(19) **RU** (11) **2 126 009** (13) **C1**

(51) МПК[6] **C 07 D 491/22, 491/147, A 61 K 31/365, 31/335, 31/40**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 93005029/04, 06.05.1993

(30) Приоритет: 07.05.1992 GB 9209815.1
10.03.1993 GB 9304927.8

(46) Дата публикации: 10.02.1999

(56) Ссылки: US 4952605 A, 28.08.90. GB 1463850, A, 09.02.77. WO 9203441, A1, 05.03.92. US 5055760, A, 15.10.91. SU 982544 A, 15.15.82.

(98) Адрес для переписки:
101000 Москва, Мал.Златоустинский 10-15, Евромаркпат Веселицкой И.А.

(71) Заявитель:
Новартис АГ (CH)

(72) Изобретатель: **Карл Бауманн (AT)**

(73) Патентообладатель:
Новартис АГ (CH)

(54) ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИЕ МАКРОЛАКТАМЫ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ИХ ОСНОВЕ

(57) Реферат:

Предложены полициклические макролактомы формул I-III,

где ----- означает простую связь или

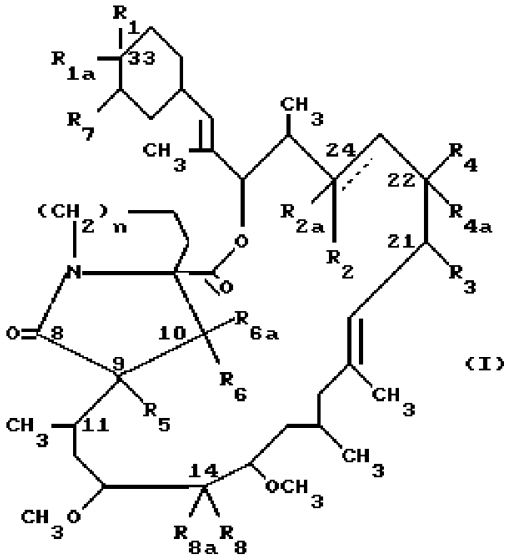
когда R_{2a} отсутствует - двойную связь; необязательно защищенная гидроксильная группа и R_{1a}-H или R_1 и R_{1a} вместе представляют оксо, R_2 представляет необязательно защищенную гидроксильную группу или вместе с R_4 образует -OC(=O)O-, и R_{2a}-H или отсутствует; когда символ ----- представляет простую связь,

R_2 вместе с R_{2a} представляют оксо;
R_3-метил, этил, н-пропил или аллил;
R_4 представляет необязательно защищенную гидроксильную группу или вместе с R_2 образует -OC(=O)O-, и R_{4a}-H или R_4 вместе с R_{4a} представляют собой оксо;
R_5 представляет алкоксикарбонилоксигруппу, галоген, необязательно защищенный гидроксил, низший алкоксил, ацилоксил или группу -OC(X)N(R_{10})R_{11}, или R_5 вместе с R_{6a} образуют группу -OC(X)N(R'_{10})-, или R_5 вместе с R_{8a} означает оксигруппу, тогда R_8 представляет собой гидроксил;

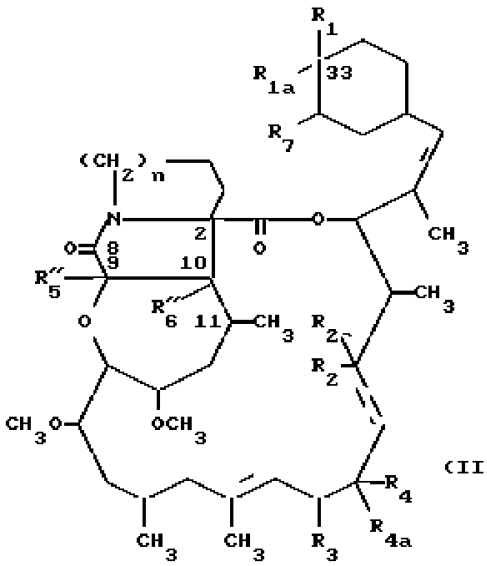
R_6 представляет гидроксил и R_{6a} или вместе с R_5 образуют группу -OC(=X)N(R'_{10})-, или R_6 и R_{6a} вместе образуют оксо;
R'_5 представляет необязательно защищенный гидроксил, низший алкоксил или ацилоксил и R'_6 представляет гидроксил или R'_5 и R'_6 вместе образуют -OC(=O)O-, R''_5 представляет гидроксил или низший алкоксил, и R''_6 представляет гидроксил, или R''_5 и R''_6 вместе образуют группу -OC(=O)O-,
R_7 представляет собой метоксил или гидроксил, R_8 представляет собой необязательно защищенную гидроксильную группу, ацилоксил, имидазолилкарбонилоксил или алкоксикарбонилоксил, и
R_{8a} представляет собой водород, или R_8 представляет собой гидроксил и R_{8a} вместе с R_5 представляют собой оксигруппу, или R_8 вместе с R_{8a} представляют собой оксо, n = 1 или 2, в свободном состоянии или в форме соли. Эти соединения обладают фармакологической активностью и могут быть использованы в фармацевтической композиции, обладающей противовоспалительной, иммунодепрессивной и антипролиферативной активностью. 3 с. и 3 з.п. ф-лы, 14 табл.

RU 2126009 C1

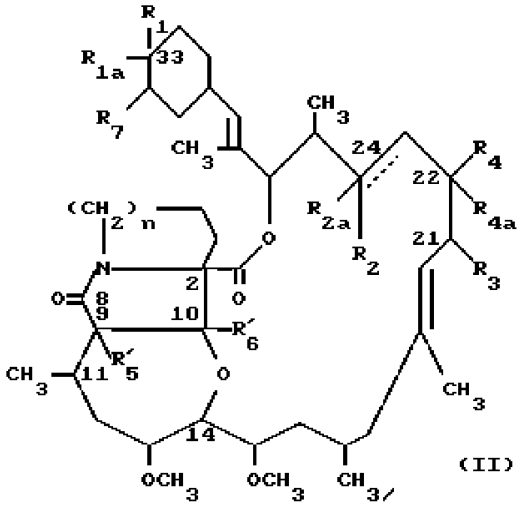
RU 2126009 C1



(I)



(III)



(II)

RU 2126009 C1

RU 2126009 C1

(19) **RU** (11) **2 126 009** (13) **C1**

(51) Int. Cl.[6] **C 07 D 491/22, 491/147, A 61 K 31/365, 31/335, 31/40**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 93005029/04, 06.05.1993

(30) Priority: 07.05.1992 GB 9209815.1
10.03.1993 GB 9304927.8

(46) Date of publication: 10.02.1999

(98) Mail address:
101000 Moskva, Mal.Zlatoustinskij 10-15,
Evromarkpat Veselitskoj I.A.

(71) Applicant:
Novartis AG (CH)

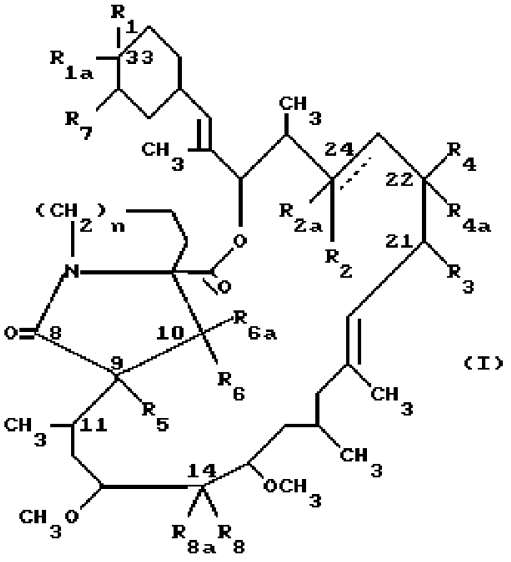
(72) Inventor: Karl Baumann (AT)

(73) Proprietor:
Novartis AG (CH)

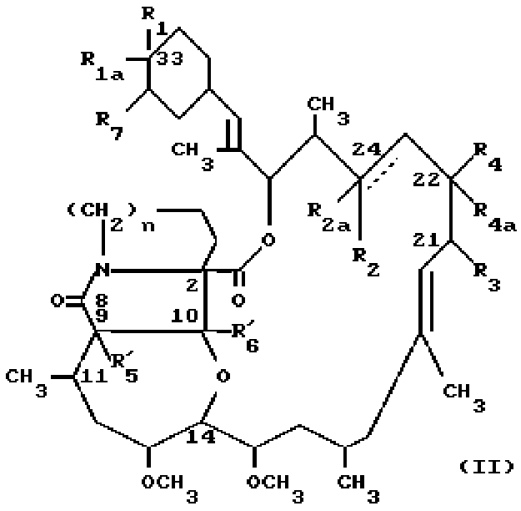
(54) POLYCYCLIC MACROLACTAMS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION BASED ON THEM

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, pharmacy. SUBSTANCE: invention proposes polycyclic macrolactams of formulas (I)

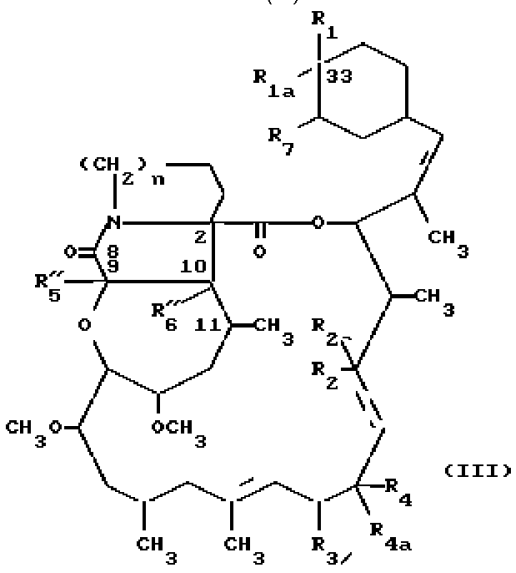


(I)



(II)

and (III)



(III)

RU 2126009 C1

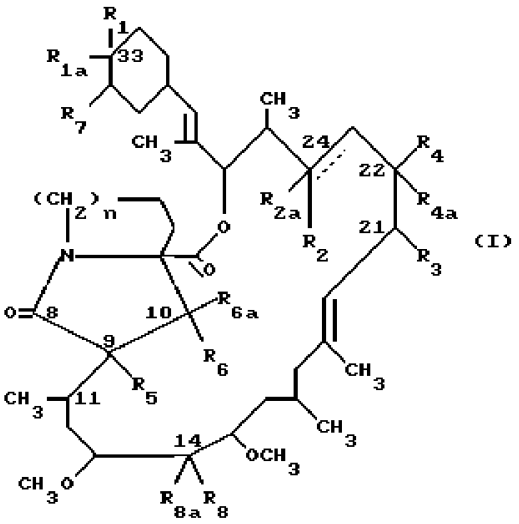
RU 2126009 C1

where _____ means a simple bond or if R_{2a} is absent - a double bond; optionally protected hydroxyl group and R_{1a}-H; or R_1 and R_{1a} together mean oxo-group; R_2 means optionally protected hydroxyl group or together with R_4 forms -OC(=O)O-; R_{2a} is H or absent; when symbol _____ means a simple bond then R_2 together with R_{2a} mean optionally protected hydroxyl group or together with R_2 forms -OC(=O)O-; R_{4a} is H, or R_4 together with R_{4a} mean oxo-group; R_5 means, halogen, alkoxycarbonylhydroxy-group, optionally protected hydroxyl, lower alkoxyl, acyloxyl or a group OC(x)N(R_{10})R_{11}; or R_5 together with R_{6a} form a group $OC(x)N(R'_{10})$; or R_5 together with R_{8a} means hydroxy- -group and then R_8 means hydroxyl; R_6 means hydroxyl, and R_{6a} or together with R_5 forms a group -OC(=X)-N-(R'_{10}); or R_6 and R_{6a} together form oxo-group; R'_5 means optionally protected hydroxyl, lower alkoxyl or acyloxyl, and R'_6 means hydroxyl; or R'_5 and R'_6 together form -OC(= O)O-; R''_5 means hydroxyl or lower alkoxyl, and R''_6 means hydroxyl; or R''_5 and R''_6 together form a group -OC(=O)O; R_7 means methoxyl or hydroxyl; R_8 means optionally protected hydroxyl-group, acyloxyl, imidazolyl--carbonyl or alkoxycarbonyloxyl and R_{8a} means hydrogen; or R_8 means hydroxyl and R_{8a} together with R_5 mean hydroxy-group; or R_8 together with R_{8a} mean oxo-group; n = 1 or 2 in free state or as salt. Synthesized compounds show pharmacological activity and can be used in pharmaceutical composition showing antiinflammatory, immunosuppressant and antiproliferative activities. EFFECT: improved method of synthesis, enhanced effectiveness. 6 cl, 73 ex, 14 tbl

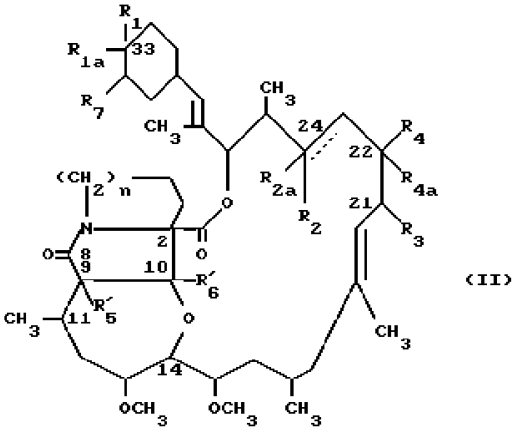
RU 2126009 C1

RU 2126009 C1

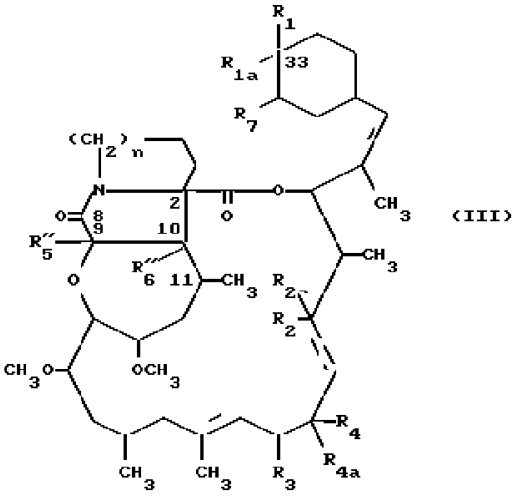
Изобретение относится к области макролидов. Оно касается соединений формул



(I)



(II)



(III)

в которых символ ——— изображает
– – – – –

простую связь или, когда R_{2a} отсутствует, двойную связь;

R_1 представляет необязательно защищенную гидроксильную группу, и R_{1a} представляет собой водород; или R_1 и R_{1a} вместе представляют собой оксо;

R_2 представляет собой необязательно защищенную гидроксильную группу или вместе с R_4 образует группу -OC(=O)O-, и R_{2a} представляет собой водород, или отсутствует;

когда символ – – – – – представляет простую связь, R_2 вместе с R_{2a} представляет также оксо;

R_3 представляет собой метил, этил, н-пропил или аллил;

R_4 изображает необязательно защищенную гидроксильную группу или вместе с R_2 образует группу -OC(= O)O-, и R_{4a} представляет собой водород, или R_4 вместе с R_{4a} представляют оксо;

R_5 изображает алкоксикарбонилоксил, галоген, необязательно защищенный гидроксил, низший алкоксил, ацилоксил или группу $-OC(=X)N(R_{10})R_{11}$, или R_5 вместе с R_{6a} образуют группу $-OC(=X)N(R'_{10}$-, связанную через атом азота с атомом углерода, несущим R_{6a}, где X представляет собой кислород или серу, R_{10} и R_{11} независимо представляют собой водород или низший алкил, или вместе с атомом азота образуют пяти- или шестичленное кольцо, необязательно содержащее второй гетероатом, такой как азот или кислород, и R'_{10} является водородом или низшим алкилом, или R_5 вместе с R_{8a} образуют оксигруппу, когда R_8 представляет собой гидроксил;

R_6 представляет собой гидроксил, и R_{6a} изображает водород или вместе с R_5 образует группу $-OC(=X)N(R'_{10})$, о которой упоминалось выше, или R_6 и R_{6a} вместе представляют оксо;

R'_5 изображает необязательно защищенный гидроксил, низший алкоксил или ацилоксил, и R'_6 изображает гидроксил или R'_5 и R'_6 вместе образуют группу -OC(=O)O-;

R''_5 изображает гидроксил или низший алкоксил, и R''_6 изображает гидроксил, или R''_5 и R''_6 вместе образуют группу -OC(=O)O-;

R_7 представляет собой метоксил или гидроксил;

R_8 изображает необязательно защищенную гидроксильную группу, ацилоксил, имидазолилкарбонилоксил или алкоксикарбонилоксил, и R_{8a} представляет собой водород, или R_8 изображает гидроксил, и R_{8a} вместе с R_5 представляют оксигруппу, или R_8 вместе с R_{8a} изображают оксо; n = 1 или 2,

в свободной форме или в форме соли, и которые далее для краткости именуются "соединения изобретения".

Предпочтительно, когда R_1 и R_2 представляют собой необязательно защищенные гидроксилы. Предпочтительно, когда R_4 вместе с R_{4a} представляют собой оксо. Предпочтительно, когда R_5 является гидроксилом или вместе с R_{8a} образует оксигруппу. Предпочтительно, когда R'_5 и R''_5 являются гидроксилами. Предпочтительно, когда R_8 представляет собой гидроксил или оксогруппу. Предпочтительно, когда R_6 вместе с R_{6a} составляет оксо. Предпочтительно, когда R_7 представляет собой метоксил. Предпочтительно, когда

символ ——— изображает простую
– – – – –

RU 2126009 C1

RU 2126009 C1

связь. Предпочтительно, когда n = 2. Предпочтительно, когда X представляет собой кислород. Предпочтительно, чтобы R_{10} и R_{11} являлись водородами или метильными группами, или вместе с атомом азота - 1 - имидазолилами особенно, когда они являются метильными группами. Предпочтительно, когда R'_{10} представляет собой водород или метил.

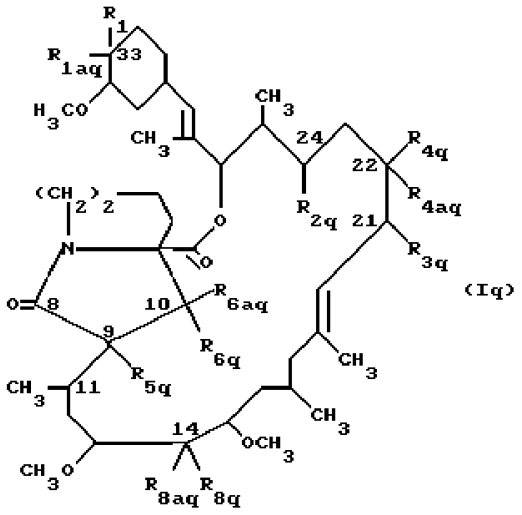
Предпочтительно, чтобы ацил и ацилоксил представляли собой алкилкарбонил или соответственно алкилкарбонилоксил с общим количеством атомов углерода от 2 до 5, предпочтительно ацетилоксил, или формилоксил, или бензоилоксил. Галоген предпочтительно представляет собой хлор или бром, главным образом он представляет собой хлор. Низший алкил и низший алкоксил предпочтительно содержит от 1 до 4 атомов углерода, они представляют собой главным образом метил и соответственно метоксил. Защищенный гидроксил предпочтительно представляет собой гидроксил, защищенный обычной гидроксилзащищающей группой, предпочтительно он представляет собой гидроксил, защищенный трет-бутоксикарбонилом или триалкилсилилом, особенно трет-бутилдиметилсилилом. Алкоксикарбонилоксил предпочтительно содержит в целом от 2 до 5 атомов углерода и представляет собой главным образом метоксикарбонилоксил.

Соединение изобретения в свободной форме может быть превращено в солевую форму, когда такие формы существуют, например, в форму соли с присоединенной кислотой, обычным способом и наоборот.

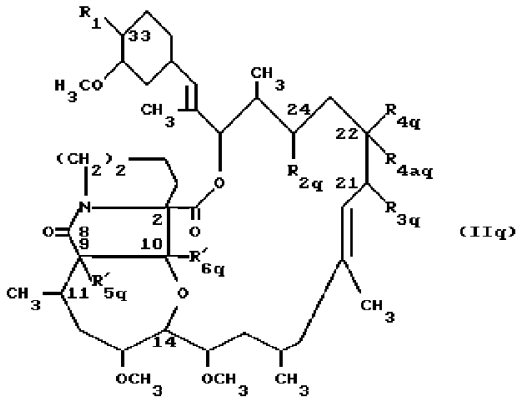
Подгруппа соединений изобретения (соединения I p $_1$) включает соединения упомянутых формул I - III при условии, что R_2 и R_4 являются иными, чем в случае, когда они вместе образуют группу -OC(=O)O-; R_4 является иной группой, чем защищенный гидроксил; R_5 является иным, чем алкоксикарбонилоксил, галоген, защищенный гидроксил, упомянутая выше группа -OC(=X)N(R_{10}) R_{11} или упомянутая выше группа -OC(=X)N (R'_{10})-, образованная вместе с R_{6a}; R'_5 является иным, чем защищенный гидроксил; и R_8 является иным, чем защищенный гидроксил или алкоксикарбонилоксил с общим содержанием атомов углерода более 2.

Еще одна подгруппа соединений изобретения (соединения I p $_2$ включают соединения упомянутых выше формул I - III при условии, что R_4, R_5 и R'_5 являются иными, чем защищенный гидроксил, и R_8 является иным, чем алкоксикарбонилоксил с общим содержанием атомов углерода более 2.

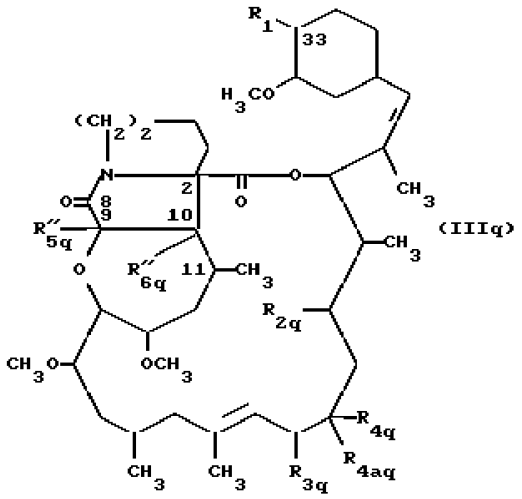
Еще одна группа соединений изобретения включает соединения формул I_q - III_q



(Iq)



(IIq)



(IIIq)

в которых R_{1q} означает гидроксил, необязательно защищенный трет-бутилдиметилсилилом или метилсульфонилом, и R_{1aq} представляет собой водород, или R_{1q} и R_{1aq} вместе представляют собой оксо;

R_{2q} означает гидроксил, необязательно защищенный трет-бутилдиметилсилилом или вместе с R_{4q} образуют группу -OC(=O)O-;

R_{3q} изображает этил или аллил;

R_{4q} означает гидроксил, необязательно защищенный трет-бутилдиметилсилилом, или вместе с R_{2q} образует группу -CO(=O)O-, и R_{4aq} представляет собой водород, или R_{4q} вместе с R_{4aq} представляет собой оксо;

R_{5q} означает метоксикарбонилоксил; хлор, гидроксил, необязательно защищенный трет-бутилдиметилсилилом,

RU 2126009 C1

RU 2126009 C1

трет-бутоксикарбонилом или метилсульфонилом; метоксил; формилоксил, ацетоксил или бензоилоксил; или группу $-OC(=O)N(R_{10q})\ R_{11q}$, в которой R_{10q} и R_{11q} независимо представляют собой водород или метил, или вместе с атомом азота образуют 4-морфолинил; или R_{5q} вместе с R_{6aq} образуют группу $-OC(=X)N(R'_{10q})-$, в которой X имеет установленное выше значение, и R'_{10q} представляет собой водород или метил, или R_{5q} с R_{8aq} представляет собой оксигруппу, когда R_{8q} представляет собой гидроксил; R_{6q} означает гидроксил, и R_{6aq} представляет собой водород или вместе с R_{5q} образует группу $-OC(=X)N(R'_{10q})-$, о которой упоминалось выше, или R_{6q} и R_{6aq} вместе представляют собой оксо;

R'_{5q} означает гидроксил, необязательно защищенный бензоилом или ацетилом, и R'_{6q} представляет собой гидроксил, или R'_{5q} и R'_{6q} вместе образуют группу $-OC(=O)O-$;

R''_{5q} означает гидроксил или метоксил, и R''_{6q} представляет собой гидроксил, или R''_{5q} и R''_{6q} вместе образуют группу $-OC(-O)O-$;

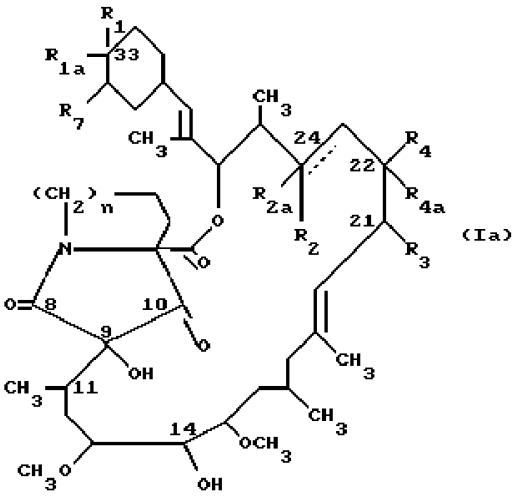
R_{8q} означает гидроксил, необязательно защищенный трет-бутилдиметилсилилом или метилсульфонилом, ацетоксил или бензоилоксил, или 1-имидазолилкарбонилоксил, и R_{8aq} представляет собой водород, или R_{8q} изображает гидроксил, и R_{8aq} вместе с R_{5q} представляет собой оксигруппу, или R_{8q} вместе с R_{8aq} представляют собой оксо,

в свободной форме или в форме соли.

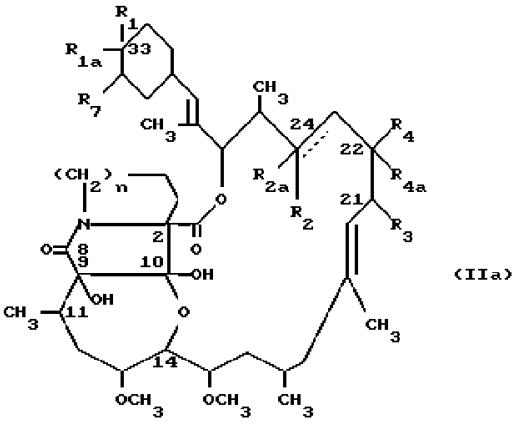
Предпочтительная стереохимическая конфигурация соединений формул Iq - IIIq является такой, какая дается ниже для формул Is - Vs.

Изобретение также предлагает способ получения соединений формул I - III, который включает в себя

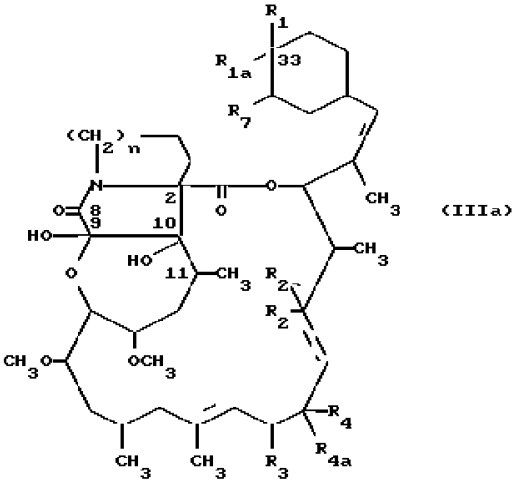
a) получение соединений формул Ia, IIa и IIIa



(Ia)

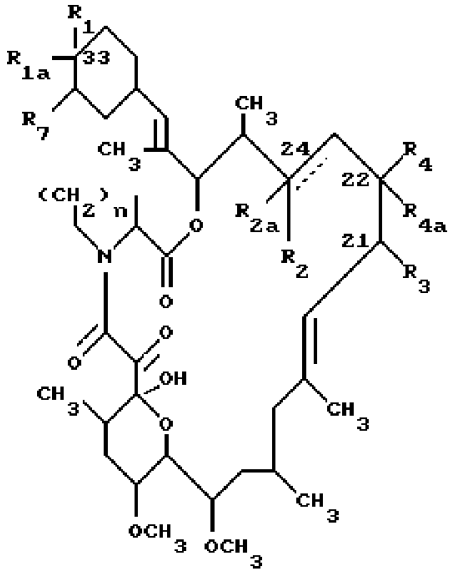


(IIa)



(IIIa)

в которых заместители имеют установленные выше значения, при взаимодействии соединения формулы IV

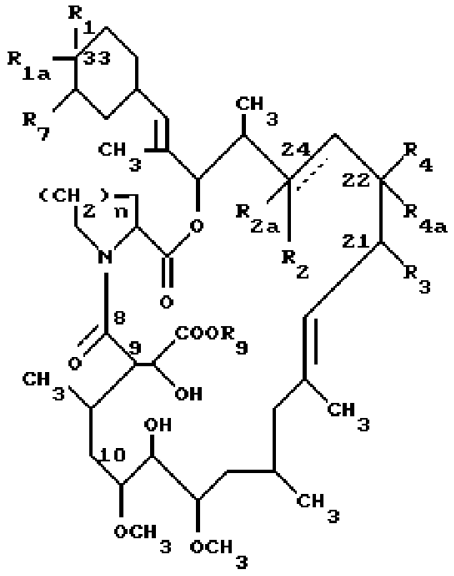


в которой заместители имеют установленные выше значения, с подходящим основанием или органической или неорганической солью, необязательно в присутствии межфазного катализатора, или

b) получение соединений формул Ia или IIa при взаимодействии соединения формулы V

RU 2126009 C1

RU 2126009 C1



в которой R_9 означает алкил, а другие заместители имеют значения, установленные выше, с подходящим основанием или органической или неорганической солью, необязательно в присутствии межфазного катализатора,

или c) получение соединений формул I - III, в которых R_2 и R_4 и/или R'_5 и R'_6 соответственно, R''_5 и R''_6 вместе образуют группу -OC(=O)O-, при взаимодействии соединений формулы I, II или III, в которых R_2 и R_4 и/или R'_5 и R'_6 соответственно, R''_5 и R''_6 означают гидроксил, с фосгеном, дифосгеном или трифосгеном в присутствии соединения, связывающего кислоту,

или d) получение соединений формул I - III, в которых по крайней мере один из заместителей R_1, R_2, R_4, R_6 или R_8 представляет собой гидроксил, восстанавливая соответственно соединение формулы I, II или III, в котором по крайней мере один из заместителей R_1, R_2, R_4, R_6 или R_8 вместе с R_{1a}, R_{2a}, R_{6a}, или соответственно R_{8a} представляют собой оксо,

или e) получение соединений формул I - III, в которых R_5, R'_5 и R''_5 представляют собой низший алкоксил, алкилируя соответственно соединение формул I, II или III, в которых R_5, R'_5 и R''_5 представляют собой гидроксил,

или f) получение соединений формул I или II, в которых по крайней мере один из заместителей R_5, R'_5 или R_8 представляет собой ацилоксил, алкоксикарбонилоксил или -OC(=X)N(R_{10})R_{11}, ацилируя соответствующим образом соединение формулы I или II, в котором по крайней мере один из заместителей R_5, R'_5 или R_8 представляет собой гидроксил, и добавляя следом NH_3 или подходящий амин,

или g) получение соединений формулы I, в которых R_8 вместе с R_{8a} изображает оксо, окисляя соответствующим образом соединение формулы I, в котором R_8 представляет собой гидроксил, и R_{8a} представляет собой водород,

или h) получение соединений формулы I, в которых R_5 означает галоген, галогенируя соответствующим образом соединение формулы I, в котором R_5 является гидроксилом, и/или необязательное удаление защитной(ых) группы (-) из образовавшихся в результате соединений формулы I - III, когда присутствует(ют) защищенная(ые) гидроксильная(ые) группа(ы), и/или необязательное введение в образовавшиеся в результате соединения формул I - III защитной(ых) группы (-), когда присутствует(ют) свободная(ые) гидроксильная(ые) группа(ы),

и извлечение полученных в результате соединений в свободной форме или в форме соли.

Способ изобретения может быть осуществлен обычным образом.

В вариантах способа a) и b) реакцию предпочтительно осуществлять в инертном растворителе, в таком как простой эфир, например в тетрагидрофуране, диоксане или диэтиловом эфире, в ароматическом углеводороде, например в бензоле или в толуоле, в спирте, например в метаноле или этаноле, в диметилсульфоксиде или в ацетонитриле. Основания или соли металлов представляют собой предпочтительно CsF, Cs_2CO_3, K_2CO_3, LiOH, NaOH, KOH, $Mg(OR)_2$, где R означает низшую алкильную группу, KH, NaH, третичный амин, например триэтиламин, или амидин, например 1,8-диазабицикло[5,4,0]-ундек-7-ен /DBU/. В качестве межфазного катализатора могут быть использованы соли четвертичного аммониевого основания или предпочтительно краунэфиры, например краун [18,6]. Реакцию предпочтительно осуществляют при температуре от -30° до 50°C, главным образом при комнатной температуре. В зависимости от применяемых условий реакции (реагенты, температура, время реакции и т.д.) получаются специфические регио- и/или диастереоизомерические формы соединений формул Ia, IIa или IIIa или их смеси.

В варианте способа b) конфигурация в положении 9 определяется конфигурацией в положении 9 в исходном веществе формулы V. Реакционные смеси могут быть образованы обычным способом, например хроматографически.

В варианте способа c) получение карбонатов предпочтительно осуществлять в инертном растворителе, в таком как простой эфир, например в тетрагидрофуране, диэтиловом эфире или в диоксане, в хлорированном углеводороде, например в 1,2-дихлорэтане или в метиленхлориде, или в ацетонитриле, при температуре от -20°C до температуры кипения реакционной смеси, предпочтительно при комнатной температуре. В качестве вещества, связывающего кислоту, может быть использован третичный амин, например триэтиламин, 4-диметиламинопиридин или пиридин.

Восстановление - вариант способа d) - может быть выполнено обычным образом. Восстанавливающий агент обычно представляет собой гидридное соединение, например $NaBH_4$, диизобутилалюминийгидрид или тетраметиламмонийтриацетоксиборогидрид. Способ может быть осуществлен в инертном растворителе, в таком как простой эфир или циклический простой эфир, например в тетрагидрофуране, диоксане или в диэтиловом эфире, в ароматическом

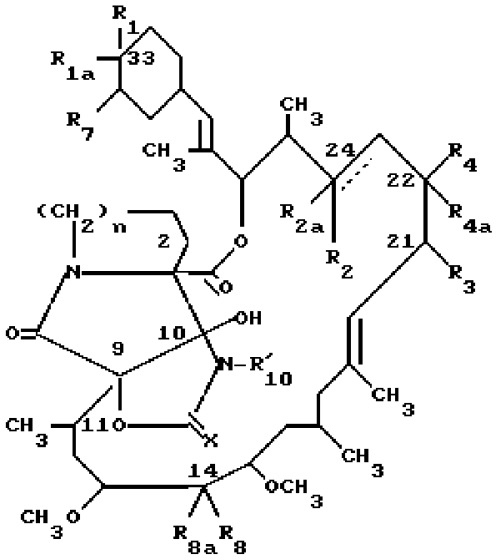
RU 2126009 C1

RU 2126009 C1

углеводороде, например в толуоле, или, в случае применения в качестве восстанавливающего агента тетраметиламмонийтриацетоксиборогидрида, также в ацетонитриле и/или в уксусной кислоте, при температурах предпочтительно от -70 до 50°C, главным образом при комнатной температуре.

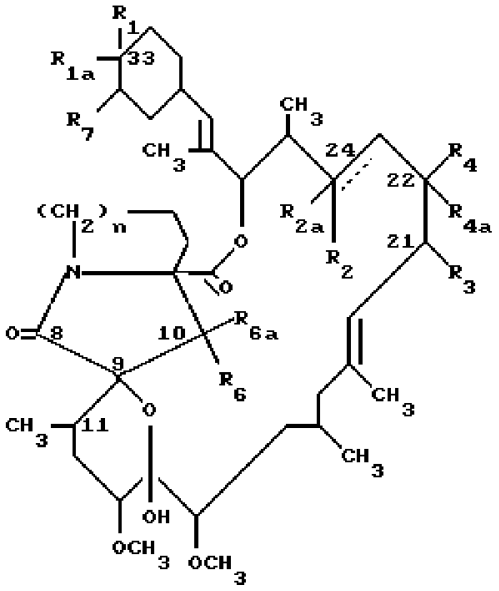
Вариант способа a) представляет собой алкилирование. Оно предпочтительно осуществляется в непротонном растворителе, например в простом эфире, в циклическом простом эфире, в ароматическом углеводороде, в диметилформамиде или в диметилсульфоксиде, в присутствии основания, такого как ненуклеофильное азотистое основание, например DBU, или гидрида щелочного металла, например гидрида натрия или калия, или соли металла, например карбоната или фторида калия, натрия или цезия, необязательно в присутствии краун-эфира. Алкилирующий агент предпочтительно представляет собой галогенид, тозилат или мезилат, например иодистые алкил, главным образом метилиодид. Реакция осуществляется при комнатной температуре или при повышенной температуре, предпочтительно при комнатной температуре.

Ацилирование в соответствии с вариантом способа f) может быть осуществлено обычным образом, например в инертном растворителе, таком как ацетонитрил или дихлорметан, например, с хлорангидридом кислоты или с ангидридом кислоты, в присутствии вещества, связывающего кислоту, такого как 4-диметиламинопиридин, или с кислотой в присутствии вещества, связывающего кислоту, такого как 4-диметиламинопиридин, или с кислотой в присутствии карбодиимида, такого как дициклогексилкарбодиимид. Ацилирование может быть осуществлено с дифосгеном или тиофосгеном, с последующим добавлением аммиака или подходящего амина, чтобы получить соответствующие карбаматы, в которых R_5 представляет собой группу формулы $-OC(=X)B(R_{10})R_{11}$, о которой упоминалось выше. Когда реакция осуществляется в присутствии NH_3 или первичного амина, конечные продукты, в которых R_6 и R_{6a} вместе означают оксо, могут подвергаться циклизации и образовывать соединения формулы Ib



в которых заместители имеют установленные выше значения, и которые также составляют часть изобретения.

Вариант способа g) представляет собой окисление. Оно может осуществляться обычным образом, например в инертном растворителе, таком как ароматический углеводород, например в толуоле, или в таком, как галогенированный углеводород, например в дихлорметане или в дихлорэтане, при температурах от 0°C до комнатной температуры, предпочтительно при комнатной температуре. Реакция осуществляется, например, с применением - N-метилморфолин-N-оксида в присутствии каталитического количества перрутината тетрапропиламмония, или с применением I, 1,1-трис(ацетокси)-1,1-дигидробензиодоксол-3 (1H)она (метод Dess-Martin). Окисленные конечные соединения формулы I, в которых R_8 вместе с R_{8a} образуют оксо и R_5 представляет собой гидроксил, могут существовать в равновесии с соответствующими соединениями формулы I, в которых R_8 представляет собой гидроксил, и R_5 вместе с R_{8a} представляют окси-, т.е. с соединениями формулы Ic



в которых заместители имеют установленные выше значения, и которые также составляют часть изобретения.

RU 2126009 C1

RU 2126009 C1

Вариант способа g) дает смеси этих соединений, которые могут быть разделены обычными приемами, например хроматографически. В зависимости от исходного вещества и условий осуществления реакции, особенно от окисляющего реагента, окисление может происходить в положении 10, 14, 22, 24 и/или 33. Различная реакционная способность и/или селективная защита гидроксильных групп может дать на выходе конечные продукты, которые окислены только в выбранных положениях.

Вариант h) способа может быть осуществлен обычным для галогенирования способом, например путем взаимодействия с галогенирующим агентом, таким как тионилхлорид, в подходящем растворителе, например в пиридине или в тетрагидрофуране, при температурах, например, между 0°C и комнатной температурой, предпочтительно при комнатной температуре.

Варианты способа изобретения могут быть выполнены одновременно, особенно вариант e) способа может быть осуществлен "реакцией в одном котле" с вариантами a) или b) способа. Смеси конечных продуктов могут быть разделены обычными способами, например хроматографически.

Соединения формулы Ia могут быть в равновесии с соединениями формулы IIa. Во многих случаях эти таутомерные формы могут быть выделены.

Варианты a) и b) способа обычно означают:

a) когда в реакцию вступает соединение формулы IV, чтобы получить соединения формул Ia и IIa - перегруппировку и циклизацию;

b) когда в реакцию вступает соединение формулы IV, чтобы получить соединения формулы III - циклизацию;

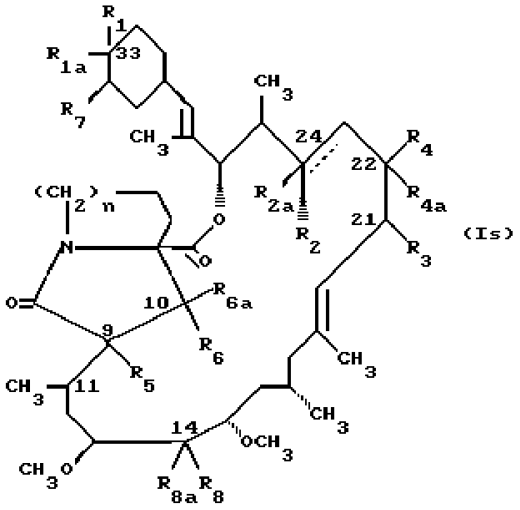
c) когда в реакцию вступает соединение формулы V, чтобы получить соединения формулы Ia и IIa - циклизацию.

Когда соединения, полученные в соответствии с вариантами a) - h) способа имеют одну или более защищенных гидроксильных групп, защищающая(ие) группа(ы) может(гут) быть удалена(ны) обычными способами, чтобы получить соответствующие соединения без защитных группы. Удаление, например, трет-бутилдиметилсилила или трет-бутоксикарбонила может быть осуществлено путем обработки фтористоводородной кислотой в таком растворителе, как ацетонитрил. В зависимости от выбранных условий реакции (например, продолжительность или температура) удалением можно управлять таким образом, чтобы удалить либо все, либо только некоторые защитные группы.

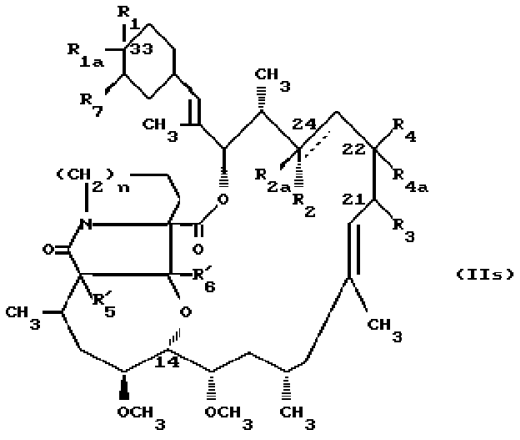
Когда соединения, полученные в соответствии с вариантами a) - h), имеют одну или более гидроксильных групп, гидроксильная(ые) группа(ы) может(гут) быть защищена(ы) обычными способами, чтобы получить соответствующие соединения с защитными группами. В зависимости от выбранных условий реакции реакцией можно управлять таким образом, чтобы защищенными оказались либо все, либо только некоторые гидроксильные группы. Подходящими защитными группами являются группы, которые обычно применяются для защиты гидроксильных групп, такие как трет-бутоксикарбонил или триалкилсилил, предпочтительно трет-бутилдиметилсилил.

Частичное удаление или введение защитных групп особенно показано в том случае, когда на последующей стадии реакции в реакцию должна вступить определенная гидроксильная группа.

Соединения формул I - V имеют множество хиральных центров и могут существовать в виде ряда стереоизомеров. Варианты способа изобретения обычно дают в результате смесь таких изомеров. В зависимости от условий и типа реакции способом можно управлять таким образом, чтобы преимущественно получался определенный изомер. Изобретение дает все оптические и геометрические изомеры так же, как и рацемические смеси. Изомеры могут быть разделены или выделены обычными техническими приемами. Однако предпочтительное расположение при различных хиральных атомах углерода показано формулами Is - Vs



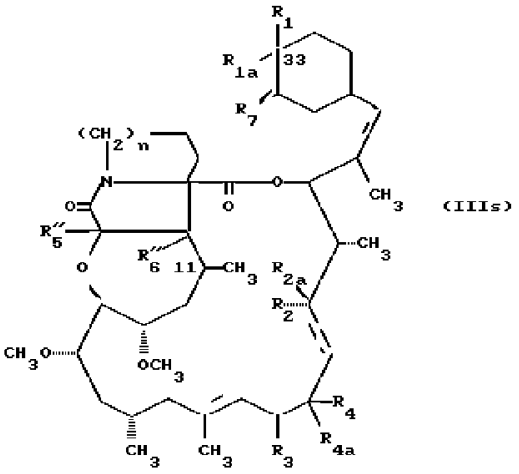
(Is)



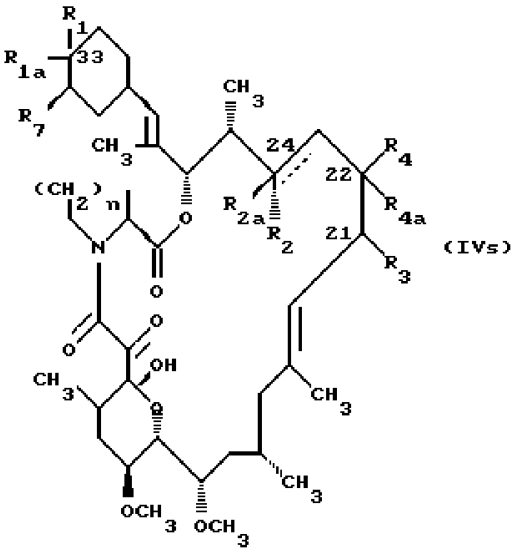
(IIs)

RU 2126009 C1

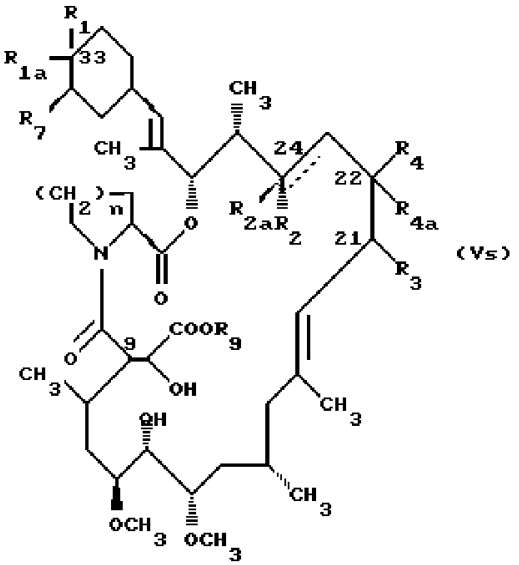
RU 2126009 C1



(IIIs)



(IVs)



(Vs)

В приведенных выше формулах Is - Vs, когда R_1 является иным, чем оксо вместе с R_{1a}, тогда R_1 предпочтительно связывается с атомом углерода в положении 33 в α-конфигурации; R_3 предпочтительно связывается с атомом углерода в положении 21 в α- конфигурации; и когда R_4 является иным, чем оксо вместе с R_{4a}, тогда R_4 предпочтительно связывается с атомом углерода в положении 22 в α- конфигурации.

Соединение изобретения может быть выделено из реакционной смеси и очищено обычными способами.

Исходное вещество формулы V предпочтительно в виде диастереоизомеров, которые дальше обозначаются "диастереоизомеры С", может быть получено введением в реакцию соединения формулы IV, аналогично варианту а) способа, с последующей реакцией образовавшегося продукта с диазоалканом. Первая стадия этого процесса может быть выполнена так, как описано выше, например, с KOH/краун-эфиром в тетрагидофуране. Продукт реакции обрабатывают обычным образом, остаток вновь растворяют в инертном растворителе, например в дихлорметане, и порошкуют с раствором диазоалкана, предпочтительно, диазометана или диазоэтана, в инертном растворителе, например в простом эфире. Образовавшаяся реакционная смесь может быть обработана обычным способом.

Исходное вещество формулы V предпочтительно в виде диастереоизомеров, которые далее обозначаются как "диастереоизомеры А", может быть получено взаимодействием соединения формулы IV с основанием, с последующей реакцией образовавшегося продукта с диазоалканом. Эта стадия процесса может быть выполнена обычным способом. Предпочтительно, чтобы она осуществлялась в смеси растворителей, например в смеси тетрагидрофурана и воды, с использованием в качестве основания LiOH или $Ca(OH)_2$. Продукт реакции обрабатывают обычным образом, остаток вновь растворяют в инертном растворителе, например в дихлорметане, и порошкуют с раствором диазоалкана, предпочтительно диазометана или диазоэтана, в инертном растворителе, например в простом эфире. Образовавшаяся реакционная смесь может быть обработана обычным образом.

Инсофар (insofar), как и его получение, здесь специально не описывается, например, в примерах использованные в качестве исходных веществ являются известными, или могут быть получены обычными способами из известных соединений, например, исходя из подходящих линий Streptomyces, таких как Streptomyces tsukubaensis N 9993, описанных, например, в Fujisawa, Европатент 184162. Образцы могут быть получены из Fermentation Research Institute, Tsukuba, Ibarak: 305,, Japan, снабжение Budapest Treaty, под депозитным N FERM BP-927. Этой линии дан другой депозитный номер 27 апреля 1989 г. Agricultural Research Culture Collection International Depository, Peoria, Illinois 61604, USA, снабжение Budapest Treaty, депозит N NRRL 18488.

Изобретение иллюстрируют следующие далее примеры. Они не являются ограничивающими изобретение. Все температуры даются в градусах Цельсия. В спектрах ЯМР все величины химического смещения даются в ppm; образцы измеряются в $CDCl_3$, если нет иных указаний. Используются следующие абревиутары:

O - трет-BDMS - трет-бутилдиметилсилилокси

дв.св. - двойная связь

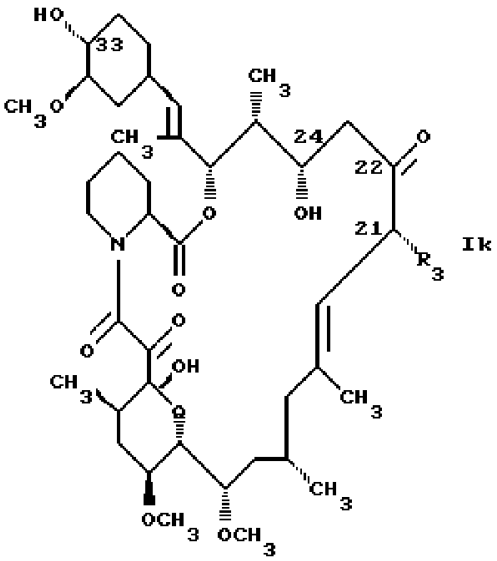
пр.св. - простая связь \\\ Im - 1-имидазолилкарбонил

Br - бензоил

RU 2126009 C1

RU 2126009 C1

DBU - 1,8-диазабицикло[5,4,0]ундек-7-ен
Ac - ацетил
BOC - трет-бутоксикарбонил



Формула Ik (R^k_3 = аллил) = FK 506

Формула Ik (R^k_3 = этил) = FK 520.

Пример 1: $R_1 = R_2$ = о-трет-BDMS, $R_3 = C_2H_5$, $R_7 = OCH_3$ – – – – – = пр.св. , n = 2 (процесс a)

$R_{1a} = R_{2a} = R_{4a} = H$

Ia: соединение формулы IIIa;

Ib: соединение формулы IIa (диастереоизомер A-);

Ic: соединение формулы Ia (диастереоизомер A);

Id: соединение формулы Ia (диастереоизомер B);

Ie: соединение формулы Ia (диастереоизомер C).

Добавляют 4 г краун[18,6] эфира и 12,7 г карбоната цезия (или 5 г фторида цезия) к раствору 20 г 24, 33-бис-O-трет-BDMS FR 520 в 250 мл сухого тетрагидрофурана. Реакционную смесь перемешивают в течение 3 часов при комнатной температуре, затем распределяют между этилацетатом и 1N соляной кислотой, фазы разделяют, органическую фазу промывают рассолом, осушают над сульфатом натрия, фильтруют и упаривают в вакууме. Хроматография остатка (н-гексан/этилацетат = 3/1 -> 1/2) дает названные в заголовке вещества в виде бесцветных пен.

Пример 2. $R_1 = R_2$ = O-трет-BD MS, $R_3 = C_2H_5$, $R_4 + R_{4a} = 0$ $R_7 = OCH_3$, – – – – – = пр.св., n = 2 $R_{1a} = R_{2a}$ = H; диастереизомеры A (процесс b)

2a: соединение формулы IIa;

2b: соединение формулы Ia.

Добавляют 1 мл диазабициклоундецена к раствору 5,2 г соединения формулы V ($R_1 = R_2$ = O-трет-BDMS, $R_{1a} = R_{2a}$ = H, $R_3 = C_2H_5$, $R_4 + R_{4a} = 0$, $R_7 = OCH_3$, $R_9 = CH_3$, n = 2, – – – – – = пр.св., диастереоизомер A) в 250 мл ацетонитрила. Реакционную смесь перемешивают в течение 70 минут при комнатной температуре и затем обрабатывают так, как описано в примере 1 (н-гексан/этилацетат = 3/2), чтобы получить названные в заголовке соединения в виде бесцветных пен.

Аналогичным образом, как описано в примерах 1 и 2, получают в виде бесцветных пен соединения формул Ia, IIa и IIIa ($R_7 = OCH_3$, n = 2, – – – – – = пр.св., $R_{1a} = R_{2a}$ = H), перечисленные в следующей далее таблице 1.

а) Удаление защитной группы или соответственно восстановление этого соединения дает соединение примера 6c /=примеру 73/ или соответственно соединение примера 28.

Пример 13. Соединение формулы III ($R_1 = R_2$ = O-трет-BDMS, $R_3 = C_2H_6$, $R_4 + R_{4a}$ = O, R"$_5$ + R"$_6$ = O-CO-O, $R_7 = OCH_3$, – – – – – = пр.св., n = 2, $R_{1a} = R_{2a}$ = H (процесс c).

К раствору 0,8 г соединения формулы III ($R_1 = R_2$ = O-трет-BDMS, $R_3 = C_2H_5$, $R_4 + R_{4a}$ = O, $R_{1a} = R_{2a}$ = H, R"$_5$ = R"$_6$ = OH, $R_7 = OCH_3$, – – – – – пр. св., n = 2) в 40 мл ацетонитрила добавляют по очереди 0,2 мл дифосгена и 1,75 г диметиламинопиридина. Реакционную смесь перемешивают в течение 1,5 часов при комнатной температуре и затем обрабатывают так, как описано в примере 1 (н-гексан/этилацетат = 9/1), чтобы получить названное в заголовке соединение в виде бесцветной пены.

Аналогичным образом, как описано в примере 13, получают в виде бесцветных пен соединения формул I - III ($R_3 = C_2H_5$, $R_7 = OCH_3$, – – – – – = пр. св. , n = 2, $R_{1a} = R_{2a} = R_{4a} = R_{8a}$ = H), перечисленные в следующей далее таблице 2.

x) вместе с R_{6a}

Пример 19. Соединение формулы I ($R_1 = R_2$ = O-трет-BDMS, $R_3 = C_2H_5$, $R_4 + R_{4a} = 0$, $R_5 = R_6 = R_8$ = CH, $R_7 = OCH_3$, – – – – – = пр.св., n = 2, $R_{1A} = R_{2a} = R_{6a} = R_{8a}$ = H) диастереоизомер C) (процесс d).

Добавляют 0,5 г тетраметиламмонийтриацетоксиборогидрида к раствору 1 г соединения формулы I ($R_1 = R_2$ = O-трет-BDMS, $R_{1a} = R_{2a} = R_{8a}$ = H, $R_3 = C_2H_5$, $R_4 + R_{4a} = R_6 + R_{6a} = 0$, $R_5 = R_8$ = OH, $R_7 = OCH_3$, – – – – – = пр.св., n = 2, диастереоизомер C) в 30 мл ацетонитрила и 5 мл уксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивают в течение 3,5 часов при комнатной температуре и затем распределяют между насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и этилацетатом. Органическую фазу отделяют, промывают по очереди рассолом, 1N соляной кислотой и снова рассолом, сушат над Na_2SO_4, фильтруют и упаривают в вакууме. Хроматография остатка (этилацетат) дает названное в заголовке соединение в виде бесцветной пены.

Аналогичным образом, как описано в примере 19, получают в виде бесцветных пен соединения формул I, II и III ($R_3 = C_2H_5$, $R_7 = OCH_3$, R_8 = OH, – – – – – = пр.св., n = 2, $R_{1a} = R_{2a}$ = H), перечисленные в следующей далее таблице.

RU 2126009 C1

RU 2126009 C1

а) Удаление защитных групп дает соединение примера 118

Пример 29. Соединение формулы I ($R_1 = R_2$ = O-трет-BDMS, $R_3 = C_2H_5$, $R_4 + R_{4a} = R_6 + R_{6a}$ = O $R_5 = R_7 = OCH_3$, R_8 = OH, – – – – – = пр.св., n = 2, ($R_{1a} = R_{2a} = R_{8a} = R_{8a}$ = H) (процесс d).

Добавляют 200 мг круан [18,6] эфира, 200 мг карбоната цезия и 1,5 мл иодистого метила к раствору 100 г соединения формулы I ($R_1 = R_2$ = O-трет-BDMS, $R_3 = C_2H_5$, $R_{1a} + R_{2a} = R_{8a}$ = H, $R_4 = R_{4a} = R_6 + R_{6a}$ = O, $R_5 = R_8$ = OH, $R_7 = OCH_3$, – – – – – = пр.св., n = 2, диастереоизомер А) и перемешивают в течение 1,5 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь обрабатывают так, как описано в примере 1 (н-гексан/этилацетат = 2/1, чтобы получить названное в заголовке соединение в виде бесцветной пены.

Аналогичным образом, как описано в примере 29, получают в виде бесцветных пен соединения формул I и III ($R_3 = C_2H_5$, $R_4 + R_{4a}$ = O, $R_7 = OCH_3$, R_8 = OH, – – – – – = пр.св., n = 2, $R_{1a} = R_{2a} = R_{8a}$ = H), перечисленные в таблице 4.

Пример 32. $R_1 = R_2$ = O-трет-BDMS, $R_3 = C_2H_5$, $R_4 + R_{4a}$ = O, $R_7 = OCH_3$, – – – – – = пр.св., n = 2; диастереоизомер А, (процесс f) ($R_{1a} = R_{2a}$ = H)

32a: соединение формулы I (R_5 = OH, $R_6 + R_{6a}$ = O, R_8 = O-Bz, R_{8a} = H);

32b: -"- I (R_5 = O-Bz, $R_6 + R_{6a}$ = O, R_8 = O-Br, R_{8a} = H);

32c: -"- I (R_5 = O-Bz, $R_6 + R_{6a}$ = O, R_8 = OH, R_{8a} = H);

32d: -"- II (R'_5 = O-Bz, R'_6 = OH).

Добавляют 5 мол. эквивалентов 4-диметиламинопиридина и 1,3 мол. эквивалента бензоилхлорида к раствору 0,6 г соединения формулы I ($R_1 = R_2$ = O-трет-BDMS, $R_3 = C_2H_5$, $R_{1a} = R_{2a} = R_{8a}$ = H, $R_4 + R_{4a} = R_6 + R_{6a}$ = 0, $R_5 = R_8$ = OH, $R_7 = OCH_3$, – – – – – = пр.св., n = 2, диастереоизомер А) или соединения формулы II ($R_1 = R_2$ = O-трет-BDMS, $R_3 = C_2H_5$, $R_4 = R_{4a}$ = O, R'_5 = OH, R'_6 = OH, $R_7 = OCH_3$, – – – – – = пр.св., $R_{1a} = R_{2a}$n = H, n = 2). Реакционную смесь перемешивают в течение 45 минут и затем обрабатывают так, как описано в примере 1 (н-гексан/этилацетат = 4/1 --> 2/1), и получают названные в заголовке вещества в виде бесцветных пен.

Аналогичным образом, как описано в примере 32, получают в виде бесцветных пен соединения формул I и II ($R_1 = R_2$ = O-трет-BDMS, $R_3 = C_2H_5$, $R_4 = R_{4a}$ = O, $R_7 = OCH_3$, – – – – – = пр.св., n = 2, $R_{1a} = R_{2a}$ = H), перечисленные в следующей далее таблице 5.

1а) удаление защитной группы дает соединение примера 6с (= примеру 73)

Пример 44. Соединение формулы I ($R_1 = R_2 = R_8$ = O-трет-BDMS, $R_3 = C_2H_5$, $R_4 + R_{4a} = R_6 + R_{6a}$ = O, R_5 = O. CO (4-морфолинил), $R_7 = OCH_3$, – – – – – пр. св., n = 2, диастереоизомер А) ($R_{1a} = R_{2a} = R_{8a}$ = H) (процесс f)

Добавляют 10 экв. 4-диметиламинопиридина и 1 мол. экв. дифосгена к раствору 2 г соединения формулы I ($R_1 = R_2 = R_8$ = O-трет-BDMS, $R_{1a} = R_{2a} = R_{8a}$ = H, $R_3 = C_2H_5$, $R_4 + R_{4a} + R_6 + R_{6a}$ = O, R_5 = OH, $R_7 = OCH_3$, – – – – – пр.св., n = 2, диастереоизомер А) в 50 мл ацетонитрила, реакционную смесь перемешивают в течение 20 минут при комнатной температуре, затем выливают в 500 мл этилацетата и 20 мл морфолина, энергично перемешивают в течение 10 минут и затем обрабатывают так, как описано в примере 1 (н-гексан/этилацетат = 7/1), чтобы получить вещество в виде бесцветной пены.

Аналогичным образом, как описано в примере 44, получают в виде бесцветных пен соединения формул I и Ib ($R_1 = R_2$ = O-трет-BDMS, $R_3 = C_2H_5$, $R_4 + R_{4a}$ = O, $R_7 = OCH_3$, – – – – – пр.св., n = 2, R_6 = OH, $R_{1a} = R_{2a} = R_{6a}$ = H), перечисленные в следующей далее таблице 6.

Пример 50. Соединение формулы I ($R_1 = R_2$ = O-трет-BDMS, $R_3 = C_2H_5$, $R_4 + R_{4a} = R_6 + R_{6a} = R_8 + R_{8a}$ = O, R_5 = OH, $R_7 = OCH_3$, – – – – – пр.св., n = 2, диастереоизомер А (процесс g) ($R_{1a} = R_{2a}$ = H)

Добавляют 0,5 г 1,1,1-трис(ацетокси)-1,1-дигидробензиодооксол-3 (1H)она к раствору 0,5 г соединения формулы I ($R_1 = R_2$ = O-трет-BDMS, $R_3 = C_2H_5$, $R_{1a} = R_{2a} = R_{8a}$ = H, $R_4 + R_{4a} = R_6 + R_{6a}$ = O, $R_5 = R_8$ = OH, $R_7 = OCH_3$, – – – – – пр. св. , n = 2, дистереоизомер А) в 50 мл метиленхлорида. Реакционную смесь перемешивают в течение 3 часов при комнатной температуре, затем фильтруют через силикагель, промывают смесью н-гексана с этилацетатом (1/1) и фильтрат упаривают в вакууме. Хроматография остатка (н/гексан/этилацетат = 3/1) дает названное в заголовке вещество в виде бесцветной пены.

Аналогичным образом, как описано в примере 50, получают в виде бесцветных пен соединения формулы I ($R_3 = C_2H_5$, $R_4 + R_{4a} = R_6 + R_{6a} = R_8 + R_{8a}$ = O, $R_7 = OCH_3$, – – – – – = пр.св., n = 2, K_{2a} = H), которые перечислены в следующей далее таблице 7.

Пример 55. Соединение формулы I ($R_1 = R_2 = R_8$ = O-трет-BDMS, $R_3 = C_2H_5$, $R_4 + R_{4a} = R_6 + R_{6a}$ = O, R_5 = Cl, $R_7 = OCH_3$, – – – – – пр.св., n = 2, диастереоизомер эпи-А) (процесс h) ($R_{1a} = R_{2a} = R_{8a}$ = H)

Добавляют 0,3 мл тионилхлорида в 5 мл пиридина к раствору 1 г соединения формулы I ($R_1 = R_2$ = O-трет-BDMS, $R_3 = C_2H_5$, $R_4 + R_{4a} = R_6 + R_{6a}$ = O, R_5 = OH, $R_7 = OCH_3$, R_8 = O-трет-BDMS, – – – – – = пр.св., n = 2, $R_{1a} = R_{2a} = R_{8a}$ = H, диастереомер А) в 100 мл тетрагидрофурана, реакционную смесь перемешивают в течение 15 часов при комнатной температуре и затем распределяют между этилацетатом и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу отделяют,

RU 2126009 C1

RU 2126009 C1

промывают дважды IN HCl и водой, сушат над Na_2SO_4 и растворители удаляют в вакууме. Колоночная хроматография (н-гексан/этилацетат = 9/1) дает названное в заготовке соединение в виде бесцветной пены.

Аналогичным образом, как описано в примере 55, получают в виде бесцветных пен соединения формулы I ($R_3 = C_2H_5$, $R_4 + R_{4a} = R_6 + R_{6a} = O$, $R_7 = OCH_3$, R_8 = O-трет-BDMS ——— = пр.св., n = 2, $R_{1a} = R_{2a} = R_{8a}$ = H), указанные в следующей далее таблице 8.

Пример 58. Соединение формулы I ($R_1 = R_2 = R_8$ = O-трет-BDMS, $R_3 = C_2H_5$, $R_4 + R_{4a} = R_6 + R_{6a} = O$, $R_7 = OCH_3$, ——— = пр.св., n = 2, диастереоизомер A (защита). ($R_{1a} = R_{2a} = R_{8a}$ = H)

a) R_5 = O-трет-BDMS;

b) R_5 = OH.

Добавляют 5 экв. 2,6-лутидина и 2 экв. трет-бутилдиметилсилилтрифлата к раствору соединения формулы I ($R_1 = R_2$ = O-трет-BDMS, $R_3 = C_2H_5$, $R_4 + R_{4a} = R_6 + R_{6a} = O$, $R_5 = R_8$ = OH, $R_7 = OCH_3$, $R_{1a} = R_{2a} = R_{8a}$ = H, ——— = пр. св., n = 2, диастереоизомер A) в 50 мл ацетонитрила, реакционную смесь перемешивают в течение 1,5 часов при комнатной температуре и затем обрабатывают так, как описано в примере 1. Хроматография (элюент-толуол) дает названные в заголовке соединения в виде бесцветных пен.

Аналогичным образом, как описано в примере 58, получают в виде бесцветных пен соединения формулы I ($R_1 = R_2 = R_8$ = O-трет-BDMS, $R_3 = C_2H_5$, $R_4 + R_{4a} = R_6 + R_{6a} = O$, $R_7 = OCH_3$, ——— пр.св., n = 2, $R_{1a} = R_{2a} = R_{8a}$ = H), перечисленные в следующей далее таблице 9.

Пример 61. Соединение формулы III (R_1 = OH, R_2 = O-трет-BDMS, $R_3 = C_2H_5$, $R_4 + R_{4a} = O$, $R''_5 = R''_6$ = OH, $R_7 = OCH_3$, ——— пр.св., n = 2, (частичная защита) $R_{1a} = R_{2a} = R_{8a}$ = H)

Добавляют 3 мл 40%-ной фтористоводородной кислоты к раствору 0,5 г соединения формулы III ($R_1 = R_2$ = O-трет-BDMS, $R_3 = C_2H_5$, $R_4 + R_{4a} = O$, $R_5 = R_6$ = OH, $R_7 = OCH_3$, ——— пр.св., $R_{1a} = R_{2a}$ = H, n = 2) в 30 мл ацетонитрила. Реакционную смесь перемешивают в течение 5 минут при комнатной температуре, затем распределяют между насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и этилацетатом, органическую фазу отделяют, промывают насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и несколько раз водой, сушат над Na_2SO_4, фильтруют и упаривают в вакууме. Хроматография остатка (н-гексан/этилацетат = 1/2) дает названное в заголовке вещество в виде бесцветной пены.

Аналогичным образом, как описано в примере 61, получают в виде бесцветных пен соединения (R_1 = OH, $R_4 + R_{4a} = O$, $R_7 = OCH_3$, ——— = пр.св., n = 2, $R_{1a} = R_{2a}$ = H), перечисленные в следующей далее таблице 10.

a) Удаление защитных групп дает соединение примера 6c (=примеру 73)

Пример 71. Соединение формулы I ($R_1 = R_2 = R_5 = R_8$ = OH, $R_3 = C_2H_5$, $R_4 + R_{4a} = R_6 + R_{6a} = O$, $R_7 = OCH_3$, ——— = пр.св., n = 2, $R_{1a} = R_{2a} = R_8$a = H, диастереоизомер B) (снятие защитных групп).

Добавляют 3 мл 40%-ной водной фтористоводородной кислоты к раствору 0,5 г соединения формулы I ($R_1 = R_2$ = O-трет-BDMS, $R_3 = C_2H_5$, $R_4 + R_{4a} = R_6 + R_{6a} = O$, R_5 = OH, $R_7 = OCH_3$, ——— пр.св., n = 2, $R_{1a} = R_{2a} = R_8$a = H, R_8 = . .. диастереоизомер B) в 30 мл ацетонитрила. Реакционную смесь перемешивают в течение 4 часов при комнатной температуре, затем распределяют между насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и этилацетатом, органическую фазу отделяют, промывают насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и несколько раз водой, сушат над Na_2SO_4, фильтруют и упаривают в вакууме. Хроматография остатка (н-гексан/этилацетат = 1/2) дает названное в заголовке соединение в виде бесцветной пены.

Аналогичным образом, как описано в примере 71, получают в виде бесцветных пен соединения ($R_7 = OCH_3$, ——— = пр.св., n = 2, R_{2a} = H), перечисленные в таблице 11.

Исходные материалы могут быть получены так, как изложено далее.

A)

33-O-Метансульфонил-24-O-трет-BDMS-FR 520

Добавляют 3 г 4-диметиламинопиридина и 0,3 мл хлорангидрида метансульфоновой кислоты к раствору 1 г 24-O-трет-BDMS-FR 520 в 40 мл ацетонитрила и перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем реакционную смесь распределяют между насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и этилацетатом, фазы разделяют, органическую фазу промывают 1N соляной кислотой и рассолом, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и упаривают в вакууме. Хроматография остатка (н-гексан-этилацетат = 1/1) дает названное в заголовке соединение в виде бесцветной пены.

B)

33-O-Метансульфонил-24-O-трет-BDMS-FR 506

Используя в качестве исходного вещества 24-O-трет-BDMS и действуя аналогично тому, как описано в A), получают названное в заголовке соединение в виде бесцветной пены.

C) Соединение формулы V ($R_1 = R_2$ = O-трет-BDMS, $R_3 = C_2H_5$, $R_4 + R_{4a} = O$, $R_7 = OCH_3$, $R_9 = CH_3$, ——— = пр.св., n = 2, диастереоизомер C) ($R_{1a} = R_{2a}$ = H)

Добавляют 0,5 г краун [18,6] эфира и 0,7 г 24,33-бис-O-трет-BDMS-FR 520 к суспензии 47 мг порошкообразного KOH в 40 мл тетрагидрофурана. Реакционную смесь

RU 2126009 C1

RU 2126009 C1

перемешивают в течение 20 минут при комнатной температуре, затем распределяют между 1N соляной кислотой и этилацетатом, фазы разделяют, органическую фазу промывают рассолом, сушат над сульфатом натрия и упаривают в вакууме. Остаток снова растворяют в 30 мл дихлорметана и порошкуют с 1 М раствором диазометана в эфире до тех пор, пока раствор не станет светло-желтым. После выпаривания растворителя хроматография остатка (н-гексан/этилацетат = 2/1) дает названное в заголовке соединение в виде бесцветной пены.

H^1 ЯМР ($CDCl_3$): 5,14 (д., J = 7,5 Гц, H-26); 4,99 (д., J = 10 Гц, H-20); 3,97 (д.ш., J = 14 Гц, H-6e); 3,81 (с., $COOCH_3$); 2,70 (м., H-11).

D) Соединение формулы V (R_1 = R_2 = O-трет-BDMS, R_3 = CH_2 • CH = CH_2, R_4 + R_{4a} = O, R_7 = OCH_3, R_9 = CH_3, – – – – – = пр.св., n = 2, диастереоизомер C) (R_{1a} = R_{2a} = H)

Используя в качестве исходного вещества 24,33-бис-O-трет-BDMS-FK 506 и действуя аналогично тому, как описано в C), получают названное в заголовке соединение в виде бесцветной пены.

E) Соединение формулы V (R_1 = R_2 = O-трет-BDMS, R_3 = C_2H_5, R_4 + R_{4a} = O, R_7 = OCH_3, R_9 = CH_3, – – – – – = пр.св., n = 2, диастереоизомер A) (R_{1a} = R_{2a} = H)

Добавляют 2 г гидроксида кальция к раствору 3 г 24,33-бис-O-трет-BDMS-FR 520 в 60 мл к тетрагидрофурана и 15 мл воды и перемешивают в течение 60 минут при комнатной температуре. Затем реакционную смесь распределяют между 0,5N соляной кислоты и этилацетатом, фазы разделяют, органическую фазу сушат и упаривают в вакууме. Остаток снова растворяют в 30 мл дихлорметана и порошкуют с 1 М раствором диазометана в эфире до тех пор, пока раствор не станет светло-желтым. После выпаривания растворителя, хроматография остатка (н-гексан/этилацетат = 2/1) дает названное в заголовке соединение в виде бесцветной пены.

H^1 - ЯМР ($CDCl_3$): (смесь ротамеров = 58/42)

основной изомер: 5,20 (д., J = 7,5 Гц, H-26); 4,93 (д., J = 10 Гц, H-20); 4,04 (д.ш., J = 13 Гц, H-6e); 3,83 (с., $COOCH_3$);

вторичный номер: 5,13 (д., J = 10 Гц, H-26); 4,70 (д., J = 10 Гц, H-20); 4,57 (д.ш., J = 13 Гц, H-6e); 3,63 (с., $COOCH_3$).

F) Соединение формулы V (R_1 = R_2 = O-трет-BDMS, R_3 = CH_2-CH=CH_2 R_4 + R_{4a} = O, R_7 = OCH_3, R_9 = CH_3, – – – – – = пр.св., n = 2, диастереоизомер A) (R_{1a} = R_{2a} = H)

Используя в качестве исходного вещества 24,33-бис-O-трет-BDMS-FK 506 и действуя аналогично тому, как описано в разделе E), получают названное в заголовке соединение в виде бесцветной пены.

G) Соединение формулы IV (R_1 = O-трет-BDMS, R_2 + R_4 = O-CO-O, R_3 = C_2H_5, – – – – – = пр.св., n = 2, (R_{1a} = R_{2a} = R_{4a} = H)

Используя в качестве исходного вещества соединение формулы IV (R_1 = O-трет-BDMS, R_2 = R_4 = OH, R_3 = C_2H_5, n = 2, – – – – – = пр.св., (R_{1a} = R_{2a} = R_{4a} = H) и действуя аналогично тому, как описано в примере 13, получают названое в заголовке соединение в виде бесцветной пены.

H^1 - ЯМР - спектры (500 МГц) (см. в конце описания)

В спектрах ЯМР приняты следующие обозначения: d - дублет; s - синглет; t - триплет; q - квартет; b - широкий; db - широкий дублет; dd - двойной дублет; ddt - дублет-дублет-триплет; m - мультиплет.

Соединения изобретения в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, которые здесь далее для краткости называются "вещества изобретения", обладают фармакологической активностью. Таким образом, они могут быть показаны для применения в качестве фармацевтических препаратов. В частности, они обладают противовоспалительной, иммунодепрессивной и антипролиферативной активностью.

Противовоспалительная активность, например, может быть определена следующими далее методами, при описании которых использованы следующие аббревиатуры:

DNP - 2,4-динитрофенол

DNEB - 2,4-динитрофторбензол

TPA - 12-O-тетрадеканоилфорбор-13-ацетат

1. Ингибирование дегрануляции мышиных тучных клеток (mast cell) in vitro

Тучные клетки murine (CFTL-13) обрабатывают DNP-специфическим IgE в течение ночи. Дегрануляцию инициируют добавлением антигена (DNP) и измеряют как активность гексозаминидазы в супернатанте клеток через 60 минут колориметрическим анализом. Ингибирующие вещества вводят за 30 минут до введения DNP.

Вещества изобретения в этом испытании вызывают дегрануляцию тучных клеток (IC_{50}) при дозе от 1 нг/мл до 50 нг/мл.

2. Индуцированный оксазолоном аллергический контактный дерматит (на мышах) [метод испытаний описан в F.M Dietrich and R. Hess, Int. Arch. Allergy 38 (1970) 246-259]

Активность веществ изобретения при этом испытании (ингибирование воспалительной припухлости) составляет до 58% при одноразовом местном применении в виде 0,01%-ного раствора. Гидрокортизон (1,2%) неактивен в этих условиях на этой модели, и индометазин (3,6%) ингибирует припухлость только на 22%.

3. Индуцированный DNFB аллергический контактный дерматит (на свиньях) [метод испытания таков, какой описан, например, в Европейском патенте 315978]

Двукратное местное применение составов, содержащих 0,13% веществ изобретения, дает в результате ингибирование воспалительной реакции до 44%.

4. Ингибирование контактного дерматита, индуцированного раздражающим действием сложного эфира форбола (TPA) на мышах [метод испытания таков, какой описан, например, в Европейском патенте 315978]

В этом испытании при однократном

RU 2126009 C1

RU 2126009 C1

применении формулировок, содержащих 0,4 - 3,6% веществ изобретения, получают ингибирование воспалительной реакции до 40% (табл. 13).

5. Ингибирование контактного дерматита, индуцированного раздражающим действием арахидоновой кислоты (на мышах)

Проводят местную обработку как внешней, так и внутренней стороны правого уха самок мышей NMRU 10-ю мкл DAE 244 (DMSO / ацетон/этанол = 2/4/4), содержащего испытуемое соединение (обычно 1,2 и 3,6%). Через 30 минут правое ухо обрабатывают местно (как внутри, так и снаружи) 10 мкл ацетона, содержащего 1 мг арахидоновой кислоты. Еще через 90 минут мышей убивают, отрезают уши по линиям хрящей и взвешивают. Определяют разницу в весе между левыми и правыми ушами и вычисляют % ингибирования относительно группы, обработанной только одной арахидоновой кислотой.

В этом испытании при однократном применении формулировок с 0,4 - 3,6% веществ изобретения получают ингибирование реакции воспаления до 30% (табл. 14).

6. Ингибирование контактного дерматита, индуцированного раздражающим действием ионофора (А 23187) (на мышах)

Проводят местную обработку как внешней, так и внутренней стороны правого уха самок мышей NMRI 15-ю мкл смеси ацетона с 10% DMSO, содержащей 15 мг А 23187 с (обычной 0,4 и 1,2%) или без испытуемого соединения. Через 7,5 часов мышей убивают, отрезают уши по линиям хрящей и взвешивают. Определяют разницу в весе между левым и правым ухом для каждой мыши и вычисляют % ингибирования относительно группы, обработанной только одним А 23187.

В этом испытании при однократном применении формулировок с 0,4 - 1,2% веществ изобретения получают ингибирование воспалительной реакции до 72%. Индометазин, использованный для сравнения, ингибирует воспаление на 44% при концентрации 1,2%.

Иммунодепрессантная и антипролиферативная активность может быть определена, например, в соответствии со следующими далее методами испытаний.

7. Пролиферативная реакция лимфоцитов на аллогенную стимуляцию в реакции смешанных лимфоцитов (MLR) in vitro [метод испытаний представляет собой метод, описанный, например, в литературе T. Meo, "The MLR in the Mouse", Immunological Methods, L. Lefkovits and B. Pernis, Eds., Academic Press, N. Y. (1979) 227-239]

При этом испытании устанавливают подавление смешанных лимфоцитов (IC_{50}) веществами изобретения при дозе от 10 нг/мл до 100 нг/мл.

8. Ингибирование первичной гуморальной иммунной реакции в эритроцитах овец in vitro [метод испытаний представляет собой метод, описанный, например, в литературе R.I. Mishell and R.W. Dutton, Science 153 (1966() 1004-1006; R.I. Mishell and R.W. Dottn, J.Exp. Med. 126 (1967) 423-442]

При этом испытании вещества изобретения являются активными с IC_{50} при дозе от 0,0024 мкг/мл до 0,32 мкг/мл.

9. Ингибирование пролиферации кератиноцитов человека [метод испытаний представляет собой метод, описанный, например, в Европейском патенте 539326]

При этом испытании вещества изобретения являются активными при концентрациях от 3 мкМ/мл до 10 мКм/мл, давая в результате ингибирование от 20% до 50%.

10. Ингибирование эпидермальной гиперпролиферации, индуцированной эфиром форбола (TPA) (на мышах)

Для индукции эпидермальной гиперпролиферации на наружное ухо наносят TPA (0,005%) в 1 и 3 день. Испытуемое вещество наносят на те же самые места ежедневно в 1, 2, 3 и 4 день. Таким же образом на контрольных животных, обработанных TPA, наносят носитель. Оценку антипролиферативной активности испытуемого соединения проводят в 4 день, через 6 часов после последнего нанесения, путем иммуногистологического исследования сферы распространения кератиноцитов, окрашенных BrdU (BrdU-Staining) (за один час до умерщвления животных ижектируют BrdU меченые клетки в S-фазе), и путем измерения эпидермального пространства участка среза для опытных и контрольных животных.

При этом испытании при 4 применениях формулировок с 0,4 - 1,2% веществ изобретения выявляют ингибирование мечения BrdU на 60-70% и ингибирование гиперплазии на 17-42%.

Вещество примеров 71 (и 6d) и вещество примера 93, в особенности вещество примера 71 (6d), являются предпочтительными веществами в вышеупомянутых условиях. Отмечено, например, что в вышеупомянутом опыте 6 эти вещества в виде 1,2%-ных препаратов имеют лучшую активность, чем 1,2%-ный препарат индометазина. Следовательно, это означает, что для вышеупомянутых случаев применения соединения примеров 71 (6d) и 93 могут вводиться более крупным млекопитающим, например человеку, теми же способами введения и в тех же или меньших дозах, чем те, какие обычно используются в случае индометазина. Полученные соединения применяются в качестве противовоспалительных веществ и в качестве иммунодепрессантов и антипролиферативных веществ для местного и общего применения с целью профилактики и лечения воспалительных и гиперпролиферативных состояний и состояний, требующих иммуноподавления, в таких случаях, как

a) лечение воспалительных и гиперпролиферативных заболеваний кожи, таких как атопические дерматиты, контактные дерматиты и другие экзематозные кожные болезни, себорейная экзема, плоский красный лишай, пузырчатка обыкновенная и напоминающие пузырчатку, врожденный буллезный эпидермолиз, васкулиты, эритемы, кожные эозинофилии, красная волчанка, акне, псориаз и кожные опухоли;

b) профилактика и лечение аллергических заболеваний, таких как приобретенная бронхиальная астма, ринит, конъюнктивит, эндогенная экзема, крапивница (гигантская крапивница, пищевая и лекарственная аллергия и анафилаксия;

c) профилактика и лечение сопротивляемости в ситуациях пересадки

RU 2126009 C1

RU 2126009 C1

органов или тканей, например сердца, почки, печени, костного мозга и кожи,

заболеваний "трансплантант против хозяина", таких как следующие за трансплантацией костного мозга,

аутоаллергических болезней, таких как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, тиреоидит хасимото (Hachimoto); рассеянный склероз, тяжелая миастения, диабет типа 1 и увеит,

кожных проявлений иммунологически промежуточных расстройств и

гнездной алопеции.

Соединения могут назначаться системно или местно. Для вышеупомянутых показаний подходящая доза будет конечно меняться в зависимости, например, от хозяина, способа введения и от характера и тяжести заболевания лечащегося. Однако вообще показано, что общие лечебные результаты получают при суточной дозировке от 1,0 мг/кг до 10 мг/кг на вес тела животного. Требуемая суточная доза для более крупных млекопитающих лежит в области от 10 мг до 100 мг, вводимая обычным образом, например раздельными дозами до четырех раз в день, или в форме запаздывания (retard form). При местном применении лечебные результаты получают при локальном назначении при концентрации активного соединения от 1% до 3% несколько раз в сутки, например 2 - 5 раз в день.

Вещества изобретения могут вводиться любым обычным путем, в частности, энтерально, например, орально, например, в виде таблеток или капсул, или местно, например, в виде лосьонов, гелей, кремов, разбрызгиваемых растворов и растворов, таких как глазные капли или капли в нос, или в виде аэрозолей для местной обработки кожи и слизистых оболочек, например, глаз, дыхательных путей, влагалища, ротовой и носовой полости.

Фармацевтические композиции, например, для местного применения, включающие заявленные соединения в сочетании по крайней мере с одним фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем, могут быть изготовлены обычным способом путем смешения. Единица лекарственной формы содержит, например, от 0,0025 мг до 50 мг активного вещества.

Местное применение возможно, например, для кожи. Другой вид местного применения - применение для лечения глаз, например для лечения иммунопромежуточных (immune - mediated) состояний глаз, таких как аутоаллергические болезни, например уевит, кератоплазия и хронический кератит; аллергических состояний, например весеннего конъюнктивита; воспалительных состояний и при пересадке роговицы путем местного нанесения на поверхность глаза вещества изобретения в приемлемом фармацевтически предназначенном для препаратов для глаз носителе.

Предназначенный для глазных препаратов носитель представляет собой такой носитель, который поддерживает контакт вещества с поверхностью глаза достаточное время, чтобы позволить соединению проникнуть в корнеальную и внутренние области глаза, например в переднюю камеру, заднюю камеру, в стекловидное тело, в роговицу, во внутриглазную жидкость, в жидкую часть стекловидного тела, в роговицу, в радужку и цилиарию, в хрусталик, в сосудистую оболочку и сетчатку, и в склеру.

Фармацевтически приемлемым подходящим для глазных препаратов носителем может быть, например, мазь, растительное масло или инкапсулирующий материал.

Хотя противовопаслительная, иммуноподавляющая и антипролиферативная активность являются основными активными свойствами веществ изобретения, они также обладают до некоторой степени активной способностью увеличивать чувствительность или эффективность химиотерапевтических лекарственных средств.

Эта активность может быть определена, например, в соответствии с методами испытаний, описанными в Европейском патенте 360760.

Соединения изобретения поэтому показаны для применения с целью снятия сопротивления различного вида действию химиотерапевтических лекарственных препаратов, например, врожденного или приобретенного, или для повышения чувствительности к лечению назначенными лекарственными средствами, например, как средства снижения уровня дозировки при регулярном применении химиотерапевтических препаратов, например, в случае лечения противоопухолевыми или цитостатическими лекарствами, или как средства для снижения общего уровня токсичности лекарственных средств и, чаще всего, как средства для снижения общего уровня токсичности лекарственных средств, и, чаще всего, как средства реверсии или уменьшения сопротивления, включая как врожденное, так и приобретенное сопротивление химиотерапии.

Таким образом, изобретение также касается применения вещества изобретения в качестве фармацевтического препарата, в частности, в качестве противовоспалительного, как и иммуноподавляющего, и антипролиферативного вещества, вещества изобретения для применения в качестве фармацевтического препарата, применения вещества изобретения для приготовления фармацевтической композиции, которое заключается в смешении по крайней мере с одним фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем; и способа приготовления фармацевтической композиции, который включает смешение вещества изобретения вместе по крайней мере с одним фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем. Оно также предлагает фармацевтическую композицию, включающую вещество изобретения в сочетании по крайней мере с одним фармацевтическим носителем или разбавителем. Оно также предлагает способ лечения воспалительных и гиперпролиферативных состояний и состояний, требующих иммуноподавления, который заключается во ведении терапевтически эффективного количества вещества изобретения пациенту, который нуждается в таком лечении.

Ингибирование контактного дерматита, индуцированного сложным эфиром форбола (TPA) у мышей.

RU 2126009 C1

RU 2126009 C1

Индуцированный оксазолоном аллергический контактный дерматит (на мышах). Методика описана выше.

2. Примеры фармацевтической композиции

Пример 1. Крем

Компонент - Количество, вес.%

Соединение примера 6d - 0,3

Гексиленгликоль - 10

Омиловый спирт - 10

Миглиол 812 - 10

Метилпарабен - 0,07

Пропилпарабен - 0,03

Цетиловый спирт - 5

Глицерин моностеарат - 10

Вода - До 100

Готовят масляную эмульсию в воде в виде крема, используя Соединение Примера 601 в качестве активного агента.

Крем стабилен, разделения компонентов не наблюдается.

Пример 2. Суспензия

Компонент - Количество, вес.ч.

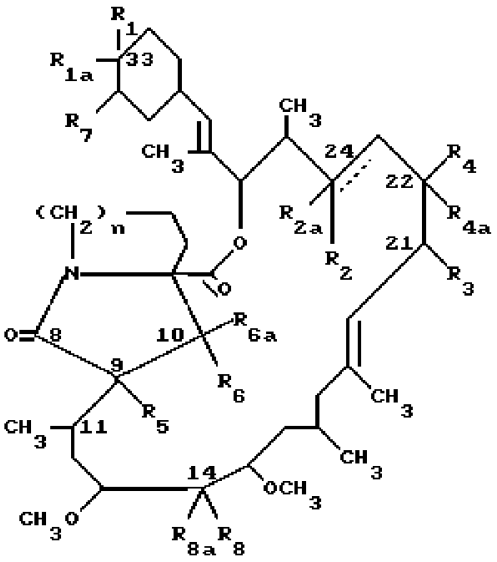
Соединение Примера 6d - 0,10

Вазелин - 99,9

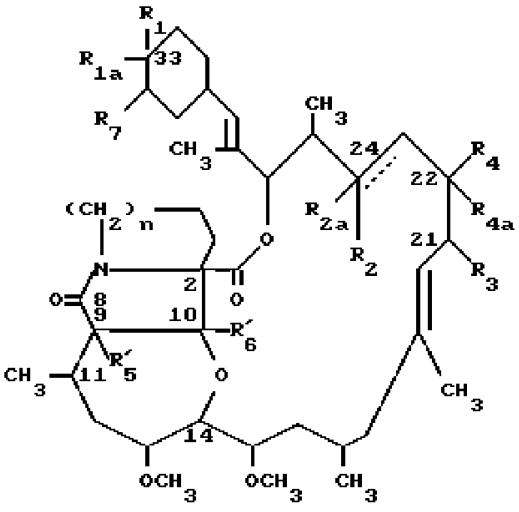
Композицию готовят, смешивая компоненты.

Формула изобретения:

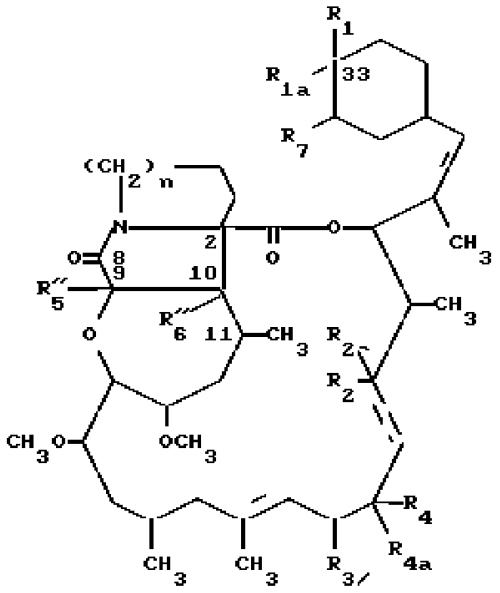
1. Полициклические макроматериалы общей формулы I



общей формулы II



и общей формулы III



в которых символ _____ означает простую связь или когда R_{2a} отсутствует - двойную связь;

R_1 представляет собой необязательно защищенную гидроксильную группу;

R_{1a} - водород или R_1 и R_{1a} вместе представляют собой оксо;

R_2 представляет собой необязательно защищенную гидроксильную группу или вместе с R_4 образует группу -OC(=O)O-;

R_{2a} представляет собой водород или отсутствует;

когда символ _ _ _ _ _ представляет простую связь,

R_2 вместе с R_{2a} также представляют собой оксо;

R_3 - метил, этил, н-пропил или аллил;

R_4 представляет собой необязательно защищенную гидроксильную группу или вместе с R_2 образует группу -OC(=O)O-;

R_{4a} - водород или R_4 представляют собой оксо;

R_5 представляет собой алкоксикарбонилоксигруппу, галоген, необязательно защищенный гидроксил, низший алкоксил, ацилоксил или группу -OC(X) N (R_{10}) R_{11} или R_5 вместе с R_{6a} обозначают группу $-OC(X)N(R'_{10})-$, привязанную через атом азота к атому углерода, несущему R_{6a}, и в этих группах X представляет собой кислород или серу, R_{10} и R_{11} независимо - водород или низший алкил или вместе с атомом азота образуют пяти- или шестичленное кольцо, необязательно содержащее второй гетероатом, такой, как азот или кислород, и R'_{10} - водород или низший алкил;

или R_5 вместе R_{8a} представляют собой оксигруппу, тогда R_8 - гидроксил;

R_6 - гидроксил;

R_{6a} - водород или вместе с R_5 образует группу $-OC(=X)N(R'_{10})-$, о которой упоминалось выше, или R_6 и R_{6a} вместе образуют оксо;

RU 2126009 C1

RU 2126009 C1

R'_5 представляет собой необязательно защищенный гидроксил, низший алкоксил или ацилокси;

R'_6 - гидроксил или R'_5 и R'_6 вместе образуют группу -OC(=O)O-;

R''_5 - гидроксил или низший алкоксил;

R''_6 - гидроксил или R''_5 и R''_6 вместе образуют группу -OC(=O)O-;

R_7 - метоксил или гидроксил;

R_8 представляет собой необязательно защищенную гидроксильную группу, ацилоксил, имидазолилкарбонилоксил или алкоксикарбониоксил;

R_{8a} - водород или R_8 - гидроксил, R_{8a} вместе с R_5 представляют собой оксигруппу, или R_8 вместе с R_{8a} представляют собой оксо;

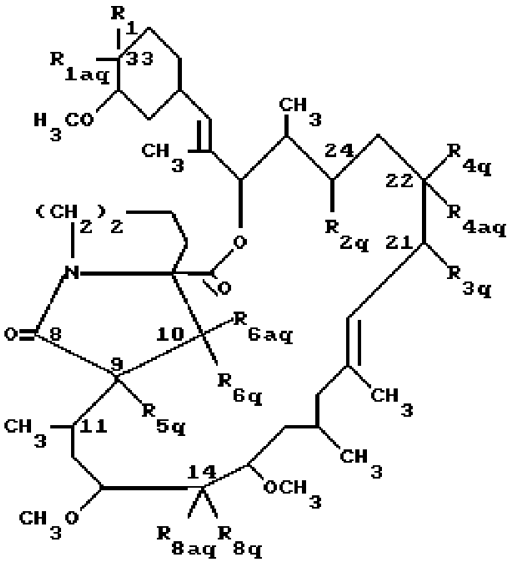
n = 1 или 2,

в свободном состоянии или в форме соли.

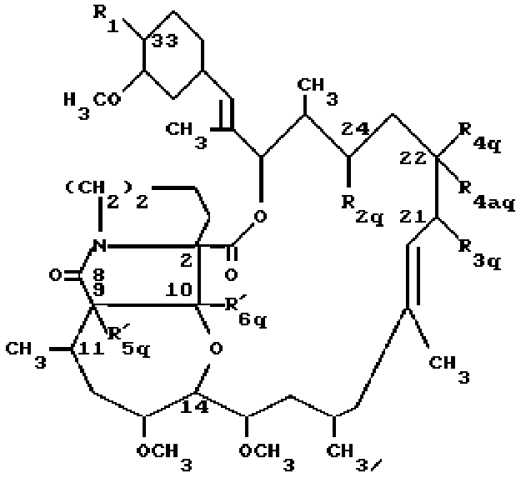
2. Соединение формул I - III по п.1, где R_2 и R_4 - иные, чем образованная ими вместе группа -OC(=O)O-, R_4 - иной, чем защищенный гидроксил, R_5 - иной, чем алкоксикарбонилоксил, галоген, защищенный гидроксил, группа - OC(= X) N(R_{10})R_{11}, о которой упоминалось выше, или образованная вместе с R_{6a} группа $-OC(=X)N(R'_{10})-$, о которой упоминалось выше, R'_5 - иной, чем защищенный гидроксил, и R_8 - иной, чем защищенный гидроксил или алкоксикарбонилоксил с общим содержанием атомов углерода более 2, в свободном состоянии или в форме соли.

3. Соединение формул I - III по п.1, отличающееся тем, что R_4, R_5 и R'_5 являются иными, чем защитные гидроксилы, и R_8 - иной, чем алкоксикарбонилоксил с общим содержанием атомов углерода более 2 в свободном состоянии или в форме соли.

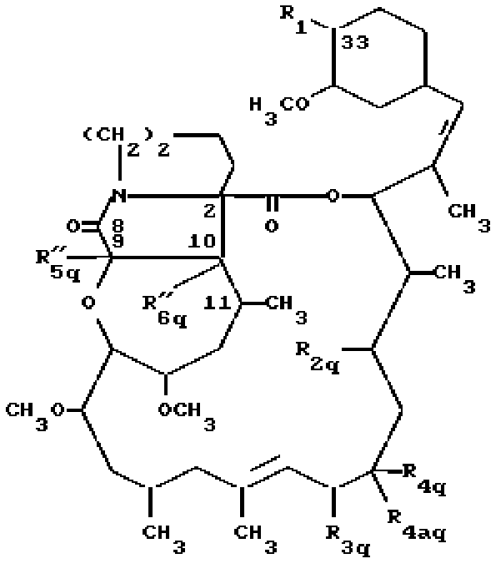
4. Соединение по п.1 общей формулы Iq - IIIq



с общей формулы IIq



и общей формулы IIIq



где R_{1q} - гидроксил, необязательно защищенный трет-бутилдиметилсилилом или метилсульфонилом;

R_{1aq} - водород или R_{1q} и R_{1aq} вместе представляют собою оксо;

R_{2q} - гидроксил, необязательно защищенный трет-бутилдиметилсилилом или R_{4q} образуют группу -OC(=O)O-;

R_{3q} - этил или аллил;

R_{4q} - гидроксил, необязательно защищенный трет-бутилдиметилсилилом, или вместе с R_{2q} образует группу -OC(=O)O-;

R_{4q} - водород или R_{4q} вместе с R_{4aq} - оксо;

R_{5q} - метоксикарбонилоксил, хлор, гидроксил, необязательно защищенный трет-бутилдиметилсилилом, трет-бутоксикарбонилом или метилсульфонилом, метоксил, формилоксил, ацетоксил или бензоилоксил или группа -OC(=O) N (R_{10q}) R_{11q}, в которой R_{10q} и R_{11q} независимо - водород или метил или вместе с атомом азота образуют 4-морфолинил;

или R_{5q} вместе R_{6aq} образуют группу $-OC(=X)N(R'_{10q})$, в которой X имеет установленное выше значение, R'_{10q} - водород или метил, или R_{5q} вместе с R_{8aq} - оксигруппа, при этом R_{8q} - гидроксил;

R_{6q} - гидроксил;

R_{6aq} - водород или вместе с R_{5q} образуют

RU 2126009 C1

RU 2126009 C1

группу $-OC(=X)N(R'_{10q})-$, о которой упоминалось выше, или 4 R_{6q} и R_{6aq} вместе представляют собой оксо;

R'_{5q} - гидроксил, необязательно зищищенный бензилом или ацетилом;

R'_{6q} - гидроксил или R'_{5q} и R'_{6q} вместе образуют группу -OC(=O)O-;

R''_{5q} – - гидроксил или метоксил;

R''_{6q} гидроксил или R''_{5q} и R''_{6q} вместе образуют группу -OC(=O)O-;

R_{8q} - гидроксил, необязательно защищенный трет-бутилдиметилсилилом или метилсульфонилом, ацетоксилом или бензоилоксилом, или 1-имидазолилкарбонилоксилом;

R_{8aq} - водород или гидроксил и R_{8aq} вместе с R_{5q} представляют собой оксигруппу, или R_{8q} вместе с R_{8aq} представляют собой оксо;

в свободном состоянии или в форме соли.

5. Полициклические макролактамы формулы I, где R_{1a}, R_{2a} и R_{8a} - водородные атомы, R_1, R_2, R_5 и R_8 - гидроксильные группы, R_3 - этил, R_4 и R_{4a} вместе и R_6 и R_{6a} вместе представляют собой оксо; символ ———— означает простую связь, R_7 - метоксил, и n = 2 (диастереоизомер B).

6. Фармацевтическая композиция, обладающая противовоспалительной, иммунодепрессивной и антипролиферативной активностями, содержащая активное вещество и по крайней мере один фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель, отличающаяся тем, что в качестве активного вещества она содержит соединение формул I - III по п.1 в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли.

Приоритет по пунктам
10.03.93 по п.1;
07.05.92 по п.2.

RU 2126009 C1

RU 2126009 C1

Таблица 1

Пр.	Форм.	Изомер.	R_1	R_2	R_4	R_{4a}	R_3	Исходный продукт
3a	IIIa	-	-O-tBDMS	-O-tBDMS	O		$-CH_2CH=CH_2$	трет- 24,33-di-O-tBDMS-FK 506
3b	IIa	A	-O-tBDMS	-O-tBDMS	O		$-CH_2CH=CH_2$	
3c	Ia	A	-O-tBDMS	-O-tBDMS	O		$-CH_2CH=CH_2$	
3d	Ia	C	-O-tBDMS	-O-tBDMS	O		$-CH_2CH=CH_2$	Соединение
4	IIIa	-	$-O-SO_2-CH_3$	-O-tBDMS	O		$-C_2H_5$	Compound A)
5	IIIa	-	$-O-SO_2-CH_3$	-O-tBDMS	O		$-CH_2CH=CH_2$	Compound B)
6a	IIIa	-	-OH	-OH	O		$-C_2H_5$	FR 520
6b	IIa	A	-OH	-OH	O		$-C_2H_5$	
6c	Ia	A	-OH	-OH	O		$-C_2H_5$	
6d	Ia	B	-OH	-OH	O		$-C_2H_5$	
6e	Ia	C	-OH	-OH	O		$-C_2H_5$	
6f	Ia	D	-OH	-OH	O		$-C_2H_5$	
7a	IIIa	-	-OH	-OH	O		$-CH_2CH=CH_2$	FK 506
7b	IIa	A	-OH	-OH	O		$-CH_2CH=CH_2$	
7c	Ia	A	-OH	-OH	O		$-CH_2CH=CH_2$	
7d	Ia	B	-OH	-OH	O		$-CH_2CH=CH_2$	
7e	Ia	C	-OH	-OH	O		$-CH_2CH=CH_2$	
8	Ia	A	-O-tBDMS	-OH	O		$-C_2H_5$	33-O-tBDMS-FR520 a)
9a	IIIa	-	-O-tBDMS	-O-CO-O-		H	$-C_2H_5$	Compound G) Соединение G
9b	Ia	A	-O-tBDMS	-O-CO-O-		H	$-C_2H_5$	
9c	Ia	C	-O-tBDMS	-O-CO-O-		H	$-C_2H_5$	
10	Ia	C	-O-tBDMS	-O-tBDMS	O		$-C_2H_5$	Compound C)
11	Ia	C	-O-tBDMS	-O-tBDMS	O		$-CH_2CH=CH_2$	Compound D)
12a	Ia	A	-O-tBDMS	-O-tBDMS	O		$-CH_2CH=CH_2$	Compound F)
12b	IIa	A	-O-tBDMS	-O-tBDMS	O		$-CH_2CH=CH_2$	

Таблица 2

Пр.	Форм.	Изомер.	R_1	R_2	R_4	R_5 R'_5 R''_5	R_6 R'_6 R''_6	R_8	Исходный материал (№ примера)
14	II	A	-O-tBDMS	-O-tBDMS	-O-tBDMS	-O-CO-O-		-	Ex. 1b
15	I	A	-O-tBDMS	-O-CO-O-		OH	O*	OH	Ex. 28
16	I	C	-OH	-O-CO-O-		-O-BOC	O*	OH	Ex. 27
17	III	-	-OH	-O-CO-O-		-O-CO-O-		-	Ex. 25
18	I	B	-OH	-O-CO-O-		OH	O*	OH	Ex. 26a

* together with R_{6a} вместе с R_{6a}

RU 2126009 C1

RU 2126009 C1

Таблица 3

Пример	Формула	Изомер	R_1	R_2	R_4	R_{4a}	R_5 R'_5 R''_5	R_6 R'_6 R''_6	R_{6a}	Исходный продукт № примера
20	I	B	-O-tBDMS	-O-tBDMS	O		OH	OH	H	Ex. 1d
21	I	A	-O-tBDMS	-O-tBDMS	O		OH	OH	H	Ex. 1c
22	II	A	-O-tBDMS	-O-tBDMS	OH	H	OH	OH	-	Ex. 1b
23a	I	A/cis	OH	-O-CO-O-		H	OH	OH	H	Ex. 112
23b	I	A/trans	OH	-O-CO-O-		H	OH	OH	H	Ex. 112
24a	I	C	-O-tBDMS	-O-tBDMS	OH	H	OH	O		Ex. 1e a)
24b	I	C	-O-tBDMS	-O-tBDMS	OH	H	OH	OH	H	Ex. 1e a)
25	III	-	-O-tBDMS	-O-tBDMS	OH	H	-O-CO-O-		-	Ex. 100
26a	I	B	OH	OH	OH	H	OH	O		Ex. 6d
26b	I	B	OH	OH	OH	H	OH	OH	H	Ex. 6d
27	I	C	OH	OH	OH	H	O-BOC	O		Ex. 115
28	I	A	-O-tBDMS	OH	OH	H	OH	O		Ex. 8

Таблица 4

Прим.	Форм.	Изомер	R_1	R_2	R_5	R''_6 R_6	R_{6a}	Исходный материал № примера
30	III	-	-O-tBDMS	-O-tBDMS	$-OCH_3$	OH	-	Ex. 1a
31	I	C	-O-tBDMS	-O-tBDMS	$-OCH_3$	O		Ex. 1e

Таблица 5

Пр.	Форма	Изомер	R_5	R_6 R'_6	R_{6a}	R_8	R_{8a}	Исх.материал № примера
33	I	A	OH	O		O-Im	H	Ex. 1b or 1c
34	I	C	O-Ac	O		O-Ac	H	Ex. 1e
35a	I	C	O-Bz	O		O-Bz	H	Ex. 1e
35b	I	C	O-Bz	O		OH	H	
36a	I	C	$-O-SO_2CH_3$	O		$-O-SO_2CH_3$	H	Ex. 1e
36b	I	C	OH	O		$-O-SO_2CH_3$	H	
37a	I	A	O-Ac	O		O-Ac	H	Ex. 1b or 1c
37b	I	A	OH	O		O-Ac	H	
37c	I	A	O-Ac	O		OH	H	
37d	II	A	O-Ac	OH	-	-	-	
38	I	A	-O-CHO	O		O		Ex. 50
39	I	A	$-O-COOCH_3$	O		-OtBDMS	H	Ex. 58b
40	I	A	-O-CHO	O		-OtBDMS	H	Ex. 58b a)
41	I	B	-O-CHO	O		-OtBDMS	H	Ex. 60a
42	I	C	-O-CHO	O		-OtBDMS	H	Ex. 59
43	I	C	-O-BOC	O		-OtBDMS	H	Ex. 59

Таблица 6

Пр.	Форма	Изомер	R_5	R_8	R_{8a}	Исходный материал
45	I	A	$-O-CO-NH_2$	-O-tBDMS	H	Ex. 58b
46	I	A	$-O-CO-N(CH_3)_2$	-O-tBDMS	H	Ex. 58b
47a	Ib	C	-	O		(R'_{10} = H, X = O) Ex. 51
47b	I	C	$-O-CO-NH_2$	O		
48	Ib	A	-	-O-tBDMS	H	(R'_{10} =CH_3, X= O) Ex. 58b
49	Ib	A	-	-O-tBDMS	H	(R'_{10} =CH_3, X= S) Ex. 58b

Таблица 7

Пр.	Изомер	R_1	R_{1a}	R_2	R_5	Исходный материал
51	C	-O-tBDMS	H	-O-tBDMS	OH	Ex. 1e
52	A	O		-O-tBDMS	OH	Ex. 70
53	A	-O-tBDMS	H	-O-tBDMS	OCH_3	Ex. 29
54	C	-O-tBDMS	H	-O-tBDMS	OCH_3	Ex. 31

RU 2126009 C1

RU 2126009 C1

Таблица 8

Пр.	Изомер	R_1	R_2	R_5	Исходный материал
56	epi-C	-O-tBDMS	-O-tBDMS	Cl	Ex. 59
57	epi-B	-O-tBDMS	-O-tBDMS	Cl	Ex. 60a

Таблица 9

Пр.	Изомер	R_5	Исходный материал
59	C	OH	Ex. 1e
60a	B	OH	Ex. 1d
60b	B	-O-tBDMS	Ex. 1d

Таблица 10

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

RU 2126009 C1

RU 2126009 C1

Таблица 11

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

а) В равновесии в растворе с полукетальной формой ($R_5 + R_{6a}$ = $= -O - : R_8 = OH$)

Таблица 12

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

a) Удаление защитных групп дает соединение примера 6e (= примеру 75)

в/ R_5 = $-O-CO-N\left[(CH_2)_2\,O(CH_2)_2-\right]$ (4- морфолинилкарбонилокси)

Таблица 13

Соединение № примера	Концентрация мМ	Ингибирование %
Пример 6d	10	49
(Пример 71)	30	79
	100	95
Гидрокортизон	30	54

RU 2126009 C1

RU 2126009 C1

Таблица 14

Соединение, № Примера	Ингибирование при концентрации 0,01% (%)
6c	42
6d	52
6e	36
7d	33
7e(=79)	34
26b	33
82	33
86	36
87	30
91	58
92	41
93	57
94	37
95	41
96	30
100	33
101	34
103	47
108	34
111	31
113	30
118	33
Индометацин (1,2%)	13
Индометацин (3,6%)	22

RU 2126009 C1

RU 2126009 C1

Пример	Спектр	Я М Р - спектры на ^{1} Н (500 МГц)
	1a	5.32 (d, J=8.9Hz, H-29); 4.88 (sb, H-26); 4.80 (db, J=7.6Hz, H-20); 4.09 (db, J=13Hz, H-6e); 4.03 (dxd, J=2.9/9.4Hz, H-14); 4.49 (sb, H-24); 3.38/3.33/3.32 (3xOCH_3).
	1b , 2a	5.37 (d, J=9.1Hz, H-29); 5.155 (d, J=10.6Hz, H-26); 4.62 (d, J=10.6Hz, H-20); 4.11 (dxd, J=3.2/10.4Hz, H-24); 4.015 (dxd, J=4.7/13.3Hz, H-6e); 3.76 (d, J=8.5 Hz, H-14); 3.42/3.375/3.370 (3xOCH_3); 3.18 (dxt, J=3.6/13.3Hz, H-6a).
	1c , 2b	5.24 (d, J=9Hz, H-29); 5.165 (d, J=7.2Hz, H-26); 4.86 (d, J=10Hz, H-20); 4.27 (dxd, J=5/13Hz, H-6e); 4.155 (m, H24); 3.68 (txd, J=8/2Hz, H-14); 3.504/3.406/3.404 (3xOCH_3); 3.24 (txd, J=13/3Hz, H-6a); 3.185 (m, H-21); 2.955 (m, H-32); 2.76 (dxdxd, J=2.5/11/16Hz, H-12); 2.67 (dxd, J=7/17Hz, H-23).
	1d	5.39 (d, J=8.3Hz, H-29); 5.09 (d, J=10.5Hz, H-26); 4.84 (d, J=10.1Hz, H-20); 4.37 (dxd, J=4.2/12.7Hz, H-6e); 4.13 (m, H-24); 3.40/3.36/3.35 (3xOCH_3).
	1e , 10	5.37 (dxq, J=9/1.3Hz, H-29); 5.18 (d, J=10.7Hz, H-26); 4.73 (d, J=10.8Hz, H-20);4.37 (dxd, J=4.9/13.3Hz, H-6e); 4.12 (dxd, J=4.4/11.1Hz; H-24); 3.60/3.41/3.39 (3xOCH_3).
	3a	5.73 (dxdxt, J=10.2/17.1/7Hz, H-37); 5.31 (d, J=9.1Hz, H-29); 5.02 (dxq, J=17.1/1.8Hz, H-38tr.); 4.94 (dxq, J=10.2/1.8Hz, H-38cis); 4.88 (s, H-26); 4.80 (d, J=9Hz, H-20); 4.54 (sb, H-24); 4.09 (db, J=13Hz, H-6e); 4.02 (dxd, J=2.7/9.4Hz, H-14); 3.38/3.34/3.21 (3xOCH_3).
	3b , 12b	5.71 (dxdxt, J=10.2/17.1/6.9Hz, H-37); 5.37 (d, J=8.2Hz, H-29); 5.175 (d, J=10.8Hz, H-26); 5.025 (dxq, J=17.1/1.8Hz, H-38tr.); 4.98 (dxq, J=10.2/1.8Hz, H-38cis); 4.655 (d, J=10.7Hz, H-20); 4.11 (dxd, J=3/10.6Hz, H-24); 4.015 (dxd, J=4.4/13.2Hz, H-6e); 3.755 (d, J=8.5Hz, H-14); 3.18 (dxt, J=3.7/13.2Hz, H-6a).

RU 2126009 C1

RU 2126009 C1

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

RU 2126009 C1

RU 2126009 C1

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

RU 2126009 C1

RU 2126009 C1

32b	5.33 (d, J=8Hz, H-29); 5.11 (d, J=10.6Hz, H-26); 4.60 (d, J=10.6Hz, H-20); 4.25 (dxd, J=3.5/13.3Hz, H-6e); 4.11 (dxd, J=3.4/10.6Hz, H-24); 5.48 (d, J=8.9Hz, H-14); 3.42/3.40/3.37 (3xs, 3xOCH_3); 2.97 (m, H-32).
32c	5.47 (d, J=9Hz, H-29); 5.11 (d, J=11Hz, H-26); 4.58 (d, J=10Hz, H-20); 4.25 (dxd, J=3/13Hz, H-6e); 4.08 (dxd, J=3/11Hz, H-24); 3.60 (d, J=8Hz, H-14); 3.55/3.41/3.35 (3xs, 3xOCH_3); 2.98 (m, H-32).
32d	5.42 (d, J=9Hz, H-29); 5.25 (b, H-26); 4.59 (d, J=10Hz, H-20); 4.18 (H-6e); 4.11 (dxd, J=3/10Hz, H-24); 3.43/3.39/3.37 (3xs, 3xOCH_3).
33	имидазолил 8.20/7.48/7.09 (imidazolyl-H); 5.37 (d, J=8.9Hz, H-29); 5.27 (dxd, J=2/8.8Hz, H-14); 4.88 (d, J=10,5Hz, H-26); 4.62 (d, J=10.3Hz, H-20); 4.34 (dxd, J=4.2/13.4Hz, H-6); 4.12 (dxd, J=3.5/10.2Hz, H-24); 2x3.42/3.48 (2xs, 3xOCH_3).
34	5.37 (d, J=9Hz, H-29); 5.17 (dxd, J=3/8Hz, H-14); 5.10 (d, J=10.3Hz, H-26); 4.74 (d, J=10.7Hz, H-20); 4.37 (dxd, J=4.6/13.1Hz, H-6e); 4.11 (dxd, J=4.2/11Hz, H-24); 2x2.13 (1xs, 2x$COCH_3$); 3.45/3.41/3.38 (3xs, 3xOCH_3).
35a	5.38 (d, J=9.1Hz, H-29); 4.76 (d, J=10.8Hz, H-20); 4.43 (dxd, J=3/13Hz, H-6e); 4.13 (dxd, J=4/10Hz, H-24); 3.55/3.41/3.40 (3xs, 3xOCH_3):
35b	5.39 (d, J=8.9Hz, H-29); 5.13 (d, J=10.4Hz, H-26); 4.79 (d, J=10.1Hz, H-20); 4.14 (m, H-24); 3.46/3.42/3.39 (3xs, 3xOCH_3).
36a[2)]	5.39 (d, J=9.5Hz, H-29); 5.05 (d, J=10.4Hz, H-26); 4.95 (dxd, J=2/8Hz, H-14); 4.73 (d, J=10.7Hz, H-20); 4.38 (dxd, J=3/13Hz, H-6e); 4.12 (m, H-24); 3.56/3.45/3.39/3xs, 3xOCH_3); 3.25/3.13 (2xs, 2xCH_3SO_2-).
36b[2)]	5.38 (d, J=8.5Hz, H-29); 5.17 (d, J=10.5Hz, H-26); 4.96 (dxd, J=2/8Hz, H-14); 4.73 (d, J=11.5Hz, H-20); 4.35 (dxd, J=3/13Hz, H-6e); 4.12 (m, H-24); 3.59 /3.41/3.40 (3xs, 3xOCH_3); 3.11 (s, CH_3SO_2-).
37a	5.43 (d, J=8.7Hz, H-29); 5.03 (m, 2H, H-14 and H-26); 4.57 (d, J=10,1Hz, H-20); 4.20 (dxd, J=13.6/4.7Hz, H-6e); 4.06 (dxd, J=11.8/3.3Hz, H-24); 3.52/3.39/3.30 (3xs, 3xOCH_3); 2.16/2.13 (2xs, 2xOAc).
37b	5.34 (d, J=9Hz, H-29); 5.17 (dxd, J=7.2/3.6Hz, H-14); 4.94 (d, J=9.8Hz, H-26); 4.65 (d, J=9.8Hz,H-20); 4.30 (dxd, J=13.6/4.5Hz, H-6e); 4.11 (dxd, J=10/3.6Hz, H-24).

RU 2126009 C1

RU 2126009 C1

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

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

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

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

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

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

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

50 смесь: кетон/полукеталь = 40/60

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

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

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

52 смесь кетон/полукеталь = 40/60

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

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

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

RU 2126009 C1

RU 2126009 C1

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

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

60b 5.34 (d, J=9Hz, H-26); 5.22 (d, J=9.9Hz, H-29); 4.92 (d, J=10,4Hz, H-20); 4.36 (db, J=11Hz, H-6equ.); 4.11 (m, H-24); 3.40/3.38/3.36 (3xs, 3xOCH_3).

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

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

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

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

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

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

68 mixture: ketone/hemiketal = 60/40
ketone: 5.38 (d, J=9Hz, H-29); 4.98 (d, J=10.5Hz, H-26); 4.66 (d, J=10.3Hz, H-20); 4.46 (d, J=8.9Hz, H-15).
hemiketal: 5.11 (d, J=9Hz, H-29); 5.13 (d, J=4.4Hz, H-26); 4.87 (d, J=10Hz, H-20); 3.76 (dxd, J=11.4/4.4Hz, H-13).

69a 5.36 (d, J=8.2Hz, H-26); 4.86 (db, J=10Hz, H-29); 4.31 (dxd, J=13.3/4.3Hz, H-6equ.); 4.1 (dxd, J=10,2/3.6Hz, H-24); 3.54/3.41/3.32 (3xs, 3xOCH_3).

RU 2126009 C1

RU 2126009 C1

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

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

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

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

82 5.20 (s, H-26); 5.17 (d, J=9Hz, H-29); 4.98 (d, J=9.7Hz, H-20); 4.12 (H-6e); 4.10 (d, J=4.6Hz, H-10); 4.04 (m, H-24); 3.40/3.36/3.30 (3xs, 3xOCH_3); 1.685 (d, J=1Hz, 28-CH_3); 1.66 (d, J=1Hz, 19-CH_3); 1.28 (d, J=6.7Hz, 11-CH_3); 0.99 (d, J=6.5Hz, 17-CH_3); 0.965 (d, J=7Hz, 25-CH_3); 0.86 (t, J=7.4Hz, H-37).

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

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

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

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

RU 2126009 C1

RU 2126009 C1

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

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

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

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

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

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

92 mixture: ketone/hemiketal = 34/66
ketone: 5.25 (d, J=9Hz, H-29); 5.07 (d, H-26); 4.84 (d,J=9.7Hz, H-20).
hemiketal: 5.04 (d, J=9Hz, H-29); 5.15 (s, H-26); 4.76 (d, H-20); 3.57 (dxd, J=9.8/2.6Hz, H-15); 3.75 (dxd, J=11.7/4.6Hz, H-13).

93 mixture: ketone/hemiketal = 1/1.8
ketone: 5.25 (d, J=9.2Hz, H-29); 5.08 (d, J=6.6Hz, H-26); 4.85(d,J=9.6Hz, H-20).
hemiketal: 5.04 (d, J=9.3Hz, H-29); 5.15 (s, H-26); 4.76 (d, J=10.2Hz, H-20); 3.57 (dxd, J=10.1/2.4Hz, H-15); 3.76 (dxd, J=11.7/4.5Hz, H-13).

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

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

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

RU 2126009 C1

RU 2126009 C1

97	5.28 (d, J=8.7Hz, H-29); 5.09 (d, J=7.2Hz, H-26); 4.85 (d, J=10.4Hz, H-20); 4.23 (dxd, J=13/3Hz, H-6e); 4.05 (m, H-24); 3.59/3.41/3.33 (3xs, 3xOCH_3); 3.27 (m, H-21); 2.05 (s, OAc);
98	5.37 (d, J=5.4Hz, H-26); 5.32 (d, J=8.7Hz, H-29); 4.78 (d, J=10.2Hz, H-20); 4.16 (dxd, J=13/3Hz, H-6e); 4.00 (m, H-24); 3.42/3.38/3.36 (3xs, 3xOCH_3), 2.21 (s, OAc).
99	5.31 (d, J=9Hz, H-29); 5.19 (d, J=6Hz, H-26); 5.08 (dxd, J=5/7Hz, H-14); 4.80 (d, J=10Hz, H-20); 4.38 (dxd, J=13/3Hz, H-6e); 3.81 (m, H-24).
100	5.28 (d, J=9.1Hz, H-29); 4.96 (d, J=10.1Hz, H-20); 4.76 (d, J=4.8Hz, H-26); 4.21 (m, H-24); 3.99 (dxd, J=2.3/9.7Hz, H-14); 3.40/3.35/3.34 (3xs, 3xOCH_3); 3.02 (dxdxd, J=4.3/8.8/11.3Hz, H-32); 1.80 (d, J=1Hz, 19-CH_3); 1.74 (d, J=1.1Hz, 28-CH_3); 1.16 (d, J=7Hz, 11-CH_3); 0.94 (d, J=7Hz, 25-CH_3 and 17-CH_3); 0.87 (t, J=7.4Hz, H-37).
101	5.32 (d, J=9Hz, H-29); 5.23 (d, J=7.8Hz, H-26); 4.85 (d, J=10.2Hz, H-20); 4.17 (dxd, J=4/13.5Hz, H-6e); 4.02 (m, H-24); 3.60 (m, H-15); 3.51 (dxd, J=1.4/9.5Hz, H-14); 1.78 (d, J=1Hz, 19-CH_3); 1.44 (d, J=6.9Hz, 11-CH_3).
102[2)]	5.09 (sb, H-26); 4.99 and 4.91 (d and d; J=10 and 10Hz, H-20 and H-29); 4.33 (db, J=13Hz, H-6e); 3.66 (m, H-22); 3.57 (m, H-24); 3.43/3.38/3.36 (3xs, 3xOCH_3).
103	5.215/5.14/4.95 (3xd, J=9/5.4/10.2Hz, H-29/26/20); 4.28 (dxd, J=4.5/13.7Hz; H-6equ.); 3.64/3.58/3.41/3.32 (4xOCH_3).
104	5.28/5.06/4.87 (3xd, J=8.9/7.2/10.4Hz, H-29/26/20); 4.22 (db, J=13.5Hz, H-6equ.); 3.33/3.42/3.56 (3xs, 3xOCH_3).
105	6.44/7.82 (2xsb, 2xNH); 5.22 (sb, H-26); 5.15 (d, J=8.9Hz, H-29); 4.95 (d, J=9.2Hz, H-20); 4.53 (sb, H-6equ.); 4.18 (dxd, J=4.6/13.5Hz, H-24); 3.25(q, H-21); 3.15 (dxt, H-6a); 3.39/3.42/3.435 (3xs, 3xOCH_3).
106	5.26/5.08/4.88 (3xd, J=9.5/6.9/10.4Hz, H-29/26/20); 4.24 (dxd, J=4.4/13.5Hz, H-6equ.); 4.03 (tb, H-24); 3.56/3.41/3.33 (3xs, 3xOCH_3); 2.97/2.76 (2xs, 2xNCH_3).
107[5)]	5.32/5.13/4.97 /3xd, H-26/29/20); 3.95 (m, H-24); 3.36/3.39/3.42 (3xs, 3xOCH_3.
117	5.25/5.05 (2xd, H-26/29); 3.31/3.36/3.42 (3xs, 3xOCH_3); 3.03 (m, H-32).
118[6)]	5.2/5.02 (m/d, H-29/26/20); 4.38 (dxd, H-6equ.); 3.42/3.38/3.35 (3xs, 3xOCH_3).

RU 2126009 C1

RU 2126009 C1

Пример	Спектр ^{13}C- Я М Р - Спектры
6f	212.32 (C-22), 202.22 (C-10), 170.27 (C-8), 165.04 (C-1), 139.26 (C-19), 133.22 (C-29), 130.93 (C-28); 123.57 (C-20); 84.466/84.145 (C-26/32), 78.475 (C-13), 77.588 (C-15), 76.573 (C-10), 73.478/73.451 (C-33/14), 72.14 (C-2), 66.9 (C-24), 58.816/57.042/56.483 (3xOCH_3), 54.493 (C-21), 46.995 (C-18), 45.819 (C-23).
7d	210.5/202.5/170.9/165.4/75.2(C-22/10/8/1/9).
7e, 79	210.1/205.8/172.8/165.9/78.2(C-22/10/8/1/9).
9a	170.12/169.72 (C-1/8), 150.4 (O.CO.O), 138.67 (C-19), 132.47 (C-28), 129.62 (C-29), 123.35 (C-20), 96.79 (C-9), 83.997 (C-32).
9c	201.70 (C-9), 170.14/165.05 (C-1/8), 149 (O.CO.O), 138.01 (C-19), 131.11 (C-29), 129.50 (C-28), 124.25 (C-20), 83.916 (C-32).
16	199.10 (C-10), 166.99/165.87 (C-1/8), 152.3/149.22 (O.CO.O), 138.28/131.02/129.68/124.16 (C-19/29/28/20), 84.126 ($OCme_3$), 83.992 (C-32), 80.535 (C-9), 79.17 (C-13), 78.237 (C-24), 77.892 (C-22), 77.524 (C-15), 77.01 (C-26), 73.671 (C-14), 73.384 (C-33), 72.137 (C-2), 57.495/56.934/56.551 (3xOCH_3), 49.047 (C-18), 44.062 (C-21), 38.118/37.531 (C-25/C-6), 35.071/34.636/34.39 (C-30/31/11), 32.647 (C-16), 31.094/30.797/30.584 (C-34/3/35); 27.97 (C-12), 27.58 (C-17), 25.673 (C-23), 24.65 (C-36), 23.304 (C-5), 21.875 (17-метил) 20.818 (C-4), 17.362 (19-methyl), 14.783 (28-methyl), 13.223 (11-methyl), 11.929 (C-37); 9.26 (25-methyl).
17	167.86/166.00 (C-1/8), 152.41/149.72 (2xO.CO.O), 137.22/133.09/128.98/124.98 (C-19/29/28/20), 104.10 (C-9), 88.88 (C-10), 57.326/56.963/56.226 (3xOCH_3), 50.655 (C-18), 46.017 (C-25), 42.98 (C-21), 39.997 (C-6), 35.237 (C-30), 35.026 (C-16), 34.39 (C-12), 33.991 (C-31), 31.962 (C-11), 31.287/31.250 (C-23/34), 30.312 (C-35), 26.284 (C-3), 25.840 (C-36), 25.383 (C-17).
18	201.51 (C-10), 170.89 (C-1), 164.82 (C-8), 150.03 (O.CO.O), 137.85/131.44/129.65/124.84 (C-19/29/28/20).
23a	170.66/170.56 (C-1/8), 149.86 (O.CO.O), 138.30 (C-19), 130.39 (C-28), 129.80 (C-29), 123.91 (C-20), 84.226 (C-32), 80.051 (C-13), 79.23 (C-9), 78.966/78.904 (C-22/24).

RU 2126009 C1

RU 2126009 C1

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

RU 2126009 C1

RU 2126009 C1

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

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

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

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

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

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

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

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

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

RU 2126009 C1

RU 2126009 C1

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

МГц

1) 250 MHz/CD_3OD

2) 250 MHz/$CDCl_3$

3) 500 MHz/$CDCl_3$+CD_3OD

4) 330°K

5) 323°K

6) 320°K

7) 250 MHz

RU 2126009 C1

RU 2126009 C1