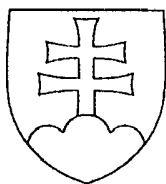


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA
VYNÁLEZU**

(22) 02.03.94
(31) 756 946, 921 851
(32) 09.09.91, 05.08.92
(33) US, US
(43) 10.08.94
(86) PCT/US92/07508

(21)

260-94

(13) A3

(51)

**C 07 H 19/01,
A 61 K 31/70**

(71) MERCK AND CO., INC. Rahway, NJ, US;

(72) SINCLAIR Peter J., Highland Park, NJ, US;
WONG Frederick, Glen Ridge, NJ, US;
GOULET Joung, Westfield, NJ, US;
GOULET Mark, Westfield, NJ, US;
PARSONS Williams H., Rahway, NJ, US;
WYVRATT Matthew J., Mountainside, NJ, US;

(54) **O-heteroaryl-, O-alkylheteroaryl-, O-alkenylhetero-
aryl- a O-alkynylheteroarylmakrolidové zlúčeniny,
spôsob výroby a farmaceutické prostriedky s ich
obsahom**

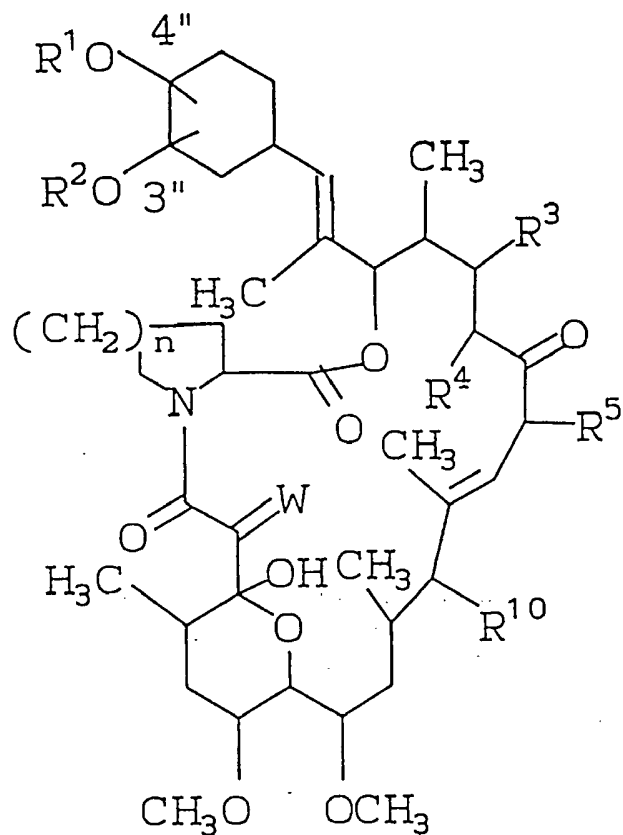
(57) Zlúčeniny vyššie uvedeného typu štruktúrneho vše-
obecného vzorca I, kde jednotlivé symboly majú význam
uvedený v hlavnom nároku. Tieto látky je možné prip-
raviť z vhodných východiskových látok alkyláciou a/alebo
aryláciou na uhlíkových atónoch v polohách 3" alebo 4"
cyklohexylového kruhu. Uvedené látky potláčajú reakcie
imunitného systému a je možné ich použiť u cicavcov na
liečenie autoimunitných ochorení, infekčných ochorení
alebo na prevenciu odmietnutia cudzorodých transplan-
tátov a/alebo podobných ochorení a porúch.

O-heteroaryl-, O-alkylheteroaryl-, O-alkenylheteroaryl- a O-alkinylheteroarylmakrolidové zlúčeniny, spôsob výroby a farmaceutické prostriedky s ich obsahom

Oblasť techniky

Vynález sa týka O-heteroaryl-, O-alkylheteroaryl-, O-alkenylheteroaryl- a O-alkinylheteroarylmakrolidových zlúčenín, ktoré je možné použiť na liečenie autoimúnnych ochorení u cicavcov, ako je juvenilný diabetes mellitus, roztrúsená skleróza a reumatoidná artritída, na liečenie oslabeného imúnneho systému, infekčných chorôb a/alebo na prevenciu odmietnutia cudzorodých transplantátov, napríklad transplantátov kostnej drene, srdca a xenotransplantátov, zlúčeniny možno použiť aj na miestne liečenie zápalových a hyperproliferatívnych kožných ochorení a kožných prejavov imunologicky sprostredkovaných ochorení, ako sú psoriáza, atopická dermatitída, kontaktná dermatitída a ďalšie ekzematózne dermatitídy, seboroická dermatitída, lichen planus, pemfigus, pluzgierovité pemfigoidné prejavy, epidermolysis bullosa, žihľavka, edémy na cievnom podklade, zápaly malých ciev, erytémy, kožné eozinofílie, lupus erythematosus a alopecia areata, ďalej alopecie mužského typu, senilné alopecie, reverzibilné obštrukčné ochorenie dýchacích ciest, zvláštna astma, vypadávanie vlasov, zápalové ochorenia slizníc a krvných ciev, infekcia cytomegalovírusom, odolnosť proti väčšiemu počtu liečiv, idiopatická trombocytopenická purpura, Behcetov syndróm, zápal spojiviek, Crohnova choroba, Moorenov vred, zápal dúhovky, ťažké vnútroočné zápaly a/alebo poškodenie pečene, spojené s ischémiou. Okrem toho môžu mať niektoré zo zlúčenín podľa vynálezu antagonistické vlastnosti a môžu byť použiteľné na prekonanie imunosupresívnej účinnosti a/alebo na zníženie toxicity iných imunosupresívnych látok.

Vynález sa zvlášť týka zlúčenín všeobecného vzorca I



(I)

kde

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{10} , W a n majú ďalej uvedený význam.

Vynález sa týka aj farmaceutických prostriedkov, ktoré tieto látky obsahujú a spôsobu výroby týchto látok.

Doterajší stav techniky

Z US patentového spisu č. 4 894 366 zo 16. januára 1990, z EP č. 184 162 (Fujisawa) a z rôznych ďalších publikácií, napríklad J. Am. Chem. Soc., 1987, 109, 5031 a J. Antibiotics 1987, 40, 1249, sú známe niektoré látky, napríklad 17-allyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-hydroxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylviny]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktako-18-en-2,3,10,

16-tetraon, označovaný FR-900506, FK-506 alebo L-679 934 alebo 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-hydroxy-3"-metoxy-cyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2, 3,10,16-tetraon (FR-900520) a ďalšie príbuzné zlúčeniny, ktoré sú východiskovými látkami na výrobu zlúčenín podľa vynálezu. V poslednej dobe bola opísaná syntéza východiskovej látky (FR-900506) v J. Am. Chem. Soc., 1989, 111, 1157. V EP 356 399 (Sandoz) sa opisujú stereoizoméry zlúčeniny FR-900506 a deriváty tejto látky v polohe 17. V EP 323 042 (Fisons) a v PCT zverejnenej prihláške WO 89/05304 (Fisons) sa opisujú rôzne deriváty FR-900506, FR-900520 a príbuzných zlúčenín. V EP 437 680 (Sandoz) sa opisujú chlorované, bromované, jodované deriváty a azidoderiváty FR-900506, FR-900520 a príbuzných látok. V EP 428 (Merck) sa opisujú rôzne aminoderiváty FR-900506, FR-900529 a príbuzných zlúčenín. V GB 2 245 891 (Fujisawa) sa opisujú rôzne deriváty FR-900506 s heterocyklickou skupinou.

US patentové spisy č. 4 929 611 z 20. mája 1990, 4 956 352 z 11. septembra 1990 a 5 110 811 z 5. mája 1992 (všetky Fujisawa), opisujú použitie zlúčenín typu FK-506 na liečbu odmietnutia transplantátov. V EP 315 978 (Sandoz) sa opisuje použitie FR-900506 a príbuzných zlúčenín na liečenie zápalových a hyperproliferatívnych kožných ochorení a kožných prejavov imunologicky sprostredkovaných ochorení. Vo zverejnenej PCT patentovej prihláške č. WO 91/04025 (Fisons) sa opisuje použitie rôznych derivátov FR-900506 na liečenie reaktivity imunologického systému. Vo zverejnenej PCT patentovej prihláške WO 90/14826 (Fisons) sa opisuje použitie FR-900506 a príbuzných zlúčenín na liečenie obštrukčných ochorení dýchacích ciest, zvlášť astmy. V EP 423 714 (Fujisawa) sa opisuje použitie FK-506 a derivátov tejto látky na obnovu životaschopnosti vlasov. Rôzne ďalšie štúdie podporujú možnosť použitia FK-506 ako účinnej látky na liečenie celého radu ochorení, napríklad reumatoidnej artritídy podľa C. Arita a ďalší, Clinical exp. Immunol., 1990, 82, 456 až

461, N. Inamura a ďalší, Clin. Immunol., Immunopathol., 1988, 46, 82 až 90, diabetes s včasným nástupom podľa N. Murase a ďalší, Diabetes, 1990, 39, 1584 až 1586, N. Murase a ďalší, Lancet, 1990, 336, 373 až 374, uveitis posterior podľa H. Kawashima, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1988, 29, 1265 až 1271, poškodenia pečene, spojeného s ischemiou podľa M. Sakr a ďalší, Life Sci., 1990, 47, 687 až 691, alergickej encefalomyelitídy podľa K. Deguchi a ďalší, Brain Nerve, 1990, 42, 391 až 397, glomerulonefritídy podľa J. McCauley a ďalší, Lancet, 1990, 335, 674, systemického lupus erythematosus podľa K. Takabayashi a ďalší, Clin. Immunol. Immunopathol., 1989, 51, 110 až 117, mnohopočetnej odolnosti proti liečivám podľa M. Naito a ďalší, Cancer Chemother. Pharmacol., 1992, 29, 195 až 200, zápalových ochorení slizníc a krvných ciev podľa zverejnenej PCT patentovej prihlášky WO 91/17754, infekcie cytomegalovírusom podľa GB 2 247 620 a proti idiopatickej trombocytopenickej purpуре s Basedowovej chorobe podľa PCT patentovej prihlášky, zverejnenej pod č. WO 91/19495.

Bolo dokázané, že abnormality regulačného systému pre imunologický systém sa prejavujú ako široká škála takzvaných autoimúnnych a chronických zápalových ochorení, ako sú systemický lupus erythematosus, chronická reumatoidná artritída, cukrovka typu I a II, zápalové ochorenie časti hrubého čreva, biliárna cirhóza, zápaly dúhovky, roztrúsená skleróza a ďalšie ochorenia, ako Crohnova choroba, ultraceratívny colitis, bulózne pemfiogidné ochorenie, sarkoidóza, psoriáza, ichtyóza a Gravesova optalmopatia. Napriek tomu, že patogenéza každého z týchto ochorení môže byť celkom odlišná, majú tieto ochorenia spoločné to, že sa objavuje celý rad protilátok proti vlastným tkanivám a lymfocyty, ktoré taktiež reagujú na prítomnosť určitých vlastných tkanív. Z časti môže ísť o stratu homeostatického riadenia, ktoré za obvyklých podmienok riadi činnosť imúnneho systému.

Podobne po transplantácii kostnej drene alebo niektoré-

ho orgánu rozpoznávajú lymfocyty hostiteľa antigény cudzoro-
dého tkaniva a vytvárajú protilátky, ktoré vedú k odmietnu-
tiu transplantátu.

Výsledkom autoimúnneho ochorenia alebo odmietnutia
transplantátu je deštrukcia tkaniva, ktorá je spôsobená
takzvanými zápalovými bunkami a mediátormi, ktoré tieto
bunky uvoľnia. Protizápalové látky, napríklad typu NSAID
a kortikosteroidy účinkujú prevažne tak, že blokujú účinok
alebo vylučovanie týchto mediátorov, avšak nijako nemenia
imunologickú podstatu týchto ochorení. Na druhej strane
cytotoxické látky, ako cyklofosfamid pôsobia nešpecificky
tak, že sú prerušené normálne aj autoimúnne reakcie. To zna-
mená, že chorí, ktorí sú liečení takouto nešpecifickou imu-
nosupresívnou látkou, môžu rovnako dobre podľahnúť bežnej
infekcii po potlačení svojho autoimúnneho ochorenia.

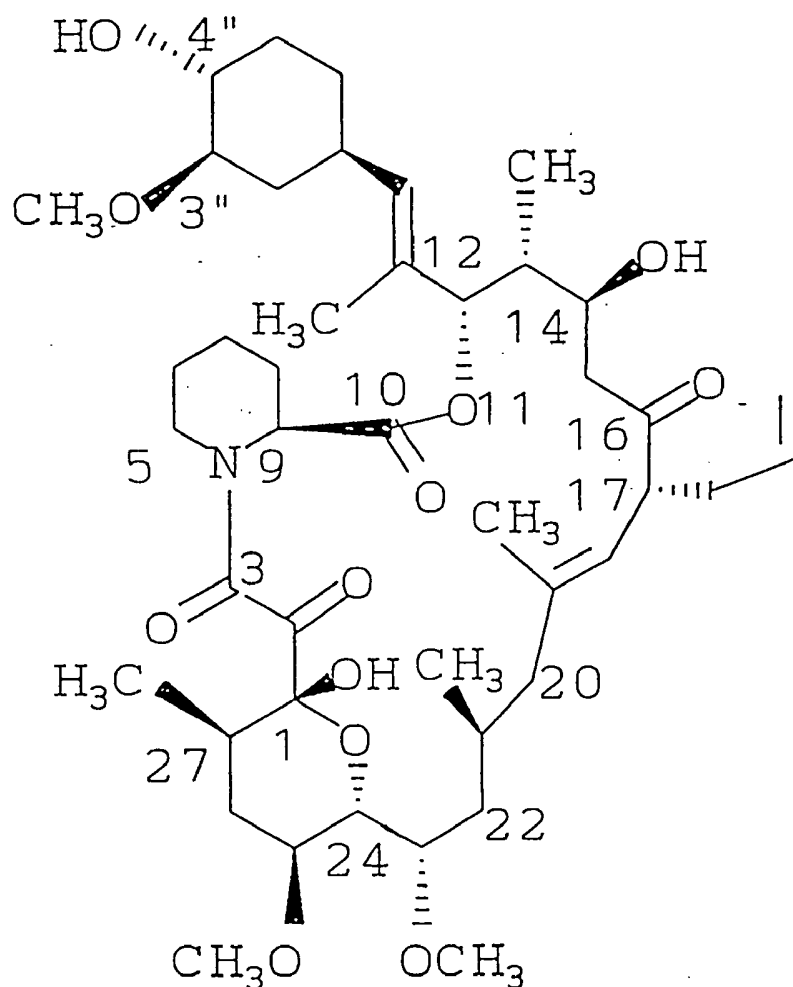
Cyklosporín A, ktorý bol v USA povolený na používanie
v roku 1983, je v súčasnej dobe hlavným liekom, používaným
na prevenciu odmietnutia transplantovaných orgánov. Táto
látka pôsobí tak, že vyvolá inhibíciu imúnneho systému orga-
nizmu, ktorý by inak odmietol transplantát ako cudzorodú
bielkovinu. Napriek tomu, že cyklosporín A je účinný proti
odmietnutiu transplantátu, je nefrotoxický a je známe, že
vyvoláva rôzne nežiaduce vedľajšie účinky, ako je zlyhanie
obličiek, poruchy normálnej funkcie pečene a nežiaduce prí-
znaky v tráviacej sústave.

Z uvedených dôvodov sú stále hľadané nové, bezpečnejšie
látky na uvedené použitie.

Tricyklomakrolidná imunosupresívna látka s obsahom 23
atómov v kruhoch, tacrolimus, FR-900506, FK-506, (17-allyl-1,
14-dihydroxy-12-[2'-(4"-hydroxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-me-
tylvinyll]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-
4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktako-18-en-2,3,10,16-tetraon)
bola izolovaná a podrobne opísaná spolu s príbuznými zlúče-

ninami vo Fujisawa Pharmaceutica. Co., Japonsko, (Tanaka, Kuroda) podľa J. Am. Chem. Soc., 1987, 109, 5031 a podľa US patentového spisu č. 4 894 366 zo 16. januára 1990. Tieto látky majú výnimočnú účinnosť pri potlačovaní odpovede imúnneho systému. V US patentových spisoch č. 4 929 611 z 29. mája 1990, 4 956 352 z 11. septembra 1990 a 5 110 811 z 5. mája 1992 sa opisujú nové zlúčeniny typu FK-506 ako látky, použiteľné na liečenie odolnosti proti transplantátom. Bolo opísané, že zvlášť zlúčenina FR-900506 je 100 x účinnejšia než cyklosporín pri potlačení imúnneho systému in vitro podľa J. Antibiotics 1987, 40, 1256. Okrem toho majú tieto látky miestnu účinnosť pri liečení zápalových a hyperproliferatívnych kožných ochorení a kožných prejavov imunologicky sprostredkovaných chorôb podľa EP 315 978.

FR-900506 je možné vyjadriť vzorcom



Okrem toho bolo opísané, že zlúčenina FK-506 a príbuzné látky možno s úspechom použiť na liečenie obštrukčných ochorení dýchacích ciest, zvlášť astmy podľa zverejnenej PCT patentovej prihlášky WO 90/14826, alopecie mužského typu alebo senilnej alopecie podľa EP 423 714, reumatoidnej artritídy podľa C. Arita a ďalší, Clinical Exp. Immunol., Immunopathol., 1988, 46, 82 až 90, diabetu s včasným nástupom podľa N. Murase a ďalší, Diabetes, 1990, 39, 1584 až 1586, N. Murase a ďalší, Lancet, 1990, 336, 373 až 374, uveitis posterior podľa H. Kawashima, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1988, 29, 1265 až 1271, poškodenia pečene spojeného s ischémiou podľa M. Sakr a ďalší, Life Sci., 1990, 47, 687 až 691, alergickej encefalomyelitídy podľa K. Deguchi a ďalší, Brain Nerve, 1990, 42, 391 až 397, glomerulonefritídy podľa J. McCauley a ďalší, Lancet, 1990, 335, 674, systemického lupus erythematosus podľa K. Takabayashi a ďalší, Clin. Immunol. Immunopathol., 1989, 51, 110 až 117, mnohopočetnej odolnosti proti liečivám podľa M. Naito a ďalší, Cancer Chemother. Pharmacol., 1992, 29, 195 až 200, zápalových stavov slizníc a krvných ciev podľa zverejnenej PCT patentovej prihlášky WO 92/17754, pri infekcii cytomegalovírusom podľa GB 2 247 620 a proti idiopatickej trombocytopenickej purpore s Basedovovej chorobe podľa zverejnenej PCT patentovej prihlášky č. WO 91/19495.

Podstata vynálezu

Podstatu vynálezu tvorí O-heteroaryl-, O-alkylheteroaryl-, O-alkenylheteroaryl- a O-alkinylheteroarylmakrolidové zlúčeniny všeobecného vzorca I

kde

R^1 sa volí zo skupiny

- 1) heteroaryl,
- 2) substituovaný heteroaryl, v ktorom substituenty sú skupiny X, Y a Z,
- 3) heteroarylkyl s alkylovou časťou s 1 až 10 atómami uhlíka,
- 4) substituovaný heteroarylkyl s 1 až 10 atómami uhlíka v alkylovej časti, v ktorom heteroarylová časť je substituovaná substituentmi X, Y a Z a alkylová časť môže byť substituovaná jedným alebo väčším počtom substituentov zo skupiny
 - a) hydroxyskupina,
 - b) oxoskupina,
 - c) alkokyskupina s 1 až 6 atómami uhlíka,
 - d) arylalkoxyskupina s 1 až 3 atómami uhlíka v alkoxylovej časti,

- e) substituovaná arylalkoxyskupina s 1 až 3 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, pričom substituenty na arylovej časti sú X, Y a Z,
- f) nesubstituovaná alebo substituovaná aryloxyskupina, v ktorej substituenty na arylovej časti sú X, Y a Z,
- g) -OCO-alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti,
- h) -NR⁶R⁷, kde R⁶ a R⁷ sa nezávislé volia zo skupiny
 - i) atóm vodíka,
 - ii) alkyl s 1 až 10 atómami uhlíka, prípadne substituovaný jedným alebo väčším počtom substituentov zo skupiny
 - a') aryl, prípadne substituovaný X, Y a Z,
 - b') heteroaryl, prípadne substituovaný X, Y a Z,
 - c') hydroxyskupina,
 - d') alkoxyskupina s 1 až 6 atómami uhlíka,
 - e') -CO₂H,
 - f') -CO₂-alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti,
 - g') cykloalkyl s 3 až 7 atómami uhlíka a
 - h') -OR¹¹,
 - iii) alkenyl s 3 až 10 atómami uhlíka, prípadne substituovaný jedným alebo väčším počtom substituentov zo skupiny
 - a') aryl, prípadne substituovaný X, Y a Z,
 - b') heteroaryl, prípadne substituovaný X, Y a Z,
 - c') hydroxyskupina,
 - d') alkoxyskupina,
 - e') -CO₂H,

- f') $-\text{CO}_2$ -alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti,
 - g') cykloalkyl s 3 až 7 atómami uhlíka a
 - h') $-\text{OR}^{11}$,
 - iv) alebo v prípade, že R^6 a R^7 môžu tvoriť spoločne s atómom dusíka, na ktorý sú viazané, nesubstituovaný alebo substituovaný heterocyklický kruh s 3 až 7 atómami v kruhu, prípadne obsahujúci 1 alebo 2 ďalšie heteroatómy sa R^6 a R^7 nezávisle volia zo skupiny O, $\text{S}(\text{O})_p$ alebo NR^{14} , kde R^{14} je atóm vodíka alebo alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka, nesubstituovaný alebo substituovaný fenylovým zvyškom a p znamená 0, 1 alebo 2, napríklad morfolínová, tio-morfolínová, piperidínová alebo piperazínová skupina,
 - i) $-\text{NR}^6\text{CO-alkyl-R}^7$ s alkylovou časťou s 1 až 6 atómami uhlíka, kde R^6 a R^7 majú vyššie uvedený význam,
 - j) $-\text{NR}^6\text{CO-alkyl-R}^7$ s alkylovou časťou s 1 až 6 atómami uhlíka,
 - k) $-\text{NR}^6\text{CONR}^6\text{-R}^7$,
 - l) $-\text{OCONR}^6\text{R}^7$,
 - m) $-\text{COOR}^6$,
 - n) $-\text{CHO}$,
 - o) aryl,
 - p) substituovaný aryl, v ktorom substituenty sú X, Y a Z,
 - q) $-\text{OR}^{11}$ a
 - r) $-\text{S}(\text{O})_p$ -alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti,
- 5) heteroarylalkyl s 1 až 10 atómami uhlíka v alkylovej časti, v ktorom jeden alebo väčší počet uhlíkových atómov v alkylovej časti je nahradených niektorou zo skupín $-\text{NR}^6-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})_p-$, $-\text{CO}_2-$, $-\text{O}_2\text{C}-$, $-\text{CONR}^6-$, $-\text{NR}^6\text{CO}-$, $\text{NR}^6\text{CONR}^7-$,

- 6) substituovaný heteroarylalkyl s alkylovou časťou s 1 až 10 atómami uhlíka, v ktorom jeden alebo väčší počet atómov uhlíka v alkylovej časti je nahradených niektorou zo skupín $-NR^6-$, $-O-$, $-S(O)_p-$, $-CO_2-$, $-O_2C-$, $-CONR^6-$, $-NR^6CO-$ a NR^6CONR^7- , pričom heteroarylová skupina je substituovaná X, Y a Z a alkylová skupina môže byť substituovaná jedným alebo väčším počtom substituentov zo skupiny
- a) hydroxyskupina,
 - b) oxoskupina,
 - c) alkokyskupina s 1 až 6 atómami uhlíka,
 - d) arylalkoxyskupina s 1 až 3 atómami uhlíka v alkoxylovej časti,
 - e) substituovaná arylalkoxyskupina s 1 až 3 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, v ktorej substituentom na arylovej časti je X, Y a Z,
 - f) nesubstituovaná alebo substituovaná aryloxyskupina, v ktorej substituenty na arylovej časti sú X, Y a Z,
 - g) $-OCO-$ alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti,
 - h) $-NR^6R^7$, kde R^6 a R^7 majú vyššie uvedený význam,
 - i) $-NR^6CO-$ alkyl- R^7 s alkylovou časťou s 1 až 6 atómami uhlíka,
 - j) $-NR^6CO-$ alkyl- R^7 s alkylovou časťou s 1 až 6 atómami uhlíka,
 - k) $-NR^6CONR^6R^7$,
 - l) $-OCONR^6R^7$,
 - m) $-COOR^6$,
 - n) $-CHO$,
 - o) aryl,
 - p) substituovaný aryl, v ktorom substituenty sú X, Y a Z,
 - q) $-OR^{11}$ a
 - r) $-S(O)_p-$ alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka,
- 7) heteroarylalkenyl s 3 až 10 atómami uhlíka v alkenylovej časti, ktorá obsahuje 1 až 4 dvojité väzby,

- 8) heteroarylalkenyl s 3 až 10 atómami uhlíka v alkenylovej časti, ktorá obsahuje 1 až 4 dvojité väzby, pričom jeden alebo väčší počet uhlíkových atómov v tejto časti je nahradený skupinou $-NR^6-$, $-O-$, $-S(O)_p-$, $-CO_2-$, $-O_2C-$, $-CONR^6-$, $-NR^6CO-$ alebo NR^6CONR^7- ,
- 9) substituovaný heteroarylalkenyl s 3 až 10 atómami uhlíka v alkenylovej časti, ktorá obsahuje 1 až 4 dvojité väzby, pričom jeden lebo väčší počet atómov uhlíka v tejto časti je nahradený skupinou $-NR^6-$, $-O-$, $-S(O)_p-$, $-CO_2-$, $-O_2C-$, $-CONR^6-$, $-NR^6CO-$ alebo NR^6CONR^7- , heteroarylová skupina je substituovaná X, Y a Z a alkylová skupina môže byť substituovaná jedným alebo väčším počtom substituentov zo skupiny
- a) hydroxyskupina,
 - b) oxoskupina,
 - c) alkoxyskupina s 1 až 6 atómami uhlíka,
 - d) arylalkoxyskupina s 1 až 3 atómami uhlíka v alkoxylovej časti,
 - e) substituovaná arylalkoxyskupina s 1 až 3 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, v ktorej substituentom na arylovej časti je X, Y a Z,
 - f) nesubstituovaná alebo substituovaná aryloxyskupina, v ktorej substituenty na arylovej časti sú X, Y a Z,
 - g) $-OCO-$ alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti,
 - h) $-NR^6R^7$, kde R^6 a R^7 majú vyššie uvedený význam,
 - i) $-NR^6CO-$ alkyl s alkylovou časťou s 1 až 6 atómami uhlíka, kde R^6 má vyššie uvedený význam,
 - j) $-NR^6CO-$ alkyl s alkylovou časťou s 1 až 6 atómami uhlíka,
 - k) $-NR^6CONR^6R^7$,
 - l) $-OCONR^6R^7$,
 - m) $-COOR^6$,
 - n) $-CHO$,

- o) aryl,
- p) substituovaný aryl, v ktorom substituenty sú X, Y a Z,
- q) $-OR^{11}$ a
- r) $-S(O)_p$ -alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka,

R^2 sa volí zo skupiny

- 1) skupiny vo význame R^1 ,
- 2) atóm vodíka,
- 3) fenyl,
- 4) substituovaný fenyl, v ktorom substituenty sú X, Y a Z,
- 5) 1- alebo 2-naftyl,
- 6) substituovaný 1- alebo 2-naftyl, v ktorom substituenty sú X, Y a Z,
- 7) bifenyl,
- 8) substituovaný bifenyl, v ktorom substituenty sú X, Y a Z,
- 9) alkyl s 1 až 10 atómami uhlíka,
- 10) substituovaný alkyl s 1 až 10 atómami uhlíka, v ktorom jeden alebo väčší počet substituentov sa volí zo skupiny
 - a) hydroxyskupina,
 - b) oxoskupina,
 - c) alkoxyskupina s 1 až 6 atómami uhlíka,
 - d) arylalkoxyskupina s 1 až 3 atómami uhlíka v alkoxylovej časti,
 - e) substituovaná aryloxyskupina s 1 až 3 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, v ktorej substituenty na arylovej časti sú X, Y a Z,
 - f) nesubstituovaná alebo substituovaná aryloxyskupina, v ktorej substituenty na arylovej časti sú X, Y a Z,
 - g) $-OCO$ -alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti,
 - h) $-NR^6R^7$, kde R^6 a R^7 majú vyššie uvedený význam,
 - i) $-NR^6CO$ -alkyl- R^7 s alkylovou časťou s 1 až 6 atómami uhlíka, kde R^6 a R^7 majú vyššie uvedený

význam,

- j) $-\text{COOR}^6$, kde R^6 má vyššie uvedený význam,
- k) $-\text{CHO}$,
- l) fenyl,
- m) substituovaný fenyl, v ktorom substituenty sú X, Y a Z,
- n) 1- alebo 2-naftyl,
- o) substituovaný 1- alebo 2-naftyl, v ktorom substituenty sú X, Y a Z,
- p) bifenyl,
- q) substituovaný bifenyl, v ktorom substituenty sú X, Y a Z,
- r) $-\text{OR}^{11}$ a
- s) $-\text{S(O)}_p$ -alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka,

11) alkenyl s 3 až 10 atómami uhlíka,

12) substituovaný alkenyl s 3 až 10 atómami uhlíka, v ktorom sa jeden alebo väčší počet substituentov volí zo skupiny

- a) hydroxyskupina,
- b) oxoskupina,
- c) alkoxyskupina s 1 až 6 atómami uhlíka,
- d) fenylalkoxyskupina s 1 až 3 atómami uhlíka v alkoxylovej časti,
- e) substituovaná fenylloxyskupina s 1 až 3 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, substituovaná na fenyllovej časti substituentmi X, Y a Z,
- f) $-\text{OCO}$ -alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka v alkoxylovej časti,
- g) $-\text{NR}^6\text{R}^7$, kde R^6 a R^7 majú vyššie uvedený význam,
- h) $-\text{NR}^6\text{CO}$ -alkyl s alkoxylovou časťou s 1 až 6 atómami uhlíka, kde R^6 má vyššie uvedený význam,
- i) $-\text{COOR}^6$, kde R^6 má vyššie uvedený význam,
- j) $-\text{CHO}$,
- k) fenyl,

- l) substituovaný fenyl, v ktorom substituenty sú X, Y a Z,
 - m) 1- alebo 2-naftyl,
 - n) substituovaný 1- alebo 2-naftyl, v ktorom substituenty sú X, Y a Z,
 - o) bifenyl,
 - p) substituovaný bifenyl, v ktorom substituenty sú X, Y a Z,
 - q) $-OR^{11}$ a
 - r) $-S(O)_p$ -alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka,
- 13) alkynyl s 3 až 10 atómami uhlíka,
- 14) substituovaný alkynyl s 3 až 10 atómami uhlíka, v ktorom sa jeden alebo väčší počet substituentov volí zo skupiny
- a) hydroxyskupina,
 - b) oxoskupina,
 - c) alkoxyskupina s 1 až 6 atómami uhlíka,
 - d) fenylalkoxyskupina s 1 až 3 atómami uhlíka v alkoxylovej časti,
 - e) substituovaná fenyloxyskupina s 1 až 3 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, substituenty na fenyllovej časti sú X, Y a Z,
 - f) $-OCO$ -alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti,
 - g) $-NR^6R^7$, kde R^6 a R^7 majú vyššie uvedený význam,
 - h) $-NR^6CO$ -alkyl s alkylovou časťou s 1 až 6 atómami uhlíka, kde R^6 má vyššie uvedený význam,
 - i) $-COOR^6$, kde R^6 má vyššie uvedený význam,
 - j) $-CHO$,
 - k) fenyl,
 - l) substituovaný fenyl, v ktorom substituenty sú X, Y a Z,
 - m) 1- alebo 2-naftyl,
 - n) substituovaný 1- alebo 2-naftyl, v ktorom substituenty sú X, Y a Z,

- o) bifenyl,
- p) substituovaný bifenyl, v ktorom substituenty sú X, Y a Z,
- q) $-OR^{11}$ a

15) R^{11} ,

R^3 znamená atóm vodíka, hydroxyskupinu, $-OR^{11}$ alebo alkoxy skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka,

R^4 znamená atóm vodíka alebo tvoria R^3 a R^4 spoločne dvojitú väzbu,

R^5 znamená metyl, etyl, propyl alebo alyl,

R^{10} znamená atóm vodíka, hydroxyskupinu, $-OR^{11}$ alebo atóm fluóru,

R^{11} sa volí zo skupiny

a) $-PO(OH)O^-M^+$, kde M^+ je kladne nabitý anorganický alebo organický ión,

b) $-SO_3^-M^+$,

c) $-CO(CH_2)_qCO_2^-M^+$, kde q znamená 1 až 3 a

d) $-CO-alkyl-NR^6R^7$ s alkylovou časťou s 1 až 6 atómami uhlíka, kde R^6 a R^7 majú vyššie uvedený význam a alkyl je nesubstituovaný alebo je substituovaný jedným alebo väčším počtom substituentov zo skupiny:

i) hydroxyskupina,

ii) alkoxy skupina s 1 až 6 atómami uhlíka,

iii) $-NR^{16}R^{17}$, kde R^{16} a R^{17} sa nezávisle volia zo skupiny

a') atóm vodíka a

b') alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka,

iv) $-COOR^6$, kde R^6 má vyššie uvedený význam,

v) fenyl,

vi) substituovaný fenyl, v ktorom substituenty sú X, Y a Z,

vii) heteroaryl,

viii) $-SH$ a

ix) $-S-alkyl$ s 1 až 6 atómami uhlíka,

W znamená O alebo (H, OH),

X, Y a Z sa nezávisle volia zo skupiny:

- a) atóm vodíka,
- b) alkyl s 1 až 10 atómami uhlíka, nesubstituovaný alebo substituovaný jedným alebo väčším počtom substituentov zo skupiny
 - i) aryl,
 - ii) substituovaný aryl, v ktorom substituenty sú X', Y' a Z',
 - iii) heteroaryl,
 - iv) substituovaný heteroaryl, v ktorom substituenty sú X', Y' a Z',
 - v) nesubstituovaná alebo substituovaná aryloxy-skupina, v ktorej substituenty na arylovej časti sú X', Y' a Z',
 - vi) $-OR^6$,
 - vii) $-OR^{11}$,
 - viii) $-OCOR^6$,
 - ix) $-OCO_2R^6$,
 - x) $-NR^6R^7$,
 - xi) $-CHO$,
 - xii) $-NR^6CO$ -alkyl- R^7 , s alkylovou časťou s 1 až 6 atómami uhlíka,
 - xiii) $-NR^6CO_2$ -alkyl- R^7 , s alkylovou časťou s 1 až 6 atómami uhlíka,
 - xiv) $-NR^6CONR^6R^7$,
 - xv) $-OCONR^6R^7$,
 - xvi) $-CONR^6R^7$,
- c) alkyl s 1 až 10 atómami uhlíka, kde jeden alebo väčší počet atómov uhlíka je nahradený skupinou $-NR^6$ -, $-O$ -, $-S(O)_p$ -, $-CO_2$ -, $-O_2C$ -, $-CONR^6$ -, $-NR^6CO$ - a NR^6CONR^7 -, $-CO$ -, $-CH(OH)$ -, alkenyl alebo alkynyl, pričom alkyl je nesubstituovaný alebo je substituovaný jedným alebo väčším počtom substituentov zo skupiny:
 - i) aryl,
 - ii) substituovaný aryl, v ktorom substituenty sú X', Y' a Z',

- iii) heteroaryl,
- iv) substituovaný heteroaryl, v ktorom substituenty sú X', Y' a Z',
- v) nesubstituovaná alebo substituovaná aryloxy-skupina, v ktorej substituenty na arylovej časti sú X', Y' a Z',
- vi) $-OR^6$,
- vii) $-OR^{11}$,
- viii) $-OCOR^6$,
- ix) $-OCO_2R^6$,
- x) $-NR^6R^7$,
- xi) $-CHO$,
- xii) $-NR^6CO\text{-alkyl-}R^7$, s alkylovou časťou s 1 až 6 atómami uhlíka,
- xiii) $-NR^6CO_2\text{-alkyl-}R^7$, s alkylovou časťou s 1 až 6 atómami uhlíka,
- xiv) $-NR^6CONR^6R^7$,
- xv) $-OCONR^6R^7$,
- xvi) $-CONR^6R^7$,
- d) atóm halogénu,
- e) $-NR^6R^7$,
- f) $-CN$,
- g) $-CHO$,
- h) $-CF_3$,
- i) $-SR^8$, kde R^8 znamená atóm vodíka, alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka, trifluórmetyl alebo fenyl,
- j) $-SOR^8$,
- k) $-SO_2R^8$,
- l) $-CONR^6R^7$,
- m) $R^9O(CH_2)_m\text{-}$, kde R^9 znamená atóm vodíka, alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxyalkyl s 2 až 3 atómami uhlíka, $-CF_3$, fenyl, R^{11} alebo naftyl a m znamená 0, 1, 2 alebo 3,
- n) $-CH(OR^{12})(OR^{13})$, kde R^{12} a R^{13} znamenajú alkylové zvyšky s 1 až 3 atómami uhlíka alebo spoločne tvoria etylový alebo propylový mostík,

O

"

o) $R^9CO(CH_2)_m-$, kde R^9 a m majú vyššie uvedený význam,

O

"

p) $R^9OC(CH_2)_m-$, kde R^9 a m majú vyššie uvedený význam a

q) $-R^{11}$ alebo ktorékoľvek dva zo symbolov X, Y a Z môžu spoločne tvoriť nasýtený kruh, obsahujúci 5, 6 alebo 7 atómov v kruhu, pričom z týchto atómov v kruhu môže byť jeden alebo dva atómy kyslíka a ostatné sú atómy uhlíka, ide teda napríklad o dioxolanyl alebo dioxanyl,

X', Y' a Z' sa nezávisle volia zo skupiny:

- a) atóm vodíka,
- b) alkyl s 1 až 7 atómami uhlíka,
- c) alkenyl s 2 až 6 atómami uhlíka,
- d) atóm halogénu,
- e) $-(CH_2)_m-NR^6R^7$, kde R^6 , R^7 a m majú vyššie uvedený význam,
- f) $-CN$,
- g) $-CHO$,
- h) $-CF_3$,
- i) $-SR^8$, kde R^8 znamená atóm vodíka, alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka, trifluórmetyl alebo fenyl,
- j) $-SOR^8$, kde R^8 má vyššie uvedený význam,
- k) $-SO_2R^8$, kde R^8 má vyššie uvedený význam,
- l) $-CONR^6R^7$, kde R^6 a R^7 majú vyššie uvedený význam,
- m) $R^9O(CH_2)_m-$, kde R^9 a m majú vyššie uvedený význam,
- n) $-CH(OR^{12})(OR^{13})$, kde R^{12} a R^{13} majú vyššie uvedený význam,

O

"

o) $R^9CO(CH_2)_m-$, kde R^9 a m majú vyššie uvedený význam,

O

"

p) $R^9OC(CH_2)_m-$, kde R^9 a m majú vyššie uvedený význam a

q) $-R^{11}$ a

n znamená 1 alebo 2,

ako aj soli týchto zlúčenín, prijateľné z farmaceutického hľadiska.

Zlúčeniny podľa vynálezu majú asymetrické atómy uhlíka a vzhľadom na tieto stredy asymetrie zahrňuje vynález všetky optické izoméry a ich zmesi.

Okrem zlúčenín s medziuhlíkovými dvojitémi väzbami sa môžu zlúčeniny podľa vynálezu vyskytovať v Z- a E-formách, pričom všetky izomérne formy zlúčenín podľa vynálezu sú do rozsahu vynálezu zahrnuté.

V prípade, že sa akákoľvek skupina, napríklad alkyl, aryl, R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , X, Y, Z a podobne, vyskytnú v zlúčenine všeobecného vzorca I viackrát než raz, je význam v každom z týchto prípadov nezávislý na význame ostatných skupín toho istého symbolu.

Pod pojmom "alkyl" sa v priebehu prihlášky rozumejú alkylové skupiny s vyznačeným počtom uhlíkových atómov, ktoré môžu byť priame, rozvetvené alebo cyklické. Príkladom alkylových skupín môžu byť metyl, etyl, propyl, izopropyl, butyl, sek.butyl, terc.butyl, pentyl, hexyl, heptyl, cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl, cykloheptyl, norbornyl a podobne. "Alkoxyskupina" je alkylová skupina s uvedeným počtom uhlíkových atómov, viazaná cez kyslíkový mostík, napríklad metoxyskupina, etoxyskupina, propoxyskupina, butoxyskupina a pentoxyskupina. Pod pojmom "alkenyl" sa rozumie uhlíkový reťazec s uvedeným počtom uhlíkových atómov, priamy alebo rozvetvený a aspoň raz nenasýtený, toto nenasýtenie sa môže vyskytovať v priebehu reťazca, ide teda napríklad o etenyl, propenyl, butenyl, pentenyl, di-

metylpentenyl a podobne, zahrnuté sú formy E a Z v prípade, že prichádzajú do úvahy. Pod pojmom "heteroaryllalkyl" sa rozumejú heteroarylové skupiny v uvedenom význame, ktoré sú spojené alkylovou skupinou s priamym alebo rozvetveným reťazcom s 1 až 10 atómami uhlíka. Pod pojmom "atóm halogénu" sa rozumie atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu.

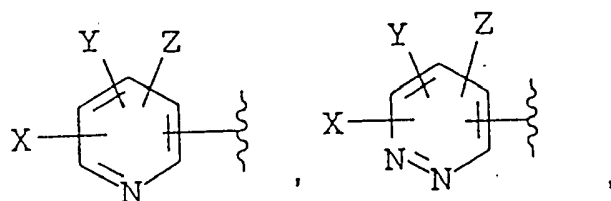
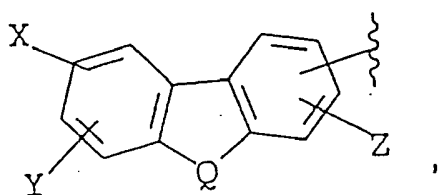
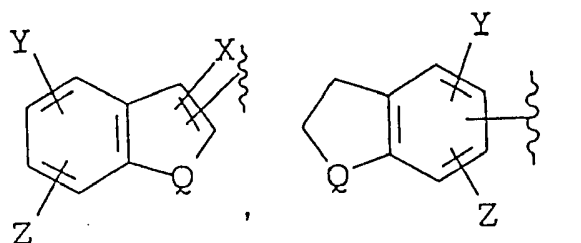
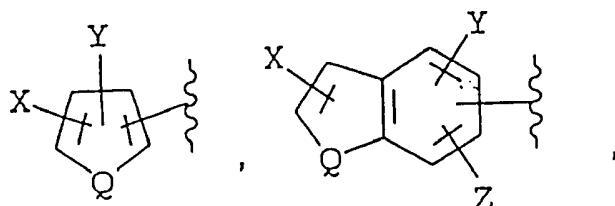
Je zrejmé, že pod pojem solí, prijateľných z farmaceutického hľadiska sú zahrnuté napríklad soli s anorganickými kyselinami, ako hydrochloridy, sírany, fosforečnany, hydrogénfosforečnany, hydrobromidy a dusičnany alebo aj soli s organickými kyselinami, ako jablčnany, maleáty, fumaráty, vínany, jantárany, citráty, acetáty, laktáty, metánsulfonáty, p-toluénsulfonáty, palmoáty, salicyláty a stearáty. Do pojmu farmaceuticky prijateľných katiónov sú zahrnuté napríklad anión sodíka, draslíka, vápnika, hliníka, lítia a amónny katión, najmä ide o soli s amínmi všeobecného vzorca HNR^6R^7 .

Heteroarylovými skupinami sa v priebehu prihlášky rozumie akridínová, karbazolová, cinolínová, dibenzofuránová, dibenzotiofénová, chinoxalínová, pyrazolová, indolová, benzotriazolová, furánová, benzofuránová, chinolínová, izochinolínová, pyrazínová, pyridazínová, pyridínová, pyrimidínová alebo pyrolová skupina, pričom všetky tieto skupiny môžu byť ešte ďalej substituované.

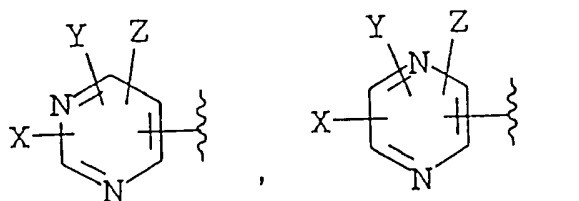
V zlúčeninách všeobecného vzorca I môže byť heteroarylová skupina substituovaná substituentmi X, Y a Z na akomkoľvek dostupnom atóme uhlíka alebo dusíka, v prípade, že ho zlúčenina obsahuje, avšak zlúčeniny, ktoré nesú určité skupiny vo význame X, Y a Z priamo substituované na atóme dusíka heteroarylového kruhu môžu byť pomerne nestále a nie sú výhodné.

Pod pojmom "heteroaryl", tak ako je v priebehu prihlášky používaný sa rozumejú nasledujúce heteroaromatické skupi-

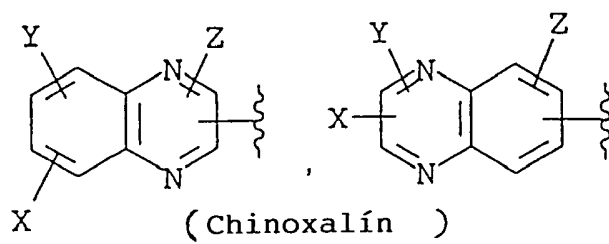
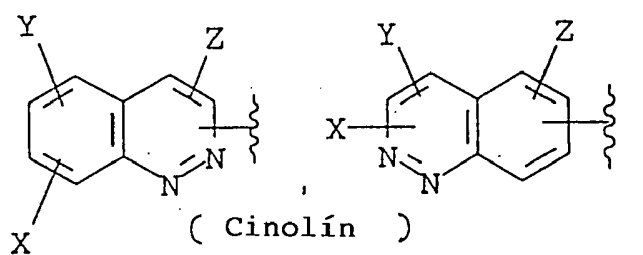
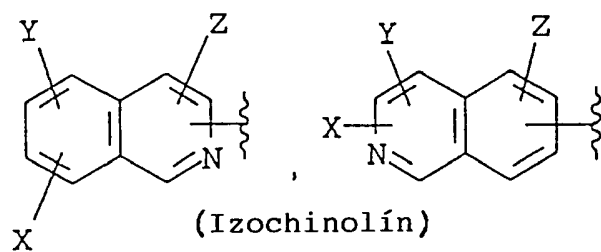
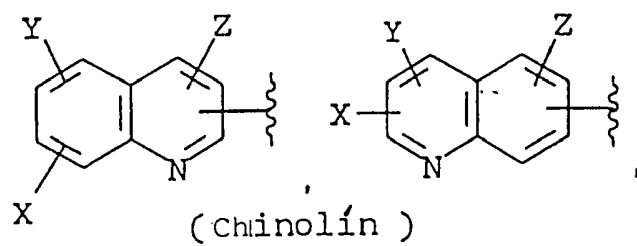
ny, ktoré môžu obsahovať substituenty X, Y a Z tak, ako je znázornené a v ktorých Q znamená niektorú zo skupín -N(X)-, -O-, -S-, -SO- alebo -SO₂-.



(Pyridín) (Pyridazín)

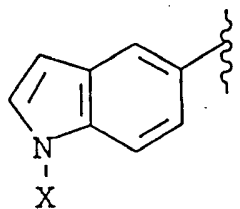


(Pyrimidín) (Pyrazín)

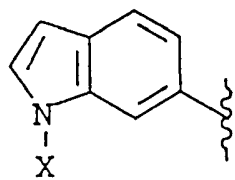


Arylové alebo aromatické skupiny môžu obsahovať fenyl alebo naftyl, pričom tieto skupiny sú prípadne ďalej substituované jedným alebo tromi substituentmi, ktoré sa nezávisle volia zo skupiny alkyl, alkenyl, atóm halogénu, karboxyskupina, CHO, aminoskupina, monoalkylaminoskupina, dialkylaminoskupina, aminoalkyl, monoalkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, alkyltioskupina, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, trifluórmetyl, amidoskupina, monoalkylamidoskupina, dialkylamidoskupina, hydroxyskupina, hydroxyalkyl, $R^{11}O$ -alkyl, alkoxyskupina, alkoxyalkyl, formamidoskupina, alkyl-CO₂-, formamidoalkyl, alkyl-CO₂-alkyl-, karboxyskupina, alkyl-CO₂H, alkyl-O₂C-, alkyl-O₂C-alkyl- a OR¹¹.

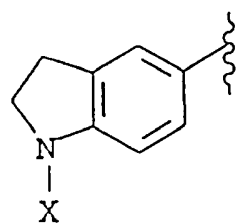
V zlúčenine všeobecného vzorca I sa heteroaryl s výhodou volí z nasledujúcich skupín:



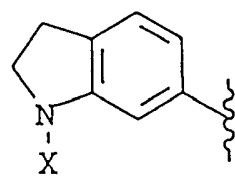
,



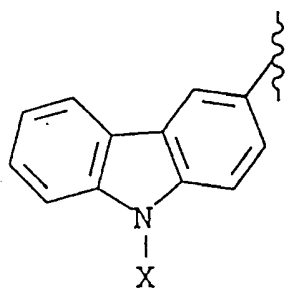
,



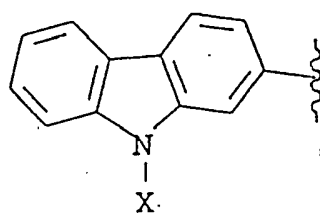
,



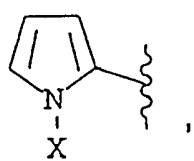
,



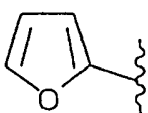
,



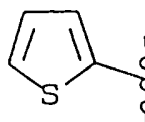
,



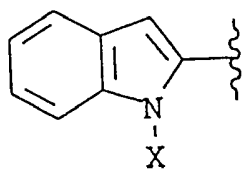
,



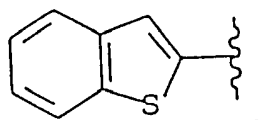
,



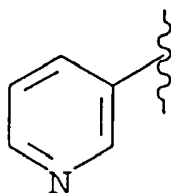
,



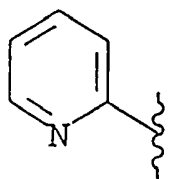
,



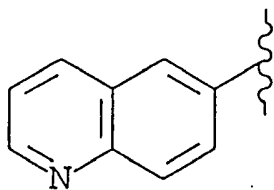
,



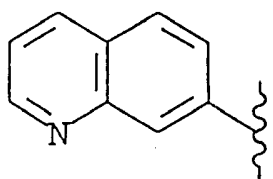
,



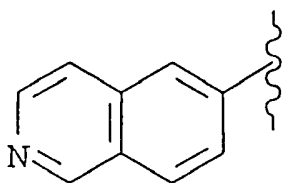
,



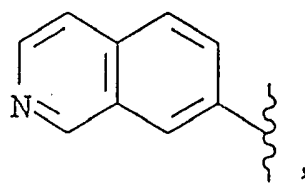
,



,



a



,

kde

X má vyššie uvedený význam.

Výhodnými zlúčeninami všeobecného vzorca I sú aj tie látky, v ktorých

R^2 sa volí zo skupiny:

- 1) atóm vodíka,
- 2) metyl,
- 3) etyl,
- 4) propyl,
- 5) alyl,
- 6) R^{11} ,
- 7) -alkyl-OH s 2 až 3 atómami uhlíka a
- 8) -alkyl-OR¹¹ s 2 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti,

R^3 sa volí zo skupiny:

- 1) atóm vodíka,
- 2) hydroxyskupina,
- 3) -OR¹¹ alebo

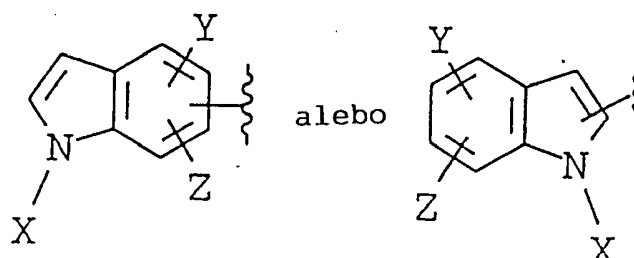
R^3 a R^4 spoločne tvoria dvojité väzbu,

R^{10} znamená atóm vodíka, hydroxyskupinu, atóm fluóru alebo skupinu -OR¹¹,

W znamená O a

n znamená 2.

V jednom z možných vykonaní vynálezu je heteroarylovou skupinou indol, ktorý je možné vyjadriť vzorcom



kde

X, Y a Z majú vyššie uvedený význam.

Výhodnými zlúčeninami podľa vynálezu sú nasledujúce výsledné produkty:

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(2-furanyl)metoxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(2-furanyl)metoxy-3''-hydroxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-hydroxy-3''-(2-furanyl)-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(2-tiofén)metoxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(2-tiofén)metoxy-3"-hydroxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(3-tiofén)metoxy-3"-hydroxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-hydroxy-3"-(2-tiofén)-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-hydroxy-3"-(3-tiofén)-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(2-tiofenyl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(2-benzotienyl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(5-indolyl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(5-indolyl)oxy-3"-hydroxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14,20-trihydroxy-12-[2'-(4"-(5-indolyl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,20-dihydroxy-12-[2'-(4"-(5-indolyl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1-hydroxy-12-[2'-(4"-(5-indolyl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-alył-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(5-indolyl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-alył-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(5-indolyl)oxy-3"-hydroxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-alył-1,20-dihydroxy-12-[2'-(4"-(5-indolyl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(5-indolyl)oxy-3"-
etoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,
27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-
18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-alyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(5-indolyl)oxy-3"-
etoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,
27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-
18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-alyl-1-hydroxy-12-[2'-(4"-(5-indolyl)oxy-3"-metoxycyklo-
hexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-
11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,
16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-metyl-5-indolyl)oxy-
3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,
27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-
18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-metyl-5-indolyl)oxy-
3"-hydroxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,
27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-
18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14,20-trihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-metyl-5-indolyl)-
oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,
19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-
oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14,20-trihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-metyl-5-indolyl)-
oxy-3"-hydroxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,
19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-
oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,20-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-metyl-5-indolyl)-oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,20-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-metyl-5-indolyl)-oxy-3"-hydroxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-alyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-metyl-5-indolyl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-alyl-1,14,20-trihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-metyl-5-indolyl)-oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-alyl-1,20-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-metyl-5-indolyl)-oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1-hydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-metyl-5-indolyl)-oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-metyl-5-indolyl)oxy-3"-etoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-allyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-metyl-5-indolyl)oxy-3"-etoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-etyl-5-indolyl)oxy-3"-etoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-allyl-1-hydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-metyl-5-indolyl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-metyl-5-indolyl)oxy-3"-allyloxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1-hydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-metyl-5-indolyl)oxy-3"-allyloxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-metyl-5-indolyl)oxy-3"-n-propyloxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1-hydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-metyl-5-indolyl)oxy-3"-n-propyloxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-metyl-5-indolyl)oxy-3"-i-propyloxyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-etyl-5-indolyl)oxy-3"-metoxyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14,20-trihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-etyl-5-indolyl)oxy-3"-metoxyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,20-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-etyl-5-indolyl)oxy-3"-metoxyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-etyl-5-indolyl)oxy-3"-hydroxyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-alył-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-etyl-5-indolyl)oxy-3"-metoxyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-alył-1,14,20-trihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-etyl-5-indolyl)oxy-3"-metoxyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-allyl-1,20-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-ethyl-5-indolyl)-oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-allyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-ethyl-5-indolyl)-oxy-3"-hydroxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-ethyl-1-hydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-ethyl-5-indolyl)-oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-allyl-1-hydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-ethyl-5-indolyl)-oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-allyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-ethyl-5-indolyl)oxy-3"-etoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-propyl-5-indolyl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-ethyl-1,14,20-trihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-propyl-5-indolyl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,20-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-propyl-5-indolyl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-propyl-5-indolyl)oxy-3"-hydroxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14,20-trihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-propyl-5-indolyl)oxy-3"-hydroxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,20-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-propyl-5-indolyl)oxy-3"-hydroxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-alył-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-propyl-5-indolyl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-alył-1,14,20-trihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-propyl-5-indolyl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-alył-1,20-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-propyl-5-indolyl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-allyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-propyl-5-indolyl)oxy-3"-hydroxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1-hydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-propyl-5-indolyl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-allyl-1-hydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-propyl-5-indolyl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-propyl-5-indolyl)oxy-3"-etoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-allyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-propyl-5-indolyl)oxy-3"-etoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-allyl-5-indolyl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14,20-trihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-allyl-5-indolyl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,20-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-alyl-5-indolyl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-alyl-5-indolyl)oxy-3"-hydroxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14,20-trihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-alyl-5-indolyl)-oxy-3"-hydroxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,20-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-alyl-5-indolyl)oxy-3"-hydroxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-alyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-alyl-5-indolyl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-alyl-1,14,20-trihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-alyl-5-indolyl)-oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-alyl-1,20-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-alyl-5-indolyl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-allyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-allyl-5-indolyl)oxy-3"-hydroxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1-hydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-allyl-5-indolyl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-allyl-1-hydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-allyl-5-indolyl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-allyl-5-indolyl)oxy-3"-etoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-allyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-allyl-5-indolyl)oxy-3"-etoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-2-hydroxyetyl-5-indolyl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14,20-trihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-2-hydroxyetyl-5-indolyl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,20-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-2-hydroxyetyl-5-indolyl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-2-hydroxyetyl-5-indolyl)oxy-3"-hydroxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14,20-trihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-2-hydroxyetyl-5-indolyl)oxy-3"-hydroxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,20-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-2-hydroxyetyl-5-indolyl)oxy-3"-hydroxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-alył-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-2-hydroxyetyl-5-indolyl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-alył-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-hydroxyetyl-5-indolyl)oxy-3"-hydroxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-benzyl-5-indolyl)-oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14,20-trihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-benzyl-5-indolyl)-oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,20-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-benzyl-5-indolyl)-oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-benzyl-5-indolyl)-oxy-3"-hydroxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14,20-trihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-benzyl-5-indolyl)-oxy-3"-hydroxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,20-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-benzyl-5-indolyl)-oxy-3"-hydroxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-benzyl-5-indolyl)-oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14,20-trihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-benzyl-5-indolyl)-oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-allyl-1,20-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1-N-benzyl-5-indolyl)-oxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-allyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1-N-benzyl-5-indolyl)-oxy-3''-hydroxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1-hydroxy-12-[2'-(4''-(1-N-benzyl-5-indolyl)oxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-allyl-1-hydroxy-12-[2'-(4''-(1-N-benzyl-5-indolyl)oxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1-N-benzyl-5-indolyl)-oxy-3''-etoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-allyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1-N-benzyl-5-indolyl)-oxy-3''-etoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1-N-cyklopropyl-5-indolyl)oxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-cyklopropyl-5-indolyl)oxy-3"-hydroxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-alyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-cyklopropyl-5-indolyl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-alyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-cyklopropyl-5-indolyl)oxy-3"-hydroxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-cyklopropyl-5-indolyl)oxy-3"-etoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-alyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-cyklopropyl-5-indolyl)oxy-3"-etoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1-hydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-cyklopropyl-5-indolyl)-oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-alyl-1-hydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-cyklopropyl-5-indolyl)-oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1-hydroxy-12-[2'-(4"-metoxy-N-tryptofanyl-karbonyl-metoxi-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyli]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatrycyklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1-hydroxy-12-[2'-(4"-(3-indolyl)etylaminokarbonyl-metoxi-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyli]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatrycyklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-(3-hydroxypropyl)-indol-5-yl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyli]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatrycyklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(3"-hydroxy-4"-(1-hydroxy-etylindol-5-yl)oxycyklohexyl)-1'-metylvinyli]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatrycyklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-hydroxyetylindol-6-yl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyli]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatrycyklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-metylindol-6-yl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyli]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatrycyklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-dibenzylfosfonoxyetylindol-5-yl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyli]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatrycyklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

monodraselná soľ 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1-fosfonoxyetylindol-5-yl)oxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonu,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1-(N,N-dimetylglycyloxy)-etylindol-5-yl)oxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1-sukcinyloxyetylindol-5-yl)oxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1-metyl-3-fenylindol-5-yl)oxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1-metyl-3-(2-hydroxyetyl)indol-5-yl)oxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1,3-dimetoxyindol-5-yl)oxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(9'-metylkarbazol-3'-yl)oxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-((2"- (3"-'-dietylamino-propionyloxy)etyl)indol-5'''-yl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-((2"- (3"-'-dimetylamino-propionyloxy)etyl)indol-5'''-yl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-((2"- (3"-'-aminopropionyloxy)etyl)indol-5'''-yl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-((2"- (3"-'-benzyloxykarbonyl-2"-'-benzyloxykarbonylamino-propionyloxy)etyl)indol-5'''-yl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-((2"- (aspartyloxy)etyl)-indol-5'''-yl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-((2"- (1"-'-imidazolylkarbonyloxy)etyl)indol-5'''-yl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(2"-((1"'-piperazino-karbonyloxy)etyl)indol-5'''-yl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1"'-((2"-(2"'-hydroxy-etylaminokarbonyloxy)etyl)indol-5'''-yl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1"'-(2"-(izopropylamino-karbonyloxy)etyl)indol-5'''-yl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1"'-(2"-(1"'-piperidinokarbonyloxy)etyl)indol-5'''-yl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1"'-(2"-(1"'-morfolinokarbonyloxy)etyl)indol-5'''-yl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1"'-(2"-(difenylamino-karbonyloxy)etyl)indol-5'''-yl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1"'-(2"-(dietylamino-karbonyloxy)etyl)indol-5'''-yl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1"'-(2"-(metánsulfonyloxy)etyl)indol-5'''-yl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1"'-(2"-(azidoetyl)-indol-5'''-yl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1"'-(2"-(aminoetyl)-indol-5'''-yl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

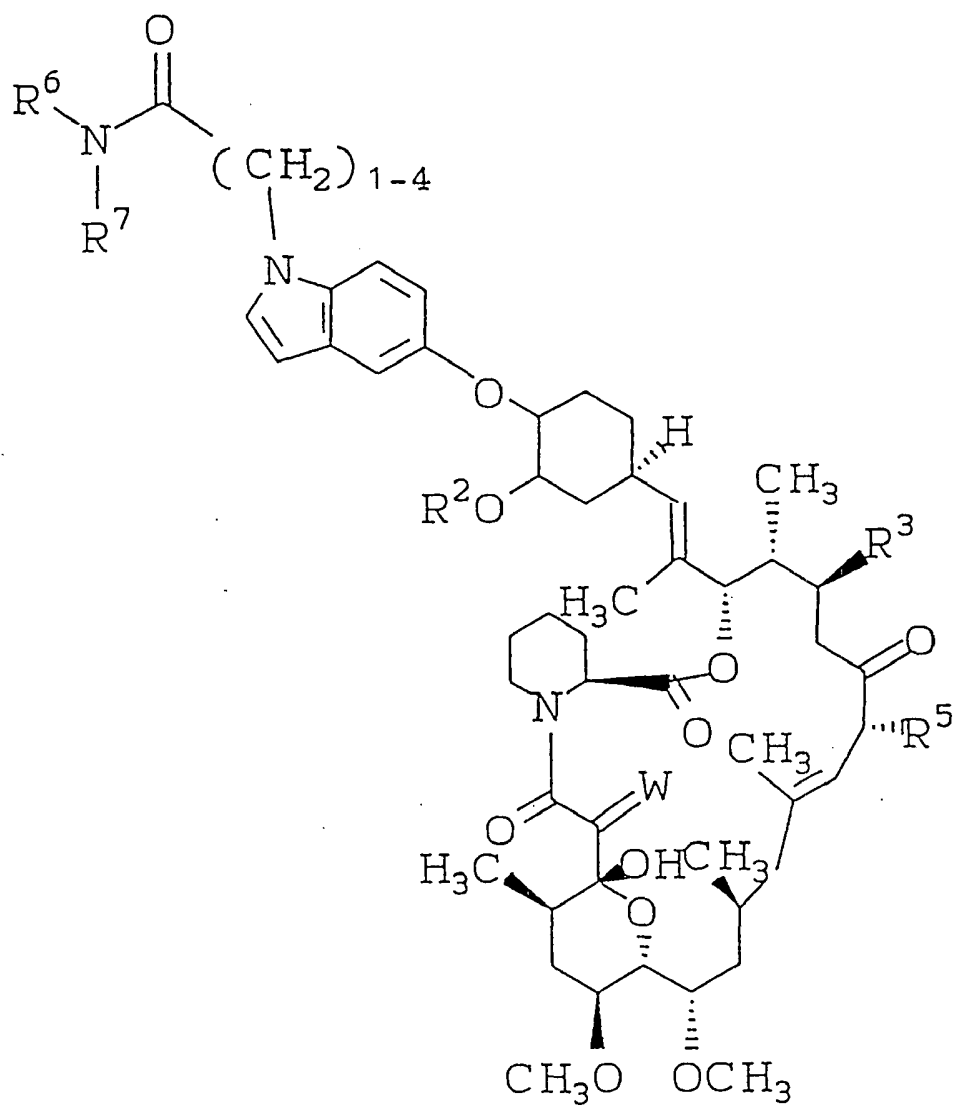
17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1"'-terc.butylldimetylsilyloxyetoxyetylindol-5'''-yl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1"'-hydroxyetoxyetylindol-5'''-yl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

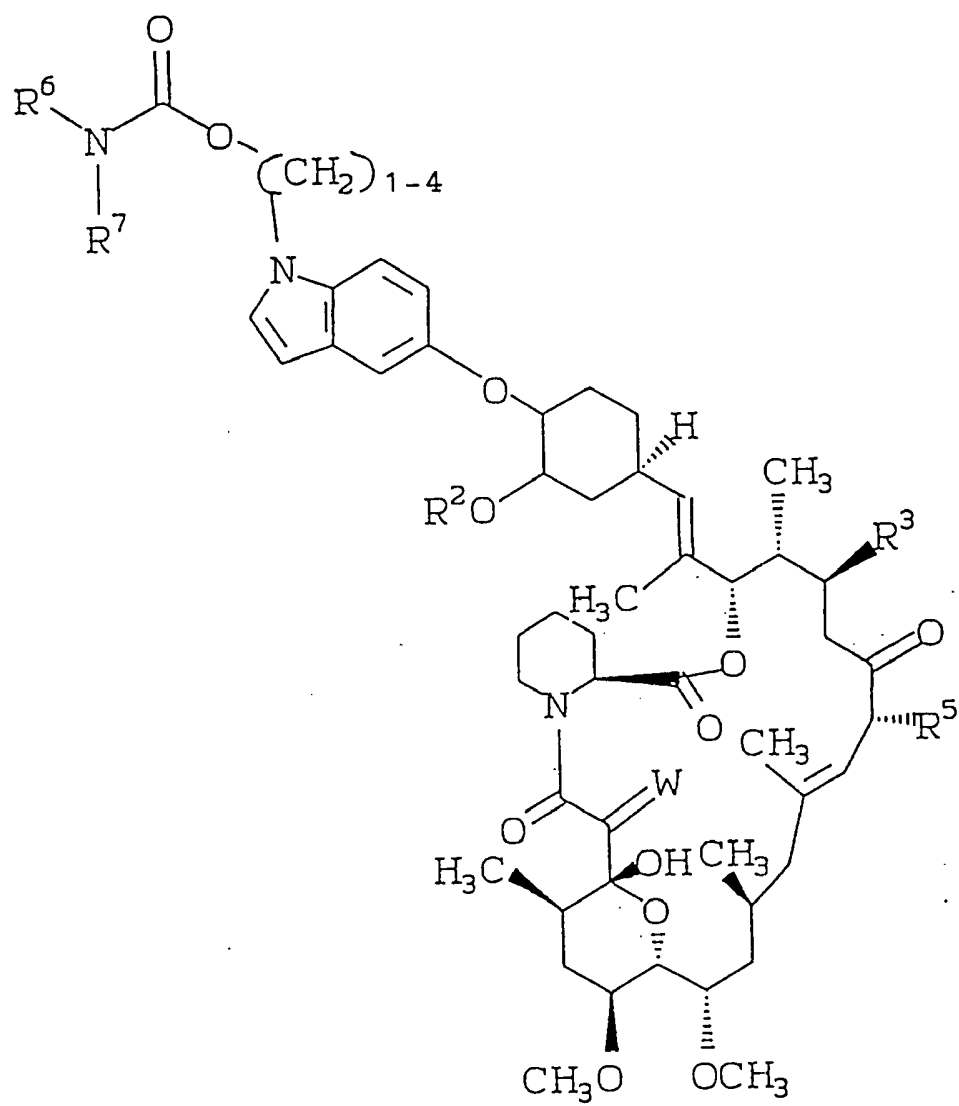
17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(3"-metoxy-4"-(1"'-(1"-oxoprop-3""-yl)indol-5'''-yl)oxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon a

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(3"-metoxy-4"-(1"'-(1""-karbo-
xyet-2""-yl)indol-5'''-yl)oxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,
25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatri-
cyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon.

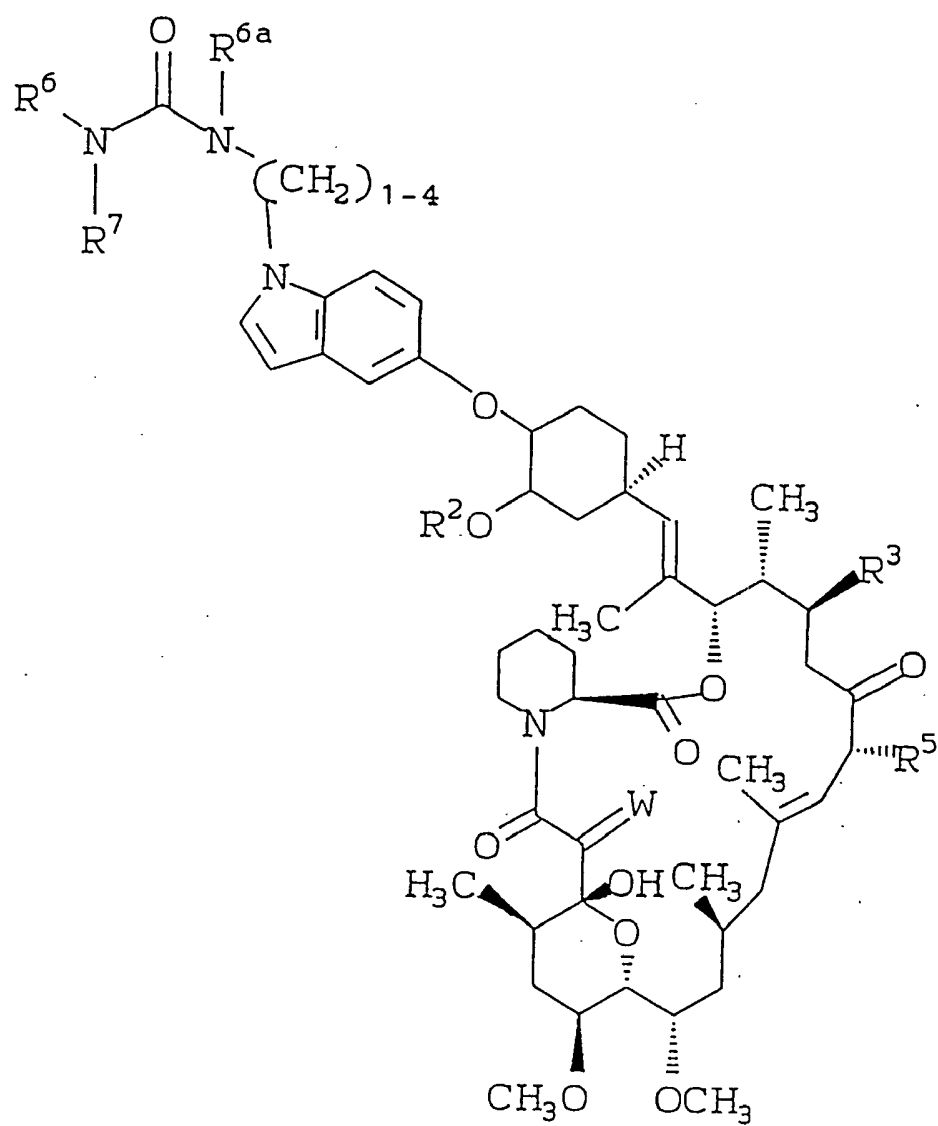
Zlúčeniny podľa vynálezu zahrňujú zlúčeniny všeobecných
vzorcov X, XI, XII a XIII:



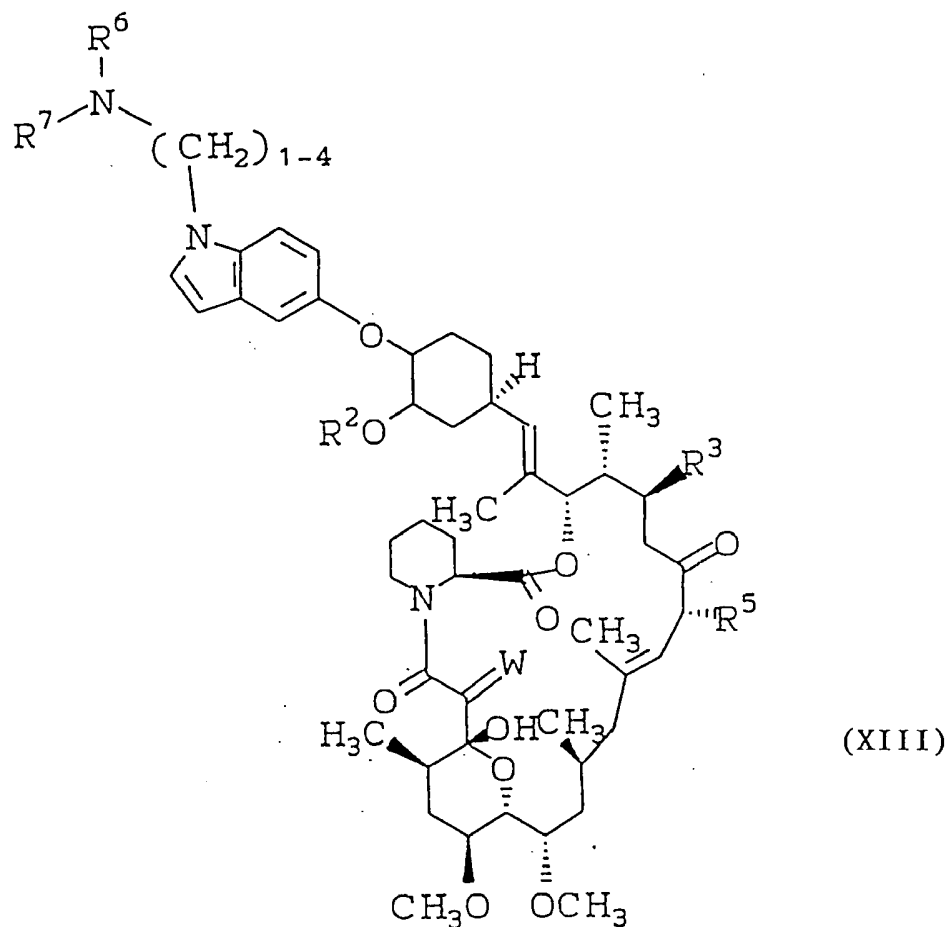
(X)



(XI)



(XII)



kde

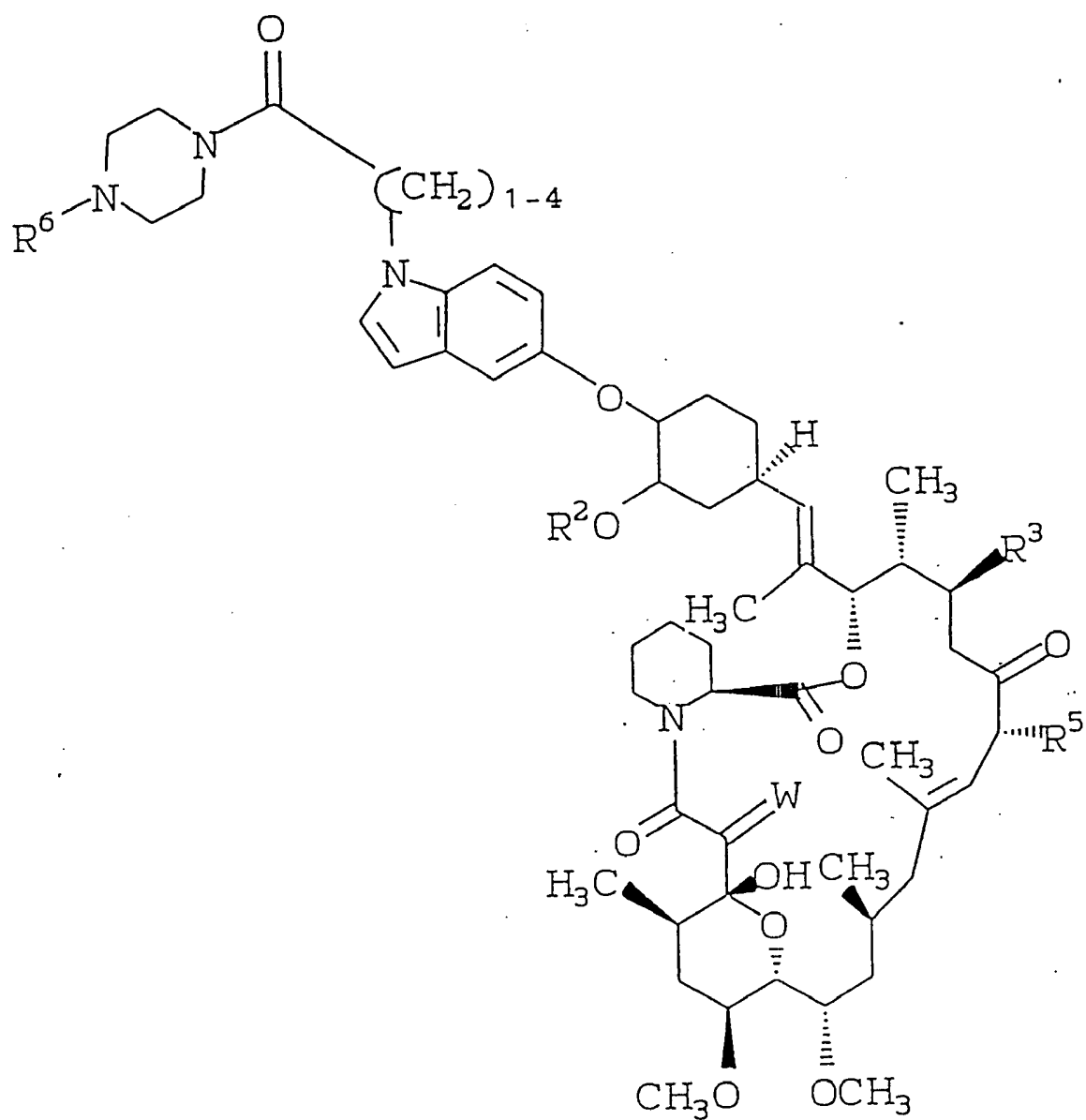
R^{6a} je H alebo CH_3 a významy symbolov R^2 , R^3 , R^5 , R^6 a R^7 sa volia z nasledujúcich skupín substituentov:

R^6	R^7	R^2	R^3	R^5
fenyl	fenyl	CH_3	OH	etyl
fenyl	H	CH_3	OH	etyl
benzyl	H	CH_3	OH	etyl
4- HO_2C -benzyl	H	CH_3	OH	etyl
4-pyridyl	H	CH_3	H	etyl
3-pyridyl	H	CH_3	H	etyl
2-pyridyl	H	CH_3	H	etyl
4-pyridylmetyl	H	CH_3	H	etyl
3-pyridylmetyl	H	CH_3	H	etyl
2-pyridylmetyl	H	CH_3	H	etyl

fenyl	fenyl	CH ₃	OH	alyl
fenyl	H	CH ₃	OH	alyl
benzyl	H	CH ₃	OH	alyl
4-HO ₂ C-benzyl	H	CH ₃	OH	alyl
4-H ₂ NCO-benzyl	H	CH ₃	OH	alyl
4-CH ₃ O-benzyl	H	CH ₃	OH	alyl
4-HO-benzyl	H	CH ₃	OH	alyl
4-Cl-benzyl	H	CH ₃	OH	alyl
4-(CH ₃) ₂ N-benzyl	H	CH ₃	OH	alyl
3-HO ₂ C-benzyl	H	CH ₃	OH	alyl
3-H ₂ NCO-benzyl	H	CH ₃	OH	alyl
3-CH ₃ O-benzyl	H	CH ₃	OH	alyl
3-HO-benzyl	H	CH ₃	OH	alyl
3-Cl-benzyl	H	CH ₃	OH	alyl
3-(CH ₃) ₂ N-benzyl	H	CH ₃	OH	alyl
4-pyridyl	H	CH ₃	OH	alyl
3-pyridyl	H	CH ₃	OH	alyl
2-pyridyl	H	CH ₃	OH	alyl
4-pyridylmetyl	H	CH ₃	OH	alyl
3-pyridylmetyl	H	CH ₃	OH	alyl
2-pyridylmetyl	H	CH ₃	OH	alyl
CH ₃	H	CH ₃	OH	etyl
CH ₃ CH ₂	H	CH ₃	OH	etyl
CH ₃ CH ₂ CH ₂	H	CH ₃	OH	etyl
(CH ₃) ₂ CH	H	CH ₃	OH	etyl
HO ₂ CCH ₂ CH ₂	H	CH ₃	OH	etyl
4-H ₂ NCO-benzyl	H	CH ₃	OH	etyl
4-CH ₃ O-benzyl	H	CH ₃	OH	etyl
4-HO-benzyl	H	CH ₃	OH	etyl
4-Cl-benzyl	H	CH ₃	OH	etyl
4-(CH ₃) ₂ N-benzyl	H	CH ₃	OH	etyl
3-HO ₂ C-benzyl	H	CH ₃	OH	etyl
3-H ₂ NCO-benzyl	H	CH ₃	OH	etyl
3-CH ₃ O-benzyl	H	CH ₃	OH	etyl
3-HO-benzyl	H	CH ₃	OH	etyl
3-Cl-benzyl	H	CH ₃	OH	etyl
3-(CH ₃) ₂ N-benzyl	H	CH ₃	OH	etyl

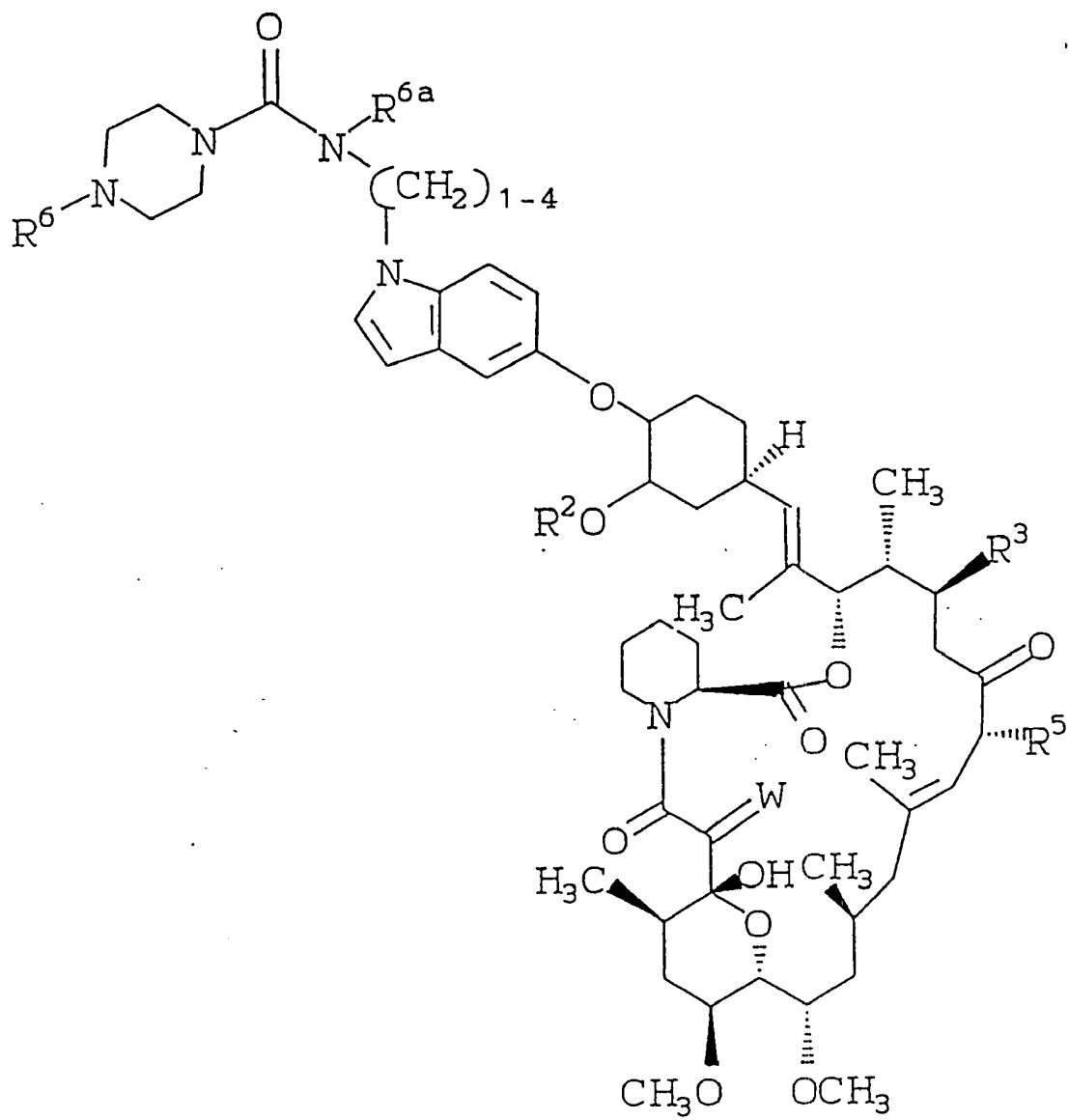
4-pyridyl	H	CH ₃	OH	ethyl
3-pyridyl	H	CH ₃	OH	ethyl
2-pyridyl	H	CH ₃	OH	ethyl
4-pyridylmethyl	H	CH ₃	OH	ethyl
3-pyridylmethyl	H	CH ₃	OH	ethyl
2-pyridylmethyl	H	CH ₃	H	ethyl
fenyl	fenyl	CH ₃	H	ethyl
fenyl	H	CH ₃	H	ethyl
benzyl	H	CH ₃	H	ethyl
4-HO ₂ C-benzyl	H	CH ₃	H	ethyl
4-H ₂ NCO-benzyl	H	CH ₃	H	ethyl
4-CH ₃ O-benzyl	H	CH ₃	H	ethyl
4-HO-benzyl	H	CH ₃	H	ethyl
4-Cl-benzyl	H	CH ₃	H	ethyl
4-(CH ₃) ₂ N-benzyl	H	CH ₃	H	ethyl
3-HO ₂ C-benzyl	H	CH ₃	H	ethyl
3-H ₂ NCO-benzyl	H	CH ₃	H	ethyl
3-CH ₃ O-benzyl	H	CH ₃	H	ethyl
3-HO-benzyl	H	CH ₃	H	ethyl
3-Cl-benzyl	H	CH ₃	H	ethyl
3-(CH ₃) ₂ N-benzyl	H	CH ₃	OH	ethyl
HOCH ₂ CH ₂	HOCH ₂ CH ₂	H	OH	ethyl
HOCH ₂ CH ₂ CH ₂	HOCH ₂ CH ₂ CH ₂	H		
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	CH ₃	H		ethyl
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CH ₃	H		ethyl
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	CH ₃	OH		ethyl
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	H	OH		ethyl
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	H	OH		ethyl
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	H	H		alyl
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	CH ₃	H		alyl
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CH ₃	OH		alyl
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	CH ₃	OH		alyl
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	H	OH		alyl
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	H	OH		alyl
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	H			

Zlúčeniny podľa vynálezu zahrňujú zlúčeniny všeobecných vzorcov XIV, XV, XVI a XVII:

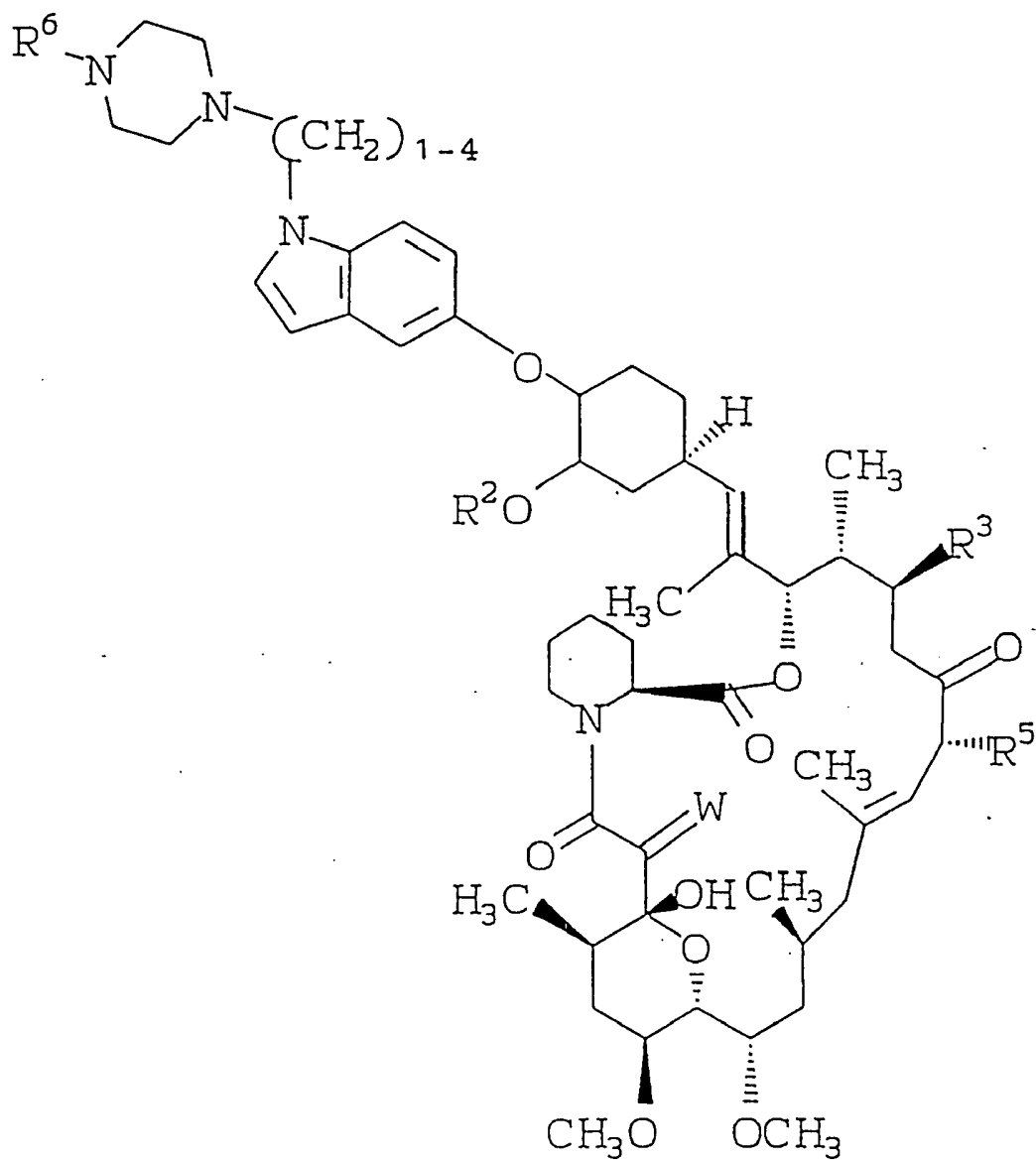


(XIV)

(XV)



(XVI)



(XVII)

kde

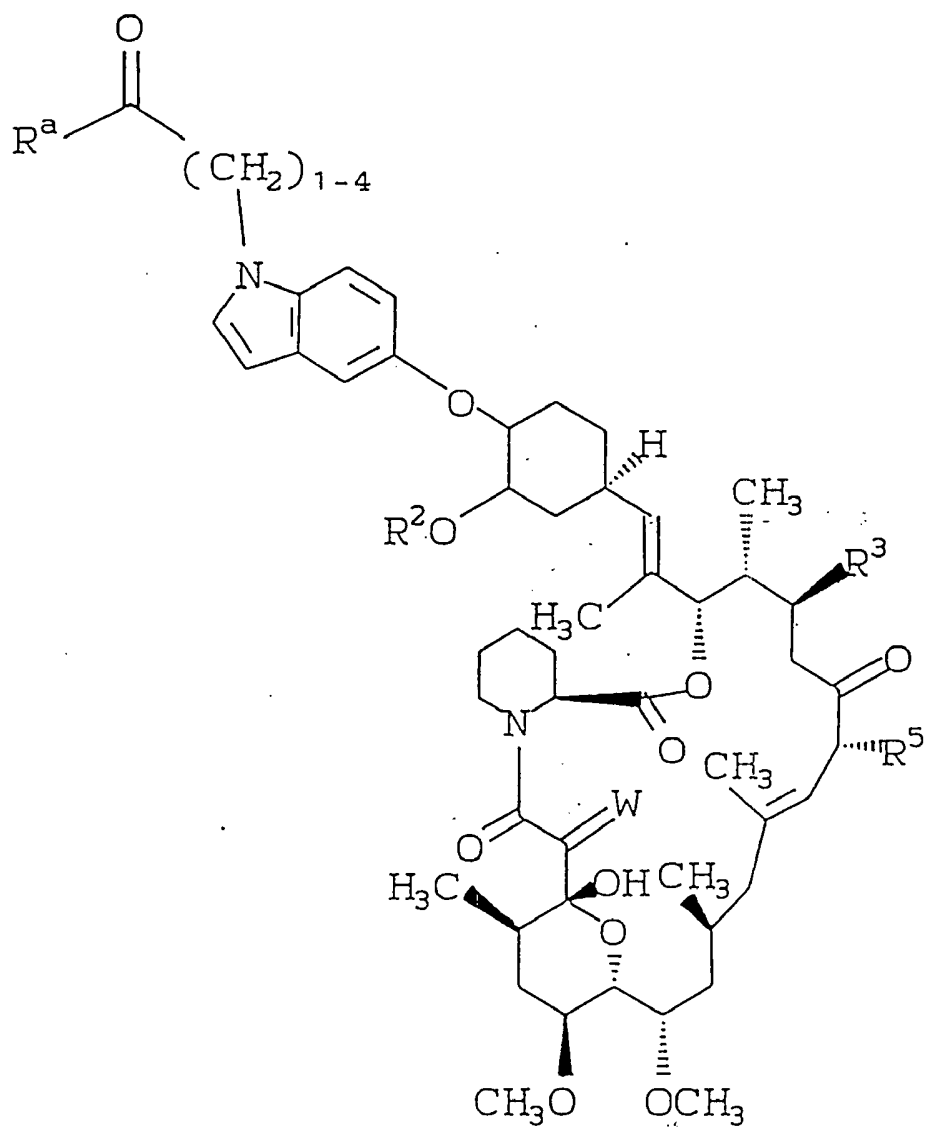
R^{6a} znamená atóm vodíka alebo metyl a R^2 , R^3 , R^5 a R^6 sa vo-
lia z nasledujúcich skupín jednotlivých substituentov:

R ⁶	R ²	R ³	R ⁵
H	CH ₃	OH	etyl
CH ₃	CH ₃	OH	etyl
CH ₃ CH ₂	CH ₃	OH	etyl
CH ₂ =CHCH ₂	CH ₃	OH	etyl
CH ₃ CH ₂ CH ₂	CH ₃	OH	etyl
(CH ₃) ₂ CH	CH ₃	OH	etyl
HO ₂ CCH ₂ CH ₂	CH ₃	OH	etyl
H ₂ NCOCH ₂ CH ₂	CH ₃	OH	etyl
HOCH ₂ CH ₂	CH ₃	OH	etyl
HOCH ₂ CH ₂ CH ₂	CH ₃	OH	etyl
(CH ₃) ₂ CH ₂	CH ₃	OH	etyl
fenyl	CH ₃	OH	etyl
4-pyridyl	CH ₃	OH	etyl
3-pyridyl	CH ₃	OH	etyl
2-pyridyl	CH ₃	OH	etyl
4-pyridylmetyl	CH ₃	OH	etyl
3-pyridylmetyl	CH ₃	OH	etyl
2-pyridylmetyl	CH ₃	OH	etyl
benzyl	CH ₃	OH	etyl
4-HO ₂ C-benzyl	CH ₃	OH	etyl
4-H ₂ NCO-benzyl	CH ₃	OH	etyl
4-CH ₃ O-benzyl	CH ₃	OH	etyl
4-HO-benzyl	CH ₃	OH	etyl
4-Cl-benzyl	CH ₃	OH	etyl
4-(CH ₃) ₂ N-benzyl	CH ₃	OH	etyl
3-HO ₂ C-benzyl	CH ₃	OH	etyl
3-H ₂ NCO-benzyl	CH ₃	OH	etyl
3-CH ₃ -benzyl	CH ₃	OH	etyl
3-HO-benzyl	CH ₃	OH	etyl
3-Cl-benzyl	CH ₃	OH	etyl
3-(CH ₃) ₂ N-benzyl	CH ₃	OH	etyl
2-HO-benzyl	CH ₃	OH	etyl
2-Cl-benzyl	CH ₃	OH	etyl
2-(CH ₃) ₂ N-benzyl	CH ₃	OH	etyl

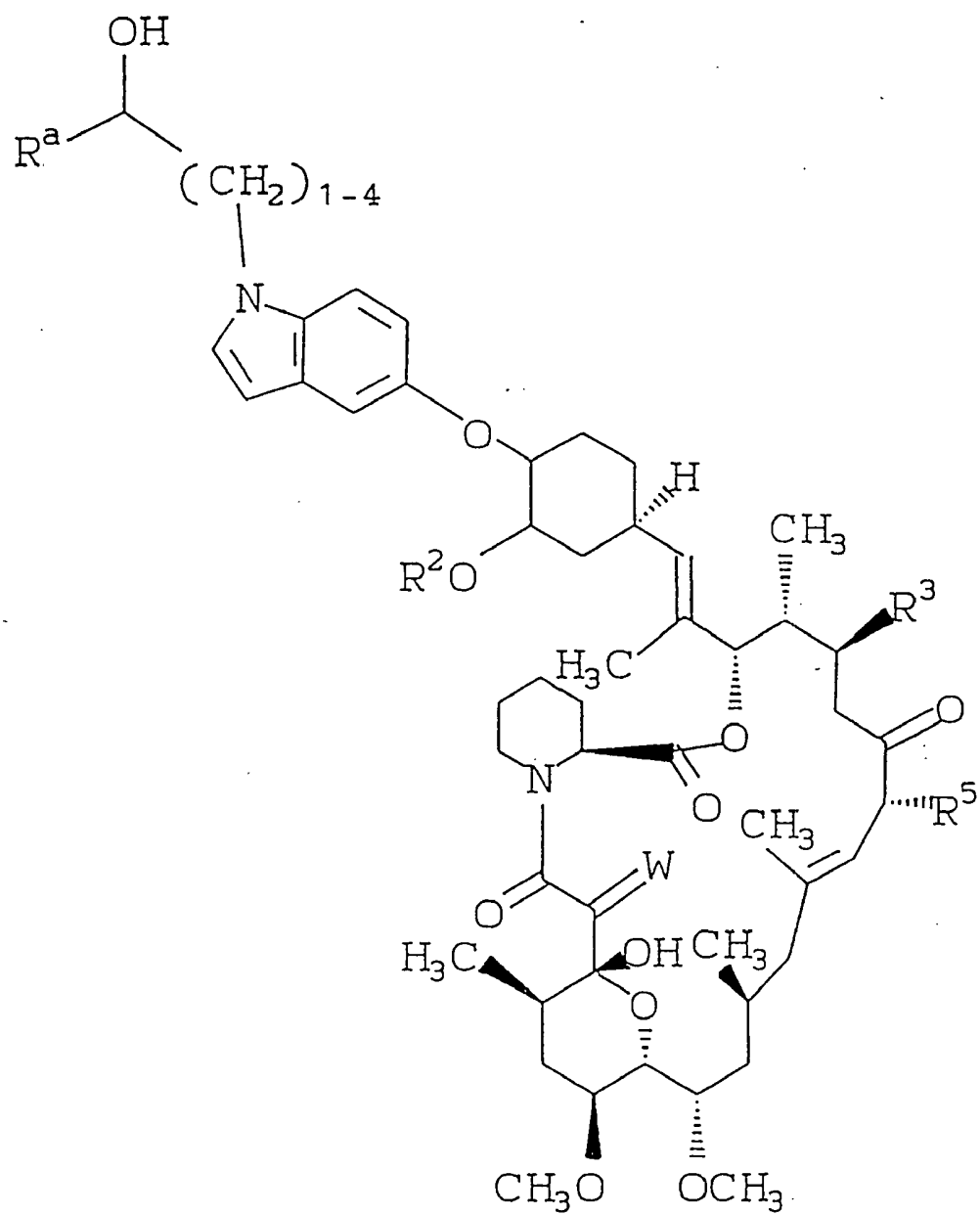
CH ₃	CH ₃	H	ethyl
CH ₃ CH ₂	CH ₃	H	ethyl
CH ₂ =CHCH ₂	CH ₃	H	ethyl
CH ₃ CH ₂ CH ₂	CH ₃	H	ethyl
(CH ₃) ₂ CH	CH ₃	H	ethyl
HO ₂ CCH ₂ CH ₂	CH ₃	H	ethyl
H ₂ NCOCH ₂ CH ₂	CH ₃	H	ethyl
HOCH ₂ CH ₂	CH ₃	H	ethyl
HOCH ₂ CH ₂ CH ₂	CH ₃	H	ethyl
(CH ₃) ₂ CH ₂	CH ₃	H	ethyl
fenyl	CH ₃	H	ethyl
4-pyridyl	CH ₃	H	ethyl
3-pyridyl	CH ₃	H	ethyl
2-pyridyl	CH ₃	H	ethyl
4-pyridylmetyl	CH ₃	H	ethyl
3-pyridylmetyl	CH ₃	H	ethyl
2-pyridylmetyl	CH ₃	H	ethyl
benzyl	CH ₃	H	ethyl
4-HO ₂ C-benzyl	CH ₃	H	ethyl
4-H ₂ NCO-benzyl	CH ₃	H	ethyl
4-CH ₃ O-benzyl	CH ₃	H	ethyl
4-HO-benzyl	CH ₃	H	ethyl
4-Cl-benzyl	CH ₃	H	ethyl
4-(CH ₃) ₂ N-benzyl	CH ₃	H	ethyl
3-HO ₂ C-benzyl	CH ₃	H	ethyl
3-H ₂ NCO-benzyl	CH ₃	H	ethyl
3-CH ₃ O-benzyl	CH ₃	H	ethyl
3-HO-benzyl	CH ₃	H	ethyl
3-Cl-benzyl	CH ₃	H	ethyl
3-(CH ₃) ₂ N-benzyl	CH ₃	H	ethyl
2-HO ₂ C-benzyl	CH ₃	H	ethyl
2-H ₂ NCO-benzyl	CH ₃	H	ethyl
2-CH ₃ O-benzyl	CH ₃	H	ethyl
2-HO-benzyl	CH ₃	H	ethyl
2-Cl-benzyl	CH ₃	H	ethyl
2-(CH ₃) ₂ N-benzyl	CH ₃	H	ethyl

CH ₃	CH ₃	OH	allyl
CH ₃ CH ₂	CH ₃	OH	allyl
CH ₂ =CHCH ₂	CH ₃	OH	allyl
CH ₃ CH ₂ CH ₂	CH ₃	OH	allyl
(CH ₃) ₂ CH	CH ₃	OH	allyl
HO ₂ CCH ₂ CH ₂	CH ₃	OH	allyl
H ₂ NCOCH ₂ CH ₂	CH ₃	OH	allyl
HOCH ₂ CH ₂	CH ₃	OH	allyl
HOCH ₂ CH ₂ CH ₂	CH ₃	OH	allyl
(CH ₃) ₂ CH ₂	CH ₃	OH	allyl
fenyl	CH ₃	OH	allyl
4-pyridyl	CH ₃	OH	allyl
3-pyridyl	CH ₃	OH	allyl
2-pyridyl	CH ₃	OH	allyl
4-pyridylmetyl	CH ₃	OH	allyl
3-pyridylmetyl	CH ₃	OH	allyl
2-pyridylmetyl	CH ₃	OH	allyl
benzyl	CH ₃	OH	allyl
4-HO ₂ C-benzyl	CH ₃	OH	allyl
4-H ₂ NCO-benzyl	CH ₃	OH	allyl
4-CH ₃ O-benzyl	CH ₃	OH	allyl
4-HO-benzyl	CH ₃	OH	allyl
4-Cl-benzyl	CH ₃	OH	allyl
4-(CH ₃) ₂ N-benzyl	CH ₃	OH	allyl
3-HO ₂ C-benzyl	CH ₃	OH	allyl
3-H ₂ NCO-benzyl	CH ₃	OH	allyl
3-CH ₃ O-benzyl	CH ₃	OH	allyl
3-HO-benzyl	CH ₃	OH	allyl
3-Cl-benzyl	CH ₃	OH	allyl
3-(CH ₃) ₂ N-benzyl	CH ₃	OH	allyl
2-HO ₂ C-benzyl	CH ₃	OH	allyl
2-H ₂ NCO-benzyl	CH ₃	OH	allyl
2-CH ₃ O-benzyl	CH ₃	OH	allyl
2-HO-benzyl	CH ₃	OH	allyl
2-Cl-benzyl	CH ₃	OH	allyl
2-(CH ₃) ₂ N-benzyl	CH ₃	OH	allyl

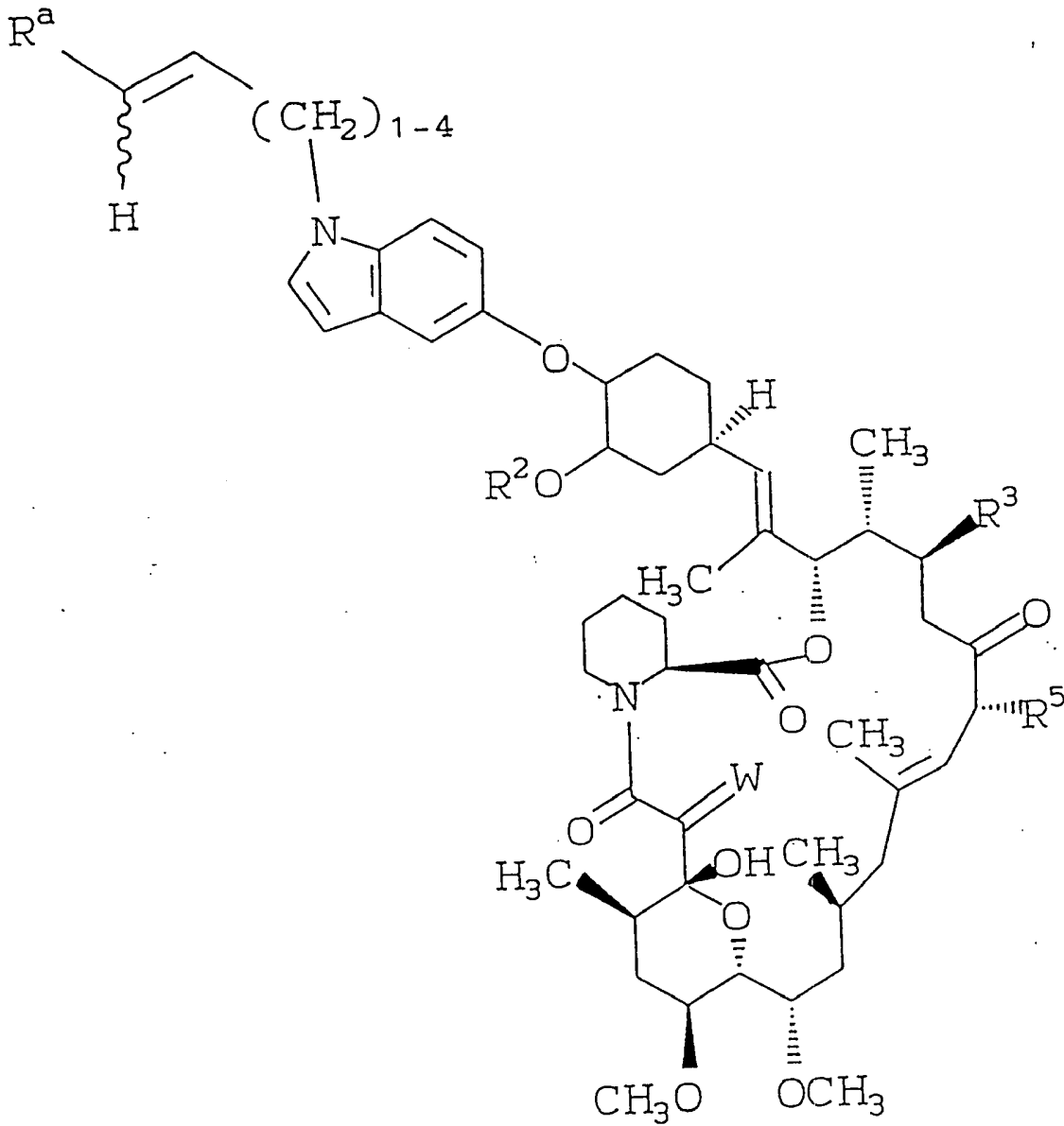
Zlúčeniny podľa vynálezu zahrňujú aj zlúčeniny všeobecných vzorcov XVIII, XIX, XX a XXI:



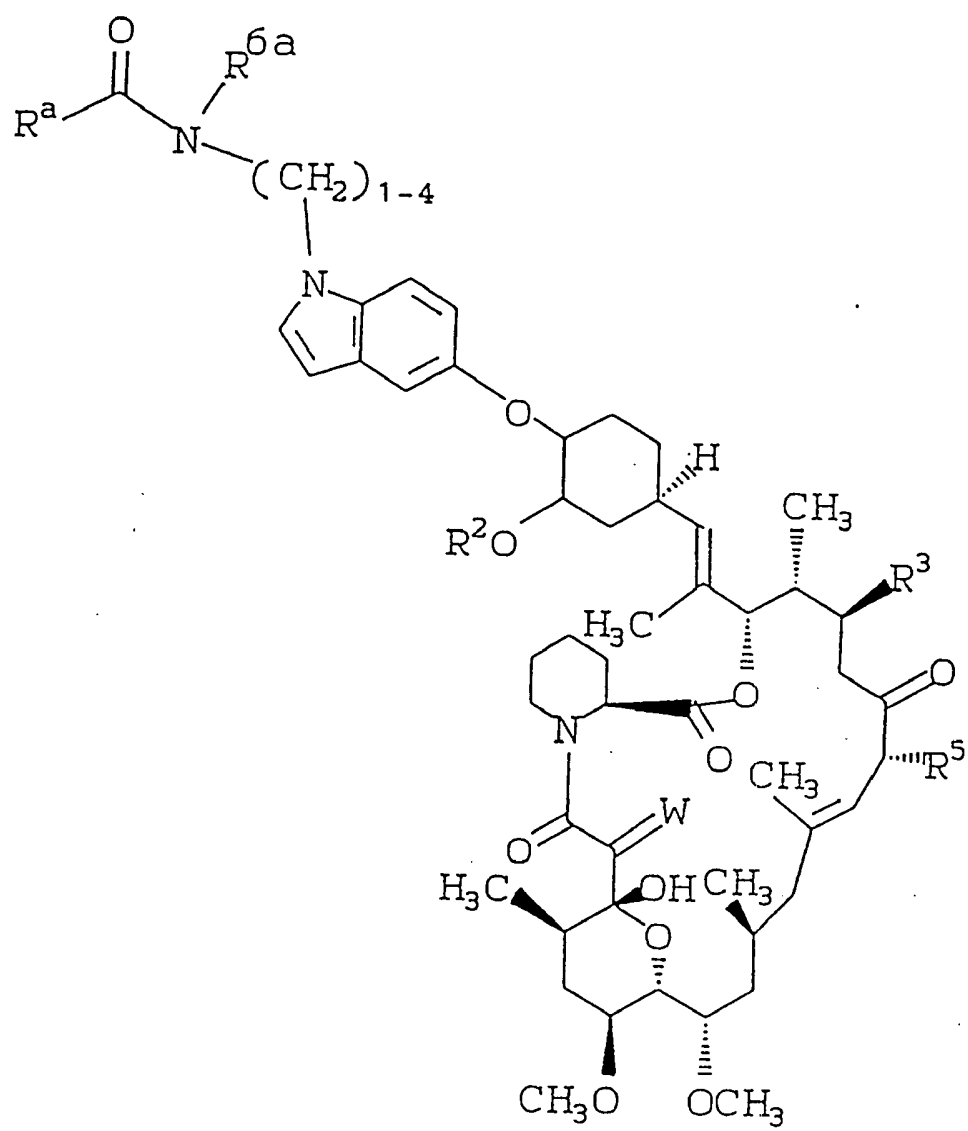
(XVIII)



(XIX)



(XX)



(XXI)

kde

R^{6a} znamená atóm vodíka alebo metylovú skupinu a R^a , R^2 , R^3 a R^5 sa volia z nasledujúcich skupín jednotlivých substituentov:

R^a	R^2	R^3	R^5
CH_3	CH_3	OH	etyl
CH_3CH_2	CH_3	OH	etyl
$CH_2=CHCH_2$	CH_3	OH	etyl
$CH_3CH_2CH_2$	CH_3	OH	etyl
$(CH_3)_2CH$	CH_3	OH	etyl
$HO_2CCH_2CH_2$	CH_3	OH	etyl
$H_2NCOCH_2CH_2$	CH_3	OH	etyl
$HOCH_2CH_2$	CH_3	OH	etyl
$HOCH_2CH_2CH_2$	CH_3	OH	etyl
$(CH_3)_2CH_2$	CH_3	OH	etyl
fenyl	CH_3	OH	etyl
4-pyridyl	CH_3	OH	etyl
3-pyridyl	CH_3	OH	etyl
2-pyridyl	CH_3	OH	etyl
4-pyridylmetyl	CH_3	OH	etyl
3-pyridylmetyl	CH_3	OH	etyl
2-pyridylmetyl	CH_3	OH	etyl
benzyl	CH_3	OH	etyl
4- HO_2C -benzyl	CH_3	OH	etyl
4- H_2NCO -benzyl	CH_3	OH	etyl
4- CH_3O -benzyl	CH_3	OH	etyl
4- HO -benzyl	CH_3	OH	etyl
4- Cl -benzyl	CH_3	OH	etyl
4- $(CH_3)_2N$ -benzyl	CH_3	OH	etyl
3- HO_2C -benzyl	CH_3	OH	etyl
3- H_2NCO -benzyl	CH_3	OH	etyl
3- CH_3O -benzyl	CH_3	OH	etyl
3- HO -benzyl	CH_3	OH	etyl
3- Cl -benzyl	CH_3	OH	etyl

3-(CH ₃) ₂ N-benzyl	CH ₃	OH	ethyl
2-HO ₂ C-benzyl	CH ₃	OH	ethyl
2-H ₂ NCO-benzyl	CH ₃	OH	ethyl
2-CH ₃ O-benzyl	CH ₃	OH	ethyl
2-HO-benzyl	CH ₃	OH	ethyl
2-Cl-benzyl	CH ₃	OH	ethyl
2-(CH ₃) ₂ N-benzyl	CH ₃	OH	ethyl
CH ₃	CH ₃	H	ethyl
CH ₃ CH ₂	CH ₃	H	ethyl
CH ₂ =CHCH ₂	CH ₃	H	ethyl
CH ₃ CH ₂ CH ₂	CH ₃	H	ethyl
(CH ₃) ₂ CH	CH ₃	H	ethyl
HO ₂ CCH ₂ CH ₂	CH ₃	H	ethyl
H ₂ NCOCH ₂ CH ₂	CH ₃	H	ethyl
HOCH ₂ CH ₂	CH ₃	H	ethyl
HOCH ₂ CH ₂ CH ₂	CH ₃	H	ethyl
(CH ₃) ₂ CH ₂	CH ₃	H	ethyl
fenyl	CH ₃	H	ethyl
4-pyridyl	CH ₃	H	ethyl
3-pyridyl	CH ₃	H	ethyl
2-pyridyl	CH ₃	H	ethyl
4-pyridylmetyl	CH ₃	H	ethyl
3-pyridylmetyl	CH ₃	H	ethyl
2-pyridylmetyl	CH ₃	H	ethyl
benzyl	CH ₃	H	ethyl
4-HO ₂ C-benzyl	CH ₃	H	ethyl
4-H ₂ NCO-benzyl	CH ₃	H	ethyl
4-CH ₃ O-benzyl	CH ₃	H	ethyl
4-HO-benzyl	CH ₃	H	ethyl
4-Cl-benzyl	CH ₃	H	ethyl
4-(CH ₃) ₂ N-benzyl	CH ₃	H	ethyl
3-HO ₂ C-benzyl	CH ₃	H	ethyl
3-H ₂ NCO-benzyl	CH ₃	H	ethyl
3-CH ₃ O-benzyl	CH ₃	H	ethyl
3-HO-benzyl	CH ₃	H	ethyl
3-Cl-benzyl	CH ₃	H	ethyl

3-(CH ₃) ₂ N-benzyl	CH ₃	H	etyl
2-HO ₂ C-benzyl	CH ₃	H	etyl
2-H ₂ NCO-benzyl	CH ₃	H	etyl
2-CH ₃ O-benzyl	CH ₃	H	etyl
2-HO-benzyl	CH ₃	H	etyl
2-Cl-benzyl	CH ₃	H	etyl
2-(CH ₃) ₂ N-benzyl	CH ₃	H	etyl
CH ₃	CH ₃	OH	alyl
CH ₃ CH ₂	CH ₃	OH	alyl
CH ₂ =CHCH ₂	CH ₃	OH	alyl
CH ₃ CH ₂ CH ₂	CH ₃	OH	alyl
(CH ₃) ₂ CH	CH ₃	OH	alyl
HO ₂ CCH ₂ CH ₂	CH ₃	OH	alyl
H ₂ NCOCH ₂ CH ₂	CH ₃	OH	alyl
HOCH ₂ CH ₂	CH ₃	OH	alyl
HOCH ₂ CH ₂ CH ₂	CH ₃	OH	alyl
(CH ₃) ₂ CH ₂	CH ₃	OH	alyl
fenyl	CH ₃	OH	alyl
4-pyridyl	CH ₃	OH	alyl
3-pyridyl	CH ₃	OH	alyl
2-pyridyl	CH ₃	OH	alyl
4-pyridylmetyl	CH ₃	OH	alyl
3-pyridylmetyl	CH ₃	OH	alyl
2-pyridylmetyl	CH ₃	OH	alyl
benzyl	CH ₃	OH	alyl
4-HO ₂ C-benzyl	CH ₃	OH	alyl
4-H ₂ NCO-benzyl	CH ₃	OH	alyl
4-CH ₃ O-benzyl	CH ₃	OH	alyl
4-HO-benzyl	CH ₃	OH	alyl
4-Cl-benzyl	CH ₃	OH	alyl
4-(CH ₃) ₂ N-benzyl	CH ₃	OH	alyl
3-HO ₂ C-benzyl	CH ₃	OH	alyl
3-H ₂ NCO-benzyl	CH ₃	OH	alyl
3-CH ₃ O-benzyl	CH ₃	OH	alyl
3-HO-benzyl	CH ₃	OH	alyl
3-Cl-benzyl	CH ₃	OH	alyl

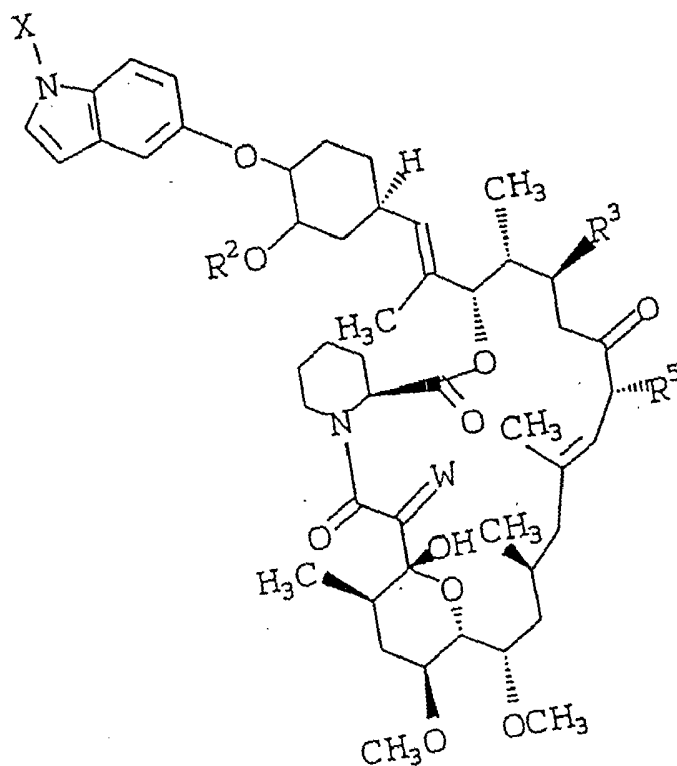
3-(CH₃)₂N-benzyl
 2-HO₂C-benzyl
 2-H₂NCO-benzyl
 2-CH₃O-benzyl
 2-HO-benzyl
 2-Cl-benzyl
 2-(CH₃)₂N-benzyl

CH₃
 CH₃
 CH₃
 CH₃
 CH₃
 CH₃
 CH₃

OH
 OH
 OH
 OH
 OH
 OH
 OH

allyl
 allyl
 allyl
 allyl
 allyl
 allyl
 allyl

Zlúčeniny podľa vynálezu zahrňujú aj zlúčeniny všeobecného vzorca XVIII



(XVIII)

kde

X, R², R³ a R⁵ sa volia z nasledujúcich skupín substituentov:

X	R ²	R ³	R ⁵
1-imidazolylmetyl	CH ₃	OH	etyl
2-imidazolylmetyl	CH ₃	OH	etyl
3-tiazolylmetyl	CH ₃	OH	etyl
2-tiazolylmetyl	CH ₃	OH	etyl
2-oxazolylmetyl	CH ₃	OH	etyl
5-tetrazolylmetyl	CH ₃	OH	etyl
4-pyridylmetyl	CH ₃	OH	etyl
3-pyridylmetyl	CH ₃	OH	etyl
2-pyridylmetyl	CH ₃	OH	etyl
benzyl	CH ₃	OH	etyl
4-HO ₂ C-benzyl	CH ₃	OH	etyl
4-H ₂ NCO-benzyl	CH ₃	OH	etyl
4-CH ₃ O-benzyl	CH ₃	OH	etyl
4-HO-benzyl	CH ₃	OH	etyl
4-R ¹¹ O-benzyl	CH ₃	OH	etyl
4-Cl-benzyl	CH ₃	OH	etyl
4-(CH ₃) ₂ N-benzyl	CH ₃	OH	etyl
3-HO ₂ C-benzyl	CH ₃	OH	etyl
3-H ₂ NCO-benzyl	CH ₃	OH	etyl
3-CH ₃ O-benzyl	CH ₃	OH	etyl
3-HO-benzyl	CH ₃	OH	etyl
3-R ¹¹ O-benzyl	CH ₃	OH	etyl
3-Cl-benzyl	CH ₃	OH	etyl
3-(CH ₃) ₂ N-benzyl	CH ₃	OH	etyl
2-HO ₂ C-benzyl	CH ₃	OH	etyl
2-H ₂ NCO-benzyl	CH ₃	OH	etyl
2-CH ₃ O-benzyl	CH ₃	OH	etyl
2-HO-benzyl	CH ₃	OH	etyl
2-R ¹¹ O-benzyl	CH ₃	OH	etyl
2-Cl-benzyl	CH ₃	OH	etyl

2-(CH ₃) ₂ N-benzyl	CH ₃	OH	ethyl
3-(4-pyridyl)-imidazol-2-ylmethyl	CH ₃	OH	ethyl
3-(3-pyridyl)-imidazol-2-ylmethyl	CH ₃	OH	ethyl
3-(2-pyridyl)-imidazol-2-ylmethyl	CH ₃	OH	ethyl
3-fenylimidazol-2-ylmethyl	CH ₃	OH	ethyl
3-(4-HO ₂ C-fenyl)-imidazol-2-ylmethyl	CH ₃	OH	ethyl
3-(4-H ₂ NCO-fenyl)-imidazol-2-ylmethyl	CH ₃	OH	ethyl
3-(4-CH ₃ O-fenyl)-imidazol-2-ylmethyl	CH ₃	OH	ethyl
3-(4-HO-fenyl)-imidazol-2-ylmethyl	CH ₃	OH	ethyl
3-(4-R ¹¹ O-fenyl)-imidazol-2-ylmethyl	CH ₃	OH	ethyl
3-(4-Cl-fenyl)-imidazol-2-ylmethyl	CH ₃	OH	ethyl
3-(4-(CH ₃) ₂ N-fenyl)-imidazol-2-ylmethyl	CH ₃	OH	ethyl
3-(3-HO ₂ C-fenyl)-imidazol-2-ylmethyl	CH ₃	OH	ethyl
3-(3-H ₂ NCO-fenyl)-imidazol-2-ylmethyl	CH ₃	OH	ethyl
3-(3-CH ₃ O-fenyl)-imidazol-2-ylmethyl	CH ₃	OH	ethyl
3-(3-HO-fenyl)-imidazol-2-ylmethyl	CH ₃	OH	ethyl
3-(3-R ¹¹ O-fenyl)-imidazol-2-ylmethyl	CH ₃	OH	ethyl
3-(3-Cl-fenyl)-imidazol-2-ylmethyl	CH ₃	OH	ethyl
3-(3-(CH ₃) ₂ N-fenyl)-imidazol-2-ylmethyl	CH ₃	OH	ethyl
3-(2-HO ₂ C-fenyl)-imidazol-2-ylmethyl	CH ₃	OH	ethyl
3-(2-H ₂ NCO-fenyl)-imidazol-2-ylmethyl	CH ₃	OH	ethyl
3-(2-CH ₃ O-fenyl)-imidazol-2-ylmethyl	CH ₃	OH	ethyl
3-(2-HO-fenyl)-imidazol-2-ylmethyl	CH ₃	OH	ethyl
3-(2-R ¹¹ O-fenyl)-imidazol-2-ylmethyl	CH ₃	OH	ethyl
3-(2-Cl-fenyl)-imidazol-2-ylmethyl	CH ₃	OH	ethyl
3-(2-(CH ₃) ₂ N-fenyl)-imidazol-2-ylmethyl	CH ₃	OH	ethyl
1-imidazolylmethyl	CH ₃	H	ethyl
2-imidazolylmethyl	CH ₃	H	ethyl
3-tiazolylmethyl	CH ₃	H	ethyl
2-tiazolylmethyl	CH ₃	H	ethyl
2-oxazolylmethyl	CH ₃	H	ethyl
5-tetrazolylmethyl	CH ₃	H	ethyl
4-pyridylmethyl	CH ₃	H	ethyl
3-pyridylmethyl	CH ₃	H	ethyl
2-pyridylmethyl	CH ₃	H	ethyl
benzyl	CH ₃	H	ethyl

4-HO ₂ C-benzyl	CH ₃	H	ethyl
4-H ₂ NCO-benzyl	CH ₃	H	ethyl
4-CH ₃ O-benzyl	CH ₃	H	ethyl
4-HO-benzyl	CH ₃	H	ethyl
4-R ¹¹ O-benzyl	CH ₃	H	ethyl
4-Cl-benzyl	CH ₃	H	ethyl
4-(CH ₃) ₂ N-benzyl	CH ₃	H	ethyl
3-HO ₂ C-benzyl	CH ₃	H	ethyl
3-H ₂ NCO-benzyl	CH ₃	H	ethyl
3-CH ₃ O-benzyl	CH ₃	H	ethyl
3-HO-benzyl	CH ₃	H	ethyl
3-R ¹¹ O-benzyl	CH ₃	H	ethyl
3-Cl-benzyl	CH ₃	H	ethyl
3-(CH ₃) ₂ N-benzyl	CH ₃	H	ethyl
2-HO ₂ C-benzyl	CH ₃	H	ethyl
2-H ₂ NCO-benzyl	CH ₃	H	ethyl
2-CH ₃ O-benzyl	CH ₃	H	ethyl
2-HO-benzyl	CH ₃	H	ethyl
2-R ¹¹ O-benzyl	CH ₃	H	ethyl
2-Cl-benzyl	CH ₃	H	ethyl
2-(CH ₃) ₂ N-benzyl	CH ₃	H	ethyl
3-(4-pyridyl)-imidazol-2-ylmethyl	CH ₃	H	ethyl
3-(3-pyridyl)-imidazol-2-ylmethyl	CH ₃	H	ethyl
3-(2-pyridyl)-imidazol-2-ylmethyl	CH ₃	H	ethyl
3-fenylimidazol-2-ylmethyl	CH ₃	H	ethyl
3-(4-HO ₂ C-fenyl)-imidazol-2-ylmethyl	CH ₃	H	ethyl
3-(4-H ₂ NCO-fenyl)-imidazol-2-ylmethyl	CH ₃	H	ethyl
3-(4-CH ₃ O-fenyl)-imidazol-2-ylmethyl	CH ₃	H	ethyl
3-(4-HO-fenyl)-imidazol-2-ylmethyl	CH ₃	H	ethyl
3-(4-R ¹¹ O-fenyl)-imidazol-2-ylmethyl	CH ₃	H	ethyl
3-(4-Cl-fenyl)-imidazol-2-ylmethyl	CH ₃	H	ethyl
3-(4-(CH ₃) ₂ N-fenyl)-imidazol-2-ylmethyl	CH ₃	H	ethyl
3-(3-HO ₂ C-fenyl)-imidazol-2-ylmethyl	CH ₃	H	ethyl
3-(3-H ₂ NCO-fenyl)-imidazol-2-ylmethyl	CH ₃	H	ethyl
3-(3-CH ₃ O-fenyl)-imidazol-2-ylmethyl	CH ₃	H	ethyl
3-(3-HO-fenyl)-imidazol-2-ylmethyl	CH ₃	H	ethyl
3-(3-R ¹¹ O-fenyl)-imidazol-2-ylmethyl	CH ₃	H	ethyl

3-(3-Cl-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	CH ₃	H	etyl
3-(3-(CH ₃) ₂ N-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	CH ₃	H	etyl
3-(2-HO ₂ C-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	CH ₃	H	etyl
3-(2-H ₂ NCO-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	CH ₃	H	etyl
3-(2-CH ₃ O-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	CH ₃	H	etyl
3-(2-HO-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	CH ₃	H	etyl
3-(2-R ¹¹ O-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	CH ₃	H	etyl
3-(2-Cl-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	CH ₃	H	etyl
3-(2-(CH ₃) ₂ N-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	CH ₃	H	etyl
1-imidazolylmetyl	H	OH	etyl
2-imidazolylmetyl	H	OH	etyl
3-tiazolylmetyl	H	OH	etyl
2-tiazolylmetyl	H	OH	etyl
2-oxazolylmetyl	H	OH	etyl
5-tetrazolylmetyl	H	OH	etyl
4-pyridylmetyl	H	OH	etyl
3-pyridylmetyl	H	OH	etyl
2-pyridylmetyl	H	OH	etyl
benzyl	H	OH	etyl
4-HO ₂ C-benzyl	H	OH	etyl
4-H ₂ NCO-benzyl	H	OH	etyl
4-CH ₃ O-benzyl	H	OH	etyl
4-HO-benzyl	H	OH	etyl
4-R ¹¹ O-benzyl	H	OH	etyl
4-Cl-benzyl	H	OH	etyl
4-(CH ₃) ₂ N-benzyl	H	OH	etyl
3-HO ₂ C-benzyl	H	OH	etyl
3-H ₂ NCO-benzyl	H	OH	etyl
3-CH ₃ O-benzyl	H	OH	etyl
3-HO-benzyl	H	OH	etyl
3-R ¹¹ O-benzyl	H	OH	etyl
3-Cl-benzyl	H	OH	etyl
3-(CH ₃) ₂ N-benzyl	H	OH	etyl
2-HO ₂ C-benzyl	H	OH	etyl
2-H ₂ NCO-benzyl	H	OH	etyl
2-CH ₃ O-benzyl	H	OH	etyl

2-HO-benzyl	H	OH	ethyl
2-R ¹¹ O-benzyl	H	OH	ethyl
2-Cl-benzyl	H	OH	ethyl
2-(CH ₃) ₂ N-benzyl	H	OH	ethyl
3-(4-pyridyl)-imidazol-2-ylmethyl	H	OH	ethyl
3-(3-pyridyl)-imidazol-2-ylmethyl	H	OH	ethyl
3-(2-pyridyl)-imidazol-2-ylmethyl	H	OH	ethyl
3-fenylimidazol-2-ylmethyl	H	OH	ethyl
3-(4-HO ₂ C-fenyl)-imidazol-2-ylmethyl	H	OH	ethyl
3-(4-H ₂ NCO-fenyl)-imidazol-2-ylmethyl	H	OH	ethyl
3-(4-CH ₃ O-fenyl)-imidazol-2-ylmethyl	H	OH	ethyl
3-(4-HO-fenyl)-imidazol-2-ylmethyl	H	OH	ethyl
3-(4-R ¹¹ O-fenyl)-imidazol-2-ylmethyl	H	OH	ethyl
3-(4-Cl-fenyl)-imidazol-2-ylmethyl	H	OH	ethyl
3-(4-(CH ₃) ₂ N-fenyl)-imidazol-2-ylmethyl	H	OH	ethyl
3-(3-HO ₂ C-fenyl)-imidazol-2-ylmethyl	H	OH	ethyl
3-(3-H ₂ NCO-fenyl)-imidazol-2-ylmethyl	H	OH	ethyl
3-(3-CH ₃ O-fenyl)-imidazol-2-ylmethyl	H	OH	ethyl
3-(3-HO-fenyl)-imidazol-2-ylmethyl	H	OH	ethyl
3-(3-R ¹¹ O-fenyl)-imidazol-2-ylmethyl	H	OH	ethyl
3-(3-Cl-fenyl)-imidazol-2-ylmethyl	H	OH	ethyl
3-(3-(CH ₃) ₂ N-fenyl)-imidazol-2-ylmethyl	H	OH	ethyl
3-(2-HO ₂ C-fenyl)-imidazol-2-ylmethyl	H	OH	ethyl
3-(2-H ₂ NCO-fenyl)-imidazol-2-ylmethyl	H	OH	ethyl
3-(2-CH ₃ O-fenyl)-imidazol-2-ylmethyl	H	OH	ethyl
3-(2-HO-fenyl)-imidazol-2-ylmethyl	H	OH	ethyl
3-(2-R ¹¹ O-fenyl)-imidazol-2-ylmethyl	H	OH	ethyl
3-(2-Cl-fenyl)-imidazol-2-ylmethyl	H	OH	ethyl
3-(2-(CH ₃) ₂ N-fenyl)-imidazol-2-ylmethyl	H	OH	ethyl
1-imidazolylmethyl	H	H	ethyl
2-imidazolylmethyl	H	H	ethyl
3-tiazolylmethyl	H	H	ethyl
2-tiazolylmethyl	H	H	ethyl
2-oxazolylmethyl	H	H	ethyl
5-tetrazolylmethyl	H	H	ethyl
4-pyridylmethyl	H	H	ethyl

3-pyridylmethyl	H	H	ethyl
2-pyridylmethyl	H	H	ethyl
benzyl	H	H	ethyl
4-HO ₂ C-benzyl	H	H	ethyl
4-H ₂ NCO-benzyl	H	H	ethyl
4-CH ₃ O-benzyl	H	H	ethyl
4-HO-benzyl	H	H	ethyl
4-R ¹¹ O-benzyl	H	H	ethyl
4-Cl-benzyl	H	H	ethyl
4-(CH ₃) ₂ N-benzyl	H	H	ethyl
3-HO ₂ C-benzyl	H	H	ethyl
3-H ₂ NCO-benzyl	H	H	ethyl
3-CH ₃ O-benzyl	H	H	ethyl
3-HO-benzyl	H	H	ethyl
3-R ¹¹ O-benzyl	H	H	ethyl
3-Cl-benzyl	H	H	ethyl
3-(CH ₃) ₂ N-benzyl	H	H	ethyl
2-HO ₂ C-benzyl	H	H	ethyl
2-H ₂ NCO-benzyl	H	H	ethyl
2-CH ₃ O-benzyl	H	H	ethyl
2-HO-benzyl	H	H	ethyl
2-R ¹¹ O-benzyl	H	H	ethyl
2-Cl-benzyl	H	H	ethyl
2-(CH ₃) ₂ N-benzyl	H	H	ethyl
3-(4-pyridyl)-imidazol-2-ylmethyl	H	H	ethyl
3-(3-pyridyl)-imidazol-2-ylmethyl	H	H	ethyl
3-(2-pyridyl)-imidazol-2-ylmethyl	H	H	ethyl
3-fenylimidazol-2-ylmethyl	H	H	ethyl
3-(4-HO ₂ C-fenyl)-imidazol-2-ylmethyl	H	H	ethyl
3-(4-H ₂ NCO-fenyl)-imidazol-2-ylmethyl	H	H	ethyl
3-(4-CH ₃ O-fenyl)-imidazol-2-ylmethyl	H	H	ethyl
3-(4-HO-fenyl)-imidazol-2-ylmethyl	H	H	ethyl
3-(4-R ¹¹ O-fenyl)-imidazol-2-ylmethyl	H	H	ethyl
3-(4-Cl-fenyl)-imidazol-2-ylmethyl	H	H	ethyl
3-(4-(CH ₃) ₂ N-fenyl)-imidazol-2-ylmethyl	H	H	ethyl
3-(3-HO ₂ C-fenyl)-imidazol-2-ylmethyl	H	H	ethyl

3-(3-H ₂ NCO-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	H	H	etyl
3-(3-CH ₃ O-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	H	H	etyl
3-(3-HO-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	H	H	etyl
3-(3-R ¹¹ O-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	H	H	etyl
3-(3-Cl-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	H	H	etyl
3-(3-(CH ₃) ₂ N-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	H	H	etyl
3-(2-HO ₂ C-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	H	H	etyl
3-(2-H ₂ NCO-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	H	H	etyl
3-(2-CH ₃ O-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	H	H	etyl
3-(2-HO-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	H	H	etyl
3-(2-R ¹¹ O-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	H	H	etyl
3-(2-Cl-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	H	H	etyl
3-(2-(CH ₃) ₂ N-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	H	H	etyl
1-imidazolylmetyl	CH ₃	OH	alyl
2-imidazolylmetyl	CH ₃	OH	alyl
3-tiazolylmetyl	CH ₃	OH	alyl
2-tiazolylmetyl	CH ₃	OH	alyl
2-oxazolylmetyl	CH ₃	OH	alyl
5-tetrazolylmetyl	CH ₃	OH	alyl
4-pyridylmetyl	CH ₃	OH	alyl
3-pyridylmetyl	CH ₃	OH	alyl
2-pyridylmetyl	CH ₃	OH	alyl
benzyl	CH ₃	OH	alyl
4-HO ₂ C-benzyl	CH ₃	OH	alyl
4-H ₂ NCO-benzyl	CH ₃	OH	alyl
4-CH ₃ O-benzyl	CH ₃	OH	alyl
4-HO-benzyl	CH ₃	OH	alyl
4-R ¹¹ O-benzyl	CH ₃	OH	alyl
4-Cl-benzyl	CH ₃	OH	alyl
4-(CH ₃) ₂ N-benzyl	CH ₃	OH	alyl
3-HO ₂ C-benzyl	CH ₃	OH	alyl
3-H ₂ NCO-benzyl	CH ₃	OH	alyl
3-CH ₃ O-benzyl	CH ₃	OH	alyl
3-HO-benzyl	CH ₃	OH	alyl
3-R ¹¹ O-benzyl	CH ₃	OH	alyl
3-Cl-benzyl	CH ₃	OH	alyl

3-(CH ₃) ₂ N-benzyl	CH ₃	OH	alyl
2-HO ₂ C-benzyl	CH ₃	OH	alyl
2-H ₂ NCO-benzyl	CH ₃	OH	alyl
2-CH ₃ O-benzyl	CH ₃	OH	alyl
2-HO-benzyl	CH ₃	OH	alyl
2-R ¹¹ O-benzyl	CH ₃	OH	alyl
2-Cl-benzyl	CH ₃	OH	alyl
2-(CH ₃) ₂ N-benzyl	CH ₃	OH	alyl
3-(4-pyridyl)-imidazol-2-ylmetyl	CH ₃	OH	alyl
3-(3-pyridyl)-imidazol-2-ylmetyl	CH ₃	OH	alyl
3-(2-pyridyl)-imidazol-2-ylmetyl	CH ₃	OH	alyl
3-fenylimidazol-2-ylmetyl	CH ₃	OH	alyl
3-(4-HO ₂ C-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	CH ₃	OH	alyl
3-(4-H ₂ NCO-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	CH ₃	OH	alyl
3-(4-CH ₃ O-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	CH ₃	OH	alyl
3-(4-HO-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	CH ₃	OH	alyl
3-(4-R ¹¹ O-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	CH ₃	OH	alyl
3-(4-Cl-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	CH ₃	OH	alyl
3-(4-(CH ₃) ₂ N-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	CH ₃	OH	alyl
3-(3-HO ₂ C-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	CH ₃	OH	alyl
3-(3-H ₂ NCO-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	CH ₃	OH	alyl
3-(3-CH ₃ O-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	CH ₃	OH	alyl
3-(3-HO-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	CH ₃	OH	alyl
3-(3-R ¹¹ O-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	CH ₃	OH	alyl
3-(3-Cl-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	CH ₃	OH	alyl
3-(3-(CH ₃) ₂ N-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	CH ₃	OH	alyl
3-(2-HO ₂ C-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	CH ₃	OH	alyl
3-(2-H ₂ NCO-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	CH ₃	OH	alyl
3-(2-CH ₃ O-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	CH ₃	OH	alyl
3-(2-HO-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	CH ₃	OH	alyl
3-(2-R ¹¹ O-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	CH ₃	OH	alyl
3-(2-Cl-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	CH ₃	OH	alyl
3-(2-(CH ₃) ₂ N-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	CH ₃	OH	alyl
1-imidazolylmetyl	CH ₃	H	alyl
2-imidazolylmetyl	CH ₃	H	alyl
3-tiazolylmetyl	CH ₃	H	alyl

2-tiazolylmetyl	CH ₃	H	alyl
2-oxazolylmetyl	CH ₃	H	alyl
5-tetrazolylmetyl	CH ₃	H	alyl
4-pyridylmetyl	CH ₃	H	alyl
3-pyridylmetyl	CH ₃	H	alyl
2-pyridylmetyl	CH ₃	H	alyl
benzyl	CH ₃	H	alyl
4-HO ₂ C-benzyl	CH ₃	H	alyl
4-H ₂ NCO-benzyl	CH ₃	H	alyl
4-CH ₃ O-benzyl	CH ₃	H	alyl
4-HO-benzyl	CH ₃	H	alyl
4-R ¹¹ O-benzyl	CH ₃	H	alyl
4-Cl-benzyl	CH ₃	H	alyl
4-(CH ₃) ₂ N-benzyl	CH ₃	H	alyl
3-HO ₂ C-benzyl	CH ₃	H	alyl
3-H ₂ NCO-benzyl	CH ₃	H	alyl
3-CH ₃ O-benzyl	CH ₃	H	alyl
3-HO-benzyl	CH ₃	H	alyl
3-R ¹¹ O-benzyl	CH ₃	H	alyl
3-Cl-benzyl	CH ₃	H	alyl
3-(CH ₃) ₂ N-benzyl	CH ₃	H	alyl
2-HO ₂ C-benzyl	CH ₃	H	alyl
2-H ₂ NCO-benzyl	CH ₃	H	alyl
2-CH ₃ O-benzyl	CH ₃	H	alyl
2-HO-benzyl	CH ₃	H	alyl
2-R ¹¹ O-benzyl	CH ₃	H	alyl
2-Cl-benzyl	CH ₃	H	alyl
2-(CH ₃) ₂ N-benzyl	CH ₃	H	alyl
3-(4-pyridyl)-imidazol-2-ylmetyl	CH ₃	H	alyl
3-(3-pyridyl)-imidazol-2-ylmetyl	CH ₃	H	alyl
3-(2-pyridyl)-imidazol-2-ylmetyl	CH ₃	H	alyl
3-fenylimidazol-2-ylmetyl	CH ₃	H	alyl
3-(4-HO ₂ C-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	CH ₃	H	alyl
3-(4-H ₂ NCO-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	CH ₃	H	alyl
3-(4-CH ₃ O-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	CH ₃	H	alyl
3-(4-HO-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	CH ₃	H	alyl

3-(4-R ¹¹ O-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	CH ₃	H	alyl
3-(4-Cl-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	CH ₃	H	alyl
3-(4-(CH ₃) ₂ N-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	CH ₃	H	alyl
3-(3-HO ₂ C-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	CH ₃	H	alyl
3-(3-H ₂ NCO-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	CH ₃	H	alyl
3-(3-CH ₃ O-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	CH ₃	H	alyl
3-(3-HO-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	CH ₃	H	alyl
3-(3-R ¹¹ O-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	CH ₃	H	alyl
3-(3-Cl-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	CH ₃	H	alyl
3-(3-(CH ₃) ₂ N-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	CH ₃	H	alyl
3-(2-HO ₂ C-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	CH ₃	H	alyl
3-(2-H ₂ NCO-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	CH ₃	H	alyl
3-(2-CH ₃ O-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	CH ₃	H	alyl
3-(2-HO-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	CH ₃	H	alyl
3-(2-R ¹¹ O-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	CH ₃	H	alyl
3-(2-Cl-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	CH ₃	H	alyl
3-(2-(CH ₃) ₂ N-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	CH ₃	H	alyl
1-imidazolylmetyl	H	OH	alyl
2-imidazolylmetyl	H	OH	alyl
3-tiazolylmetyl	H	OH	alyl
2-tiazolylmetyl	H	OH	alyl
2-oxazolylmetyl	H	OH	alyl
5-tetrazolylmetyl	H	OH	alyl
4-pyridylmetyl	H	OH	alyl
3-pyridylmetyl	H	OH	alyl
2-pyridylmetyl	H	OH	alyl
benzyl	H	OH	alyl
4-HO ₂ C-benzyl	H	OH	alyl
4-H ₂ NCO-benzyl	H	OH	alyl
4-CH ₃ O-benzyl	H	OH	alyl
4-HO-benzyl	H	OH	alyl
4-R ¹¹ O-benzyl	H	OH	alyl
4-Cl-benzyl	H	OH	alyl
4-(CH ₃) ₂ N-benzyl	H	OH	alyl
3-HO ₂ C-benzyl	H	OH	alyl
3-H ₂ NCO-benzyl	H	OH	alyl

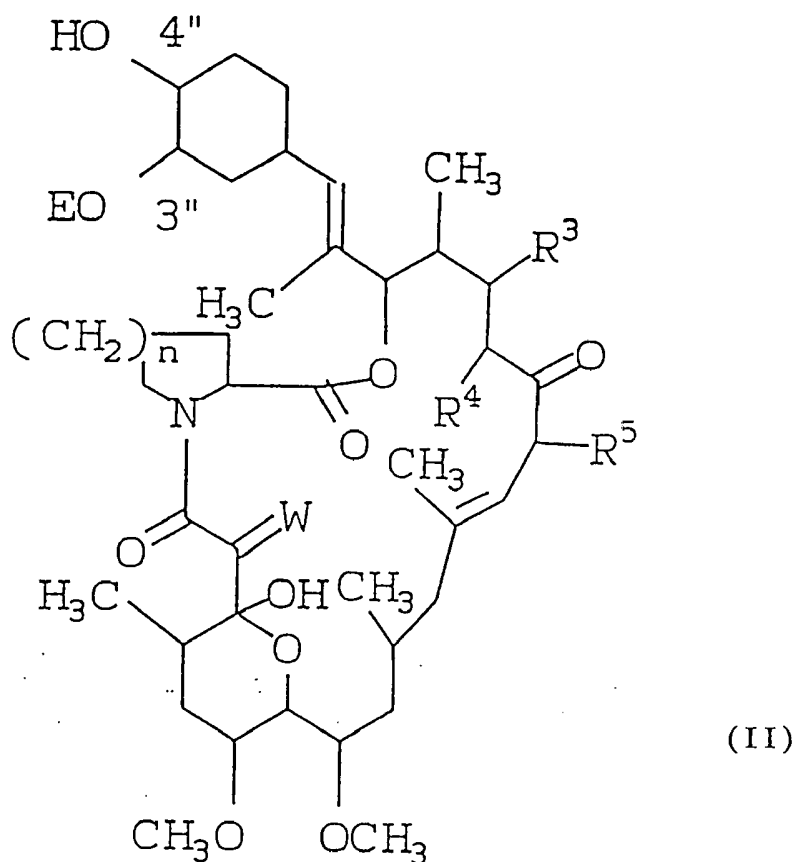
3-CH ₃ O-benzyl	H	OH	alyl
3-HO-benzyl	H	OH	alyl
3-R ¹¹ O-benzyl	H	OH	alyl
3-Cl-benzyl	H	OH	alyl
3-(CH ₃) ₂ N-benzyl	H	OH	alyl
2-HO ₂ C-benzyl	H	OH	alyl
2-H ₂ NCO-benzyl	H	OH	alyl
2-CH ₃ O-benzyl	H	OH	alyl
2-HO-benzyl	H	OH	alyl
2-R ¹¹ O-benzyl	H	OH	alyl
2-Cl-benzyl	H	OH	alyl
2-(CH ₃) ₂ N-benzyl	H	OH	alyl
3-(4-pyridyl)-imidazol-2-ylmetyl	H	OH	alyl
3-(3-pyridyl)-imidazol-2-ylmetyl	H	OH	alyl
3-(2-pyridyl)-imidazol-2-ylmetyl	H	OH	alyl
3-fenylimidazol-2-ylmetyl	H	OH	alyl
3-(4-HO ₂ C-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	H	OH	alyl
3-(4-H ₂ NCO-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	H	OH	alyl
3-(4-CH ₃ O-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	H	OH	alyl
3-(4-HO-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	H	OH	alyl
3-(4-R ¹¹ O-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	H	OH	alyl
3-(4-Cl-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	H	OH	alyl
3-(4-(CH ₃) ₂ N-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	H	OH	alyl
3-(3-HO ₂ C-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	H	OH	alyl
3-(3-H ₂ NCO-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	H	OH	alyl
3-(3-CH ₃ O-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	H	OH	alyl
3-(3-HO-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	H	OH	alyl
3-(3-R ¹¹ O-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	H	OH	alyl
3-(3-Cl-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	H	OH	alyl
3-(3-(CH ₃) ₂ N-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	H	OH	alyl
3-(2-HO ₂ C-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	H	OH	alyl
3-(2-H ₂ NCO-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	H	OH	alyl
3-(2-CH ₃ O-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	H	OH	alyl
3-(2-HO-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	H	OH	alyl
3-(2-R ¹¹ O-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	H	OH	alyl
3-(2-Cl-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	H	OH	alyl

3-(2-(CH ₃) ₂ N-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	H	OH	alyl
1-imidazolylmetyl	H	H	alyl
2-imidazolylmetyl	H	H	alyl
3-tiazolylmetyl	H	H	alyl
2-tiazolylmetyl	H	H	alyl
2-oxazolylmetyl	H	H	alyl
5-tetrazolylmetyl	H	H	alyl
4-pyridylmetyl	H	H	alyl
3-pyridylmetyl	H	H	alyl
2-pyridylmetyl	H	H	alyl
benzyl	H	H	alyl
4-HO ₂ C-benzyl	H	H	alyl
4-H ₂ NCO-benzyl	H	H	alyl
4-CH ₃ O-benzyl	H	H	alyl
4-HO-benzyl	H	H	alyl
4-R ¹¹ O-benzyl	H	H	alyl
4-Cl-benzyl	H	H	alyl
4-(CH ₃) ₂ N-benzyl	H	H	alyl
3-HO ₂ C-benzyl	H	H	alyl
3-H ₂ NCO-benzyl	H	H	alyl
3-CH ₃ O-benzyl	H	H	alyl
3-HO-benzyl	H	H	alyl
3-R ¹¹ O-benzyl	H	H	alyl
3-Cl-benzyl	H	H	alyl
3-(CH ₃) ₂ N-benzyl	H	H	alyl
2-HO ₂ C-benzyl	H	H	alyl
2-H ₂ NCO-benzyl	H	H	alyl
2-CH ₃ O-benzyl	H	H	alyl
2-HO-benzyl	H	H	alyl
2-R ¹¹ O-benzyl	H	H	alyl
2-Cl-benzyl	H	H	alyl
2-(CH ₃) ₂ N-benzyl	H	H	alyl
3-(4-pyridyl)-imidazol-2-ylmetyl	H	H	alyl
3-(3-pyridyl)-imidazol-2-ylmetyl	H	H	alyl
3-(2-pyridyl)-imidazol-2-ylmetyl	H	H	alyl
3-fenylimidazol-2-ylmetyl	H	H	alyl

3-(4-HO ₂ C-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	H	H	alyl
3-(4-H ₂ NCO-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	H	H	alyl
3-(4-CH ₃ O-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	H	H	alyl
3-(4-HO-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	H	H	alyl
3-(4-R ¹¹ O-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	H	H	alyl
3-(4-Cl-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	H	H	alyl
3-(4-(CH ₃) ₂ N-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	H	H	alyl
3-(3-HO ₂ C-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	H	H	alyl
3-(3-H ₂ NCO-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	H	H	alyl
3-(3-CH ₃ O-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	H	H	alyl
3-(3-HO-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	H	H	alyl
3-(3-R ¹¹ O-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	H	H	alyl
3-(3-Cl-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	H	H	alyl
3-(3-(CH ₃) ₂ N-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	H	H	alyl
3-(2-HO ₂ C-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	H	H	alyl
3-(2-H ₂ NCO-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	H	H	alyl
3-(2-CH ₃ O-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	H	H	alyl
3-(2-HO-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	H	H	alyl
3-(2-R ¹¹ O-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	H	H	alyl
3-(2-Cl-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	H	H	alyl
3-(2-(CH ₃) ₂ N-fenyl)-imidazol-2-ylmetyl	H	H	alyl

B. Příprava zlúčenín podľa vynálezu:

Pri výrobe zlúčenín podľa vynálezu sa ako východiskové látky používajú zlúčeniny všeobecného vzorca II



kde

E znamená atóm vodíka alebo metyl,

W znamená O alebo (H, OH),

R³ znamená atóm vodíka, hydroxyskupinu alebo alkoxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka,

R⁴ znamená atóm vodíka alebo R³ a R⁴ spoločne tvoria dvojité väzbu,

R⁵ znamená metyl, etyl, propyl alebo alyl a

n znamená 1 alebo 2.

Výroba a opis zlúčenín všeobecného vzorca II sú z literatúry dobre známe, napríklad z US patentových spisov č. 4 894 366 zo 16. januára 1990, US 4 929 611 z 29. mája 1990, US 3 244 592 z 15. apríla 1966, ďalej z EP č. 323 042 a EP 356 399, z PBJ 63-17884, ďalej z 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 týchto publikáciách bola opísaná tak biologická fermentá-

cia, ako aj syntetické postupy. Syntetický spôsob výroby zlúčenín všeobecného vzorca II môže zahrňovať modifikácie, ktoré boli opísané v J. Am. Chem. Soc., 1989, 111, 1157.

V súčasnej dobe sa za výhodný postup na výrobu zlúčenín všeobecného vzorca II považuje biologická fermentácia, nasledovaná syntetickou modifikáciou. Organizmy, ktoré patria do rodu *Streptomyces*, napríklad *Streptomyces tsukubaensis*, č. 9993 a *Streptomyces hygroscopicus*, var. *ascomycetis*, č. 14891 sú schopné vo vodnom živnom prostredí produkovať požadované zlúčeniny v izolovateľnom množstve. Živné prostredie, v ktorom sa tieto kmene pestujú, obsahuje využiteľné zdroje uhlíka a dusíka, mikroorganizmus sa s výhodou pestuje za aeróbnych podmienok. Pri fermentácii sú produkované štyri zlúčeniny všeobecného vzorca II:

- A) zlúčeniny, v ktorých E znamená metyl, W je O, R^3 je hydroxyskupina, R^4 znamená atóm vodíka, R^5 znamená alyl a $n = 2$,
- B) zlúčeniny, v ktorých E znamená metyl, W je O, R^3 je hydroxyskupina, R^4 znamená atóm vodíka, R^5 je etyl a $n = 2$,
- C) zlúčeniny, v ktorých E znamená metyl, W je O, R^3 je hydroxyskupina, R^4 znamená atóm vodíka, R^5 znamená metyl a $n = 2$ a
- D) zlúčeniny, v ktorých E znamená metyl, W je O, R^3 je hydroxyskupina, R^4 znamená atóm vodíka, R^5 znamená alyl a $n = 1$.

Lyofilizovaná vzorka izolovaného kmeňa *Streptomyces tsukubaensis* č. 9993 bola uložená do verejnej zbierky kultúr Fermentation Research Institute, Agency of Industrial Science and Technology, (č. 1 až 3, Higashi 1-chome, Yatabemachi Tsukuba-gun, prefektúra Ibaraki, Japonsko) pod č. FERM P-

7886 (deň uloženia 5. októbra 1984), uloženie podľa Budapeštianskej dohody bolo vykonané v tej istej zbierke 19. októbra 1985 pod novým číslom FERM BP.927.

Pri použití štyroch zlúčenín, získaných pri vyššie uvedenej fermentácii je možné ľahko získať zvyšné zlúčeniny všeobecného vzorca II. Alylovú skupinu vo význame R^5 je možné ľahko redukovať na propyl známym spôsobom, napríklad podľa US č. 4 894 366. Hydroxyskupina vo význame R^3 môže byť chránená známym spôsobom, napríklad podľa WP č. 323 042. Hydroxylová skupina v polohe 4" na atóme uhlíka môže taktiež byť chránená. Okrem toho je možné redukovať hydroxylovú skupinu vo význame R^3 na atóm vodíka alebo odštiepiť za vzniku dvojitej väzby s R^4 , napríklad spôsobmi podľa US č. 4 894 366 EP č. 323 042 alebo EP č. 413 532. Karbonylová skupina vo význame W môže byť redukovaná na alkohol spôsobom podľa EP č. 323 042 alebo EP č. 445 975.

Metylová skupina vo význame E môže byť v zlúčeninách, získaných fermentáciou nahradená atómom vodíka alebo demetylovaná a potom v prípade potreby chránená. Demetylácia zlúčenín, v ktorých E znamená metyl, sa môže uskutočniť vo fermentačnej reakcii, pri ktorej sa zlúčeniny všeobecného vzorca II použijú ako živné látky. Napríklad zlúčeninu A všeobecného vzorca II je možné demetylovať vo význame E za použitia mikroorganizmu *Actinomycetales* ATCC č. 53771 podľa US 4 981 792 alebo za použitia mikroorganizmu *Streptomyces tsukubaensis*, č. 993 podľa EP č. 353 678. Podobne zlúčenina B všeobecného vzorca II môže byť vo význame E demetylovaná za použitia mikroorganizmu *Actinoplanacetae* sp., ATCC č. 53771 podľa EP č. 349 061. Okrem toho je možné získať zlúčeninu všeobecného vzorca II, v ktorej E znamená atóm vodíka, W je atóm kyslíka, R^3 je hydroxyskupina, R^4 je atóm vodíka, R^5 je etyl a $n = 2$ priamou fermentáciou za použitia mutanty *Streptomyces hygroscopicus* sup. *ascomyceticus*, č. 53855 (ide o blokovanú mutantu *Streptomyces hygroscopicus* sup. *ascomyceticus*, č. 14891, ktorá bola opísaná v EP č. 388 152).

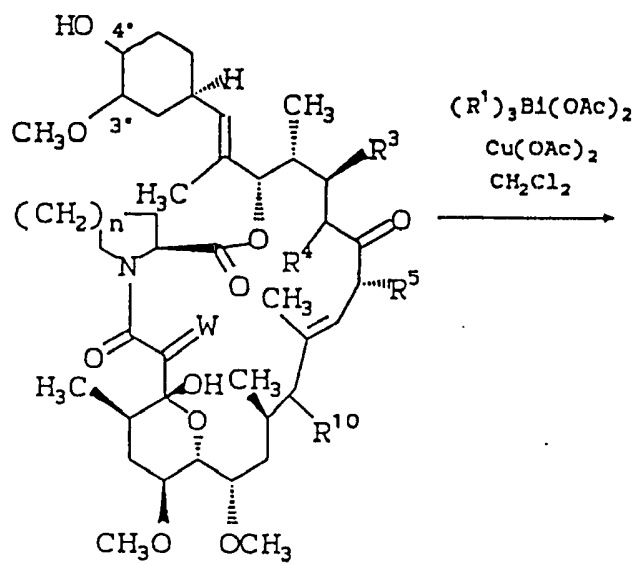
Podobne je možné získať zlúčeninu všeobecného vzorca II, v ktorej E znamená atóm vodíka, W je atóm kyslíka, R^3 je hydroxylová skupina, R^4 je atóm vodíka, R^5 je metyl a $n = 2$ priamou fermentáciou za použitia mutanty mikroorganizmu *Streptomyces hygroscopicus* sup. *ascomyceticus*, č. 53855 (ide o blokovanú mutantu *Streptomyces hygroscopicus* sup. *ascomyceticus*, č. 14891, ktorá bola opísaná v EP č. 388 153). Hydroxylová skupina na uhlíkovom atóme v polohe 3" môže byť chránená postupmi, ktoré sú podobné postupom, opísaným na ochranu hydroxylovej skupiny vo význame R^3 a/alebo na uhlíkovom atóme v polohe 4", napríklad spôsobom podľa US č. 4 894 366.

Výhodnými ochrannými skupinami pre hydroxylovú skupinu sú všeobecne tie skupiny, ktoré sú v danej oblasti techniky bežne používané, napríklad metyltiometyl, etyltiometyl, tri-substituovaný silyl, ako trimetylsilyl, trietylsilyl, tri-butylysilyl, triizopropylysilyl, terc.butyldimetylsilyl, tri-terc.butylysilyl, metyldifenylsilyl, etyldifenylsilyl, terc.butyldifenylsilyl a podobne, ďalej acyl, napríklad acetyl, pivaloyl, benzoyl, 4-metoxybenzoyl, 4-nitrobenzoyl a alifatické acylové skupiny, substituované aromatickou skupinou, odvodené od karboxylových kyselín a podobne.

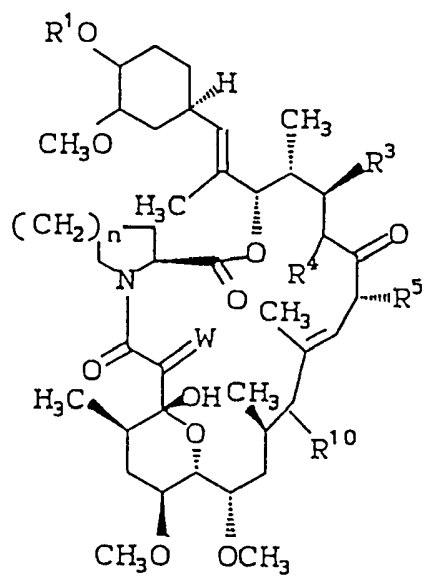
Zlúčeniny A, B, C a D všeobecného vzorca II, mikroorganizmy, ktoré ich produkujú, podmienky fermentácie, postupy izolácie a chemická modifikácia získaných produktov sú podrobne opísané v US patentových spisoch č. 4 894 366 zo 16. januára 1990, 4 929 611 a 29. mája 1990 a 5 110 811 z 5. mája 1992.

Nové postupy na výrobu nových zlúčenín podľa vynálezu budú ďalej podrobnejšie opísané. V použitých zložkách majú R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , E, W a n vyššie uvedené významy, ak nie je výslovne uvedený iný význam. Je zrejmé, že pri použití príslušných reakčných zložiek v ďalej uvedených syntetických postupoch je možné získať ďalšie príbuzné látky, taktiež patriace do všeobecného vzorca I

Reakčná schéma A

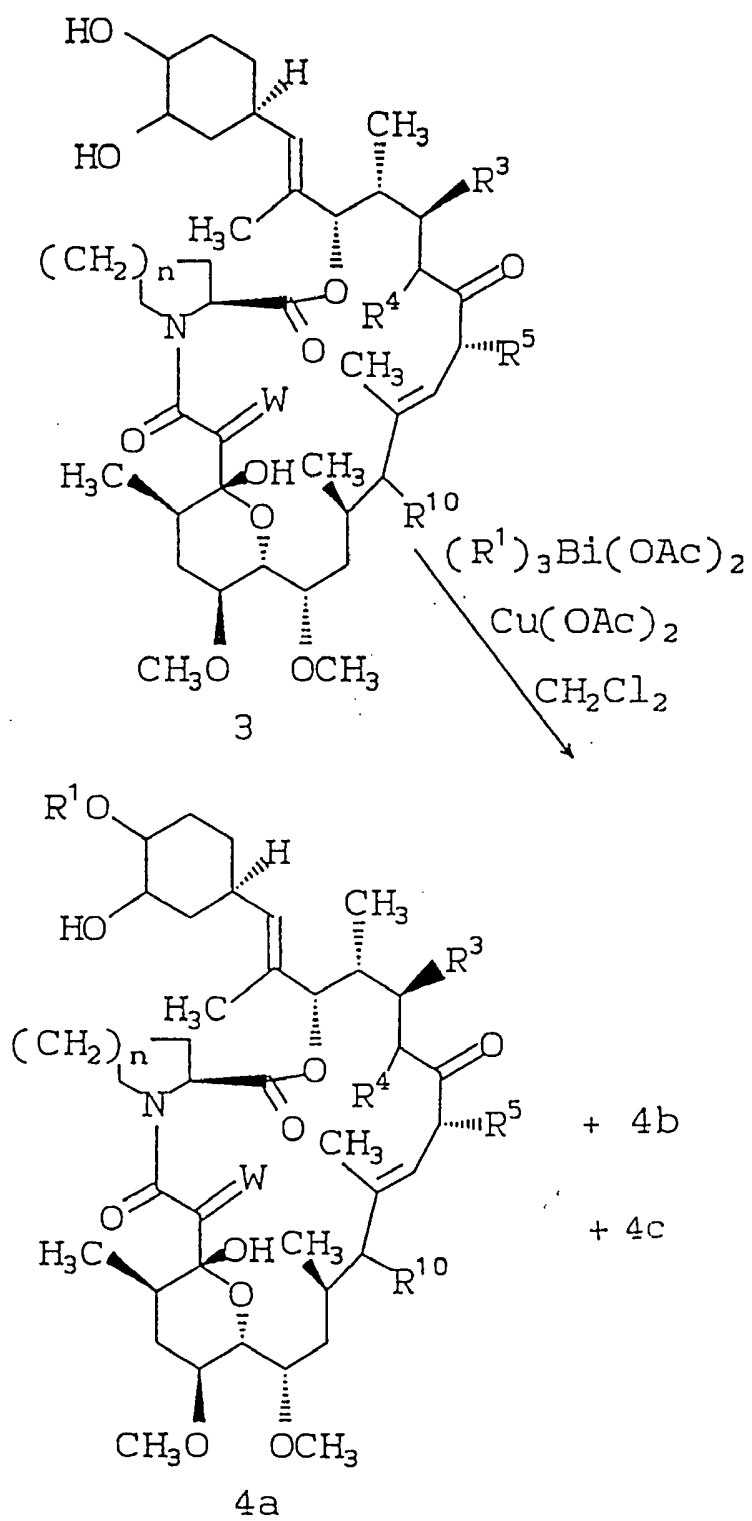


1

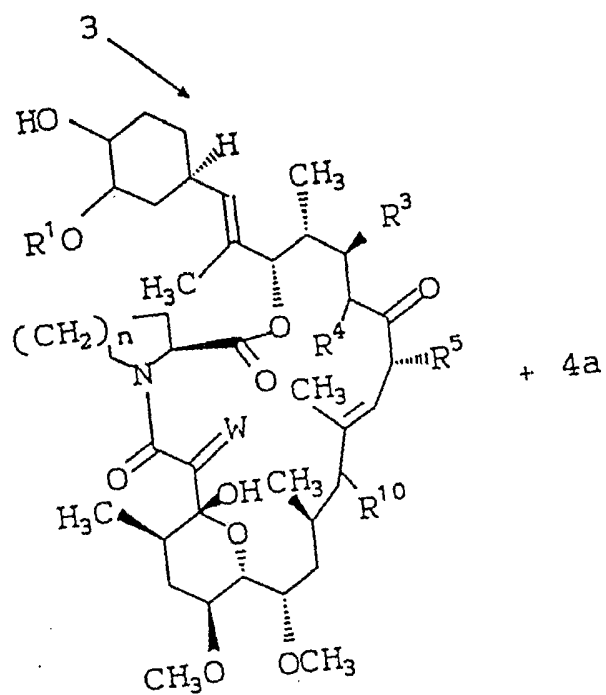


2

Reakčná schéma B

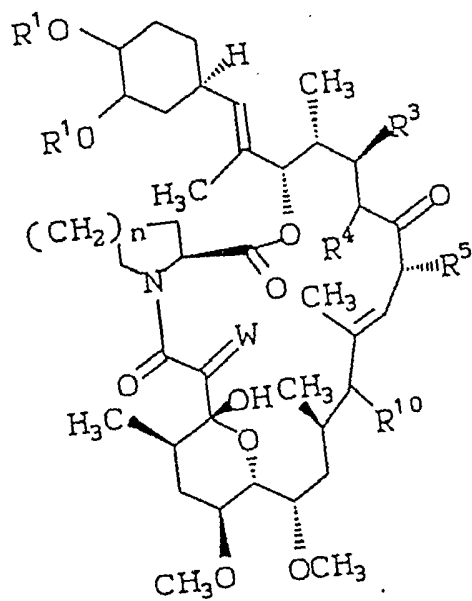


Reakčná schéma B - pokračovanie

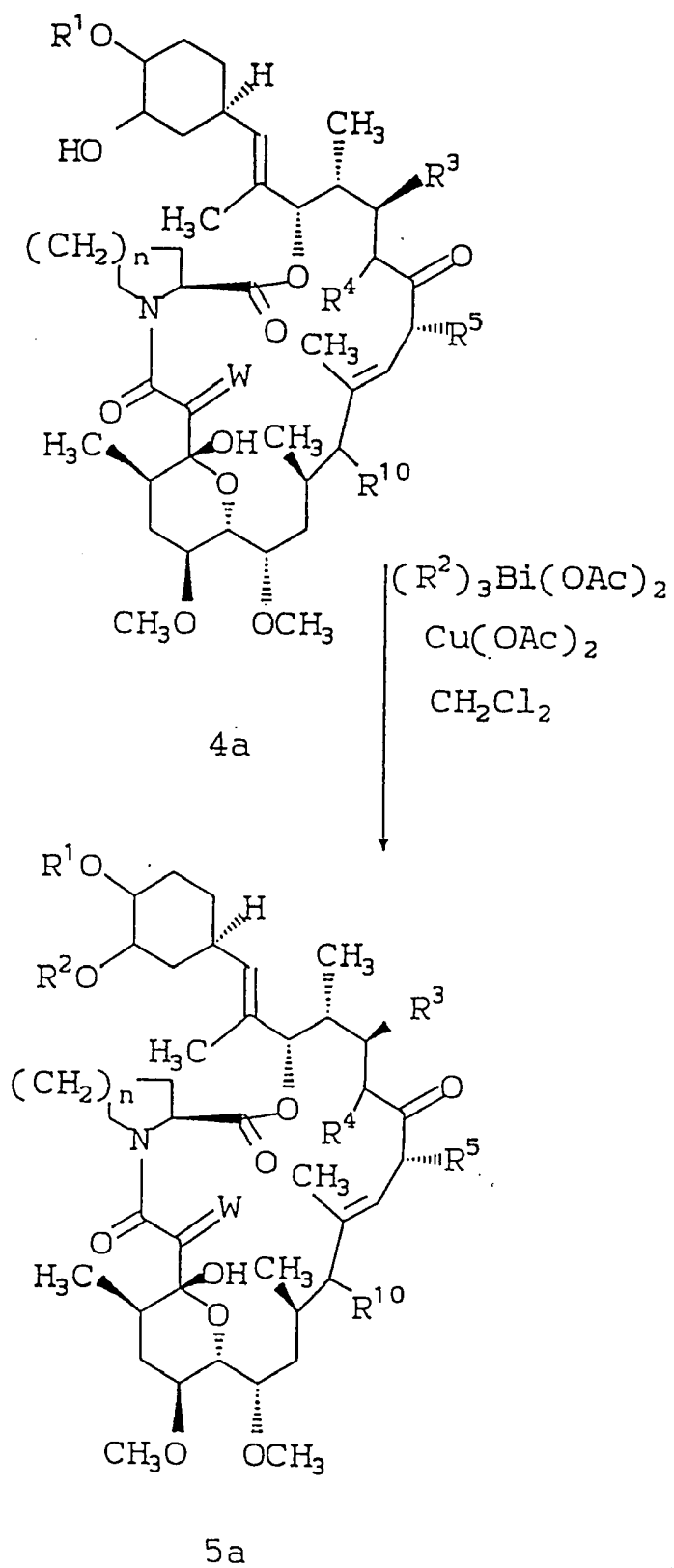


4b

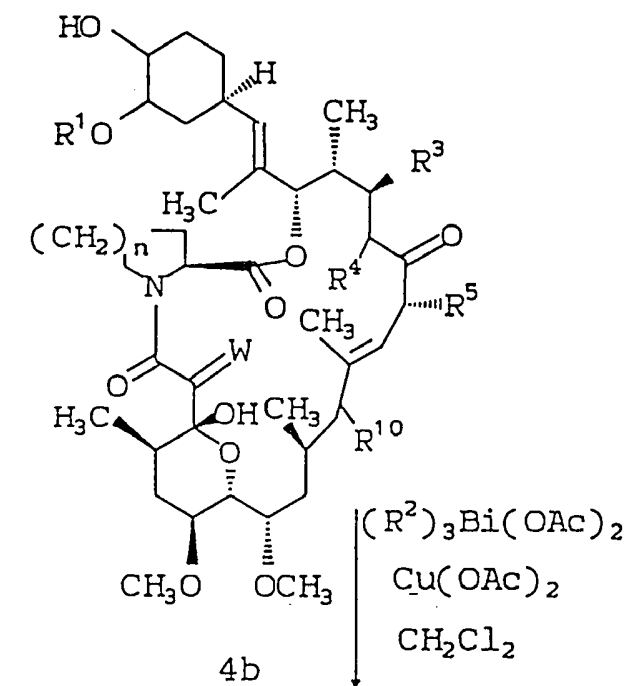
+



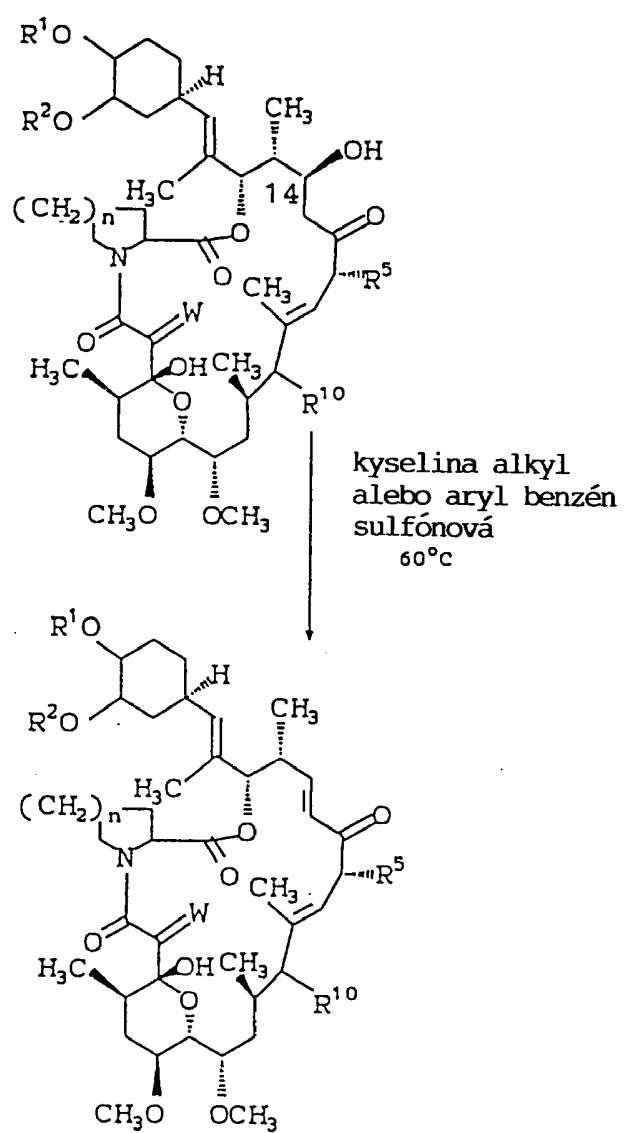
Reakčná schéma B - pokračovanie



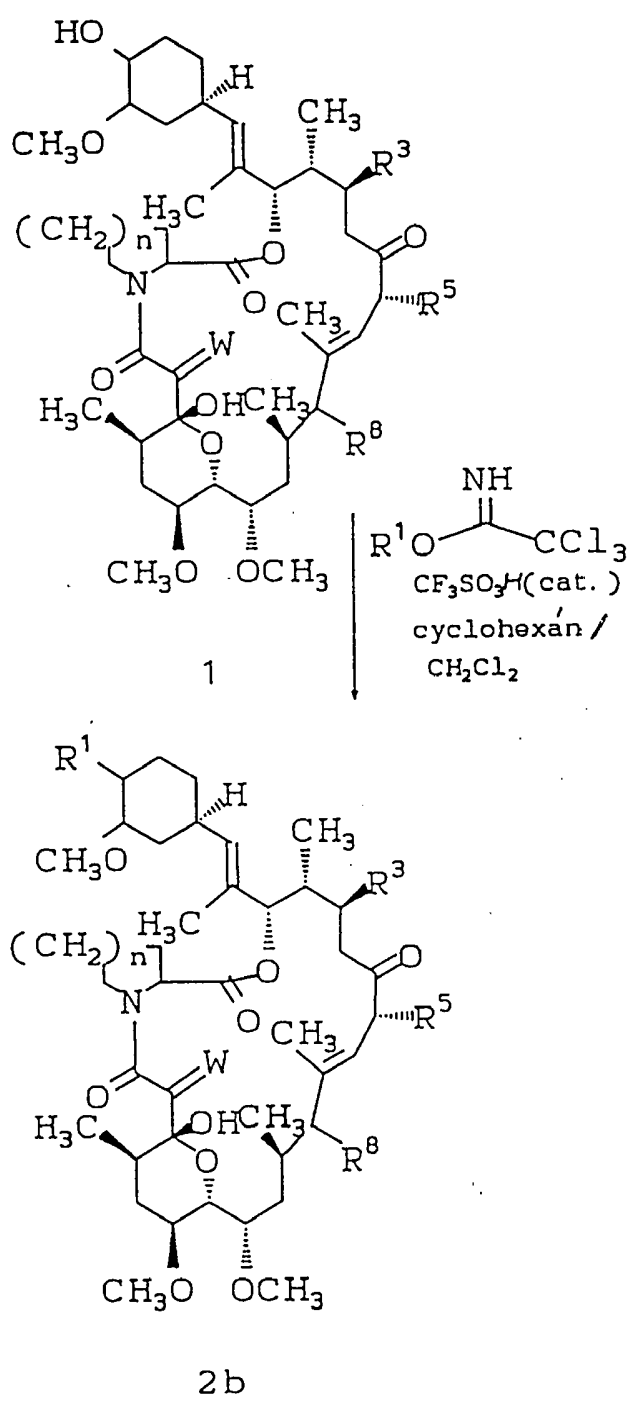
Reakčná schéma B - pokračovanie



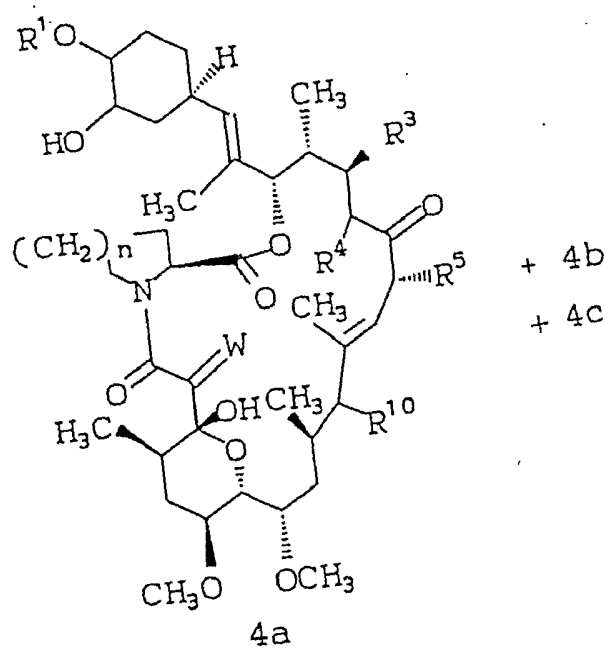
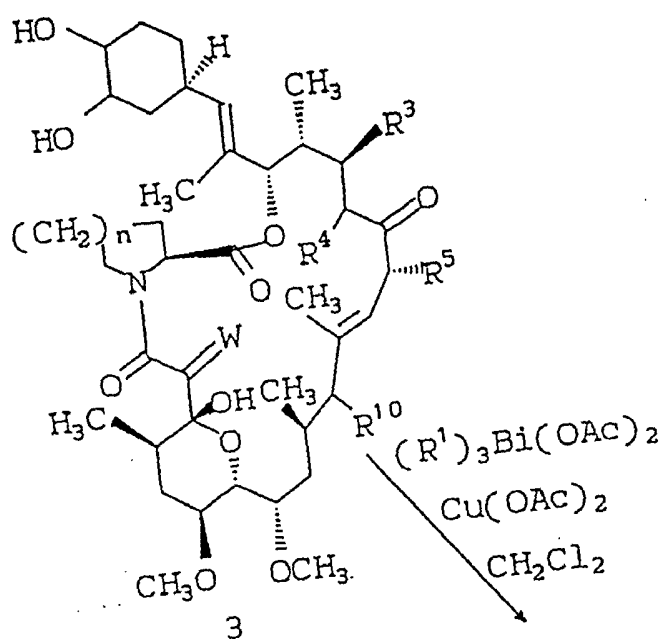
Reakčná schéma C



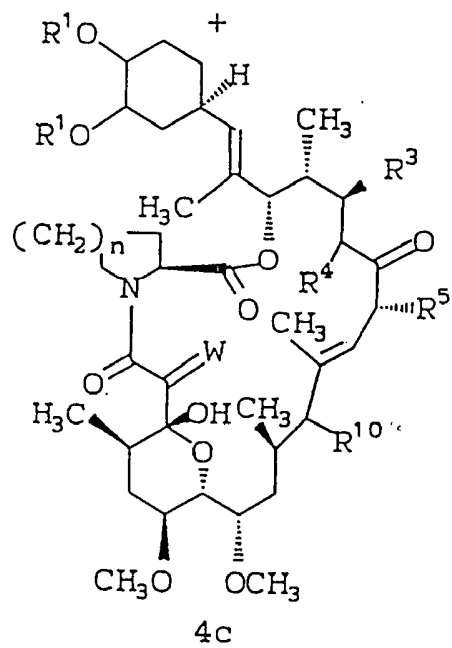
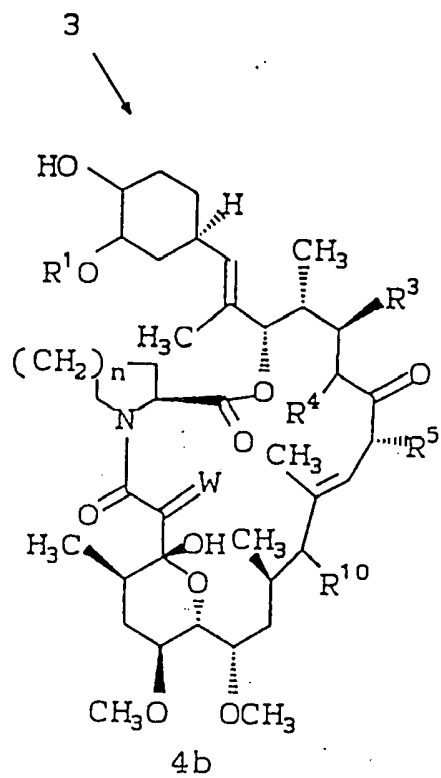
Reakčná schéma D



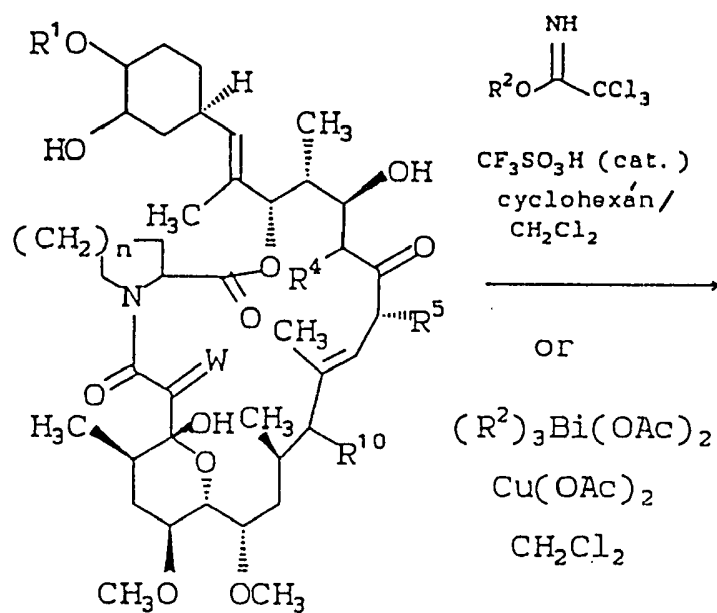
Reakčná schéma E



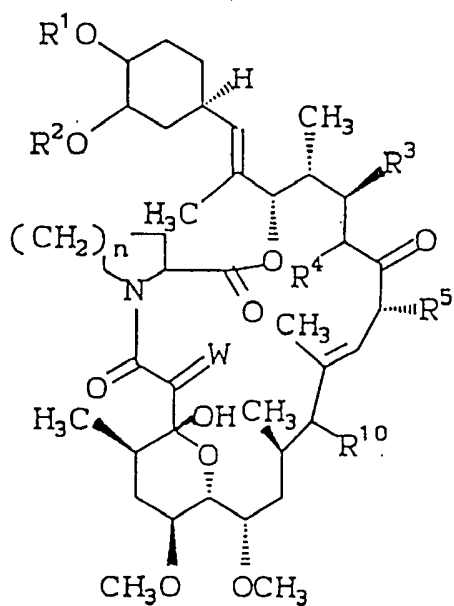
Reakčná schéma E - pokračovanie



Reakčná schéma E - pokračovanie

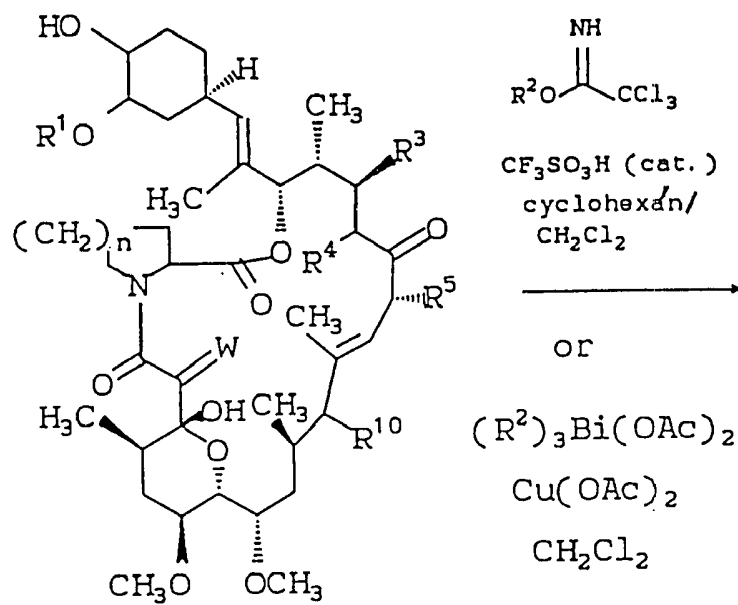


4a'

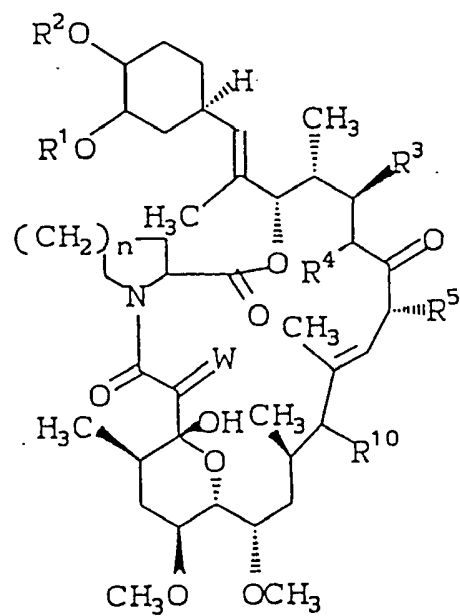


5a'

Reakčná schéma E - pokračovanie

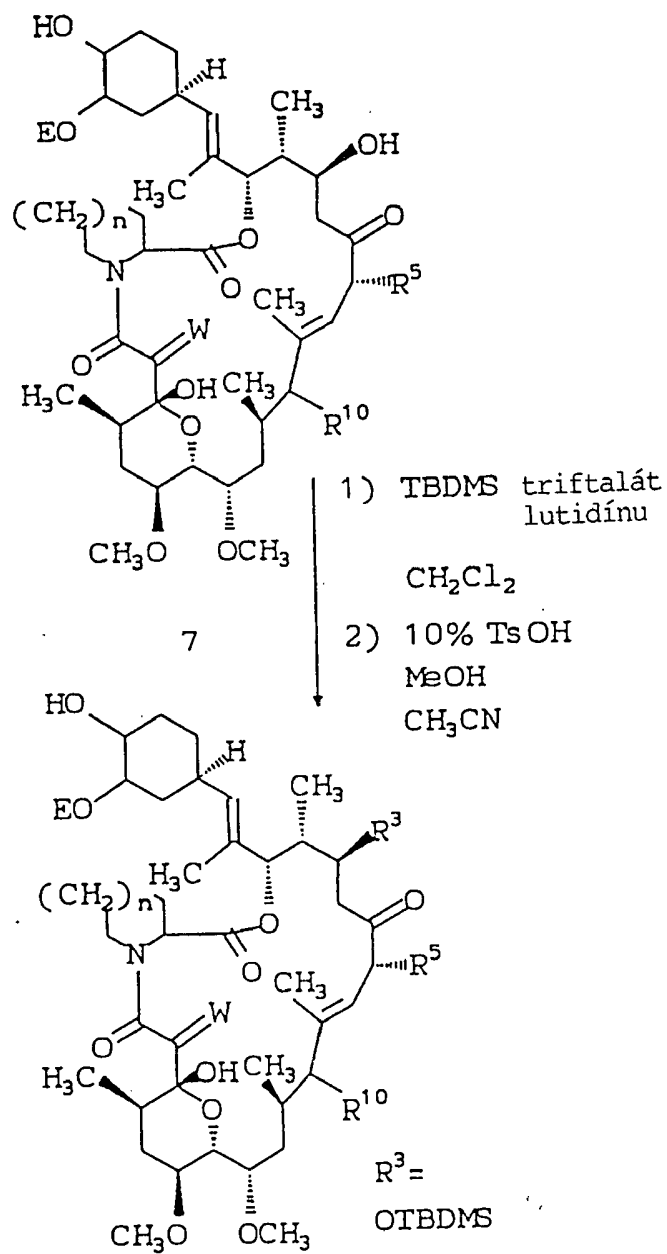


4b'

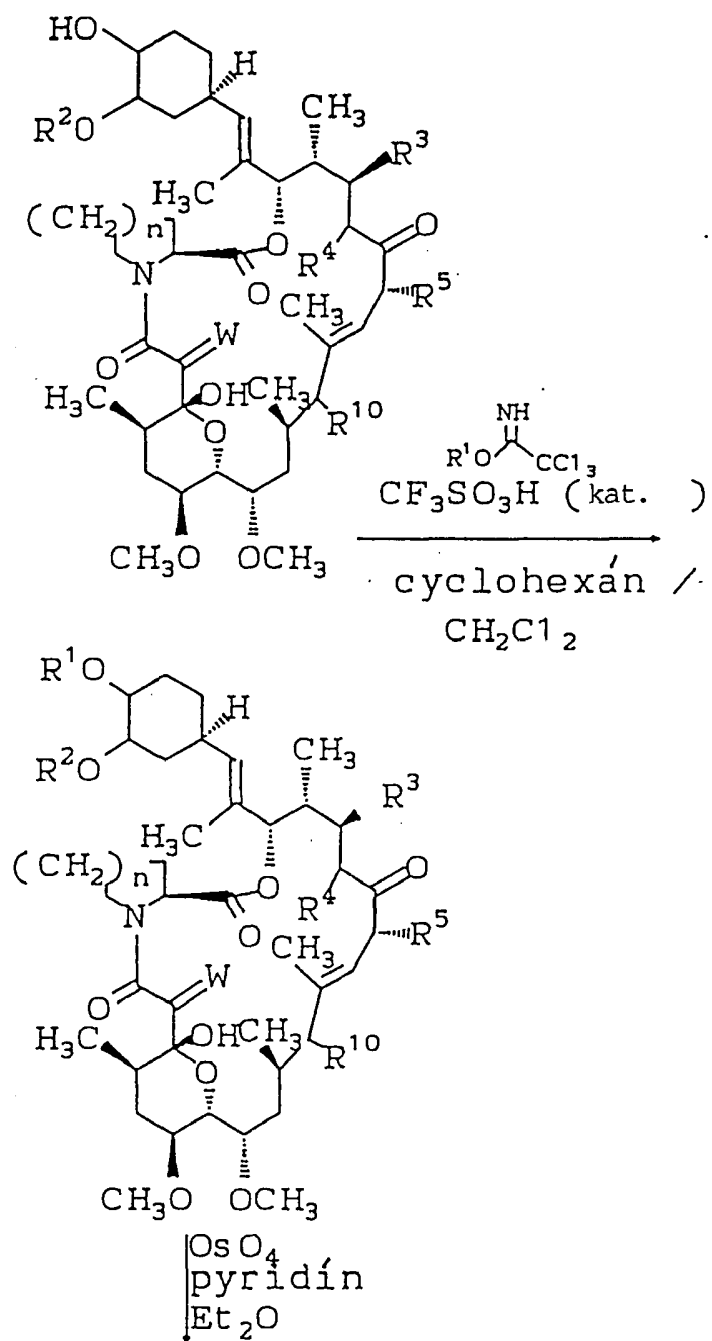


5b'

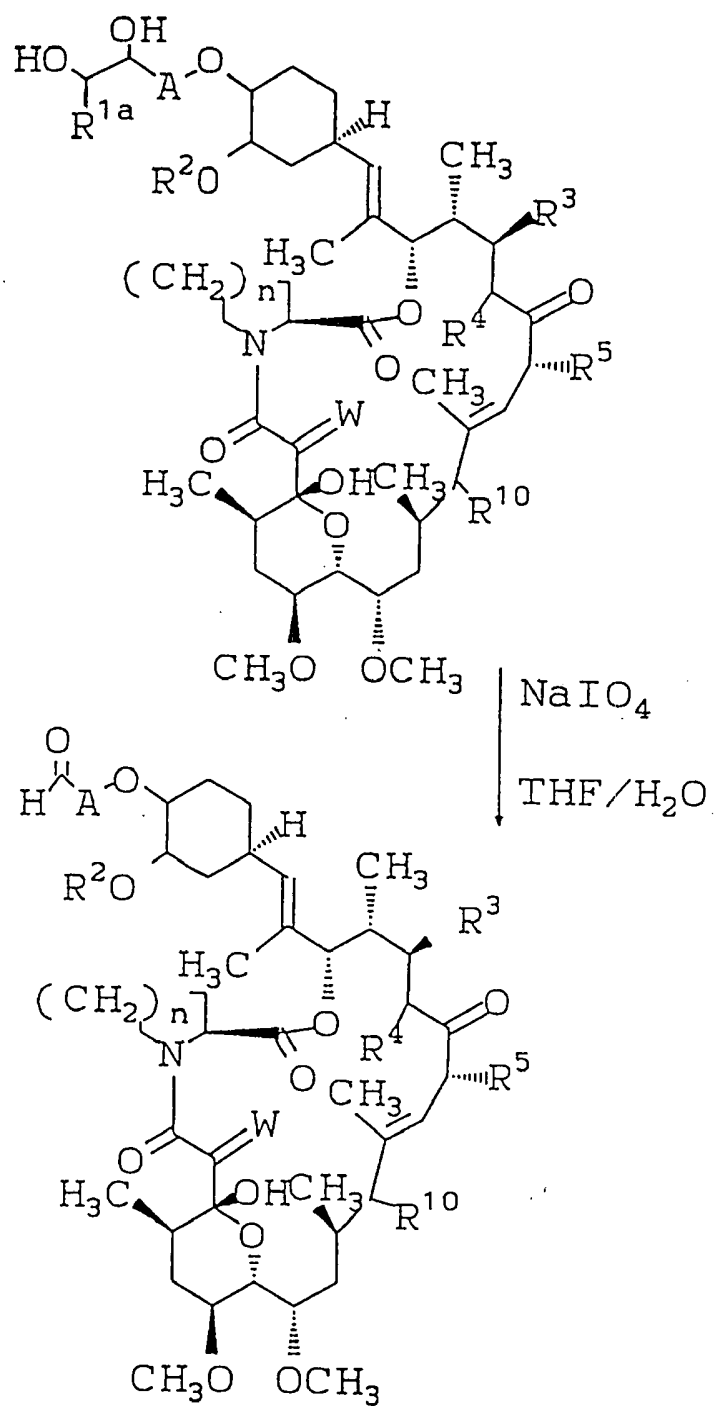
Reakčná schéma E - pokračovanie



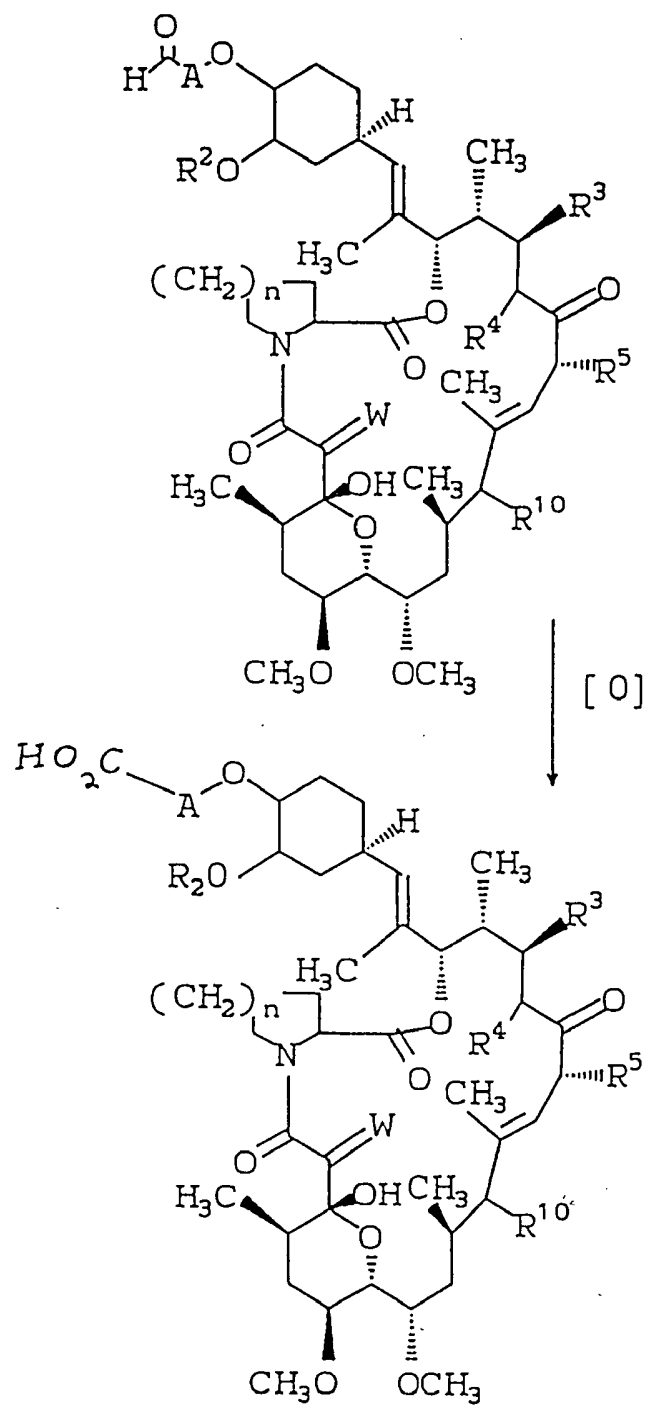
Reakčná schéma G



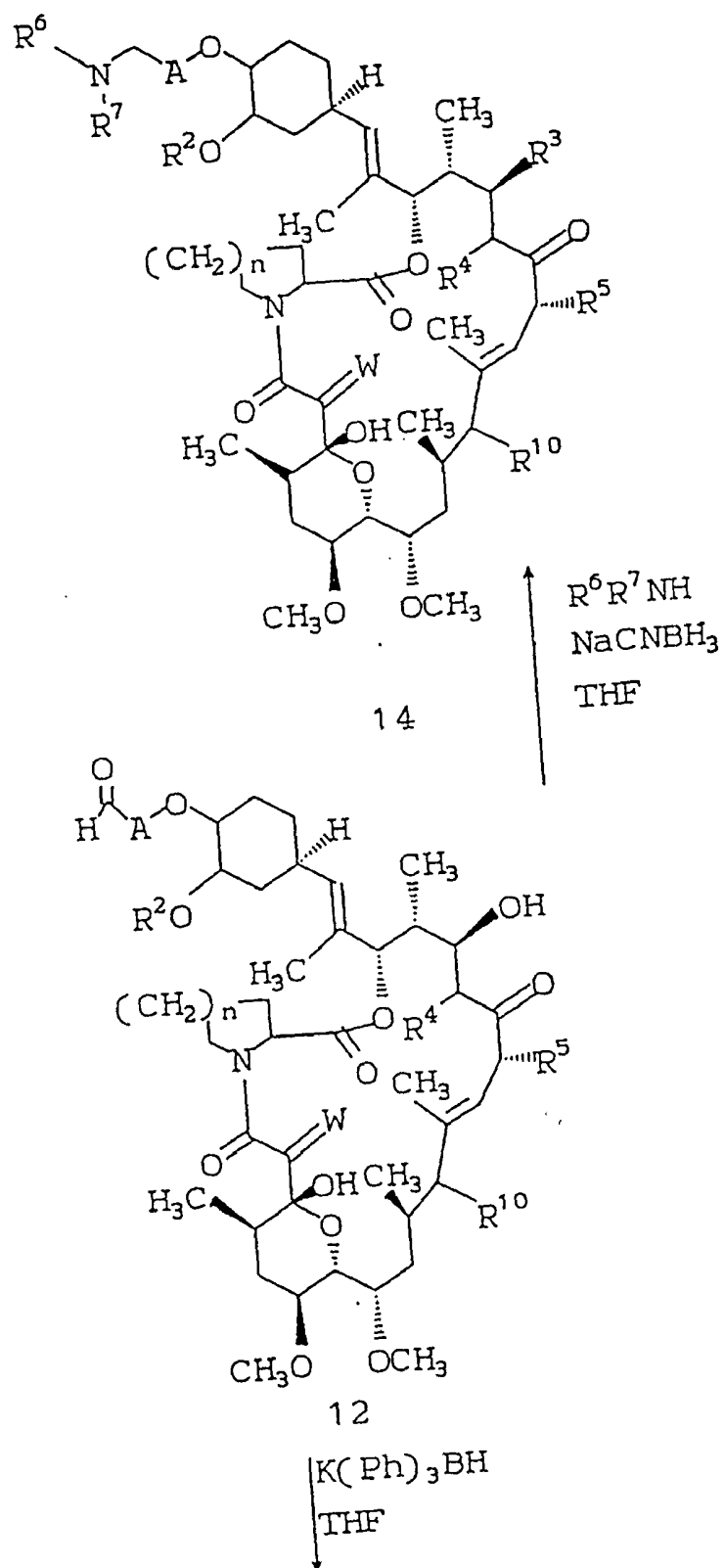
Reakčná schéma G - pokračovanie



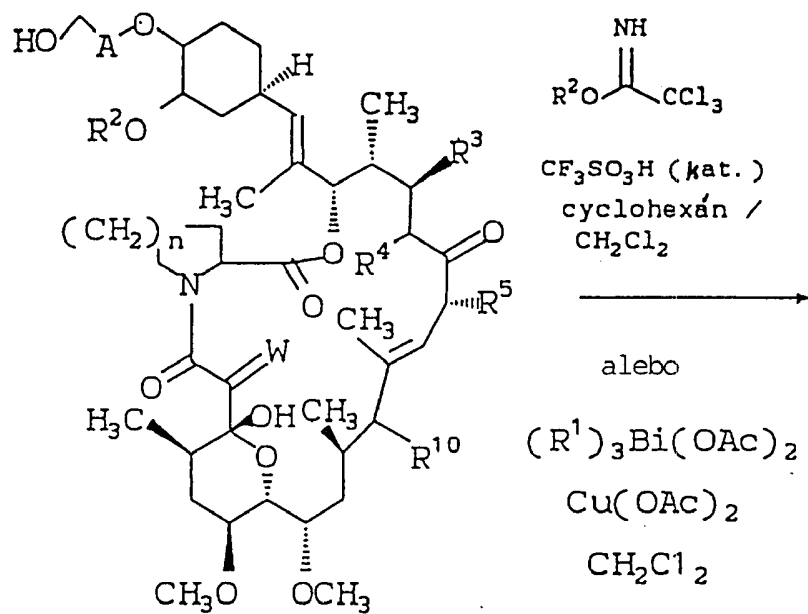
Reakčná schéma G - pokračovanie



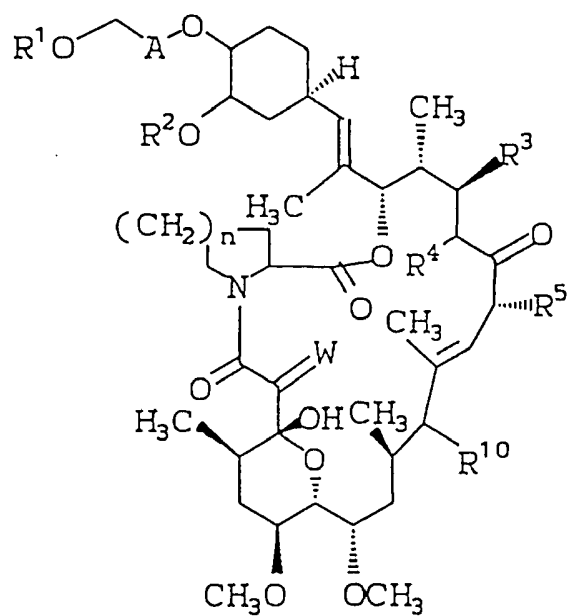
Reakčná schéma H



Reakčná schéma H - pokračovanie

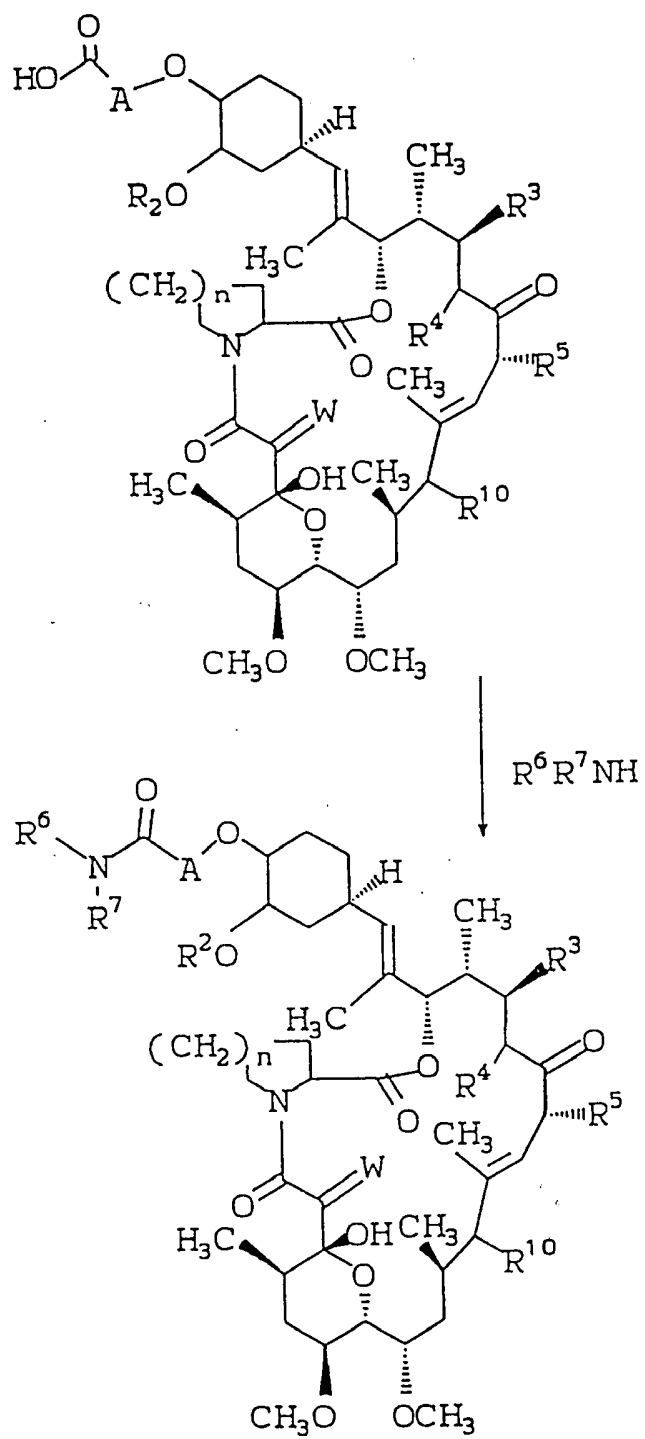


15

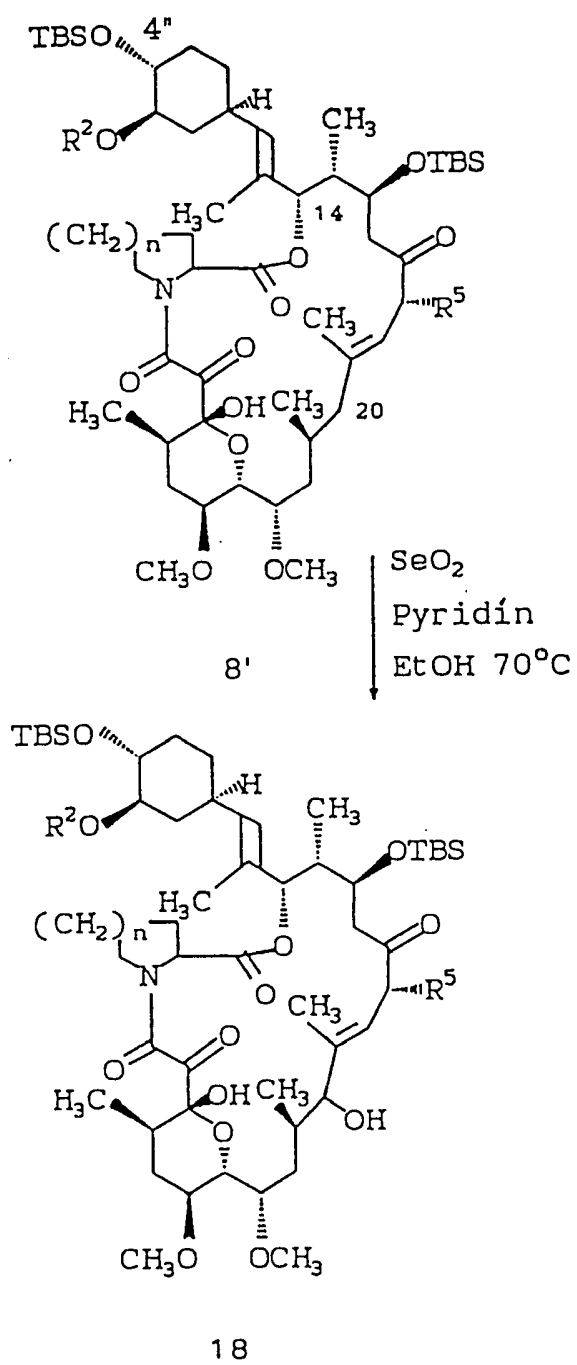


16

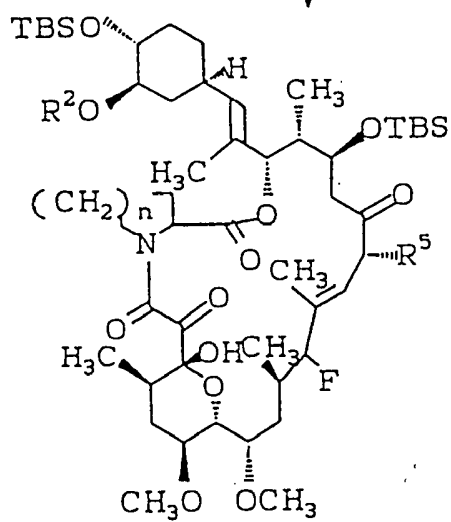
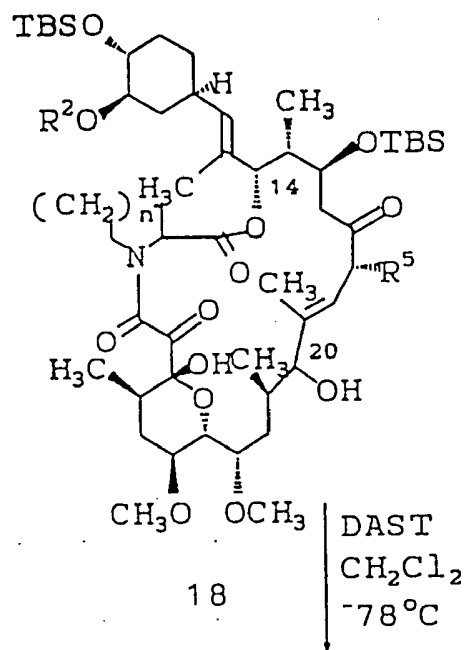
Reakčná schéma I



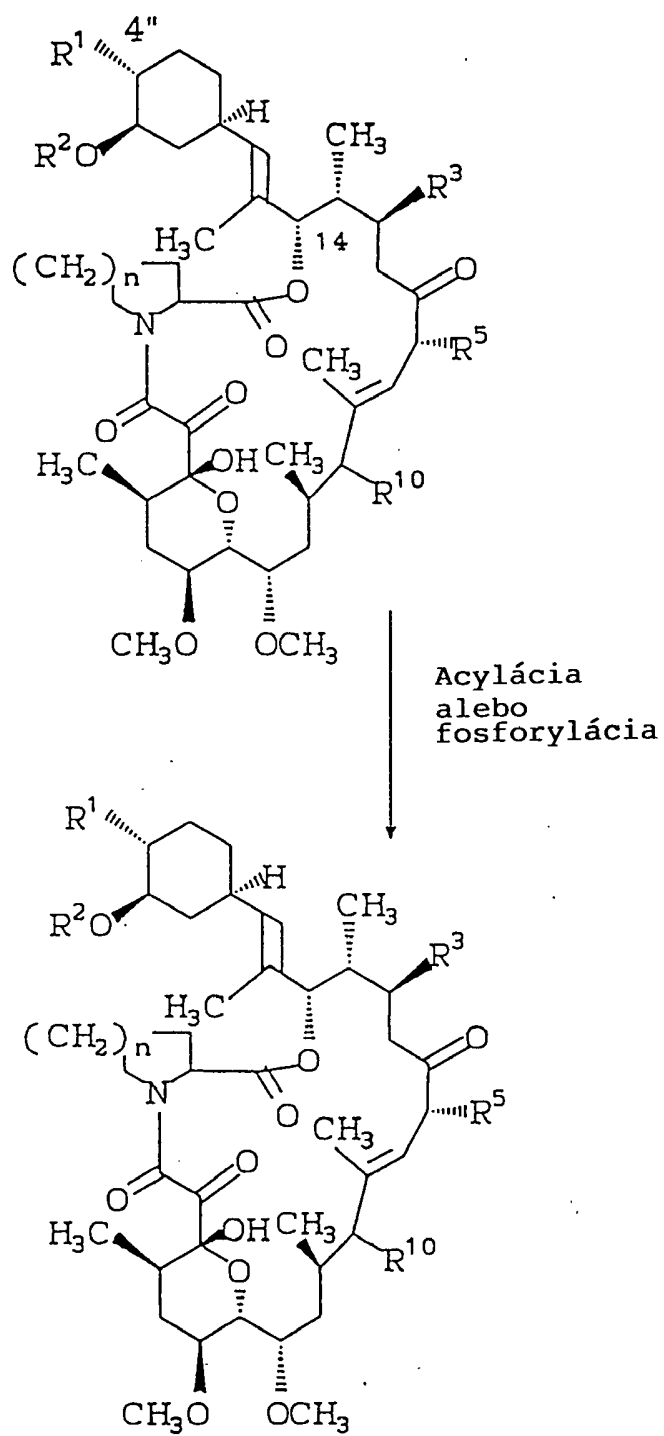
Reakčná schéma J



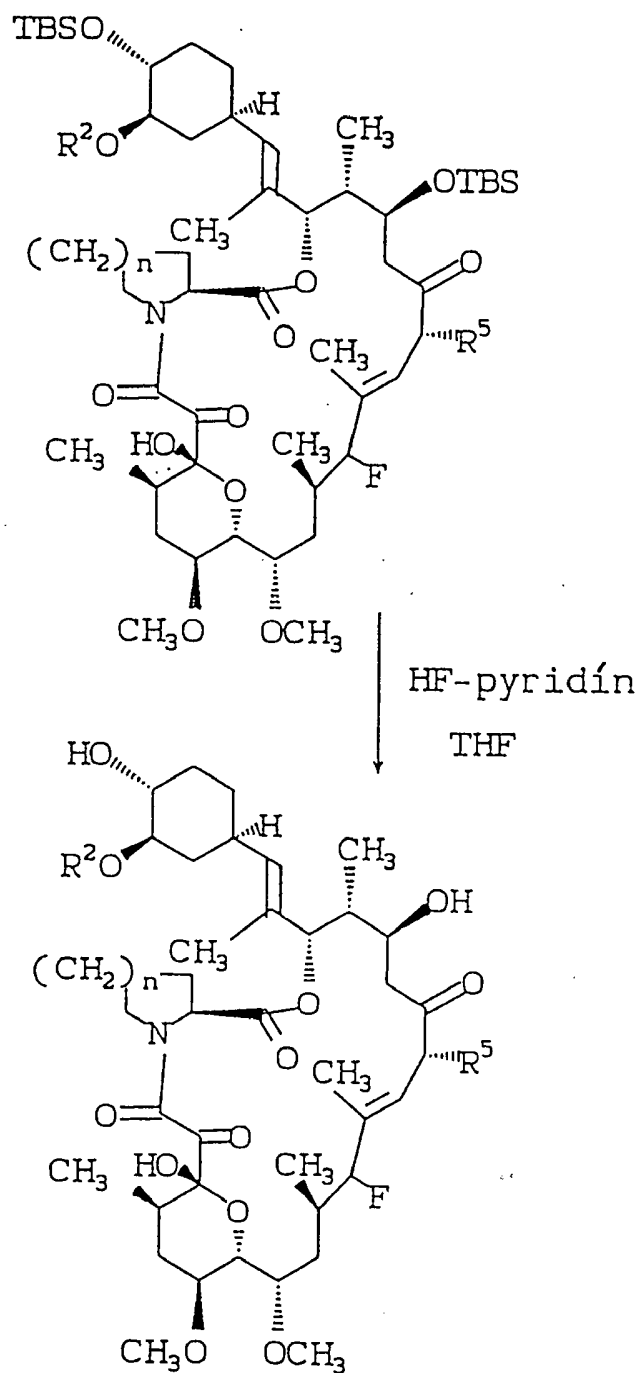
Reakčná schéma J - pokračovanie



Reakčná schéma J - pokračovanie



Reakčná schéma J - pokračovanie



Reakčná schéma A:

Ako je znázornené v reakčnej schéme A, pôsobí sa na roztok 4"-hydroxy-3"-metoxymakrolidu 1 v inertnom organickom rozpúšťadle, napríklad metylénchloride, benzéne, toluéne, chloroforme a podobne alebo v zmesi týchto rozpúšťadiel triheteroarylbizmutdiacetátom, v ktorom R^1 znamená heteroaryl, činidlo sa pripraví tesne pred použitím pridaním kyseliny octovej k suspenzii triheteroarylbizmutkarbonátu v inertnom organickom rozpúšťadle, ako metylénchloride, chloroforme a podobne alebo v zmesi týchto rozpúšťadiel, reakcia sa vykonáva v prítomnosti katalytického množstva octanu meďnatého pri teplote v rozmedzí 20 až 50 °C, s výhodou pri teplote miestnosti po dobu 1 hodinu až 7 dní, s výhodou 1 deň za vzniku 4'-O-heteroaryl-3"-metoxymakrolidu vzorca 2. Inak je tiež možné reakčné činidlo, ktorým je triheteroarylbizmutín (V) pripraviť tak, že sa pôsobí na triheteroarylbizmutín vhodným oxidačným činidlom, napríklad kyselinou peroctovou, benzoylperoxidom, peroxidom vodíka, jódbenzéndiacetátom, bis(trifluóracetoxy)jódbenzénom a podobne v inertných rozpúšťadlách, napríklad metylénchloride, benzéne, chloroforme, toluéne a podobne. Triheteroarylbizmut (V) je ako reakčné činidlo možné použiť bez ďalšieho čistenia alebo je možné ho čistiť chromatografiou na silikagéli. Triheteroarylbizmutíny je možné pripraviť reakciou príslušného Grignardovho činidla s obsahom heteroarylových skupín alebo vhodných litiovaných heteroarylových zlúčenín s chloridom bizmutitým v inertnom organickom rozpúšťadle, ako je tetrahydrofurán, dietyléter, toluén, 1,4-dioxán alebo zmes týchto látok pri teplote miestnosti alebo v jej blízkosti po dobu 1 až 48 hodín. Všeobecné postupy na výrobu a použitie reakčných činidiel s tromi arylovými skupinami a obsahom bizmutu boli opísané v publikácii Barton D. H. E. a ďalší, J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1986, 65 a v literárnych odkazoch tejto publikácie.

Reakčná schéma B:

Podobne, tak ako je znázornené v reakčnej schéme B je možné spracovávať roztok 3",4"-dihydroxymakrolidu všeobecného vzorca 3 pôsobením triheteroarylbizmutdiacetátu ako reakčného činidla tak, ako bolo opísané v reakčnej schéme A, čím sa získa zmes 3"-hydroxy-4"-O-heteroarylmakrolidu vzorca 4a, 3"-O-heteroaryl-4"-hydroxymakrolidu vzorca 4b a 3",4"-di-O-heteroarylmakrolidu vzorca 4c. V tomto stupni je možné na roztok 3"-hydroxy-4"-O-heteroarylmakrolidu 4a alebo 3"-O-heteroaryl-4"-hydroxymakrolidu vzorca 4b pôsobiť triarylbizmutdiacetátom (pripraveným bezprostredne pred použitím vyššie opísaným spôsobom), čím sa získa 3"-O-aryl-4"-O-heteroarylmakrolid vzorca 5a alebo 3"-O-heteroaryl-4"-O-arylmakrolid vzorca 5b.

Reakčná schéma C:

Ako ej znázornené v reakčnej schéme C, je možné hydroxyskupinu v polohe 14 makrolidu všeobecného vzorca 5a alebo 5b, kde R^1 , R^2 , R^5 , R^{10} , W a n majú vyššie uvedený význam, odštiepiť pôsobením kyseliny p-toluénsulfónovej, benzénsulfónovej alebo metánsulfónovej v inertnom organickom rozpúšťadle, napríklad benzéne alebo toluéne pri teplote v rozmedzí 40 až 60 °C po dobu 0,5 až 6 hodín alebo po dobu, dostatočnú na odštiepenie hydroxyskupiny v polohe 14. Neutralizáciou za použitia vhodného roztoku slabšej bázy, napríklad nasýteného vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného je potom možné získať 14,15-dehydromakrolidy všeobecného vzorca 6a alebo 6b. Hydroxyskupinu v polohe 14 je tiež možné odštiepiť aktiváciou s následným odštiepením za základných podmienok, ako bolo opísané v US č. 4 894 366.

Rôzne variácie možných substituentov je možné dosiahnuť tak, že sa bude meniť poradie syntetických stupňov pri vyššie uvedených reakciách.

Reakčná schéma D:

Ako je znázornené v reakčnej schéme D, je možné na roztok 4"-hydroxy-3"-metoxymakrolidu všeobecného vzorca 1 v inertnom organickom rozpúšťadle, napríklad v metylénchloride, chloroforme, pentáne, hexáne, cyklohexáne, heptáne alebo v zmesi týchto rozpúšťadiel pôsobiť reakčným činidlom typu heteroarylalkyl-, heteroarylalkenyl- alebo heteroarylalkinyltrichlóracetimidátu (pripraveného reakciou príslušného alkoxidu sodíka s trichlóracetónitrilom spôsobom podľa publikácie Vessel H. P., Iversen T., Bundle D. R., J. Chem. Soc., Perkin Tran. I, 1985, 2247) v prítomnosti kyseliny trifluórmétánsulfónovej, p-toluénsulfónovej, metánsulfónovej alebo v prítomnosti zmesi týchto kyselín pri teplote v rozmedzí 20 až 50 °C po dobu 1 hodiny až 7 dní, čím sa získa 4"-O-heteroarylalkyl-, 4"-O-heteroarylalkenyl- alebo 4"-O-heteroarylalkinyl-3"-metoxymakrolid vzorca 2a.

Reakčná schéma E:

Obdobným spôsobom tak, ako je znázornené v reakčnej schéme E je možné na roztok 3",4"-dihydroxymakrolidu vzorca 3 v inertnom rozpúšťadle, napríklad v metylénchloride, chloroforme, pentáne, hexáne, cyklohexáne, heptáne a podobne alebo v zmesi týchto rozpúšťadiel pôsobiť heteroarylalkyl-, heteroarylalkenyl- alebo heteroarylalkinyltrichlóracetimidátom (pripraveným spôsobom podľa reakčnej schémy D) pri teplote v rozmedzí 20 až 50 °C, s výhodou 40 °C po dobu 1 hodiny až 7 dní, s výhodou 6 hodín, čím sa získa zmes 4"-O-heteroarylalkyl-, 4"-O-heteroarylalkenyl- alebo 4"-O-heteroarylalkinyl-3"-hydroxymakrolidu vzorca 4a', 3"-O-heteroarylalkyl-, 3"-O-heteroarylalkenyl- alebo 3"-O-heteroarylalkinyl-4"-hydroxymakrolidu vzorca 4b' a 3",4"-di-O-heteroarylalkyl-, -heteroarylalkenyl- alebo -heteroarylalkinylmakrolidu vzorca 4c'. Potom je možné na roztok 4"-O-heteroaryl-, 4"-O-heteroarylalkyl-, 4"-O-heteroarylalkenyl alebo 4"-O-heteroarylalkinyl-3"-hydroxymakrolidu vzorca 4a (z reakčnej schémy

B) alebo na zlúčeninu 4a' alebo na roztok 3"-O-heteroaryl-, 3"-O-heteroarylalkyl-, 3"-O-heteroarylalkenyl alebo 3"-O-heteroarylalkinyl-4"-hydroxymakrolidu vzorca 4b z reakčnej schémy B alebo na roztok zlúčeniny 4b' pôsobiť arylakyl-, alkenyl- alebo alkinyltrichlóracetimidátom vyššie uvedeným spôsobom, čím sa získajú makrolidy vzorca 5a' alebo 5b'.

Postupy, ktoré sú opísané v reakčných schémach C a D, je prípadne možné vykonávať spôsobom podľa reakčných schém E alebo F. Je tiež možné vykonať spôsob, opísaný v reakčnej schéme F.

V ktorejkoľvek z vyššie uvedených reakčných schém je možné makrolid (v ktorom R^1 a/alebo R^2 obsahuje alkenylovú, substituovanú alkenylovú, alkinylovú alebo substituovanú alkinylovú skupinu a R^3 znamená hydroxyskupinu alebo alkoxy skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, R^4 znamená atóm vodíka alebo môžu R^3 a R^4 spoločne tvoriť dvojité väzbu) redukovať pomocou hydridu tri-n-butylcínú v prítomnosti katalyzátora typu tetrakis(trifenylfosfín)paládia (0) a kyseliny octovej v organickom rozpúšťadle, napríklad toluéne alebo tetrahydrofuráne pri teplote miestnosti alebo v jej blízkosti po dobu 2 až 10 hodín za získania redukovaného makrolidu.

Postupy, opísané v reakčnej schéme F je možné vykonávať na monosubstituovaných výsledných produktoch z reakčnej schémy B (a obrátene), čím sa získa zmes disubstituovaných zlúčenín. Pri vykonávaní reakcie podľa reakčných schém B a F sa v skutočnosti pri spracovaní monosubstituovaného produktu pôsobením rôznych reakčných činidiel vždy získa zmes disubstituovaných zlúčenín.

Reakčná schéma F:

Ochranné skupiny je možné na uhlíkové atómy v polohách 3"- alebo 4"- a/alebo na hydroxylovú skupinu na uhlíkovom atóme v polohe 14 zaviesť postupmi, ktoré sú v danej oblasti

techniky známe na ochranu jednotlivých skupín v zlúčeninách všeobecného vzorca II. Ide napríklad o pôsobenie 2,6-lutidínu a triizopropylsilyltrifluórmétánsulfonátu v roztoku metylénchloridu, pôsobenie 2,6-lutidínu a terc.butylsilyltrifluórmétánsulfonátu v roztoku metylénchloridu, pôsobenie pyridínu a anhydridu kyseliny octovej v metylénchloridovom roztoku, o pôsobenie pyridínu a benzoylchloridu v dichlórmetánovom roztoku, pôsobenie pyridínu a p-nitrobenzoylchloridu v dichlórmetánovom roztoku, o pôsobenie imidazolu a terc.butyldifenylsilylchloridu v metylénchloridovom roztoku a podobne. Napríklad, ako je znázornené v reakčnej schéme F, je možné makrolid na hydroxyskupinách v polohe 4" a 14 alebo na metoxyskupine v polohe 3" chrániť tak, že sa v makrolide vzorca 7 na uhlíkovom atóme v polohe 14 vytvorí terc.butyldimetylsilyléter pôsobením terc.butyldimetylsilyltrifluórmétánsulfonátu v metylénchloridovom roztoku, čím sa získa C-4",14-di-O-RBDMS-makrolid. Pôsobením kyseliny trifluórsulfónovej v metanole sa potom dosiahne odstránenie silylovej éterovej skupiny na uhlíkovom atóme v polohe 4", čím sa získa výsledný C-14-O-TBDMA-makrolid vzorca 8.

Reakčná schéma G:

Ako je znázornené v reakčnej schéme G, je možné 4"-hydroxy-3"-R²O-makrolid vzorca 9 alebo tiež znázornený 3"-hydroxy-4"-R²O-makrolid, v ktorom R³ znamená atóm vodíka alebo chránenú hydroxylovú skupinu uviesť do reakcie s alkenyltrichlóracetimidátom, v ktorom alkinylová časť obsahuje 3 až 10 atómov uhlíka za podmienok, ktoré boli uvedené v reakčnej schéme E. čím sa získa O-alkenylmakrolid vzorca X. Pôsobením stechiometrického množstva oxidu osmičelého v inertnom organickom rozpúšťadle, napríklad dietyléteri alebo tetrahydrofuráne v prítomnosti amínu ako bázy, napríklad pyridínu pri teplote miestnosti alebo v jej blízkosti je možné získať zodpovedajúci glykol vzorca 11, v ktorom A znamená alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka. V prípade, že sa na tento glykol vzorca 11 pôsobí metajodistanom sodným v roztoku

v zmesi tetrahydrofuránu a vody, získa sa aldehyd vzorca 12. Inak je možné tiež alkenylmakrolid vzorca 10 spracovávať pôsobením metajodistanu sodného v prítomnosti katalitického množstva oxidu osmičelého v organickom rozpúšťadle, čím je možné priamo získať požadovaný aldehyd. Aldehyd vzorca 12 je potom možné ďalej oxidovať na karboxylovú kyselinu vzorca 13 akýmkoľvek bežne používaným spôsobom.

Reakčná schéma H:

Z aldehydu vzorca 12 je možné získať celý rad zlúčenín, ako je znázornené v reakčnej schéme H. Aldehyd vzorca 12 je možné uviesť do reakcie s primárnym alebo sekundárnym amínom všeobecného vzorca HNR^6R^7 , kde R^6 a/alebo R^7 majú vyššie uvedený význam a obsahujú heteroarylovú skupinu, reakcia sa vykonáva v organickom rozpúšťadle, napríklad v tetrahydrofuráne za vzniku amínu, ktorý sa potom priamo v reakčnej zmesi redukuje pôsobením redukčného činidla typu hydridu, napríklad kyáňhydránborátu sodného za vzniku makrolidu vzorca 14, ktorý nesie na uhlíkovom atóme v polohe 4" aminoalkoxyskupinu. Aldehyd vzorca 12 je tiež možné redukovať na zodpovedajúci alkohol vzorca 15 pôsobením redukčného činidla typu hydridy, napríklad trifenylhydroborátu draselného alebo kyanohydroborátu sodného v organickom rozpúšťadle, napríklad v tetrahydrofuráne. Alkohol vzorca 15 je možné ďalej modifikovať za použitia postupov z reakčnej schémy B, kde R^1 má význam, uvedený v tejto schéme alebo reakčnej schémy E, čím sa získa makrolid vzorca 16. Postupy, ktoré sú opísané v reakčnej schéme H je možné uplatniť tiež pri výrobe zlúčenín, ktoré nesú analogické funkčné skupiny na uhlíkovom atóme v polohe 3".

Reakčná schéma I:

Amidové deriváty je možné pripraviť z karboxylovej kyseliny vzorca 13 tak, ako je opísané v reakčnej schéme I. Karboxylovú kyselinu vzorca 13 je možné uviesť do reakcie

s primárnym alebo sekundárnym amínom všeobecného vzorca NHR^6R^7 , kde R^6 a/alebo R^7 majú vyššie uvedený význam a obsahujú heteroarylovú skupinu, postup sa vykonáva podľa bežne používaných reakčných podmienok v chémii peptidov, napríklad za použitia reakčného činidla BOP alebo DCC/HOBT.

Reakčná schéma J:

Hydroxylovú skupinu alebo atóm fluóru je možné zaviesť na uhlíkový stóm v polohe 20 spôsobom, ktorý je opísaný v reakčnej schéme J. Tak, ako je znázornené v reakčnej schéme F, je možné chrániť 4",14-dihydroxymakrolid (alebo 14-deoxymakrolid) ako di(terc-butyldimetylsilyléter) pôsobením terc-butyldimetylsilyltrifalátu v inertnom organickom rozpúšťadle, napríklad metylénchloride, chloroforme alebo podobne v prítomnosti bázy, odlišnej od bázy nukleofilnej povahy, napríklad v prítomnosti 2,6-lutidínu. Makrolid, zba-vený ochranných skupín sa oxiduje na atóme uhlíka v polohe 20 tak, ako je znázornené v reakčnej schéme J pôsobením oxidu seleničitého v rozpúšťadle typu alkoholu, napríklad v etanole v prítomnosti pyridínu pri teplote varu rozpúšťadla pod spätným chladičom, čím sa získa 20-hydroxymakrolid vzorca 18. Tento 20-hydroxymakrolid je potom možné ďalej derivatizovať na uhlíkovom atóme v polohe 20 alkyláciou, acyláciou alebo fosforyláciou, čím sa získajú éterové, esterové alebo fosfátové deriváty niektorým z bežne vykonávaných postupov. Ako je ďalej znázornené, je možné 20-hydroxy-4",14-di-OTBS-makrolid spracovávať pôsobením DAST v inertnom organickom rozpúšťadle, napríklad v metylénchloride, chloroforme alebo podobne pri teplote v rozmedzí 0 až -90 °C, s výhodou pri teplote približne -78 °C, čím sa získa 20-fluoro-4",14-di-OTBS-makrolid vzorca 19. Odstránením silylovej éterovej ochrannej skupiny pôsobením fluorovodíka a pyridínu vo forme komplexu v tetrahydrofuráne je potom možné získať 20-fluór-4",14-dihydroxymakrolid, ktorý je možné ďalej derivatizovať akýmkoľvek spôsobom, ktorý bol vyššie opísaný. Reakčný postup podľa reakčnej schémy J je možné vykonávať aj

za použitia 3",4",14-trihydromakrolidu, čím sa získa 20-fluór-3",4",14-trihydroxymakrolid. Postupy podľa reakčnej schémy J je možné vykonávať pred uskutočnením postupov podľa reakčných schém A až I, súčasne s nimi alebo až po ich vykonaní.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, získané vyššie uvedenými reakciami je možné izolovať a prípadne ďalej čistiť obvyklým spôsobom, napríklad extrakciou, zrážaním, frakčnou kryštalizáciou, prekryštalizovaním, rôznymi chromatografickými postupmi a podobne.

V zlúčeninách všeobecného vzorca I môže byť skupina OR^1 substituovaná na uhlíkovom atóme v polohe 4" alebo 3" alebo v oboch týchto polohách súčasne, pričom R^2 sa nezávisle volí z významov substituentov pre R^1 , s výhodou je však skupina OR^1 substituovaná na atóme uhlíka v polohe 4".

Je nutné uviesť, že v priebehu vyššie uvedených reakcií a pri následnom spracovaní reakčných zmesí je možné v niektorých prípadoch previesť stereoizoméry východiskových a výsledných, vznikajúce v dôsledku prítomnosti asymetrických atómov uhlíka alebo dvojitej väzby na iné stereoizoméry zlúčenín všeobecného vzorca I, pričom tieto prípady sú tak tiež zahrnuté do podstaty vynálezu.

Pri vykonávaní vynálezu môžu byť zlúčeniny, obsahujúce stredy asymetrie vo forme racemátov, ako zmesi diastereomérov alebo ako jednotlivé diastereoméry, pričom všetky izomérne formy týchto látok, ktoré môžu existovať, sú zahrnuté do podstaty vynálezu. Tieto formy je možné pripraviť postupmi, ktoré sú uvedené v publikáciách, opisujúcich syntetické postupy na výrobu makrolidu FR-900506 alebo výrobu jednotlivých fragmentov tejto látky, ide napríklad o publikácie 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., 1900, 29, 277, Tetrahed-

ron Lett., 1988, 29, 281, Tetrahedron Lett., 1988, 29, 3895, J. Org. Chem. 1988, 53, 4643, Tetrahedron Lett., 1988, 29, 4245, Tetrahedron Lett., 1988, 29, 4481, J. Org. Chem., 1989, 54, 9, J. Org. Chem., 1989, 54, 11, J. Org. Chem., 1989, 54, 12, J. Org. Chem., 1989, 54, 15, J. Org. Chem., 1989, 54, 17, Tetrahedron Lett., 1989, 30, 919, Tetrahedron Lett., 1989, 30, 30, 1037, 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, 3007, Tetrahedron Lett., 1990, 31, 3283, 3287.

Zlúčeniny podľa vynálezu sú schopné vytvárať soli s rôznymi anorganickými a organickými kyselinami a bázami a tieto soli taktiež patria do podstaty vynálezu. Príkladom adičných solí s kyselinami, v ktorých je negatívna skupina, tvoriaca soľ označovaná M^- zahrňujú acetáty, adipáty, benzoáty, benzénsulfonáty, hydrogénsulfonáty, etánsulfonáty, fumaráty, hemisulfáty, heptanoáty, hexanoáty, hydrochloridy, hydrobromidy, hydrojodidy, metánsulfonáty, laktáty, maleáty, 2-naftalénsulfonáty, oxaláty, pamoáty, persulfáty, pikráty, pivaláty, propionáty, sukcináty, tartráty, tosyláty a undekanoáty. Soli s bázami, v ktorých kladne nabité skupiny, tvoriace soľ sú označované M^+ zahrňujú amónne soli, soli s alkalickými kovmi, napríklad soli sodné, lítne a draselné, soli s kovmi alkalických zemín, napríklad soli vápenaté a horečnaté, soli s organickými bázami, napríklad soli s dicyklohexylamínom, N-metyl-D-glukamínom a soli s aminokyselinami, ako arginínom, lyzínom a podobne. Bázičné skupiny s obsahom dusíka môžu byť tiež kvarternizované za použitia rôznych činidiel, ako sú nižšie alkylhalogenidy, napríklad metyl-, etyl-, propyl- a butylchlorid, -bromid alebo -jodid, ďalej dialkylsulfáty ako dimetylsulfát, dietylsulfát alebo

dibutylsulfát, diamylsulfáty, halogenidy s dlhým reťazcom, napríklad decy-, lauryl-, myristyl- a stearylchlorid, -bromid alebo -jodid a tiež aralkylhalogenidy, napríklad benzylbromid a podobne. Výhodné sú najmä netoxické, z fyziologického hľadiska prijateľné soli, hoci iné soli je možné tiež použiť, napríklad v priebehu izolácia alebo čistenia výsledných produktov.

Soli je možné vytvoriť bežným spôsobom, napríklad tak, že sa produkt vo forme voľnej bázy uvedie do reakcie s jedným alebo väčším počtom ekvivalentov príslušnej kyseliny v rozpúšťadle alebo v prostredí, v ktorom je výsledná soľ nerozpustná alebo v rozpúšťadle, napríklad vo vode, ktorá sa potom odparí vo vákuu alebo sa reakčná zmes lyofilizuje alebo sa vymení anión existujúcej soli za iný anión pomocou vhodnej ionomeničovej živice.

C. Využitie zlúčenín podľa vynálezu

Zlúčeniny všeobecného vzorca I je možné použiť ako látky, potláčajúce odpoveď imúnneho systému alebo ako antimikrobiálne látky v dávkach, ktoré boli opísané skôr pre zlúčeniny všeobecného vzorca II a podobným spôsobom. Zlúčeniny podľa vynálezu majú zaujímavé farmakologické účinky najmä ako imunosupresívne látky, antimikrobiálne látky a podobne a z tohto dôvodu je možné tieto látky používať pri liečení a prevencii odmietnutia transplantátu orgánov a tkaniva alebo odolnosti proti transplantáciám orgánov a tkaniva, ako sú srdce, ľadvina, pečeň, pľúca, kostná dreň, rohovka, slinivka brušná, tenké črevo, časti končatín, svaly, nervy, dvanástnik, koža, Langerhansove ostrovčeky slinivky brušnej a podobne včítane xenotransplantátov, ďalej je možné uvedené zlúčeniny použiť pri prijímaní štepov, najmä pri transplantáciách kostnej drene, u autoimúnnych ochorení, ako je reumatoidná artritída, systemický lupus, erythematosus, nefrotický syndróm, Hashimotova thyroiditis, roztrúsená skleróza, myasthenia gravis, diabetes mellitus typu I aj

typu II u dospelých, uveitis, nefrotický syndróm u lupus erythematosus, nefróza, závislá na stereoidoch alebo odolná proti steroidným látkam, palmoplantárna pustulóza, alergická encefalomyelitída, glomerulonefritis a podobne a tiež pri infekčných ochoreniach, spôsobených patogénnymi mikroorganizmami.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I je možné použiť aj na liečenie zápalových, proliferatívnych a hyperproliferatívnych kožných ochorení a tiež kožných prejavov imunologicky sprostredkovaných ochorení, ako sú psoriáza atopická dermatitída, kontaktná dermatitída a ďalšie ekzematózne dermatitídy, seboroická dermatitída, lichen planus, pemfigus, pluzgierovitý pemfigoid, epidermolysis bullosa, žihľavka, edémy na cievnom podklade, zápaly malých ciev, sčervenanie zápalového pôvodu, kožné eozinofílie, akné, alopecia areata, eozinofilný fasciitis a artérioskleróza. Zvlášť je možné zlúčeniny všeobecného vzorca I použiť pri obnove životnosti vlasov, napríklad pri liečení vypadávania vlasov mužského alebo ženského typu, u senilnej alopecie, pri prevencii epilácie a/alebo pri podpore regenerácie a raste vlasov.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I je ďalej možné použiť aj pri liečbe ochorení dýchacieho systému, napríklad pri sarkoidóze, fibróze pľúc, idiopatickej intersticiálnej pneumónie a u reverzibilných obštrukčných ochorení dýchacích ciest, napríklad u rôznych druhov astmy, ako je bronchiálna astma, alergická astma, astma z vnútorných alebo vonkajších podnetov, najmä pri alergii na prach, najmä v prípade chronickej astmy, napríklad u astmy, vzniknutej v dospelom veku a pri precitlivelosti dýchacích ciest na vonkajšie podnety, u rôznych zápalov priedušiek a podobne. Zlúčeniny všeobecného vzorca I je okrem toho možné využiť aj na liečenie rôznych pečňových poškodení, spojených s ischémiou.

Zlúčeniny podľa vynálezu je možné využiť takisto pri rôznych očných ochoreniach, ako sú keratokonjunktivis, najmä

vernálny konjunktivitis, uveitis, spojený s Bechcetovým ochorením, keratitis, herpetický keratitis, kónická rohovka, dystrofia epitelu rohovky, leukóm rohovky, očný pemfigus, Moorens vred, skleritis, Gravesova oftalmopatia, ťažké vnútroočné zápal a podobne.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I sú účinné aj pri liečení odolnosti nádorových buniek proti väčšiemu počtu liečiv, napríklad pri zvýšení účinku a/alebo podpore citlivosti nádorových buniek na chemoterapeutické látky, ďalej pri prevencii alebo liečení zápalov sliznice krvných ciev, napríklad v prípade ochorenia, ktoré je sprostredkované leukotriénom B_4 , u žalúdočných vredov, v prípade poškodenia ciev, ktoré bolo spôsobené ischemickým ochorením alebo trombózou, u ischemického ochorenia časti hrubého čreva, ako je Crohnova choroba, ulceratívny colitis alebo nekrotizujúci enterocolitis a tiež v prípade črevných poškodení v spojení s popáleninami, pri infekcii cytomegalovírusom, zvlášť pri infekcii HCMV.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I je okrem toho možné použiť ešte na prevenciu alebo na liečenie rôznych ochorení obličiek, ako je intersticiálny nefritis, Goodpastureho syndróm, hemolytickouremitický syndróm a diabetická nefropatia, ďalej u niektorých nervových ochorení, ako je mnohonásobná myositis, syndróm Guillain-Barré, Menierova choroba a radikulopatia a tiež v prípade rôznych endokrinologických ochorení, ako je zvýšená činnosť štítnej žľazy a Basedowova choroba, ďalej u krvných ochorení, včítane čistej aplázie červených krviniek, aplastickej anémie, hypoplastickej anémie, idopatickej trombocytopenickej purpury, autoimúnnej hemolytickej anémie, agranulocytózy a anerytroplázie, ďalej je možné tieto látky použiť u kostných ochorení, ako je osteoporóza, u respiračných ochorení, ako je sarkoidóza, fibróza pľúc a interšpeciálna idiopatická pneumónia, u kožných ochorení, ako je dermatomyositis, leukoderma vulgaris, ichthyosis vulgaris, fotoalergická citlivosť a kožný lymfóm

z T-buniek, ďalej ochorenia obehu, ako je artérioskleróza, syndróm aortitis, polyarteritis nodosa a myokardosis, ochorenia na báze kolagénu, ako je skleroderma, Wegenerov granulóm a Sjogrenov syndróm, adiposis, eozinofilný fasciitis, ochorenie ozubice, nefrotický syndróm, hemolytickouretický syndróm a svalová dystrofia.

Ďalej je možné zlúčeniny podľa vynálezu využiť pri liečení ochorení, ako sú zápalové a alergické ochorenia čriev, napríklad celiakia, proctitis, eozinofilný gastroenteritis, mastocytosis, Grohnova choroba a ultraceratívny colitis a tiež pri liečení alergických ochorení, spojených s rôznymi potravinami, ktorých prejavy sú však vzdialené od prejavov v tráviacej sústave, ako je migréna, alergická nádcha a rôzne ekzémy.

Zlúčeniny podľa vynálezu sú účinné aj pri regenerácii pečenej buniek a majú stimulačnú účinnosť na hypertrófiu a hyperplaziu pečenej buniek. Je preto možné tieto látky použiť aj pri liečení a prevencii niektorých pečenej ochorení, napríklad imunogénnych ochorení, ako je chronické autoimúnne ochorenie pečene, napríklad autoimúnný hepatitis, primárna biliárna cirhóza a sklerozujúci cholangitis, stavy po čiastočnej resekcii pečene, akútna nekróza pečene, spôsobená napríklad toxínmi, vírusovou hepatitídou, šokom alebo anoxiou, ďalej môže ísť o hepatitídu spôsobenú vírusom typu B alebo vírusom, odlišným od typu A aj B a tiež o pečenej cirhózu.

Zlúčeniny podľa vynálezu sú účinné aj ako antimikrobiálne látky, ktoré je preto možné použiť na liečenie rôznych ochorení, vyvolaných patogénnymi mikroorganizmami a podobne.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I môžu tiež antagonizovať účinok makrocyclických imunosupresívnych látok vrátane derivátov 12-(2'-cyklohexyl-1'-metylviny)-13,19,21,27-tetrame-

tyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-enu a je teda možné ich použiť pri liečení ochorení, u ktorých je znížená reaktivita imúnneho systému, ako je AIDS, zhubné nádory, senilná demencia, rôzne tkanivové poškodenia včítane hojenia rán, hojenia chirurgických zákrokov a stavy po šoku, ďalej chronické bakteriálne infekcie a niektoré poruchy centrálného nervového systému, tieto látky je možné použiť aj pri predávkovaní alebo pri príznakoch toxicity imunosupresívnych látok a ako pomocné zložky pri podávaní antigénov v očkovacích látkach.

Farmaceutické prostriedky podľa vynálezu je možné používať vo forme rôznych liekových foriem, ktoré môžu byť tuhé, polotuhé alebo kvapalné a môžu obsahovať jednu alebo väčší počet zlúčenín podľa vynálezu ako svoju účinnú zložku spolu s organickými alebo anorganickými nosičmi alebo ďalšími pomocnými látkami, ktoré sú vhodné na vonkajšie, enterálne alebo parenterálne podanie. Účinnú zložku je možné napríklad spracovať spolu s bežnými netoxickými, z farmaceutického hľadiska prijateľnými nosičmi na tablety, pelety, kapsle, čípky, roztoky, emulzie, suspenzie a akékoľvek ďalšie liekové formy, vhodné na lekárske použitie. Použiteľnými nosičmi je napríklad voda, glukóza, laktóza, akáciová guma, želatína, manitol, škrobová pasta, trisilát horečnatý, mas-tenec, kukuričný škrob, keratín, koloidný oxid kremičitý, zemiakový škrob, močovina a ďalšie nosiče, ktoré sú vhodné na použitie pri výrobe farmaceutických prostriedkov v tuhej, polotuhej alebo kvapalnej forme, z pomocných činidiel je možné uviesť napríklad stabilizačné činidlá, zahusťovadlá, farbivá a rôzne parfumy. Zlúčeniny všeobecného vzorca I je napríklad možné použiť spoločne s hydroxypropylmetylcelulózou podľa US č. 4 916 138 z 10. apríla 1990 alebo spolu s povrchovo aktívnymi látkami, ako bolo opísané v EP č. 428 169. Liekové formy na perorálne podanie je možné pripraviť v podstate podľa publikácie T. Hondo a ďalší, Transplantation Proceedings, 1987, XIX, doplnok 6, 17 až 22. Liekové formy na vonkajšiu aplikáciu je v podstate možné pripraviť

spôsobom podľa EP č. 423 714. Účinná látka podľa vynálezu má byť vo farmaceutickom prostriedku obsiahnutá v množstve, ktoré je dostatočné na vyvolanie požadovaného účinku na liečené ochorenie.

Pri liečení stavov a ochorení, ktoré boli spôsobené nepravidelnosťami v reaktivite imúnneho systému je možné zlúčeniny všeobecného vzorca I podávať perorálne, miestne, parenterálne, inhaláciou vo forme spreja alebo rektálne vo forme liekových foriem, ktoré okrem účinnej látky obsahujú bežné netoxické, z farmaceutického hľadiska prijateľné nosiče, pomocné látky alebo nosné prostredie. Pod pojmom "parenterálny" sa rozumie podkožné podávanie vo forme injekcií, vnútrožilové alebo vnútrosvalové podanie, injekčné podanie do hrudnej kosti alebo podanie infúziou.

Pri liečení reverzibilných obštrukčných ochorení dýchacích ciest je výhodné podávať zlúčeniny všeobecného vzorca I do pľúc inhaláciou, s výhodou inhaláciou vo forme prášku.

Pri modifikácii aktivity a/alebo toxicity imunosupresívnych zlúčenín typu zlúčeniny FK-506 je možné podávať zlúčeniny všeobecného vzorca I pred podaním, súčasne alebo až po podaní imunosupresívnej zlúčeniny typu FK-506.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I je prípadne možné použiť aj spoločne s antiproliferatívnymi látkami. Zvlášť výhodné je súčasné liečenie spolu s antiproliferatívnym činidlom zo skupiny azatioprín, sodná soľ brequinar, deoxysperqualín, mizaribín, morfolínový ester kyseliny mykofenolovej, cyklosporín a rapamycín.

Dávkovanie zlúčenín podľa vynálezu je v rozmedzí 0,005 až 50 mg/kg hmotnosti a deň, s výhodou 0,1 až 10 mg/kg a deň, ide teda o množstvo 0,7 až 3,5 mg na chorého s hmotnosťou 70 kg denne. Okrem toho môžu byť zlúčeniny podľa vynálezu podávané prerušovaným spôsobom, napríklad raz denne,

dvakrát denne, týždenne, dvakrát za mesiac alebo raz za mesiac.

Množstvo účinnej zložky, ktoré bude miešané s nosičom na liekovú formu bude závisieť na liečenom organizme a na spôsobe podania. Pri perorálnom podaní u ľudí môže lieková forma obsahovať 0,5 mg až 5 g účinnej látky spolu s bežným množstvom nosiča, ktorý môže tvoriť 5 až 95 % prostriedku. Jednotlivá dávka bude obvykle obsahovať 0,01 až 500, s výhodou 0,5 až 100 mg účinnej látky. Pri vonkajšom podaní môže zlúčenina všeobecného vzorca I tvoriť napríklad 0,001 až 60, a výhodou 0,001 až 10 a zvlášť 0,005 až 0,8 % hmotnostných výsledného prostriedku.

Je zrejmé, že špecifickú dávku pre určitého chorého musí určiť ošetrojúci lekár v závislosti na veku, telesnej hmotnosti, celkovom zdravotnom stave, spôsobe podania, rýchlosti vylučovania, prípadne kombináciou látok a závažnosti liečeného ochorenia.

Vynález bude vysvetlený nasledujúcimi príkladmi, ktoré nemajú slúžiť na obmedzenie vynálezu.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príprava východiskových látok

17-etyl-1-hydroxy-12-[2'-(4"-hydroxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon

Roztok 500 mg 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-hydroxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonu v 7 ml benzénu sa spracováva pôsobením 10 mg kyseliny p-toluénsulfónovej a roztok sa zahrieva 2 hodiny na teplotu 60 °C. Potom sa reakčná zmes vleje do nasýteného vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného a zmes sa extrahuje etylacetátom. Organické extrakty sa spoja, premyjú sa vodou a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, vysušia sa bezvodým síranom horečnatým a odparia. Odparok sa chromatografuje na silikagéli za použitia zmesi 66 % etylacetátu, 33 % hexánu a 1 % metanolu ako elučného činidla, čím sa získa 350 mg produktu. Tento materiál sa rozpustí v 10 ml etylacetátu a pridá sa 15 mg 5% ródia na aktívnom uhlí. Nad reakčnú zmes sa umiestni banka s obsahom vodíka a zmes sa mieša až do skončenia reakcie. Potom sa zmes prefiltruje cez infuzóriorovú hlinku, odparí sa a odparok sa chromatografuje za použitia 75 % metylénchloridu, 5 % metanolu a 20 % hexánu vo forme zmesi ako elučného činidla, čím sa získa 294 mg produktu.

17-etyl-1-hydroxy-12-[2'-(4",3"-dihydroxyoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon

Roztok 210 mg 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-hydroxy-3"-hydroxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,

21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonu a katalytického množstva kyseliny p-toluénsulfónovej v 40 ml benzénu sa zohrieva na teplote varu pod spätným chladičom celkom 4 hodiny v atmosfére dusíka. Potom sa rozpúšťadlo odparí za zníženého tlaku a tmavý odparok sa čistí chromatografiou na silikagéli za použitia 7% izopropanolu v metylénchloride ako elučného činidla, čím sa získa 180 mg 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-hydroxy-3"-izopropylloxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonu vo forme bielej tuhej látky. Tento materiál sa rozpustí v 20 ml etanolu, pridá sa 5% ródium na aktívnom uhlí v množstve 40 mg a potom sa 30 minút privádza vodík, potom sa zmes prefiltruje cez vrstvu celitu. Rozpúšťadlo sa odparí a surový produkt sa chromatografuje na silikagéli, čím sa získa 172 mg produktu. Hmotové spektrum, ¹H- a ¹³C-NMR spektrum boli v súlade so štruktúrou produktu.

17-etyl-1-hydroxy-12-[2'-(4"-triizopropylsilyloxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-14-triizopropylsilyloxy-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 120 mg 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-hydroxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonu v 15 ml bezvodého metylénchloridu sa pridá 64,3 mg 2,6-lutidínu pri 0 °C a potom ešte 184 mg triizopropylsilyltrifluórmétánsulfonátu. Reakčná teplota sa nechá stúpnuť na teplotu miestnosti a potom sa zmes mieša cez noc v dusíkovej atmosfére. Reakcia sa zastaví pridaním 10 ml vody a potom sa zmes extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa premyje vodou, nasýteným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného a potom sa vysuší bezvodým síranom horečnatým. Rozpúšťadlo sa odparí a odparok sa chromatografuje na silikagéli za po-

užitia 70% hexánu v etylacetáte ako elučného činidla, čím sa získa 150 mg produktu.

Hmotové spektrum: (FAB) 1110 (M^+ + Li).

17-etyl-1-hydroxy-12-[2'-(4"-hydroxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-14-triizopropylsilyloxy-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktako-18-en-2,3,10,16-tetraon

680 mg zlúčeniny, získanej pri predchádzajúcom postupe sa rozpustí v 45 ml metylénchloridu a za miešania sa pridá 45 ml 10% roztoku kyseliny p-toluénsulfónovej v metanole. Zmes sa mieša pri teplote miestnosti a priebeh reakcie sa sleduje chromatografiou na tenkej vrstve (tlc). Po 4 hodinách reakcie sa reakčná zmes zmieša s nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a zmes sa trikrát extrahuje etylacetátom. Po bežnom spracovaní reakčnej zmesi a odparení rozpúšťadla sa produkt čistí na stĺpci silikagélu za použitia 80% etylacetátu v hexáne, čím sa získa 560 mg produktu 2a vo forme bielej tuhej látky.

Hmotové spektrum: (FAB) 954 (M^+ + Li).

17-etyl-1-hydroxy-12-[2'-(4"-terc.butylldimetylsilyloxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-14-terc.butylldimetylsilyloxy-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktako-18-en-2,3,10,16-tetraon

K schladenému roztoku 395 mg 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-hydroxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktako-18-en-2,3,10,16-tetraonu (1a) v 15 ml bezvodého metylénchloridu sa pri teplote 0 °C pridá 160 mg 2,6-lutidínu a potom ešte 250 mg terc.butylldimetylsilyltrifluórmétánsulfonátu. Potom sa reakčná teplota zmesi nechá stúpnuť na teplotu miestnosti a zmes sa mieša 6 hodín v du-

síkovej atmosfére. Po tejto dobe sa reakčná zmes zmieša s 10 ml vody a zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa premyje vodou, nasýteným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného a potom sa vysuší síranom horečnatým. Po odparení rozpúšťadla za zníženého tlaku sa získa 500 mg surového produktu.

Hmotové spektrum: (FAB) 1023 (M^+ + Li).

17-etyl-1-hydroxy-12-[2'-(4"-hydroxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-14-terc.butyldimetylsilyloxy-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktako-18-en-2,3,10,16-tetraon

500 mg produktu z predchádzajúceho postupu sa rozpustí v 20 ml acetonitrilu a pridá sa 100 ml 48% kyseliny fluorovodíkovej. Reakcia sa 20 minút mieša pri teplote miestnosti, potom sa pridá nasýtený roztok hydrogénuhličitanu sodného a výsledná zmes sa extrahuje etylacetátom. Rozpúšťadlo sa odparí vo vákuu a odparok sa chromatografuje na silikagéli za použitia 80% etylacetátu v hexáne ako elučného činidla, čím sa získa 300 mg produktu. Hmotové spektrum a ¹H- a ¹³C-NMR-spektrum boli v súlade so štruktúrou produktu.

17-etyl-1-hydroxy-12-[2'-(4"-terc.butyldimetylsilyloxy-3"-hydroxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktako-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 3,01 g 17-etyl-1-hydroxy-12-[2'-(3",4"-dihydroxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktako-18-en-2,3,10,16-tetraonu v 70 ml bezvodého metylénchloridu sa pridá prebytok 809 mg imidazolu a potom ešte 716 mg terc.butyldimetylsilylchloridu. Zmes sa mieša 3 dni pri teplote miestnosti, potom sa zriedi etylacetátom, zmes sa premyje 1 N roztokom kyseliny chlorovodíkovej, nasýteným rozto-

kom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom horečnatým a čistí sa rýchlou chromatografiou za použitia zmesi etylacetátu a hexánu v objemovom pomere 1 : 3, čím sa získa 941 mg výsledného produktu. ^1H -NMR-spektrum bolo v súlade s predpokladanou štruktúrou produktu.

17-etyl-1-hydroxy-12-[2'-(4"-terc.butyldimetylsilyloxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktako-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 200 mg 17-etyl-1-hydroxy-12-[2'-(4"-hydroxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktako-18-en-2,3,10,16-tetraonu v 3 ml bezvodého metylénchloridu a prebytok 45 mikrolitrov 2,6-lutidínu a zmes sa mieša pri teplote miestnosti. Po 10 minútach sa pomocou injekčnej striekačky pridá ešte 64 mikrolitrov terc.butyldimetylsilyl-trifluórmétánsulfonátu. Po 15 minútach sa reakčná zmes zriedi etylacetátom, extrahuje sa nasýteným roztokom chloridu sodného a organická fáza sa vysuší síranom horečnatým. Odstránením rozpúšťadla vo vákuu a rýchlou chromatografiou na silikagéli za použitia zmesi etylacetátu a hexánu v objemovom pomere 1 : 2 s 1% metanolom sa získa 235 mg výsledného produktu. ^1H -NMR-spektrum tohto produktu je v súlade s predpokladanou štruktúrou produktu.

17-etyl-1,20-dihydroxy-12-[2'-(4"-(terc.butyldimetylsilyloxy)-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktako-18-en-2,3,10,16-tetraon

K miešanému roztoku 235 mg 17-etyl-1-hydroxy-12-[2'-(4"-(terc.butyldimetylsilyloxy)-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktako-18-en-2,3,10,16-tetraonu

v 2,2 ml 95% etanolu sa pridá 53 mikrolitrov pyridínu a potom ešte 58 mg oxidu seleničitého. Banka sa vybaví chladičom vody a potom sa zohrieva na teplotu 70 °C pomocou zohrievacej manžety. Po 20 hodinách zohrievania sa zmes ochladí na teplotu miestnosti, prefiltruje sa cez vrstvu infuzóriovej hlinky a filtrát sa vleje do nasýteného roztoku hydrogénuhličitanu sodného. Zmes sa extrahuje etylacetátom, premyje sa nasýteným roztokom chloridu sodného a vysuší síranom horečnatým. Potom sa roztok odparí a odparok sa čistí rýchlou chromatografiou na silikagéli za použitia zmesi etylacetátu a hexánu v objemovom pomere 1 : 2 s 1 % metanolu, čím sa získa 89 mg výsledného produktu. ^1H -NMR-spektrum je v súlade s predpokladanou štruktúrou produktu.

17-etyl-20-fluór-1-hydroxy-12-[2'-(4''-(terc. butyldimetylsilyloxy)-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktako-18-en-2,3,10,16-tetraon

Roztok 30,5 mg 17-etyl-29-dihydroxy-12-[2'-(4''-(terc. butyldimetylsilyloxy)-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktako-18-en-2,3,10,16-tetraonu v 0,5 ml metylénchloridu sa ochladí na -78 °C v kúpeli so suchým ľadom a izopropanolom. K miešanému roztoku sa pridá 4,5 mikrolitrov trifluoridu dietylaminosíry. Po 3 minútach sa pridá 500 mikrolitrov nasýteného roztoku hydrogénuhličitanu sodného a potom ešte 2 ml etylacetátu a zmes sa zohreje na teplotu miestnosti. Potom sa zmes extrahuje etylacetátom, extrakt sa suší síranom horečnatým a čistí rýchlou chromatografiou na silikagéli za použitia zmesi etylacetátu a hexánu v objemovom pomere 1 : 2 s 1 % metanolu, čím sa získa 22 mg výsledného produktu. ^1H -NMR-spektrum je v súlade s predpokladanou štruktúrou produktu.

17-etyl-1,20-dihydroxy-12-[2'-(4"-hydroxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 7 mg 17-etyl-1,20-dihydroxy-12-[2'-(4"-(terc.-butyldimetylsilyloxy)-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonu v 0,3 ml acetonitrilu sa pridá 100 mikrolitrov 2% roztoku fluorovodíka vo vodnom acetonitrile a zmes sa mieša pri teplote miestnosti. Po 28 hodinách sa roztok zriedi etylacetátom, extrahuje sa nasýteným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a organická fáza sa vysuší prechodom cez stĺpec síranu horečnatého. Koncentrát sa čistí rýchlou chromatografiou na silikagéli za použitia zmesi etylacetátu a hexánu v objemovom pomere 2 : 1 s 1 % metanolu, čím sa získa výsledný produkt.

17-etyl-20-fluór-1-hydroxy-12-[2'-(4"-hydroxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 7 mg 17-etyl-20-fluór-1-hydroxy-12-[2'-(4"-(terc.-butyldimetylsilyloxy)-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonu v 0,3 ml acetonitrilu sa pridá 100 mikrolitrov 2% roztoku fluorovodíka vo vodnom acetonitrile a zmes sa mieša pri teplote miestnosti. Po 2 hodinách sa roztok zriedi etylacetátom, extrahuje sa nasýteným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a organická fáza sa vysuší prechodom cez stĺpec síranu horečnatého. Koncentrát sa čistí rýchlou chromatografiou na silikagéli za použitia zmesi etylacetátu a hexánu v objemovom pomere 1 : 1 s 1 % metanolu, čím sa získa výsledný produkt.

Hmotové spektrum: (FAB) 816 (M + Na).

Čiastočné ^{13}C -NMR-spektrum: 211,5 (C-16), 196,1 (2), 169,3 (10), 165,0 (3), 138,1 (C-19), 135,8 (C1'), 121,0 (C-18' hlavné), 84,1 (C-3"), 43,1 (C-15), 26,0 (C-21).

17-etyl-1,14,20-trihydroxy-12-[2'-(4"-hydroxy-3"-metoxy-cyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon

Alternatívny postup

K roztoku 5,15 g, 0,65 molov 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-hydroxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonu v 500 ml ľadovej kyseliny octovej sa pri teplote miestnosti pridá 9,27 g, 0,083 molu oxidu seleničitého v 90 ml vody. Reakčná zmes sa mieša 41 hodín pri teplote miestnosti a potom sa vlejú do miešanej zmesi 3 litre vody a celitu. Zmes sa ešte 15 minút mieša a potom sa prefiltruje cez vrstvu celitu a extrahuje 1 x 2 litrami 1 x 1 litrom dietyléteru. Organické frakcie sa premyjú nasýteným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušia sa síranom horečnatým, prefiltrujú a odparia sa vo vákuu. Surový produkt sa čistí chromatografiou na oxide kremičitom za použitia zmesi acetónu a hexánu v objemovom pomere 2 : 5 ako elučného činidla, čím sa získa výsledný produkt. Hmotové spektrum a ^1H -NMR-spektrum boli v súlade so štruktúrou produktu.

P r í k l a d 1

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(2-furanyl)metoxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 63 mg 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-hydroxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonu v 1 ml metylénchloridu sa pridá 39 mikrolitrov furfuryltrichlóracetimidátu a reakčné zložky sa miešajú 5 minút. Potom sa pridá 3,7 mg kyseliny gafrosulfónovej a zmes sa mieša pri teplote miestnosti. Po 4,5 hodinách sa k reakčnej zmesi pridá nasýtený roztok hydrogénuhličitanu sodného a zmes sa extrahuje 3 x 5 ml etylacetátu. Organické extrakty sa spoja, premyjú sa nasýteným roztokom chloridu sodného a vysušia sa síranom horečnatým. Koncentrát sa čistí rýchlou chromatografiou na silikagéli za použitia zmesi etylacetátu a hexánu v objemovom pomere 1 : 2 s 1 % metanolu, čím sa získa 20 mg výsledného produktu.

Hmotové spektrum: (FAB) 878 (M + Li).

Čiastočné ¹H-NMR-spektrum: 7,38 (široký, 1H), 6,30 (m, 3H), 5,32M, 5,19m /široký dublet, J=3 Hz, 1H), 4,83m, 4,21M (Brs, 1H), 4,62 (dd, J=15 Hz, 2H), 4,41 (brd, J=14 Hz, 1H).

P r í k l a d y 2 a 3

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(2-furanyl)metoxy-3"-hydroxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon a

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-hydroxy-3"-(2-furanyl)-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 52 mg 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(3",4"-dihydroxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-

18-en-2,3,10,16-tetraonu v 0,9 ml metylénchloridu sa pridá 20 mikrolitrov furfuryltrichlóracetimidátu a reakčné zložky sa miešajú 5 minút. Potom sa pridajú 2 mg kyseliny gafro-sulfónovej a zmes sa mieša pri teplote miestnosti. Po 3,5 hodinách sa reakčná zmes zmieša s nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje 3 x 5 ml etylacetátu. Organické extrakty sa spoja, premyjú sa nasýteným roztokom chloridu sodného a vysušia sa síranom horečnatým. Koncentrát sa čistí rýchlou chromatografiou na silikagéli za použitia zmesi etylacetátu a hexánu v objemovom pomere 1 : 1 s 1 % metanolu, čím sa získa 16 mg výsledného 4"-éteru a 13 mg výsledného 3"-éteru.

4"-éter: Hmotové spektrum: (FAB) 864 (M + Li),

¹H-NMR-spektrum: 7,41 (brs, 1H), 6,30 (m, 2H), 5,32M, 5,19m, (brd, J=3 Hz, 1H), 4,87m, 4,19M (brs, 1H), 4,41 (brd, J=14 Hz, 1H).

3"-éter: Hmotové spektrum: (FAB) 864 (M + Li),

¹H-NMR-spektrum: 7,44 (brs, 1H), 6,37 (m, 2H), 5,32M, 5,19m, (brd, J=3 Hz, 1H), 4,88m, 4,27M (brs, 1H), 4,41 (brd, J=14 Hz, 1H).

P r í k l a d 4

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(2-tiofén)metoxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktako-18-en-2,3,10,16-tetraon

Výsledný produkt bol pripravený v podstate spôsobom podľa príkladu 1 za použitia 2-tiofenylmetyltrichlóracetimidátu ako alkylačného činidla.

Čiastočné ^1H -NMR: 7,27 (m, 1H), 6,96 (m, 2H), 5,31M, 5,18m (brd, $J=3$ Hz, 1H), 4,81m, 4,22M (brs, 1H), 4,41 (brd, $J=14$ Hz, 1H), 3,07 (d, $J=4$ Hz, 1H).

P r í k l a d y 5 a 6

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(2-tiofén)metoxy-3''-hydroxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktako-18-en-2,3,10,16-tetraon a

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-hydroxy-3''-(2-tiofén)-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktako-18-en-2,3,10,16-tetraon

Výsledné produkty boli pripravené v podstate spôsobom podľa príkladov 2 a 3 za použitia 2-tiofenylmetyltrichlóracetátu ako alkylačného činidla.

4''-éter: Hmotové spektrum: (FAB) 896 (M + Na),

Čiastočné ^1H -NMR-spektrum: 7,29 (m, 1H), 6,97 (m, 2H), 5,31M, 5,19m (brd, $J=3$ Hz, 1H), 4,41 (brd, $J=14$ Hz, 1H), 3,04 (d, $J=4$ Hz, 1H), 2,63M, 2,61m (s, 1H).

3''-éter: Hmotové spektrum: (FAB) 880 (M + Li),

Čiastočné ^1H -NMR-spektrum: 7,28 (m, 1H), 6,97 (m, 2H), 5,31M, 5,19m (brd, $J=3$ Hz, 1H), 4,41 (brd, $J=14$ Hz, 1H), 3,08 (d, $J=3$ Hz, 1H), 2,69 (s, 1H).

P r í k l a d y 7 a 8

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(3-tiofén)metoxy-3''-hydroxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktako-

18-en-2,3,10,16-tetraon a

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-hydroxy-3"-(3-tiofén)-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon

Výsledné produkty boli pripravené v podstate spôsobom podľa príkladov 2 a 3 za použitia 3-tiofenylmetyltrichlóracetimidátu ako alkylačného činidla.

4"-éter: Hmotové spektrum: (FAB) 880 (M + Li),

Čiastočné ¹H-NMR-spektrum: 7,30 (m, 1H), 7,04 (m, 2H), 5,31M, 5,19m (brd, J=3 Hz, 1H), 4,89m, 4,19M (s, 1H), 4,41 (brd, J=14 Hz, 1H), 3,04 (d, J=4 Hz, 1H).

3"-éter: Hmotové spektrum: (FAB) 880 (M + Li),

Čiastočné ¹H-NMR-spektrum: 7,28 (m, 1H), 7,05 (dd, J=5 Hz, 2 Hz, 1H), 5,31M, 5,19m (brd, J=3 Hz, 1H), 4,83m, 4,25M (brd, 1H), 4,41 (brd, J=14 Hz, 1H), 3,06 (d, J=3 Hz, 1H).

P r í k l a d 9

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(benzotien-2-yl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon

K miešanému roztoku 100 mg, 0,164 mmol tri(benzotien-2-yl)bizmutínu v 2 ml metylénchloridu sa pridá 0,050 ml, 0,224 mmol kyseliny peroctovej ako 32% roztok v kyseline octovej a po 10 minútach ešte 100 mg, 0,126 mmol 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-hydroxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatri-

cyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonu a 15 mg, 0,083 mmol Cu(OAc)₂. Reakčná zmes sa mieša 16 hodín pri teplote miestnosti. Potom sa reakcia zastaví pridaním nasýteného vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného a zmes sa extrahuje v troch podieloch metylénchloridom. Extrakty sa spoja, vysušia sa síranom sodným, prefiltrujú a odparia vo vákuu. Produkt sa izoluje a čistí preparatívnou TLC 3x na silikagéli za použitia zmesi hexánu a acetónu v objemovom pomere 3 : 1, čím sa získa 23 mg 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(benzotien-2-yl)oxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinylyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonu.

P r í k l a d 10

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(tien-2-yl)oxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinylyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon

K miešanému roztoku 80 mg, 0,175 mmol tri(tien-2-yl)-bizmutínu v 2 ml metylénchloridu sa pridá 0,060 ml, 0,253 mmol 32% kyseliny peroctovej v kyseline octovej a po 15 minútach ešte 100 mg, 0,126 mmol 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-hydroxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinylyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonu a 10 mg, 0,055 mmol Cu(OAc)₂. Reakčná zmes sa mieša tri dni pri teplote miestnosti. Potom sa reakcia zastaví pridaním nasýteného vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného a zmes sa extrahuje metylénchloridom. Extrakty sa spoja, vysušia sa síranom sodným, prefiltrujú a odparia vo vákuu. Produkt sa izoluje a čistí preparatívnou TLC 2x na silikagéli za použitia zmesi hexánu a acetónu v objemovom pomere 2 : 1, čím sa získa 36 mg 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(tien-2-yl)oxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinylyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-

2,3,10,16-tetraonu.

P r í k l a d 11

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-5-indolylaminokarbonyl-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxycyklohexyl-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon

Stupeň 11A

17-etyl-1-hydroxy-14-(terc.butyldimetylsiloxy)-12-[2'-(4"-5-indolylaminokarbonyl-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxycyklohexyl-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 2,0 g 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-5-indolylaminokarbonyl-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxycyklohexyl-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonu v 25 ml bezvodého metylénchloridu sa pridá prebytok 1,2 ml 2,6-lutidínu a zmes sa mieša pri teplote miestnosti. Po 10 minútach sa injekčnou striekačkou pridá ešte 1,8 ml terc.butyldimetylsilyltrifluórmethylsulfonátu. Po jednej hodine sa reakčná zmes zriedi etylacetátom, premyje sa 1 N kyselinou chlorovodíkovou, vodou, nasýteným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného. Organická fáza sa vysuší síranom horečnatým. Rozpúšťadlo sa odparí vo vákuu a odparok sa podrobí rýchlej chromatografii na silikagéli za použitia zmesi etylacetátu a hexánu v objemovom pomere 1 : 6 s 1 % metanolu, čím sa získa 2,37 g výsledného produktu. ¹H-NMR-spektrum je v súlade s predpokladanou štruktúrou produktu.

Stupeň 11B

17-etyl-1-hydroxy-14-(terc.butyldimetylsiloxy)-12-[2'-(4"-5-indolylaminokarbonyl-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dime-

toxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo-
[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 2,37 g 17-etyl-1-hydroxy-14-(terc.butyldimetylsiloxy)-12-[2'-(4''-(terc.butyldimetylsiloxy)-3''-metoxy-cyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonu zo stupňa 11A v 25 ml bezvodého metylénchloridu sa pridá 10% roztok kyseliny p-toluénsulfónovej v 25 ml metanolu a roztok sa mieša pri teplote miestnosti. Po 10 minútach sa zmes ochladí na teplotu 0 °C a pridá sa nasýtený roztok hydrogénuhličitanu sodného. Zmes sa zriedi etylacetátom a vrstvy sa oddelia. Organická vrstva sa premyje nasýteným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného a potom sa vysuší síranom horečnatým. Koncentrát sa čistí chromatografiou na silikagéli za použitia zmesi etylacetátu a hexánu v objemovom pomere 1 : 2 s 1 % metanolu, čím sa získa 2,1 g produktu. ¹H-NMR-spektrum je v súlade s predpokladanou štruktúrou výsledného produktu.

Stupeň 11C

17-etyl-1-hydroxy-14-(terc.butyldimetylsiloxy)-12-[2'-(4''-alyloxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo-
[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 2,1 g 17-etyl-1-hydroxy-14-(terc.butyldimetylsiloxy)-12-[2'-(4''-hydroxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonu zo stupňa 11B v 24 ml 33% metylénchloridu v cyklohexáne sa pridá 938 mg alyltrichlóracetimidátu a reakčná zmes sa 5 minút mieša. Potom sa pomaly injekčnou striekačkou pridá 41 mikrolitrov kyseliny trifluórmétánsulfónovej a zmes sa mieša pri teplote miestnosti. Po 24 hodinách sa reakčná zmes zriedi

etylacetátom a premyje roztokom hydrogénuhličitanu sodného. Organická vrstva sa vysuší síranom horečnatým. Čistením koncentráту rýchlou chromatografiou na silikagéli za použitia zmesi etylacetátu a hexánu v objemovom pomere 1 : 5 s 1 % metanolu sa získa 1,03 g výslednej látky. ^1H -NMR-spektrum je v súlade so štruktúrou produktu.

Stupeň 11D

17-etyl-1-hydroxy-14-(terc.butyldimetylsiloxy)-12-[2'-(4''-(2,3-dioxy-1-propoxy)-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatri-cyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktako-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 1,03 g 17-etyl-1-hydroxy-14-(terc.butyldime-tylsiloxy)-12-[2'-(4''-alyloxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metyl-vinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktako-18-en-2,3,10,16-tetraonu zo stupňa 11C v 22 ml tetrahydrofuránu sa pridá 883 mg N-me-tylmorfolín-N-oxidu a potom ešte 871 mikrolitrov 0,25 M roz-toku oxidu osmičelého a zmes sa mieša pri teplote miestnos-ti. Po 3 hodinách sa reakcia zastaví pridaním 20 ml 20% hyd-rogénsiričitanu sodného a zrazenina sa prefiltruje cez vrstvu celitu a premyje sa etylacetátom. Filtráty sa spoja, dvakrát sa premyjú 20% hydrogénsiričitanom sodným, potom na-sýteným hydrogénuhličitanom sodným a nasýteným roztokom chloridu sodného, nato sa vysuší síranom horečnatým. Koncen-trát sa čistí rýchlou chromatografiou na silikagéli za po-užitia zmesi etylacetátu a hexánu v objemovom pomere 2 : 1 s 1 % metanolu, čím sa získa 705 mg výsledného produktu. ^1H -NMR spektrum je v súlade so štruktúrou produktu.

Stupeň 11E

17-etyl-1-hydroxy-14-(terc.butyldimetylsiloxy)-12-[2'-(4''-etanoloxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dime-toxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo-

[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 1,56 g 17-etyl-1-hydroxy-14-(terc.butylldimetylsiloxy)-12-[2'-(4''-(2,3-dioxy-1-propoxy)-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonu zo stupňa 11D v 20 ml 20% vodného tetrahydrofuranu sa pridá 510 mg metajodistanu sodného a zmes sa 30 minút energicky mieša. Po tejto dobe sa pridá ešte 170 mg metajodistanu sodného. Po 30 minútach sa zmes zriedi etylacetátom, prefiltruje sa cez vrstvu celitu a zvyšok sa premyje etylacetátom. Organický podiel sa premyje nasýteným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom horečnatým a čistí chromatografiou na silikagéli za použitia zmesi etylacetátu a hexánu v pomere 1 : 2 s 1 % metanolu, čím sa získa 1,45 g produktu. ¹H-NMR je v súlade so štruktúrou produktu.

Stupeň 11F

17-etyl-1-hydroxy-14-(terc.butylldimetylsiloxy)-12-[2'-(4''-karboxymetoxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 311 mg 17-etyl-1-hydroxy-14-(terc.butylldimetylsiloxy)-12-[2'-(4''-etanoloxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonu zo stupňa 11E v 6,6 ml terc.butanolu a 1,65 ml 2-metyl-2-buténu sa pridá 273 mg chloridu sodného a 272 mg dihydrogénfosforečnanu sodného v 2,7 ml pomaly a po častiach. Po 2 hodinách sa rozpúšťadlo odparí vo vákuu a výsledný odparok sa rozpustí vo vode a roztok sa okyslí na pH 3 pridaním 1 N kyseliny chlorovodíkovej. Vodný podiel sa extrahuje 3 x 10 ml etylacetátu, organické extrakty sa spoja a premyjú sa nasýteným vodným roztokom chloridu sodného. Potom sa extrakty

vysušia síranom horečnatým a čistia rýchlou chromatografiou na silikagéli za použitia 2% metanolu v metylénchloride a potom ešte 2% metanolu v metylénchloride s 0,5 % kyseliny octovej, čím sa získa 255 mg výsledného produktu. $^1\text{H-NMR}$ je v súlade so štruktúrou produktu.

Stupeň 11G

17-etyl-1-hydroxy-14-(terc.butyldimetylsiloxy)-12-[2'-(4"-5-indolylaminokarbonylmetoxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktako-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 150 mg 17-etyl-1-hydroxy-14-(terc.butyldimetylsiloxy)-12-[2'-(4"-karboxymetoxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktako-18-en-2,3,10,16-tetraonu zo stupňa 11F v 1,6 ml metylénchloridu sa pridá 103 mg benzotriazol-1-yloxy-tris-(dimetylamino)fosfóniumhexafluór-fosfátu a potom ešte 43 mikrolitrov trietylamínu. Po 10 minútach sa k reakčnej zmesi pridá ešte 43 mg 5-aminoindolu a zmes sa ešte jednu hodinu mieša. Potom sa zmes zriedi etylacetátom a premyje sa 1 N kyselinou chlorovodíkovou, vodou, nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného. Organický podiel sa vysuší síranom sodným a čistí rýchlou chromatografiou na silikagéli za použitia zmesi etylacetátu a hexánu v objemovom pomere 1 : 2 s 1 % metanolu, čím sa získa 138 mg výsledného produktu. $^1\text{H-NMR}$ je v súlade so štruktúrou produktu.

Stupeň 11H

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-5-indolylaminokarbonylmetoxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktako-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 138 mg 17-etyl-1-hydroxy-14-(terc.butylldimethylsiloxo)-12-[2'-(4"-5-indolylaminokarbonylmetoxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonu v 1 ml tetrahydrofuránu v polypropylénovej fľaštičke sa pridá 200 mikrolitrov roztoku komplexu fluoridu vodíka a pyridínu, ide o 40% roztok v zmesi tetrahydrofuránu a pyridínu v objemovom pomere 2 : 1 a zmes sa mieša pri teplote miestnosti. Po dvoch dňoch sa reakcia zastaví opatrným pridaním nasýteného vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného a zmes sa extrahuje etylacetátom. Organické podiely sa spoja, premyjú sa nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušia síranom horečnatým, odparia vo vákuu a čistia rýchlou chromatografiou za použitia zmesi etylacetátu a hexánu v objemovom pomere 1 : 1 s 1 % metanolu, čím sa získa výsledný produkt.

Hmotové spektrum: (FAB) 971 (M + Li),

Čiastočné ¹H-NMR: 9,52 (brs, 1H), 8,15 (brs, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,30 (s, 2H), 7,16 (dd, J=3,3 Hz, 1H), 6,49 (dd, J=3 Hz, 1H), 4,41 (brd, J=14 Hz, 1H).

P r í k l a d 12

17-etyl-1-hydroxy-12-[2'-(4"-(metyl-N-(tryptofanylkarbonylmetoxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl)-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon

Stupeň 12A

17-etyl-1-hydroxy-12-[2'-(4"-allyloxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 510 mg 17-etyl-1-hydroxy-12-[2'-(4"-hydroxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyln]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonu v 6,6 ml 33% metylénchloridu v cyklohexáne sa pridá 266 mg alyltrichlóracetimidátu a reakčná zmes sa 5 minút mieša. Potom sa pomaly injekčnou striekačkou pridá 12 mikrolitrov kyseliny trifluórmétánsulfónovej a zmes sa mieša pri teplote miestnosti. Po 24 hodinách sa reakčná zmes zriedi etylacetátom a premyje nasýteným roztokom uhličitanu sodného, vodou a nasýteným roztokom chloridu sodného. Organická vrstva sa vysuší síranom horečnatým. Koncentrát sa čistí rýchlou chromatografiou na silikagéli za použitia etylacetátu a hexánu v objemovom pomere 1 : 9 s 1 % metanolu, čím sa získa 434 mg výsledného produktu. ¹H-NMR spektrum je v súlade so štruktúrou produktu.

Stupeň 12B

17-etyl-1-hydroxy-12-[2'-(4"-(2,3-dioxy-1-propoxy)-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyln]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 434 mg 17-etyl-1-hydroxy-12-[2'-(4"-alyloxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyln]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonu zo stupňa 12A v 15 ml tetrahydrofuránu sa pridá 431 mg N-metylmorfolín-N-oxidu a potom ešte 425 mikrolitrov 0,25 M roztoku oxidu osmičelého v tetrahydrofuráne a zmes sa mieša pri teplote miestnosti. Po 4,5 hodinách sa reakcia zastaví pridaním 20% hydrogénsiričitanu sodného a zrazenina sa odfiltruje cez vrstvu celitu, ktorá sa premyje etylacetátom. Filtráty sa spoja, dvakrát sa premyjú 20% hydrogénsiričitanom sodným, potom nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného a potom sa vysušia síranom horečnatým. Koncentrát sa čistí rýchlou chromatografiou na silikagéli za použitia zme-

si etylacetátu a hexánu v objemovom pomere 3 : 1 s 1 % metanolu, čím sa získa 177 mg výslednej látky. ^1H -NMR spektrum je v súlade so štruktúrou výsledného produktu.

Stupeň 12C

17-etyl-1-hydroxy-12-[2'-(4"-etanaloxi-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktako-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 177 mg 17-etyl-1-hydroxy-12-[2'-(4"-(2,3-dioxi-1-propoxy)-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktako-18-en-2,3,10,16-tetraonu zo stupňa 12B v 2 ml 20% vodného tetrahydrofuránu sa pridá 67 mg metajodistanu sodného a zmes sa 30 minút energicky mieša. Po tejto dobe sa pridá ešte 20 mg metajodistanu sodného. Po 30 minútach sa zmes zriedi etylacetátom, prefiltruje sa cez vrstvu celitu, ktorý sa potom premyje etylacetátom. Organický podiel sa premyje nasýteným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom horečnatým a čistí sa rýchlou chromatografiou na silikagéli za použitia etylacetátu a hexánu v objemovom podiele 2 : 3 s 1 % metanolu, čím sa získa 157 mg výsledného produktu. ^1H -NMR je v súlade s predpokladanou štruktúrou tohto produktu.

Stupeň 12D

17-etyl-1-hydroxy-12-[2'-(4"-karboxymetoxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktako-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 157 mg 17-etyl-1-hydroxy-12-[2'-(4"-etanaloxi-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,

19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-
oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonu zo stupňa 12C v 4 ml terc.-
butanolu a 1 ml 2-metyl-2-buténu sa pridá 159 mg chloridu
sodného a 159 mg dihydrogénfosforečnanu sodného veľmi pomaly
v 1,6 ml vody. Po 1 hodine sa rozpúšťadlo odstráni vo vákuu
a výsledný odparok sa rozpustí vo vode a roztok sa okyslí na
pH 3 pridaním 1 N roztoku kyseliny chlorovodíkovej. Vodná
fáza sa extrahuje 3 x 10 ml etylacetátu, organické podiely
sa spoja a premyjú nasýteným roztokom chloridu sodného. Po
vysušení síranom horečnatým sa materiál čistí rýchlou chro-
matografiou na silikagéli, použije sa najskôr 2% metanol
v metylénchloride a potom 2% metanol v metylénchloride s 0,5
% kyseliny octovej, čím sa získa 114 mg výslednej látky.
¹H-NMR-spektrum je v súlade so štruktúrou produktu.

Stupeň 12E

17-etyl-1-hydroxy-12-[2'-(4"-metoxy-N-tryptofanylkarbonylme-
toxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,
19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-
oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 39 mg 17-etyl-1-hydroxy-12-[2'-(4"-karboxyme-
toxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,
19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-
oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonu zo stupňa 12B v 0,5 ml me-
tylénchloridu sa pridá 31 mg benzotriazol-1-yloxy-tris(dime-
tylamino)fosfóniumhexafluórfosfátu a potom ešte 14 mikrolit-
rov trietylamínu. Po 10 minútach sa k reakčnej zmesi pridá
24 mg hydrochloridu metylesteru tryptofánu a zmes sa ešte
1 hodinu mieša. Potom sa zmes zriedi etylacetátom, premyje
sa 1 N roztokom kyseliny chlorovodíkovej, vodou, nasýteným
roztokom hydrogénuhličitánu sodného a nasýteným roztokom
chloridu sodného. Organický podiel sa vysuší síranom horeč-
natým a čistí rýchlou chromatografiou na silikagéli za po-
užitia etylacetátu a hexánu v objemovom pomere 1 : 1 s 1 %
metanolu, čím sa získa 28 mg výsledného produktu.

Hmotové spektrum (FAB) 1041 (M + Li),

Čiastočné $^1\text{H-NMR}$: 8,21 (brs, 1H), 8,04 (brd, $J=8$ Hz, 1H),
7,56 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7,11 (m,
3H), 4,41 (brd, $J=14$ Hz, 1H), 3,64 (s, 3H).

P r í k l a d 13

17-etyl-1-hydroxy-12-[2'-(4"-3-indolyletylaminokarbonylme-
toxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,
19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-
oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 13 mg 17-etyl-1-hydroxy-12-[2'-(4"-karboxyme-
toxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,
19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-
oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonu zo stupňa 12D v 150 mikro-
litroch metylénchloridu sa pridá 10,3 mg benzotriazol-1-oxo-
tris(dimetylamino)fosfóniumhexafluórfosfátu a potom ešte 4,3
mikrolitrov trietylaminu. Po 10 minútach sa k reakčnej zmesi
pridá 5 mg tryptamínu a zmes sa 1 hodinu mieša. Potom sa
zmes zriedi etylacetátom, premyje sa 1 N roztokom kyseliny
chlorovodíkovej, vodou, nasýteným roztokom hydrogénuhličita-
nu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného. Organický
podiel sa vysuší síranom horečnatým a čistí sa rýchlou chro-
matografiou na silikagéli za použitia zmesi etylacetátu
a hexánu v objemovom pomere 1 : 1 s 1 % metanolu, čím sa
získa 7,5 mg výslednej látky.

Hmotové spektrum (FAB) 983 (M + Li),

Čiastočné $^1\text{H-NMR}$: 8,32 (brs, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,58 (d, $J=8$
Hz, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,10 (m, 3H), 4,51 (brd, $J=3$
Hz, 1H), 4,41 (brd, $J=14$ Hz, 1H).

P r í k l a d 14

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1-metyl-5-indolyl)oxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon

Stupeň 14A

1-metyl-5-brómindol

Zmes 0,4 g, 10 mmol hydroxidu sodného v 20 ml DMSO sa zohrieva 6 hodín na teplotu 80 až 85 °C na rozpustenie väčšiny tuhého podielu a potom sa zmes nechá ochladiť na teplotu miestnosti. K zmesi sa za stáleho miešania pridá 2,0 g, 10 mmol 5-brómindolu a po jednej hodine ešte 0,62 ml 10 mmol metyljodidu. Zmes sa mieša ešte ďalšie 3 hodiny, potom je možné analýzou TLC preukázať ukončenie reakcie. Reakčná zmes sa zriedi vodou a potom sa extrahuje éterom. Extrakty sa dvakrát premyjú vodou, vysušia sa síranom sodným a odparia vo vákuu, čím sa získa 2,08 g 1-metyl-5-brómindolu vo forme žltého oleja, ktorý stáťm kryštalizuje.

Stupeň 14B

Tri(1-metyllindol-5-yl)bizmutín

K roztoku 5,0 g, 23,8 mmol 1-metyl-5-brómindolu v 100 ml éteru sa pri teplote -78 °C pridá 1,7 M roztok terc.butyllítia v pentáne (28 ml, 47,6 mmol). Zmes sa mieša 1 hodinu pri teplote -78 °C. K zmesi sa potom pridá roztok 2,36 g, 7,5 mmol chloridu bizmutitého v 25 ml tetrahydrofuránu za použitia injekčnej striekačky. Zmes sa nechá stáť 2 hodiny v chladiacom kúpeli a potom sa nechá cez noc oteplieť na teplotu miestnosti. Ráno sa potom k zmesi pridá zmes vody a ľadovej drviny a produkt sa dvakrát extrahuje toluénom. Extrakty sa spoja, premyjú sa vodou, vysušia sa síranom sod-

ným a odparia vo vákuu na objem približne 30 ml. Po ochladení v chladiacom zariadení po dobu niekoľko hodín sa tuhý produkt prefiltruje, premyje sa chladným toluénom a vysuší vo vákuu, čím sa získa 1,7 g tri(1-metylindol-5-yl)bizmutínu ako tuhá látka farby horčice.

Stupeň 14C

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1-N-metyl-5-indolyl)oxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktako-18-en-2,3,10,16-tetraon

K miešanému roztoku 450 mg, 0,75 mmol tri(1-metyl-indol-5-yl)bizmutínu zo stupňa 14B v 10 ml metylénchloridu sa pridá 0,158 ml, 0,75 mmol kyseliny peroctovej vo forme 32% roztoku kyseliny octovej a po 15 minútach sa pridá ešte 350 mg, 0,442 mmol 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-hydroxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktako-18-en-2,3,10,16-tetraonu a Cu(OAc)₂. Zmes sa mieša dva dni pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa zmieša s nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a produkt sa trikrát extrahuje metylénchloridom. Extrakty sa spoja, vysušia sa bezvodým síranom horečnatým, odfiltrujú a odparia vo vákuu. Produkt sa izoluje a dvakrát čistí preparatívnou TLC, čím sa získa 203 mg výsledného produktu vo forme bezfarebnej tuhej látky.

Hmotové spektrum (FAB) 927 (M + Li),

Čiastočné ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): 7,19 (bs, 1H), 7,17 (d, J=10 Hz, 1H), 6,98 (d, J=4 Hz, 1H), 6,91 (dd, J=3 Hz a 10 Hz, 1H), 6,34 (d, J=4 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,51 (s, 3H).

P r í k l a d 15

17-etyl-1,14,20-trihydroxy-12-[2'-(4''-(1-N-metylindol-5-yl)-oxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon

K miešanému roztoku 350 mg, 0,584 mmol tri(1-metyl-indol-5-yl)bizmutínu v 6 ml metylénchloridu sa pridá 0,15 ml, 0,74 mmol kyseliny peroctovej vo forme 32% roztoku kyseliny octovej a po 15 minútach sa pridá ešte 250 mg, 0,32 mmol 17-etyl-1,14,20-trihydroxy-12-[2'-(4''-hydroxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonu a 35 mg, 0,138 mmol Cu(OAc)₂. Reakčná zmes sa mieša dva dni pri teplote miestnosti. Potom sa reakcia zastaví pridaním nasýteného vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného a zmes sa dvakrát extrahuje metylénchloridom. Extrakty sa spoja, vysušia sa síranom sodným a odparia vo vákuu. Produkt sa izoluje rýchlou chromatografiou na silikagéli za použitia zmesi hexánu a acetónu v objemovom pomere 3 : 1 a potom preparatívnou TLC za použitia 3% metanolu v metylénchloride, čím sa získa 111 mg výslednej látky.

Hmotové spektrum (FAB) 943 (M + Li),

Čiastočné ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): 7,21 (bs, 1H), 7,18 (d, J=7,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J=3 Hz, 1H), 6,94 (dd, J=2,5 Hz a 7,5 Hz, 1H), 6,37 (d, J=3 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,59 (s, 3H).

P r í k l a d 16

17-etyl-1-hydroxy-12-[2'-(4''-(1-N-metylindol-5-yl)oxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon

K miešanému roztoku 35 mg, 0,058 mmol tri(1-metyl-indol-5-yl)bizmutínu v 0,7 ml metylénchloridu sa pridá 0,015 ml, 0,074 mmol kyseliny peroctovej vo forme 32% roztoku kyseliny octovej a po 15 minútach sa pridá ešte 25 mg, 0,032 mmol 17-etyl-1-hydroxy-12-[2'-(4"-hydroxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonu a 5 mg, 0,03 mmol Cu(OAc)₂. Reakčná zmes sa mieša tri dni pri teplote miestnosti. Potom sa reakcia zastaví pridaním nasýteného vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného a zmes sa dvakrát extrahuje metylénchloridom. Extrakty sa spoja, vysušia sa síranom sodným, odfiltrujú a odparia vo vákuu. Produkt sa izoluje a čistí preparatívnou TLC na sili-kagéli za použitia zmesi hexánu a acetónu v objemovom pomere 2 : 1 a potom 5% metanolu v metylénchloride, čím sa získa 10,2 mg výsledného produktu.

Čiastočné ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): 7,18 (bs, 1H), 7,16 (d, J=7,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J=3 Hz, 1H), 6,92 (dd, J=2,5 Hz a 7,5 Hz, 1H), 6,33 (d, J=3 Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,51 (s, 3H).

P r í k l a d y 17 a 18

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(3"-hydroxy-4"-(1-N-metylin-dol-5-yl)oxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]okta-koz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-hydroxy-3"-(1-N-metylin-dol-5-yl)oxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]okta-koz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

K miešanému roztoku 150 mg, 0,25 mmol tri(1-metyl-indol-5-yl)bizmutínu v 2 ml metylénchloridu sa pridá 0,05 ml, 0,23 mmol kyseliny peroctovej vo forme 32% roztoku kyseliny

octovej, po 10 minútach sa pridá ešte 100 mg, 0,129 mmol 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(3",4"-dihydroxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonu a 20 mg, 0,11 mmol Cu(OAc)₂. Reakčná zmes sa mieša dva dni pri teplote miestnosti. Potom sa reakcia zastaví pridaním nasýteného vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného a zmes sa dvakrát extrahuje metylénchloridom. Extrakty sa spoja, vysušia sa síranom sodným, odfiltrujú a odparia vo vákuu. Produkty sa oddelia a dvakrát čistia preparatívnou chromatografiou na tenkej vrstve za použitia zmesi hexánu a acetónu v objemovom pomere 2 : 1 a potom 5% metanolu v metylénchloride, čím sa získa 19 mg 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(3"-hydroxy-4"-(1-metylindol-5-yl)oxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonu.

Čiastočné ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): 7,19 (d, J=10 Hz, 1H), 7,17 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,00 (d, J=3 Hz, 1H), 6,88 (dd, J=2,5 Hz a 10 Hz, 1H), 6,35 (d, J=3 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H).

Okrem toho sa získa 33 mg 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-hydroxy-3"-(1-metylindol-5-yl)oxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonu.

Čiastočné ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): 7,18 (d, J=8 Hz, 1H), 7,16 (d, J=2,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J=3 Hz, 1H), 6,88 (dd, J=2,5 Hz a 8 Hz, 1H), 6,33 (d, J=3 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H).

P r í k l a d 19

Tri(indol-5-yl)bizmutín

Roztok 5,0 g, 25,5 mmol 5-brómindolu v 50 ml éteru sa

pri teplote 0 °C pomaly pridá k suspenzii 2,8 g, 25 mmol, KH (35% disperzie v oleji, 3x premytá hexánom) v 40 ml éteru. Reakčná zmes sa mieša 20 minút a potom sa ochladí na -78 °C. Potom sa po kvapkách za použitia injekčnej striekačky k zmesi pridá 29,7 ml, 50,5 mmol vopred schladeného 1,7 M roztoku terc.butyllítia v pentáne a po 40 minútach ešte roztok 1,89 g, 6,0 mmol chloridu bizmutitého v 25 ml tetrahydrofuránu. Zmes sa nechá stáť v chladiacom kúpeli 2 hodiny a potom sa nechá cez noc oteplieť na teplotu miestnosti. K reakčnej zmesi sa potom pridá zmes vody a ľadovej drviny a zmes sa trikrát extrahuje toluénom. Extrakty sa spoja, vysušia sa síranom sodným, odfiltrujú sa a odparia vo vákuu. Odparok sa zriedi 75 ml toluénu a potom sa nechá stáť cez noc pri teplote 4 °C. Pevný podiel sa odfiltruje a suší na vzduchu, čím sa získa 1,53 g tri(indol-5-yl)bizmutínu.

Stupeň 19B

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(indol-5-yl)oxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon

K miešanému roztoku 1,3 g, 2,33 mmol tri(indol-5-yl)-bizmutínu, pripravenému spôsobom podľa stupňa 14B v 30 ml metylénchloridu sa pridá 0,50 ml, 2,31 mmol kyseliny peroctovej vo forme 32% roztoku kyseliny octovej a po 10 minútach sa pridá ešte 1,0 mg, 1,26 mmol 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-hydroxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonu a 100 mg, 0,55 mmol Cu(OAc)₂. Reakčná zmes sa mieša tri dni pri teplote miestnosti. Potom sa reakcia zastaví pridaním nasýteného vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného a zmes sa dvakrát extrahuje metylénchloridom. Extrakty sa spoja, vysušia sa síranom sodným, odfiltrujú a odparia vo vákuu. Produkt sa izoluje a čistí dvakrát po sebe preparatívnou TLC za použi-

tia zmesi hexánu a acetónu v objemovom pomere 2 : 1 a potom ešte raz za použitia zmesi hexánu a etylacetátu v objemovom pomere 2 : 1, čím sa získa 208 mg výsledného produktu.

Hmotové spektrum (FAB): 906 M⁺,

Čiastočné ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): 8,12 (bs, 1H), 7,26 (d, J=10 Hz, 1H), 7,22 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,18 (m, 1H), 6,9 (dd, J=2,5 Hz a 10 Hz, 1H), 6,44 (m, 1H), 3,53 (s, 3H).

P r í k l a d 20

17-allyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(indol-5-yl)oxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon

K miešanému roztoku 105 mg, 0,27 mmol tri(indol-5-yl)-bizmutínu v 3 ml metylénchloridu sa pridá 0,05 ml, 0,23 mmol kyseliny peroctovej vo forme 32% roztoku kyseliny octovej a potom v priebehu 15 minútach ešte 100 mg, 0,124 mmol 17-allyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-hydroxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonu a 20 mg, 0,11 mmol Cu(OAc)₂. Reakčná zmes sa mieša dva dni pri teplote miestnosti. Potom sa reakcia zastaví pridaním nasýteného vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného a zmes sa extrahuje metylénchloridom. Extrakty sa spoja, vysušia sa síranom sodným, odfiltrujú a odparia vo vákuu. Produkt sa izoluje a najskôr dvakrát čistí preparatívnou TLC za použitia zmesi hexánu a acetónu v objemovom pomere 2 : 1 a potom za použitia 5% metanolu v metylénchloride, čím sa získa 11 mg výslednej látky.

Hmotové spektrum (FAB): 925 M + Li,

Čiastočné $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): 8,12 (bs, 1H), 7,24 (d, $J=10$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 7,17 (t, $J=3$ Hz, 1H), 6,9 (dd, $J=3$ Hz a 10 Hz, 1H), 6,44 (bs, 1H), 5,70 (m, 1H), 3,53 (s, 3H).

P r í k l a d 21

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1-etylinol-5-yl)oxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon

K miešanému roztoku 150 mg, 0,23 mmol tri(1-etylinol-5-yl)bismutínu, pripravenému spôsobom podľa stupňov 14A a 14B v 3 ml metylénchloridu sa pridá 0,063 ml, 0,3 mmol kyseliny peroctovej vo forme 32% roztoku kyseliny octovej a po 15 minútach sa pridá ešte 100 mg, 0,126 mmol 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-hydroxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonu a 20 mg, 0,11 mmol $\text{Cu}(\text{OAc})_2$. Reakčná zmes sa mieša tri dni pri teplote miestnosti. Potom sa reakčná zmes zmieša s nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a zmes sa dvakrát extrahuje metylénchloridom. Extrakty sa spoja, vysušia sa síranom sodným, odfiltrujú a odparia vo vákuu na hnedý olej. Produkt sa izoluje a čistí preparatívnou TLC na silikagéli, najskôr za použitia zmesi hexánu a acetónu v pomere 2 : 1 a potom za použitia 3% metanolu v metylénchloride, čím sa získa 60 mg výsledného produktu.

Hmotové spektrum (FAB): 957 M + Na,

Čiastočné $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): 7,19 (d, $J=10$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J=6$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J=4$ Hz, 1H), 6,90 (dd, $J=3$ Hz, 10 Hz, 1H), 6,35 (d, $J=4$ Hz, 1H), 4,09 (q, $J=6,7$ Hz, 2H), 3,5 (s, 3H), 1,4 (t, $J=6,7$ Hz, 3H).

P r í k l a d 22

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-etylinol-5-yl)oxy-3"-hydroxycyklohexyl)-1'-metylviny]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 0,2 tri(1-etylinol-5-yl)bismutínu, ktorý bol pripravený spôsobom podľa stupňov 14A a 14B v 2 ml metylénchloridu sa pri teplote miestnosti pridá 37 mikrolitrov, 0,2 mmol kyseliny peroctovej. Zmes sa mieša 15 minút pri teplote miestnosti, potom sa pridá 0,2 g, 0,25 mmol 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"3"-dihydroxycyklohexyl)-1'-metylviny]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonu a potom ešte 20 mg Cu(OAc)₂ a reakčná zmes sa mieša 2 dni. K reakčnej zmesi sa potom pridá približne 20 ml nasýteného roztoku hydrogénuhličitanu sodného a zmes sa dvakrát extrahuje metylénchloridom. Organické extrakty sa spoja, vysušia sa síranom sodným, odfiltrujú a odparia vo vákuu. Zmes 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-etylinol-5-yl)oxy-3"-hydroxycyklohexyl)-1'-metylviny]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonu a 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-hydroxy-3"-(1-etylinol-5-yl)oxycyklohexyl)-1'-metylviny]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonu sa delí chromatografiou na oxide kremičitom za použitia zmesi hexánu a etylacetátu v objemovom pomere 3 : 1, čím sa získa 0,035 g výslednej látky.

R_f = 0,55, pri TLC na oxide kremičitom za použitia zmesi hexánu a etylacetátu v objemovom pomere 3 : 1.

Čiastočné ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): 7,21 (d, J=10 Hz, 1H), 7,14 (d, J=3 Hz, 1H), 7,08 (d, J=4 Hz, 1H), 6,85 (dd, J=3 Hz, 10 Hz, 1H), 6,36 (d, J=4 Hz, 1H), 4,10 (q, J=6,7 Hz, 2H), 1,42 (t, J=6,7 Hz, 3H).

P r í k l a d 23

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-propylindol-5-yl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktako-18-en-2,3,10,16-tetraon

K miešanému roztoku 200 mg, 0,29 mmol tri(1-propylindol-5-yl)bismutínu, ktorý bol pripravený spôsobom podľa stupňov 14A a 14B v 3 ml metylénchloridu sa pridá 0,075 ml, 0,36 mmol kyseliny peroctovej vo forme 32% roztoku kyseliny octovej a po 10 minútach sa pridá ešte 150 mg, 0,19 mmol 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-hydroxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktako-18-en-2,3,10,16-tetraonu a 30 mg, 0,17 mmol Cu(OAc)₂. Reakčná zmes sa mieša 20 hodín pri teplote miestnosti. Potom sa pridá nasýtený vodný roztokom hydrogénuhličitanu sodného a zmes sa extrahuje metylénchloridom. Extrakty sa spoja, vysušia sa síranom sodným, odfiltrujú a odparia vo vákuu. Produkt sa izoluje a čistí trikrát preparatívnou chromatografiou na silikagéli, najskôr za použitia zmesi hexánu a acetónu v objemovom pomere 2 : 1 a potom 3 % metanolu v metylénchloride a nakoniec hexánu a acetónu v objemovom pomere 2 : 1, čím sa získa 70 mg výslednej látky.

Hmotové spektrum (FAB): 971 M + Na,

Čiastočné ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): 7,17 (d, J=10 Hz, 1H), 7,02 (d, J=4 Hz, 1H), 6,88 (d, J=3 Hz a 10 Hz, 1H), 6,32 (d, J=4 Hz, 1H), 3,97 (t, J=7 Hz, 2H), 3,50 (s, 3H), 1,80 (m, 2H).

P r í k l a d 24

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-propylindol-5-yl)oxy-3"-hydroxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,

21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-
oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon

K miešanému roztoku 200 mg, 0,29 mmol tri(1-propylindol-5-yl)bizmutínu, ktorý bol pripravený spôsobom podľa stupňov 14A a 14B v 3 ml metylénchloridu sa pridá 0,075 ml, 0,36 mmol kyseliny peroctovej vo forme 32% roztoku kyseliny octovej a po 10 minútach sa pridá ešte 150 mg, 0,19 mmol 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(3"-dihydroxy-3"-cyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonu a 30 mg, 0,17 mmol Cu(OAc)₂. Reakčná zmes sa mieša 20 hodín pri teplote miestnosti. Potom sa k reakčnej zmesi pridá nasýtený vodný roztokom hydrogénuhličitanu sodného a zmes sa extrahuje metylénchloridom. Organické extrakty sa spoja, vysušia sa síranom sodným, odfiltrujú a odparia vo vákuu. Z 3"-éteru sa výsledný produkt izoluje a čistí preparatívnou TLC na silikagéli, čím sa získa výsledná látka.

P r í k l a d 25

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-hydroxyetylindol-5-yl)-oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon

Stupeň 25A

1-(2-hydroxyetyl)-5-brómindol

Zmes 4,4 g, 0,011 molu hydroxidu sodného v 175 ml DMSO sa mieša 5 hodín pri teplote 100 °C a potom sa zmes ochladí na teplotu 20 °C. Potom sa k zmesi pridá 20 g, 0,120 molu 5-brómindolu a reakčná zmes sa mieša ešte 8 hodín pri teplote miestnosti. Roztok 5,1 g, 0,125 molu etylénoxidu v 20 ml DMSO sa pripraví tak, že sa plyn nechá prebublávať rozpúšťadlom. K reakčnej zmesi s obsahom brómindolu sa potom pomaly

pridá roztok etylénoxidu, zmes sa mieša ešte ďalšie 2,5 hodiny a potom sa reakčná zmes vleje do zmesi vody a ľadovej drviny a výsledná zmes sa dvakrát extrahuje dietyléterom. Éterové extrakty sa spoja a zahustia vo vákuu, čím dôjde ku kryštalizácii. Získaný surový produkt sa nechá prekryštalizovať zo zmesi dietyléteru a hexánu v pomere 3 : 2, čím sa získa 6,25 g výslednej látky.

Stupeň 25B

1-(2-terc.butylmetylsilyloxyetyl)-5-brómindol

Roztok 6 g, 0,025 molu 1-(2-hydroxyetyl)-5-brómindolu, 4,5 g, 0,03 molu terc.butylldimetylsilylchloridu a 4,2 ml, 0,03 molu trietylamínu v 60 ml metylénchloridu sa mieša 12 hodín pri teplote miestnosti. Potom sa reakčná zmes dvakrát premyje vodou, vysuší sa síranom sodným, odfiltruje a odparí vo vákuu, čím sa získa výsledný produkt vo forme žltého oleja. $^1\text{H-NMR}$ je v súlade s predpokladanou štruktúrou výslednej látky.

Stupeň 25C

Tri[1-(2-terc.butylmetylsilyloxyetyl)-indol-5-yl]bizmutín

K roztoku 1,4 g, 0,004 molu 1-(2-terc.butylmetylsilyloxyetyl)-5-brómindol v 14 ml dietyléteru sa pri teplote -78°C pridá 4,7 ml, 0,008 molu terc.butyllítia vo forme 1,7 M roztoku v pentáne. Zmes sa mieša 1,5 hodiny a potom sa pridá roztok 0,4 g, 0,013 molu chloridu bizmutitého v 4 ml THF. Reakčná zmes sa mieša 2 hodiny pri teplote -78°C a potom sa nechá pomaly oteplieť na teplotu miestnosti a súčasne sa mieša ďalších 8 hodín. Potom sa reakčná zmes vleje do vody a zmes sa extrahuje toluénom. Organické extrakty sa spoja, vysušia sa síranom sodným, odfiltrujú a filtrát sa odparí vo vákuu. Odparok sa čistí chromatografiou na oxide kremičitom za použitia zmesi hexánu a etylacetátu v pomere

4 : 1. čím sa získa 1,03 g výslednej látky vo forme polotuhého materiálu. $^1\text{H-NMR}$ je v súlade s predpokladanou štruktúrou tohto produktu.

Stupeň 25D

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1-terc.butyl dimetylsilyloxyetylindol-5-yl)oxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 1,03 g, 0,001 molu tri[1-(2-terc.butylmetylsilyloxyetyl)indol-5-yl]bizmutínu v 10 ml metylénchloridu sa pri teplote miestnosti pridá 150 mikrolitrov kyseliny peroctovej. Zmes sa mieša 15 minút a potom sa k reakčnej zmesi pridá 1 g 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-hydroxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonu a potom sa pridá ešte 0,04 g $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ a reakčná zmes sa 20 hodín mieša. Potom sa k reakčnej zmesi pridá nasýtený roztok hydrogénuhličitanu sodného a zmes sa extrahuje metylénchloridom. Organické extrakty sa vysušia síranom sodným, odfiltrujú sa a odparia vo vákuu. Surový produkt sa čistí chromatografiou na oxide kremičitom za použitia zmesi hexánu a etylacetátu v pomere 3 : 1, čím sa získa 0,38 g výslednej látky. $^1\text{H-NMR}$ je v súlade s predpokladanou štruktúrou tohto produktu.

Stupeň 25E

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1-hydroxyetylindol-5-yl)oxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 0,38 g 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1-terc.butyl dimetylsilyloxyetylindol-5-yl)oxy-3''-metoxycyklo-

hexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonu v 10 ml metylénchloridu sa pridá pri teplote miestnosti roztok 0,05 g kyseliny p-toluénsulfónovej v 10 ml metanolu. Reakčná zmes sa mieša 3 hodiny alebo tak dlho, až je možné TLC na oxide kremičitom za použitia zmesi hexánu a etylacetátu v pomere 2 : 1 dokázať ukončenie reakcie. Reakčná zmes sa vleje do nasýteného roztoku hydrogénuhličitánu sodného a dvakrát sa extrahuje metylénchloridom. Organické extrakty sa spoja, vysušia sa síranom sodným, odfiltrujú a odparia vo vákuu. Surový produkt sa čistí chromatografiou na oxide kremičitom za použitia zmesi hexánu a etylacetátu v objemovom pomere 2 : 1, čím sa získa 0,245 g výslednej látky.

Hmotové spektrum (FAB): 957 M + Li,

Čiastočné ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): 7,18 (d, J=10 Hz, 1H), 7,16 (bs, 1H), 7,06 (d, J=4 Hz, 1H), 6,86 (dd, J=3 Hz a 10 Hz, 1H), 6,33 (d, J=4 Hz, 1H), 4,13 (t, J=6,7 Hz, 2H), 3,83 (t, J=6,7 Hz, 2H), 3,43 (s, 3H).

P r í k l a d 26

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1'-alylindol-5'-yl)-oxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon

Stupeň 26A

1-alyl-5-brómindol

K miešanému roztoku 204 mg, 5,1 mmol, jeden ekvivalent hydroxidu sodného v 10 ml DMSO sa pridá 1,0 g, 5,1 mmol, jeden ekvivalent 5-brómindolu. Roztok sa mieša 3 hodiny po úplnom rozpustení hydroxidu sodného, ktoré trvá približne

1 hodinu. Potom sa k roztoku pridá 0,466 ml, 5,1 mmol, jeden ekvivalent alyljodidu pomocou injekčnej striekačky. Po dvoch hodinách sa zmes zriedi vodou a dvakrát sa extrahuje dietyléterom. Organické extrakty sa spoja, vysušia sa bezvodým síranom horečnatým, odfiltrujú sa a odparia vo vákuu. Produkt sa čistí rýchlou chromatografiou na silikagéli za použitia zmesi hexánu a acetónu v objemovom pomere 4 : 1, čím sa získa 730 mg 1-alyl-5-brómindolu.

Stupeň 26B

Tri(1-alylindol-5-yl)bizmutín

K miešanému roztoku 730 mg, 3,09 mmol, jeden ekvivalent 1-alyl-5-brómindolu v 15 ml dietyléteru sa pod dusíkom pri teplote -78°C pridá 1,8 ml, 3,09 mmol, jeden ekvivalent terc.butyllítia vo forme 1,7 M roztoku v pentáne. Zmes sa ešte jednu hodinu mieša pod dusíkom pri teplote -78°C . Potom sa k zmesi pridá roztok 292 mg, 0,93 mmol, 0,3 ekvivalentu chloridu bizmutitého v 3 ml bezvodého THF po kvapkách pomocou injekčnej striekačky. Ľadový kúpeľ sa naplní suchým ľadom a banka sa prekryje. Zmes sa nechá pomaly cez noc oteplieť na teplotu miestnosti. Potom sa reakčná zmes zriedi toluénom a premyje sa nasýteným vodným roztokom chloridu sodného. Vzniknuté vrstvy sa odparia a vodná vrstva sa trikrát extrahuje toluénom. Organické extrakty sa spoja, vysušia sa bezvodým síranom sodným, odfiltrujú sa a odparia vo vákuu. Odparok sa rozpustí v éteri a roztok sa prefiltruje cez membránu s priemerom otvorov 0,4 mikrometrov (pTFE). Produkt začne kryštalizovať. Roztok sa uloží do chladiaceho zariadenia a po skončení kryštalizácie sa týmto spôsobom získa 200 mg tris(1-alylindol-5-yl)bizmutínu.

Stupeň 26C

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1'-alylindol-5'-yl)-oxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,

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

K miešanému roztoku 186 mg, 0,275 mmol, jeden ekvivalent tri(1-allylindol-5-yl)bismutínu v 3 ml metylénchloridu sa pridá 0,064 ml, 0,303 mmol, 1,32 ekvivalentu kyseliny peroctovej vo forme 32% roztoku v zriedenej kyseline octovej. K tomuto roztoku sa pridá 1 ml THF, 181 mg, 0,229 mmol, jeden ekvivalent 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-hydroxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonu a 10 mg, 0,055 mmol, 0,24 ekvivalentu octanu meďnatého. Potom sa reakčná zmes zriedi nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a štyrikrát sa extrahuje metylénchloridom. Organické extrakty sa spoja, vysušia sa bezvodým síranom horečnatým, odfiltrujú sa a odparia vo vákuu. Produkt sa izoluje a čistí rýchlou chromatografiou na silikagéli za použitia zmesi hexánu a acetónu v objemovom pomere 2 : 1 a potom ešte preparatívnu TLC za použitia 3,5% metanolu v metylénchloride, čím sa získa 56 mg čistej výslednej látky.

Hmotové spektrum (FAB): 953 M + Li,

Čiastočné ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): 7,17 (bs, 1H), 7,15 (d, J=10 Hz, 1H), 7,02 (d, J=3 Hz, 1H), 6,88 (dd, J=2 Hz a 10 Hz, 1H), 6,36 (d, J=3 Hz, 1H), 5,95 (m, 1H), 4,63 (bd, J=14 Hz, 1H), 3,50 (s, 3H).

P r í k l a d 27

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1'-allylindol-5'-yl)-oxy-3"-hydroxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon

K miešanému roztoku 1,0 g, 1,48 mmol, 1,2 ekvivalentu

tri(1-allylindol-5-yl)bizmutínu v zmesi 9 ml metylénchloridu a 3 ml THF sa pridá 0,315 ml, 1,62 mmol, 1,32 ekvivalentu kyseliny peroctovej vo forme 32% roztoku v zriedenej kyseline octovej. K tomuto roztoku sa pridá 956 mg THF, 1,23 mmol, jeden ekvivalent 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4",3"-dihydroxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktako-18-en-2,3,10,16-tetraonu a 22 mg, 0,123 mmol, 0,1 ekvivalentu octanu meďnatého. Nádoba sa uzavrie a zmes sa mieša štyri dni. Potom sa reakčná zmes zriedi nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a štyrikrát sa extrahuje metylénchloridom. Organické extrakty sa spoja, vysušia sa bezvodým síranom sodným, odfiltrujú sa a odparia vo vákuu. Produkt sa čistí rýchlou chromatografiou na stĺpci silikagélu za použitia zmesi hexánu a acetónu v objemovom pomere 3 : 1 a potom ešte preparatívnou TLC za použitia 3,5% metanolu v metylénchloride, čím sa získa 163 mg čistého 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1'-allylindol-5'-yl)-oxy-3"-hydroxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktako-18-en-2,3,10,16-tetraonu.

Hmotové spektrum (FAB): 953 (M + Li),

Čiastočné ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): 7,17 (d, J=10 Hz, 1H), 7,15 (brs, 1H), 7,05 (d, J=3 Hz, 1H), 6,86 (dd, J=10 Hz J = 2,5 Hz, 1H), 6,39 (d, J=3 Hz, 1H), 6,05 až 5,85 (m, 1H), 4,66 (brd, J=8,5 Hz, 2H), 4,57 (brd, J=5 Hz, 1H), 4,38 (brd, J=13 Hz, 1H).

P r í k l a d 28

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(9'-metylkarbazol-3'-yl)-oxy-3"-hydroxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktako-18-en-2,3,10,16-tetraon

K miešanej zmesi 646 mg, 2,48 mmol, 1 ekvivalent 3-bróm-9-metylkarbazolu v 12 ml dietyléteru sa pri teplote -78 °C (všetok karbazol nie je v roztoku) pod dusíkom pridá 3,0 ml, 4,96 mmol, 2 ekvivalenty terc.butyllítia vo forme 1,7 M roztoku v pentáne. Zmes sa rýchlo zohreje na teplotu miestnosti a potom sa rýchlo ochladí na -78 °C a mieša 40 minút pod dusíkom. Potom sa k zmesi pridá roztok 235 mg, 0,744 mmol, 0,3 ekvivalentu chloridu bizmutitého v 2,5 ml bezvodého THF po kvapkách pomocou injekčnej striekačky. Chladiaci kúpeľ sa naplní suchým ľadom a nádoba sa uzavrie. Zmes sa nechá cez noc pomaly oteplieť na teplotu miestnosti. Potom sa reakčná zmes vleje do deliaceho lievika, obsahujúceho nasýtený vodný roztok chloridu sodného a štyrikrát sa extrahuje metylénchloridom. Organické extrakty sa spoja, vysušia sa bezvodým síranom sodným, odfiltrujú sa a odparia vo vákuu. Tuhý odparok sa rozotrie s éterom a zo zmesi éteru a metanolu. Tuhý podiel sa oddelí, čím sa získa 200 mg tri-(9-metylkarbazol-3-yl)bizmutínu. Supernatant sa odloží na ďalšie čistenie.

Stupeň 28B

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(9'-metylkarbazol-3'-yl)-oxy-3''-hydroxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktako-18-en-2,3,10,16-tetraon

K miešanému roztoku 200 mg, 0,267 mmol, 1,2 ekvivalentu tri(9-metylkarbazol-3-yl)bizmutínu v zmesi 3 ml metylénchloridu a 1ml THF sa pridá 0,062 ml, 0,295 mmol, 1,3 ekvivalentu kyseliny peroctovej vo forme 32% roztoku v zriedenej kyseline octovej. K tomuto roztoku sa pridá 175 mg, 0,222 mmol, jeden ekvivalent 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-hydroxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktako-18-en-2,3,10,16-tetraonu a 10 mg, 0,055 mmol, 0,24 ekvivalentu octanu meďnatého. Nádoba sa uzavrie

a zmes sa mieša 48 hodín. Potom sa reakčná zmes zriedi nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a štyrikrát sa extrahuje metylénchloridom. Organické extrakty sa spoja, vysušia sa bezvodým síranom sodným, odfiltrujú sa a odparia vo vákuu. Produkt sa izoluje a čistí rýchlou chromatografiou na silikagéli za použitia zmesi hexánu a acetónu v objemovom pomere 3 : 1 a potom ešte preparatívnou TLC za použitia 3,5% metanolu v metylénchloride, čím sa získa 100 mg výslednej látky.

Hmotové spektrum (FAB): 977 (M + Li),

Čiastočné ^1H -NMR (CDCl_3 , 200 MHz): 7,68 (d, $J=2$ Hz, 1H),
7,48 - 7,10 (m, 6H), 4,58 (bd, $J=4,8$ Hz, 1H), 4,39
(bd, $J=14$ Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,53 (s, 2H).

P r í k l a d 29

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1'-benzylindol-5-yl)-oxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktako-18-en-2,3,10,16-tetraon

Stupeň 29A

1-benzyl-5-brómindol

K miešanej zmesi 204 mg, 5,1 mmol, 1 ekvivalent hydroxidu sodného a 10 ml DMSO sa pridá 1,0 g, 5,1 mmol, 1 ekvivalent 5-brómindolu. Roztok sa mieša 20 hodín do úplného rozpustenia hydroxidu sodného, ktoré trvá približne jednu hodinu. K roztoku sa pridá pomocou striekačky 0,606 ml, 5,1 mmol, 1 ekvivalent benzylbromidu. Po 7 hodinách sa zmes zriedi vodou a potom sa štyrikrát extrahuje dietyléterom. Organické extrakty sa spoja, vysušia sa bezvodým síranom horečnatým, prefiltrujú sa a odparia vo vákuu. Produkt sa čistí kryštalizáciou zo zmesi éteru a hexánu, čím sa získa 888 mg, 1-benzyl-5-brómindolu.

Stupeň 29B

Tri(1-benzylindol-5-yl)bizmutín

K miešanému roztoku 888 mg, 3,105 mmol, 1 ekvivalent 1-benzyl-5-brómindolu v 15 ml dietyléteru sa pri teplote -78 °C (všetok indol nebol v roztoku) pridá pod dusíkom 3,65 ml, 6,21 mmol, 2 ekvivalenty terc.butyllítia vo forme 1,7 M roztoku v pentáne. Potom sa zmes ešte 1 hodinu mieša pod dusíkom pri teplote -78 °C. K zmesi sa pridá roztok 294 mg, 0,932 mmol, 0,3 ekvivalentu chloridu bizmutitého v 3 ml bezvodého THF po kvapkách pomocou injekčnej striekačky. Chladiaci kúpeľ sa naplní suchým ľadom a nádoba sa uzavrie. Potom sa zmes nechá cez noc pomaly otepliť na teplotu miestnosti. Potom sa reakčná zmes vleje do deliaceho lievika, obsahujúceho nasýtený vodný roztok chloridu sodného a štyrikrát sa extrahuje metylénchloridom. Organické extrakty sa spoja, vysušia sa bezvodým síranom sodným, odfiltrujú sa a odparia vo vákuu. Tuhý odparok sa rozotrie s éterom. Tuhý podiel sa oddelí, čím sa získa 200 mg tri(1-benzylindol-5-yl)bizmutínu. Supernatant sa odloží na ďalšie čistenie.

Stupeň 29C

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1'-benzylindol-5-yl)-oxy-3''-hydroxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon

K miešanému roztoku 200 mg, 0,242 mmol, 1,2 ekvivalentu tri(1-benzylindol-5-yl)bizmutínu v zmesi 3 ml metylénchloridu a 1 ml THF sa pridá 0,060 ml, 0,285 mmol, 1,4 ekvivalenty kyseliny peroctovej vo forme 32% roztoku v zriedenej kyseline octovej. K tomuto roztoku sa pridá 159 mg, 0,202 mmol, 1 ekvivalent 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-hydroxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-

en-2,3,10,16-tetraonu a 10 mg, 0,055 mmol, 0,24 ekvivalentu octanu meďnatého. Nádoba sa uzavrie a zmes sa mieša cez noc. Potom sa reakčná zmes zriedi nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a štyrikrát sa extrahuje metylénchloridom. Organické extrakty sa spoja, vysušia sa bezvodým síranom sodným, odfiltrujú sa a odparia vo vákuu. Produkt sa izoluje a čistí rýchlou chromatografiou na stĺpci silikagélu za použitia zmesi hexánu a acetónu v objemovom pomere 3 : 1 a potom ešte preparatívnou TLC za použitia 3,5% metanolu v metylénchloride, čím sa získa 100 mg výslednej zlúčeniny.

Hmotové spektrum (FAB): 1003 (M + Li),

Čiastočné ^1H -NMR (CDCl_3 , 200 MHz): 7,3 - 7,0 (m, 8H), 6,84 (dd, $J=9$ Hz, 1H), 6,40 (d, 3 Hz, 1H), 5,23 (bs, 2H), 4,6 (bd, $J=6$ Hz, 1H), 4,38 (bd, $J=14$ Hz, 1H), 3,50 (s, 3H).

P r í k l a d 31

17-etyl-1-hydroxy-12-[2'-(4''-(1-N-metyl-5-indolyl)oxy-3''-alyloxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakozen-18-en-2,3,10,16-tetraon

Stupeň 31A

17-etyl-1-hydroxy-12-[2'-(4''-(terc.butyl dimetylsiloxo)-3''-alyloxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakozen-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 300 mg 17-etyl-1-hydroxy-12-[2'-(4''-(terc.-butyl dimetylsiloxo)-3''-hydroxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakozen-18-en-2,3,10,16-tetraonu v 9 ml 33%

metylénchloridu v cyklohexáne sa pridá 138 mg alyltrichlór-acetimidátu a reakčná zmes sa ešte 5 minút mieša. Potom sa pomaly injekčnou striekačkou pridá 18 mikrolitrov kyseliny trifluórmétánsulfónovej a zmes sa ďalej mieša pri teplote miestnosti. Po 3 dňoch sa reakčná zmes zriedi etylacetátom a reakcia sa zastaví pridaním nasýteného vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného. Vrstvy sa oddelia, organická vrstva sa premyje nasýteným vodným roztokom chloridu sodného a potom sa vysuší síranom horečnatým. Koncentrát sa čistí rýchlou chromatografiou na silikagéli za použitia zmesi etylacetátu a hexánu v objemovom pomere 1 : 4 s 1 % metanolu, čím sa získa 230 mg výslednej látky, ktorá ešte obsahuje trichlóracetamid. $^1\text{H-NMR}$ je v súlade s predpokladanou štruktúrou produktu.

Stupeň 31B

17-etyl-1-hydroxy-12-[2'-(4"-hydroxy-3"-alyloxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 115 mg 17-etyl-1-hydroxy-12-[2'-(4"-(terc.-butyldimetylsiloxy)-3"-alyloxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonu zo stupňa 31A v 2,5 ml acetonitrilu sa pridá 2% roztok fluorovodíka v 40 mikrolitroch vodného acetonitrilu a zmes sa mieša pri teplote miestnosti. Po 4 hodinách sa roztok zriedi etylacetátom a reakcia sa zastaví pridaním nasýteného vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného. Vrstvy sa oddelia a organická vrstva sa premyje nasýteným vodným roztokom chloridu sodného a potom sa vysuší síranom horečnatým. Koncentrát sa čistí rýchlou chromatografiou na silikagéli za použitia zmesi etylacetátu a hexánu v objemovom pomere 1 : 2, čím sa získa 42 mg výslednej látky. $^1\text{H-NMR}$ je v súlade s predpokladanou štruktúrou produktu.

Stupeň 31C

17-etyl-1-hydroxy-12-[2'-(4''-(1-N-metyl-5-indolyl)oxy-3''-alyloxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktako-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 53 mg tri(1-metyllindol-5-yl)bizmutínu v 700 mikrolitroch metylénchloridu sa pridá 17 mikrolitrov kyseliny peroctovej a zmes sa mieša 15 minút pri teplote miestnosti. 42 mg 17-etyl-1-hydroxy-12-[2'-(4''-hydroxy-3''-alyloxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktako-18-en-2,3,10,16-tetraonu sa rozpustí v 270 mikrolitroch metylénchloridu a roztok sa pridá k reakčnej zmesi. Po 18 hodinách sa zmes zriedi etylacetátom a premyje sa nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného a potom sa vysuší síranom horečnatým. Čistením koncentráta rýchlou chromatografiou na silikagéli za použitia zmesi etylacetátu a hexánu v objemovom pomere 1 : 3 s 1 % metanolu sa získa 25 mg výsledného produktu.

Hmotové spektrum (FAB) 938 (M + Li).

Čiastočné ¹H-NMR: 7,19 (s, 1H), 7,18 (d, J=9 Hz, 1H), 6,98 (d, J=3 Hz, 1H), 6,92 (dd, J=9,3 Hz, 1H), 6,34 (d, J=3 Hz, 1H), 5,89 (m, 1H), 4,56 (brd, J=4 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H).

P r í k l a d 32

17-etyl-1-hydroxy-12-[2'-(4''-(1-N-metyl-5-indolyl)oxy-3''-n-propyloxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktako-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 20 mg 17-etyl-1-hydroxy-12-[2'-(4''-(1-N-metyl-5-indolyl)oxy-3''-alyloxy-cyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-di-metoxi-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktako-18-en-2,3,10,16-tetraonu z príkladu 31 v 500 mikrolitroch etylacetátu sa pridá 5 mg ródia na aktívnom uhlí. Banka sa naplní vodíkom a zmes sa mieša pri teplote miestnosti. Po 1,5 hodinách sa zmes prefiltruje cez vrstvu celitu a rozpúšťadlo sa odparí vo vákuu, čím sa získa 20 mg výslednej látky.

Hmotové spektrum (FAB) 940 (M + Li).

Čiastočné ¹H-NMR: 7,18 (s, 1H), 7,16 (d, J=9 Hz, 1H), 6,96 (d, J=3 Hz, 1H), 6,92 (dd, J=9,3 Hz, 1H), 6,34 (d, J=3 Hz, 1H), 4,55 (brd, J=4 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H).

P r í k l a d 33

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1-N-metyl-5-indolyl)oxy-3''-izopropoxy-cyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktako-18-en-2,3,10,16-tetraon

Stupeň 33A

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-hydroxy-3''-izopropoxy-cyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktako-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 300 mg 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(3'',4''-dihydroxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktako-18-en-2,3,10,16-tetraonu v 4,5 ml 33% metylénchloridu v cyklohexáne sa pridá 142 mg izopropyltrichlóracetimidátu a reakčná zmes sa mieša 5 minút. Potom sa pomaly injekčnou striekačkou pridá 13,4 mikrolitrov kyseliny trifluórmétán-

sulfónovej a zmes sa mieša pri teplote miestnosti. Po piatich dňoch sa reakčná zmes zriedi etylacetátom a reakcia sa zastaví pridaním nasýteného vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného. Vrstvy sa oddelia, organická vrstva sa premyje nasýteným vodným roztokom chloridu sodného a potom sa suší síranom horečnatým. Koncentrát sa čistí preparatívnou TLC na silikagéli za použitia zmesi etylacetátu a hexánu v objemovom pomere 1 : 1 s 1 % metanolu, čím sa získa 42 mg výsledného produktu, ^1H -NMR je v súlade s predpokladanou štruktúrou produktu.

Stupeň 33B

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1-N-metyl-5-indolyl)oxy-3''-izopropylloxycyklohexyl)-1'-metylviny]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 52 mg tri(1-metyllindol-5-yl)bizmutínu v 700 ml metylénchloridu sa pridá 17 mikrometrov kyseliny peroctovej a zmes sa 15 minút mieša pri teplote miestnosti. 42 mg 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-hydroxy-3''-izopropylloxycyklohexyl)-1'-metylviny]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonu sa rozpustí v 450 mikrolitroch metylénchloridu a roztok sa pridá k reakčnej zmesi. Po 18 hodinách sa zmes zriedi etylacetátom a premyje sa nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného a potom sa vysuší síranom horečnatým. Koncentrát sa čistí preparatívnou TLC na silikagéli za použitia zmesi etylacetátu a hexánu v objemovom pomere 1 : 3 s 1 % metanolu, čím sa získa 9 mg výslednej látky.

Hmotové spektrum (FAB) 956 (M + Li).

Čiastočné ^1H -NMR: 7,19 (s, 1H), 7,16 (d, J=9 Hz, 1H), 6,97

(d, J=3 Hz, 1H), 6,92 (dd, J=9,3 Hz, 1H), 6,34 (d, J=3 Hz, 1H), 4,41 (brd, J=14 Hz, 1H), 2,72 (s, 3H).

P r í k l a d 34

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-metyl-5-indolyl)oxy-3"-alyloxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon

Stupeň 34A

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(terc.butylldimetylsiloxy)-3"-hydroxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 1,0 g 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(3",4"-dihydroxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonu v 14 ml bezvodého metylénchloridu sa pridá 240 mikrolitrov 2,6-lutidínu a zmes sa mieša pri teplote miestnosti. Po 10 minútach sa injekčnou striekačkou pridá 295 mikrolitrov terc.butylldimetylsilyltrifluórmétán-sulfonátu. Po 15 minútach sa reakčná zmes zriedi etylacetátom, premyje sa 1 N roztokom kyseliny chlorovodíkovej, vodou, nasýteným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného. Organická fáza sa vysuší síranom horečnatým, rozpúšťadlo sa odparí vo vákuu a odparok sa čistí rýchlou chromatografiou na silikagéli za použitia zmesi etylacetátu a hexánu v pomere 1 : 3 s 1 % metanolu, čím sa získa 293 mg výsledného produktu. ¹H-NMR je v súlade s predpokladanou štruktúrou tejto látky.

Stupeň 34B

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(terc.butylldimetylsiloxy)-3"-alyloxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 290 mg 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(terc.butyldimetylsiloxy)-3''-hydroxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonu v 3,9 ml 33% metylénchloridu v cyklohexáne sa pridá 131 mg alyltrichlóracetamidátu a reakčné zložky sa miešajú 5 minút. Potom sa pomaly injekčnou striekačkou pridá 6 mikrolitrov kyseliny trifluórmétánsulfónovej a zmes sa mieša pri teplote miestnosti. Po piatich dňoch sa reakčná zmes zriedi etylacetátom a reakcia sa zastaví pridaním nasýteného roztoku hydrogénuhličitanu sodného. Vrstvy sa oddelia, organická vrstva sa premyje nasýteným roztokom chloridu sodného a vysuší sa síranom horečnatým. Koncentrát sa čistí preparatívnu TLC na silikagéli za použitia zmesi etylacetátu a hexánu v pomere 1 : 5 s 1 % metanolu, čím sa získa 150 mg výslednej látky. ¹H-NMR je v súlade s predpokladanou štruktúrou tejto zlúčeniny.

Stupeň 34C

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-hydroxy-3''-alyloxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 150 mg 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(terc.butyldimetylsiloxy)-3''-alyloxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonu v 3 ml acetonitrilu sa pridá 2% roztok fluorovodíka v 80 mikrolitroch vodného acetonitrilu a zmes sa mieša pri teplote miestnosti. Po dvoch hodinách sa roztok zriedi etylacetátom a reakcia sa zastaví nasýteným roztokom hydrogénuhličitanu sodného. Vrstvy sa oddelia, organická vrstva sa premyje nasýteným roztokom chloridu sodného a vysuší sa síranom horečnatým. Koncentrát sa čistí rýchlou chromatografiou na oxide kremičitom za použitia zmesi etylacetátu a hexánu

v pomere 1 : 1 s 1 % metanolu, čím sa získa 63 mg výsledného produktu. $^1\text{H-NMR}$ je v súlade s predpokladanou štruktúrou tejto látky.

Stupeň 34D

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-metyl-5-indolyl)oxy-3"-alyloxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 60 mg tri(1-metylindol-5-yl)bismutínu v 1,0 ml etylénchloridu sa pridá 23 mikrolitrov kyseliny peroctovej a zmes sa mieša 15 minút pri teplote miestnosti. 60 mg 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-hydroxy-3"-alyloxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonu sa rozpustí v 500 mikrolitroch metylénchloridu a roztok sa pridá k reakčnej zmesi. Po 20 hodinách sa zmes zriedi etylacetátom a premyje sa nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného a potom sa vysuší síranom horečnatým. Koncentrát sa čistí preparatívnou TLC na silikagéli za použitia zmesi etylacetátu a hexánu v objemovom pomere 1 : 2 s 1 % metanolu, čím sa získa 26 mg výsledného produktu.

Čiastočné $^1\text{H-NMR}$: 7,18 (s, 1H), 7,16 (d, J=9 Hz, 1H), 6,97 (d, J=3 Hz, 1H), 6,91 (dd, J=9 Hz a 3 Hz, 1H), 6,34 (d, J=3 Hz, 1H), 5,89 (m, 1H), 4,57 (brd, J=4 Hz, 1H), 4,41 (brd, J=14 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H).

P r í k l a d 35

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-metyl-5-indolyl)oxy-3"-n-propyloxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 14 mg 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1-N-metyl-5-indolyl)oxy-3''-alyloxy-cyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonu v 400 mikrolitroch etylacetátu sa pridajú 4 mg ródia na aktívnom uhlí. Banka sa naplní vodíkom a zmes sa mieša pri teplote miestnosti. Po 1,5 hodinách sa zmes prefiltruje cez vrstvu celi-tu a potom sa rozpúšťadlo odparí vo vákuu. Surový produkt sa čistí chromatografiou na silikagéli za použitia zmesi etyl-acetátu a hexánu v pomere 1 : 1 s 1 % metanolu, čím sa získa 10 mg výsledného produktu.

Čiastočné ¹H-NMR: 7,17 (s, 1H), 7,15 (d, J=9 Hz, 1H), 6,97 (d, J=3 Hz, 1H), 4,56 (brd, J=4 Hz, 1H), 4,40 (brd, J=14 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H).

P r í k l a d 36

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1-(3-terc.butyl-dimetylsilyloxypropyl)indol-5-yl)oxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 0,43 g 0,4 mmol tri[1-(3-terc.butyl-dimetylsilyloxypropyl)indol-5-yl]bizmutínu v 4 ml metylénchloridu sa pri teplote miestnosti pridá 0,075 ml 32% roztoku kyseliny peroctovej v kyseline octovej a po 15 minútach sa pridá ešte 350 mg, 0,44 mmol 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-hydroxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonu a 30 mg octanu meďnatého. Reakčná zmes sa mieša dva dni. Potom sa reakcia zastaví pridaním nasýteného roztoku hydrogénuhličitanu sodného a zmes sa extrahuje metylénchloridom. Organické extrakty sa spoja, vysušia sa síranom sodným, prefiltrujú a odparia vo vákuu. Produkt sa izoluje a čistí preparatívnou TLC na silikagéli za použitia zmesi hexánu a acetónu v pomere 3 : 1, čím sa získa 144 mg výslednej látky.

P r í k l a d 37

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(3-hydroxypropyl)indol-5-yl)oxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktako-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 144 mg 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1-(3-terc.butylldimetylsilyloxypropyl)indol-5-yl)oxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktako-18-en-2,3,10,16-tetraonu v 4 ml metylénchloridu sa pri teplote miestnosti pridá roztok 20 mg kyseliny p-toluénsulfónovej v 4 ml metanolu. Reakčná zmes sa mieša tri hodiny, potom sa pridá nasýtený vodný roztok hydrogénuhličitanu sodného a zmes sa extrahuje metylénchloridom. Extrakty sa spoja, vysušia sa síranom sodným, prefiltrujú a odparia vo vákuu. Produkt sa čistí preparatívnou TLC na silikagéli za použitia zmesi hexánu a acetónu v pomere 2 : 1, čím sa získa 81 mg výslednej látky.

Čiastočné ¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz): 7,22 (d, J=9 Hz, 1H), 7,18 (d, J=3 Hz, 1H), 7,07 (d, J=3 Hz, 1H), 6,89 (dd, J=3 Hz a 9 Hz, 1H), 6,34 (d, J=3 Hz, 1H), 4,20 (t, J=6,5 Hz, 2H), 2,00 (m, 2H).

P r í k l a d 38

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(3''-hydroxy-4''-(1-terc.butylldimetylsilyloxyetyl)indol-5-yl)oxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktako-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 250 mg 0,24 mmol tri[1-(2-terc.butylldimetylsilyloxyetyl)indol-5-yl]bizmutínu v 2 ml metylénchloridu sa pri teplote miestnosti pridá 0,05 ml 32% roztoku kyseliny peroctovej v kyseline octovej a po 15 minútach ešte 200 mg,

0,25 mmol 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(3",4"-dihydroxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonu a 20 mg octanu meďnatého. Reakčná zmes sa mieša dva dni, potom sa reakcia zastaví prídanim nasýteného vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného a zmes sa extrahuje metylénchloridom. Organické extrakty sa spoja, vysušia sa síranom sodným, prefiltrujú a odparia vo vákuu. Produkt sa izoluje a čistí preparatívnou TLC za použitia zmesi hexánu a acetónu v pomere 3 : 1, čím sa získa 74 mg výslednej látky.

P r í k l a d 39

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(3"-hydroxy-4"-(1-hydroxyetyl-indol-5-yl)oxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 74 mg 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(3"-hydroxy-4"-(1-terc.butylidimetylsilyloxyetylindol-5-yl)oxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonu v 2 ml metylénchloridu sa pri teplote miestnosti pridá roztok 10 mg kyseliny p-toluénsulfónovej v 2 ml metanolu. Reakčná zmes samieša 3 hodiny, potom sa pridá nasýtený vodný roztok hydrogénuhličitanu sodného a zmes sa extrahuje metylénchloridom. Extrakty sa spoja, vysušia síranom sodným, prefiltrujú a odparia vo vákuu. Produkt sa čistí preparatívnou TLC na silikagéli za použitia zmesi hexánu a acetónu v pomere 2 : 1, čím sa získa 44,8 mg výsledného produktu.

Čiastočné ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): 7,24 (d, J=9 Hz, 1H), 7,15 (d, J=3 Hz, 1H), 7,12 (d, J=3 Hz, 1H), 6,86 (dd, J=3 Hz a 9 Hz, 1H), 6,39 (d, J=3,5 Hz, 1H), 4,20 (t, J=5 Hz, 2H).

P r í k l a d 40

Tri[2-(2-terc.butyldimetylsilyloxyetyl)indol-6-yl]bizmutín

Stupeň 40A

6-brómindol

K roztoku 4,3 g 20 mmol 4-bróm-2-nitrotoluénu v 40 ml DMF sa pridá 7,15 g, 60 mmol dimetylformamiddimetylacetálu a 1,4 g, 20 mmol pyrolidínu. Roztok sa 4 hodiny zohrieva na 110, potom sa ochladí na teplotu miestnosti a zriedi sa etyléterom. Potom sa zmes trikrát premyje vodou, vysuší sa síranom sodným, prefiltruje a rozpúšťadlo sa odparí. Odparok sa rozpustí v 125 ml 80% vodnej kyseliny octovej a roztok sa zohreje na 75 °C. V priebehu 20 minút sa postupne pridá 9,75 g, 150 mmol práškoveho zinku. Reakčná zmes sa zohrieva 2 hodiny na 85 °C, potom sa ochladí približne na 35 °C a prefiltruje na odstránenie nezreagovaného zinku. Filtrát sa zriedi etyléterom, trikrát sa premyje vodou a potom nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného. Roztok sa vysuší síranom sodným. Potom sa zmes zriedi hexánom a prefiltruje. Filtrát sa odparí na špinavobielu tuhú látku, ktorá sa rozpustí v hexáne, roztok sa prefiltruje a odparí, čím sa získa 1,65 g výsledného produktu vo forme svetlozelenej tuhej látky.

Stupeň 40B

1-(2-terc-butyldimetylsilyloxyetyl)-6-brómindol

K suspenzii 192 mg, 4,8 mmol hydridu sodíka vo forme 60% disperzie v oleji v 4 ml DMF sa po kvapkách pridá roztok 0,85 g, 4,34 mmol 6-brómindolu v 4 ml DMF. Zmes sa mieša 10 minút pri teplote miestnosti a potom sa pridá 1,15 g 4,8 mmol 2-terc.butyldimetylsilyloxyetyl bromidu a zmes sa mieša ešte 1,5 hodinu. Reakčná zmes sa potom delí medzi zmes vody

a ľadovej drviny a hexán. Organický podiel sa dvakrát premyje vodou, vysuší sa síranom sodným, prefiltruje a odparí vo vákuu na tmavý olej. Produkt sa izoluje rýchlou chromatografiou na oxide kremičitom za použitia zmesi hexánu a acetónu v pomere 4 : 1, čím sa získa 1,04 g výsledného produktu vo forme oleja.

Stupeň 40C

Tri[1-(2-terc-butyldimetylsilyloxyetyl)indol-6-yl]bizmutín

K roztoku 1,0 g, 2,81 mmol 1-(2-terc-butyldimetylsilyloxyetyl)-6-brómindolu v 10 ml etyléteru sa pri teplote -78 °C pridá 3,4 ml, 5,8 mmol terc.butyllítia vo forme 1,7 M roztoku v pentáne. Zmes sa 10 minút mieša a potom sa pridá roztok 285 mg, 0,9 mmol chloridu bizmutitého v 3 ml THF. reakčná zmes sa mieša ešte 10 minút pri teplote -78 °C a potom sa nechá cez noc oteplíť na teplotu miestnosti. Potom sa reakčná zmes delí medzi zmes vody a ľadovej drviny a metylénchlorid. Organická vrstva sa premyje vodou, vysuší sa síranom sodným a odparí na tmavý olej. Tento olej sa čistí rýchlou chromatografiou na oxide kremičitom za použitia zmesi hexánu a acetónu v pomere 4 : 1, čím sa získa 630 mg výslednej látky vo forme tmavého oleja s čistotou približne 60 %, tento materiál sa použije bez ďalšieho čistenia v príklade 41.

P r í k l a d 41

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1-terc.butyldimetylsilyloxyetyl)indol-6-yl)oxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktako-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 0,60 g, 0,58 mmol tri[1-(2-terc.butyldimetylsilyloxyetyl)indol-6-yl]bizmutínu v 5 ml metylénchloridu sa pri teplote miestnosti pridá 0,080 ml 32% roztoku kyseliny

peroctovej v kyseline octovej a po 15 minútach sa pridá ešte 350 mg, 0,44 mmol 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-hydroxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonu a 30 mg octanu mednatého. Reakčná zmes sa mieša 20 hodín. Potom sa reakcia zastaví pridaním nasýteného hydrogénuhličitanu sodného a zmes sa extrahuje metylénchloridom. Organické extrakty sa spoja, vysušia sa síranom sodným, prefiltrujú sa a odparia vo vákuu. Produkt sa izoluje a čistí preparatívnom TLC na silikagéli za použitia zmesi hexánu a acetónu v pomere 3 : 1, čím sa získa 150 mg produktu.

P r í k l a d 42

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-hydroxyetylindol-6-yl)-oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 150 mg 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-terc.butyldimetylsilyloxyetylindol-6-yl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonu v 4 ml metylénchloridu sa pri teplote miestnosti pridá roztok 20 mg kyseliny p-toluénsulfónovej v 4 ml metanolu. Reakčná zmes sa mieša dve hodiny, reakcia sa zastaví pridaním nasýteného vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného, nato sa reakčná zmes extrahuje metylénchloridom. Extrakty sa spoja, vysušia sa síranom sodným, prefiltrujú sa a odparia vo vákuu. Produkt sa čistí preparatívnou TLC na silikagéli za použitia zmesi hexánu a acetónu v pomere 2 : 1, čím sa získa 55 mg produktu.

Čiastočné ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): 7,47 (d, J=6 Hz, 1H), 7,03 (d, J=3 Hz, 1H), 6,94 (bs, 1H), 6,82 (dd, J=1,5 Hz a 5 Hz, 1H), 6,41 (d, J=3 Hz, 1H), 6,41 (d, J=3 Hz,

1H), 4,20 (t, J=5 Hz, 2H), 3,93 (t, J=5 Hz, 2H), 3,50 (s, 3H).

P r í k l a d 43

Tri(1-metyllindol-6-yl)bizmutín

K roztoku 760 mg, 3,6 mmol 1-metyl-6-brómindolu v 15 ml etyléteru sa pri teplote -78 °C pridá 4,4 ml 7,5 mmol terc.butyllítia vo forme 1,7 M roztoku v pentáne. Po 10 minútach sa pridá ešte roztok 375 mg, 1,2 mmol chloridu bizmutitého v 4 ml THF a chladiaci kúpeľ sa odstráni. Reakčná zmes sa mieša ešte 4 hodiny, potom sa vleje do zmesi vody a ľadovej drviny a vzniknutá zmes sa extrahuje metylénchloridom. Extrakty sa spoja, opäť sa premyjú vodou, vysušia sa síranom sodným, prefiltrujú a odparia vo vákuu na tmavý olej. Produkt sa nechá kryštalizovať z metanolu, čím sa získka 290 mg výsledného produktu vo forme špinavobielej tuhej látky.

P r í k l a d 44

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1-metyllindol-6-yl)oxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 200 mg, 0,33 mmol tri(1-(2-metyllindol-6-yl)-bizmutínu v 2 ml metylénchloridu sa pri teplote miestnosti pridá 0,070 ml 32% roztoku kyseliny peroctovej v kyseline octovej a po 15 minútach sa pridá ešte 150 mg, 0,19 mmol 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-hydroxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonu a 30 mg octanu meďnatého. Reakčná zmes sa mieša 4 dni. Potom sa reakcia zastaví pridaním nasýteného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a zmes sa extrahuje metylénchloridom.

ridom. Organické extrakty sa spoja, vysušia sa síranom sodným, prefiltrujú sa a odparia vo vákuu. Produkt sa izoluje a čistí preparatívnom TLC na silikagéli za použitia zmesi hexánu a acetónu v pomere 2 : 1, čím sa získa 76 mg produktu.

Čiastočné $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 7,44 (d, $J=7$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J=3$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J=2$ Hz, 1H), 6,81 (m, 1H), 6,37 (d, $J=3$ Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,51 (s, 3H).

P r í k l a d 45

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1-dibenzylfosfonoxyetyl-indol-5-yl)-oxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylviny]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktako-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 202 mg 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1-hydroxyetylindol-5-yl)-oxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylviny]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktako-18-en-2,3,10,16-tetraonu (po azeotropnej destilácii s toluénom) v bezvodom THF sa pridá 88,6 mg dibenzylfosfátu a potom ešte 83,5 mg trifenylfosfinu. Reakčná zmes sa ochladí na 0 °C a potom sa pridá 50 ml dietylazodikarboxylátu. Reakčná zmes sa mieša 5 minút pri teplote 0 °C, potom sa ľadový kúpeľ odstráni a zmes sa mieša 2 hodiny pri teplote miestnosti. Potom sa reakčná zmes priamo naniesie do stĺpca silikagélu a čistí za použitia etylacetátu a hexánu v pomere 2 : 3 s 1 % metanolu, čím sa získa 197 mg výslednej látky.

Čiastočné $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,29 (m, 6H), 7,18 (m, 5H), 7,12 (d, $J=9$ Hz, 1H), 7,0 (d, $J=4$ Hz, 1H), 6,89 (dd, $J=8$ Hz a 2 Hz, 1H), 6,36 (d, $J=4$ Hz, 1H), 4,82 (m, 4H), 4,40 (brd, $J=14$ Hz, 1H), 4,20 (m, 4H).

P r í k l a d 46

Monodraselná soľ 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1-fosfo-noxyetylindol-5-yl)-oxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatri-cyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 197 mg 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1-dibenzylfosfátoxyetylindol-5-yl)oxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-di-oxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetra-onu v 3,2 ml metanolu sa pridá 16,3 mg hydrogénuhličitanu draselného v roztoku v 200 vody. Pridá sa hydroxid paládia na aktívnom uhlí a potom sa pomocou banky do reakčnej zmesi privádza vodík. Po skončení reakcie, ktorá podľa analýzy TLC trvá 10 minút, sa zmes prefiltruje cez celit, ktorý sa potom premyje metanolom a malým množstvom vody. Rozpúšťadlo sa od-parí vo vákuu a surový materiál sa čistí na stĺpci HP-20, čím sa získa 69 mg výsledného produktu.

Čiastočné ¹H-NMR (CD₃OD): 7,34 (d, J=9 Hz, 1H), 7,27 (d, J=4 Hz, 1H), 7,12 (d, J=2 Hz, 1H), 6,85 (dd, J=9 Hz a 2 Hz, 1H), 6,31 (d, J=4 Hz, 1H), 5,23 (m, 2H), 4,35 (m, 2H), 4,13 (m, 2H).

P r í k l a d 47

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1-(N,N-dimetylglycyloxy)-etylindol-5-yl)-oxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatri-cyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 26,6 mg 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1-hydroxyetylindol-5-yl)-oxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metyl-vinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonu v 0,3 ml bezvodého metylénchloridu sa pridá 5,8 mg hydrochlo-

ridu N,N-dimetylglycínu, 3,4 mg DMAP a 8 mg EDC pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa mieša 4 hodiny, potom sa zriedi etylacetátom a premyje sa nasýteným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného. Organická vrstva sa vysuší síranom horečnatým a rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu. Surový materiál sa čistí rýchlou chromatografiou za použitia zmesi acetónu a hexánu v pomere 1 : 2, čím sa získa 23 mg produktu.

Čiastočné ^1H -NMR (CDCl_3): 7,21 (m, 2H), 7,04 (d, $J=4$ Hz, 1H), 6,91 (dd, $J=9$ Hz a 2 Hz, 1H), 6,49 (d, $J=4$ Hz, 1H), 4,41 (m, 2H), 4,32 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

P r í k l a d 48

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1-sukcinyloxyetylindol-5-yl)-oxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktako-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 109 mg 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1-hydroxyetylindol-5-yl)-oxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktako-18-en-2,3,10,16-tetraonu v bezvodom metylénchloride sa pridá 11,5 mg anhydridu kyseliny jantárovej a 19 ml trietylamínu. Potom sa pridá ešte 7 mg DMAP a priebeh reakcie sa sleduje pomocou TLC. Po 1,5 hodine sa reakčná zmes zriedi etylacetátom a pH sa upraví na 4 pridaním 1 N roztoku kyseliny chlorovodíkovej. Potom sa zmes vleje do deliaceho lievika a vrstvy sa oddelia. Vodná vrstva sa extrahuje etylacetátom, organické vrstvy sa spoja a premyjú nasýteným roztokom chloridu sodného. Roztok sa vysuší síranom horečnatým a surový materiál sa čistí rýchlou chromatografiou za použitia 3% metanolu v metylénchloride, čím sa získa 66 mg produktu.

Čiastočné $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,19 (m, 2H), 7,04 (d, $J=4$ Hz, 1H), 6,91 (dd, $J=9$ Hz a 2 Hz, 1H), 6,39 (d, $J=4$ Hz, 1H), 4,32 (m, 4H), 2,49 (brs, 4H).

P r í k l a d 49

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1-metyl-3-fenylindol-5-yl)-oxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon

Stupeň 40A

5-bróm-3-fenylizatín

K miešanej zmesi 5 g, 22, 1 mmol, 1 ekvivalent 5-brómizatínu v 150 ml bezvodého THF sa pridá 14,7 ml, 44,2 mmol, 2 ekvivalenty fenylmagnéziumbromidu vo forme 3M roztoku v dietyléteri. (Grignardovo reakčné činidlo sa začne pridávať pri teplote -78°C , po pridaní približne 5 ml tohto činidla sa viskozita reakčnej zmesi zvýši natoľko, že sa zmes už nedá miešať. Z tohto dôvodu sa chladiaci kúpeľ odstráni a zvyšok činidla sa pridá rýchle po kvapkách). Potom sa reakčná zmes mieša cez noc, po tejto dobe je možné analýzou TLC preukázať ešte malé množstvo nezreagovaného východiskového materiálu. Pridá sa ešte 1,5 ml Grignardovho činidla a reakčná zmes sa mieša ďalších 6 hodín. Potom sa reakčná zmes vleje do deliaceho lievika, obsahujúceho nasýtený vodný roztok chloridu amónneho a zmes sa štyrikrát extrahuje dietyléterom. Organické extrakty sa spoja, vysušia sa bezvodým síranom horečnatým, prefiltrujú sa a odparia vo vákuu. Produkt sa použije bez ďalšieho čistenia.

Stupeň 49B

5-bróm-3-fenylindol

K miešanému roztoku 6,39 g, 21 mmol, 1, ekvivalent 5-bróm-3-fenylizatínu v 50 ml bezvodého THF sa pri teplote 0 °C pridá po častiach v priebehu 1,5 hodiny 2,0 g, 52,5 mmol, 2,5 ekvivalentu lítiumalumíniumhydridu. Chladiaci kúpeľ sa odstráni a reakčná zmes sa mieša cez noc. Potom sa zmes ochladí na 0 °C a opatrne sa pridá 1 N vodný roztok kyseliny chlorovodíkovej. Zmes sa prefiltruje cez vrstvu celitu, ktorý sa potom premyje THF. Filtrát sa odparí vo vákuu, odparok sa rozpustí v etylacetáte a premyje sa vodou. Organická vrstva sa vysuší bezvodým síranom horečnatým, prefiltruje sa a odparí vo vákuu.

Stupeň 49C

5-bróm-1-metyl-3-fenylindol

K miešanému roztoku 2,4 g, 8,78 mmol, 1 ekvivalent 5-bróm-3-fenylindolu v 20 ml dimetylformamidu sa pridá 422 mg, 10,54 mmol, 1,2 ekvivalentu hydridu sodíka vo forme 60% disperzie v oleji. Zmes sa 15 minút mieša, potom sa pomocou injekčnej striekačky pridá 0,6 ml, 9,66 mmol, 1,1 ekvivalentu metyljodidu a reakčná zmes sa štyrikrát extrahuje etylacetátom. Organické extrakty sa spoja, vysušia sa bezvodým síranom horečnatým, prefiltrujú sa a odparia vo vákuu. Produkt sa čistí rýchlou chromatografiou na stĺpci za použitia zmesi hexánu a acetónu v pomere 2 : 1, čím sa získa 1,63 g 5-bróm-1-metyl-3-fenylindolu.

Stupeň 49D

Tri(1-metyl-3-fenylindol-5-yl)bizmutín

K miešanému roztoku 1,63 g, 5,7 mmol, 1 ekvivalent 5-bróm-1-metyl-3-fenylindolu v 35 ml dietyléteru sa pri teplote -78 °C pod dusíkom pridá 6,7 ml, 11,4 mmol, 2 ekvivalenty terc.butyllítia vo forme 1,7 M roztoku v hexáne po kvapkách pomocou injekčnej striekačky. Reakčná zmes sa mieša 10 minút

pri teplote -78°C . Potom sa k zmesi pridá rýchle po kvapkách roztok 540 mg, 1,71 mmol, 0,3 ekvivalentu chloridu bizmutitého v 7 ml THF. Reakčná zmes sa mieša 10 minút pri teplote -78°C , potom sa chladiaci kúpeľ odstráni a zmes sa nechá oteplieť na teplotu miestnosti. Po 3 hodinách sa zmes vleje do deliaceho lievika, obsahujúceho vodu a štyrikrát sa extrahuje metylénchloridom. Organické extrakty sa spoja, vysušia sa bezvodým síranom sodným, prefiltrujú sa a odparia vo vákuu. Odparok sa rozotrie s dietyléterom a tuhý podiel sa oddelí a premyje dietyléterom, čím sa získa 710 mg tri(1-metyl-3-fenylindol-5-yl)bismutínu.

Stupeň 49E

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1-metyl-3-fenylindol-5-yl)-oxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktako-18-en-2,3,10,16-tetraon

K miešanému roztoku 645 mg, 0,78 mmol, 1,2 ekvivalentu tri(1-metyl-3-fenylindol-5-yl)bismutínu v zmesi 10 ml metylénchloridu a 3 ml THF sa pridá 0,514 ml 32% roztoku kyseliny peroctovej v zriedenej kyseline octovej (0,858 mmol, 1,3 ekvivalentu). Zmes sa mieša 5 minút a potom sa pridá 540 mg, 0,65 mmol, 1 ekvivalent 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-hydroxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktako-18-en-2,3,10,16-tetraonu a 12 mg, 0,065 mmol, 0,1 ekvivalentu octanu meďnatého. Nádoba sa uzavrie a zmes sa mieša 48 hodín. Po tejto dobe sa pridá nasýtený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného a zmes sa štyrikrát extrahuje metylénchloridom. Organické extrakty sa spoja, vysušia sa síranom sodným, prefiltrujú sa a odparia vo vákuu. Produkt sa čistí rýchlou chromatografiou na stĺpci silikagélu za použitia zmesi hexánu a acetónu v pomere 2 : 1 a potom znova za použitia 3,5% metanolu v metylénchloride, čím sa získa 78 mg 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1-metyl-3-fe-

nylindol-5-yl)-oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23, 25-dime-toxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonu.

Hmotové spektrum (FAB) 1003 ($M^+ + Li$), 996 (M^+).

Čiastočné ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7,59 (d, J=7 Hz, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,41 (t, J=7 Hz, 2H), 7,25 = 7,15 (m, 3H), 6,99 (dd, J=9 Hz a 2 Hz, 1H), 4,57 (d, J=6 Hz, 1H), 4,39 (bd, J=13 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H).

P r í k l a d 50

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-metyl-3-(2-hydroxyetyl)indol-5-yl)-oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatri-cyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon

Stupeň 50A

5-bróm-3-hydroxyetylindol

K miešanému roztoku 1,9 g, 7,48 mmol, 1 ekvivalent kyseliny 5-brómindol-3-octovej v 17 ml bezvodého THF sa pri teplote 0 °C pridá 570 mg, 14,96 mmol, 2 ekvivalenty lítium-alumíniumhydridu po častiach v priebehu 30 minút. V reakčnej zmesi sa vytvorí zrazenina. Pridá sa 20 ml THF a chladiaci kúpeľ sa odstráni, zmes sa určitú dobu energicky mieša a potom sa nechá miešať cez noc. Potom sa k zmesi opatrne pridá 1 N vodný roztok kyseliny chlorovodíkovej. Zmes sa prefiltruje cez vrstvu celitu, ktorý sa potom premyje THF. Filtrát sa odparí vo vákuu, odparok sa rozpustí v etylacetáte a roztok sa premyje vodou. Organická vrstva sa vysuší bezvodým síranom horečnatým, prefiltruje sa a odparí vo vákuu. Pri analýze TLC už nebolo možné v odparku preukázať žiadny nezreagovaný východiskový materiál. Potom sa odparok rozpustí v dietyléteri a roztok sa extrahuje 0,25 N vodným roztokom

hydroxidu sodného. Organická vrstva sa vysuší bezvodým síranom horečnatým, prefiltruje sa a odparí vo vákuu, čím sa získa 1,16 g 5-bróm-3-hydroxyetylindolu.

Stupeň 50B

5-bróm-3-(2-terc.butyldimetylsilyloxy)etylindol

K miešanému roztoku 1,16 g, 4,83 mmol, 1 ekvivalent 5-bróm-3-hydroxyetylindolu v 12 ml metylénchloridu sa pridá 1,0 ml, 7,25 mmol, 1,5 ekvivalentu trietylamínu a potom ešte 875 mg, 1,2 mmol, 1,2 ekvivalentu terc.butyldimetylchlórsilánu a katalytické množstvo dimetylaminopyridínu. Reakčná zmes sa mieša cez noc, nato sa vleje do deliaceho lievika, obsahujúceho vodu a štyrikrát sa extrahuje metylénchloridom. Organické extrakty sa spoja, vysušia sa bezvodým síranom sodným, prefiltrujú sa a odparia vo vákuu, čím sa získa 1,66 g, 5-bróm-3-(2-terc.butyldimetylsilyloxy)etylindolu.

Stupeň 50C

5-bróm-1-metyl-3-(2-terc.butyldimetylsilyloxy)etylindol

K miešanému roztoku 1,66 g, 4,66 mmol, 1 ekvivalent 5-bróm-3-(2-terc.butyldimetylsilyloxy)etylindolu v 15 ml DMF sa pridá 225 mg, 5,6 mmol, 1,2 ekvivalentu hydridu sodíka vo forme 60% disperzie v oleji. Po 15 minútach sa pridá ešte 0,320 ml, 5,13 mmol, 1,1 ekvivalentu jódmétánu. Potom sa reakčná zmes mieša ešte 4 hodiny, nato sa vleje do deliaceho lievika, obsahujúceho vodu a dvakrát sa extrahuje etylacetátom. Organické extrakty sa spoja, vysušia sa bezvodým síranom horečnatým, prefiltrujú sa a odparia vo vákuu, čím sa získa 1,49 g výsledného 5-bróm-1-metyl-3-(2-terc.butyldimetylsilyloxy)etylindolu.

Stupeň 50D

Tri(1-metyl-3-(2-terc.butyldimetylsilyloxy)etylindol-5-yl)-bismutín

K miešanému roztoku 1,49 g, 4,03 mmol, 1 ekvivalent 5-bróm-1-metyl-3-(2-terc.butyldimetylsilyloxy)etylindolu v 15 ml dietyléteru sa pri teplote -78 °C pod dusíkom pridá 4,8 ml, 8,06 mmol, 2 ekvivalenty terc.butyllítia vo forme 1,7 M roztoku v pentáne po kvapkách pomocou injekčnej striekačky. Zmes sa mieša 10 minút pri teplote -78 °C a potom sa pridá roztok 381 mg, 1,21 mmol, 0,3 ekvivalentu chloridu bizmutitého v 5 ml THF rýchlo po kvapkách pomocou injekčnej striekačky. Zmes sa mieša ešte 7 minút pod dusíkom pri teplote -78 °C, potom sa chladiaci kúpeľ odstráni a zmes sa nechá oteplieť na teplotu miestnosti. Po jednej hodine sa zmes vleje do deliaceho lievika, obsahujúceho vodu a štyrikrát sa extrahuje metylénchloridom. Organické extrakty sa spoja, vysušia sa bezvodým síranom sodným, prefiltrujú sa a odparia vo vákuu, čím sa získa 554 mg surového produktu. ¹H-NMR analýza odparku preukazuje, že ide o zmes požadovaného bismutínu a redukovaného indolu v pomere približne 2 : 1. Táto zmes bola priamo použitá v nasledujúcej reakcii.

Stupeň 50E

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1-metyl-3-(2-terc.butyldimetylsilyloxyetyl)indol-5-yl)-oxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon

K miešanému roztoku 554 mg surového tri(1-metyl-3-(2-terc.butyldimetylsilyloxy)etylindol-5-yl)bismutínu v zmesi 10 ml metylénchloridu a 3 ml tetrahydrofuránu sa pridá 0,120 ml, 0,571 mmol kyseliny peroctovej vo forme 32% roztoku v zriedenej kyseline octovej. K zmesi sa pridá ešte 347

mg, 0,439 mmol 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-hydroxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonu a potom ešte 24 mg, 0,13 mmol octanu meďnatého. Reakčná zmes sa mieša cez noc a potom sa vleje do deliaceho lievika, obsahujúceho nasýtený roztok hydrogenuhličitanu sodného a štyrikrát sa extrahuje metylénchloridom. Organické extrakty sa spoja, vysušia sa bezvodým síranom sodným, prefiltrujú sa a odparia vo vákuu. Produkt sa čistí rýchlou chromatografiou na silikagéli za použitia zmesi hexánu a acetónu v pomere 2 : 1, čím sa získa 200 mg 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-metyl-3-(2-terc.butyldimetylsilyloxyetyl)indol-5-yl)-oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonu vo forme hnedého oleja.

Stupeň 50F

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-metyl-3-(2-hydroxyetyl)indol-5-yl)-oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon

K miešanému roztoku 200 mg, 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-metyl-3-(2-terc.butyldimetylsilyloxyetyl)indol-5-yl)-oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonu v 6 ml metylénchloridu v zmesi so 6 ml metanolu sa pridá 30 mg monohydrátu kyseliny p-toluénsulfónovej. Reakčná zmes sa mieša 3 hodiny, potom sa k reakčnej zmesi pridá nasýtený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného a zmes sa štyrikrát extrahuje metylénchloridom. Organické extrakty sa spoja, vysušia sa bezvodým síranom sodným, prefiltrujú sa a odparia vo vákuu. Produkt sa čistí preparatívnou TLC na silikagéli za použitia zmesi hexánu a acetónu v pomere 1 : 1 a potom

ešte za použitia 7% metanolu v metylénchloride, čím sa získa 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-metyl-3-(2-hydroxyetyl)indol-5-yl)-oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatri-cyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonu.

Hmotové spektrum (FAB) 972 ($M^+ + Li$).

Čiastočné ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7,17 - 7,13 (m, 2H), 6,94 (dd, J=9 Hz a 2 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,58 (d, J=6 Hz, 1H), 4,39 (bd, J=13 Hz, 1H), 3,84 (t, J=6 Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,94 (t, J=7 Hz, 2H).

P r í k l a d 51

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1,3-dimetylindol-5-yl)-oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon

Stupeň 51A

5-bróm-3-metylindol

K miešanej suspenzii 5 g, 22,1 mmol, 1 ekvivalent 5-brómizatínu v 120 ml bezvodého THF sa pridá 32 ml, 44,2 mmol, 2 ekvivalenty metylmagnéziumbromidu vo forme 1,4 M roztoku v toluéne po kvapkách pomocou injekčnej striekačky. Po 45 minútach je možné pomocou analýzy TLC dokázať ešte malé množstvo nezreagovaného brómizatínu. Pridá sa ešte 3,2 ml vyššie uvedeného roztoku metylmagnéziumbromidu, zmes sa 1 hodinu mieša, potom sa ochladí na teplotu 0 °C a pridá sa po častiach 1,26 g, 33,15 mmol, 1,5 ekvivalentu lítiumaluminiumhydridu. Potom sa zmes mieša ešte 30 minút pri teplote 0 °C, chladiaca zmes sa odstráni a zmes sa mieša cez noc. Potom sa zmes znova ochladí na 0 °C a opatrne sa pridá 1 N vodný roztok kyseliny chlorovodíkovej, zmes sa okyslí

2 N vodným roztokom kyseliny chlorovodíkovej, chladiaci kúpeľ sa odstráni, zmes sa ešte 3 hodiny mieša a potom sa prefiltruje cez vrstvu celitu. Celit sa premyje THF, filtrát sa odparí vo vákuu, odparok sa zriedi vodou a zmes sa štyrikrát extrahuje metylénchloridom. Organické extrakty sa spoja, vysušia bezvodým síranom sodným, prefiltrujú a odparia vo vákuu. Odparok sa nenesie na vrstvu silikagélu na filteri zo sklenenej frity a ako elučné činidlo sa použije zmes hexánu a acetónu v pomere 4 : 1. Frakcia, obsahujúca požadovaný produkt sa oddelí a odparí vo vákuu, čím sa získa 2,85 g 5-bróm-3-metylindolu.

Stupeň 51B

5-bróm-1,3-dimetylindol

K miešanému roztoku 2,85 g, 13,6 mmol, 1 ekvivalent 5-bróm-3-metylindolu v 35 ml DMF sa pridá 651 mg, 16,28 mmol, 1,2 ekvivalentu hydridu sodíka vo forme 60% disperzie v oleji. Zmes sa mieša 15 minút a potom sa k zmesi pridá 0,930 ml, 14,93 mmol, 1,1 ekvivalentu jódmetánu. Zmes sa mieša ešte 2 hodiny a potom sa DMF odparí vo vákuu. Odparok sa zriedi vodou a štyrikrát sa extrahuje dietyléterom. Organické extrakty sa spoja, vysušia bezvodým síranom horečnatým, prefiltrujú a odparia vo vákuu, čím sa získa 3,04 g výsledného 5-bróm-1,3-dimetylindolu vo forme červenastej kvapaliny.

Stupeň 51C

Tri(1,3-dimetylindol-5-yl)bismutín

K miešanému roztoku 3,04 g, 13,57 mmol, 1 ekvivalent 5-bróm-1,3-dimetylindolu v 50 ml dietyléteru sa pri teplote -78 °C pod dusíkom pridá 16 ml, 27,2 mmol, 2 ekvivalenty terc.butyllítia vo forme 1,7 M roztoku v hexáne po kvapkách pomocou injekčnej striekačky. Reakčná zmes sa 10 minút mieša

pri teplote -78°C a potom sa k zmesi rýchlo po kvapkách pomocou injekčnej striekačky pridá roztok 1,28 g, 4,07 mmol, 0,3 ekvivalentu chloridu bizmutitého v 17 ml THF. Zmes sa mieša 5 minút pri teplote -78°C . Chladiaci kúpeľ sa odstráni a reakčná zmes sa nechá oteplieť na teplotu miestnosti. Potom sa zmes vleje do deliaceho lievika, obsahujúceho zmes vody a ľadovej drviny a štyrikrát sa extrahuje metylénchloridom. Organické extrakty sa spoja, vysušia sa bezvodým síranom sodným, prefiltrujú sa a odparia vo vákuu. Odparok sa rozotrie s dietyléterom. Tuhý podiel sa prefiltruje, filtrát sa odparí vo vákuu, čím sa získa 1,28 g hnedého oleja. ^1H -NMR analýza preukazuje, že získaný materiál je zmesou požadovaného tri(1,3-dimetylindol-5-yl)bizmutínu a dimetylindolu približne v pomere 1 : 2. Tento produkt sa použije v nasledujúcom stupni D bez ďalšieho čistenia.

Stupeň 51D

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1,3-dimetylindol-5-yl)-oxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktako-18-en-2,3,10,16-tetraon

K miešanému roztoku približne 420 mg tri(1,3-dimetylindol-5-yl)bizmutínu (0,7 mmol, 1,2 ekvivalentu, na báze 1,28 g materiálu s obsahom 1/3 bizmutínu) v 12 ml metylénchloridu v zmesi so 4 ml THF sa pridá 0,193 ml, 0,916 mmol, 1,3 ekvivalentu kyseliny peroctovej vo forme 32% roztoku v kyseline octovej. K získanej zmesi sa pridá ešte 464 mg, 0,59 mmol, 1 ekvivalent 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-hydroxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktako-18-en-2,3,10,16-tetraonu a potom ešte 30 mg, 0,176 mmol, 0,3 ekvivalentu octanu meďnatého. Zmes sa mieša 4 dni, potom sa k reakčnej zmesi pridá nasýtený vodný roztok hydrogénuhličitanu sodného a zmes sa štyrikrát extrahuje metylénchloridom. Organické extrakty sa spoja, vysušia

sa bezvodým síranom sodným, prefiltrujú sa a odparia vo vákuu. Produkt sa čistí rýchlou chromatografiou na silikagéli za použitia zmesi hexánu a acetónu v pomere 2 : 1 a potom ešte za použitia 3,5% metanolu v metylénchloride s následnou preparatívnou TLC, ktorá sa šesťkrát opakuje za použitia zmesi hexánu a acetónu v pomere 4 : 1, čím sa získa 117 mg 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1,3-dimetylindol-5-yl)-oxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktako-18-en-2,3,10,16-tetraonu.

Hmotové spektrum (FAB) 934 (M⁺).

Čiastočné ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7,14 - 7,10 (m, 2H), 6,91 (dd, J=9 Hz a 2 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,57 (d, J=6 Hz, 1H), 4,39 (bd, J=13 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).

P r í k l a d 52

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1-benzylindol-5-yl)-oxy-3''-hydroxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktako-18-en-2,3,10,16-tetraon

K miešanému roztoku 1,28 g, 1,54 mmol, 1,2 ekvivalentu tri(1-benzylindol-5-yl)bismutínu v zmesi 9 ml metylénchloridu a 3 ml THF sa pridá 0,357 ml, 0,69 mmol, 1,3 ekvivalentu kyseliny peroctovej vo forme 32% roztoku v kyseline octovej. K tejto zmesi sa pridá 1 g, 1,28 mmol, 1 ekvivalent 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(3'',4''-dihydroxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktako-18-en-2,3,10,16-tetraonu a potom ešte 23 mg octanu mednatého. Zmes sa mieša 2 dni. Potom sa k reakčnej zmesi pridá nasýtený vodný roztok hydrogénuhličitanu sodného a zmes sa štyrikrát extrahuje metylénchloridom. Organické extrakty sa spoja, vysušia sa bezvodým

síranom sodným, prefiltrujú sa a odparia vo vákuu. Produkt sa čistí rýchlou chromatografiou na silikagéli za použitia zmesi hexánu a acetónu v pomere 2 : 1 a potom ešte za použitia 3,5% metanolu v metylénchloride a nakoniec za použitia zmesi hexánu a acetónu v pomere 2 : 1, čím sa získa 253 mg 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1-benzylindol-5-yl)-oxy-3''-hydroxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonu.

Hmotové spektrum (FAB) 990 ($M^+ + Li$).

Čiastočné ^1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 7,30 - 7,05 (m, 8H), 6,82 (dd, $J=2$ Hz a 8 Hz, 1H), 6,43 (d, $J=3$ Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,58 (d, $J=6$ Hz, 1H), 4,40 (bd, $J=13$ Hz, 1H).

P r í k l a d 53

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1-(3-hydroxypropyl)-indol-6-yl)oxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon

Stupeň 51A

2-terc.butyldimetylsilyloxyetyl-bromid

K roztoku 50 g, 0,40 molu 2-brómetanolu v 50 ml metylénchloridu sa pridá 63,4 g, 0,42 molu terc.butyldimetylchlórsilánu, 45,4 g, 0,45 molu trietylamínu a 0,5 g dimetylaminopyridínu. Reakčná zmes sa mieša cez noc a potom sa trikrát premyje vodou. Organická frakcia sa vysuší síranom sodným, prefiltruje a odparí vo vákuu, čím sa získa 85 g výslednej zlúčeniny vo forme svetložltého oleja.

^1H -NMR ($CDCl_3$): 3,85 (t, 2H), 3,36 (t, 2H), 0,86 (s, 9H), 0,05 (s, 6H).

Stupeň 52B

1-(2-butyldimetylsilyloxyetyl)-5-brómindol

K suspenzii 12 g, 0,3 molu hydridu sodíka vo forme 60% disperzie v oleji, v 200 ml dimetylformamidu sa po kvapkách pridá roztok 50 g, 0,255 molu 5-brómindolu v 300 ml DMF. Zmes sa mieša 15 minút, potom sa po kvapkách pridá 60 g, 0,255 molu 2-terc.butyldimetylsilyloxyetyl bromidu a reakčná zmes sa ešte 1 hodinu mieša. Potom sa zmes delí medzi zmes vody a ľadovej drviny a etyléter. Organická frakcia sa premyje vodou, vysuší sa síranom sodným, prefiltruje a odparí vo vákuu. Produkt sa čistí chromatografiou na stĺpci oxidu kremičitého za použitia zmesi hexánu a acetónu v pomere 3 : 1, čím sa získa 68,6 g produktu vo forme svetložltého oleja.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,72 (s, 1H), 7,1 - 7,3 (m, 3H), 6,4 (d, 1H), 4,18 (t, 2H), 3,86 (t, 2H), 0,8 (s, 9H), 0,18 (s, 6H).

Stupeň 52C

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1-(3-terc.butyldimetylsilyloxypropyl)indol-6-yl)-oxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 0,917 g surového tri[1-(3-terc.butyldimetylsilyloxypropyl)indol-6-yl)bismutínu v 7 ml metylénchloridu sa pri teplote miestnosti pridá 0,10 ml 32% roztoku kyseliny peroctovej v kyseline octovej a potom po 15 minútach ešte 500 mg, 0,63 mmol 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-hydroxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonu a 50 mg octanu meďnatého. Re-

akčná zmes sa mieša 2 dni. Potom sa k reakčnej zmesi pridá nasýtený vodný roztok hydrogénuhličitanu sodného a zmes sa extrahuje metylénchloridom. Organické extrakty sa spoja, vysušia sa bezvodým síranom sodným, prefiltrujú sa a odparia vo vákuu. Produkt sa izoluje a čistí preparatívnou chromatografiou na tenkej vrstve silikagélu za použitia zmesi hexánu a acetónu v pomere 3 : 1, čím sa získa 318 mg produktu.

Stupeň 52D

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1-(3-hydroxypropyl)-indol-6-yl)oxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 318 mg 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1-(3-terc.butylldimetylsilyloxypropyl)indol-6-yl)-oxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonu v 5 ml metylénchloridu sa pri teplote miestnosti pridá roztok 25 mg kyseliny p-toluénsulfónovej v 5 ml metanolu. Reakčná zmes sa mieša 3 hodiny, potom sa pridá nasýtený vodný roztok hydrogénuhličitanu sodného a zmes sa extrahuje metylénchloridom. Extrakty sa spoja, vysušia sa síranom sodným, prefiltrujú a odparia vo vákuu. Produkt sa čistí preparatívnou TLC na silikagéli za použitia zmesi hexánu a acetónu v pomere 2 : 1, čím sa získa 190 mg produktu.

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): 7,43 (d, J=9 Hz, 1H), 7,02 (d, J= 2 Hz, 1H), 6,98 (d, J=3 Hz, 1H), 6,78 (dd, J= 2 Hz a 9 Hz, 1H), 6,38 (d, J=3 Hz, 1H), 4,20 (t, J=6,5, 2H), 2,00 (m, 2H).

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-((2"- (3"-'-diethylamino-propionyloxy)etyl)indol-5"-'-yl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon

K miešanému roztoku 200 mg, 0,210 mmol, 1 ekvivalent 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"- (1'- (2"-'-hydroxy-etyl)indol-5"-'-yl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonu v 2 ml metylénchloridu sa pod dusíkom pridá 57 mg, 0,315 mmol, 1,5 ekvivalentu hydrochloridu kyseliny 3-N,N-diethylaminopropiónovej, 26 mg, 0,210 mmol, 1 ekvivalent dimethylaminopyridínu a 60 mg, 0,315 mmol, 1,5 ekvivalentu EDC. Reakčná zmes sa jednu hodinu mieša, potom sa zriedi etylacetátom, premyje sa 1 N vodným roztokom kyseliny chlorovodíkovej, nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného. Organická vrstva sa vysuší bezvodým síranom horečnatým, prefiltruje a odparí vo vákuu. Produkt sa čistí rýchlou chromatografiou za použitia zmesi hexánu a acetónu v pomere 3 : 2, čím sa získa 194 mg 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-((2"- (3"-'-diethylaminopropionyloxy)-etyl)indol-5"-'-yl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonu.

Hmotové spektrum (FAB) 1079 (M⁺ + 1).

P r í k l a d 55

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-((2"- (3"-'-dimethylamino-propionyloxy)etyl)indol-5"-'-yl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon

Výsledný produkt sa pripraví spôsobom podľa príkladu 54 za použitia kyseliny 3-N,N-dimetylaminopropiónovej.

P r í k l a d 56

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(2'''-(3''''-aminopropionyloxy)etyl)indol-5'''-yl)oxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktako-18-en-2,3,10,16-tetraon

Výsledný produkt sa pripraví spôsobom podľa príkladu 54 za použitia kyseliny 3-aminopropiónovej, produkt je chránený a po uskutočnenej reakcii sa odstráni ochranná skupina na aminoskupine.

P r í k l a d 57

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(2'''-(3''''-benzyloxykarbonyl-2''''-benzyloxykarbonylaminopropionyloxy)etyl)-indol-5'''-yl)oxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktako-18-en-2,3,10,16-tetraon

K miešanému roztoku 500 mg, 0,526 mmol, 1 ekvivalent 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1'''-(2'''-hydroxyetyl)-indol-5'''-yl)oxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktako-18-en-2,3,10,16-tetraonu v 5 ml metylénchloridu sa pod dusíkom pridá 225 mg, 0,631 mmol, 1,2 ekvivalentu beta-benzylesteru kyseliny N-Cbz-asparagovej, 64 mg, 0,526 mmol, 1 ekvivalent dimetylaminopyridínu a 120 mg, 0,631 mmol, 1,2 ekvivalentu EDC. Reakčná zmes sa mieša 2 hodiny. Analýzou pomocou TLC je potom možné preukázať ukončenie reakcie. Reakčná zmes sa zriedi etylacetátom, premyje sa 1 N vodným roztokom kyseliny chlorovodíkovej, nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a potom nasýteným roztokom chloridu sodného. Organická vrstva sa vysu-

ší bezvodým síranom horečnatým, prefiltruje sa a odparí vo vákuu. Produkt sa čistí rýchlou chromatografiou na stĺpci za použitia zmesi hexánu a acetónu v pomere 70 : 30, čím sa získa 680 mg 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-((2""-(3""'-benzyloxykarbonyl-2""'-benzyloxykarbonylaminopropionyloxy)-etyl)indol-5""'-yl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatri-cyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktako-18-en-2,3,10,16-tetraonu.

P r í k l a d 58

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-((2""-(aspartyloxy)etyl)-indol-5""'-yl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktako-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 125 mg, 0,093 mmol, 1 ekvivalentu 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-((2""-(3""'-benzyloxykarbonyl-2""'-benzyloxykarbonylaminopropionyloxy)etyl)-indol-5""'-yl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktako-18-en-2,3,10,16-tetraonu v 2 ml metanolu sa pridá 25 mg hydroxidu paládia na aktívnom uhlí. Banka sa naplní vodíkom a zmes sa 30 minút mieša. Potom sa reakčná zmes prefiltruje cez membránu PTFE s otvormi s priemerom 0,45 mikrometrov a odparia sa vo vákuu. Produkt sa čistí rýchlou chromatografiou na stĺpci za použitia zmesi chloroformu, metanolu, kyseliny mravčej a vody v pomere 100 : 10 : 5 : 0,5, čím sa získa 95 mg 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-((2""-(aspartyloxy)etyl)indol-5""'-yl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktako-18-en-2,3,10,16-tetraonu.

Hmotové spektrum (FAB) 1067 (M⁺).

P r í k l a d 59

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-((2""-(1""'-imidazolyl-karbonyloxy)etyl)indol-5""'-yl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktako-18-en-2,3,10,16-tetraon

K miešanému roztoku 1,5 g, 1,58 mmol, 1 ekvivalent 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-((1""'-((2""-hydroxyetyl)-indol-5""'-yl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktako-18-en-2,3,10,16-tetraonu v 15 ml metylénchloridu sa pod dusíkom pridá 256 mg, 1,58 mmol, 1 ekvivalent karbonyldiimidazolu. Po 45 minútach sa reakčná zmes zriedi etylacetátom a potom sa premyje 1 N vodným roztokom kyseliny chlorovodíkovej a nasýteným roztokom chloridu sodného. Organická vrstva sa vysuší bezvodým síranom horečnatým, prefiltruje a odparí vo vákuu. Odparok sa použije bez ďalšieho čistenia.

P r í k l a d 60

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-((2""-(1""'-piperazín-karbonyloxy)etyl)indol-5""'-yl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktako-18-en-2,3,10,16-tetraon

K miešanému roztoku 100 mg, 0,096 mmol, 1 ekvivalent 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-((2""-(1""'-imidazolylkarbonyloxy)etyl)indol-5""'-yl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktako-18-en-2,3,10,16-tetraonu v 1 ml THF sa pri teplote miestnosti pod dusíkom pridá 82 mg, 0,956 mmol, 10 ekvivalentov piperazínu. Zmes sa mieša 2 hodiny pri teplote miestnosti, potom sa uloží cez noc do chla-

diaceho zariadenia, nato sa mieša ďalších 6 hodín pri teplote miestnosti. Potom sa reakčná zmes zriedi etylacetátom a premyje sa 1 N roztokom kyseliny chlorovodíkovej, nasýteným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného. Produkt sa čistí rýchlou chromatografiou na silikagéli za použitia 5% metanolu v metylénchloride a potom ešte 5% metanolu v metylénchloride s 1 % hydroxidu amónneho, čím sa získa 74 mg produktu.

Hmotové spektrum (FAB) 1064 ($M^+ + 1$).

P r í k l a d 61

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1'''-(2''''-(2'''''-hydroxy)-etylaminokarbonyloxy)etyl)indol-5'''-yl)oxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktako-18-en-2,3,10,16-tetraon

K miešanému roztoku 100 mg, 0,096 mmol, 1 ekvivalent 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1'''-(2''''-(1'''''-imidazolyl-karbonyloxy)etyl)indol-5'''-yl)oxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktako-18-en-2,3,10,16-tetraonu v 1 ml THF sa pri teplote miestnosti pod dusíkom pridá 29 mikrolitrov, 0,478 mmol, 5 ekvivalentov etanolamínu. Reakčná zmes sa mieša 30 minút pri teplote miestnosti. Potom sa zmes zriedi etylacetátom, premyje sa 1 N roztokom kyseliny chlorovodíkovej, nasýteným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného. Produkt sa čistí rýchlou chromatografiou na silikagéli za použitia zmesi acetónu a hexánu v pomere 45 : 65, čím sa získa 50 mg 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1'''-(2''''-(2'''''-hydroxy)etylaminokarbonyloxy)etyl)indol-5'''-yl)oxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktako-18-en-2,3,10,16-tetraonu.

Hmotové spektrum (FAB) 1061 ($M^+ + Na$), 1038 ($M^+ + 1$).

P r í k l a d 62

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1"'-(2""-(izopropylamino-karbonyloxy)etyl)indol-5"'-yl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon

K miešanému roztoku 116 mg, 0,111 mmol, 1 ekvivalent 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1"'-(2""-(1""'-imidazolyl-karbonyloxy)etyl)indol-5"'-yl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonu v 1 ml THF sa pri teplote miestnosti pod dusíkom pridá 48 mikrolitrov, 0,555 mmol, 5 ekvivalentov izopropylamínu. Reakčná zmes sa mieša cez noc, potom sa zriedi etylacetátom, premyje sa 1 N roztokom kyseliny chlorovodíkovej a nasýteným roztokom chloridu sodného. Produkt sa čistí rýchlou chromatografiou na silikagéli za použitia zmesi acetónu a hexánu v pomere 2 : 3, čím sa získa 50 mg 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1"'-(2""-(izopropylaminokarbonyloxy)etyl)indol-5"'-yl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonu.

Hmotové spektrum (FAB) 1043 ($M^+ + Li$).

P r í k l a d 63

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1"'-(2""-(1""'-piperidín-karbonyloxy)etyl)indol-5"'-yl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon

K miešanému roztoku 150 mg, 0,143 mmol, 1 ekvivalent 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1"'-(2""-(1""'-imidazolyl-karbonyloxy)etyl)indol-5"'-yl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktako-18-en-2,3,10,16-tetraonu v 1 ml THF sa pri teplote miestnosti pod dusíkom pridá 42 mikrolitrov, 0,717 mmol, 5 ekvivalentov piperidínu. Reakčná zmes sa mieša 1 hodinu. Potom sa zmes zriedi etylacetátom, premyje sa 1 N roztokom kyseliny chlorovodíkovej a nasýteným roztokom chloridu sodného. Produkt sa čistí rýchlou chromatografiou na silikagéli za použitia zmesi hexánu a acetónu v pomere 4 : 1, čím sa získa 115 mg 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1"'-(2""-(1""'-piperidínkarbonyloxy)etyl)indol-5"'-yl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktako-18-en-2,3,10,16-tetraonu.

Hmotové spektrum (FAB) 1062 (M⁺).

P r í k l a d 64

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1"'-(2""-(1""'-morfolino-karbonyloxy)etyl)indol-5"'-yl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktako-18-en-2,3,10,16-tetraon

K miešanému roztoku 100 mg, 0,096 mmol, 1 ekvivalent 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1"'-(2""-(1""'-imidazolyl-karbonyloxy)etyl)indol-5"'-yl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktako-18-en-2,3,10,16-tetraonu v 1 ml THF sa pri teplote miestnosti pod dusíkom pridá 42 mikrolitrov, 0,478 mmol, 5 ekvivalentov morfolínu. Reakčná zmes sa mieša 4 hodiny, potom sa zmes zriedi etylacetátom, premyje sa 1 N roztokom kyseliny chlorovodíkovej, nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a nasý-

teným roztokom chloridu sodného. Produkt sa čistí preparatívnu TLC na silikagéli za použitia 4% metanolu v metylénchloride, čím sa získa 67 mg 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1'''-(2'''-(1''''-morfolinokarbonyloxy)etyl)indol-5'''-yl)-oxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonu.

Hmotové spektrum (FAB) 1064 (M⁺).

P r í k l a d 65

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1'''-(2'''-(difenylaminokarbonyloxy)etyl)indol-5'''-yl)oxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon

K miešanému roztoku 100 mg, 0,105 mmol, 1 ekvivalent 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1'''-(2'''-hydroxyetyl)indol-5'''-yl)oxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonu v 1 ml metylénchloridu sa pod dusíkom pridá 29 mg, 0,13 mmol, 1,2 ekvivalentu difenylkarbamylchloridu, 22 mikrolitrov, 0,16 mmol, 1,5 ekvivalentu trietylamínu a 3 mg, 0,021 mmol, 0,2 ekvivalentu dimetylaminopyridínu. Reakčná zmes sa mieša cez noc, potom sa pridá ešte 15 mg difenylkarbamylchloridu a 11 mikrolitrov trietylamínu. Po 3 hodinách sa reakčná zmes zriedi etylacetátom, premyje sa 1 N vodným roztokom kyseliny chlorovodíkovej, vodou a potom nasýteným roztokom chloridu sodného. Organická vrstva sa vysuší bezvodým síranom horečnatým, prefiltruje a odparí vo vákuu. Produkt sa čistí preparatívnu TLC za použitia 3% metanolu v metylénchloride, čím sa získa 50 mg 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1'''-(2'''-(difenylaminokarbonyloxy)etyl)indol-5'''-yl)oxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrame-

tyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonu.

Hmotové spektrum (FAB) 1046 (M⁺).

P r í k l a d 66

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1'''-(2'''-(dietylamino-karbonyloxy)etyl)indol-5'''-yl)oxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon

K miešanému roztoku 100 mg, 0,105 mmol, 1 ekvivalent 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1'''-(2'''-hydroxy-etyl)indol-5'''-yl)oxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonu v 1 ml metylénchloridu sa pod dusíkom pridá 16 mikrolitrov, 0,13 mmol, 1,2 ekvivalentu dietylkarbonylchloridu, 22 mikrolitrov, 1,5 ekvivalentu trietylamínu a 13 mg, 1 ekvivalent di-metylaminopyridínu. Reakčná zmes sa mieša cez noc, nato sa zohreje na teplotu varu pod spätným chladičom na 4 dni. Potom sa zmes ochladí, zriedi etylacetátom a premyje sa 1 N vodným roztokom kyseliny chlorovodíkovej, vodou a potom nasýteným roztokom chloridu sodného. Organická vrstva sa vysuší bezvodým síranom horečnatým, prefiltruje a odparí vo vákuu. Produkt sa čistí preparatívnou TLC za použitia 3% metanolu v metylénchloride, čím sa získa 16 mg 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1'''-(2'''-(dietylamino-karbonyloxy)-etyl)indol-5'''-yl)oxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonu.

Hmotové spektrum (FAB) 1057 (M⁺ + Li).

P r í k l a d 67

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1'''-(2'''-metánsulfonyl-oxyetyl)indol-5'''-yl)oxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylviny]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon

K miešanému roztoku 500 mg, 0,526 mmol, 1 ekvivalent 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1'''-(2'''-hydroxyetyl)indol-5'''-yl)oxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylviny]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonu v 20 ml metylénchloridu sa pod dusíkom pri teplote 0 °C pridá 147 mikrolitrov, 1,053 mmol, 2 ekvivalenty trietylamínu a potom ešte 54 mikrolitrov, 0,579 mmol, 1,1 ekvivalentu metánsulfonylchloridu. Reakčná zmes sa mieša 10 minút, nato sa chladiaci kúpeľ odstráni a reakčná zmes sa mieša ešte 3 hodiny pri teplote miestnosti. Potom sa zmes uloží cez noc do chladiaceho zariadenia a potom sa rozpúšťadlo odparí vo vákuu. Získaný produkt sa použije bez ďalšieho čistenia.

P r í k l a d 68

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1'''-(2'''-azidoetyl)-indol-5'''-yl)oxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylviny]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon

K miešanému roztoku 0,526 mmol, 1 ekvivalent 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1'''-(2'''-metánsulfonyloxyetyl)-indol-5'''-yl)oxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylviny]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonu v 10 ml DMF sa pod dusíkom pridá 171 mg, 2,63 mmol, 5 ekvivalentov azidu sodíka. Reakčná zmes sa zohreje za 2 hodiny na teplotu 60 °C, rozpúšťadlo sa odparí vo vákuu a odparok sa zriedi etylacetátom a zmes sa premyje nasýteným roztokom chloridu sod-

ného. Vodná vrstva sa trikrát extrahuje etylacetátom. Organické extrakty sa vysušia bezvodým síranom horečnatým, prefiltrujú sa a odparia vo vákuu. Produkt sa čistí rýchlou chromatografiou na silikagéli za použitia zmesi hexánu a acetónu v pomere 2 : 1, čím sa získa 310 mg 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1'''-(2'''-azidoetyl)indol-5'''-yl)oxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktako-18-en-2,3,10,16-tetraonu.

Hmotové spektrum (FAB) 975 (M⁺).

P r í k l a d 69

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1'''-(2'''-aminoetyl)-indol-5'''-yl)oxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktako-18-en-2,3,10,16-tetraon

K miešanému roztoku 260 mg, 0,27 mmol, 1 ekvivalent 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1'''-(2'''-azidoetyl)-indol-5'''-yl)oxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktako-18-en-2,3,10,16-tetraonu v 6 ml THF sa pridá sedem kvapiek vody a potom ešte 87 mg, 0,33 mmol, 1,25 ekvivalentu trifenylofosfínu. Reakčná zmes sa mieša 16 minút pri teplote miestnosti, rozpúšťadlo sa odparí vo vákuu a odparok sa čistí rýchlou chromatografiou na silikagéli za použitia 10% metanolu v metylénchloride, čím sa získa 227 mg 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1'''-(2'''-aminoetyl)indol-5'''-yl)oxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktako-18-en-2,3,10,16-tetraonu.

Hmotové spektrum (FAB) 956 (M⁺ + Li).

P r í k l a d 70

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1''-terc.butyldimetylsilyloxyetoxyetylindol-5''-yl)oxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 360 mg, 0,31 mmol tri[1-(2-terc.butyldimetylsilyloxyetoxyetylindol-5-yl)bizmutínu v 3 ml metylénchloridu sa pri teplote miestnosti pridá 0,05 ml 32% roztoku kyseliny peroctovej v kyseline octovej a po 10 minútach ešte 200 mg, 0,25 mmol 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(3,4''-dihydroxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonu a 20 mg octanu meďnatého. Reakčná zmes sa mieša 18 hodín a potom sa pridá nasýtený roztok hydrogénuhličitanu sodného a zmes sa extrahuje metylénchloridom. Organické extrakty sa spoja, vysušia sa síranom sodným, prefiltrujú a odparia vo vákuu. Produkt sa izoluje a čistí preparatívnou TLC za použitia zmesi hexánu a acetónu v pomere 3 : 1, čím sa získa 120 mg produktu vo forme tmavého oleja.

P r í k l a d 71

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1''-hydroxyetoxyetylindol-5''-yl)oxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 120 mg 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1''-terc.butyldimetylsilyloxyetoxyetylindol-5''-yl)oxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonu v 3 ml metylénchloridu sa pri teplote miestnosti pridá roztok 20 mg kyseliny p-toluénsulfónovej v 3 ml metanolu. Reakčná zmes sa 3 hodiny mieša, potom sa

pridá nasýtený roztok hydrogénuhličitanu sodného a zmes sa extrahuje metylénchloridom. Extrakty sa spoja, vysušia sa síranom sodným, prefiltrujú a odparia vo vákuu. Produkt sa čistí preparatívnou TLC na silikagéli za použitia zmesi hexánu a acetónu 2 : 1, čím sa získa 51 mg výslednej látky.

Čiastočné $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): 7,19 (d, $J=9$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J=2$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J=3,5$ Hz, 1H), 6,89 (dd, $J=2$ Hz a 9 Hz, 1H), 6,34 (d, $J=3,5$ Hz, 1H), 4,22 (t, $J=5$ Hz, 2H), 3,73 (t, $J=5$ Hz, 2H), 3,57 (t, $J=5$ Hz, 2H), 3,39 (t, $J=5$ Hz, 2H).

P r í k l a d 72

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(3"-metoxy-4"-(1"'-(1""-oxoprop-3""-yl)indol-5"'-yl)oxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon

K roztoku 700 mg, 0,726 mmol 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1"'-(3"-hydroxypropyl)indol-5"'-yl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonu v 25 ml metylénchloridu sa pridajú 2 ml DMSO a 3,7 ml diizopropyletylamínu a potom ešte 650 mg, 4,1 mmol pyridínsulfotrioxidu. Zmes sa mieša 20 minút a potom sa vleje do nasýteného vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného. Roztok sa vysuší síranom sodným, prefiltruje sa a odparí vo vákuu. Produkt sa čistí chromatografiou na stĺpci silikagélu za použitia zmesi hexánu a acetónu v pomere 4 : 1, čím sa získa 457 mg výsledného produktu.

Čiastočné $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): 9,77 (s, 1H), 7,19 (d, $J=2$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J=9$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J=3,5$ Hz, 1H), 6,89 (dd, $J=2$ a 9 Hz, 1H), 6,33 (d, $J=3,5$ Hz, 1H), 4,39 (t, $J=5$ Hz, 2H), 2,94 (t, $J=5$ Hz, 2H).

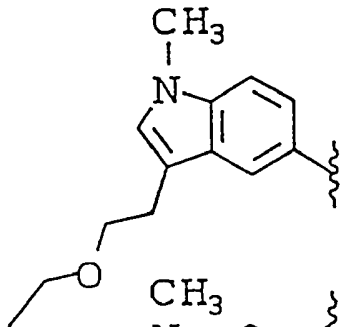
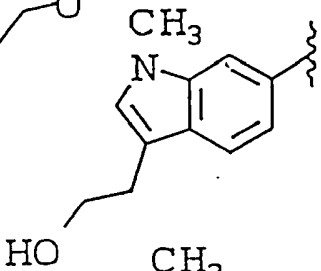
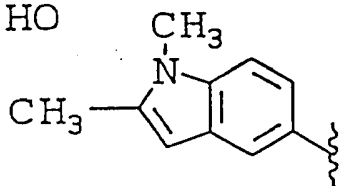
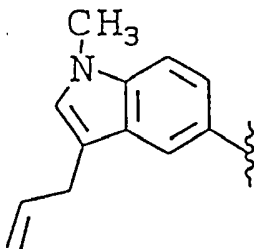
P r í k l a d 73

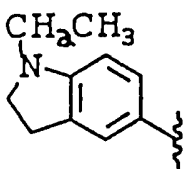
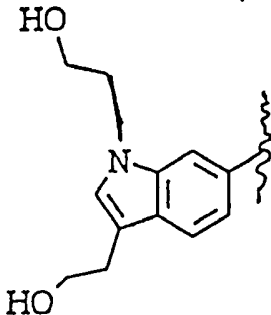
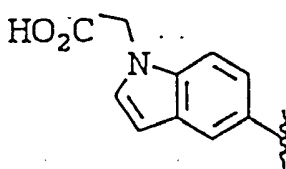
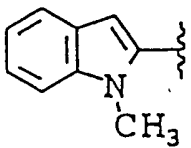
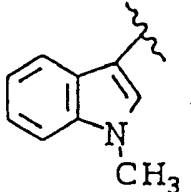
17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(3"-metoxy-4"-(1"'-(1""-karb-oxyet-2""-yl)indol-5"'-yl)oxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23, 25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon

K miešanému roztoku 100 mg 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(3"-metoxy-4"-(1"'-(1""-oxoprop-3""-yl)indol-5"'-yl)oxy-cyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetra-metyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2, 3,10,16-tetraonu, 300 mg 5-brómindolu a 0,80 ml 2-metyl-2-buténu v 4 ml terc.butanolu sa pridá roztok 15 mg chloritanu sodného a 15 mg dihydrogénfosforečnanu sodného v 0,15 ml vo-dy. Reakčná zmes sa mieša pol hodiny a potom sa odparí vo vákuu. Odparok sa delí medzi 10 ml vody s obsahom dvoch kva-piek 2 N kyseliny chlorovodíkovej a dietyléteru. Organický extrakt sa vysuší síranom sodným, prefiltruje a odparí vo vákuu. Produkt sa dvakrát čistí preparatívnou TLC, najskôr za použitia zmesi hexánu a acetónu v pomere 2 : 1, potom za použitia 7% metanolu v metylénchloride a nakoniec sa ešte vykoná rýchla chromatografia na stĺpci C₁₈ v 60% metylkyani-de vo vode, čím sa získa 11 mg produktu.

Hmotové spektrum (FAB) 1001 (M + Na).

Použitím postupov z príkladu 1 až 73 a príslušne sub-stituovaných východiskových látok a reakčných činidiel je možné získať ešte nasledujúce zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom R⁴ je atóm vodíka, R⁵ je metyl, etyl, propyl alebo alyl, R¹⁰ je atóm vodíka a n = 2.

PRÍKLAD č.	R ¹	R ²	R ³	R ⁵
74		H	OH	CH ₃ CH ₂
75		CH ₃	OH	CH ₃ CH ₂
76		CH ₃	OH	CH ₃ CH ₂
77		CH ₃	OH	CH ₃ CH ₂

PRÍKLAD č.	R ¹	R ²	R ³	R ⁵
78		CH ₃	OH	CH ₃ CH ₂
79		CH ₃	OH	CH ₃ CH ₂
80		CH ₃	OH	CH ₃ CH ₂
81		CH ₃	OH	CH ₃ CH ₂
82		CH ₃	OH	CH ₃ CH ₂

P r í k l a d 83

Skúška na proliferáciu T-buniek

1. Príprava vzorky

Skúmané látky sa rozpustia v absolútnom etanole v množstve 1 mg/ml.

2. Skúška

Sleziny z myší C57B1/6 sa odoberú za sterilných podmienok a opatrne sa rozrušia v schladenom živnom prostredí RPMI 1640 (GIBC, Grand Island, N.Y.), doplnenom 10% fetálnym teľacím sérom, inaktivovaným teplom (GIBO). Bunky sa odstredia 8 minút pri 1500 ot/min. Červené krvinky sa odstránia rozrušením pufrom s chloridom amónnym (GIBO) pri teplote 4 °C po dobu 2 minút. Pridá sa schladené prostredie a bunky sa opäť odstredia 8 minút pri 1500 ot/min. Potom sa izolujú T-lymfocyty delením bunkovej suspenzie na stĺpcoch s obsahom nylonovej striže nasledujúcim spôsobom: stĺpce sa pripravia tak, že sa naplnia približne 4 g premytej a vysušenej nylonovej striže do striekačiek z plastickej hmoty s objemom 20 ml. Potom sa stĺpce sterilizujú zohrievaním v autokláve po dobu 30 minút. Potom sa stĺpce, naplnené nylonovou strižou zvlhčia živným prostredím s teplotou 37 °C a prepláchnu sa tým istým prostredím. Premyté slezinné bunky, znovu uvedené do suspenzie v teplom živnom prostredí sa pomaly nanesú na nylonovú striž. Potom sa stĺpce inkubujú v vzpriamenej polohe 1 hodinu pri teplote 37 °C. T-lymfocyty, ktoré nepriľnuli k materiálu sa zo stĺpca vymyjú teplým živným prostredím a bunková suspenzia sa odstredí rovnako ako vyššie.

Čistené T-lymfocyty sa znovu uvedú do suspenzie v množstve $2,5 \times 10^5$ buniek/ml v kompletnom živnom prostredí, ktoré obsahuje živné prostredie RPMI 1640 s 10% fetálnym teľacím sérom, inaktivovaným teplom, 100 mM glutamínu, 1 mM py-

rohroznanu sodného, 2×10^{-5} M 2-merkaptetoetanolu a 50 mikrogramov/ml gentamycínu. Okrem toho sa pridá ionomycín v množstve 250 mg/ml a PMA v množstve 10 ng/ml. Suspenzia buniek sa ihneď rozdelí do mikrotitračných platní (Costar) s 96 vyhlíbeniami v množstve 200 mikrolitrov/vyhĺbenie. Potom sa pridajú rôzne riedenia skúmanej látky pri trojnásobnom opakovaní v množstve 20 mikrolitrov/vyhĺbenie. Ako štandard bol použitý 17-allyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-hydroxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylviny]-23,25-dimetox-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonu. Platne sa potom inkubujú 44 hodín pri teplote 37 °C vo vlhkej atmosfére s 5 % oxidu uhličitého a 95 % vzduchu. Proliferácia T-lymfocytov sa stanoví meraním príjmu triciovaného tymidínu. Po 44 hodinách pestovania boli bunky značené 2 μ Ci/vyhĺbenie triciovaným tymidínom (NEN, Cambridge, Ma) za použitia elektrického pulzu. Po ďalších 4 hodinách inkubácie sa kultúry oddelia na filtroch zo sklenených vláken a merá sa rádioaktivita filtrov bežným spôsobom pre štandardnú kvapalinovú scintiláciu (počítač betažiarenia). Vypočíta sa priemerný počet impulzov za minútu vždy pre tri vyhlíbenia, ktoré boli použité pre určitú koncentráciu skúmanej látky a výsledok sa vyjadří ako koncentrácia skúmanej látky, ktorá je potrebná na inhibíciu príjmu triciovaného tymidínu T-bunkami na 50 %.

Uvedeným spôsobom bol skúmaný rad vybraných zlúčenín. Pri tomto teste boli účinné pri inhibícii proliferácie T-buniek zlúčeniny z nasledujúcich príkladov: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 23, 26, 28, 31, 32, 33, 34, 35, 37, 39, 42, 44, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 57, 58, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 69, 71, 72 a 73.

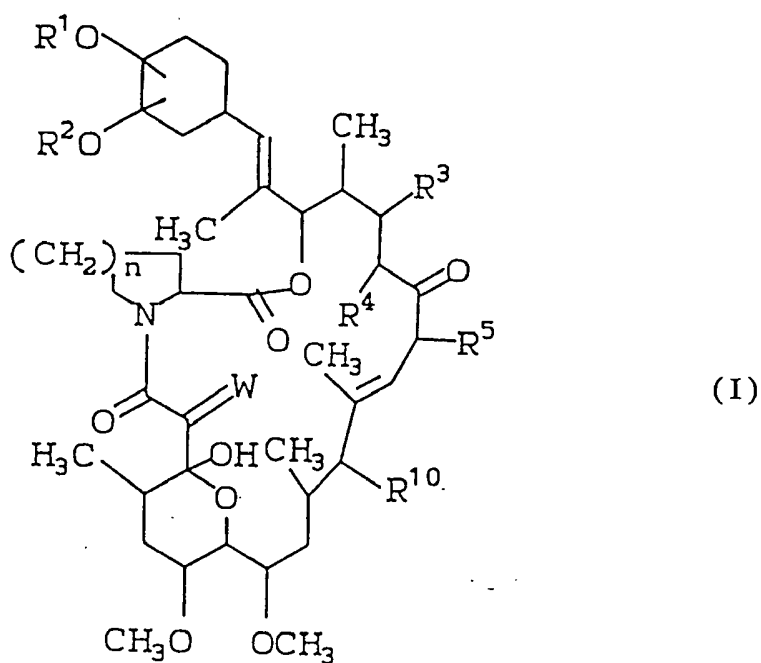
Výsledky uvedených skúšok sú reprezentatívne pre imunosupresívnu účinnosť zlúčenín podľa vynálezu.

Aby bolo možné stanoviť antagonistický účinok, bol postup modifikovaný tak, že rôzne riedenia skúmaných látok boli použité spolu s 17-allyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-hydroxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktako-18-en-2,3,10,16-tetraenom ako štandardom v koncentrácii 1,2 nM, čo je koncentrácia, ktorá spôsobuje 100% inhibíciu proliferácie T-buniek. Potom sa stanoví koncentrácia skúmanej látky, schopná zvrátiť na 50 % inhibíciu, získanú týmto spôsobom a stanoví sa hodnota ED₅₀.

Je zrejmé, že by bolo možné navrhnúť ešte celý rad ďalších modifikácií a variácií, ktoré by taktiež spadali do rozsahu vynálezu.

P A T E N T O V E N Á R O K Y

1. O-heteroaryl-, O-alkylheteroaryl-, O-alkenylheteroaryl- a O-alkinylheteroarylmakrolidové zlúčeniny všeobecného vzorca I.



kde

R^1 sa volí zo skupiny

- 1) heteroaryl,
- 2) substituovaný heteroaryl, v ktorom substituenty sú skupiny X, Y a Z,
- 3) heteroarylalkyl s alkylovou časťou s 1 až 10 atómami uhlíka,
- 4) substituovaný heteroarylalkyl s 1 až 10 atómami uhlíka v alkylovej časti, v ktorom heteroarylová časť je substituovaná substituentmi X, Y a Z a alkylová časť môže byť substituovaná jedným alebo väčším počtom substituentov zo skupiny
 - a) hydroxyskupina,
 - b) oxoskupina,

- c) alkoxyskupina s 1 až 6 atómami uhlíka,
- d) arylalkoxyskupina s 1 až 3 atómami uhlíka v alkoxylovej časti,
- e) substituovaná arylalkoxyskupina s 1 až 3 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, pričom substituenty na arylovej časti sú X, Y a Z,
- f) nesubstituovaná alebo substituovaná aryloxyskupina, v ktorej substituenty na arylovej časti sú X, Y a Z,
- g) -OCO-alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti,
- h) -NR⁶R⁷, kde R⁶ a R⁷ sa nezávislé volia zo skupiny
 - i) atóm vodíka,
 - ii) alkyl s 1 až 10 atómami uhlíka, prípadne substituovaný jedným alebo väčším počtom substituentov zo skupiny
 - a') aryl, prípadne substituovaný X, Y a Z,
 - b') heteroaryl, prípadne substituovaný X, Y a Z,
 - c') hydroxyskupina,
 - d') alkoxyskupina s 1 až 6 atómami uhlíka,
 - e') -CO₂H,
 - f') -CO₂-alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti,
 - g') cykloalkyl s 3 až 7 atómami uhlíka a
 - h') -OR¹¹,
 - iii) alkenyl s 3 až 10 atómami uhlíka, prípadne substituovaný jedným alebo väčším počtom substituentov zo skupiny
 - a') aryl, prípadne substituovaný X, Y a Z,
 - b') heteroaryl, prípadne substituovaný X, Y a Z,

- c') hydroxyskupina,
- d') alkoxyskupina,
- e') $-\text{CO}_2\text{H}$,
- f') $-\text{CO}_2$ -alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti,
- g') cykloalkyl s 3 až 7 atómami uhlíka a
- h') $-\text{OR}^{11}$,
- iv) alebo v prípade, že R^6 a R^7 môžu tvoriť spoločne s atómom dusíka, na ktorý sú viazané, nesubstituovaný alebo substituovaný heterocyklický kruh s 3 až 7 atómami v kruhu, prípadne obsahujúci 1 alebo 2 ďalšie heteroatómy sa R^6 a R^7 nezávisle volia zo skupiny O, $\text{S}(\text{O})_p$ alebo NR^{14} , kde R^{14} je atóm vodíka alebo alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka, nesubstituovaný alebo substituovaný fenylovým zvyškom a p znamená 0, 1 alebo 2, napríklad morfolínová, tio-morfolínová, piperidínová alebo piperazínová skupina,
- i) $-\text{NR}^6\text{CO-alkyl-R}^7$ s alkylovou časťou s 1 až 6 atómami uhlíka, kde R^6 a R^7 majú vyššie uvedený význam,
- j) $-\text{NR}^6\text{CO-alkyl-R}^7$ s alkylovou časťou s 1 až 6 atómami uhlíka,
- k) $-\text{NR}^6\text{CONR}^6\text{-R}^7$,
- l) $-\text{OCONR}^6\text{R}^7$,
- m) $-\text{COOR}^6$,
- n) $-\text{CHO}$,
- o) aryl,
- p) substituovaný aryl, v ktorom substituenty sú X, Y a Z,
- q) $-\text{OR}^{11}$ a
- r) $-\text{S}(\text{O})_p$ -alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti,

- 5) heteroarylalkyl s 1 až 10 atómami uhlíka v alkylovej časti, v ktorom jeden alebo väčší počet uhlíkových atómov v alkylovej časti je nahradených niektorou zo skupín $\text{-NR}^6\text{-}$, -O- , $\text{-S(O)}_p\text{-}$, $\text{-CO}_2\text{-}$, $\text{-O}_2\text{C-}$, $\text{-CONR}^6\text{-}$, $\text{-NR}^6\text{CO-}$, $\text{NR}^6\text{CONR}^7\text{-}$,
- 6) substituovaný heteroarylalkyl s alkylovou časťou s 1 až 10 atómami uhlíka, v ktorom jeden alebo väčší počet atómov uhlíka v alkylovej časti je nahradených niektorou zo skupín $\text{-NR}^6\text{-}$, -O- , $\text{-S(O)}_p\text{-}$, $\text{-CO}_2\text{-}$, $\text{-O}_2\text{C-}$, $\text{-CONR}^6\text{-}$, $\text{-NR}^6\text{CO-}$ a $\text{NR}^6\text{CONR}^7\text{-}$, pričom heteroarylová skupina je substituovaná X, Y a Z a alkylová skupina môže byť substituovaná jedným alebo väčším počtom substituentov zo skupiny
- a) hydroxyskupina,
 - b) oxoskupina,
 - c) alkoxyskupina s 1 až 6 atómami uhlíka,
 - d) arylalkoxyskupina s 1 až 3 atómami uhlíka v alkoxylovej časti,
 - e) substituovaná arylalkoxyskupina s 1 až 3 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, v ktorej substituentom na arylovej časti je X, Y a Z,
 - f) nesubstituovaná alebo substituovaná aryloxyskupina, v ktorej substituenty na arylovej časti sú X, Y a Z,
 - g) -OCO-alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti,
 - h) $\text{-NR}^6\text{R}^7$, kde R^6 a R^7 majú vyššie uvedený význam,
 - i) $\text{-NR}^6\text{CO-alkyl-R}^7$ s alkylovou časťou s 1 až 6 atómami uhlíka,
 - j) $\text{-NR}^6\text{CO-alkyl-R}^7$ s alkylovou časťou s 1 až 6 atómami uhlíka,
 - k) $\text{-NR}^6\text{CONR}^6\text{R}^7$,
 - l) $\text{-OCONR}^6\text{R}^7$,
 - m) -COOR^6 ,
 - n) -CHO ,
 - o) aryl,

- p) substituovaný aryl, v ktorom substituenty sú X, Y a Z,
 - q) $-OR^{11}$ a
 - r) $-S(O)_p$ -alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka,
- 7) heteroarylalkenyl s 3 až 10 atómami uhlíka v alkenylovej časti, ktorá obsahuje 1 až 4 dvojité väzby,
- 8) heteroarylalkenyl s 3 až 10 atómami uhlíka v alkenylovej časti, ktorá obsahuje 1 až 4 dvojité väzby, pričom jeden alebo väčší počet uhlíkových atómov v tejto časti je nahradený skupinou $-NR^6-$, $-O-$, $-S(O)_p-$, $-CO_2-$, $-O_2C-$, $-CONR^6-$, $-NR^6CO-$ alebo NR^6CONR^7- ,
- 9) substituovaný heteroarylalkenyl s 3 až 10 atómami uhlíka v alkenylovej časti, ktorá obsahuje 1 až 4 dvojité väzby, pričom jeden lebo väčší počet atómov uhlíka v tejto časti je nahradený skupinou $-NR^6-$, $-O-$, $-S(O)_p-$, $-CO_2-$, $-O_2C-$, $-CONR^6-$, $-NR^6CO-$ alebo NR^6CONR^7- , heteroarylová skupina je substituovaná X, Y a Z a alkylová skupina môže byť substituovaná jedným alebo väčším počtom substituentov zo skupiny
- a) hydroxyskupina,
 - b) oxoskupina,
 - c) alkoxyskupina s 1 až 6 atómami uhlíka,
 - d) arylalkoxyskupina s 1 až 3 atómami uhlíka v alkoxylovej časti,
 - e) substituovaná arylalkoxyskupina s 1 až 3 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, v ktorej substituentom na arylovej časti je X, Y a Z,
 - f) nesubstituovaná alebo substituovaná aryloxyskupina, v ktorej substituenty na arylovej časti sú X, Y a Z,
 - g) $-OCO-$ alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti,
 - h) $-NR^6R^7$, kde R^6 a R^7 majú vyššie uvedený význam,

- i) $-\text{NR}^6\text{CO}$ -alkyl s alkylovou časťou s 1 až 6 atómami uhlíka, kde R^6 má vyššie uvedený význam,
- j) $-\text{NR}^6\text{CO}$ -alkyl s alkylovou časťou s 1 až 6 atómami uhlíka,
- k) $-\text{NR}^6\text{CONR}^6\text{R}^7$,
- l) $-\text{OCONR}^6\text{R}^7$,
- m) $-\text{COOR}^6$,
- n) $-\text{CHO}$,
- o) aryl,
- p) substituovaný aryl, v ktorom substituenty sú X, Y a Z,
- q) $-\text{OR}^{11}$ a
- r) $-\text{S}(\text{O})_p$ -alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka,

R^2 sa volí zo skupiny

- 1) skupiny vo význame R^1 ,
- 2) atóm vodíka,
- 3) fenyl,
- 4) substituovaný fenyl, v ktorom substituenty sú X, Y a Z,
- 5) 1- alebo 2-naftyl,
- 6) substituovaný 1- alebo 2-naftyl, v ktorom substituenty sú X, Y a Z,
- 7) bifenyl,
- 8) substituovaný bifenyl, v ktorom substituenty sú X, Y a Z,
- 9) alkyl s 1 až 10 atómami uhlíka,
- 10) substituovaný alkyl s 1 až 10 atómami uhlíka, v ktorom jeden alebo väčší počet substituentov sa volí zo skupiny
 - a) hydroxyskupina,
 - b) oxoskupina,
 - c) alkoxyskupina s 1 až 6 atómami uhlíka,
 - d) arylalkoxyskupina s 1 až 3 atómami uhlíka v alkoxylovej časti,

- e) substituovaná aryloxyskupina s 1 až 3 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, v ktorej substituenty na arylovej časti sú X, Y a Z,
 - f) nesubstituovaná alebo substituovaná aryloxyskupina, v ktorej substituenty na arylovej časti sú X, Y a Z,
 - g) -OCO-alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti,
 - h) -NR⁶R⁷, kde R⁶ a R⁷ majú vyššie uvedený význam,
 - i) -NR⁶CO-alkyl-R⁷ s alkylovou časťou s 1 až 6 atómami uhlíka, kde R⁶ a R⁷ majú vyššie uvedený význam,
 - j) -COOR⁶, kde R⁶ má vyššie uvedený význam,
 - k) -CHO,
 - l) fenyl,
 - m) substituovaný fenyl, v ktorom substituenty sú X, Y a Z,
 - n) 1- alebo 2-naftyl,
 - o) substituovaný 1- alebo 2-naftyl, v ktorom substituenty sú X, Y a Z,
 - p) bifenyl,
 - q) substituovaný bifenyl, v ktorom substituenty sú X, Y a Z,
 - r) -OR¹¹ a
 - s) -S(O)_p-alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka,
- 11) alkenyl s 3 až 10 atómami uhlíka,
- 12) substituovaný alkenyl s 3 až 10 atómami uhlíka, v ktorom sa jeden alebo väčší počet substituentov volí zo skupiny
- a) hydroxyskupina,
 - b) oxoskupina,
 - c) alkoxyskupina s 1 až 6 atómami uhlíka,
 - d) fenylalkoxyskupina s 1 až 3 atómami uhlíka v alkoxylovej časti,

- e) substituovaná fenyloxyskupina s 1 až 3 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, substituovaná na fenylovej časti substituentmi X, Y a Z,
 - f) -OCO-alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti,
 - g) -NR⁶R⁷, kde R⁶ a R⁷ majú vyššie uvedený význam,
 - h) -NR⁶CO-alkyl s alkylovou časťou s 1 až 6 atómami uhlíka, kde R⁶ má vyššie uvedený význam,
 - i) -COOR⁶, kde R⁶ má vyššie uvedený význam,
 - j) -CHO,
 - k) fenyl,
 - l) substituovaný fenyl, v ktorom substituenty sú X, Y a Z,
 - m) 1- alebo 2-naftyl,
 - n) substituovaný 1- alebo 2-naftyl, v ktorom substituenty sú X, Y a Z,
 - o) bifenyl,
 - p) substituovaný bifenyl, v ktorom substituenty sú X, Y a Z,
 - q) -OR¹¹ a
 - r) -S(O)_p-alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka,
- 13) alkynyl s 3 až 10 atómami uhlíka,
- 14) substituovaný alkynyl s 3 až 10 atómami uhlíka, v ktorom sa jeden alebo väčší počet substituentov volí zo skupiny
- a) hydroxyskupina,
 - b) oxoskupina,
 - c) alkoxyskupina s 1 až 6 atómami uhlíka,
 - d) fenylalkoxyskupina s 1 až 3 atómami uhlíka v alkoxylovej časti,
 - e) substituovaná fenyloxyskupina s 1 až 3 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, substituenty na fenylovej časti sú X, Y a Z,
 - f) -OCO-alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti,

- g) $-\text{NR}^6\text{R}^7$, kde R^6 a R^7 majú vyššie uvedený význam,
- h) $-\text{NR}^6\text{CO}$ -alkyl s alkylovou časťou s 1 až 6 atómami uhlíka, kde R^6 má vyššie uvedený význam,
- i) $-\text{COOR}^6$, kde R^6 má vyššie uvedený význam,
- j) $-\text{CHO}$,
- k) fenyl,
- l) substituovaný fenyl, v ktorom substituenty sú X, Y a Z,
- m) 1- alebo 2-naftyl,
- n) substituovaný 1- alebo 2-naftyl, v ktorom substituenty sú X, Y a Z,
- o) bifenyl,
- p) substituovaný bifenyl, v ktorom substituenty sú X, Y a Z,
- q) $-\text{OR}^{11}$ a

15) R^{11} ,

R^3 znamená atóm vodíka, hydroxyskupinu, $-\text{OR}^{11}$ alebo aloxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka,

R^4 znamená atóm vodíka alebo tvoria R^3 a R^4 spoločne dvojitú väzbu,

R^5 znamená metyl, etyl, propyl alebo alyl,

R^{10} znamená atóm vodíka, hydroxyskupinu, $-\text{OR}^{11}$ alebo atóm fluóru,

R^{11} sa volí zo skupiny

- a) $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$, kde M^+ je kladne nabitý anorganický alebo organický ión,
- b) $-\text{SO}_3^-\text{M}^+$,
- c) $-\text{CO}(\text{CH}_2)_q\text{CO}_2^-\text{M}^+$, kde q znamená 1 až 3 a
- d) $-\text{CO}$ -alkyl- NR^6R^7 s alkylovou časťou s 1 až 6 atómami uhlíka, kde R^6 a R^7 majú vyššie uvedený význam a alkyl je nesubstituovaný alebo je substituovaný jedným alebo väčším počtom substituentov zo skupiny:
 - i) hydroxyskupina,
 - ii) alkoxyskupina s 1 až 6 atómami uhlíka,

- iii) $-NR^{16}R^{17}$, kde R^{16} a R^{17} sa nezávisle volia zo skupiny
 - a') atóm vodíka a
 - b') alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka,
- iv) $-COOR^6$, kde R^6 má vyššie uvedený význam,
- v) fenyl,
- vi) substituovaný fenyl, v ktorom substituenty sú X, Y a Z,
- vii) heteroaryl,
- viii) $-SH$ a
- ix) $-S$ -alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka,

W znamená O alebo (H, OH),

X, Y a Z sa nezávisle volia zo skupiny:

- a) atóm vodíka,
- b) alkyl s 1 až 10 atómami uhlíka, nesubstituovaný alebo substituovaný jedným alebo väčším počtom substituentov zo skupiny
 - i) aryl,
 - ii) substituovaný aryl, v ktorom substituenty sú X', Y' a Z',
 - iii) heteroaryl,
 - iv) substituovaný heteroaryl, v ktorom substituenty sú X', Y' a Z',
 - v) nesubstituovaná alebo substituovaná aryloxy-skupina, v ktorej substituenty na arylovej časti sú X', Y' a Z',
 - vi) $-OR^6$,
 - vii) $-OR^{11}$,
 - viii) $-OCOR^6$,
 - ix) $-OCO_2R^6$,
 - x) $-NR^6R^7$,
 - xi) $-CHO$,
 - xii) $-NR^6CO$ -alkyl- R^7 , s alkylovou časťou s 1 až 6 atómami uhlíka,
 - xiii) $-NR^6CO_2$ -alkyl- R^7 , s alkylovou časťou s 1 až 6 atómami uhlíka,

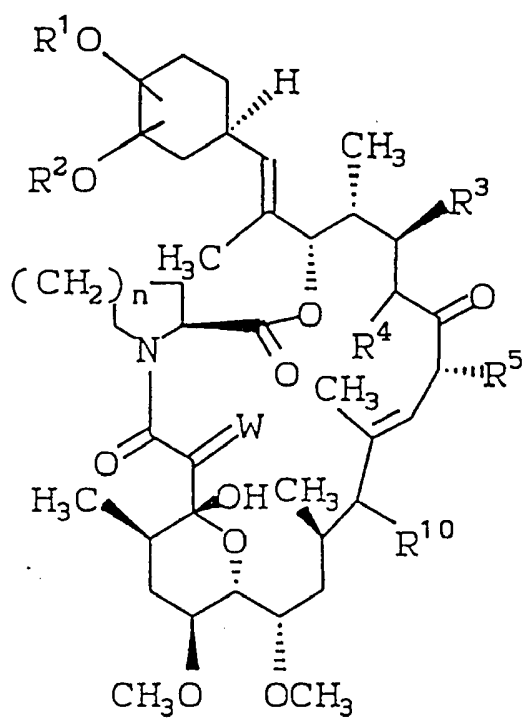
- xiv) $-\text{NR}^6\text{CONR}^6\text{R}^7$,
- xv) $-\text{OCONR}^6\text{R}^7$,
- xvi) $-\text{CONR}^6\text{R}^7$,
- c) alkyl s 1 až 10 atómami uhlíka, kde jeden alebo väčší počet atómov uhlíka je nahradený skupinou $-\text{NR}^6-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})_p-$, $-\text{CO}_2-$, $-\text{O}_2\text{C}-$, $-\text{CONR}^6-$, $-\text{NR}^6\text{CO}-$ a $\text{NR}^6\text{CONR}^7-$, $-\text{CO}-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, alkenyl alebo alkinyl, pričom alkyl je nesubstituovaný alebo je substituovaný jedným alebo väčším počtom substituentov zo skupiny:
 - i) aryl,
 - ii) substituovaný aryl, v ktorom substituenty sú X' , Y' a Z' ,
 - iii) heteroaryl,
 - iv) substituovaný heteroaryl, v ktorom substituenty sú X' , Y' a Z' ,
 - v) nesubstituovaná alebo substituovaná aryloxy-skupina, v ktorej substituenty na arylovej časti sú X' , Y' a Z' ,
 - vi) $-\text{OR}^6$,
 - vii) $-\text{OR}^{11}$,
 - viii) $-\text{OCOR}^6$,
 - ix) $-\text{OCO}_2\text{R}^6$,
 - x) $-\text{NR}^6\text{R}^7$,
 - xi) $-\text{CHO}$,
 - xii) $-\text{NR}^6\text{CO-alkyl-R}^7$, s alkylovou časťou s 1 až 6 atómami uhlíka,
 - xiii) $-\text{NR}^6\text{CO}_2\text{-alkyl-R}^7$, s alkylovou časťou s 1 až 6 atómami uhlíka,
 - xiv) $-\text{NR}^6\text{CONR}^6\text{R}^7$,
 - xv) $-\text{OCONR}^6\text{R}^7$,
 - xvi) $-\text{CONR}^6\text{R}^7$,
- d) atóm halogénu,
- e) $-\text{NR}^6\text{R}^7$,
- f) $-\text{CN}$,
- g) $-\text{CHO}$,
- h) $-\text{CF}_3$,

- i) $-\text{SR}^8$, kde R^8 znamená atóm vodíka, alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka, trifluórmetyl alebo fenyl,
 - j) $-\text{SOR}^8$,
 - k) $-\text{SO}_2\text{R}^8$,
 - l) $-\text{CONR}^6\text{R}^7$,
 - m) $\text{R}^9\text{O}(\text{CH}_2)_m-$, kde R^9 znamená atóm vodíka, alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxyalkyl s 2 až 3 atómami uhlíka, $-\text{CF}_3$, fenyl, R^{11} alebo naftyl a m znamená 0, 1, 2 alebo 3,
 - n) $-\text{CH}(\text{OR}^{12})(\text{OR}^{13})$, kde R^{12} a R^{13} znamenajú alkylové zvyšky s 1 až 3 atómami uhlíka alebo spoločne tvoria etylový alebo propylový mostík,
- O
"
- o) $\text{R}^9\text{CO}(\text{CH}_2)_m-$, kde R^9 a m majú vyššie uvedený význam,
- O
"
- p) $\text{R}^9\text{OC}(\text{CH}_2)_m-$, kde R^9 a m majú vyššie uvedený význam a
 - q) $-\text{R}^{11}$ alebo ktorékoľvek dva zo symbolov X, Y a Z môžu spoločne tvoriť nasýtený kruh, obsahujúci 5, 6 alebo 7 atómov v kruhu, pričom z týchto atómov v kruhu môže byť jeden alebo dva atómy kyslíka a ostatné sú atómy uhlíka, ide teda napríklad o dioxolanyl alebo dioxanyl,
- X', Y' a Z' sa nezávisle volia zo skupiny:
- a) atóm vodíka,
 - b) alkyl s 1 až 7 atómami uhlíka,
 - c) alkenyl s 2 až 6 atómami uhlíka,
 - d) atóm halogénu,
 - e) $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^6\text{R}^7$, kde R^6 , R^7 a m majú vyššie uvedený význam,
 - f) $-\text{CN}$,
 - g) $-\text{CHO}$,
 - h) $-\text{CF}_3$,

- i) $-SR^8$, kde R^8 znamená atóm vodíka, alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka, trifluórmetyl alebo fenyl,
 - j) $-SOR^8$, kde R^8 má vyššie uvedený význam,
 - k) $-SO_2R^8$, kde R^8 má vyššie uvedený význam,
 - l) $-CONR^6R^7$, kde R^6 a R^7 majú vyššie uvedený význam,
 - m) $R^9O(CH_2)_m-$, kde R^9 a m majú vyššie uvedený význam,
 - n) $-CH(OR^{12})(OR^{13})$, kde R^{12} a R^{13} majú vyššie uvedený význam,
- O
"
- o) $R^9CO(CH_2)_m-$, kde R^9 a m majú vyššie uvedený význam,
- O
"
- p) $R^9OC(CH_2)_m-$, kde R^9 a m majú vyššie uvedený význam a
 - q) $-R^{11}$ a
- n znamená 1 alebo 2,

ako aj soli týchto zlúčenín, prijateľné z farmaceutického hľadiska.

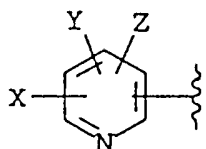
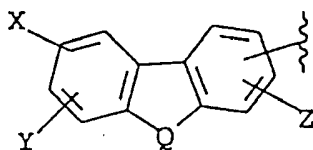
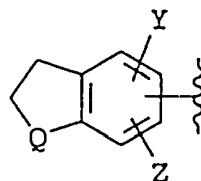
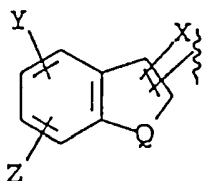
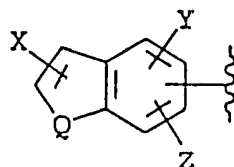
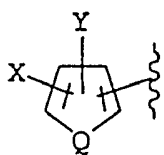
2. O-heteroaryl-, O-alkylheteroaryl-, O-alkenylheteroaryl- a O-alkinylheteroarylmakrolidové zlúčeniny podľa nároku 1, v ktorých absolútna konfigurácia všeobecného vzorca I je definovaná všeobecným vzorcom III



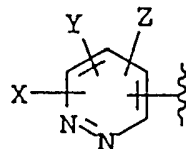
(III)

v ktorom jednotlivé symboly majú význam, uvedený vo vzorci I.

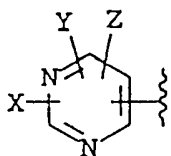
3. O-heteroaryl-, O-alkylheteroaryl-, O-alkenylheteroaryl- a O-alkynylheteroarylmakrolidové zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 1, v ktorých heteroaryl volí z nasledujúcich skupín:



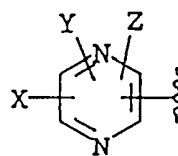
(Pyridín)



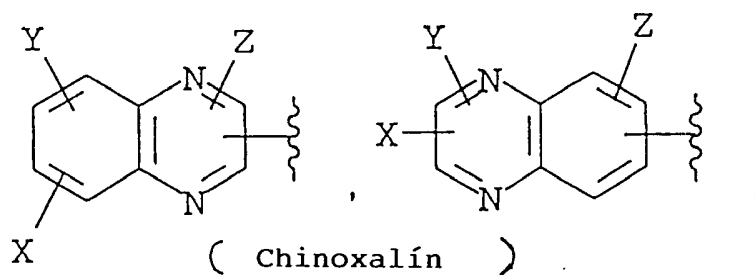
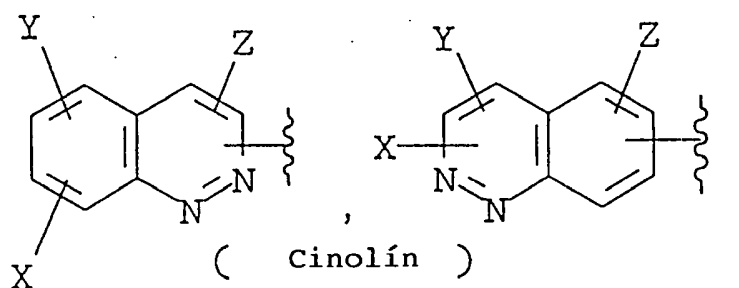
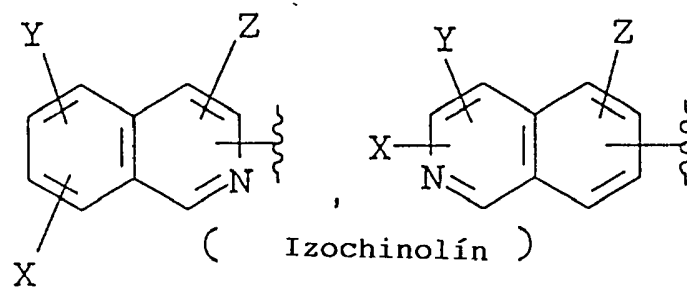
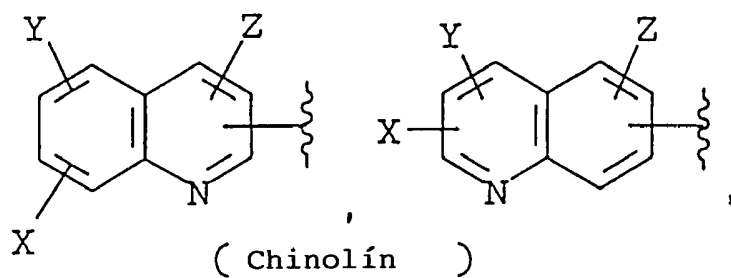
(Pyridazín)



(Pyrimidín)

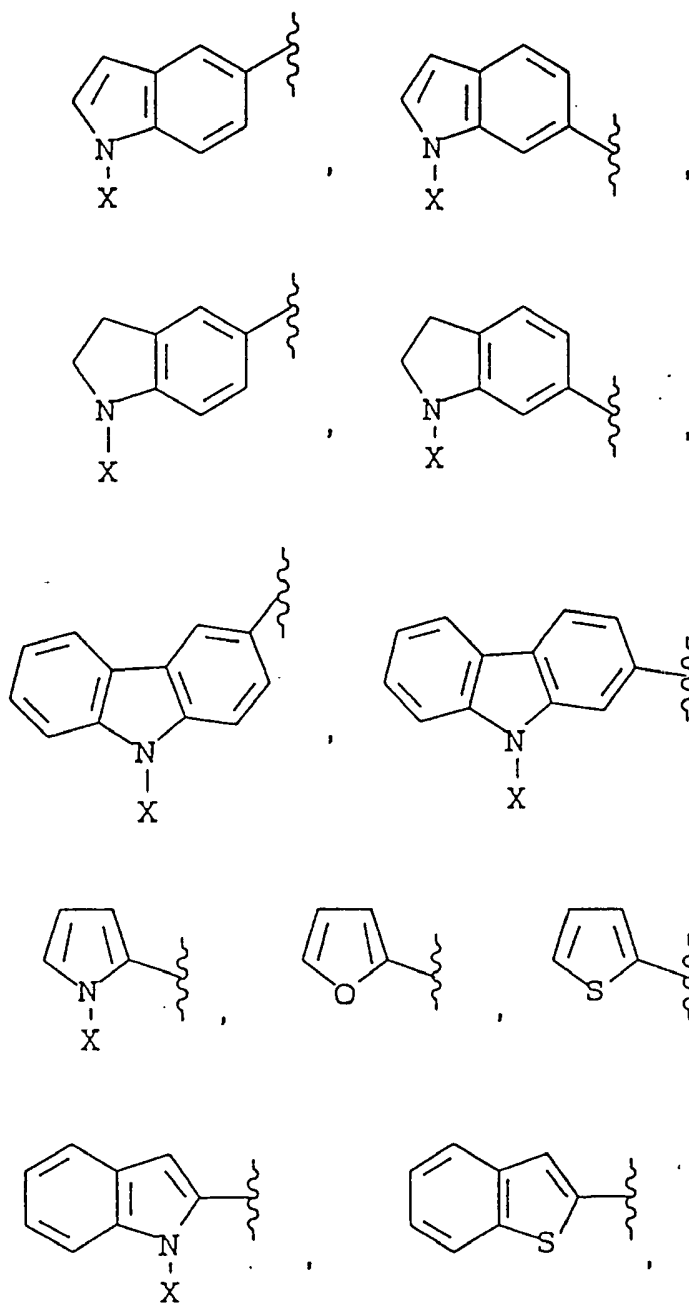


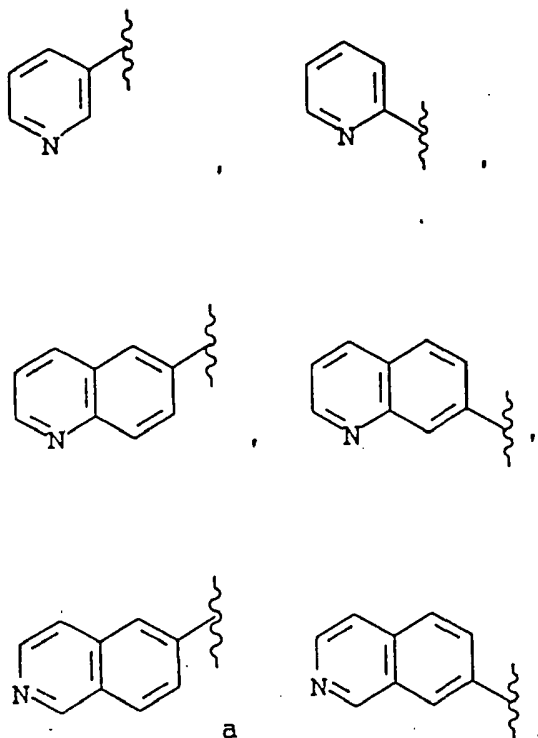
(Pyrazín)



kde Q znamená -N(X)-, -O- alebo -S-.

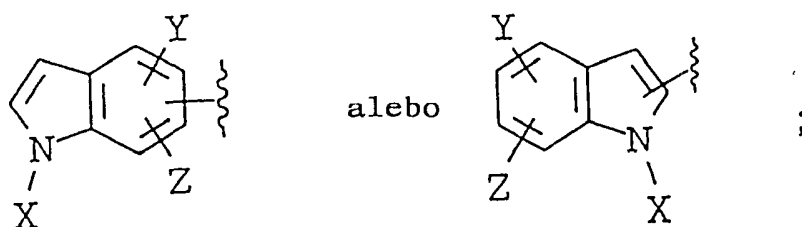
4. O-heteroaryl-, O-alkylheteroaryl-, O-alkenylheteroaryl- a O-alkynylheteroarylmakrolidové zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 3, v ktorých heteroaryl volí z nasledujúcich skupín:





kde X má význam, uvedený v nároku 1.

5. O-heteroaryl-, O-alkylheteroaryl-, O-alkenylheteroaryl- a O-alkinylheteroarylmakrolidové zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 1 s heteroarylom z nasledujúcich skupín:



kde

R^2 znamená

- 1) atóm vodíka,
- 2) metyl,
- 3) etyl,
- 4) propyl,
- 5) alyl,
- 6) R^{11} ,
- 7) -alkyl-OH s 2 až 3 atómami uhlíka a
- 8) -alkyl-OR¹¹ s 2 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti,

R^3 znamená

- 1) atóm vodíka,
- 2) hydroxyskupina,
- 3) -OR¹¹ alebo

R^3 a R^4 spoločne tvoria dvojité väzbu,

R^{10} znamená atóm vodíka, hydroxyskupinu, atóm fluóru alebo skupinu -OR¹¹,

W znamená atóm kyslíka a

$n = 2$.

6. O-heteroaryl-, O-alkylheteroaryl-, O-alkenylheteroaryl- a O-alkinylheteroarylmakrolidové zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 1:

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(2-furanyl)metoxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(2-furanyl)metoxy-3''-hydroxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-hydroxy-3"-(2-furanyl)-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(2-tiofén)metoxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(2-tiofén)metoxy-3"-hydroxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(3-tiofén)metoxy-3"-hydroxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-hydroxy-3"-(2-tiofén)-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-hydroxy-3"-(3-tiofén)-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(2-tiofenyl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(2-benzotienyl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(5-indolyl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(5-indolyl)oxy-3"-hydroxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14,20-trihydroxy-12-[2'-(4"-(5-indolyl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,20-dihydroxy-12-[2'-(4"-(5-indolyl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1-hydroxy-12-[2'-(4"-(5-indolyl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-alył-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(5-indolyl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-allyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(5-indolyl)oxy-3"-hydroxy-cyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-allyl-1,14,20-trihydroxy-12-[2'-(4"-(5-indolyl)oxy-3"-metocyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-allyl-1,20-dihydroxy-12-[2'-(4"-(5-indolyl)oxy-3"-metoxy-cyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(5-indolyl)oxy-3"-etoxy-cyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-allyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(5-indolyl)oxy-3"-etoxy-cyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-allyl-1-hydroxy-12-[2'-(4"-(5-indolyl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-metyl-5-indolyl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-metyl-5-indolyl)oxy-3"-hydroxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14,20-trihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-metyl-5-indolyl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14,20-trihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-metyl-5-indolyl)oxy-3"-hydroxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,20-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-metyl-5-indolyl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,20-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-metyl-5-indolyl)oxy-3"-hydroxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-alył-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-metyl-5-indolyl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-alył-1,14,20-trihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-metyl-5-indolyl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-allyl-1,20-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-metyl-5-indolyl)-oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1-hydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-metyl-5-indolyl)-oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-metyl-5-indolyl)oxy-3"-etoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-allyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-metyl-5-indolyl)oxy-3"-etoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-etyl-5-indolyl)oxy-3"-etoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-allyl-1-hydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-metyl-5-indolyl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-metyl-5-indolyl)oxy-3"-alyloxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1-hydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-metyl-5-indolyl)oxy-3"-
alyloxy cyclohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,
27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatrycyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-
18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-metyl-5-indolyl)oxy-
3"-n-propyloxy cyclohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,
19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatrycyklo[22.3.1.0^{4,9}]-
oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1-hydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-metyl-5-indolyl)oxy-3"-n-
propyloxy cyclohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,
27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatrycyklo[22.3.1.0^{4,9}]okta-
koz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-metyl-5-indolyl)oxy-
3"-i-propyloxy cyclohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,
19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatrycyklo[22.3.1.0^{4,9}]-
oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-etyl-5-indolyl)oxy-
3"-metoxy cyclohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,
27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatrycyklo[22.3.1.0^{4,9}]-okta-
koz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14,20-trihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-etyl-5-indolyl)-
oxy-3"-metoxy cyclohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,
19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatrycyklo[22.3.1.0^{4,9}]-
oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,20-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-etyl-5-indolyl)oxy-
3"-metoxy cyclohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,
27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatrycyklo[22.3.1.0^{4,9}]-okta-
koz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-etyl-5-indolyl)oxy-3"-hydroxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatrycyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-alyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-etyl-5-indolyl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatrycyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-alyl-1,14,20-trihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-etyl-5-indolyl)-oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatrycyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-alyl-1,20-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-etyl-5-indolyl)-oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatrycyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-alyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-etyl-5-indolyl)-oxy-3"-hydroxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatrycyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1-hydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-etyl-5-indolyl)-oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatrycyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-alyl-1-hydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-etyl-5-indolyl)-oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatrycyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-allyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-ethyl-5-indolyl)oxy-3"-etoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-propyl-5-indolyl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14,20-trihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-propyl-5-indolyl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,20-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-propyl-5-indolyl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-propyl-5-indolyl)oxy-3"-hydroxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14,20-trihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-propyl-5-indolyl)oxy-3"-hydroxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,20-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-propyl-5-indolyl)oxy-3"-hydroxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-allyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-propyl-5-indolyl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatrycyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktako-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-allyl-1,14,20-trihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-propyl-5-indolyl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatrycyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktako-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-allyl-1,20-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-propyl-5-indolyl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatrycyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktako-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-allyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-propyl-5-indolyl)oxy-3"-hydroxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatrycyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktako-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-ethyl-1-hydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-propyl-5-indolyl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatrycyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktako-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-allyl-1-hydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-propyl-5-indolyl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatrycyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktako-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-propyl-5-indolyl)oxy-3"-etoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatrycyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktako-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-allyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-propyl-5-indolyl)oxy-3"-etoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-allyl-5-indolyl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14,20-trihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-allyl-5-indolyl)-oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,20-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-allyl-5-indolyl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-allyl-5-indolyl)oxy-3"-hydroxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14,20-trihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-allyl-5-indolyl)-oxy-3"-hydroxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,20-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-allyl-5-indolyl)oxy-3"-hydroxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-allyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1-N-allyl-5-indolyl)oxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-allyl-1,14,20-trihydroxy-12-[2'-(4''-(1-N-allyl-5-indolyl)oxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-allyl-1,20-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1-N-allyl-5-indolyl)oxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-allyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1-N-allyl-5-indolyl)oxy-3''-hydroxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1-hydroxy-12-[2'-(4''-(1-N-allyl-5-indolyl)oxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-allyl-1-hydroxy-12-[2'-(4''-(1-N-allyl-5-indolyl)oxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1-N-allyl-5-indolyl)oxy-3''-etoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-allyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-allyl-5-indolyl)oxy-3"-etoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-2-hydroxyetyl-5-indolyl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14,20-trihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-2-hydroxyetyl-5-indolyl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,20-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-2-hydroxyetyl-5-indolyl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-2-hydroxyetyl-5-indolyl)oxy-3"-hydroxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14,20-trihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-2-hydroxyetyl-5-indolyl)oxy-3"-hydroxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,20-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-2-hydroxyetyl-5-indolyl)oxy-3"-hydroxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-allyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1-N-2-hydroxyethyl-5-indolyl)oxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktako-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-allyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1-N-hydroxyethyl-5-indolyl)oxy-3''-hydroxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktako-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1-N-benzyl-5-indolyl)-oxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktako-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14,20-trihydroxy-12-[2'-(4''-(1-N-benzyl-5-indolyl)-oxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktako-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,20-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1-N-benzyl-5-indolyl)-oxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktako-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1-N-benzyl-5-indolyl)-oxy-3''-hydroxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktako-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14,20-trihydroxy-12-[2'-(4''-(1-N-benzyl-5-indolyl)-oxy-3''-hydroxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktako-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,20-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1-N-benzyl-5-indolyl)-oxy-3''-hydroxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-alyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1-N-benzyl-5-indolyl)-oxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-alyl-1,14,20-trihydroxy-12-[2'-(4''-(1-N-benzyl-5-indolyl)-oxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-alyl-1,20-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1-N-benzyl-5-indolyl)-oxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-alyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-(1-N-benzyl-5-indolyl)-oxy-3''-hydroxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1-hydroxy-12-[2'-(4''-(1-N-benzyl-5-indolyl)oxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-alyl-1-hydroxy-12-[2'-(4''-(1-N-benzyl-5-indolyl)oxy-3''-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-benzyl-5-indolyl)-oxy-3"-etoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-alył-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-benzyl-5-indolyl)-oxy-3"-etoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-cyklopropyl-5-indolyl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-cyklopropyl-5-indolyl)oxy-3"-hydroxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-alył-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-cyklopropyl-5-indolyl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-alył-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-cyklopropyl-5-indolyl)oxy-3"-hydroxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-cyklopropyl-5-indolyl)oxy-3"-etoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-allyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-cyklopropyl-5-indolyl)oxy-3"-etoxycyklohexyl)-1'-metylvinyln]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1-hydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-cyklopropyl-5-indolyl)-oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyln]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-allyl-1-hydroxy-12-[2'-(4"-(1-N-cyklopropyl-5-indolyl)-oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyln]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1-hydroxy-12-[2'-(4"-metoxy-N-tryptofanyl-karbonyl-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyln]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1-hydroxy-12-[2'-(4"-(3-indolyl)etylaminokarbonyl-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyln]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-(3-hydroxypropyl)-indol-5-yl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyln]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(3"-hydroxy-4"-(1-hydroxy-etylindol-5-yl)oxycyklohexyl)-1'-metylvinyln]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-hydroxyetylindol-6-yl)-oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-metylindol-6-yl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-dibenzylfosfonoxyetylindol-5-yl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

monodraselná soľ 17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-fosfonoxyetylindol-5-yl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonu,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-(N,N-dimetylglycyloxy)etylindol-5-yl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-sukcinyloxyetylindol-5-yl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-metyl-3-fenylindol-5-yl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1-metyl-3-(2-hydroxy-etyl)indol-5-yl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1,3-dimetoxyindol-5-yl)-oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(9'-metylkarbazol-3'-yl)-oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(2"-((3"'-dietylamino-propionyloxy)etyl)indol-5'''-yl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(2"-((3"'-dimetylamino-propionyloxy)etyl)indol-5'''-yl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(2"-((3"'-aminopropionyloxy)etyl)indol-5'''-yl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(2"-((3"'-benzyloxy-karbonyl-2"'-benzyloxykarbonylaminopropionyloxy)etyl)indol-5'''-yl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-((2"- (aspartyloxy)etyl)-indol-5'''-yl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-((2"- (1'''-imidazolyl-karbonyloxy)etyl)indol-5'''-yl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-((2"- (1'''-piperazino-karbonyloxy)etyl)indol-5'''-yl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"- (1''-((2" (2'''-hydroxy-etylaminokarbonyloxy)etyl)indol-5'''-yl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"- (1''- (2"- (izopropylamino-karbonyloxy)etyl)indol-5'''-yl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"- (1''- (2"- (1'''-piperidinokarbonyloxy)etyl)indol-5'''-yl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1"'-(2""-(1""'-morfolino-karbonyloxy)etyl)indol-5'''-yl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1"'-(2""-(difenylamino-karbonyloxy)etyl)indol-5'''-yl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1"'-(2""-(dietylamino-karbonyloxy)etyl)indol-5'''-yl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1"'-(2""-(metánsulfonyloxy)etyl)indol-5'''-yl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1"'-(2""-azidoetyl)-indol-5'''-yl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1"'-(2""-aminoetyl)-indol-5'''-yl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1"'-terc.butyldimetylsilyloxyetoxyetylindol-5'''-yl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4"-(1"'-hydroxyetoxyetyl-indol-5'''-yl)oxy-3"-metoxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(3"-metoxy-4"-(1"'-(1""-oxoprop-3""-yl)indol-5'''-yl)oxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatri-cyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon a

17-etyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(3"-metoxy-4"-(1"'-(1""-karboxyet-2""-yl)indol-5'''-yl)oxycyklohexyl)-1'-metylvinyl]-23,25-dimetoxy-13,19,21,27-tetrametyl-11,28-dioxa-4-azatri-cyklo[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraon,

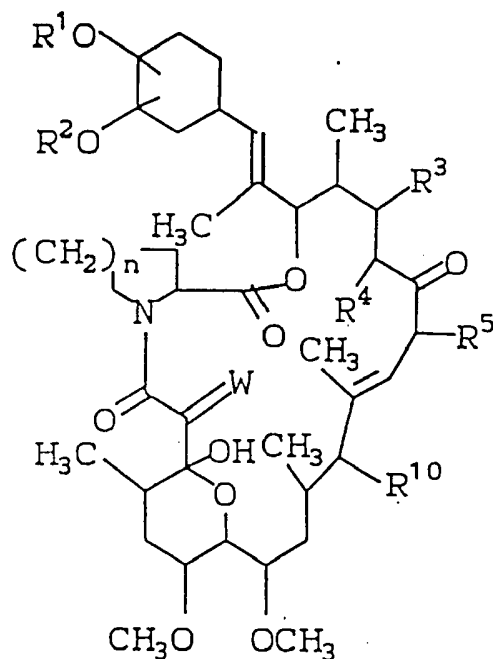
ako aj soli týchto zlúčenín, prijateľné z farmaceutického hľadiska.

7. Farmaceutický prostriedok na liečenie porúch imúnnych reakcií a odolnosti proti transplantátom, v y z n a - č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje farmaceutický nosič a účinné množstvo O-heteroaryl-, O-alkylheteroaryl-, O-alkenylheteroaryl- a O-alkinylheteroarylmakrolidových zlúčenín všeobecného vzorca I podľa nároku 1.

8. Spôsob liečenia porúch imúnnych reakcií, v y z n a - č u j ú c i s a t ý m, že sa podáva účinné množstvo zlúčenín všeobecného vzorca I podľa nároku 1.

9. Spôsob liečenia odolnosti proti transplantátom, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa podáva účinné množstvo zlúčenín všeobecného vzorca I podľa nároku 1.

10. Spôsob výroby O-heteroaryl-, O-alkylheteroaryl-, O-alkenylheteroaryl- a O-alkinylheteroarylmakrolidových zlúčenín podľa nároku 1, všeobecného vzorca I



kde

R¹ sa volí zo skupiny

- 1) heteroaryl,
- 2) substituovaný heteroaryl, v ktorom substituenty sú skupiny X, Y a Z,
- 3) heteroaryllalkyl s alkylovou časťou s 1 až 10 atómami uhlíka,
- 4) substituovaný heteroaryllalkyl s 1 až 10 atómami uhlíka v alkylovej časti, v ktorom heteroarylová časť je substituovaná substituentmi X, Y a Z a alkylová časť môže byť substituovaná jedným alebo väčším počtom substituentov zo skupiny
 - a) hydroxyskupina,
 - b) oxoskupina,
 - c) alkoxyskupina s 1 až 6 atómami uhlíka,
 - d) arylalkoxyskupina s 1 až 3 atómami uhlíka v alkoxylovej časti,

- e) substituovaná arylalkoxyskupina s 1 až 3 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, pričom substituenty na arylovej časti sú X, Y a Z,
- f) nesubstituovaná alebo substituovaná aryloxyskupina, v ktorej substituenty na arylovej časti sú X, Y a Z,
- g) -OCO-alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti,
- h) -NR⁶R⁷, kde R⁶ a R⁷ sa nezávislé volia zo skupiny
 - i) atóm vodíka,
 - ii) alkyl s 1 až 10 atómami uhlíka, prípadne substituovaný jedným alebo väčším počtom substituentov zo skupiny
 - a') aryl, prípadne substituovaný X, Y a Z,
 - b') heteroaryl, prípadne substituovaný X, Y a Z,
 - c') hydroxyskupina,
 - d') alkoxyskupina s 1 až 6 atómami uhlíka,
 - e') -CO₂H,
 - f') -CO₂-alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti,
 - g') cykloalkyl s 3 až 7 atómami uhlíka a
 - h') -OR¹¹,
 - iii) alkenyl s 3 až 10 atómami uhlíka, prípadne substituovaný jedným alebo väčším počtom substituentov zo skupiny
 - a') aryl, prípadne substituovaný X, Y a Z,
 - b') heteroaryl, prípadne substituovaný X, Y a Z,
 - c') hydroxyskupina,

- d') alkoxyskupina,
 - e') $-\text{CO}_2\text{H}$,
 - f') $-\text{CO}_2$ -alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti,
 - g') cykloalkyl s 3 až 7 atómami uhlíka a
 - h') $-\text{OR}^{11}$,
- iv) alebo v prípade, že R^6 a R^7 môžu tvoriť spoločne s atómom dusíka, na ktorý sú viazané, nesubstituovaný alebo substituovaný heterocyklický kruh s 3 až 7 atómami v kruhu, prípadne obsahujúci 1 alebo 2 ďalšie heteroatómy sa R^6 a R^7 nezávisle volia zo skupiny O, $\text{S}(\text{O})_p$ alebo NR^{14} , kde R^{14} je atóm vodíka alebo alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka, nesubstituovaný alebo substituovaný fenylovým zvyškom a p znamená 0, 1 alebo 2, napríklad morfolínová, tio-morfolínová, piperidínová alebo piperazínová skupina,
- i) $-\text{NR}^6\text{CO-alkyl-R}^7$ s alkylovou časťou s 1 až 6 atómami uhlíka, kde R^6 a R^7 majú vyššie uvedený význam,
 - j) $-\text{NR}^6\text{CO-alkyl-R}^7$ s alkylovou časťou s 1 až 6 atómami uhlíka,
 - k) $-\text{NR}^6\text{CONR}^6\text{-R}^7$,
 - l) $-\text{OCONR}^6\text{R}^7$,
 - m) $-\text{COOR}^6$,
 - n) $-\text{CHO}$,
 - o) aryl,
 - p) substituovaný aryl, v ktorom substituenty sú X, Y a Z,
 - q) $-\text{OR}^{11}$ a
 - r) $-\text{S}(\text{O})_p$ -alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti,

- 5) heteroarylalkyl s 1 až 10 atómami uhlíka v alkylovej časti, v ktorom jeden alebo väčší počet uhlíkových atómov v alkylovej časti je nahradených niektorou zo skupín $\text{-NR}^6\text{-}$, -O- , $\text{-S(O)}_p\text{-}$, $\text{-CO}_2\text{-}$, $\text{-O}_2\text{C-}$, $\text{-CONR}^6\text{-}$, $\text{-NR}^6\text{CO-}$, $\text{NR}^6\text{CONR}^7\text{-}$,
- 6) substituovaný heteroarylalkyl s alkylovou časťou s 1 až 10 atómami uhlíka, v ktorom jeden alebo väčší počet atómov uhlíka v alkylovej časti je nahradených niektorou zo skupín $\text{-NR}^6\text{-}$, -O- , $\text{-S(O)}_p\text{-}$, $\text{-CO}_2\text{-}$, $\text{-O}_2\text{C-}$, $\text{-CONR}^6\text{-}$, $\text{-NR}^6\text{CO-}$ a $\text{NR}^6\text{CONR}^7\text{-}$, pričom heteroarylová skupina je substituovaná X, Y a Z a alkylová skupina môže byť substituovaná jedným alebo väčším počtom substituentov zo skupiny
- a) hydroxyskupina,
 - b) oxoskupina,
 - c) alkokyskupina s 1 až 6 atómami uhlíka,
 - d) arylalkoxyskupina s 1 až 3 atómami uhlíka v alkoxylovej časti,
 - e) substituovaná arylalkoxyskupina s 1 až 3 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, v ktorej substituentom na arylovej časti je X, Y a Z,
 - f) nesubstituovaná alebo substituovaná aryloxyskupina, v ktorej substituenty na arylovej časti sú X, Y a Z,
 - g) -OCO-alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti,
 - h) $\text{-NR}^6\text{R}^7$, kde R^6 a R^7 majú vyššie uvedený význam,
 - i) $\text{-NR}^6\text{CO-alkyl-R}^7$ s alkylovou časťou s 1 až 6 atómami uhlíka,
 - j) $\text{-NR}^6\text{CO-alkyl-R}^7$ s alkylovou časťou s 1 až 6 atómami uhlíka,
 - k) $\text{-NR}^6\text{CONR}^6\text{R}^7$,
 - l) $\text{-OCONR}^6\text{R}^7$,
 - m) -COOR^6 ,
 - n) -CHO ,
 - o) aryl,

- p) substituovaný aryl, v ktorom substituenty sú X, Y a Z,
 - q) $-OR^{11}$ a
 - r) $-S(O)_p$ -alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka,
- 7) heteroarylalkenyl s 3 až 10 atómami uhlíka v alkenylovej časti, ktorá obsahuje 1 až 4 dvojité väzby,
- 8) heteroarylalkenyl s 3 až 10 atómami uhlíka v alkenylovej časti, ktorá obsahuje 1 až 4 dvojité väzby, pričom jeden alebo väčší počet uhlíkových atómov v tejto časti je nahradený skupinou $-NR^6-$, $-O-$, $-S(O)_p-$, $-CO_2-$, $-O_2C-$, $-CONR^6-$, $-NR^6CO-$ alebo NR^6CONR^7- ,
- 9) substituovaný heteroarylalkenyl s 3 až 10 atómami uhlíka v alkenylovej časti, ktorá obsahuje 1 až 4 dvojité väzby, pričom jeden lebo väčší počet atómov uhlíka v tejto časti je nahradený skupinou $-NR^6-$, $-O-$, $-S(O)_p-$, $-CO_2-$, $-O_2C-$, $-CONR^6-$, $-NR^6CO-$ alebo NR^6CONR^7- , heteroarylová skupina je substituovaná X, Y a Z a alkylová skupina môže byť substituovaná jedným alebo väčším počtom substituentov zo skupiny
- a) hydroxyskupina,
 - b) oxoskupina,
 - c) alkokyskupina s 1 až 6 atómami uhlíka,
 - d) arylalkoxyskupina s 1 až 3 atómami uhlíka v alkoxylovej časti,
 - e) substituovaná arylalkoxyskupina s 1 až 3 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, v ktorej substituentom na arylovej časti je X, Y a Z,
 - f) nesubstituovaná alebo substituovaná aryloxyskupina, v ktorej substituenty na arylovej časti sú X, Y a Z,
 - g) $-OCO$ -alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti,
 - h) $-NR^6R^7$, kde R^6 a R^7 majú vyššie uvedený význam,

- i) $-\text{NR}^6\text{CO}$ -alkyl s alkylovou časťou s 1 až 6 atómami uhlíka, kde R^6 má vyššie uvedený význam,
- j) $-\text{NR}^6\text{CO}$ -alkyl s alkylovou časťou s 1 až 6 atómami uhlíka,
- k) $-\text{NR}^6\text{CONR}^6\text{R}^7$,
- l) $-\text{OCONR}^6\text{R}^7$,
- m) $-\text{COOR}^6$,
- n) $-\text{CHO}$,
- o) aryl,
- p) substituovaný aryl, v ktorom substituenty sú X, Y a Z,
- q) $-\text{OR}^{11}$ a
- r) $-\text{S}(\text{O})_p$ -alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka,

R^2 sa volí zo skupiny

- 1) skupiny vo význame R^1 ,
- 2) atóm vodíka,
- 3) fenyl,
- 4) substituovaný fenyl, v ktorom substituenty sú X, Y a Z,
- 5) 1- alebo 2-naftyl,
- 6) substituovaný 1- alebo 2-naftyl, v ktorom substituenty sú X, Y a Z,
- 7) bifenyl,
- 8) substituovaný bifenyl, v ktorom substituenty sú X, Y a Z,
- 9) alkyl s 1 až 10 atómami uhlíka,
- 10) substituovaný alkyl s 1 až 10 atómami uhlíka, v ktorom jeden alebo väčší počet substituentov sa volí zo skupiny
 - a) hydroxyskupina,
 - b) oxoskupina,
 - c) alkoxyskupina s 1 až 6 atómami uhlíka,
 - d) arylalkoxyskupina s 1 až 3 atómami uhlíka v alkoxylovej časti,

- e) substituovaná aryloxyskupina s 1 až 3 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, v ktorej substituenty na arylovej časti sú X, Y a Z,
 - f) nesubstituovaná alebo substituovaná aryloxyskupina, v ktorej substituenty na arylovej časti sú X, Y a Z,
 - g) -OCO-alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti,
 - h) -NR⁶R⁷, kde R⁶ a R⁷ majú vyššie uvedený význam,
 - i) -NR⁶CO-alkyl-R⁷ s alkylovou časťou s 1 až 6 atómami uhlíka, kde R⁶ a R⁷ majú vyššie uvedený význam,
 - j) -COOR⁶, kde R⁶ má vyššie uvedený význam,
 - k) -CHO,
 - l) fenyl,
 - m) substituovaný fenyl, v ktorom substituenty sú X, Y a Z,
 - n) 1- alebo 2-naftyl,
 - o) substituovaný 1- alebo 2-naftyl, v ktorom substituenty sú X, Y a Z,
 - p) bifenyl,
 - q) substituovaný bifenyl, v ktorom substituenty sú X, Y a Z,
 - r) -OR¹¹ a
 - s) -S(O)_p-alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka,
- 11) alkenyl s 3 až 10 atómami uhlíka,
- 12) substituovaný alkenyl s 3 až 10 atómami uhlíka, v ktorom sa jeden alebo väčší počet substituentov volí zo skupiny
- a) hydroxyskupina,
 - b) oxoskupina,
 - c) alkoxyskupina s 1 až 6 atómami uhlíka,
 - d) fenylalkoxyskupina s 1 až 3 atómami uhlíka v alkoxylovej časti,

- e) substituovaná fenyloxyskupina s 1 až 3 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, substituovaná na fenylovej časti substituentmi X, Y a Z,
 - f) -OCO-alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti,
 - g) -NR⁶R⁷, kde R⁶ a R⁷ majú vyššie uvedený význam,
 - h) -NR⁶CO-alkyl s alkylovou časťou s 1 až 6 atómami uhlíka, kde R⁶ má vyššie uvedený význam,
 - i) -COOR⁶, kde R⁶ má vyššie uvedený význam,
 - j) -CHO,
 - k) fenyl,
 - l) substituovaný fenyl, v ktorom substituenty sú X, Y a Z,
 - m) 1- alebo 2-naftyl,
 - n) substituovaný 1- alebo 2-naftyl, v ktorom substituenty sú X, Y a Z,
 - o) bifenyl,
 - p) substituovaný bifenyl, v ktorom substituenty sú X, Y a Z,
 - q) -OR¹¹ a
 - r) -S(O)_p-alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka,
- 13) alkynyl s 3 až 10 atómami uhlíka,
- 14) substituovaný alkynyl s 3 až 10 atómami uhlíka, v ktorom sa jeden alebo väčší počet substituentov volí zo skupiny
- a) hydroxyskupina,
 - b) oxoskupina,
 - c) alkoxyskupina s 1 až 6 atómami uhlíka,
 - d) fenylalkoxyskupina s 1 až 3 atómami uhlíka v alkoxylovej časti,
 - e) substituovaná fenyloxyskupina s 1 až 3 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, substituenty na fenylovej časti sú X, Y a Z,
 - f) -OCO-alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti,

- g) $-\text{NR}^6\text{R}^7$, kde R^6 a R^7 majú vyššie uvedený význam,
- h) $-\text{NR}^6\text{CO}$ -alkyl s alkylovou časťou s 1 až 6 atómami uhlíka, kde R^6 má vyššie uvedený význam,
- i) $-\text{COOR}^6$, kde R^6 má vyššie uvedený význam,
- j) $-\text{CHO}$,
- k) fenyl,
- l) substituovaný fenyl, v ktorom substituenty sú X, Y a Z,
- m) 1- alebo 2-naftyl,
- n) substituovaný 1- alebo 2-naftyl, v ktorom substituenty sú X, Y a Z,
- o) bifenyl,
- p) substituovaný bifenyl, v ktorom substituenty sú X, Y a Z,
- q) $-\text{OR}^{11}$ a

15) R^{11} ,

R^3 znamená atóm vodíka, hydroxyskupinu, $-\text{OR}^{11}$ alebo aloxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka,

R^4 znamená atóm vodíka alebo tvoria R^3 a R^4 spoločne dvojitú väzbu,

R^5 znamená metyl, etyl, propyl alebo alyl,

R^{10} znamená atóm vodíka, hydroxyskupinu, $-\text{OR}^{11}$ alebo atóm fluóru,

R^{11} sa volí zo skupiny

- a) $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$, kde M^+ je kladne nabitý anorganický alebo organický ión,
- b) $-\text{SO}_3^-\text{M}^+$,
- c) $-\text{CO}(\text{CH}_2)_q\text{CO}_2^-\text{M}^+$, kde q znamená 1 až 3 a

- d) $-\text{CO-alkyl-NR}^6\text{R}^7$ s alkylovou časťou s 1 až 6 atómami uhlíka, kde R^6 a R^7 majú vyššie uvedený význam a alkyl je nesubstituovaný alebo je substituovaný jedným alebo väčším počtom substituentov zo skupiny:
- i) hydroxyskupina,
 - ii) alkoxyskupina s 1 až 6 atómami uhlíka,
 - iii) $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, kde R^{16} a R^{17} sa nezávisle volia zo skupiny
 - a') atóm vodíka a
 - b') alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka,
 - iv) $-\text{COOR}^6$, kde R^6 má vyššie uvedený význam,
 - v) fenyl,
 - vi) substituovaný fenyl, v ktorom substituenty sú X, Y a Z,
 - vii) heteroaryl,
 - viii) $-\text{SH}$ a
 - ix) $-\text{S-alkyl}$ s 1 až 6 atómami uhlíka,

W znamená O alebo (H, OH),

X, Y a Z sa nezávisle volia zo skupiny:

- a) atóm vodíka,
- b) alkyl s 1 až 10 atómami uhlíka, nesubstituovaný alebo substituovaný jedným alebo väčším počtom substituentov zo skupiny
 - i) aryl,
 - ii) substituovaný aryl, v ktorom substituenty sú X' , Y' a Z' ,
 - iii) heteroaryl,
 - iv) substituovaný heteroaryl, v ktorom substituenty sú X' , Y' a Z' ,
 - v) nesubstituovaná alebo substituovaná aryloxy-skupina, v ktorej substituenty na arylovej časti sú X' , Y' a Z' ,
- vi) $-\text{OR}^6$,
- vii) $-\text{OR}^{11}$,

- viii) $-\text{OCOR}^6$,
 - ix) $-\text{OCO}_2\text{R}^6$,
 - x) $-\text{NR}^6\text{R}^7$,
 - xi) $-\text{CHO}$,
 - xii) $-\text{NR}^6\text{CO-alkyl-R}^7$, s alkylovou časťou s 1 až 6 atómami uhlíka,
 - xiii) $-\text{NR}^6\text{CO}_2\text{-alkyl-R}^7$, s alkylovou časťou s 1 až 6 atómami uhlíka,
 - xiv) $-\text{NR}^6\text{CONR}^6\text{R}^7$,
 - xv) $-\text{OCONR}^6\text{R}^7$,
 - xvi) $-\text{CONR}^6\text{R}^7$,
- c) alkyl s 1 až 10 atómami uhlíka, kde jeden alebo väčší počet atómov uhlíka je nahradený skupinou $-\text{NR}^6-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})_p-$, $-\text{CO}_2-$, $-\text{O}_2\text{C}-$, $-\text{CONR}^6-$, $-\text{NR}^6\text{CO-}$ a $\text{NR}^6\text{CONR}^7-$, $-\text{CO}-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, alkenyl alebo alkynyl, pričom alkyl je nesubstituovaný alebo je substituovaný jedným alebo väčším počtom substituentov zo skupiny:
- i) aryl,
 - ii) substituovaný aryl, v ktorom substituenty sú X' , Y' a Z' ,
 - iii) heteroaryl,
 - iv) substituovaný heteroaryl, v ktorom substituenty sú X' , Y' a Z' ,
 - v) nesubstituovaná alebo substituovaná aryloxy-skupina, v ktorej substituenty na arylovej časti sú X' , Y' a Z' ,
 - vi) $-\text{OR}^6$,
 - vii) $-\text{OR}^{11}$,
 - viii) $-\text{OCOR}^6$,
 - ix) $-\text{OCO}_2\text{R}^6$,
 - x) $-\text{NR}^6\text{R}^7$,
 - xi) $-\text{CHO}$,
 - xii) $-\text{NR}^6\text{CO-alkyl-R}^7$, s alkylovou časťou s 1 až 6 atómami uhlíka,

- xiii) $-\text{NR}^6\text{CO}_2\text{-alkyl-R}^7$, s alkylovou časťou s 1 až 6 atómami uhlíka,
- xiv) $-\text{NR}^6\text{CONR}^6\text{R}^7$,
- xv) $-\text{OCONR}^6\text{R}^7$,
- xvi) $-\text{CONR}^6\text{R}^7$,

- d) atóm halogénu,
- e) $-\text{NR}^6\text{R}^7$,
- f) $-\text{CN}$,
- g) $-\text{CHO}$,
- h) $-\text{CF}_3$,
- i) $-\text{SR}^8$, kde R^8 znamená atóm vodíka, alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka, trifluórmetyl alebo fenyl,
- j) $-\text{SOR}^8$,
- k) $-\text{SO}_2\text{R}^8$,
- l) $-\text{CONR}^6\text{R}^7$,
- m) $\text{R}^9\text{O}(\text{CH}_2)_m-$, kde R^9 znamená atóm vodíka, alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxyalkyl s 2 až 3 atómami uhlíka, $-\text{CF}_3$, fenyl, R^{11} alebo naftyl a m znamená 0, 1, 2 alebo 3,
- n) $-\text{CH}(\text{OR}^{12})(\text{OR}^{13})$, kde R^{12} a R^{13} znamenajú alkylové zvyšky s 1 až 3 atómami uhlíka alebo spoločne tvoria etylový alebo propylový mostík,

- O
"
- o) $\text{R}^9\text{CO}(\text{CH}_2)_m-$, kde R^9 a m majú vyššie uvedený význam,

- O
"
- p) $\text{R}^9\text{OC}(\text{CH}_2)_m-$, kde R^9 a m majú vyššie uvedený význam a
- q) $-\text{R}^{11}$ alebo ktorékoľvek dva zo symbolov X, Y a Z môžu spoločne tvoriť nasýtený kruh, obsahujúci 5, 6 alebo 7 atómov v kruhu, pričom z týchto atómov v kruhu môže byť jeden alebo dva atómy kyslíka a ostatné sú atómy uhlíka, ide teda napríklad o dioxolanyl alebo dioxanyl,

X', Y' a Z' sa nezávisle volia zo skupiny:

- a) atóm vodíka,
- b) alkyl s 1 až 7 atómami uhlíka,
- c) alkenyl s 2 až 6 atómami uhlíka,
- d) atóm halogénu,
- e) $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^6\text{R}^7$, kde R^6 , R^7 a m majú vyššie uvedený význam,
- f) $-\text{CN}$,
- g) $-\text{CHO}$,
- h) $-\text{CF}_3$,
- i) $-\text{SR}^8$, kde R^8 znamená atóm vodíka, alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka, trifluórmetyl alebo fenyl,
- j) $-\text{SOR}^8$, kde R^8 má vyššie uvedený význam,
- k) $-\text{SO}_2\text{R}^8$, kde R^8 má vyššie uvedený význam,
- l) $-\text{CONR}^6\text{R}^7$, kde R^6 a R^7 majú vyššie uvedený význam,
- m) $\text{R}^9\text{O}(\text{CH}_2)_m-$, kde R^9 a m majú vyššie uvedený význam,
- n) $-\text{CH}(\text{OR}^{12})(\text{OR}^{13})$, kde R^{12} a R^{13} majú vyššie uvedený význam,

O

"

- o) $\text{R}^9\text{CO}(\text{CH}_2)_m-$, kde R^9 a m majú vyššie uvedený význam,

O

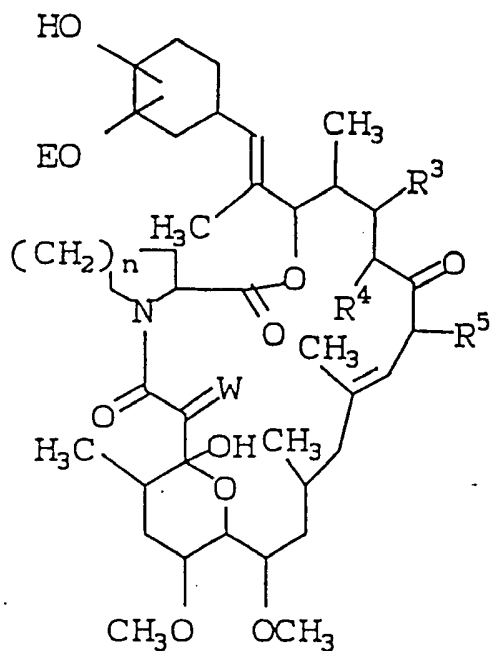
"

- p) $\text{R}^9\text{OC}(\text{CH}_2)_m-$, kde R^9 a m majú vyššie uvedený význam a

- q) $-\text{R}^{11}$ a

n znamená 1 alebo 2,

v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa uvedie do reakcie zlučenia všeobecného vzorca IIa



(IIa)

kde

E znamená atóm vodíka alebo metyl,

W znamená O alebo (H, OH),

R³ znamená atóm vodíka, hydroxyskupinu alebo alkoxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka,

R⁴ znamená atóm vodíka alebo R³ a R⁴ spoločne tvoria dvojité väzbu,

R⁵ znamená metyl, etyl, propyl alebo alyl a

n znamená 1 alebo 2,

- s triheteroarylbizmutdiacetátom všeobecného vzorca (R¹)₃Bi(OAc)₂ alebo (R²)₃Bi(OAc)₂,

kde R¹ a R² majú vyššie uvedený význam,

v organickom rozpúšťadle pri teplote 0 °C až teplote varu použitého rozpúšťadla pod spätným chladičom v prítomnosti oxidačného činidla a katalytického množstva mednatej soli alebo

- s trichlóracetimidátom všeobecného vzorca $(R^1O)C=NH(CCl_3)$ alebo $(R^2O)C=NH(CCl_3)$

kde R^1 a R^2 majú vyššie uvedený význam,

v organickom rozpúšťadle pri teplote 0 °C až teplote varu použitého rozpúšťadla pod spätným chladičom v prítomnosti katalytického množstva organickej alebo anorganickej kyseliny alebo

- s alkylačným činidlom všeobecného vzorca R^1-LG alebo R^2-LG

kde LG je odštiepiteľná skupina a R^1 a R^2 majú vyššie uvedený význam

pri teplote 0 °C až teplote varu rozpúšťadla pod spätným chladičom v prítomnosti bázy typu amino.