistanem sodným za přítomnosti katalytického množství tetraoxidu osmičelého v organickém rozpouštědle a tak se získá tento aldehyd přímo.

Z odpovídajícího aldehydu se mohou získat různé imidazoly, jak je to ilustrováno v reakčním schématu L. Aldehyd se může nechat reagovat s glyoxalem, α -ketoalde-

hydrem nebo α,β -diketonem (kde R^7 a R^8 mají výše uvedený význam) v alkoholickém rozpouštědle, jako je methanol, za přítomnosti hydroxidu amonného a tak se získá odpovídající imidazolylmakrolid. Působením fluorovodíku v pyridinu se odštěpí případné silylové ochranné skupiny, které mohou být přítomny.

Jak je to znázorněno v reakčním schématu M, kterýkoliv volný atom dusíku imidazolového substituentu se může alkylovat působením vhodného alkyl-, alkenyl- nebo arylalkylhalogenidu (kde LG představuje jod, brom nebo chlor) za přítomnosti oxidu stříbrného, za vzniku požadovaného N-substituovaného imidazolylmakrolidu.

Jak je to zřejmé z reakčního schématu N, imidazol se může dále modifikovat metodami popsány v reakčním schématu G (kde R^1_a představuje nesubstituovanou nebo substituovanou fenylovou, naftylovou nebo bifenylovou skupinu nebo v reakčním schématu E (kde R^1_b představuje nesubstituovanou nebo substituovanou alkylovou, alkenylovou nebo alkinyllovou skupinu). Tyto postupy lze také provádět na dihydroxyimidazolech a tak se získají disubstituované imidazolové makrolidy. Když se použije vhodných ochranných skupin, mohou se získat smíšené disubstituované imidazoly. Postupy znázorněné v reakčních schématech L až N jsou snadno aplikovatelné na výrobu sloučenin nesoucích podobnou funkční skupinu v poloze C-3''.

Jak je to znázorněno v reakčním schématu O, makrolid (kde A představuje alkenylovou, substituovanou alkenylovou nebo alkinyllovou nebo substituovanou alkinyllovou skupinu) se může redukovat pod atmosférou vodíku za přítomnosti katalyzátoru na bázi ušlechtilého kovu, jako je rhodium na uhlíku nebo rhodium na oxidu hlinitém, za tlaku v rozmezí od tlaku atmosferického do přetlaku 275 kPa, při

teplotě místnosti nebo při teplotě jí blízké, v organickém rozpouštědle, jako je ethylacetát nebo ethanol, po dobu od asi 1 do 24 hodin nebo tak dlouho, dokud se neabsorbuje množství vodíku, kterého je zapotřebí pro redukci olefinu a získání redukovaného makrolidu (kde A^a představuje alkylovou skupinu nebo substituovanou alkylovou skupinu). Postupy znázorněné v reakčním schématu O se mohou provádět před vytvořením imidazolové skupiny.

Jak je to znázorněno v reakčním schématu P, benzo-thiazolové sloučeniny se mohou připravovat reakcí vhodně chráněného makrolidu s benzothiazolem obsahujícím odstupující skupinu (LG představuje halogen nebo OTf) s vhodnou bází, jako je oxid stříbrný.

Jak je to znázorněno v reakčním schématu Q, benz-oxazolové sloučeniny mohou připravit reakcí vhodně chráněného makrolidu s benzothiazolem obsahujícím odstupující skupinu (LG představuje halogen nebo OTf) s vhodnou bází, jako je oxid stříbrný. Tyto sloučeniny je možno modifikovat způsobem, který je v podstatě popsán v reakčních schématech M a N.

Jak je to znázorněno v reakčním schématu R, sloučeniny obsahující imidazolidyletherové seskupení je možno připravovat reakcí vhodně chráněného makrolidu s imidazolidylovým reakčním činidlem nesoucím odstupující skupinu, jako je p-toluensulfonát, p-nitrobenzensulfonát, methansulfonát, acetát, trifluoracetát, benzoát, p-nitrobenzoát apod. v inertním rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran, diethylether, methylenchlorid, benzen nebo acetonitril, s aminickou bází, jako je triethylamin, diisopropylethylamin, pyridin, 2,6-dimethylpyridin apod., při teplotě místnosti nebo při teplotě jí blízké. Tyto

sloučeniny je možno modifikovat v podstatě způsoby popsány v reakčních schématech M a N.

Hydroxylovou skupinu nebo fluor je možno zavádět do polohy C-20 v podstatě způsoby popsány v reakčním schématu S. Jak je to znázorněno v reakčním schématu S, 4'',14-di-hydroxymakrolid (nebo 14-deoxymakrolid) se chrání vytvořením di(terc.butyldimethylsilyletheru) reakcí s terc.butyldimethylsilyltrifluormethansulfonátem (triflátem) v inertním organickém rozpouštědle, jako je methylenchlorid, chloroform apod., za přítomnosti nenukleofilní báze, jako je 2,6-lutidin. Dvojnásobně chráněný makrolid se oxiduje v poloze C-20 způsobem znázorněným v reakčním schématu S reakcí s oxidem seleničitým v alkoholickém rozpouštědle, jako je ethanol, za přítomnosti pyridinu, při teplotě zpětného toku rozpouštědla, za vzniku 20-hydroxymakrolidu. 20-hydroxymakrolid se může dále derivatizovat alkylací, acylací nebo fosforylací, za vzniku etherového, esterového nebo fosfatového derivátu, za použití postupů, které jsou dobře známy odborníkům v tomto oboru. Jak je to ilustrováno dále, reakcí 20-hydroxy-4'',14-di-OTBS-makrolidu s diethylaminosulfurtrifluoridem v inertním organickém rozpouštědle, jako je methylenchlorid, chloroform apod., při teplotě v rozmezí od asi 0 do asi - 90 °C, přednostně při asi - 78 °C, se získá 20-fluor-4'',14-di-OTBS-makrolid. Odštěpením silyletherové chránicí skupiny reakcí s komplexem fluorovodík-pyridin v tetrahydrofuranu se získá 20-fluor-4'',14-dihydroxymakrolid, který lze dále derivatizovat kterýmkoliv z výše uvedených postupů. Postupy podle reakčního schématu S je také možno provádět na 3'',4'',14-trihydroxymakrolidu, za vzniku 20-fluor-3'',4'',14-trihydroxymakrolidu. Postupy popsané v reakčním schématu S je možno provádět před postupy znázorněnými v reakčních schématech A až R, současně s nimi nebo po nich.

Sloučeniny obecného vzorce I, které se získají výše popsanými reakcemi je možno obvyklým způsobem izolovat a čistit, například extrakcí, srážením, frakční krystalizací, překrystalováním, chromatografií apod.

Ve sloučeninách obecného vzorce I může být skupina R^{10} substituována v poloze C-3'' nebo C-4'' nebo jak v C-3'', tak C-4'', ale přednostně je skupina R^{10} substituována v poloze C-4''.

Je třeba též uvést, že při výše uvedených reakcích a při dodatečném zpracování reakční směsi je možno stereoisomer nebo stereoisomery výchozích a cílových sloučenin (jehož nebo jejichž existence je podmíněna přítomností alespoň jednoho asymetrického uhlíku nebo alespoň jedné dvojné vazby ve struktuře obecného vzorce I) příležitostně převádět na jiný stereoisomer nebo jiné stereoisomery a tyto případy rovněž spadají do rozsahu tohoto vynálezu.

Sloučeniny podle vynálezu s asymetrickými centry se mohou vyskytovat v podobě racemátů, diastereomerních směsí a jednotlivých diastereomerů, přičemž všechny tyto isomerní formy spadají do rozsahu tohoto vynálezu. Je možno je připravovat takovými způsoby, jako jsou způsoby popsané v publikacích uvádějících syntetické cesty k fragmentům makrolidu FR-900506 a totální syntézu samotného makrolidu FR-900506 (J. Am. Chem. Soc. 1989, 111, 1157; J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 2998; J. Org. Chem. 1990, 55, 2786; J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 5583. Tetrahedron Lett. 1988, 29, 277; Tetrahedron Lett. 1988, 29, 281; Tetrahedron Lett. 1988, 29, 3895; J. Org. Chem. 1988, 53, 4643; Tetrahedron Lett. 1988, 29, 4245; Tetrahedron Lett. 1988, 29, 94481; J. Org. Chem. 1989, 54, 9; J. Org. Chem. 1989, 54, 11; J. Org. Chem. 1989, 54, 12; J. Org. Chem. 1989, 54, 15; J. Org. Chem. 1989, 54, 17; Tetrahedron Lett. 1989, 30, 919;

Tetrahedron Lett. 1989, 30, 10973; J. Org. Chem. 1989, 54, 2785; J. Org. Chem. 1989, 54, 4267; Tetrahedron Lett. 1989, 30, 5235; Tetrahedron Lett. 1989, 30, 6611; Tetrahedron Lett. 1989, 30, 6963; Synlett 1990, 38; J. Org. Chem. 1990, 55, 2284; J. Org. Chem. 1990, 55, 2771; J. Org. Chem. 1990, 55, 2776; Tetrahedron Lett. 1990, 31, 1439; Tetrahedron Lett. 1990, 31, 1443; Tetrahedron Lett. 1990, 31, 3007; Tetrahedron Lett. 1990, 31, 3283, 3287).

Sloučeniny podle vynálezu jsou schopny tvořit soli s různými anorganickými a organickými kyselinami a bázemi a takové soli rovněž spadají do rozsahu tohoto vynálezu. Jako příklady takových adičních solí s kyselinami (v nichž zbytek kyseliny tvoří negativní protion M^-) je možno uvést acetáty, adipáty, benzoáty, benzensulfonáty, hydrogensulfáty, butyráty, citráty, soli s kyselinou kafrovou a kafrsulfonovou, ethansulfonáty, fumaráty, hemisulfáty, heptanoáty, hexanoáty, hydrochloridy, hydrobromidy, hydrojodidy, methansulfonáty, laktáty, maleáty, methansulfonáty, 2-naftalensulfonáty, oxaláty, pamoáty, peroxosulfáty, pikráty, pivaláty, propionáty, sukcináty, tartráty, tosyláty a undekanoáty. Soli s bázemi (v nichž zbytek báze tvoří kladný protion M^+) zahrnují soli amonné, soli alkalických kovů, jako jsou soli sodné, lithné a draselné, soli kovů alkalických zemin, jako jsou soli vápenaté a hořečnaté, soli s organickými bázemi, jako jsou soli s dicyklohexylaminem, N-methyl-D-glukaminem a soli s aminokyselinami, jako argininem, lysinem atd. Také báze s dusíkaté skupiny, jako je C-3 dusíkový atom imidazolu, je možno kvaternizovat takovými činidly, jako jsou nižší alkylhalogenidy, jako je methyl-, ethyl-, propyl- a butylchlorid, -bromid a -jodid; dialkylsulfáty, jako je dimethyl-, diethyl-, dibutyl- a diamylsulfát; halogenidy s dlouhým řetězcem, jako je decyl-, lauryl-, myristyl- a stearylchlorid, -bromid a -jodid; aralkylhalogenidy, jako je benzylbromid aj. Netoxickým fyziologicky vhodným solím se

dává přednost, i když i jiné soli jsou užitečné, například při izolaci nebo čištění produktu.

Soli je možno vyrábět běžnými postupy, jako například reakcí sloučeniny ve formě volné báze s jedním nebo více ekvivalenty vhodné kyseliny v rozpouštědle nebo prostředí, v němž je sůl nerozpustná nebo v rozpouštědle, jako je voda, které se potom odstraní odpařením za sníženého tlaku nebo lyofilizací. Také se může použít výměny aniontu v již existující soli za jiný anion na vhodné ionexové pryskyřici.

Sloučenin obecného vzorce I je možno používat jako imunosupresantů nebo antimikrobiálních činidel takovými způsoby a v takových dávkách, jak je to uvedeno v dosavadním stavu techniky v souvislosti se sloučeninami obecného vzorce II. Tyto sloučeniny vykazují farmakologickou účinnost, jako je imunosupresivní účinnost, antimikrobiální účinnost apod. a jsou proto užitečné při léčbě nebo prevenci rezistence vůči transplantacím nebo odmítání transplantovaných orgánů nebo tkání (jako je srdce, játra, plíce, kostní dřeň, rohovka, pankreas, tenké střevo, končetiny, svaly, nervy, duodenum, tenké střevo, kůže, ostrůvkovitých buněk pankreatu, atd., včetně xenotransplantací), léčbě chorob způsobených reakcí roub-hostitel při transplantaci kostní dřeně, autoimunitních chorob, jako je rheumatoidní arthritida, systemický lupus erythematosus, lupus s nefrotickým syndromem, Hashimotova thyroditida, sclerosis multiplex, myasthenia gravis, diabetes mellitus typu I, diabetes mellitus typu II, propukající u dospělých, uveitis, nefrotický syndrom, steroidně závislá a steroidně rezistentní nephrosis, palmo-planterová pustulosis, alergická encephalomyelitis, glomerulonephritis, atd. a infekčních chorob způsobených patogenními mikroorganismy.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou také užitečné při léčbě zánětlivých proliferativních a hyperproliferativních kožních chorob a kutánních projevů imunologicky zprostředkovaných chorob jako je psoriasis, psoriatická arthritida, atopická dermatitis, kontaktní dermatitis a další ekzémové dermatitidy, seborrhoická dermatitis, Lichen planus, Pemphigus, bullosní Pemphigoid, Epidermolysis bullosa, urticaria, angioedemy, vaskulity, erythemy, kutánní eosinofilie, akne, Alopecia areata, eosinofilní fasciitis a atherosclerosis. Sloučeniny obecného vzorce I jsou také zejména užitečné při revitalizaci vlasů, jako při léčbě alopecie mužského nebo ženského typu nebo alopecia senilis, prostřednictvím zajištění prevence epilace, germinace vlasů a/nebo povzbuzování tvorby vlasů a jejich růstu.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou dále užitečné při léčbě respiračních chorob, jako je například sarcoidosis, fibrosa plic, idiopathická intersticiální pneumonie a reversibilní obstruktivní choroby dýchacích cest, zejména asthma, včetně bronchiálního asthma, alergického asthma, vrozeného asthma, získaného asthma a asthma vyvolaného prachem, zejména chronického nebo zastaralého asthma, (například pozdního asthma a hypercitlivosti dýchacích cest), bronchitis apod. Sloučeniny obecného vzorce I mohou být též užitečné při léčbě ischemického poškození jater.

Sloučeniny podle vynálezu jsou také indikovány při určitých očních chorobách, jako je keratoconjunctivitis, vernální conjunctivitis, uveitis spojená s Behcetovou chorobou, keratitis, herpetická keratitis, konikální cornea, dystorpha epithelialis corneae, leukomy rohovky, okulární pemphigus, Moorenův vřed, scleritis, Gravesova oftalmopatie, prudký intraokulární zánět apod.

Dále jsou sloučeniny obecného vzorce I užitečné při léčbě rezistence nádorových buněk vůči několika léčivům (tj. pro zvyšování účinnosti chemoterapeutických činidel a/nebo citlivosti na ně) prevenci nebo léčbě zánětů sliznic nebo cév (jako chorob zprostředkovaných leukotrienem B_4 , žaludečních vředů, vaskulárního poškození, způsobeného ischemickou chorobou a thrombosis, ischemické choroby střev, zánětlivé choroby střev (například Crohnovy choroby a ulcerativní kolitidy, nekrotizující enterokolitidy) nebo intestinálních lézí, které mají spojitost s popáleninami, cytomegalovirových infekcí, zejména infekce HCMV.

Dále jsou sloučeniny obecného vzorce I užitečné také při léčbě nebo prevenci chorob ledvin, včetně intersticiální nephritis, Goodpastureho syndromu, hemolytického uremického syndromu a diabetické nefropatie; nervových chorob, jako je myositis multiplex, Guillain-Barreho syndrom, Menierova choroba a radikulopatie; endokrinních chorob, jako je hyperthyroidismus a Basedova choroba; hematických chorob, jako je aplasie červených krvinek, aplastická anemie, hypoplastická anemie, idiopathická thrombocytopenní purpura, autoimunitní hemolytická anemie, agranulocytosis a anerythroplasie; chorob kostí, jako je osteoporosa; chorob dýchacího systému, jako je sarcoidosis, fibrosa plic a idiopathická intersticiální pneumonie; chorob kůže, jako je dermatomyositis, leukoderma vulgaris, ichthyosis vulgaris, fotoalergická citlivost a lymfom kutánních T-buněk; chorob oběhového systému, jako je arteriosklerosa, syndrom aortitis, polyarteritis nodosa a myocardosis; sklerodermie kolagenu (kolagenosa), Wegenerův granulom a Sjogrenův syndrom; adiposis; eosinofilní fasciitis; periodontální choroba; nefrotický syndrom; hemolytický uremický syndrom a muskulární dystrofie.

Dále jsou sloučeniny podle tohoto vynálezu indikovány při léčbě takových chorob, jako jsou střevní záněty a alergie, jako je choroba břišní dutiny, proctitis, eosinofilní gastroenteritis, mastocytosis, Crohnova choroba a ulcerativní colitis a alergické choroby, které mají spojitost s potravou a jejichž symptomy se projevují mimo gastrointestinální trakt, jako je například migréna, rhinitis a ekzémy.

Sloučeniny podle vynálezu vykazují také regenerační účinnost a/nebo aktivitu při stimulaci hypertrofie a hyperplasie hepatocytů. Jsou proto užitečné při léčbě a prevenci chorob jater, jako jsou imunogenní choroby (například chronická autoimunitní choroba jater, včetně autoimunitní hepatitis, primární biliární cirrhosis a sklerotické cholangitis), částečné resekce jater, akutní nekrosy jater (například nekrosy způsobené toxiny, virovou hepatitis, šokem nebo anoxií), B-virová hepatitis, non-A/non-B hepatitis a cirrhosis.

Sloučeniny podle vynálezu jsou také indikovány pro použití jako antimikrobiální činidla a může se jich proto používat při léčbě chorob vyvolaných patogenními mikroorganismy apod.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou také působit jako antagonisty makrocyclických imunosupresivních sloučenin, včetně derivátů 12-(2'-cyklohexyl-1'-methyl-vinyl)-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatri-cyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktako-18-enu a jsou proto užitečné při léčbě imunodepresí [jako je AIDS, rakovina, senilní demence, trauma (včetně hojení ran, chirurgických aplikací a šoku), chronických bakteriálních chorob a určitých poruch centrálního nervového systému], předávkování nebo toxických

projevů imunosupresivních sloučenin a jako přídavné látky při podávání antigenů při očkování.

Farmaceutické přípravky na bázi sloučenin podle tohoto vynálezu mohou mít například podobu pevných, polopevných nebo kapalných přípravků, které jako účinnou přísadu obsahují jednu nebo více sloučenin podle tohoto vynálezu, ve směsi s organickými nebo anorganickými nosiči nebo excipienty, které jsou vhodné pro externí, enterální nebo parenterální aplikace. Účinná přísada může být například smíšena s obvyklými netoxickými, farmaceuticky vhodnými nosiči, které se hodí pro výrobu tablet, pelet, kapslí, čípků, roztoků, emulzí, suspenzí nebo jakýchkoliv jiných aplikačních forem. Jako nosiče, kterých je možno použít, je možno uvést vodu, glukózu, laktózu, klovatinu, želatinu, mannitol, škrobovou pastu, křemičitan hořečnatý, mastek, kukuřičný škrob, keratin, koloidní oxid křemičitý, bramborový škrob, močovinu a jiné nosiče, které se hodí pro použití při výrobě pevných, polopevných nebo kapalných přípravků. Farmaceutické přípravky mohou též obsahovat pomocné látky, jako jsou stabilizátory, zahušťovadla, barvicí látky a parfémy. Tak například je možno sloučeniny obecného vzorce I kombinovat s hydroxypropylmethylcelulózou, jak je to v podstatě popsáno v US 4 916 138 (patent vydán 10. dubna 1990) nebo s povrchově aktivními látkami, jak je to popsáno v EP 0 428 169. Orální dávkovací formy je možno připravovat v podstatě způsobem popsáním v T. Hondo a další, Transplantation Proceedings, 1987, XIX, Supp. 6, 17 až 22. Dávkovací formy pro vnější aplikaci je možno vyrábět v podstatě způsobem popsáním v EP 0 423 714. Účinná sloučenina podle tohoto vynálezu se do takových farmaceutických přípravků přidává v množství, které postačuje pro dosažení požadovaného účinku na průběh nebo stav choroby.

Při léčbě chorob a stavů, které jsou způsobeny nepravidelnostmi imunity, se sloučeniny obecného vzorce I mohou podávat orálně, topicky, parenterálně, ve formě inhalačního spreje nebo rektálně, v podobě jednotkových dávkovacích forem obsahujících běžné netoxické farmaceuticky vhodné nosiče, adjuvanty a vehikula. Pod pojmem "parenterální podávání", jak se ho používá v tomto popisu, se rozumí podávání ve formě podkožních, nitrožilních, intramuskulárních nebo intrasternálních injekcí nebo infuzí.

Při léčbě reverzibilních obstruktivních chorob dýchacích cest se sloučeniny obecného vzorce I přednostně podávají inhalační formou do plic, zejména v podobě prášku.

Při modifikaci účinnosti a/nebo toxicity imunosupresantů typu FK-506 se sloučeniny obecného vzorce I mohou podávat před sloučeninou typu FK-506, současně s ní nebo po ní.

Sloučenin obecného vzorce I lze popřípadě použít při kombinované terapii spolu s anti-proliferativními činidly. Obzvláštní přednost se dává kombinované léčbě s antiproliferativními činidly, zvolenými ze souboru zahrnujícího azathioprin (AZA), brechinar sodný, deoxyspergualin (DSG), mizaribin, kyselinu mykofenolovou, morfolino ester (RS-61443), cyklosporin a rapamycin.

Vhodná úroveň dávkování sloučenin podle vynálezu při léčbě výše uvedených chorob je řádově od asi 0,005 do asi 50 mg/kg tělesné hmotnosti za den, přednostně od asi 0,1 do asi 10 mg/kg tělesné hmotnosti za den (což odpovídá přibližně 0,7 až 3,5 mg účinné látky na pacienta za den, za předpokladu, že hmotnost pacienta je 70 kg). Sloučeniny podle vynálezu je kromě možno podávat přerušovaně, tj. v

denních, polotýdenních, týdenních, čtrnáctidenních nebo měsíčních intervalech.

Množství účinné přísady, které se kombinuje s nosičovými látkami při výrobě jednotkové dávkovací formy, bude závislé na léčeném pacientovi a konkrétně zvoleném způsobu podávání. Tak například přípravek určený pro orální podávání lidem může obsahovat 0,5 mg až 5 g účinné přísady ve směsi s vhodným a účelným množstvím nosičové látky, jejíž podíl v celkovém přípravku může činit asi 5 až asi 95 %. Jednotkové dávkovací formy budou obvykle obsahovat asi 0,01 až asi 500 mg a přednostně asi 0,5 až asi 100 mg účinné přísady. Pro externí podávání je možno sloučeniny obecného vzorce I zpracovávat na přípravky, ve kterých je koncentrace účinné přísady v rozmezí od 0,0001 % do 60 % hmotnostních, přednostně od 0,001 do 10 % hmotnostních a nejvýhodněji od asi 0,005 do asi 0,8 % hmotnostního.

Je však samozřejmé, že konkrétní úroveň dávkování u každého jednotlivého pacienta bude záviset na řadě faktorů, jako je účinnost konkrétně zvolené sloučeniny, věk, tělesná hmotnost, celkový zdravotní stav, pohlaví, strava pacienta, doba podávání, způsob podávání, rychlost vylučování, kombinace podávaných léčiv a závažnost léčeného onemocnění.

Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech provedení. Tyto příklady mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezuje.

Příklady provedení vynálezu

P ř í k l a d 1

17-ethyl-1-hydroxy-14-(terc.butyldimethylsiloxý)-12-[2'-(4''-(2'''-imidazolýlmethýloxy)-3'''-methoxýcyklohexýl)-1'-methylvinýl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricýklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 17-ethyl-1-hydroxy-14-(terc.butyldimethylsiloxý)-12-[2'-(4''-ethanaloxy-3'''-methoxýcyklohexýl)-1'-methylvinýl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricýklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraonu se přidá (59 µl 40% vodného roztoku) a potom hydroxid amonný (50 µl 58% vodného roztoku) a směs se míchá při teplotě místnosti. Po 15 hodinách se roztok zkoncentruje za sníženého tlaku a zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu [za použití směsi ethylacetát:hexan (2:1) + 1 % methanolu, potom 2% hydroxidu amonného v 5% methanolu v methylenchloridu, jako elučního činidla]. Získá se sloučenina jmenovaná v nadpise (45 mg).

MASS: (FAB) 993 (M+Li)

(¹H NMR je konsistentní s požadovanou strukturou).

P ř í k l a d 2

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(2'''-imidazolýlmethýloxy)-3'''-methoxýcyklohexýl)-1'-methylvinýl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricýklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 17-ethyl-1-hydroxy-14-(terc.butyldimethylsiloxý)-12-[2'-(4''-(2'''-imidazolýlmethýloxy)-3'''-

methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,-
21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-
oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraonu (45 mg v 0,75 ml tetra-
hydrofuranu v lahvičce z polypropylenu se přidá 50 μ l
roztoku komplexu fluorovodíku a pyridinu (40% ve směsi (2:1)
tetrahydrofuran:pyridin) a směs se míchá při teplotě
místnosti. Po 20 hodinách se reakční směs rozloží opatrným
přidáním nasyceného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného a
extrahuje se ethylacetátem. Spojený organický roztok se
vysuší síranem hořečnatým, zkoncentruje za sníženého tlaku
a zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu
[za použití směsi ethylacetát:hexan (2:1) + 1 % methanolu,
potom 2% hydroxidu amonného v 5% methanolu v methylen-
chloridu, jako elučního činidla]. Získá se sloučenina
jmenovaná v nadpise (19 mg).

MASS: (FAB) 879 (M+Li).

Částečná ¹H NMR δ : 7,01 (brs, 2H); 5,31m, 5,18m (brd J =
3.0Hz, 1H); 4,41 (brd J = 14Hz, 1H); 3,51 (s, 3H).

P ř í k l a d 3

17-ethyl-1-hydroxy-14-(terc.butyldimethylsiloxo)-12-[2'-
(4''-(4'''-fenyl-2'''-imidazolylmethoxy)-3'''-methoxy-
cyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-
tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-
oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 17-ethyl-1-hydroxy-14-(terc.butyldi-
methylsiloxo)-12-[2'-(4''-ethanaloxo-3'''-methoxycyklo-
hexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetra-
methyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-
en-2,3,10,16-tetraonu (77,5 mg v 1,0 ml methanolu) se přidá
fenylglyoxalmonohydrát (18,6 mg) a potom hydroxid amonný

(150 μ l 58% vodného roztoku) a směs se míchá při teplotě místnosti. Po 5 hodinách se roztok zkoncentruje za sníženého tlaku a zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu [za použití směsi ethylacetát:hexan (2:1) + 1 % methanolu, jako elučního činidla]. Získá se sloučenina jmenovaná v nadpise (45 mg). (^1H NMR je konsistentní s požadovanou strukturou).

P ř í k l a d 4 .

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-fenyl-2'''-imidazolylmethyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 17-ethyl-1-hydroxy-14-(terc.butyldi-methylsiloxyl)-12-[2'-(4''-(4'''-fenyl-2'''-imidazolyl-methyl)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraonu (45 mg v 0,75 ml tetrahydrofuranu v polypropylenové lahvičce) se přidá 50 μ l roztoku komplexu fluorovodíku a pyridinu [40% roztok ve směsi tetrahydrofuranu a pyridinu (2:1)] a směs se míchá při teplotě místnosti. Po 22 hodinách se reakční směs rozloží opatrným přidáním nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se ethylacetátem. Spojený organický roztok se vysuší síranem hořečnatým, zkoncentruje za sníženého tlaku a zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu [za použití směsi ethylacetát:hexan (4:1) + 1 % methanolu, potom 2% hydroxidu amonného a 5% methanolu v methylenchloridu, jako elučního činidla]. Získá se sloučenina jmenovaná v nadpise (23 mg).

MASS: (FAB) 954 (M+Li)

Částečná ^1H NMR δ : 7,75 (m); 7,36 (m); 5,31M, 5,19 m (brd J = 3,0 Hz, 1H); 4,85 m, 4,21M (brs, 1H); 4,41 (brd J = 14Hz, 1H).

P ř í k l a d 5

17-ethyl-1-hydroxy-14-(terc.butyldimethylsiloxý)-12-[2'-(4''-(4'''-methyl-2'''-imidazolylmethoxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 17-ethyl-1-hydroxy-14-(terc.butyldimethylsiloxý)-12-[2'-(4''-ethanaloxý-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraonu (59 mg v 0,75 ml methanolu) se přidá aldehyd kyseliny pyrohroznové (7,5 μl 40% vodného roztoku) a potom hydroxid amonný (40 μl 58% vodného roztoku) a směs se míchá při teplotě místnosti. Po 4 hodinách se roztok zkoncentruje za sníženého tlaku a zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu [za použití směsi ethylacetát:hexan (2:1) + 1 % methanolu, potom 2% hydroxidu amonného v 5% methanolu v methylenchloridu, jako elučního činidla]. Získá se sloučenina jmenovaná v nadpise (20 mg). (^1H NMR je konsistentní s požadovanou strukturou).

P ř í k l a d 6

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-fenyl-2'''-imidazolylmethoxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 17-ethyl-1-hydroxy-14-(terc.butyldimethylsiloxy)-12-[2'-(4''-(4'''-methyl-2'''-imidazolylmethoxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraonu (20 mg v 1,0 ml tetrahydrofuranu v polypropylenové lahvičce) se přidá 400 µl roztoku komplexu fluorovodíku a pyridinu [40% roztok ve směsi tetrahydrofuranu a pyridinu (2:1)] a směs se míchá při teplotě místnosti. Po 20 hodinách se reakční směs rozloží opatrným přidáním nasyceného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného a extrahuje se ethylacetátem. Spojený organický roztok se vysuší síranem hořečnatým, zkoncentruje za sníženého tlaku a zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu [za použití směsi ethylacetát:hexan (2:1) + 1 % methanolu, potom 2% hydroxidu amonného v 5% methanolu v methylenchloridu, jako elučního činidla]. Získá se sloučenina jmenovaná v nadpise (16 mg).

MASS: (FAB) 892 (M+Li)

Částečná ¹H NMR δ: 6,66 (s, 1H); 5,31M, 5,19 m brd J = 3,0 Hz, 1H); 4,41 (brd J = 14 Hz, 1H); 3,49 (s, 3 H); 2,22 (s, 3 H).

P ř í k l a d 7

17-ethyl-1-hydroxy-14-(terc.butyldimethylsiloxo)-12-[2'-(4''-(4'''-methyl-5'''-fenyl-2'''-imidazolylmethoxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 17-ethyl-1-hydroxy-14-(terc.butyldimethylsiloxo)-12-[2'-(4''-ethanaloxo-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraonu (59 mg v 0,75 ml methanolu) se přidá 1-fenyl-1,2-propandion (10 µl) a potom hydroxid amonný (80 µl 58% vodného roztoku). Směs se míchá při teplotě místnosti a po 5 hodinách se roztok zkoncentruje za sníženého tlaku a zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu [za použití směsi ethylacetát:hexan (4:1) + 1 % methanolu, jako elučního činidla]. Získá se sloučenina jmenovaná v nadpise (54,7 mg).
(¹H NMR je konsistentní s požadovanou strukturou).

P ř í k l a d 8

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-methyl-5'''-fenyl-imidazolylmethoxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 17-ethyl-1-hydroxy-14-(terc.butyldimethylsiloxo)-12-[2'-(4''-(4'''-methyl-5'''-fenyl-2'''-imidazolylmethoxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraonu (54,7 mg v 1,0

ml tetrahydrofuranu v polypropylenové lahvičce) se přidá 600 μ l roztoku komplexu fluorovodíku a pyridinu [40% roztok ve směsi tetrahydrofuranu a pyridinu (2:1)] a směs se míchá při teplotě místnosti. Po 24 hodinách se reakční směs rozloží opatrným přidáním nasyceného roztoku hydrogen-uhličitanu sodného a extrahuje se ethylacetátem. Spojený organický roztok se vysuší síranem hořečnatým, zkoncentruje za sníženého tlaku a zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu [za použití směsi ethylacetát:hexan (2:1) + 1 % methanolu, potom 2% hydroxidu amonného a 5% methanolu v methylenchloridu, jako elučního činidla]. Získá se sloučenina jmenovaná v nadpise (28,6 mg).

MASS: (FAB) 962 (M+Li)

Částečná ^1H NMR δ : 7,39 (m); 5,31 M, 5,19 m (brd $J = 3,0$ Hz, 1 H); 4,59 (brd $J = 4,0$ Hz, 1H); 4,41 (brd $J = 14$ Hz, 1 H); 3,53 (s, 3 H); 2,42 (s, 3H).

P ř í k l a d 9

17-ethyl-1-hydroxy-14-(terc.butyldimethylsiloxy)-12-[2'-(4'-(4'-(methoxymethyl-5'-fenyl-2'-imidazolylmethyl-oxy)-3'-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon

K 6,4 mg 1-fenyl-3-methoxy-1,2-propandionu se přidá roztok 17-ethyl-1-hydroxy-14-(terc.butyldimethylsiloxy)-12-[2'-(4'-(ethanaloxyl-3'-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraonu (59 mg v 0,75 ml methanolu) a potom hydroxid amonný (55 μ l 58% vodného roztoku). Směs se míchá při teplotě místnosti a po 4 hodinách se roztok zkoncentruje za sníženého tlaku

a zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu [za použití směsi ethylacetát:hexan (2:1) + 1 % methanolu, jako elučního činidla]. Získá se sloučenina jmenovaná v nadpise (10 mg).

(¹H NMR je konsistentní s požadovanou strukturou).

P ř í k l a d 1 0

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-fenyl-5'''-fenyl-2'''-imidazolylmethoxy-3''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl)-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 17-ethyl-1-hydroxy-14-(terc.butyl-dimethyl-siloxy)-12-[2'-(4''-(4'''-methoxymethyl-5'''-fenyl-2'''-imidazolylmethoxy)-3''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraonu (54,7 mg v 1,0 ml tetrahydrofuranu v polypropylenové lahvičce) se přidá 100 µl roztoku komplexu fluorovodíku a pyridinu [40% roztok ve směsi tetrahydrofuranu a pyridinu (2:1)] a směs se míchá při teplotě místnosti. Po 18 hodinách se reakční směs rozloží opatrným přidáním nasyceného roztoku hydrogen-uhličitanu sodného a extrahuje se ethylacetátem. Spojený organický roztok se vysuší síranem hořečnatým, zkoncentruje za sníženého tlaku a zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu [za použití směsi ethylacetát:hexan (2:1) + 1 % methanolu, potom 2% hydroxidu amonného a 5% methanolu v methylenchloridu, jako elučního činidla]. Získá se sloučenina jmenovaná v nadpise (5 mg).

MASS: (FAB) 992 (M+Li)

Částečná ¹H NMR δ: 7,47 (m, 5H); 5,31 M, 5,19 m (s, 1 H);

4,41 (brd J = 14 Hz, 1 H); 3,48 (dd J = 18, 10 Hz, 2 H);
3,37 (s, 3 H).

P ř í k l a d 1 1

17-ethyl-1-hydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-fenyl-2'''-imidazolyl-methoxy)-3''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatri-cyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 17-ethyl-1-hydroxy-12-[2'-(4''-etha-naloxoy-3''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatri-cyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraonu (77,5 mg v 1,0 ml methanolu) se přidá fenylglyoxalmonohydrát (18,6 mg) a potom hydroxid amonný (150 µl 58% vodného roztoku). Směs se míchá při teplotě místnosti a po 5 hodinách se roztok zkoncentruje za sníženého tlaku a zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu [za použití směsi ethylacetát:hexan (2:1) + 1 % methanolu, jako elučního činidla]. Získá se sloučenina jmenovaná v nadpise (45 mg).

MASS: (FAB) 954 (M+Li)

Částečná ¹H NMR δ: 7,76 (d J = 8 Hz, 2 H); 7,38 (m, 3 H);
4,47 m, 4, 31 M (brs, 1 H); 4,41 (brd J = 14 Hz, 1 H); 3,54
M (s, 3 H)

P ř í k l a d 1 2

17-ethyl-1-hydroxy-12-[2'-(4'-(terc.butyldimethylsiloxy)-3''-(2''',3'''-dihydroxypropyloxy)-cyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 17-ethyl-1-hydroxy-12-[2'-(4'-(terc.-butyldimethylsiloxy)-3''-allyloxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraonu (182 mg ve 2 ml suchého diethyletheru) se přidá 100 µl pyridinu a potom 880 µl 0,25M roztoku tetroxidu osmičelého v tetrahydrofuranu a směs se míchá při teplotě místnosti. Po 15 minutách se přidá 5 ml 20% roztoku hydrogensířičitanu sodného a směs se zředí 10 ml ethylacetátu. Vrstvy se oddělí a organická vrstva se reextrahuje 20% roztokem hydrogensířičitanu sodného (3x5 ml), potom promyje nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší síranem sodným. Zkoncentrovaný zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu [za použití směsi ethylacetát:hexan (2:1) + 1 % methanolu, jako elučního činidla]. Získá se sloučenina jmenovaná v nadpise (112 mg).

(¹H NMR je konsistentní s požadovanou strukturou).

P ř í k l a d 1 3

17-ethyl-1-hydroxy-12-[2'-(4'-(terc.butyldimethylsiloxy)-3''-ethanaloxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 17-ethyl-1-hydroxy-12-[2'-(4'-(terc.-butyldimethylsiloxy)-3''-(2''',3'''-dihydroxypropyloxy)-

cyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraonu (112 mg v 5 ml 40% vodného tetrahydrofuranu) se přidá metajodistan sodný (38 mg) a směs se intenzivně míchá po dobu 2 hodin. Potom se přidá dalších 20 mg metajodistanu sodného a po 2 hodinách se směs zředí ethylacetátem a extrahuje zpola nasyceným roztokem hydrogen-uhličitanu sodného. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu [za použití směsi ethylacetát:hexan (1:2) + 1 % methanolu, jako elučního činidla]. Získá se sloučenina jmenovaná v nadpise (86 mg). (¹H NMR je konsistentní s požadovanou strukturou).

P ř í k l a d 1 4

17-ethyl-1-hydroxy-12-[2'-(4'-(terc.butyldimethylsilox)-3'-(4'-(fenyl-2'-imidazolylmethyloxy)cyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 17-ethyl-1-hydroxy-12-[2'-(4'-(terc.-butyldimethylsilox)-3'-ethanaloxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraonu (25,6 mg v 0,5 ml methanolu) se přidá fenylglyoxalmonohydrát (7,6 mg) a potom hydroxid amonný (50 µl 58% vodného roztoku) a směs se míchá při teplotě místnosti. Po 4 hodinách se roztok zkoncentruje za sníženého tlaku a zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu [za použití směsi ethylacetát:hexan (2:1) + 1 % methanolu, jako elučního činidla]. Získá se sloučenina jmenovaná v nadpise (7 mg). (¹H NMR je konsistentní s požadovanou strukturou).

P ř í k l a d 1 5

17-ethyl-1-hydroxy-12-[2'-(4''-hydroxy-3''-(4'''-fenyl-2'''-imidazolylmethyloxy)cyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 17-ethyl-1-hydroxy-12-[2'-(4''-(terc.butylldimethylsiloxi)-3''-(4'''-fenyl-2'''-imidazolylmethyloxy)cyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraonu (7 mg v 400 μ l tetrahydrofuranu v polypropylenové lahvičce) se přidá 30 μ l roztoku komplexu fluorovodíku a pyridinu [40% roztok ve směsi tetrahydrofuranu a pyridinu (2:1)] a směs se míchá při teplotě místnosti. Po 3 hodinách se reakční směs rozloží opatrným přidáním nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se ethylacetátem. Spojený organický roztok se vysuší síranem hořečnatým, zkoncentruje za sníženého tlaku a zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu [za použití směsi ethylacetát:hexan (4:1) + 1 % methanolu, potom 2% hydroxidu amonného v 5% methanolu v methylenchloridu, jako elučního činidla]. Získá se sloučenina jmenovaná v nadpise (4 mg).

MASS: (FAB) 918 (M+)

Částečná: ¹H NMR δ : 7,75 (m); 7,36 (t, J = 9 Hz, 2 H); 4,47 m, 4,31 M (brs, 1 H); 4,41 (brd J = 14 Hz, 1 H).

P ř í k l a d 1 6

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1'''-methyl-4'''-fenyl-2'''-imidazolylmethoxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-fenyl-2'''-imidazolylmethoxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraonu (10 mg ve 200 μ l suchého acetonitrilu) se přidá jodmethan (1,3 μ l) a potom oxid stříbrný (2,6 mg) a vzniklá směs se intenzivně míchá při teplotě místnosti. Po 4 hodinách se směs zředí 1 ml ethylacetátu a prefiltruje přes křemelinu a zkoncentruje, načež se zbytek přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu [za použití směsi ethylacetát:hexan (4:1) + 1 % methanolu, jako elučního činidla]. Získá se sloučenina jmenovaná v nadpise (4,5 mg).

MASS: (FAB) 762 (M+)

Částečná ¹H NMR δ : 7,72 (d J = 8 Hz, 2 H); 7,34 (t J = 9 Hz, 2 H); 7,14 (s, J = 1 H); 5,31 M, 5,19 m (brd J = 3,0 Hz, 1 H); 4,77 (s, 2 H); 4,41 (brd J = 14 Hz, 1 H); 3,77 (s, 3 H).

P ř í k l a d 1 7

17-ethyl-1-hydroxy-14-(terc.butyldimethylsiloxo)-12-[2'-(4''-(1'''-benzyl-2'''-imidazolylmethoxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 17-ethyl-1-hydroxy-14-(terc.butyldimethylsiloxo)-12-[2'-(4''-(2'''-imidazolylmethoxy)-3'''-methoxy-

cyklo-hexyl)-1'-methyl-vinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraonu (24 mg v 0,5 ml suchého acetonitrilu) se přidá benzylbromid (6 µl) a potom oxid stříbrný (6 mg) a vzniklá směs se intenzivně míchá při teplotě místnosti. Po 4 hodinách se směs zředí 1,5 ml ethylacetátu a přefiltruje přes křemelinu a zkoncentruje, načež se zbytek přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu [za použití směsi ethylacetát:hexan (2:1) + 1 % methanolu a potom 4:1 + 1% methanolu, jako elučního činidla]. Získá se sloučenina jmenovaná v nadpise (10 mg). (¹H NMR je konsistentní s požadovanou strukturou).

P ř í k l a d 1 8

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1'''-benzyl-2'''-imidazolylmethoxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 17-ethyl-1-hydroxy-14-terc.butyl-dimethyl-siloxy)-12-[2'-(4''-(1'''-benzyl-2'''-imidazolylmethoxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraonu (10 mg v 800 µl tetrahydrofuranu v polypropylenové lahvičce) se přidá 200 µl roztoku komplexu fluorovodíku a pyridinu [40% roztok ve směsi tetrahydrofuranu a pyridinu (2:1)] a směs se míchá při teplotě místnosti. Po 21 hodinách se reakční směs rozloží opatrným přidáním nasyceného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného a extrahuje se ethylacetátem. Spojený organický roztok se vysuší síranem hořečnatým, zkoncentruje za sníženého tlaku a zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu [za použití směsi ethylacetát:hexan (2:1)

+ 1 % methanolu, potom 2% hydroxidu amonného v 5% methanolu v methylenchloridu, jako elučního činidla]. Získá se sloučenina jmenovaná v nadpise (6 mg).

MASS: (FAB) 962 (M+)

Částečná ^1H NMR δ : 6,98 (s, 1 H); 6,85 (s, 1 H); 5,31 M, 5,19 m (brs, 1 H); 5,28 (s, 2 H); 4,85 m, 4,20 M (s, 1 H); 4,69 (s, 2 H); 4,41 (brd J = 14 Hz, 1 H).

P ř í k l a d 19

17-ethyl-1-hydroxy-14-(terc.butyl-dimethylsiloxo)-12-[2'-(4''-(1'''-m-fluorbenzyl-2'''-imidazolylmethoxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 17-ethyl-1-hydroxy-14-(terc.butyl-dimethylsiloxo)-12-[2'-(4''-(2'''-imidazolylmethoxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraonu (17,5 mg ve 400 μl suchého acetonitrilu) se přidá m-fluorbenzylbromid (4,5 μl) a potom oxid stříbrný (4,5 mg) a vzniklá směs se intenzivně míchá při teplotě místnosti. Po 5 hodinách se směs zředí 1,5 ml ethylacetátu a přefiltruje přes křemelinu a zkoncentruje, načež se zbytek přečistí mžikovou chromatografií na siligelu [za použití směsi ethylacetát:hexan (2:1) + 1 % methanolu a potom 4:1 + 1% methanolu, jako elučního činidla]. Získá se sloučenina jmenovaná v nadpise (9 mg). (^1H NMR je konsistentní s požadovanou strukturou).

P ř í k l a d 2 0

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4'-(1'''-m-fluorbenzyl-2'''-imidazolylmethoxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 17-ethyl-1-hydroxy-14-(terc.butyldimethylsiloxo)-12-[2'-(4'-(1'''-m-fluorbenzyl-2'''-imidazolylmethoxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraonu (9 mg v 450 µl tetrahydrofuranu v polypropylenové lahvičce) se přidá 120 µl roztoku komplexu fluorovodíku a pyridinu [40% roztok ve směsi tetrahydrofuranu a pyridinu (2:1)] a směs se míchá při teplotě místnosti. Po 21 hodinách se reakční směs rozloží opatrným přidáním nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se ethylacetátem. Spojený organický roztok se vysuší síranem hořečnatým, zkoncentruje za sníženého tlaku a zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu [za použití směsi ethylacetát:hexan (2:1) + 1 % methanolu, potom 2% hydroxidu amonného a 5% methanolu v methylenchloridu, jako elučního činidla]. Získá se sloučenina jmenovaná v nadpise (5,5 mg).

MASS: (FAB) 981 (M+)

Částečná ¹H NMR δ: 6,98 (s, 1 H); 6,85 (s, 1 H); 5,31 M, 5,19 m (brd J = 3,0 Hz, 1 H); 5,30 (s, 2 H); 4,85 m, 4,20 M (s, 1 H); 4,69 (s, 2 H); 4,41 (brd J = 14 Hz, 1 H).

P ř í k l a d 2 1

17-ethyl-1-hydroxy-14-(terc.butyldimethylsiloxý)-12-[2'-(4''-(m-(terc.butyldimethylsiloxymethyl)benzyloxy)-3''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 17-ethyl-1-hydroxy-14-(terc.butyldimethylsiloxý)-12-[2'-(4''-hydroxy-3''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraonu (230 mg ve 3 ml 33% methylenchloridu v cyklohexanu) se přidá m-(terc.butyldimethylsiloxymethyl)benzyltrichloracetimidát (198 µl čisté látky) a reakční činidla se nechají 5 minut mísit. K reakční směsi se pomalu injekční stříkačkou přidá kyselina trifluormethansulfonová (4,5 µl čisté látky) a směs se míchá při teplotě místnosti. Po jedné hodině se reakční směs rozloží přidavkem nasyceného hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se ethylacetátem (3x8 ml). Spojený organický roztok se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, zkoncentruje za sníženého tlaku a zbytek se přečistí preparativní chromatografií na tenké vrstvě silikagelu [za použití směsi ethylacetát:hexan (1:2) + 1 % methanolu, jako elučního činidla]. Získá se sloučenina jmenovaná v nadpise (165 mg). (¹H NMR je konsistentní s požadovanou strukturou).

P ř í k l a d 2 2

17-ethyl-1-hydroxy-14-(terc.butyldimethylsiloxo)-12-[2'-(4''-(m-hydroxymethylbenzyloxy)-3''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 17-ethyl-1-hydroxy-14-(terc.butyldimethylsiloxo)-12-[2'-(4''-(m-(terc.butyldimethylsiloxymethyl)-benzyloxy)-3''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraonu (120 mg v 2,5 ml methylenchloridu) se přidá 2,4 ml 10% roztoku kyseliny p-toluensulfonové v methanolu a směs se míchá při teplotě místnosti. Po 25 minutách se reakční směs rozloží přidavkem 3 ml nasyceného hydrogenuhlíčitanu sodného a extrahuje se ethylacetátem (2x20 ml). Spojený organický roztok se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, zkoncentruje za sníženého tlaku a zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu [za použití směsi ethylacetát:hexan (1:3) + 1 % methanolu, jako elučního činidla]. Získá se sloučenina jmenovaná v nadpise (79 mg). (¹H NMR je konsistentní s požadovanou strukturou).

P ř í k l a d 2 3

17-ethyl-1-hydroxy-14-(terc.butyldimethylsiloxo)-12-[2'-(4''-(m-formylbenzyloxy)-3''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 17-ethyl-1-hydroxy-14-(terc.butyldimethylsiloxo)-12-[2'-(4''-(m-hydroxymethylbenzyloxy)-3''-

methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraonu (79 mg v 1 ml suchého methylenchloridu) se přidá 39 mg Dess-Martinova jodistanu a směs se míchá při teplotě místnosti. Po 15 minutách se přidá 1 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a směs se extrahuje ethylacetátem. Organický roztok se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, zkoncentruje za sníženého tlaku a zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu [za použití směsi ethylacetát:hexan (1:2) + 1 % methanolu, jako elučního činidla]. Získá se sloučenina jmenovaná v nadpise (68,4 mg). (¹H NMR je konsistentní s požadovanou strukturou).

P ř í k l a d 2 4

17-ethyl-1-hydroxy-14-(terc.butylldimethylsiloxý)-12-[2'-(4''-(m-2'''-imidazolylbenzyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 17-ethyl-1-hydroxy-14-(terc.butylldimethylsiloxý)-12-[2'-(4''-(m-formylbenzyloxy-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraonu (33,4 mg v 0,5 ml methanolu) se přidá glyoxal (12 μ l 40% vodného roztoku) a potom hydroxid amonný (20 μ l 58% vodného roztoku). Směs se míchá při teplotě místnosti a po 20 hodinách se roztok zkoncentruje za sníženého tlaku a zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu [za použití směsi ethylacetát:hexan (2:1) + 1 % methanolu, jako elučního činidla]. Získá se sloučenina jmenovaná v nadpise (20 mg).

(^1H NMR je konsistentní s požadovanou strukturou).

P ř í k l a d 2 5

(17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(m-2'''-imidazoly-benzyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 17-ethyl-1-hydroxy-14-(terc.butylldimethylsilox)-12-[2'-(4''-(m-2'''-imidazolybenzyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraonu (20 mg v 600 μl tetrahydrofuranu v polypropylenové lahvičce) se přidá 75 μl roztoku komplexu fluorovodíku a pyridinu [40% roztok ve směsi tetrahydrofuranu a pyridinu (2:1)] a směs se míchá při teplotě místnosti. Po 24 hodinách se reakční směs rozloží opatrným přidáním nasyceného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného a extrahuje se ethylacetátem. Spojený organický roztok se vysuší síranem hořečnatým, zkoncentruje za sníženého tlaku a zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu [za použití směsi ethylacetát:hexan (4:1) + 1 % methanolu, potom 2% hydroxidu amonného v 5% methanolu v methylenchloridu, jako elučního činidla]. Získá se sloučenina jmenovaná v nádpise (7,2 mg).

MASS: (FAB) 948 (M+)

Částečná ^1H NMR δ : 7,89 (brs, 1 H); 7,76 (d J = 8 Hz, 1 H); 7,13 (s, 1 H); 5,31 M, 5,19 m (brd J = 3,0 Hz, 1 H); 4,85 m, 4,20 M (brs, 1 H); 4,72 (s, 2 H); 4,58 (brd J = 4,0 Hz, 1 H); 4,41 (brd J = 14 Hz, 1 H).

P ř í k l a d 2 6

(17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4'-(para-2'''-imidazolyl-benzyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon

Sloučenina jmenovaná v nadpise se vyrobí v podstatě způsobem popsáním v příkladech 1 až 25, s tím rozdílem, že se jako alkylačního činidla použije p-(terc.butyldimethylsiloxymethyl)benzyltrichloracetimidátu.

MASS: (FAB) 948 (M+)

Částečná ¹H NMR δ: 7,81 (d J = 9 Hz, 2 H); 7,40 (d J = 9 Hz, 2 H); 7,14 (s, 2 H); 5,34 M, 5,20 m (brd J = 3,0 Hz, 1 H); 4,71 (s, 2H); 4,41 (brd J = 14 Hz, 1 H).

P ř í k l a d 2 7

(17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4'-(ortho-2'''-imidazolyl-benzyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon

Sloučenina jmenovaná v nadpise se vyrobí v podstatě způsobem popsáním v příkladech 1 až 25, s tím rozdílem, že se jako alkylačního činidla použije o-(terc.butyldimethylsiloxymethyl)benzyltrichloracetamidátu.

MASS: (FAB) 954 (M+Li), 948 (M+)

Částečná ¹H NMR δ: 8,11 (d J = 8 Hz, 1 H); 7,49 (m, 2 H); 7,37 (m, 2 H); 7,19 (m, 2 H); 5,38 M, 5,25 m (brd J = 3,0 Hz, 1 H); 4,41 (brd J = 14 Hz, 1 H).

P ř í k l a d 2 8

(17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(meta-1'''-methyl-2'''-imidazolylbenzyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon

Sloučenina jmenovaná v nadpise se vyrobí v podstatě způsobem popsaným v příkladu 16, pouze s tím rozdílem, že se jako výchozí látky použije produktu z příkladu 25.

MASS: (FAB) 962 (M+)

Částečná ¹H NMR δ: 7,61 (brs, 1 H); 7,49 (brd J = 6 Hz, 1 H); 7,41 (m, 2 H); 7,09 (s, 1 H); 6,94 (s, 1 H); 5,30 M, 5,17 m (brd J = 3,0 Hz, 1 H); 4,71 (d J = 5 Hz, 2 H); 4,58 (brd J = 4,0 Hz, 1 H); 4,41 (brd J = 14 Hz, 1 H); 3,72 (s, 3H).

P ř í k l a d 2 9

(17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-meta-difluorfenyl-2'''-imidazolylbenzyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

Sloučenina jmenovaná v nadpise se vyrobí v podstatě způsobem popsaným v příkladech 3 až 4, pouze s tím rozdílem, že se jako dikarbonylového zdroje použije 3,5-difluorfenylglyoxalu.

MASS: (FAB) 1007 (M+)

Částečná ¹H NMR δ: 6,95 (brs, 1 H); 6,62 (m, 3 H); 5,29 M, 5,16 m (brd, J = 3 Hz, 1 H); 4,41 (brd J = 14 Hz, 1 H); 3,51 (s, 2H).

P ř í k l a d 3 0

(17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''',5''',6''',7'''-tetrahydro-2'''-benzimidazolylbenzyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon

Sloučenina jmenovaná v nadpise se vyrobí v podstatě způsobem popsaným v příkladech 3 až 4, pouze s tím rozdílem, že se jako dikarbonylového zdroje použije 1,2-cyklohexandionu.

MASS: (FAB) 926)

Částečná ¹H NMR δ: 5,28 M, 5,16 m (brd J = 3 Hz, 1 H); 4,41 (brd, J = 14 Hz, 1 H); 3,72 (d J = 11 Hz), 1 H); 3,43 (s, 3 H).

P ř í k l a d 3 1

(17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-allyloxy-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon

K.roztoku (17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-hydroxy-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraonu (200 mg v 3,0 ml 33% methylenchloridu v cyklohexanu) se přidá allyltri-chloracetimidát (88 µl čisté látky) a reakční činidla se nechají 5 minut mísit. K reakční směsi se pomalu injekční stříkačkou přidá kyselina trifluormethansulfonová (4,5 µl čisté látky) a směs se míchá při teplotě místnosti. Po 18 hodinách se reakční směs rozloží přídavkem nasyceného hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se ethylacetátem

(3x5 ml). Spojený organický roztok se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, zkoncentruje za sníženého tlaku a zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu [za použití směsi ethylacetát:hexan (1:2) + 1 % methanolu, jako elučního činidla]. Získá se sloučenina jmenovaná v nadpise (156 mg).

MASS: (FAB) 838 (M+Li)

Částečná ^1H NMR δ : 5,82 (m, 1 H); 4,85 (m), 4,20 (brs, 1 H); 4,59 (brd J = 4,5 Hz, 1 H); 4,41 (brd J = 14 Hz, 1 H); 4,03 (dt J = 4,0, 1,0 Hz, 2 H).

P ř í k l a d 3 2

A. (17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-allyloxy-3''-hydroxy-cyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon a

B. 17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(3''-allyloxy-4''-hydroxy-cyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(3',4''-dihydroxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraonu (100 mg v 1,5 ml 33% methylenchloridu v cyklohexanu), se přidá allyltrichloracetimidát (53 μl čisté látky) a reakční činidla se nechají 5 minut mísit. K reakční směsi se pomalu injekční stříkačkou přidá kyselina trifluormethansulfonová (2 μl čisté látky) a směs se míchá při teplotě místnosti. Po 3 hodinách se reakční směs rozloží přidávkem nasyceného hydrogenuhličitanu sodného

a extrahuje se ethylacetátem (3x5 ml). Spojený organický roztok se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, zkoncentruje za sníženého tlaku a zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu [za použití směsi ethylacetát:hexan (1:1) + 1 % methanolu, jako elučního činidla]. Získají se sloučeniny jmenované v nadpise (21 mg 4''-etheru a 17 mg 3''-etheru).

A. (4''-ether):

Částečná ^1H NMR δ : 5,93 (m, 1 H); 4,87 m, 4,19 M (brs, 1 H); 4,59 (brd J = 4,0 Hz, 1 H); 4,41 (brd J = 14 Hz, 1 H); 2,67 (brd J = 3,7 Hz, 1 H).

B. (3''-ether):

Částečná ^1H NMR δ : 5,93 (m, 1 H); 4,83 m, 4,23 M (brs, 1 H); 4,59 (brd J = 4,0 Hz, 1 H); 4,41 (brd J = 14 Hz, 1 H); 2,63 (brs, 1 H).

P ř í k l a d 3 3

A. 17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(3''-hydroxy-4''-isopropoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon a

B. 17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-hydroxy-3''-isopropoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(3',4''-dihydroxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraonu (110 mg v 1,5 ml 33% methy-

lenchloridu v cyklohexanu), se přidá isopropyltrichloracetimidát (52 μ l čisté látky) a reakční činidla se nechají 5 minut mísit. K reakční směsi se pomalu injekční stříkačkou přidá kyselina trifluormethansulfonová (2 μ l čisté látky) a směs se míchá při teplotě místnosti. Po 3 hodinách se reakční směs rozloží přidávkem nasyceného hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se ethylacetátem (3x5 ml). Spojený organický roztok se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, zkoncentruje za sníženého tlaku a zbytek se přečistí preparativní chromatografií na tenké vrstvě silikagelu [za použití směsi ethylacetát:hexan (1:1) + 1 % methanolu, jako elučního činidla]. Získají se sloučeniny jmenované v nadpise (15 mg 4''-etheru a 16 mg 3''-etheru).

A. (4''-ether):

MASS: (FAB) 826 (M+Li)

Částečná ^1H NMR δ : 5,31 (d J = 3,0 Hz, 1 H); 4,85 m, 4,18 M (brs, 1 H); 4,58 (brd J = 4,0 Hz, 1 H); 4,40 (brd J = 14 Hz, 1 H); 2,63 (brs, 1 H).

B. (3''-ether):

MASS: (FAB) 826 (M+Li)

Částečná ^1H NMR δ : 5,31 (d J = 3,0 Hz, 1 H); 4,81 m, 4,22 M (brs, 1 H); 4,58 (brd J = 4,0 Hz, 1 H); 4,40 (brd J = 14 Hz, 1 H); 2,60 (brs, 1 H).

P ř í k l a d 3 4

17-ethyl-1-hydroxy-12-[2'-(4''-allyloxy-3''-isopropoxy-cyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 17-ethyl-1-hydroxy-12-[2'-(3',4''-di-hydroxycyklohexyl-1'-methylvinyl)-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraonu (69 mg v 3 ml 33% methylenchloridu v cyklohexanu), se přidá isopropyltrichloracetimidát (22 µl čisté látky) a reakční činidla se nechají 5 minut mísit. K reakční směsi se pomalu injekční stříkačkou přidá kyselina trifluormethansulfonová (2 µl čisté látky) a směs se míchá při teplotě místnosti. Po 24 hodinách se reakční směs rozloží přidavkem nasyceného hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se ethylacetátem (3x8 ml). Spojený organický roztok se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, zkoncentruje za sníženého tlaku a zbytek se přečistí preparativní chromatografií na tenké vrstvě silikagelu [za použití směsi ethylacetát:hexan (1:1) + 1 % methanolu, jako elučního činidla]. Získá se sloučenina jmenovaná v nadpise (12 mg).

MASS: (FAB) 803 (M+Li)

Částečná ¹H NMR δ: 4,87 (brd J = 10 Hz, 1 H); 4,56 (d J = 4,0 Hz, 1 H); 4,42 m, 4,33 M (brs, 1 H); 2,61 (brs, 1 H); 1,16 (d J = 7,0 Hz, 6 H).

P ř í k l a d 3 5

A. 17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-sek.butenyloxy-3''-hydroxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon a

B. 17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(3''-sek.butenyloxy-4''-hydroxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(3',4''-dihydroxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraonu (150 mg v 3 ml 33% methylenchloridu v cyklohexanu), se přidá sek.butenyltrichloracetimidát (62 µl čisté látky) a reakční činidla se nechají 5 minut mísit. K reakční směsi se pomalu injekční stříkačkou přidá kyselina trifluormethansulfonová (2 µl čisté látky) a směs se míchá při teplotě místnosti. Po 15 minutách se reakční směs rozloží přidavkem nasyceného hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se ethylacetátem (3x8 ml). Spojený organický roztok se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, zkoncentruje za sníženého tlaku a zbytek se přečistí preparativní chromatografií na tenké vrstvě silikagelu [za použití směsi ethylacetát:hexan (1:1) + 1 % methanolu, jako elučního činidla]. Získají se sloučeniny jmenované v nadpise (11 mg 4''-etheru a 13 mg 3''-etheru).

A. (4''-ether):

MASS: (FAB) 831 (M+Na)

Částečná ¹H NMR δ: 5,65 (m, 1 H); 5,32 (brd J = 3,0 Hz, 1

H); 4,87 m, 4,18 M (brs, 1 H); 4,58 (brd J = 4,0 Hz, 1 H); 4,41 (brd J = 14 Hz, 1 H).

B. (3''-ether):

MASS: (FAB) 831 (M+Na)

Částečná ^1H NMR δ : 5,65 (m, 1 H); 5,31 (brs, 1 H); 4,82 m, 4,22 M (brs, 1 H); 4,58 (brd J = 4,0 Hz, 1 H); 4,41 (brd J = 14 Hz, 1 H).

P ř í k l a d 3 6

17-ethyl-1-hydroxy-12-[2'-(3'',4''-diallyloxycyklohexyl-1'-methylvinyl)]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 17-ethyl-1-hydroxy-12-[2'-(3',4''-di-hydroxycyklohexyl-1'-methylvinyl)]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraonu (20 mg v 0,75 ml 33% methylenchloridu v cyklohexanu), se přidá allyltrichloracetimidát (16 μl čisté látky) a reakční činidla se nechají 5 minut mísit. K reakční směsi se pomalu injekční stříkačkou přidá kyselina trifluormethansulfonová (2 μl čisté látky) a směs se míchá při teplotě místnosti. Po 5 hodinách se reakční směs rozloží přidavkem nasyceného hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se ethylacetátem (3x5 ml). Spojený organický roztok se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, zkoncentruje za sníženého tlaku a zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu [za použití směsi ethylacetát:hexan (1:3) + 1 % methanolu, jako elučního činidla]. Získá se sloučenina jmenovaná v nadpise (6,8 mg). (^1H NMR je konsistentní s požadovanou strukturou).

P ř í k l a d 3 7

17-ethyl-1-hydroxy-12-[2'-(3'',4''-di-(2'''-imidazoly-methyl)cyklohexyl-1'-methylvinyl)]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon

Sloučenina jmenovaná v nadpisu se připraví z 17-ethyl-1-hydroxy-12-[2'-(3'',4''-diallyloxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraonu v podstatě způsobem, který je popsán v příkladech 12 až 13 a potom 1 až 2.

P ř í k l a d 3 8

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(2-ethanaloxo)-3''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon

Stupeň A: 17-ethyl-1-hydroxy-14-(terc.butyldimethylsiloxo)-12-[2'-(4''-(terc.butyldimethylsiloxo)-3''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-hydroxy-3''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraonu (2,35 g) v suchém methylenchloridu (20 ml) se přidá nadbytek 2,6-lutidinu (1,04 ml) a směs se míchá při teplotě místnosti. Po 10 minutách se injekční stříkačkou přidá terc.butyldi-

methylsilyltrifluormethansulfonát (1,50 ml). Po 1 hodině se reakční směs zředí ethylacetátem a extrahuje nasyceným roztokem hydrogen uhličitanu sodného a promyje nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým, zkoncentruje za sníženého tlaku a zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu [za použití směsi ethylacetát:hexan (1:3) + 1 % methanolu, jako elučního činidla]. Získá se sloučenina jmenovaná v nadpise (2,91 g). (^1H NMR je konsistentní s požadovanou strukturou).

Stupeň B: 17-ethyl-1-hydroxy-14-(terc.butyldimethylsiloxy)-12-[2'-(4''-hydroxy-3''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 17-ethyl-1-hydroxy-14-(terc.butyldimethylsiloxy)-12-[2'-(4''-(terc.butyldimethylsiloxy)-3''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon (15 ml) se přidá 2% roztok fluorovodíku ve vodném acetonitrilu a směs se míchá při teplotě místnosti. Po 4 hodinách se reakční roztok zředí ethylacetátem a extrahuje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým, zkoncentruje za sníženého tlaku a zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu [za použití směsi ethylacetát:hexan (1:1) + 1 % methanolu, jako elučního činidla]. Získá se sloučenina jmenovaná v nadpise (1,51 g). (^1H NMR je konsistentní s požadovanou strukturou).

Stupeň C: 17-ethyl-1-hydroxy-14-(terc.butyldimethylsiloxy)-12-[2'-(4''-allyloxy-3''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetra-

methyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-
oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 17-ethyl-1-hydroxy-14-(terc.butylldimethylsiloxi)-12-[2'-(4''-hydroxy-3''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon (820 mg v 9 ml 33% methylenchloridu v cyklohexanu) se přidá allyltrichloracetimidát (366 µl čisté látky) a reakční činidla se nechají 5 minut mísit. K reakční směsi se pomalu injekční stříkačkou přidá kyselina trifluormethansulfonová (16 µl čisté látky) a směs se míchá při teplotě místnosti. Po 17 hodinách se reakční směs rozloží přidávkem nasyceného hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se ethylacetátem (3x15 ml). Spojený organický roztok se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, zkoncentruje za sníženého tlaku a zbytek se přečistí mžíkovou chromatografií na silikagelu [za použití směsi ether:hexan (2:3), jako elučního činidla]. Získá se sloučenina jmenovaná v nadpise (800 mg). (¹H NMR je konsistentní s požadovanou strukturou).

Stupeň D: 17-ethyl-1-hydroxy-14-(terc.butylldimethylsiloxi)-12-[2'-(4''-(2''',3'''-dihydroxypropyloxy-3''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon

K toztoku 17-ethyl-1-hydroxy-14-(terc.butylldimethylsiloxi)-12-[2'-(4''-allyloxy-3''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon (344 mg v 3 ml suchého diethyletheru) se přidá 150 µl pyridinu a potom 1,6 ml 0,25M roztoku tetroxidu osmičelého v tetrahydrofuranu a směs se míchá při teplotě místnosti. Po

15 minutách se přidá 10 ml 20% roztoku hydrogensířičitanu sodného a směs se zředí 20 ml ethylacetátu. Vrstvy se oddělí a organická vrstva se reextrahuje 20% roztokem hydrogensířičitanu sodného (3x20 ml), potom promyje nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší síranem sodným. Zkoncentrovaný zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu [za použití směsi ethylacetát:hexan (1:1) + 1 % methanolu a potom směsí methylenchlorid:hexan:methanol (10:2:1), jako elučního činidla]. Získá se sloučenina jmenovaná v nadpise (300 mg).

(¹H NMR je konsistentní s požadovanou strukturou).

Stupeň E: 17-ethyl-1-hydroxy-14-(terc.butylldimethylsiloxi)-12-[2'-(4''-ethanaloxi-3''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 17-ethyl-1-hydroxy-14-(terc.butylldimethylsiloxi)-12-[2'-(4''-(2''',3'''-dihydroxypropyloxi-3''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl)-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraonu (284 mg v 6 ml 20% vodného tetrahydrofuranu) se přidá metajodistan sodný (72,3 mg) a směs se intenzivně míchá po dobu 2 hodin. Potom se přidá dalších 50 mg metajodistanu sodného a po 1,5 hodiny se směs zředí ethylacetátem a extrahuje zpola nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu [za použití směsi ethylacetát:hexan (1:1) + 1 % methanolu, jako elučního činidla]. Získá se sloučenina jmenovaná v nadpise (151 mg).

(¹H NMR je konsistentní s požadovanou strukturou).

Stupeň F: 17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(2-ethanal-
oxy)-3''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-
dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-
4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-
tetraon

K roztoku 17-ethyl-1-hydroxy-14-(terc.butyldimethyl-
siloxo)-12-[2'-(4''-ethanaloxo-3''-methoxycyklohexyl)-1'-
methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-
dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-
tetraonu (3,5 mg) v acetonitrilu (100 µl) se přidá 2% roztok
fluorovodíku v acetonitrilu (100 µl) a směs se míchá při
teplotě místnosti. Po dvou hodinách se roztok zředí
ethylacetátem, extrahuje nasyceným roztokem hydrogenuhličí-
tanu sodného a organická fáze se vysuší síranem hořečnatým.
Sloučenina jmenovaná v nadpise se získá přečištěním
koncentrátu pomocí mžikové chromatografie.

P ř í k l a d 3 9

17-ethyl-1-hydroxy-12-[2'-(4''-(ethanaloxo)-3''-methoxy-
cyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-
tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-
18-en-2,3,10,16-tetraon

Stupeň A: 17-ethyl-1-hydroxy-12-[2'-(4''-allyloxy-3''-methoxy-
cyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,
21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.
1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 17-ethyl-1-hydroxy-12-[2'-(4''-hydroxy-
3''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,
21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-
oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraonu (400 mg v 6 ml 33% methy-

lenchloridu v cyklohexanu se přidá allyltrichloracetimidát (209 µl) čisté látky) a reakční činidla se nechají 5 minut mísit. K reakční směsi se pomalu injekční stříkačkou přidá kyselina trifluormethansulfonová (9 µl čisté látky) a směs se míchá při teplotě místnosti. Po 6 hodinách se reakční směs rozloží přidavkem nasyceného hydrogenuhlíčitanu sodného a extrahuje se ethylacetátem (3x10 ml). Spojený organický roztok se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, zkoncentruje za sníženého tlaku a zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu [za použití směsi ethylacetát:hexan (1:3) + 1 % methanolu, jako elučního činidla]. Získá se sloučenina jmenovaná v nadpise (320 mg).

(¹H NMR je konsistentní s požadovanou strukturou).

Stupeň B: 17-ethyl-1-hydroxy-12-[2'-(4'-(2'',3''-dihydroxypropyloxy)-3''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 17-ethyl-1-hydroxy-12-[2'-(4'-allyloxy-3''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraonu (310 mg v 3,5 ml suchého etheru) se přidá 350 µl pyridinu a 1,5 ml 0,25M roztoku tetroxidu osmičelého v tetrahydrofuranu a směs se míchá při teplotě místnosti. Po 15 minutách se přidá 10 ml 20% roztoku hydrogensířičitanu sodného a směs se zředí 20 ml ethylacetátu. Vrstvy se oddělí a organická vrstva se reextrahuje 20% roztokem hydrogensířičitanu sodného (3x20 ml), potom promyje nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší síranem sodným. Zkoncentrovaný zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu [za použití směsi ethylacetát:hexan (1:1) + 1 % methanolu a potom směsi

methylenchlorid:hexan:methanol (10:2:1), jako elučního činidla]. Získá se sloučenina jmenovaná v nadpise (232 mg). (^1H NMR je konsistentní s požadovanou strukturou).

Stupeň C: 17-ethyl-1-hydroxy-12-[2'-(4''-ethanaloxo-3''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon

K toztoku 17-ethyl-1-hydroxy-12-[2'-(4''-(2''', 3'''-dihydroxypropyloxy)-3''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraonu (232 mg ve 25% vodného tetrahydrofuranu) se přidá metajodistan sodný (70,2 mg) a směs se intenzivně míchá po dobu 4 hodin. Potom se směs zředí ethylacetátem a extrahuje zpola nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu [za použití směsi ethylacetát:hexan (1:1) + 1 % methanolu, jako elučního činidla]. Získá se sloučenina jmenovaná v nadpise (112 mg). (^1H NMR je konsistentní s požadovanou strukturou).

P ř í k l a d 4 0

17-ethyl-1-hydroxy-14-(terc.butylldimethylsiloxo)-12-[2'-(4''-(2-hydroxyethoxy)-3''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 17-ethyl-1-hydroxy-14-(terc.butylldimethylsiloxo)-12-[2'-(4''-ethanaloxo-3''-methoxycyklohexyl)-1'-

methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraonu (126 mg v 1,3 ml suchého tetrahydrofuranu) se při - 78 °C přidá trifenylborhydrid draselný (320 µl 0,5M roztoku v tetrahydrofuranu. Po 45 minutách se reakční směs rozloží přidavkem nasyceného chloridu amonného a ohřeje na teplotu místnosti. Směs se extrahuje ethylacetátem (3x15 ml). Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na sílikagelu [za použití směsi ethylacetát:hexan (2:1) + 1 % methanolu, jako elučního činidla]. Získá se sloučenina jmenovaná v nadpise (80,2 mg). (¹H NMR je konsistentní s požadovanou strukturou).

P ř í k l a d 4 1

17-ethyl-1-hydroxy-14-(terc.butyldimethylsiloxý)-12-[2'-(4''-(2''',3'''-dihydroxypropýloxy)-3''-methoxýcyklohexýl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 17-ethyl-1-hydroxy-14-(terc.butyldimethylsiloxý)-12-[2'-(4''-allyloxy-3''-methoxýcyklohexýl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraonu (1,0 g v 40 ml tetrahydrofuranu) se přidá 0,8 ml destilované vody a potom 1,2 g hydrátu 4-methylmorfolin-N-oxidu, načež se směs míchá při teplotě místnosti. Po 15 minutách se přidá tetroxid osmičelý (1,16 ml 0,25M roztoku v tetrahydrofuranu). Po 6 hodinách se reakční směs rozloží přidavkem 20% roztoku hydrogensířičitanu sodného a směs se zředí ethylacetátem. Vrstvy se oddělí a organická vrstva se reextrahuje 20% roztokem

hydrogensířičitanu sodného (3x20 ml), potom promyje nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší síranem sodným. Zkoncentrovaný zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu [za použití směsi ethylacetát:hexan (1:1) + 1 % methanolu a potom 4:1 + 1 % methanolu. Získá se sloučenina jmenovaná v nadpise (680 mg). (^1H NMR je konsistentní s požadovanou strukturou).

P ř í k l a d 4 2

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(3'''-dioxolanylfenyl-oxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon

K míchanému roztoku tri(3-dioxolanylfenyl)vizmutinu (300 mg, 0,46 mmol, 1,44 ekv.) v methylenchloridu (4 ml) se přidá peroxooctová kyselina (0,100 ml, 32% v kyselině octové) a po 15 minutách se přidá 17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-hydroxy-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon (250 mg, 0,32 mmol, 1 ekv.) a octan měďnatý (25 mg, 0,138 mmol, 0,43 ekv.). Reakční směs se míchá 2 dny při teplotě místnosti, potom se zředí nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje methylenchloridem (2x). Extrakty se spojí, vysuší bezvodým síranem sodným, přefiltrují a zkoncentrují za sníženého tlaku. Produkt se izoluje a přečistí preparativní chromatografií na tenké vrstvě silikagelu (hexan:aceton, 3:1, jako eluční činidlo). Získá se požadovaný produkt (105 mg). (^1H NMR je konsistentní s požadovanou strukturou).

P ř í k l a d 4 3

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(3'''-formylfenyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(3'''-dioxolanylfenyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraonu (20 mg v 1 ml methylenchloridu) se přidá 1 ml 2,2% roztoku p-toluensulfonové kyseliny v methanolu a směs se míchá při teplotě místnosti. Po 20 minutách se reakční směs rozloží přidávkem 2 ml nasyceného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného, extrahuje methylenchloridem a extrakt se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného. Spojené organické podíly se vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují. Zbytek se přečistí preparativní chromatografií na tenké vrstvě silikagelu (hexan:aceton, 2:1, jako eluční činidlo). Získá se sloučenina jmenovaná v nadpise (6 mg). (¹H NMR je konsistentní s požadovanou strukturou).

P ř í k l a d 4 4

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(3'''-(2'''-imidazolyl)-fenyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(3'''-formylfenyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraonu (50 mg v

0,75 ml methanolu) se přidá glyoxal (25 μ l 40% vodného roztoku) a potom hydroxid amonný (75 μ l 58% vodného roztoku). Směs se míchá při teplotě místnosti a po 1,5 hodinách se roztok zkoncentruje za sníženého tlaku a zbytek se přečistí chromatografií na tenké vrstvě silikagelu [za použití směsi hexan:aceton (2:1), jako elučního činidla]. Získá se sloučenina jmenovaná v nadpise (20 mg).

MASS (FAB) 940 (M+Li)

(^1H NMR je konsistentní s požadovanou strukturou).

P ř í k l a d 4 5

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-para-terc.butyl-fenyl-2'''-imidazolylmethoxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon

Sloučenina jmenovaná v nadpise se vyrobí v podstatě způsobem popsáným v příkladech 3 až 4, pouze s tím rozdílem, že se jako dikarbonylového zdroje použije p-terc.butylfenylglyoxalu.

MS (FAB) 1006 (M+H)

Částečná ^1H NMR: 5,30 M, 5,17 m (brs, 1 H); 4,41 (brd J = 14 Hz, 1 H); 3,58 m, 3,50 M (s, 3 H); 1,29 (s, 9 H).

P ř í k l a d 4 6

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-meta-trifluor-methylfenyl-2'''-imidazolylmethoxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon

Sloučenina jmenovaná v nadpise se vyrobí v podstatě způsobem popsáním v příkladech 3 až 4, pouze s tím rozdílem, že se jako dikarbonylového zdroje použije m-trifluormethyl-fenylglyoxalu.

MS (FAB) 1016 (M+H)

Částečná ¹H NMR: 7,99 (s, 1 H); 7,88 (t J = 4 Hz, 1 H); 7,43 (d, J = 5 Hz, 2 H); 5,30 M, 5,17 m (brs, 1 H); 4,41 (brd J = 14 Hz, 1 H); 3,59 m, 3,52 M (s, 3 H).

P ř í k l a d 4 7

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-meta-hydroxy-fenyl-2'''-imidazolylmethoxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon

Sloučenina jmenovaná v nadpise se vyrobí v podstatě způsobem popsáním v příkladech 3 až 4, pouze s tím rozdílem, že se jako dikarbonylového zdroje použije m-hydroxyfenylglyoxalu.

MS (FAB) 964 (M+)

Částečná ¹H NMR: 6,99 (brd J = 10 Hz, 1 H); 6,70 (brd J = 7 Hz, 2 H); 5,30 M, 5,17 m (brs, 1 H); 4,41 (brd J = 14 Hz, 1 H).

P ř í k l a d 4 8

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-(3''',5'''-dichlorfenyl)-2'''-imidazolylmethoxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon

Sloučenina jmenovaná v nadpise se vyrobí v podstatě způsobem popsaným v příkladech 3 až 4, pouze s tím rozdílem, že se jako dikarbonylového zdroje použije 3,5-dichlorfenylglyoxalu.

MS (FAB) 1039 (M+Na)

Částečná ¹H NMR: 7,60 (d, J = 2 Hz, 2 H); 7,32 (d, J = 2 Hz, 1 H); 7,15 (m, 1 H); 5,30 M, 5,17 m (brs, 1 H); 4,41 (brd J = 14 Hz, 1 H); 3,60 m, 3,50 M (s, 3 H).

P ř í k l a d 4 9

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-(3''',4'''-difluorfenyl)-2'''-imidazolylmethoxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon

Sloučenina jmenovaná v nadpise se vyrobí v podstatě způsobem popsaným v příkladech 3 až 4, pouze s tím rozdílem, že se jako dikarbonylového zdroje použije 3,4-difluorfenylglyoxalu.

MS (FAB) 1007 (M+Na)

Částečná ¹H NMR: 5,30 M, 5,17 m (brs, 1 H); 4,41 (brd J = 14 Hz, 1 H); 3,51 (s, 3 H).

P ř í k l a d 5 0

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-metamethoxyfenyl-2'''-imidazolylmethyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methyl-
inyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-
4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon

Sloučenina jmenovaná v nadpise se vyrobí v podstatě způsobem popsaným v příkladech 3 až 4, pouze s tím rozdílem, že se jako dikarbonylového zdroje použije meta-methoxyfenylglyoxalu.

MS (FAB) 978 (M+)

Částečná ¹H NMR: 6,75 (brd J = 6 Hz, 1 H); 5,30 M, 5,17 m (brs, 1 H); 4,41 (brd J = 14 Hz, 1 H); 3,83 (s, 3 H).

P ř í k l a d 5 1

Hydrochlorid 17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-meta-methoxyfenyl-2'''-imidazolylmethyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraonu

K roztoku 17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-meta-methoxyfenyl-2'''-imidazolylmethyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraonu (45,8 mg) v methanolu (0,5 ml) se přidá roztok kyseliny chlorovodíkové (2,5 µl 2N roztoku) a směs se míchá při teplotě místnosti. Po 10 minutách se reakční směs zkoncentruje za sníženého tlaku, zbytek se znovu rozpustí v benzenu a roztok se lyofilizuje. Získá se sloučenina jmenovaná v nadpisu (47 mg).

Částečná ^1H NMR: 6,87 (brd $J = 6$ Hz, 1 H); 5,30 M, 5,17 m (brs, 1 H); 4,41 (brd $J = 14$ Hz, 1 H); 3,85 (s, 3 H); 3,56 (s, 3 H).

P ř í k l a d 5 2

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-(3''''-4''''-methyldioxyfenyl)-2'''-imidazolylmethyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon

Sloučenina jmenovaná v nadpise se vyrobí v podstatě způsobem popsaným v příkladech 3 až 4, pouze s tím rozdílem, že se jako dikarbonylového zdroje použije 3,4-methyldioxyfenylglyoxalu.

MS (FAB) 993 (M+H)

Částečná ^1H NMR: 6,80 (d $J = 8$ Hz, 2 H); 5,30 M, 5,17 m (brs, 1 H); 4,41 (brd $J = 14$ Hz, 1 H); 3,52 (s, 3 H).

P ř í k l a d 5 3

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-metafluorfenyl)-2'''-imidazolylmethyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon

Sloučenina jmenovaná v nadpise se vyrobí v podstatě způsobem popsaným v příkladech 3 až 4, pouze s tím rozdílem, že se jako dikarbonylového zdroje použije m-fluorfenylglyoxalu.

MS (FAB) 967 (M+H)

Částečná ^1H NMR: 6,89 (brt J = 6 Hz, 1 H); 5,30 M, 5,17 m (brs, 1 H); 4,41 (brd J = 14 Hz, 1 H); 3,52 (s, 3 H).

P ř í k l a d 5 4

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-(3''''',5'''''-bis-(trifluormethyl)fenyl)-2'''-imidazolylmethyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon

Sloučenina jmenovaná v nadpise se vyrobí v podstatě způsobem popsaným v příkladech 3 až 4, pouze s tím rozdílem, že se jako dikarbonylového zdroje použije 3,5-bis(trifluormethyl)fenylglyoxalu.

MS (FAB) 1085 (M+H)

Částečná ^1H NMR: 8,16 (s, 2 H); 7,69 (s, 1 H); 7,38 (s, 1 H); 5,30 M, 5,17 m (brs, 1 H); 4,41 (brd J = 14 Hz, 1 H).

P ř í k l a d 5 5

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-para-methoxyfenyl)-2'''-imidazolylmethyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon

Sloučenina jmenovaná v nadpise se vyrobí v podstatě způsobem popsaným v příkladech 3 až 4, pouze s tím rozdílem, že se jako dikarbonylového zdroje použije p-methoxyfenylglyoxalu.

MS (FAB) 978 (M+)

Částečná ^1H NMR: 6,80 (d $J = 7$ Hz, 1 H); 5,30 M, 5,17 m (brs, 1 H); 4,41 (brd $J = 14$ Hz, 1 H); 3,80 (s, 3 H).

P ř í k l a d 5 6

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-(3''''',5'''''-dimethoxyfenyl-2'''-imidazolylmethyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon

Sloučenina jmenovaná v nadpise se vyrobí v podstatě způsobem popsaným v příkladech 3 až 4, pouze s tím rozdílem, že se jako dikarbonylového zdroje použije 3,5-dimethoxyfenylglyoxalu.

MS (FAB) 1009 (M+H)

Částečná ^1H NMR: 6,35 (s, 1 H); 5,30 M, 5,17 m (brs, 1 H); 4,41 (brd $J = 14$ Hz, 1 H); 3,80 (s, 6 H).

P ř í k l a d 5 7

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-meta-trifluoromethoxyfenyl-2'''-imidazolylmethyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon

Sloučenina jmenovaná v nadpise se vyrobí v podstatě způsobem popsaným v příkladech 3 až 4, pouze s tím rozdílem, že se jako dikarbonylového zdroje použije m-trifluormethoxyfenylglyoxalu.

MS (FAB) 1032 (M+)

Částečná ^1H NMR: 7,35 (t J = 5 Hz, 1 H); 7,06 (brd J = 6 Hz, 1 H); 5,30 M, 5,17 m (brs, 1 H); 4,41 (brd J = 14 Hz, 1 H).

P ř í k l a d 5 8

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-ortho-methoxyfenyl-2'''-imidazolylmethyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon

Sloučenina jmenovaná v nadpise se vyrobí v podstatě způsobem popsáným v příkladech 3 až 4, pouze s tím rozdílem, že se jako dikarbonylového zdroje použije p-methoxyfenylglyoxalu.

MS (FAB) 978 (M+)

Částečná ^1H NMR: 6,98 (m, 2 H); 5,30 M, 5,17 m (brs, 1 H); 4,41 (brd J = 14 Hz, 1 H); 3,91 (s, 3 H); 3,50 (s, 3 H).

P ř í k l a d 5 9

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-meta-isopropoxyfenyl-2'''-imidazolylmethyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon

Sloučenina jmenovaná v nadpise se vyrobí v podstatě způsobem popsáným v příkladech 3 až 4, pouze s tím rozdílem, že se jako dikarbonylového zdroje použije m-isopropoxyfenylglyoxalu.

Částečná ^1H NMR: 6,65 (d $J = 6$ Hz, 1 H); 5,30 M, 5,17 m (brs, 1 H); 4,41 (brd $J = 14$ Hz, 1 H); 1,23 (d $J = 5$ Hz, 6 H).

P ř í k l a d 6 0

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-meta-ethoxy-fenyl-2'''-imidazolylmethyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon

Sloučenina jmenovaná v nadpise se vyrobí v podstatě způsobem popsáním v příkladech 3 až 4, pouze s tím rozdílem, že se jako dikarbonylového zdroje použije m-ethoxyfenylglyoxalu.

MS (FAB) 998 (M+Li)

Částečná ^1H NMR: 6,57 (d $J = 6$ Hz, 1 H); 5,30 M, 5,17 m (brs, 1 H); 4,41 (brd $J = 14$ Hz, 1 H); 4,04 (q $J = 5$ Hz, 2 H); 1,37 (t $J = 4$ Hz, 3 H).

P ř í k l a d 6 1

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-(3''',4''',5'''-trimethoxyfenyl)-2'''-imidazolylmethyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon

Sloučenina jmenovaná v nadpise se vyrobí v podstatě způsobem popsáním v příkladech 3 až 4, pouze s tím rozdílem, že se jako dikarbonylového zdroje použije 3,4,5-trimethoxyfenylglyoxalu.

MS (FAB) 1039 (M+H)

Částečná ^1H NMR: 6,93 (brs, 1 H); 5,30 M, 5,17 m (brs, 1 H); 4,41 (brd J = 14 Hz, 1 H); 3,90 (s, 6 H); 3,81 (s, 3 H); 3,52 (s, 3 H).

P ř í k l a d 6 2

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-meta-(hydroxy-ethyloxy)fenyl-2'''-imidazolylmethyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon

Sloučenina jmenovaná v nadpise se vyrobí v podstatě způsobem popsáným v příkladech 3 až 4, pouze s tím rozdílem, že se jako dikarbonylového zdroje použije m-hydroxyethyloxy-fenylglyoxalu.

MS (FAB) 1009 (M+H)

Částečná ^1H NMR: 6,94 (d J = 6 Hz, 1 H); 5,30 M, 5,17 m (brs, 1 H); 4,41 (brd J = 14 Hz, 1 H); 3,56 (s, 3 H).

P ř í k l a d 6 3

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-meta-propoxy-fenyl-2'''-imidazolylmethyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon

Sloučenina jmenovaná v nadpise se vyrobí v podstatě způsobem popsáným v příkladech 3 až 4, pouze s tím rozdílem, že se jako dikarbonylového zdroje použije m-propoxyfenyl-glyoxalu.

MS (FAB) 1007 (M+H)

Částečná ^1H NMR: 6,76 (d J = 6 Hz, 1 H); 5,30 M, 5,17 m (brs, 1 H); 4,41 (brd J = 14 Hz, 1 H).

P ř í k l a d 6 4

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4'-(4'''-meta-isobutyloxy-fenyl-2'''-imidazolylmethoxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon

Sloučenina jmenovaná v nadpise se vyrobí v podstatě způsobem popsáným v příkladech 3 až 4, pouze s tím rozdílem, že se jako dikarbonylového zdroje použije m-isobutyloxyfenylglyoxalu.

Částečná ^1H NMR: 6,86 (d J = 6 Hz, 1 H); 5,30 M, 5,17 m (brs, 1 H); 4,41 (brd J = 14 Hz, 1 H); 0,99 (d J = 5 Hz, 6 H).

P ř í k l a d 6 5

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4'-(4'''-meta-methyl-fenyl-2'''-imidazolylmethoxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon

Sloučenina jmenovaná v nadpise se vyrobí v podstatě způsobem popsáným v příkladech 3 až 4, pouze s tím rozdílem, že se jako dikarbonylového zdroje použije m-methylfenylglyoxalu.

Částečná ^1H NMR: 7,02 (d $J = 6$ Hz, 1 H); 5,30 M, 5,17 m (brs, 1 H); 4,41 (brd $J = 14$ Hz, 1 H); 3,56 (s, 3 H); 2,35 (s, 3 H).

P ř í k l a d 6 6

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-(3''''-(2''''-imidazolyl)propyloxy-3''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl)]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon

Stupeň A: 17-ethyl-1-hydroxy-14-(terc.butyldimethylsiloxy)-12-[2'-(4''-butenaloxy-3''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 17-ethyl-1-hydroxy-14-(terc.butyldimethylsiloxy)-12-[2'-(4''-ethanaloxy-3''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraonu (94 mg v 1,0 ml methylenchloridu) se přidá (trifenylfosforanyliden)acetaldehyd (60,2 mg) a směs se míchá při teplotě místnosti. Po 18 hodinách se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku a směs se přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu [za použití směsi ethylacetát:hexan (1:2) + 1 % methanolu, jako elučního činidla]. Získá se sloučenina jmenovaná v nadpisu (62 mg). (^1H NMR je konsistentní s požadovanou strukturou).

Stupeň B: 17-ethyl-1-hydroxy-14-(terc.butyldimethylsiloxy)-12-[2'-(4''-butanaloxy-3''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 17-ethyl-1-hydroxy-14-(terc.butyl-di-methylsiloxy)-12-[2'-(4''-butenaloxy-3''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraonu (62 mg v 1,0 ml suchého toluenu) se přidá kyselina octová (8 µl) a tetrakis(trifenylfosfin)palladium (3,1 mg), načež se směs míchá při teplotě místnosti. Nakonec se injekční stříkačkou přidá tributylcínhydrid (17,2 µl). Po 15 minutách se reakční směs rozloží přidávkem vody (200 µl) a potom se směs extrahuje 20 ml směsí acetonitril:hexan (3:1). Acetonitrilová vrstva se vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu [za použití směsi ethylacetát:hexan (1:2) + 1 % methanolu, jako elučního činidla]. Získá se sloučenina jmenovaná v nadpisu (58,8 mg). (¹H NMR je konsistentní s požadovanou strukturou).

Stupeň C a

stupeň D: 17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-(3''''-(2'''-imidazolyl)propyloxy-3''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon

Tyto stupně se provádějí v podstatě stejně jako příklady 3 až 4 za použití 40% vodného glyoxalu jako dikarbonylového zdroje.

MS (FAB) 900 (M⁺)

Částečná ¹H NMR: 6,92 (s, 2 H); 5,30 m, 5,17 m (brs, 1 H); 4,41 (brd J = 14 Hz, 1 H).

P ř í k l a d 6 7

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4'-(4'''-hydroxymethyl-5'''-fenyl-2'''-imidazolylmethoxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon

Sloučenina jmenovaná v nadpise se vyrobí v podstatě způsobem popsaným v příkladech 9 až 10, pouze s tím rozdílem, že se jako dikarbonylového zdroje použije 1-fenyl-3-hydroxy-1,2-propandionu.

MS (FAB) 1009 (M+H)

Částečná ¹H NMR: 6,83 (d J = 6 Hz, 1 H); 5,30 M, 5,17 m (brs, 1 H); 4,41 (brd J = 14 Hz, 1 H); 3,83 (s, 3 H); 3,54 m, 3,50 M (s, 3 H).

P ř í k l a d 6 8

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4'-(meta-(4'''-(3'''-hydroxyfenyl)-2'''-imidazolyl)benzyloxy-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon

Sloučenina jmenovaná v nadpise se vyrobí v podstatě způsobem popsaným v příkladech 21 až 25, pouze s tím rozdílem, že se jako dikarbonylového zdroje použije m-hydroxyfenylglyoxalu.

MS (FAB) 1041 (M+H)

Částečná ¹H NMR: 7,91 (s, 1 H); 7,75 (m, 1 H); 6,72 (m, 1 H); 5,30 M, 5,17 m (brs, 1 H); 4,41 (brd J = 14 Hz, 1 H).

P ř í k l a d 6 9

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4'-(meta-(4'''-fenyl-2'''-imidazolyl)benzyloxy-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl)-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon

Sloučenina jmenovaná v nadpise se vyrobí v podstatě způsobem popsáným v příkladech 21 až 25, pouze s tím rozdílem, že se jako dikarbonylového zdroje použije fenylglyoxalu.

MS (FAB) 1031 (M+Li)

Částečná ¹H NMR: 7,97 (s, 1H); 7,76 (m, 1H); 5,30 M, 5,17 m (brs, 1 H); 4,41 (brd J = 14 Hz, 1 H).

P ř í k l a d 7 0

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4'-(4'''-meta-dimethyl-fenyl-2'''-imidazolylmethyloxy-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl)-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon

Sloučenina jmenovaná v nadpise se vyrobí v podstatě způsobem popsáným v příkladech 3 až 4, pouze s tím rozdílem, že se jako dikarbonylového zdroje použije m-dimethylfenylglyoxalu.

MS (FAB) 978 (M+)

Částečná ¹H NMR: 7,11 (d J = 7 Hz, 1 H); 5,30 M, 5,17 m (brs, 1 H); 4,41 (brd J = 14 Hz, 1 H); 3,54 (s, 3 H); 2,27 (s, 3 H); 2,24 (s, 3 H).

P ř í k l a d 7 1

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-meta-ethyl-fenyl-2'''-imidazolylmethyloxy-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon

Sloučenina jmenovaná v nadpise se vyrobí v podstatě způsobem popsáným v příkladech 3 až 4, pouze s tím rozdílem, že se jako dikarbonylového zdroje použije m-ethyl-fenylglyoxalu.

MS (FAB) 976 (M+)

Částečná ¹H NMR: 7,28 (m, 5 H); 7,06 (d J = 7 Hz, 1 H); 5,30 M, 5,17 m (brs, 1 H); 4,41 (brd J = 14 Hz, 1 H); 2,65 (q J = 8 Hz, 2 H); 1,24 (t, J = 8 Hz, 3 H).

P ř í k l a d 7 2

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-fenethyl-2'''-imidazolylmethyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon

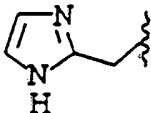
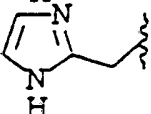
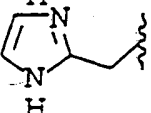
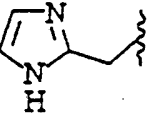
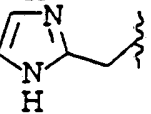
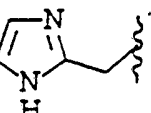
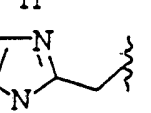
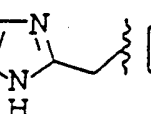
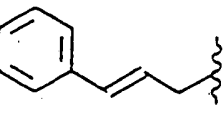
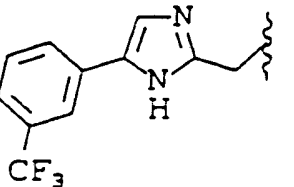
Sloučenina jmenovaná v nadpise se vyrobí v podstatě způsobem popsáným v příkladech 3 až 4, pouze s tím rozdílem, že se jako dikarbonylového zdroje použije fenethylglyoxalu.

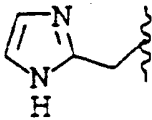
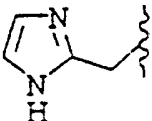
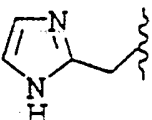
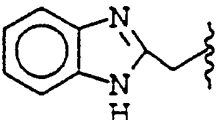
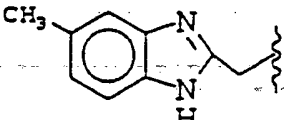
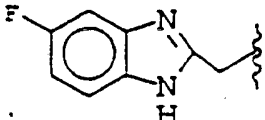
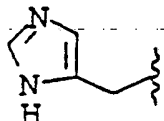
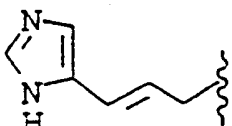
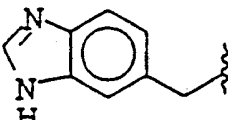
MS (FAB) 977 (M+H)

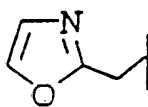
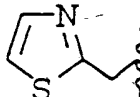
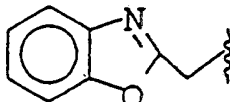
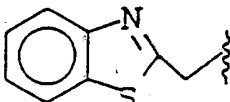
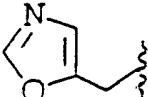
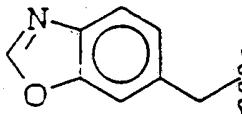
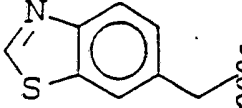
Částečná ¹H NMR: 7,30 (m, 5 H); 5,30 M, 5,17 m (brs, 1 H); 4,41 (brd J = 14 Hz, 1 H); 3,48 (s, 3 H).

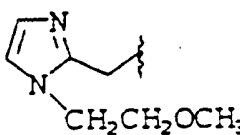
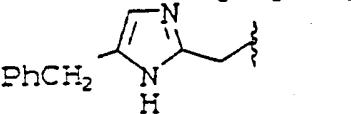
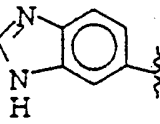
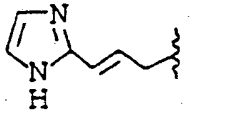
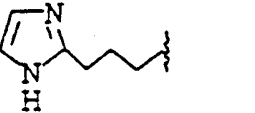
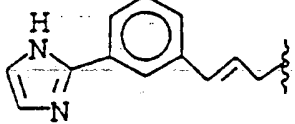
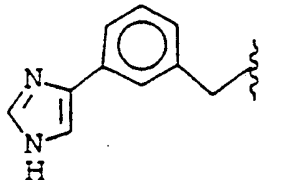
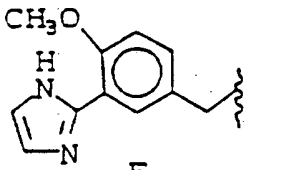
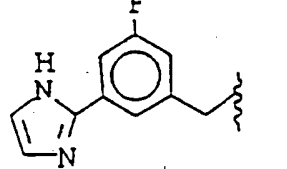
P ř í k l a d 7 3 - 1 0 6

Za použití obecných postupů popsanych v příkladech 1 až 72 se z vhodně substituovaných výchozích látek a reakčních činidel získají následující sloučeniny obecného vzorce I, v nichž R^4 představuje atom vodíku a n znamená číslo 2.

Příklad č.	R ¹	R ²	R ³	R ⁵
73		CH ₃ CH ₂	H	CH ₃ CH ₂
74		CH ₃ CH ₂	OH	CH ₃ CH ₂
75		CH ₃	OH	CH ₂ =CHCH ₂ -
76		CH ₃	OH	CH ₃ CH ₂ CH ₂
77		(CH ₃) ₂ CH-	OH	CH ₃ CH ₂
78		(CH ₃) ₂ CHCH ₂	OH	CH ₃ CH ₂
79		CH ₂ =CHCH ₂ -	OH	CH ₃ CH ₂ CH ₂
80			H	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -
81		CH ₃ -	OH	CH ₃ CH ₂

Příklad č.	R ¹	R ²	R ³	R ⁵
82	CH ₃ CH ₂		OH	CH ₃ CH ₂
83	CH ₃ CH ₂ CH ₂		OH	CH ₃ CH ₂
84	(CH ₃) ₂ CH-		OH	CH ₃ CH ₂
85		CH ₃	OH	CH ₃ CH ₂
86		CH ₃	OH	CH ₃ CH ₂
87		CH ₃	OH	CH ₃ CH ₃
88		CH ₃	OH	CH ₃ CH ₂
89		CH ₃	OH	CH ₃ CH ₂
90		CH ₃	OH	CH ₃ CH ₂

Příklad č.	R ¹	R ²	R ³	R ⁵	
91		CH ₃	CH ₃	OH	CH ₃ CH ₂
92		CH ₃	CH ₃	OH	CH ₃ CH ₂
93		CH ₃	CH ₃	OH	CH ₃ CH ₂
94		CH ₃	CH ₃	OH	CH ₃ CH ₂
95		CH ₃	CH ₃	OH	CH ₃ CH ₂
96		CH ₃	CH ₃	H	CH ₃ CH ₂
97		CH ₃	CH ₃	H	CH ₃ CH ₂

Příklad č.	R ¹	R ²	R ³	R ⁵
98		CH ₃	OH	CH ₃ CH ₂
99		CH ₃	OH	CH ₃ CH ₂
100		CH ₃	OH	CH ₃ CH ₂
101		CH ₃	OH	CH ₃ CH ₂
102		CH ₃	OH	CH ₃ CH ₂
103		CH ₃	OH	CH ₃ CH ₂
104		CH ₃	OH	CH ₃ CH ₂
105		CH ₃	OH	CH ₃ CH ₂
106		CH ₃	OH	CH ₃ CH ₂

P ř í k l a d 1 0 7

Zkouška proliferace T-buněk

1. Příprava vzorku

Zkoušené sloučeniny se rozpustí v absolutním ethanolu na koncentraci 1 mg/ml.

2. Zkušební postup

Za sterilních podmínek se odeberou sleziny 6 myším C57B1 a jemně se rozdělí v ledově chladném kultivačním mediu RPMI 1640 (GIBO, Grand Island N. Y., USA), doplněném 10 % tepelně inaktivovaného fetálního telecího séra (GIBO). Buňky se peletizují osmiminutovým odstředováním při frekvenci otáčení 1500 min^{-1} . Kontaminující červené krvinky se odstraní zpracováním pelety lysovacím pufrem s chloridem amonným (GIBO) po dobu 2 minut při 4°C . Přidá se chladné medium a buňky se znovu 8 hodin odstřeďují při frekvenci otáčení 1500 min^{-1} . Potom se izolují T-lymfocyty separací buněčné suspenze na sloupci nylonové vaty. Sloupec nylonové vaty se připraví tak, že se přibližně 4 g propláchnuté a usušené nylonové vlny umístí ve 20 ml injekční stříkačce z plastu. Sloupce se sterilizují 30minutovým zahříváním v autoklávu při teplotě 25°F . Sloupce s nylonovou vlnou se smočí teplým (37°C) kultivačním mediem a potom stejným mediem propláchnou. Potom se na nylonovou vatu pomalu nanesou propláchnuté buňky sleziny, resuspendované v teplém mediu. Sloupce se inkubují ve vertikální poloze 1 hodinu při 37°C . T-lymfocyty, které nepřilnou, se eluují ze sloupců teplým kultivačním mediem a buněčné suspenze se výše uvedeným způsobem odstředí.

Přečištěné T-lymfocyty se resuspendují na koncentraci $2,5 \times 10^5$ buněk/ml v úplném kultivačním mediu, které se skládá z media RPMI 1640 obsahujícího tepelně inaktivované fetální telecí sérum (v 10% koncentraci), glutamin (v 100mM koncentraci), pyrohroznan sodný (v 1mM koncentraci), 2-merkapt ethanol (v 2×10^{-5} M koncentraci) a gentamicin (v koncentraci 50 μ g/ml). Také se přidá ionomycin (v koncentraci 250 ng/ml) a PMA (v koncentraci 10 ng/ml). Potom se buněčná suspenze ihned rozdělí na plotny pro mikrokultury s 96 jamkami s plochým dnem (Costar) tak, že na jamku připadá 200 μ l suspenze. Potom se do jamek přidá zkoušená sloučenina zředěná na různou koncentraci, přičemž každá koncentrace se zkouší ve 3 jamkách a objem roztoku přidaného do jamky je 20 μ l. Sloučeniny 17-allyl-1,14-di-hydroxy-12-[2'-(4''-hydroxy-3''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraonu se používá jako standardu.

Potom se kultivační misky inkubují při 37 °C ve vlhké atmosféře skládající se z 5 % oxidu uhličitého a 95 % vzduchu po dobu 44 hodin. Proliferace T-lymfocitů se měří pomocí zavádění tritiovaného thymidinu. Po 44 hodinách kultivace se buňky pulsně označí 2 μ Ci/jamka tritiovaného thymidinu (NEN, Cambridge, MA, USA). Po dalších 4 hodinách inkubace se kultury sklídí na filtrech ze skleněných vlánek za použití zařízení pro sklizeň většího počtu vzorků. Radioaktivita filtračních kotoučků odpovídajících jednotlivým jamkám se změří standardní kapalinovou scintilační počítací metodou (Betacounter). Vypočítají se střední hodnoty počtu rozpadů za minutu z replikovaných jamek a výsledky se vyjádří jako koncentrace sloučeniny, které je zapotřebí pro 50% inhibici přijímání tritiovaného thyminu T-buňkami.

Výše uvedeným způsobem se zkoušejí určité vybrané sloučeniny podle vynálezu. Měří se koncentrace sloučeniny, které je zapotřebí pro inhibici proliferace T-buněk o 50 %. Dosáhne se dále uvedených výsledků.

Aktivitu při inhibici proliferace T-buněk při výše popsané zkoušce vykazují titulní sloučeniny z následujících příkladů: 2, 4, 6, 8, 10, 11, 15, 16, 18, 20, 25, 26, 27, 28, 29, 30 a 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71 a 72.

Výsledky tohoto stanovení jsou reprezentativní pro vlastní imunosupresivní účinnost sloučenin podle vynálezu.

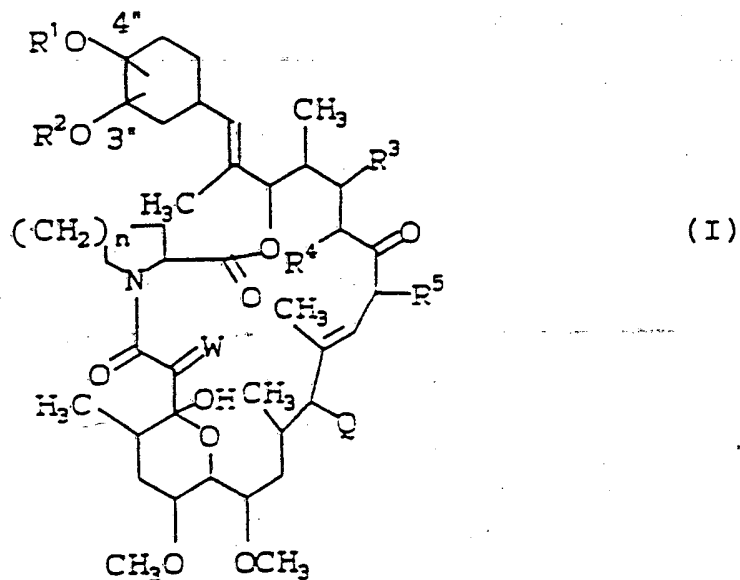
Za účelem stanovení antagonistické účinnosti se výše uvedená zkouška modifikuje tak, že se kultivace provádějí za použití různě zředěné sloučeniny 17-allyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-hydroxy-3''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraonu (jako standardu). Používá se 1,2nM koncentrace, která inhibuje proliferaci T-buněk o 100 %, koncentrace sloučeniny potřebné pro reversi inhibice, dosažené za použití samotného standardu, o 50 % a stanoví se hodnota ED₅₀.

Odborníkům v tomto oboru je zřejmé, že výše uvedený popis, v němž jsou uvedeny základy tohoto vynálezu a ilustrativní příklady jeho provedení, není rozhodující pro rozsah ochrany, nýbrž že do tohoto rozsahu spadají i všechny variace, modifikace a úpravy popsaného řešení, včetně případů, kdy se některé znaky vynálezu vypouštějí nebo se

naopak některé znaky přidávají. Pro rozsah vynálezu jsou rozhodující pouze připojené nároky, které je třeba vykládat na podkladě ekvivalentů.

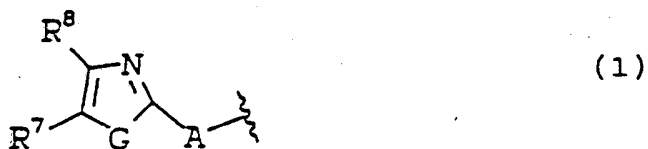
PATENTOVÉ NÁROKY

1. Imidazolidylmakrolidy obecného vzorce I

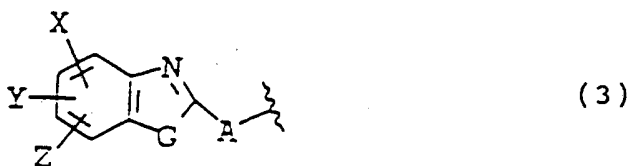
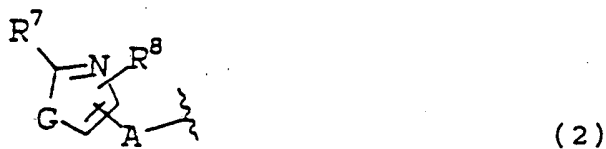


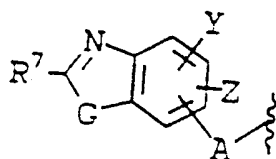
nebo jejich farmaceuticky vhodné soli, kde

R¹ představuje skupinu obecného vzorce 1, 2, 3 nebo 4



kde G představuje skupinu vzorce N-R⁶, O, S, SO
nebo SO₂





(4)

R^2 představuje zbytek, který je nezávisle zvolen ze souboru zahrnujícího

- (1) zbytky uvedené ve významu symbolu R^1 ;
- (2) vodík;
- (3) fenylskupinu;
- (4) substituovanou fenylskupinu, která jako substituenty obsahuje zbytky X, Y a Z;
- (5) 1- a 2-naftylskupinu;
- (6) substituovanou 1- a 2-naftylskupinu, která jako substituenty obsahuje zbytky X, Y a Z;
- (7) bifenylskupinu;
- (8) substituovanou bifenylskupinu, která jako substituenty obsahuje zbytky X, Y a Z;
- (9) alkylskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku;
- (10) substituovanou alkylskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, v níž je jeden nebo více substituentů zvoleno ze souboru zahrnujícího
 - (a) hydroxyskupinu,
 - (b) oxoskupinu,
 - (c) alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,
 - (d) fenylalkoxyskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylovém zbytku,
 - (e) substituovanou fenylalkoxyskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylovém zbytku, která jako substituenty fenylového zbytku obsahuje zbytky X, Y a Z,
 - (f) -OCO-alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku,

- (g) $-NR^9R^{10}$, kde R^9 a R^{10} jsou nezávisle zvoleny ze souboru zahrnujícího
- (i) vodík nebo
 - (ii) alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo více substituenty zvolenými ze souboru zahrnujícího
 - (a') fenylskupinu, která je popřípadě substituována zbytky X, Y a Z,
 - (b') $-OH$,
 - (c') alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,
 - (d') $-CO_2H$,
 - (e') $-CO_2$ -alkyl, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku,
 - (f') cykloalkylskupinu se 3 až 7 atomy uhlíku a
 - (g') $-OR^{11}$,
- nebo R^9 a R^{10} , společně s atomem dusíku, k němuž jsou připojeny, představuje
- (iii) heterocyklický zbytek zvolený ze souboru zahrnujícího zbytek morfolinu, thiomorfolinu, piperidinu a piperazinu,
- (h) $-NR^9CO$ -alkyl- R^{10} , kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku a R^9 a R^{10} mají výše uvedený význam,
- (i) $-COOR^9$, kde R^9 má výše uvedený význam,
 - (j) $-CHO$,
 - (k) fenylskupinu,
 - (l) substituovanou fenylskupinu, která jako substituenty obsahuje zbytky X, Y a Z,
 - (m) 1- a 2-naftylskupinu,
 - (n) substituovanou 1- a 2-naftylskupinu, která jako substituenty obsahuje zbytky X, Y a Z,
 - (o) bifenylskupinu,

- (p) substituovanou bifenylskupinu, která jako substituenty obsahuje zbytky X, Y a Z,
- (q) $-OR^{11}$ a
- (r) $-S(O)_p$ -alkyl, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku;
- (11) alkenylskupinu se 3 až 10 atomy uhlíku;
- (12) substituovanou alkenylskupinu se 3 až 10 atomy uhlíku, v níž je jeden nebo více substituentů zvoleno ze souboru zahrnujícího
 - (a) hydroxyskupinu,
 - (b) oxoskupinu,
 - (c) alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,
 - (d) fenylalkoxy skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylovém zbytku,
 - (e) substituovanou fenylalkoxy skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylovém zbytku, která jako substituenty fenylového zbytku obsahuje zbytky X, Y a Z,
 - (f) $-OCO$ -alkyl skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku,
 - (g) $-NR^9R^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají výše uvedený význam,
 - (h) $-NR^9CO$ -alkyl, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku a R^9 má výše uvedený význam,
 - (i) $-COOR^9$, kde R^9 má výše uvedený význam,
 - (j) $-CHO$,
 - (k) fenylskupinu,
 - (l) substituovanou fenylskupinu, která jako substituenty obsahuje zbytky X, Y a Z,
 - (m) 1- a 2-naftylskupinu,
 - (n) substituovanou 1- a 2-naftylskupinu, která jako substituenty obsahuje zbytky X, Y a Z,
 - (o) bifenylskupinu,

- (p) substituovanou bifenylskupinu, která jako substituenty obsahuje zbytky X, Y a Z,
- (q) $-OR^{11}$ a
- (r) $-S(O)_p$ -alkyl, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku;
- (13) alkynylskupinu se 3 až 10 atomy uhlíku;
- (12) substituovanou alkynylskupinu se 3 až 10 atomy uhlíku, v níž je jeden nebo více substituentů zvoleno ze souboru zahrnujícího
 - (a) hydroxyskupinu,
 - (b) oxoskupinu,
 - (c) alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,
 - (d) fenylalkoxyskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylovém zbytku,
 - (e) substituovanou fenylalkoxyskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylovém zbytku, která jako substituenty fenylového zbytku obsahuje zbytky X, Y a Z,
 - (f) $-OCO$ -alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku,
 - (g) $-NR^9R^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají výše uvedený význam,
 - (h) $-NR^9CO$ -alkyl, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku a R^9 má výše uvedený význam,
 - (i) $-COOR^9$, kde R^9 má výše uvedený význam,
 - (j) $-CHO$,
 - (k) fenylskupinu,
 - (l) substituovanou fenylskupinu, která jako substituenty obsahuje zbytky X, Y a Z,
 - (m) 1- a 2-naftylskupinu,
 - (n) substituovanou 1- a 2-naftylskupinu, která jako substituenty obsahuje zbytky X, Y a Z,
 - (o) bifenylskupinu,

- (p) substituovanou bifenylskupinu, která jako substituenty obsahuje zbytky X, Y a Z a
- (q) $-OR^{11}$; a
- (15) $-R^{11}$;

R^3 představuje atom vodíku, hydroxyskupinu, skupinu $-OR^{11}$ nebo alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

R^4 představuje atom vodíku, nebo

R^3 a R^4 dohromady představují dvojnou vazbu;

R^5 představuje methylskupinu, ethylskupinu, propylskupinu nebo allylskupinu;

R^6 představuje zbytek zvolený ze souboru zahrnujícího

- (1) atom vodíku,
- (2) alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována
 - (a) hydroxyskupinou,
 - (b) alkoxy skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku,
 - (c) $-NR^{12}R^{13}$, kde R^{12} a R^{13} jsou nezávisle zvoleny ze souboru zahrnujícího
 - (i) atom vodíku,
 - (ii) alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a
 - (iii) alkenylskupinu se 3 až 6 atomy uhlíku,
 - (d) fenylskupinou, která je popřípadě substituována zbytkem X, Y a Z,
 - (e) $-OR^{11}$,
- (3) alkenylskupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována
 - (a) hydroxyskupinou,
 - (b) fenylskupinou, která je popřípadě substituována zbytkem X, Y a Z nebo
 - (c) alkoxy skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku,

- (4) fenylskupinu, která je popřípadě substituována zbytkem X, Y a Z,
- (5) $-R^{11}$,
- (6) X, Y nebo Z;

R^7 a R^8 nezávisle představuje vždy zbytek zvolený ze souboru zahrnujícího

- (1) atom vodíku,
- (2) alkylskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,
- (3) alkenylskupinu se 2 až 6 atomy uhlíku,
- (4) $-(CH_2)_m-NR^9R^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají výše uvedený význam a m představuje číslo 0, 1, 2 nebo 3,
- (5) $-CF_3$,
- (6) $-CONR^9R^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají výše uvedený význam,
- (7) $R^{14}O(CH_2)_m-$ kde R^{14} představuje atom vodíku, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxyalkylskupinu se 2 až 3 atomy uhlíku, trifluormethylskupinu, fenylskupinu, skupinu R^{11} nebo naftylskupinu a m má výše uvedený význam,
- (8)
$$\begin{array}{c} O \\ || \\ R^{14}OC(CH_2)_m- \end{array}$$
 kde R^{14} a m mají výše uvedený význam;
- (9) fenyl- $(CH_2)_m-$, kde m má výše uvedený význam a fenyllový zbytek je nesubstituován nebo substituován zbytky X, Y a Z,
- (10) naftyl- $(CH_2)_m-$, kde m má výše uvedený význam a naftyllový zbytek je nesubstituován nebo substituován zbytky X, Y a Z,
- (11) bifenyl- $(CH_2)_m-$, kde m má výše uvedený význam a bifenyllový zbytek je nesubstituován nebo substituován zbytky X, Y a Z,
- (12) heteroaryl- $(CH_2)_m-$, kde m má výše uvedený význam a heteroarylový zbytek je nesubstituován nebo substituován zbytky X, Y a Z,
- (13) morfolinylskupinu a

- (14) $-\text{CH}=\text{CH}$ -fenyl, kde fenylový zbytek je nesubstituován nebo substituován zbytky X, Y a Z;

R^{11} představuje zbytek zvolený ze souboru zahrnujícího

- (a) $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$, kde M^+ představuje kladně nabitý anorganický nebo organický protiion, zvolený ze souboru zahrnujícího amoniový ion, ion sodíku, lithia, draslíku, vápníku, hořčíku a ion odvozený od dicyklohexylaminu, N-methyl-D-glukaminu, argininu a lysinu,
- (b) $-\text{SO}_3^-\text{M}^+$,
- (c) $-\text{CO}(\text{CH}_2)_q\text{CO}_2^-\text{M}^+$, kde q představuje číslo 1 až 3 a
- (d) $-\text{CO}$ -alkyl- NR^9R^{10} , kde R^9 a R^{10} mají výše uvedený význam a alkylový zbytek, který obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku, je nesubstituovaný nebo substituovaný jedním nebo více substituenty zvolenými ze souboru zahrnujícího
 - (i) atom vodíku,
 - (ii) alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,
 - (iii) $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, kde R^{12} a R^{13} mají výše uvedený význam,
 - (iv) $-\text{COOR}^6$, kde R^6 má výše uvedený význam,
 - (v) fenylskupinu,
 - (vi) substituovanou fenylskupinu, která jako substituenty obsahuje zbytky X, Y a Z,
 - (vii) imidazolidylskupinu,
 - (viii) indolylskupinu,
 - (ix) $-\text{SH}$ a
 - (x) $-\text{S}$ -alkyl, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku;

A představuje skupinu zvolenou ze souboru zahrnujícího

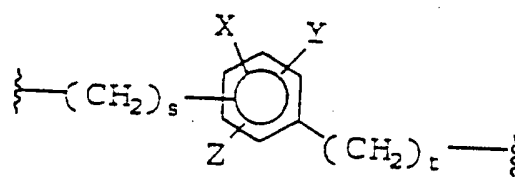
- (1) vazbu;
- (2) alkylskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku;

- (3) substituovanou alkylskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, v níž je jeden nebo více substituentů zvoleno ze souboru zahrnujícího
- (a) hydroxyskupinu,
 - (b) oxoskupinu,
 - (c) alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,
 - (d) fenylalkoxyskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylovém zbytku,
 - (e) substituovanou fenylalkoxyskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylovém zbytku, která jako substituenty fenylového zbytku obsahuje zbytky X, Y a Z,
 - (f) -OCO-alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku,
 - (g) -NR⁹R¹⁰, kde R⁹ a R¹⁰ mají výše uvedený význam,
 - (h) -NR⁹CO-alkyl, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku a R⁹ má výše uvedený význam,
 - (i) -COOR⁹, kde R⁹ má výše uvedený význam,
 - (j) -CHO,
 - (k) fenylskupinu,
 - (l) substituovanou fenylskupinu, která jako substituenty obsahuje zbytky X, Y a Z,
 - (m) 1- a 2-naftylskupinu,
 - (n) substituovanou 1- a 2-naftylskupinu, která jako substituenty obsahuje zbytky X, Y a Z,
 - (o) bifenylskupinu,
 - (p) substituovanou bifenylskupinu, která jako substituenty obsahuje zbytky X, Y a Z,
 - (q) -OR¹¹ a
 - (r) -S(O)_p-alkyl, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku;
- (4) alkylskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, v níž je alespoň jeden alkylový atom uhlíku nahrazen skupinou zvolenou ze souboru zahrnujícího -NR⁹-,

$-O-$, $-S(O)_p-$, $-CO_2-$, $-O_2C-$, $-CONR^9-$, $-NR^9CO-$,
 $-NR^9CONR^{10}-$;

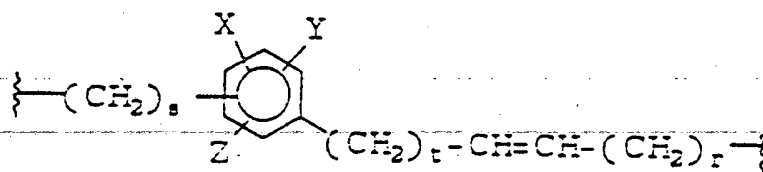
- (5) alkenylskupinu se 3 až 10 atomy uhlíku, obsahující jednu až čtyři dvojné vazby, v níž je alespoň jeden alkenylový atom uhlíku nahrazen skupinou zvolenou ze souboru zahrnujícího $-NR^9-$, $-O-$, $-S(O)_n-$, $-CO_2-$, $-O_2C-$, $-CONR^9-$, $-NR^9CO-$, $-NR^9CONR^{10}-$;

- (6) skupinu vzorce



kde s představuje číslo 0 až 6 a t představuje číslo 0 až 6,

- (7) skupinu vzorce



kde r představuje číslo 1 až 3 a s a t mají výše uvedený význam;

Q představuje atom vodíku, hydroxyskupinu, skupinu $-OR^{11}$ nebo atom fluoru;

W představuje atom kyslíku nebo soubor skupin (H, OH);

X, Y a Z nezávisle představuje vždy zbytek zvolený ze souboru zahrnujícího

- atom vodíku,
- alkylskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, která je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo více

substituenty zvolenými ze souboru zahrnujícího

- (i) arylskupinu,
- (ii) substituovanou arylskupinu, která jako substituenty obsahuje zbytky X', Y' a Z',
- (iii) heteroarylskupinu,
- (iv) substituovanou heteroarylskupinu, která jako substituenty obsahuje zbytky X', Y' a Z',
- (v) popřípadě substituovanou aryloxyskupinu, která jako substituenty arylového zbytku obsahuje zbytky X', Y' a Z',
- (vi) $-OR^9$,
- (vii) $-OR^{11}$,
- (viii) $-OCOR^9$,
- (ix) $-OCO_2R^9$,
- (x) $-NR^9R^{10}$,
- (xi) $-CHO$,
- (xii) $-NR^9CO$ -alkyl- R^{10} , kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku,
- (xiii) $-NR^9CO_2$ -alkyl- R^{10} , kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku,
- (xiv) $-NR^9CONR^9R^{10}$,
- (xv) $-OCONR^9R^{10}$,
- (xvi) $-CONR^9R^{10}$,

(c) alkylskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, v níž je alespoň jeden alkylový atom uhlíku nahrazen skupinou zvolenou ze souboru zahrnujícího $-NR^9$ -, $-O$ -, $-S(O)_p$ -, $-CO_2$ -, $-O_2C$ -, $-CONR^9$ -, $-NR^9CO$ -, $-NR^9CONR^{10}$ -, $-CO$ -, $-CH(OH)$ -, alkenylskupinou nebo alkynylskupinou a alkylskupina je popřípadě substituována alespoň jedním substituentem zvoleným ze souboru zahrnujícího

- (i) arylskupinu,
- (ii) substituovanou arylskupinu, která jako substituenty obsahuje zbytky X', Y' a Z',
- (iii) heteroarylskupinu,

- (iv) substituovanou heteroarylskupinu, která jako substituenty obsahuje zbytky X', Y' a Z',
- (v) popřípadě substituovanou aryloxyskupinu, která jako substituenty arylového zbytku obsahuje zbytky X', Y' a Z',
- (vi) $-OR^9$,
- (vii) $-OR^{11}$,
- (viii) $-OCOR^9$,
- (ix) $-OCO_2R^9$,
- (x) $-NR^9R^{10}$,
- (xi) $-CHO$,
- (xii) $-NR^9CO$ -alkyl- R^{10} , kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku,
- (xiii) $-NR^9CO_2$ -alkyl- R^{10} , kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku,
- (xiv) $-NR^9CONR^9R^{10}$,
- (xv) $-OCONR^9R^{10}$,
- (xvi) $-CONR^9R^{10}$,
- (d) halogen,
- (e) $-NR^9R^{10}$,
- (f) $-CN$,
- (g) $-CHO$,
- (h) $-CF_3$,
- (i) $-SR^{15}$, kde R^{15} představuje atom vodíku, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, trifluormethylskupinu nebo fenylskupinu,
- (j) $-SOR^{15}$,
- (k) $-SO_2R^{15}$,
- (l) $-CONR^9R^{10}$,
- (m) $R^{16}O(CH_2)_m-$, kde R^{16} představuje atom vodíku, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxyalkylskupinu se 2 až 3 atomy uhlíku, trifluormethylskupinu, fenylskupinu, skupinu R^{11} nebo naftylskupinu a m představuje číslo 0, 1, 2 nebo 3,

- (n) $-\text{CH}(\text{OR}^{17})(\text{OR}^{18})$, kde R^{17} a R^{18} představuje vždy alkylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo oba dohromady představují ethylový nebo propylový můstek,
- (o) $\text{R}^{16}\overset{\text{O}}{\underset{||}{\text{C}}}(\text{CH}_2)_m-$, kde R^{16} a m mají výše uvedený význam,
- (p) $\text{R}^{16}\overset{\text{O}}{\underset{||}{\text{C}}}(\text{CH}_2)_m-$, kde R^{16} a m mají výše uvedený význam,
- (q) $-\text{R}^{11}$;
- nebo kterékoliv dva ze symbolů X, Y a Z jsou spojeny, za vzniku nasyceného kruhu obsahujícího 5, 6 nebo 7 kruhových atomů, kterýžto kruh obsahuje 1 nebo 2 atomy kyslíku, přičemž zbývající kruhové atomy jsou atomy uhlíku;

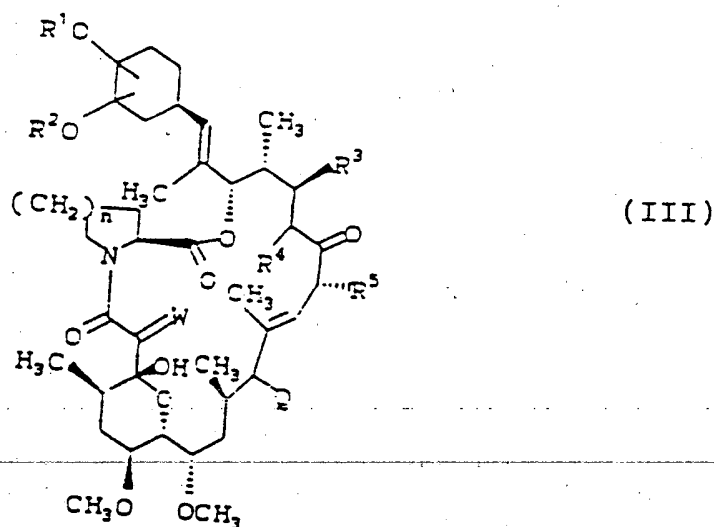
X', Y' a Z' nezávisle představuje vždy zbytek zvolený ze souboru zahrnujícího

- (a) atom vodíku,
- (b) alkylskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,
- (c) alkenylskupinu se 2 až 6 atomy uhlíku,
- (d) atom halogenu,
- (e) $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, kde R^9 , R^{10} a m mají výše uvedený význam
- (f) $-\text{CN}$,
- (g) $-\text{CHO}$,
- (h) $-\text{CF}_3$,
- (i) $-\text{SR}^{15}$, kde R^{15} má výše uvedený význam,
- (j) $-\text{SOR}^{15}$, kde R^{15} má výše uvedený význam,
- (k) $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$, kde R^{15} má výše uvedený význam,
- (l) $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají výše uvedený význam,
- (m) $\text{R}^{16}\text{O}(\text{CH}_2)_m-$, kde R^{16} a m mají výše uvedený význam,
- (n) $-\text{CH}(\text{OR}^{17})(\text{OR}^{18})$, kde R^{17} a R^{18} mají výše uvedený význam,

- (o) $\text{R}^{16}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CO}(\text{CH}_2)_m-$, kde R^{16} a m mají výše uvedený význam,
 (p) $\text{R}^{16}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{OC}(\text{CH}_2)_m-$, kde R^{16} a m mají výše uvedený význam a
 (q) $-\text{R}^{11}$;

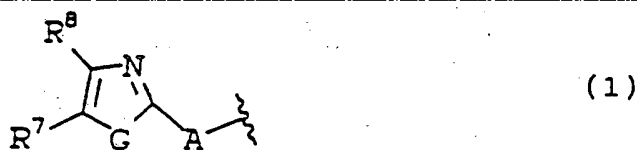
n představuje číslo 1 nebo 2.

2. Sloučeniny podle nároku 1, v nichž absolutní konfigurace v obecném vzorci I odpovídá obecnému vzorci III



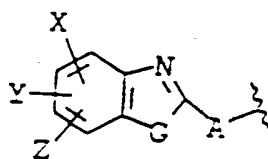
3. Sloučeniny podle nároku 1, v nichž

R^1 představuje skupinu obecného vzorce 1, 2, 3 nebo 4

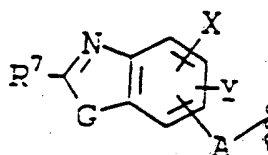


kde G představuje skupinu vzorce $\text{N}-\text{R}^6$, O nebo S





(3)



(4)

R² představuje zbytek, který je nezávisle zvolen ze souboru zahrnujícího

- (1) vodík;
- (2) fenylskupinu;
- (3) substituovanou fenylskupinu, která jako substituenty obsahuje zbytky X, Y a Z;
- (4) alkylskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku;
- (5) substituovanou alkylskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, v níž je jeden nebo více substituentů zvoleno ze souboru zahrnujícího
 - (a) hydroxyskupinu,
 - (b) alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,
 - (c) fenylalkoxyskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylovém zbytku,
 - (d) substituovanou fenylalkoxyskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylovém zbytku, která jako substituenty fenylového zbytku obsahuje zbytky X, Y a Z,
 - (e) -OCO-alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku,
 - (f) -COOR²⁰, kde R²⁰ představuje atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,
 - (g) -CHO,
 - (h) fenylskupinu,

- (i) substituovanou fenylskupinu, která jako substituenty obsahuje zbytky X, Y a Z;
- (6) alkenylskupinu se 3 až 10 atomy uhlíku;
- (7) substituovanou alkenylskupinu se 3 až 10 atomy uhlíku, v níž je jeden nebo více substituentů zvoleno ze souboru zahrnujícího
 - (a) hydroxyskupinu,
 - (b) alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,
 - (c) fenylalkoxyskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylovém zbytku,
 - (d) substituovanou fenylalkoxyskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylovém zbytku, která jako substituenty fenylového zbytku obsahuje zbytky X, Y a Z,
 - (e) -OCO-alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku,
 - (f) -COOR²⁰, kde R²⁰ má výše uvedený význam,
 - (g) -CHO,
 - (h) fenylskupinu,
 - (i) substituovanou fenylskupinu, která jako substituenty obsahuje zbytky X, Y a Z;
- (8) alkynylskupinu se 3 až 10 atomy uhlíku;
- (9) substituovanou alkynylskupinu se 3 až 10 atomy uhlíku, v níž je jeden nebo více substituentů zvoleno ze souboru zahrnujícího
 - (a) hydroxyskupinu,
 - (b) alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,
 - (c) fenylalkoxyskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylovém zbytku,
 - (d) substituovanou fenylalkoxyskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylovém zbytku, která jako substituenty fenylového zbytku obsahuje zbytky X, Y a Z,
 - (e) -OCO-alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku,

- (f) $-\text{COOR}^9$, kde R^9 má výše uvedený význam,
 - (g) $-\text{CHO}$,
 - (h) fenylskupinu,
 - (i) substituovanou fenylskupinu, která jako substituenty obsahuje zbytky X, Y a Z; a
- (10) $-\text{R}^{11}$;

R^3 představuje atom vodíku nebo hydroxyskupinu;

R^4 představuje atom vodíku;

R^5 představuje ethylskupinu, propylskupinu nebo allylskupinu;

R^6 představuje zbytek zvolený ze souboru zahrnujícího

- (1) atom vodíku,
- (2) alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována
 - (a) hydroxyskupinou,
 - (b) alkokyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku,
 - (c) fenylskupinou, která je popřípadě substituována zbytkem X, Y a Z,
 - (d) $-\text{OR}^{11}$,
- (3) alkenylskupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována
 - (a) hydroxyskupinou,
 - (b) fenylskupinou, která je popřípadě substituována zbytkem X, Y a Z nebo
 - (c) alkokyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku,
- (4) fenylskupinu, která je popřípadě substituována zbytkem X, Y a Z,
- (5) $-\text{R}^{11}$,
- (6) X, Y nebo Z;

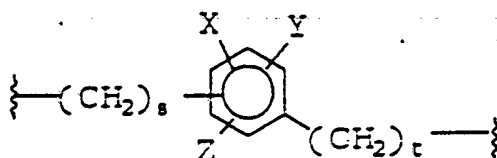
R^7 a R^8 nezávisle představuje vždy zbytek zvolený ze souboru zahrnujícího

- (1) atom vodíku,
- (2) alkylskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,
- (3) alkenylskupinu se 2 až 6 atomy uhlíku,
- (4) $-\text{CF}_3$,
- (5) $\text{R}^{14}\text{O}(\text{CH}_2)_m-$ kde R^{14} představuje atom vodíku, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxyalkylskupinu se 2 až 3 atomy uhlíku, trifluormethylskupinu, fenylskupinu, skupinu R^{11} nebo naftylskupinu a m představuje číslo 0, 1, 2 nebo 3,
- (6) $\begin{array}{c} \text{O} \\ | \\ \text{R}^{14}\text{OC}(\text{CH}_2)_m- \end{array}$ kde R^{14} a m mají výše uvedený význam;
- (7) fenyl- $(\text{CH}_2)_m-$, kde m má výše uvedený význam a fenylový zbytek je nesubstituován nebo substituován zbytky X, Y a Z,
- (8) heteroaryl- $(\text{CH}_2)_m-$, kde m má výše uvedený význam a heteroarylový zbytek je nesubstituován nebo substituován zbytky X, Y a Z,
- (9) $-\text{CH}=\text{CH}$ -fenyl, kde fenylový zbytek je nesubstituován nebo substituován zbytky X, Y a Z;

R^{11} představuje zbytek zvolený ze souboru zahrnujícího

- (a) $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$, kde M^+ představuje kladně nabitý anorganický nebo organický protiion zvolený ze souboru zahrnujícího amoniový ion, ion sodíku, lithia, draslíku, vápníku, hořčíku a ion odvozený od dicyklohexylaminu, N-methyl-D-glukaminu, argininu a lysinu,
- (b) $-\text{SO}_3^-\text{M}^+$,
- (c) $-\text{CO}(\text{CH}_2)_q\text{CO}_2^-\text{M}^+$, kde q představuje číslo 1 až 3 a
- (d) $-\text{CO}$ -alkyl- $\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, kde R^{20} má výše uvedený význam a R^{21} představuje zbytek zvolený ze souboru významů uvedených pro R^{20} ;

- A představuje skupinu zvolenou ze souboru zahrnujícího
- (1) vazbu;
 - (2) alkylskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku;
 - (3)



kde s představuje číslo 0 až 2 a t představuje číslo 0 až 2;

- Q představuje atom vodíku, hydroxyskupinu nebo atom fluoru;

- W představuje atom kyslíku nebo soubor skupin (H, OH);

X, Y a Z nezávisle představuje vždy zbytek zvolený ze souboru zahrnujícího

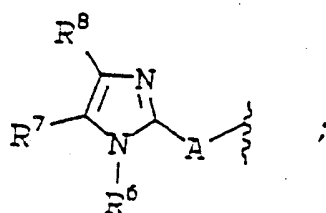
- (a) atom vodíku,
- (b) alkylskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,
- (c) alkenylskupinu se 2 až 6 atomy uhlíku,
- (d) halogen,
- (e) $-(CH_2)_m-NR^{20}R^{21}$, kde R^{20} , R^{21} a m mají výše uvedený význam
- (f) $-(CH_2)_m-CONR^{20}R^{21}$, kde R^{20} , R^{21} a m mají výše uvedený význam,
- (g) $-(CH_2)_m-NR^{20}-COR^{14}$, kde R^{14} , R^{20} a m mají výše uvedený význam,
- (h) $-O-(CH_2)_m-CONR^{20}R^{21}$, kde R^{20} , R^{21} a m mají výše uvedený význam,
- (i) $-CN$,
- (j) $-CHO$,
- (k) $-CF_3$,
- (l) $R^{14}O(CH_2)_m-$, kde R^{14} a m mají výše uvedený význam;

(m) $-R^{11}$; a

n představuje číslo 1 nebo 2.

4. Sloučeniny podle nároku 1, v nichž

R^1 představuje skupinu obecného vzorce



R^2 představuje atom vodíku nebo methylskupinu;

R^3 představuje atom vodíku nebo hydroxyskupinu;

R^4 představuje atom vodíku;

R^5 představuje ethylskupinu, propylskupinu nebo allylskupinu;

R^6 představuje atom vodíku, methylskupinu, benzylskupinu, 3-fluorbenzylskupinu, skupinu R^{11} nebo $-alkyl-OR^{11}$ s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku;

R^7 a R^8 představuje vždy zbytek, který je nezávisle zvolen ze souboru zahrnujícího vodík, methyl, CH_3OCH_2- , $HOCH_2-$, fenyl, 3,5-difluorfenyl, 3-fluorfenyl, 3,4-difluorfenyl, 3,5-dichlorfenyl, 3-methoxyfenyl, 3-trifluormethylfenyl, 3-hydroxyfenyl, 4-hydroxyfenyl, 3,5-dihydroxyfenyl, 4-terc.butylfenyl, 3,4-methylendioxyfenyl, 3,5-trifluormethylfenyl, 4-methoxyfenyl, 3,5-dimethoxyfenyl, 3-trifluormethoxyfenyl, 3,5-di(trifluormethoxy)fenyl, 2-methoxyfenyl, 3-isopropoxyfenyl, 3-ethoxyfenyl,

3,5-diethoxyfenyl, 3,4,5-trimethoxyfenyl, 3-hydroxyethyloxyfenyl, 3-propyloxyfenyl, 3-isobutyloxyfenyl, 3-methylfenyl, 3,5-dimethylfenyl, 3-ethylfenyl, 3,5-diethylfenyl a fenylethyl;

A představuje $-CH_2-$, fenyl nebo benzyl;

Q představuje atom vodíku nebo fluoru;

W představuje atom kyslíku nebo soubor skupin (H, OH); a

n představuje číslo 1 nebo 2;

a jejich farmaceuticky vhodné soli.

5. Sloučenina zvolená ze souboru zahrnujícího

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(2'''-imidazolylmethyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(3'''-(2'''-imidazolyl)propyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-fenyl-2'''-imidazolylmethyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-methyl-2'''-imidazolylmethyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-

23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-methyl-5'''-fenyl-2'''-imidazolylmethyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-methoxy-methyl-5'''-fenyl-2'''-imidazolylmethyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1-hydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-fenyl-2'''-imidazolylmethyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1-hydroxy-12-[2'-(4''-hydroxy-3'''-(4'''-fenyl-2'''-imidazolylmethyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1'''-methyl-4'''-fenyl-2'''-imidazolylmethyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1'''-benzyl-2'''-imidazolylmethyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-

dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-(3''',5'''-bis-trifluormethoxyfenyl)-2'''-imidazolylmethyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1'''-m-fluorbenzyl-2'''-imidazolylmethyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(m-2'''-imidazolylbenzyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(para-2'''-imidazolylbenzyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(ortho-2'''-imidazolylbenzyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(meta-1'''-methyl-2'''-imidazolylbenzyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-meta-difluor-fenyl-2'''-imidazolylobenzyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''',5'''',6'''',7'''-tetrahydro-2'''-benzimidazolylobenzyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(3'''-(2'''-imidazolylobenzyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl)-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1-hydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-p-terc.butylfenyl-(2'''-imidazolylobenzyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl)-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-m-hydroxyfenyl-(2'''-imidazolylobenzyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl)-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-m-trifluormethylfenyl-(2'''-imidazolylobenzyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl)-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-(3''',5'''-dichlorfenyl)-2'''-imidazolylmethyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-(3''',4'''-difluorfenyl)-2'''-imidazolylmethyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-meta-methoxyfenyl)-2'''-imidazolylmethyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-meta-methoxyfenyl)-2'''-imidazolylmethyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon, hydrochlorid;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-meta-thiomethylfenyl)-2'''-imidazolylmethyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-(3''',4'''-methylenedioxyfenyl)-2'''-imidazolylmethyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-meta-fluorfenyl-2'''-imidazolylmethyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-(3''',5'''-bis-(trifluormethyl)fenyl)-2'''-imidazolylmethyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-para-methoxyfenyl-2'''-imidazolylmethyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-(3''',5'''-dimethoxyfenyl)-2'''-imidazolylmethyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-meta-trifluor-methoxyfenyl)-2'''-imidazolylmethyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-ortho-methoxyfenyl)-2'''-imidazolylmethyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-meta-isopropoxy-fenyl)-2'''-imidazolylmethyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-meta-ethoxy-fenyl)-2'''-imidazolylmethyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-(3''',4''',5'''-trimethoxyfenyl)-2'''-imidazolylmethyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-(3''',5'''-dithiomethoxyfenyl)-2'''-imidazolylmethyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-meta(hydroxy-ethyloxy)fenyl)-2'''-imidazolylmethyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-meta-propoxy-fenyl)-2'''-imidazolylmethyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-meta-isobutyloxy-fenyl-2'''-imidazolylmethoxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatrycyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-meta-methyl-fenyl-2'''-imidazolylmethoxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatrycyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-(3''''-(2'''-imidazolyl)propyloxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl)-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatrycyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-hydroxymethyl-5'''-fenyl-2'''-imidazolylmethoxy)-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatrycyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(meta-(4'''-(3''''-hydroxyfenyl)-2'''-imidazolyl)benzyloxy-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl)-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatrycyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(meta-(4'''-fenyl-2'''-imidazolyl)benzyloxy-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl)-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatrycyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-meta-dimethyl-fenyl-2'''-imidazolylmethoxy-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methyl-vinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-meta-ethyl-fenyl-2'''-imidazolylmethoxy-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methyl-vinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(4'''-fenethylfenyl-2'''-imidazolylmethoxy-3'''-methoxycyklohexyl)-1'-methyl-vinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon;

a jejich farmaceuticky vhodné soli.

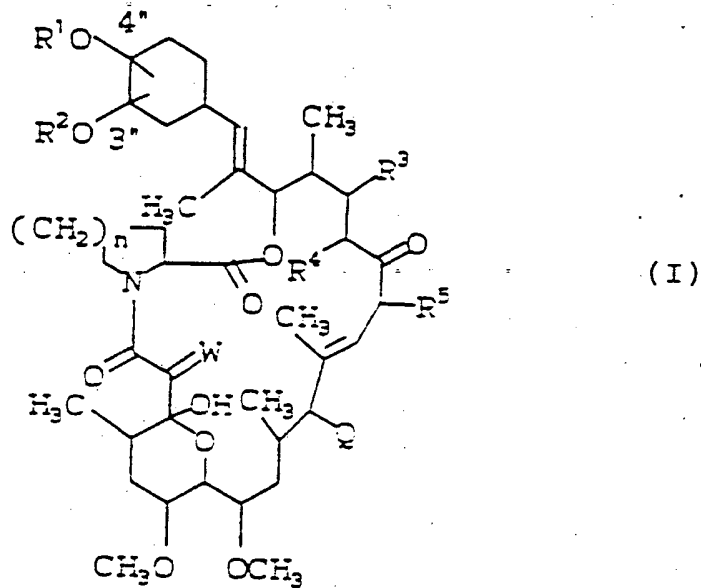
6. Farmaceuticky vhodný přípravek, v y z n a -
č u j í c í s e t í m , že obsahuje farmaceuticky
vhodný nosič a terapeuticky účinné množství sloučeniny podle
nároku 1.

7. Sloučeniny podle nároku 1 pro léčbu imunoregu-
lačních poruch nebo chorob savců.

8. Sloučeniny podle nároku 1 pro léčbu zaměřenou na
odstranění rezistence při transplantacích u savců.

9. Sloučeniny podle nároku 1 pro topickou léčbu
zánětlivých a hyperproliferativních kožních chorob nebo
kutánních projevů imunologicky zprostředkovaných chorob u
savců.

10. Způsob výroby sloučenin obecného vzorce I

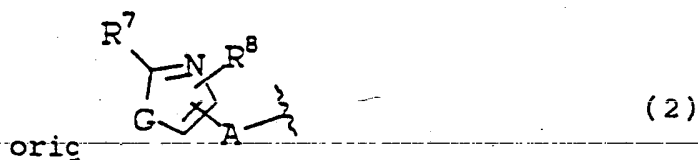


nebo jejich farmaceuticky vhodných solí, kde

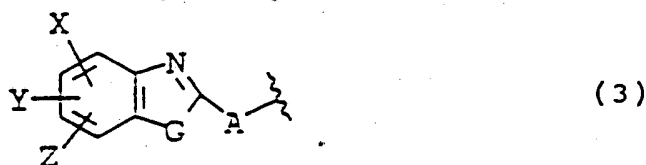
R¹ představuje skupinu obecného vzorce 1, 2, 3 nebo 4



kde G představuje skupinu vzorce N-R⁶, O, S, SO
nebo SO₂



orig



R^2 představuje zbytek, který je nezávisle zvolen ze souboru zahrnujícího

- (1) zbytky uvedené ve významu symbolu R^1 ;
- (2) vodík;
- (3) fenylskupinu;
- (4) substituovanou fenylskupinu, která jako substituenty obsahuje zbytky X, Y a Z;
- (5) 1- a 2-naftylskupinu;
- (6) substituovanou 1- a 2-naftylskupinu, která jako substituenty obsahuje zbytky X, Y a Z;
- (7) bifenylskupinu;
- (8) substituovanou bifenylskupinu, která jako substituenty obsahuje zbytky X, Y a Z;
- (9) alkylskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku;
- (10) substituovanou alkylskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, v níž je jeden nebo více substituentů zvoleno ze souboru zahrnujícího
 - (a) hydroxyskupinu,
 - (b) oxoskupinu,
 - (c) alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,
 - (d) fenylalkoxyskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylovém zbytku,
 - (e) substituovanou fenylalkoxyskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylovém zbytku, která jako substituenty fenylového zbytku obsahuje zbytky X, Y a Z,
 - (f) -OCO-alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku,
 - (g) $-NR^9R^{10}$, kde R^9 a R^{10} jsou nezávisle zvoleny ze souboru zahrnujícího
 - (i) vodík nebo
 - (ii) alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo více substituenty zvolenými ze souboru zahrnujícího

- (a') fenylskupinu, která je popřípadě substituována zbytky X, Y a Z,
- (b') -OH,
- (c') alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,
- (d') -CO₂H,
- (e') -CO₂-alkyl, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku,
- (f') cykloalkylskupinu se 3 až 7 atomy uhlíku a
- (g') -OR¹¹,
nebo R⁹ a R¹⁰, společně s atomem dusíku, k němuž jsou připojeny, představuje
- (iii) heterocyklický zbytek zvolený ze souboru zahrnujícího zbytek morfolinu, thiomorfolinu, piperidinu a piperazinu,
- (h) -NR⁹CO-alkyl-R¹⁰, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku a R⁹ a R¹⁰ mají výše uvedený význam,
- (i) -COOR⁹, kde R⁹ má výše uvedený význam,
- (j) -CHO,
- (k) fenylskupinu,
- (l) substituovanou fenylskupinu, která jako substituenty obsahuje zbytky X, Y a Z,
- (m) 1- a 2-naftylskupinu,
- (n) substituovanou 1- a 2-naftylskupinu, která jako substituenty obsahuje zbytky X, Y a Z,
- (o) bifenylskupinu,
- (p) substituovanou bifenylskupinu, která jako substituenty obsahuje zbytky X, Y a Z,
- (q) -OR¹¹ a
- (r) -S(O)_p-alkyl, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku;
- (11) alkenylskupinu se 3 až 10 atomy uhlíku;
- (12) substituovanou alkenylskupinu se 3 až 10 atomy uhlíku, v níž je jeden nebo více substituentů

zvoleno ze souboru zahrnujícího

- (a) hydroxyskupinu,
 - (b) oxoskupinu,
 - (c) alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,
 - (d) fenylalkoxyskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylovém zbytku,
 - (e) substituovanou fenylalkoxyskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylovém zbytku, která jako substituenty fenylového zbytku obsahuje zbytky X, Y a Z,
 - (f) -OCO-alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku,
 - (g) -NR⁹R¹⁰, kde R⁹ a R¹⁰ mají výše uvedený význam,
 - (h) -NR⁹CO-alkyl, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku a R⁹ má výše uvedený význam,
 - (i) -COOR⁹, kde R⁹ má výše uvedený význam,
 - (j) -CHO,
 - (k) fenylskupinu,
 - (l) substituovanou fenylskupinu, která jako substituenty obsahuje zbytky X, Y a Z,
 - (m) 1- a 2-naftylskupinu,
 - (n) substituovanou 1- a 2-naftylskupinu, která jako substituenty obsahuje zbytky X, Y a Z,
 - (o) bifenylskupinu,
 - (p) substituovanou bifenylskupinu, která jako substituenty obsahuje zbytky X, Y a Z,
 - (q) -OR¹¹ a
 - (r) -S(O)_p-alkyl, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku;
- (13) alkynylskupinu se 3 až 10 atomy uhlíku;
- (12) substituovanou alkynylskupinu se 3 až 10 atomy uhlíku, v níž je jeden nebo více substituentů zvoleno ze souboru zahrnujícího
- (a) hydroxyskupinu,

- (b) oxoskupinu,
- (c) alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,
- (d) fenylalkoxy skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylovém zbytku,
- (e) substituovanou fenylalkoxy skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylovém zbytku, která jako substituenty fenylového zbytku obsahuje zbytky X, Y a Z,
- (f) -OCO-alkyl skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku,
- (g) $-NR^9R^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají výše uvedený význam,
- (h) $-NR^9CO$ -alkyl, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku a R^9 má výše uvedený význam,
- (i) $-COOR^9$, kde R^9 má výše uvedený význam,
- (j) $-CHO$,
- (k) fenyl skupinu,
- (l) substituovanou fenyl skupinu, která jako substituenty obsahuje zbytky X, Y a Z,
- (m) 1- a 2-naftyl skupinu,
- (n) substituovanou 1- a 2-naftyl skupinu, která jako substituenty obsahuje zbytky X, Y a Z,
- (o) bifenyl skupinu,
- (p) substituovanou bifenyl skupinu, která jako substituenty obsahuje zbytky X, Y a Z a
- (q) $-OR^{11}$; a

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

R^3 představuje atom vodíku, hydroxy skupinu, skupinu $-OR^{11}$ nebo alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

R^4 představuje atom vodíku, nebo

R^3 a R^4 dohromady představují dvojnou vazbu;

R^5 představuje methylskupinu, ethylskupinu, propylskupinu nebo allylskupinu;

R^6 představuje zbytek zvolený ze souboru zahrnujícího

- (1) atom vodíku,
- (2) alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována
 - (a) hydroxyskupinou,
 - (b) alkoxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku,
 - (c) $-NR^{12}R^{13}$, kde R^{12} a R^{13} jsou nezávisle zvoleny ze souboru zahrnujícího
 - (i) atom vodíku,
 - (ii) alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a
 - (iii) alkenylskupinu se 3 až 6 atomy uhlíku,
 - (d) fenylskupinou, která je popřípadě substituována zbytkem X, Y a Z,
 - (e) $-OR^{11}$,
- (3) alkenylskupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována
 - (a) hydroxyskupinou,
 - (b) fenylskupinou, která je popřípadě substituována zbytkem X, Y a Z nebo
 - (c) alkoxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku,
- (4) fenylskupinu, která je popřípadě substituována zbytkem X, Y a Z,
- (5) $-R^{11}$,
- (6) X, Y nebo Z;

R^7 a R^8 nezávisle představuje vždy zbytek zvolený ze souboru zahrnujícího

- (1) atom vodíku,
- (2) alkylskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,
- (3) alkenylskupinu se 2 až 6 atomy uhlíku,
- (4) $-(CH_2)_m-NR^9R^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají výše uvedený význam a m představuje číslo 0, 1, 2 nebo 3,

- (5) $-\text{CF}_3$,
- (6) $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají výše uvedený význam,
- (7) $\text{R}^{14}\text{O}(\text{CH}_2)_m-$ kde R^{14} představuje atom vodíku, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxyalkylskupinu se 2 až 3 atomy uhlíku, trifluormethylskupinu, fenylskupinu, skupinu R^{11} nebo naftylskupinu a m má výše uvedený význam,
- (8) $\begin{array}{c} \text{O} \\ | \\ \text{R}^{14}\text{OC}(\text{CH}_2)_m- \end{array}$ kde R^{14} a m mají výše uvedený význam;
- (9) fenyl- $(\text{CH}_2)_m-$, kde m má výše uvedený význam a fenylový zbytek je nesubstituován nebo substituován zbytky X, Y a Z,
- (10) naftyl- $(\text{CH}_2)_m-$, kde m má výše uvedený význam a naftyllový zbytek je nesubstituován nebo substituován zbytky X, Y a Z,
- (11) bifenyl- $(\text{CH}_2)_m-$, kde m má výše uvedený význam a bifenylový zbytek je nesubstituován nebo substituován zbytky X, Y a Z,
- (12) heteroaryl- $(\text{CH}_2)_m-$, kde m má výše uvedený význam a heteroarylový zbytek je nesubstituován nebo substituován zbytky X, Y a Z,
- (13) morfolinylskupinu a
- (14) $-\text{CH}=\text{CH}$ -fenyl, kde fenylový zbytek je nesubstituován nebo substituován zbytky X, Y a Z;

R^{11} představuje zbytek zvolený ze souboru zahrnujícího

- (a) $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$, kde M^+ představuje kladně nabitý anorganický nebo organický protiion, zvolený ze souboru zahrnujícího amoniový ion, ion sodíku, lithia, draslíku, vápníku, hořčíku a ion odvozený od dicyklohexylaminu, N-methyl-D-glukaminu, argininu a lysinu,
- (b) $-\text{SO}_3^-\text{M}^+$,
- (c) $-\text{CO}(\text{CH}_2)_q\text{CO}_2^-\text{M}^+$, kde q představuje číslo 1 až 3 a

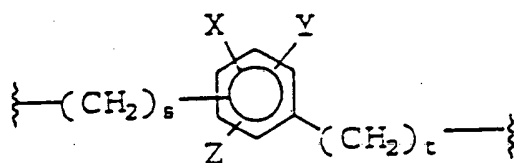
- (d) $-\text{CO}-\text{alkyl}-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají výše uvedený význam a alkylový zbytek, který obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku, je nesubstituovaný nebo substituovaný jedním nebo více substituenty zvolenými ze souboru zahrnujícího
- (i) atom vodíku,
 - (ii) alkoxykupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,
 - (iii) $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, kde R^{12} a R^{13} mají výše uvedený význam,
 - (iv) $-\text{COOR}^6$, kde R^6 má výše uvedený význam,
 - (v) fenylskupinu,
 - (vi) substituovanou fenylskupinu, která jako substituenty obsahuje zbytky X, Y a Z,
 - (vii) imidazolidylskupinu,
 - (viii) indolylskupinu,
 - (ix) $-\text{SH}$ a
 - (x) $-\text{S}-\text{alkyl}$, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku;

A představuje skupinu zvolenou ze souboru zahrnujícího

- (1) vazbu;
- (2) alkylskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku;
- (3) substituovanou alkylskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, v níž je jeden nebo více substituentů zvoleno ze souboru zahrnujícího
 - (a) hydroxyskupinu,
 - (b) oxoskupinu,
 - (c) alkoxykupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,
 - (d) fenylalkoxykupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylovém zbytku,
 - (e) substituovanou fenylalkoxykupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylovém zbytku, která jako substituenty fenylového zbytku obsahuje zbytky X, Y a Z,

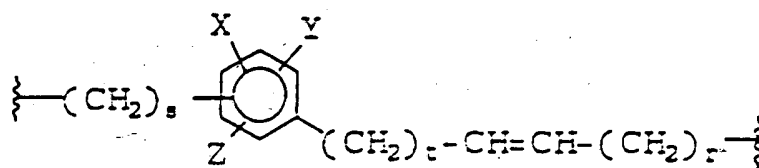
- (f) -OCO-alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku,
 - (g) $-NR^9R^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají výše uvedený význam,
 - (h) $-NR^9CO$ -alkyl, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku a R^9 má výše uvedený význam,
 - (i) $-COOR^9$, kde R^9 má výše uvedený význam,
 - (j) $-CHO$,
 - (k) fenylskupinu,
 - (l) substituovanou fenylskupinu, která jako substituenty obsahuje zbytky X, Y a Z,
 - (m) 1- a 2-naftylskupinu,
 - (n) substituovanou 1- a 2-naftylskupinu, která jako substituenty obsahuje zbytky X, Y a Z,
 - (o) bifenylskupinu,
 - (p) substituovanou bifenylskupinu, která jako substituenty obsahuje zbytky X, Y a Z,
 - (q) $-OR^{11}$ a
 - (r) $-S(O)_p$ -alkyl, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku;
-
- (4) alkylskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, v níž je alespoň jeden alkylový atom uhlíku nahrazen skupinou zvolenou ze souboru zahrnujícího $-NR^9-$, $-O-$, $-S(O)_p-$, $-CO_2-$, $-O_2C-$, $-CONR^9-$, $-NR^9CO-$, $-NR^9CONR^{10}-$;
-
- (5) alkenylskupinu se 3 až 10 atomy uhlíku, obsahující jednu až čtyři dvojné vazby, v níž je alespoň jeden alkenylový atom uhlíku nahrazen skupinou zvolenou ze souboru zahrnujícího $-NR^9-$, $-O-$, $-S(O)_n-$, $-CO_2-$, $-O_2C-$, $-CONR^9-$, $-NR^9CO-$, $-NR^9CONR^{10}-$;

(6) skupinu vzorce



kde s představuje číslo 0 až 6 a t představuje
číslo 0 až 6,

(7) skupinu vzorce



kde r představuje číslo 1 až 3 a s a t mají výše
uvedený význam;

Q představuje atom vodíku, hydroxyskupinu, skupinu $-\text{OR}^{11}$
nebo atom fluoru;

W představuje atom kyslíku nebo soubor skupin (H, OH);

X, Y a Z nezávisle představuje vždy zbytek zvolený ze
souboru zahrnujícího

- (a) atom vodíku,
- (b) alkylskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, která je
nešsubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo více
substituenty zvolenými ze souboru zahrnujícího
 - (i) arylskupinu,
 - (ii) substituovanou arylskupinu, která jako
substituenty obsahuje zbytky X', Y' a Z',
 - (iii) heteroarylskupinu,
 - (iv) substituovanou heteroarylskupinu, která jako
substituenty obsahuje zbytky X', Y' a Z',

- (v) popřípadě substituovanou aryloxyskupinu, která jako substituenty arylového zbytku obsahuje zbytky X' , Y' a Z' ,
- (vi) $-OR^9$,
- (vii) $-OR^{11}$,
- (viii) $-OCOR^9$,
- (ix) $-OCO_2R^9$,
- (x) $-NR^9R^{10}$,
- (xi) $-CHO$,
- (xii) $-NR^9CO\text{-alkyl-}R^{10}$, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku,
- (xiii) $-NR^9CO_2\text{-alkyl-}R^{10}$, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku,
- (xiv) $-NR^9CONR^9R^{10}$,
- (xv) $-OCONR^9R^{10}$,
- (xvi) $-CONR^9R^{10}$,
- (c) alkylskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, v níž je alespoň jeden alkylový atom uhlíku nahrazen skupinou zvolenou ze souboru zahrnujícího $-NR^9\text{-}$, $-O\text{-}$, $-S(O)_p\text{-}$, $-CO_2\text{-}$, $-O_2C\text{-}$, $-CONR^9\text{-}$, $-NR^9CO\text{-}$, $-NR^9CONR^{10}\text{-}$, $-CO\text{-}$, $-CH(OH)\text{-}$, alkenylskupinou nebo alkinylskupinou a alkylskupina je popřípadě substituována alespoň jedním substituentem zvoleným ze souboru zahrnujícího
 - (i) arylskupinu,
 - (ii) substituovanou arylskupinu, která jako substituenty obsahuje zbytky X' , Y' a Z' ,
 - (iii) heteroarylskupinu,
 - (iv) substituovanou heteroarylskupinu, která jako substituenty obsahuje zbytky X' , Y' a Z' ,
 - (v) popřípadě substituovanou aryloxyskupinu, která jako substituenty arylového zbytku obsahuje zbytky X' , Y' a Z' ,
 - (vi) $-OR^9$,
 - (vii) $-OR^{11}$,

- (viii) $-\text{OCOR}^9$,
- (ix) $-\text{OCO}_2\text{R}^9$,
- (x) $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$,
- (xi) $-\text{CHO}$,
- (xii) $-\text{NR}^9\text{CO-alkyl-R}^{10}$, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku,
- (xiii) $-\text{NR}^9\text{CO}_2\text{-alkyl-R}^{10}$, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku,
- (xiv) $-\text{NR}^9\text{CONR}^9\text{R}^{10}$,
- (xv) $-\text{OCONR}^9\text{R}^{10}$,
- (xvi) $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$,
- (d) halogen,
- (e) $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$,
- (f) $-\text{CN}$,
- (g) $-\text{CHO}$,
- (h) $-\text{CF}_3$,
- (i) $-\text{SR}^{15}$, kde R^{15} představuje atom vodíku, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, trifluormethylskupinu nebo fenylskupinu,
- (j) $-\text{SOR}^{15}$,
- (k) $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$,
- (l) $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$,
- (m) $\text{R}^{16}\text{O}(\text{CH}_2)_m-$, kde R^{16} představuje atom vodíku, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxyalkylskupinu se 2 až 3 atomy uhlíku, trifluormethylskupinu, fenylskupinu, skupinu R^{11} nebo naftylskupinu a m představuje číslo 0, 1, 2 nebo 3,
- (n) $-\text{CH}(\text{OR}^{17})(\text{OR}^{18})$, kde R^{17} a R^{18} představuje vždy alkylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo oba dohromady představují ethylový nebo propylový můstek,
- (o) $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^{16}\text{CO}(\text{CH}_2)_m- \end{array}$, kde R^{16} a m mají výše uvedený význam,

(p) $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^{16}\text{OC}(\text{CH}_2)_m- \end{array}$, kde R^{16} a m mají výše uvedený význam,

(q) $-\text{R}^{11}$;

nebo kterékoliv dva ze symbolů X, Y a Z jsou spojeny, za vzniku nasyceného kruhu obsahujícího 5, 6 nebo 7 kruhových atomů, kterýžto kruh obsahuje 1 nebo 2 atomy kyslíku, přičemž zbývající kruhové atomy jsou atomy uhlíku;

X', Y' a Z' nezávisle představuje vždy zbytek zvolený ze souboru zahrnujícího

(a) atom vodíku,

(b) alkylskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,

(c) alkenylskupinu se 2 až 6 atomy uhlíku,

(d) atom halogenu,

(e) $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, kde R^9 , R^{10} a m mají výše uvedený význam

(f) $-\text{CN}$,

(g) $-\text{CHO}$,

(h) $-\text{CF}_3$,

(i) $-\text{SR}^{15}$, kde R^{15} má výše uvedený význam,

(j) $-\text{SOR}^{15}$, kde R^{15} má výše uvedený význam,

(k) $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$, kde R^{15} má výše uvedený význam,

(l) $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, kde R^9 a R^{10} mají výše uvedený význam,

(m) $\text{R}^{16}\text{O}(\text{CH}_2)_m-$, kde R^{16} a m mají výše uvedený význam,

(n) $-\text{CH}(\text{OR}^{17})(\text{OR}^{18})$, kde R^{17} a R^{18} mají výše uvedený význam;

(o) $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^{16}\text{CO}(\text{CH}_2)_m- \end{array}$

(p) $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^{16}\text{CO}(\text{CH}_2)_m- \end{array}$, kde R^{16} a m mají výše uvedený význam,

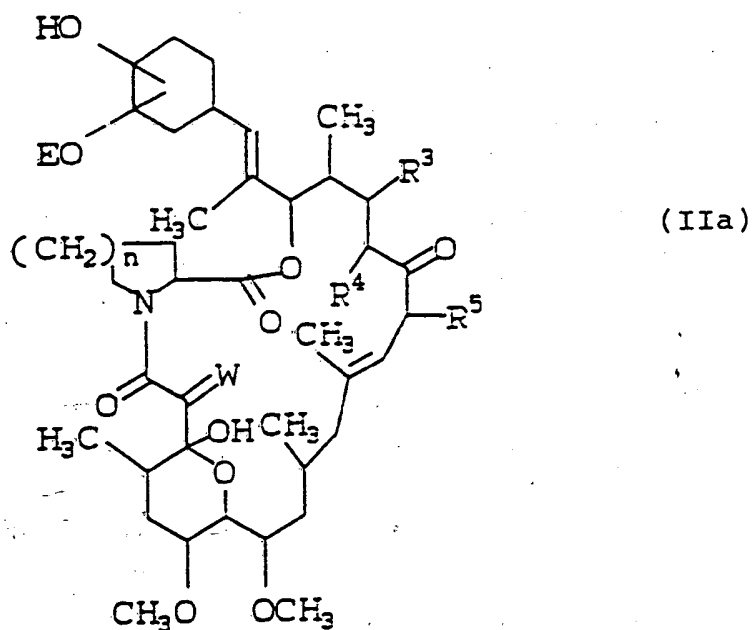
(q) $-\text{R}^{11}$;

$\text{R}^{16}\text{OC}(\text{CH}_2)_m-$, kde R^{16} a m mají výše uvedený význam a

(q) $-\text{R}^{11}$;

n představuje číslo 1 nebo 2,

v y z n a č u j í c í s e t í m , že se sloučenina
obecného vzorce IIa



kde

E představuje vodík, methylskupinu nebo skupinu R²,
definovanou u obecného vzorce I;

W představuje atom kyslíku nebo soubor zbytků (H,
OH);

R³ představuje atom vodíku, hydroxyskupinu nebo
alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

R⁴ představuje atom vodíku nebo

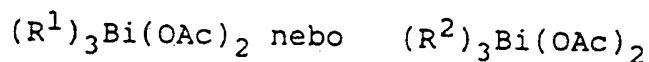
R³ a R⁴ dohromady představují dvojnou vazbu;

R⁵ představuje methylskupinu, ethylskupinu,
propylskupinu nebo allylskupinu a

n představuje číslo 1 nebo 2,

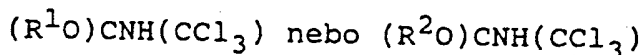
uvede do styku s

triheteroarylvizmutdiacetátem obecného vzorce



kde R^1 a R^2 mají výše uvedený význam, v organickém rozpouštědle, při teplotě v rozmezí od 0 °C do teploty zpětného toku rozpouštědla, za přítomnosti oxidačního činidla a katalytického množství měďnaté soli;

nebo trichloracetimidátem obecného vzorce



kde R^1 a R^2 mají výše uvedený význam, v organickém rozpouštědle, při teplotě v rozmezí od 0 °C do teploty zpětného toku rozpouštědla, za přítomnosti oxidačního činidla a katalytického množství organické nebo anorganické kyseliny;

nebo alkylačním činidlem obecného vzorce



kde LG představuje vhodnou odstupující skupinu a R^1 a R^2 mají výše uvedený význam, v organickém rozpouštědle, při teplotě v rozmezí od 0 °C do teploty zpětného toku rozpouštědla, za přítomnosti aminické báze.