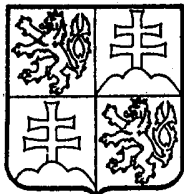


ČESKÁ A SLOVENSKÁ  
FEDERATIVNÍ  
REPUBLIKA  
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD  
PRO VYNÁLEZY

# ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(21) 02011-91.Q

(13) A3

(22) 01.07.91

(32) 02.07.90, 30.10.90, 30.10.90, 30.10.90,  
30.10.90, 30.10.90, 08.05.91

(31) 90/4021191, 90/4034480, 90/4034479, 90/4034478,  
90/4034477, 90/4034476, 91/4115132

(33) DE, DE, DE, DE,  
DE, DE, DE

5(51) C 07 D 498/18,  
C 07 F 7/18,  
A 61 K 31/535

(40) 19.02.92

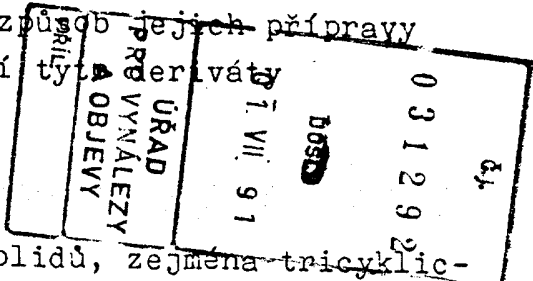
(71) SANDOZ A.G., Basilej, CH

(72) Baumann Karl dr., Vídeň, AT

(54) Tricyklické sloučeniny obsahující heteroatomy,  
způsob jejich přípravy a farmaceutická kompozice  
obsahující tyto deriváty

(57) Řešení sje týká oblasti makrolidů, zejména 12-2  
-cyklopentylvinyl/-11,  
28-dioxa-4-azatricyklo/22.3.1.0<sup>4</sup>.<sup>9</sup>/  
oktakos-18-enového nebo -14,18-dienového a 11-/2  
-cyklopentylvinyl/-10,27-dioxa-4-azatricyklo  
/21.3.1.0<sup>4</sup>.<sup>9</sup>/ heptakos-17-enového nebo  
-13,17-dienového derivátu, obzvláště sloučeniny  
obecného vzorce I, ve kterém mají jednotlivé  
obecné substituenty různé významy. Tyto  
sloučeniny se připravují způsobem zahrnujícím  
kruhovou kontrakci následovanou vhodnou  
derivatizací. Uvedené sloučeniny mají využitelnou  
farmakologickou účinnost jako imunosupresní,  
antiproliferační a protizánětlivé účinné látky a  
jako prostředky eliminující resistenci organismu  
proti chemoterapeutickým prostředkům.

Tricyklické sloučeniny obsahující heteroatomy, zejména  
~~12-/2'-cyklopentylvinyl/-11,28-dioxy-4-azatricyklo/22.3.1.0<sup>4,9</sup>7~~  
~~oktakos-18-enový nebo -14,18-dienový nebo 11-/2'-cyklopentyl-~~  
~~vinyl/-10,27-dioxa-4-azatricyklo/21.3.1.0<sup>4,8</sup>7heptakos-17-~~  
~~enový nebo -13,17-dienový derivát, způsob jejich přípravy~~  
 a farmaceutická kompozice obsahující tyto deriváty



Oblast vynálezu

Vynález se týká oblasti makrolidů, zejména tricyklických sloučenin obsahujících heteroatomy, způsobu přípravy těchto sloučenin a farmaceutických kompozic obsahujících tyto sloučeniny.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je 12-/2'-cyklopentylvinyl/-11,28-dioxa-4-azatricyklo/22.3.1.0<sup>4,9</sup>7oktakos-18-enový nebo -14,18-dienový nebo 11-/2'-cyklopentylvinyl/-10,27-dioxa-4-azatricyklo/21.3.1.0<sup>4,8</sup>7heptakos-17-enový nebo -13,17 dienový derivát,  
 s výhradou, že jeho cyklopentylový zbytek je jiný než 3-formylcyklopentylový zbytek,  
 přičemž tento derivát je dále stručně označován jako "sloučenina podle vynálezu".

Výhodnou sloučeninou podle vynálezu je

17-alkyl-/nebo 17-alkenyl/-1-hydroxy-14-oxy-12-/2'-cyklopentyl-1'-methyl-trans-vinyl/-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo/22.3.1.0<sup>4,9</sup>7oktakos-18-trans-en-2,3,10,16-tetraonový nebo

17-alkyl-/nebo 17-alkenyl/-1-hydroxy-12-/2'-cyklopentyl-1'-methyl-trans-vinyl/-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo/22.3.1.0<sup>4,9</sup>7oktakos-14,18-trans-dien-/nebo -18-trans-en/-2,3,10,16-tetraonový derivát,

s výhradou, že jeho cyklopentylový zbytek je jiný než 3-formylcyklopentylový zbytek.

Ještě výhodnější sloučeninou podle vynálezu je

17alfa-alkyl-/nebo/ 17alfa-alkenyl/-1beta-hydroxy-14-  
alfa-oxy-12- $\sqrt{2}$ '-/cyklopent-1"/R/-yl/-1'-methyl-trans-  
vinyl $\sqrt{7}$ -23alfa,25beta-dimethoxy-13alfa,19,21alfa,27beta-  
tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo $\sqrt{22.3.1.0^{4,9}}$  $\sqrt{7}$ -  
oktakos-18-trans-en-9alfaH,24betaH-2,3,10,16-tetraonový  
nebo

17alfa-alkyl-/nebo/ 17alfa-alkenyl/-1beta-hydroxy-12-  
 $\sqrt{2}$ '-/cyklopent-1"/R/-yl/-1'-methyl-trans-vinyl $\sqrt{7}$ -23alfa,  
25beta-dimethoxy-13alfa,19,21alfa,27beta-tetramethyl-  
11,28-dioxa-4-azatricyklo $\sqrt{22.3.1.0^{4,9}}$  $\sqrt{7}$ oktakos-14,18-  
trans-dien-/nebo -18-trans-en/-9alfaH,24betaH-2,3,10,16-  
tetraonový derivát,

s výhradou, že jeho cyklopentylový zbytek je jiný než 3-for-  
mylcyklopentylový zbytek.

Cyklopentylový zbytek je výhodně monosubstituován, vý-  
hodně v poloze 3. Tricyklická kruhová struktura je substitu-  
ována způsobem, který je znám z odborné literatury, například  
z evropského patentu 184162, pro analogické cyklohexylové  
tricyklické sloučeniny.

Sloučenina podle vynálezu může být získána způsobem,  
který zahrnuje podrobení vhodného 12-/2'-cyklohexylvinyl/-  
11,28-dioxa-4-azatricyklo $\sqrt{22.3.1.0^{4,9}}$  $\sqrt{7}$ oktakos-18-enového  
nebo -14,18-dienového derivátu nebo vhodného 11-/2'-cyklohe-  
xylvinyl/-10,27-dioxa-4-azatricyklo $\sqrt{22.3.1.0^{4,8}}$  $\sqrt{7}$ heptakos-  
17-enového nebo -13,17-dienového derivátu kruhové kontrakci  
a odpovídající derivatisaci rezultující cyklopentylové slou-  
čeniny.

Vynález rovněž zahrnuje použití této rezultující cyklo-  
pentylové sloučeniny jako meziprojektu, například při pří-  
pravě sloučeniny podle vynálezu.

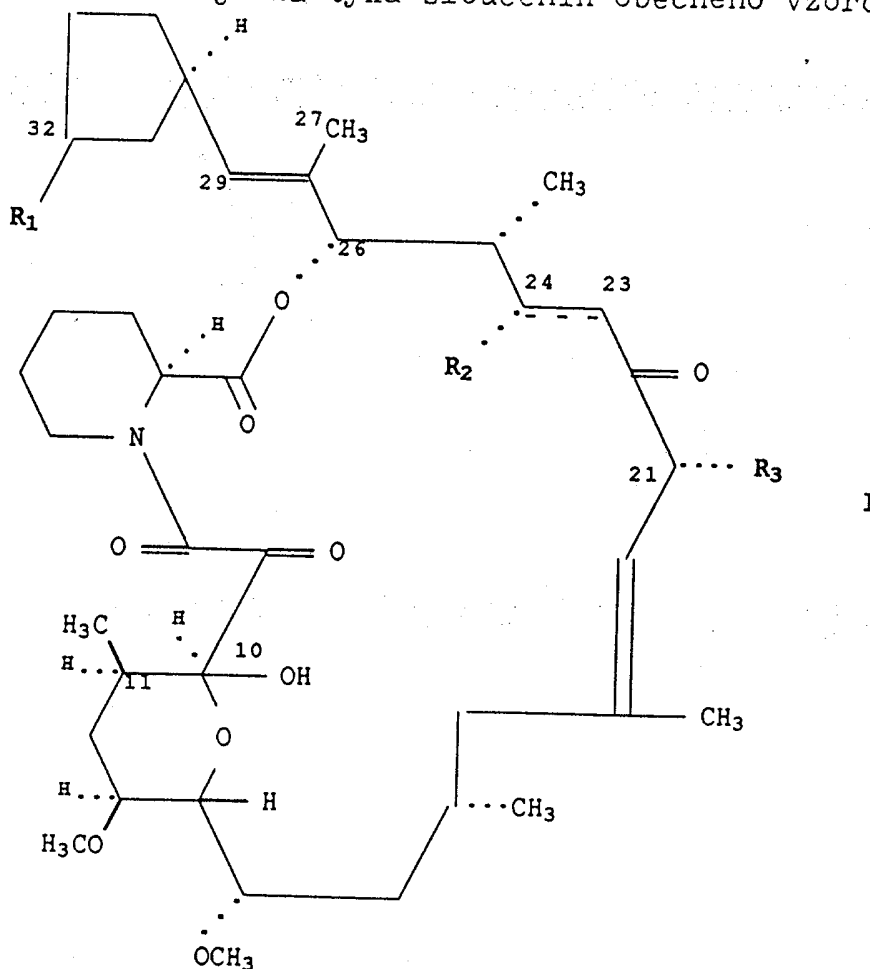
Způsob podle vynálezu se provádí analogicky se známými  
postupy. Uvedená kruhová kontrakce se například provádí tak,  
že se na odpovídající derivát substituovaný na cyklohexylo-  
vém kruhu kyano-skupinou působí kyselinou mající nenukleofil-  
ní aniont, například kyselinou fluorovodíkovou. Při této re-

akci se s výhodou použije inertní rozpouštědlo, jakým je například acetonitril. Reakce se provádí způsobem, který je analogický se způsobem popsaným v evropském patentu 427680. Ochranné skupiny, které mohou být výhodně přítomné, mohou být odstraněny současně; tyto ochranné skupiny mohou být zavedeny konvenčním způsobem. Reakční teplotou je výhodně pokojová teplota. Následná derivatisace se rovněž provádí konvenčním způsobem, například způsobem, který je analogický s dále uvedenými metodami.

Sloučeniny podle vynálezu mohou být izolovány z reakční směsi a přečištěny konvenčním způsobem.

Výše uvedené označení a číslování uhlíkových atomů je v souladu s označením a číslováním uhlíkových atomů uvedeným v evropském patentu 184162 pro analogické cyklohexylové sloučeniny. Nicméně v odborné literatuře se používá i jiných označení a číslování uhlíkových atomů. Níže uvedené číslování atomů uhlíku je v souladu s číslováním použitým pro sloučeninu FK506, publikovanou H. Tanaka-em a kol v J.Am.Chem.Soc. 109 /1987/ 5031.

Vynález se zejména týká sloučenin obecného vzorce I



- ve kterém  $R_1$  znamená methoxymethoxylovou skupinu, případně chráněnou hydroxymethylovou skupinu, acyloxymethylovou skupinu, ve které acylový zbytek případně obsahuje buď dimethylamino-skupinu, která může být případně kvarternizovaná, nebo karboxylovou skupinu, která může být případně esterifikovaná, nebo jednu nebo více amino-skupin a/nebo hydroxylových skupin, které mohou být případně chráněné, nebo aminooxalyloxymethylovou skupinu,
- $R_2$  buď znamená methoxylovou skupinu, formyloxyskupinu nebo případně chráněnou hydroxylovou skupinu, přičemž mezi polohami 23 a 24 je jednoduchá vazba, nebo
- $R_2$  je nepřítomen a mezi polohami 23 a 24 je dvojná vazba
- a
- $R_3$  znamená methylovou skupinu, ethylovou skupinu, n-propylovou skupinu nebo allylovou skupinu,

ve volné formě a ve formě soli, pokud taková forma existuje, přičemž tyto sloučeniny jsou dále uváděny stručně jako "zvláštní sloučeniny podle vynálezu.

Jak je to zřejmé z obecného vzorce I, je atom uhlíku v poloze 32 asymetricky substituován;  $R_1$  může být takto vázán s tímto atomem uhlíku v konfiguraci alfa nebo beta a sloučeniny obecného vzorce I mohou existovat jako odpovídající individuální isomery nebo jako jejich diastereoisomerní směsi.

Podskupinou zvláštních sloučenin podle vynálezu jsou sloučeniny  $Ip_1$ , tj. sloučeniny obecného vzorce I,

- ve kterém  $R_1$  znamená hydroxymethylovou skupinu,
- $R_2$  buď znamená případně chráněnou hydroxylovou skupinu, přičemž mezi polohami 23 a 24 je jednoduchá vazba, nebo
- $R_2$  je nepřítomen a mezi polohami 23 a 24 je dvojná vazba a

$R_3$  má výše uvedený význam pro obecný vzorec I.

Další podskupinou zvláštních sloučenin podle vynálezu jsou sloučeniny Ip2, tj. sloučeniny obecného vzorce I

ve kterém  $R_1$  znamená případně chráněnou hydroxymethylovou skupinu,

$R_2$  má výše uvedený význam pro sloučeniny Ip1  
a

$R_3$  má výše uvedený význam pro obecný vzorec I, ve volné formě a ve formě soli, pokud taková forma existuje.

Další podskupinou zvláštních sloučenin podle vynálezu jsou sloučeniny Ip3, tj. sloučeniny obecného vzorce I,

ve kterém  $R_1$  znamená acyloxymethylovou skupinu, výhodně formyloxymethylovou skupinu,

$R_2$  buď znamená formyloxy-skupinu nebo případně chráněnou hydroxylovou skupinu, přičemž mezi polohami 23 a 24 je jednoduchá vazba, nebo

$R_2$  je nepřítomen a mezi polohami 23 a 24 je dvojná vazba a

$R_3$  má výše uvedený význam pro obecný vzorec I, ve volné formě a ve formě soli, pokud taková forma existuje.

Další podskupinou zvláštních sloučenin podle vynálezu jsou sloučeniny Ip4, tj. sloučeniny obecného vzorce I,

ve kterém  $R_1$  znamená acyloxymethylovou skupinu, ve které acylový zbytek případně obsahuje buď dimethylaminovou skupinu, která může být případně kvarternizovaná, nebo jednu nebo více amino-skupin a/nebo hydroxylových skupin, které mohou být případně chráněné,

$R_2$  má výše uvedený význam pro sloučeniny Ip1  
a

$R_3$  má výše uvedený význam pro obecný vzorec I, ve volné formě a ve formě soli, pokud taková forma existuje.

Další podskupinou zvláštních sloučenin podle vynálezu

jsou sloučeniny Ip5, tj. sloučeniny obecného vzorce I,

ve kterém  $R_1$  znamená aminooxalyloxymethylovou skupinu,  
 $R_2$  má výše uvedený význam pro sloučeniny Ip1  
a  
 $R_3$  má výše uvedený význam pro obecný vzorec I,  
ve volné formě a ve formě soli, pokud taková forma existuje.

Další podskupinou zvláštních sloučenin podle vynálezu  
jsou sloučeniny Ip6, tj. sloučeniny obecného vzorce I,

ve kterém

buď  $R_1$  znamená methoxymethylovou skupinu a  
 $R_2$  znamená methoxylovou skupinu nebo případně  
chráněnou hydroxylovou skupinu, přičemž me-  
zi polohami 23 a 24 je jednoduchá vazba  
nebo je  $R_2$  nepřítomen a mezi polohami 23 a  
24 je dvojná vazba,

nebo  $R_1$  znamená případně chráněnou hydroxymethylo-  
vou skupinu a  
 $R_2$  znamená methoxylovou skupinu  
a  
 $R_3$  má výše uvedený význam pro obecný vzorec I,

ve volné formě a ve formě soli, pokud taková forma existuje.

ve vhodné acyloxymethylové skupině obsahuje acylový  
zbytek výhodně 1 až 20 atomů uhlíku, výhodněji 1 až 5 atomů  
uhlíku, a je například tvořen formylovým zbytkem, acetylovým  
zbytkem, isobutanoylovým zbytkem, benzoylovým zbytkem nebo  
pivaloylovým zbytkem. Výhodným acylovým zbytkem je formylový  
zbytek.

Vhodnými ochrannými skupinami pro hydroxylovou a hydro-  
xymethylovou skupinu jsou konvenční ochranné skupiny pro hy-  
droxylovou skupinu, jakými jsou terc.butoxykarbonylová sku-  
pina nebo trialkylsilylová skupina, výhodně terc.butyl-dimethyl-  
silylová skupina.

Výše definovaná případně chráněná hydroxymethylová  
skupina <sup>bo</sup>ne hydroxylová skupina pro  $R_1$  a  $R_2$  v obecném vzorci  
I by neměla zahrnovat skupinu  $R_1$  nebo  $R_2$ , která je ve význa-

mech pro obecný vzorec I specifikována jinde, tj. acyloxymethylovou skupinu, aminoacetyloxymethylovou skupinu, formyloxy-skupinu nebo methoxylovou skupinu.

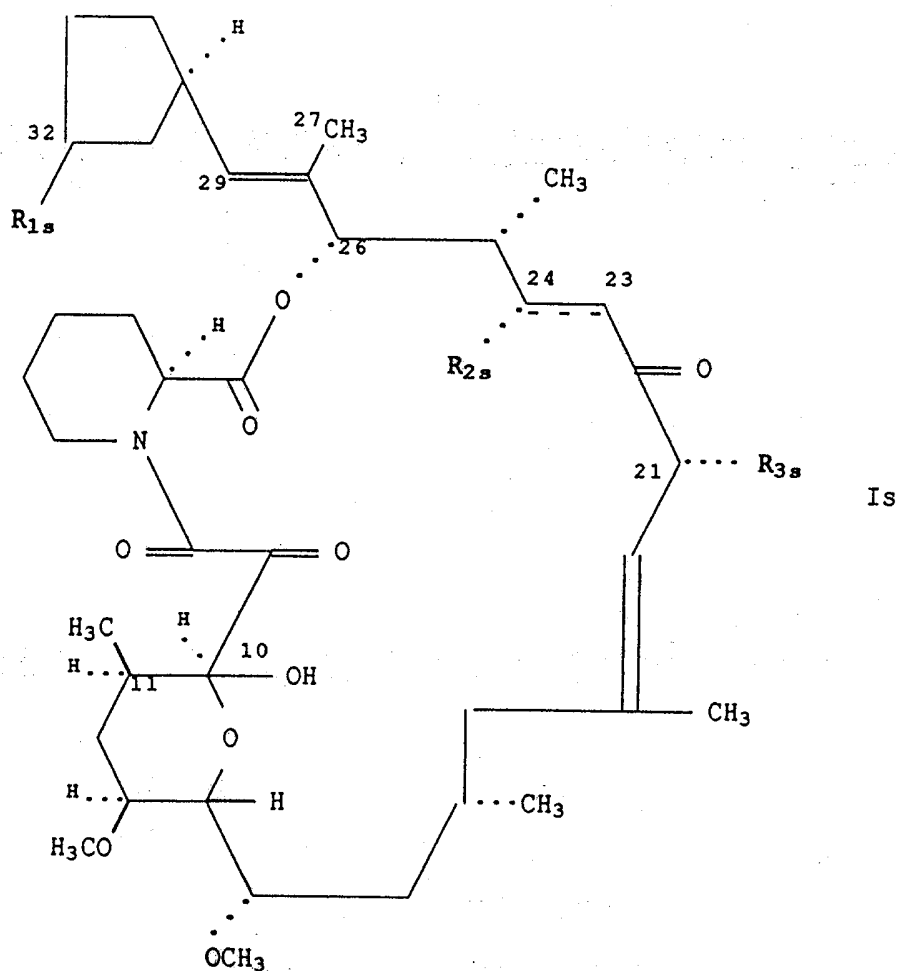
Chráněnou aminovou skupinou je výhodně aminová skupina chráněná konvenční skupinou pro ochranu aminové skupiny, zejména benzyloxykarbonylovou skupinou nebo trialkylsilylovou skupinou; výhodně je touto ochrannou skupinou terc.butoxykarbonylová skupina.

Esterifikovaná karboxylová skupina je výhodně esterifikována alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atomy a je zejména tvořena methoxykarbonylovou skupinou.

"Zvláštní sloučenina podle vynálezu" je s výhodou ve volné formě. S výhodou je tato sloučenina v nechráněné formě.

$R_1$  s výhodou znamená případně chráněnou hydroxymethylovou skupinu.  $R_2$  s výhodou znamená hydroxylovou skupinu.  $R_3$  s výhodou znamená ethylovou skupinu nebo allylovou skupinu.

Další podskupinou zvláštních sloučenin podle vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce Is



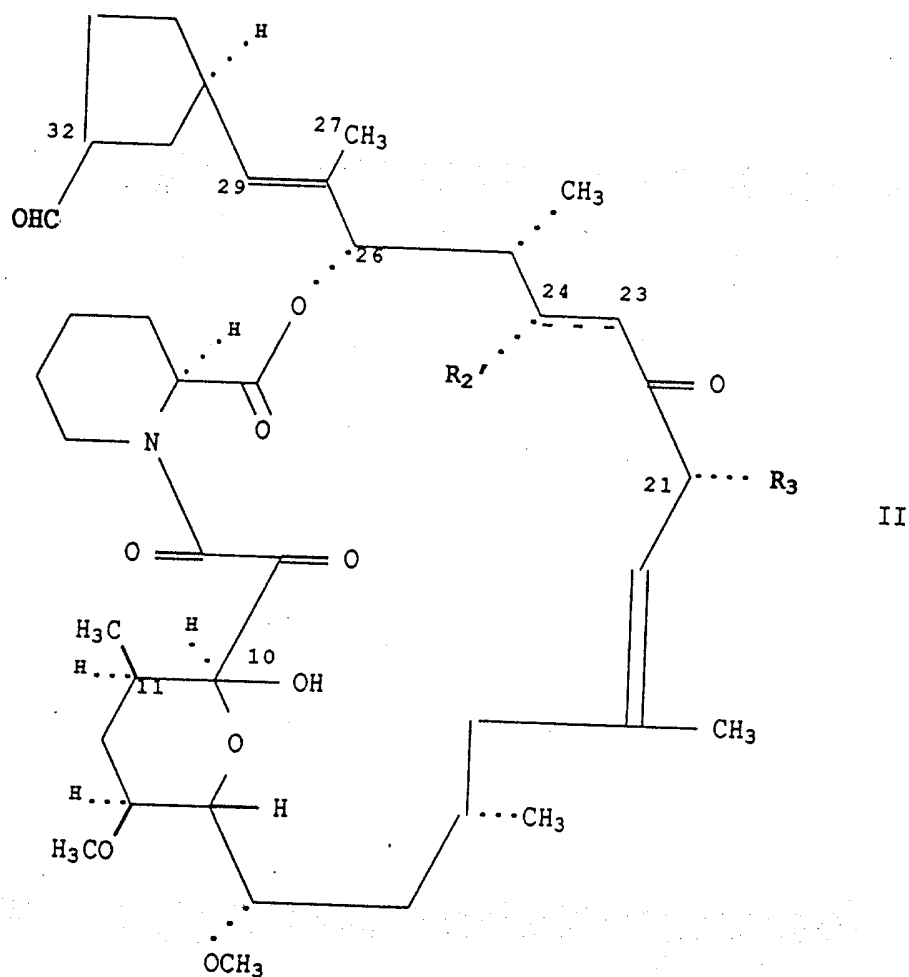
- ve kterém  $R_{1s}$  znamená methoxymethylovou skupinu, hydroxymethylovou skupinu případně chráněnou terc.butyldimethylsilylovou skupinou, benzoyloxymethylovou skupinu, acyloxymethylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku v acylovém zbytku, která případně obsahuje buď dimethylaminovou skupinu, která může být případně kvarternizována, nebo karboxylovou skupinu, která může být případně esterifikována alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo amino-skupinu, která může být případně chráněna terc.butoxykarbonylovou skupinou, nebo aminooxalyloxymethylovou skupinu,
- $R_{2s}$  buď znamená methoxylovou skupinu, formyloxy-skupinu nebo hydroxylovou skupinu případně chráněnou terc.butyldimethylsilylovou skupinou, přičemž mezi polohami 23 a 24 je jednoduchá vazba, nebo
- $R_{2s}$  je nepřítomen a mezi polohami 23 a 24 je dvojná vazba
- a
- $R_{3s}$  znamená ethylovou skupinu nebo allylovou skupinu,

ve volné formě a ve formě soli, pokud taková forma existuje.

Zvláštní sloučeniny podle vynálezu mohou být získány způsobem zahrnujícím

- a/ pro přípravu sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém
- $R_1$  znamená hydroxymethylovou skupinu,
- $R_2$  buď znamená případně chráněnou hydroxylovou skupinu a mezi polohami 23 a 24 je jednoduchá vazba nebo
- $R_2$  je nepřítomen a mezi polohami 23 a 24 je dvojná vazba a
- $R_3$  znamená význam uvedený pro obecný vzorec I /tj. sloučeniny Ia/

příslušnou redukci odpovídající sloučeniny mající v poloze 32 formylovou skupinu, tj. sloučeniny II obecného vzorce II



ve kterém  $R_2'$  buď znamená případně chráněnou hydroxylovou skupinu a mezi polohami 23 a 24 je jednoduchá vazba nebo  $R_2'$  je nepřítomen a mezi polohami 23 a 24 je dvojná vazba a  $R_3$  má výše uvedený význam pro obecný vzorec I;

b/ pro přípravu sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém  $R_1$  znamená chráněnou hydroxymethylovou skupinu,  $R_2$  buď znamená případně chráněnou hydroxylovou skupinu a mezi polohami 23 a 24 je jednoduchá vazba nebo

$R_2$  je nepřítomen a mezi polohami 23 a 24 je dvojná vazba

a

$R_3$  má výše uvedený význam pro obecný vzorec I /tj. sloučeniny Ib/

příslušné zavedení ochranné skupiny do sloučeniny Ia;

c/ pro přípravu sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

$R_1$  znamená případně chráněnou hydroxymethylovou nebo formyloxymethylovou skupinu,

$R_2$  buď znamená formyloxy-skupinu nebo případně chráněnou hydroxylovou skupinu a mezi polohami 23 a 24 je jednoduchá vazba nebo

$R_2$  je nepřítomen a mezi polohami 23 a 24 je dvojná vazba a

$R_3$  má výše uvedený význam pro obecný vzorec I, s výhradou, že alespoň jeden z  $R_1$  a  $R_2$  znamená formyloxymethylovou skupinu nebo popřípadě formyloxy-skupinu /tj. sloučeniny Ic/

příslušnou formylaci odpovídající sloučeniny obecného vzorce I

ve kterém  $R_1$  znamená případně chráněnou hydroxymethylovou skupinu nebo formyloxymethylovou skupinu,

$R_2$  buď znamená formyloxy-skupinu nebo případně chráněnou hydroxylovou skupinu a mezi polohami 23 a 24 je jednoduchá vazba nebo

$R_2$  je nepřítomen a mezi polohami 23 a 24 je dvojná vazba a

$R_3$  má výše uvedený význam pro obecný vzorec I, s výhradou, že alespoň jeden z  $R_1$  a  $R_2$  je jiný než formyloxymethylová skupina nebo popřípadě formyloxy-skupina /tj. sloučeniny Id/;

d/ pro přípravu sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

$R_1$  znamená aminoaxalyloxymethylovou skupinu

$R_2$  buď znamená případně chráněnou hydroxylovou sku-

pinu a mezi polohami 23 a 24 je jednoduchá vazba nebo

$R_2$  je nepřítomen a mezi polohami 23 a 24 je dvojná vazba a

$R_3$  má výše uvedený význam pro obecný vzorec I /tj. sloučeniny Ie/

reakci odpovídající sloučeniny Ia s příslušným oxalyllovým derivátem a potom s amoniakem;

e/ pro přípravu sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

$R_1$  znamená methoxymethylovou skupinu nebo případně chráněnou hydroxymethylovou skupinu,

$R_2$  buď znamená methoxylovou skupinu nebo případně chráněnou hydroxylovou skupinu a mezi polohami 23 a 24 je jednoduchá vazba nebo

$R_2$  je nepřítomen a mezi polohami 23 a 24 je dvojná vazba a

$R_3$  má výše uvedený význam pro obecný vzorec I, s výhradou, že alespoň jeden z  $R_1$  a  $R_2$  znamená methoxymethylovou skupinu nebo popřípadě methoxylovou skupinu

/tj. sloučeniny If/

příslušnou methylaci odpovídající sloučeniny obecného vzorce I,

ve kterém  $R_1$  znamená případně chráněnou hydroxymethylovou skupinu,

$R_2$  buď znamená případně chráněnou hydroxylovou skupinu a mezi polohami 23 a 24 je jednoduchá vazba nebo

$R_2$  je nepřítomen a mezi polohami 23 a 24 je dvojná vazba a

$R_3$  má výše uvedený význam pro obecný vzorec I /tj. sloučeniny Ig/;

f/ pro přípravu sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

$R_1$  znamená acyloxymethylovou skupinu, ve které acylový zbytek případně obsahuje buď dimethylaminovou skupinu, která může být případně kvarternizováno

vaná, nebo karboxylovou skupinu, která může být případně esterifikovaná, nebo jednu nebo více případně chráněných aminových a/nebo hydroxylových skupin,

$R_2$  buď znamená případně chráněnou hydroxylovou skupinu a mezi polohami 23 a 24 je jednoduchá vazba nebo

$R_2$  je nepřítomen a mezi polohami 23 a 24 je dvojná vazba a

$R_3$  má výše uvedený význam pro obecný vzorec I /tj. sloučeniny Ih/

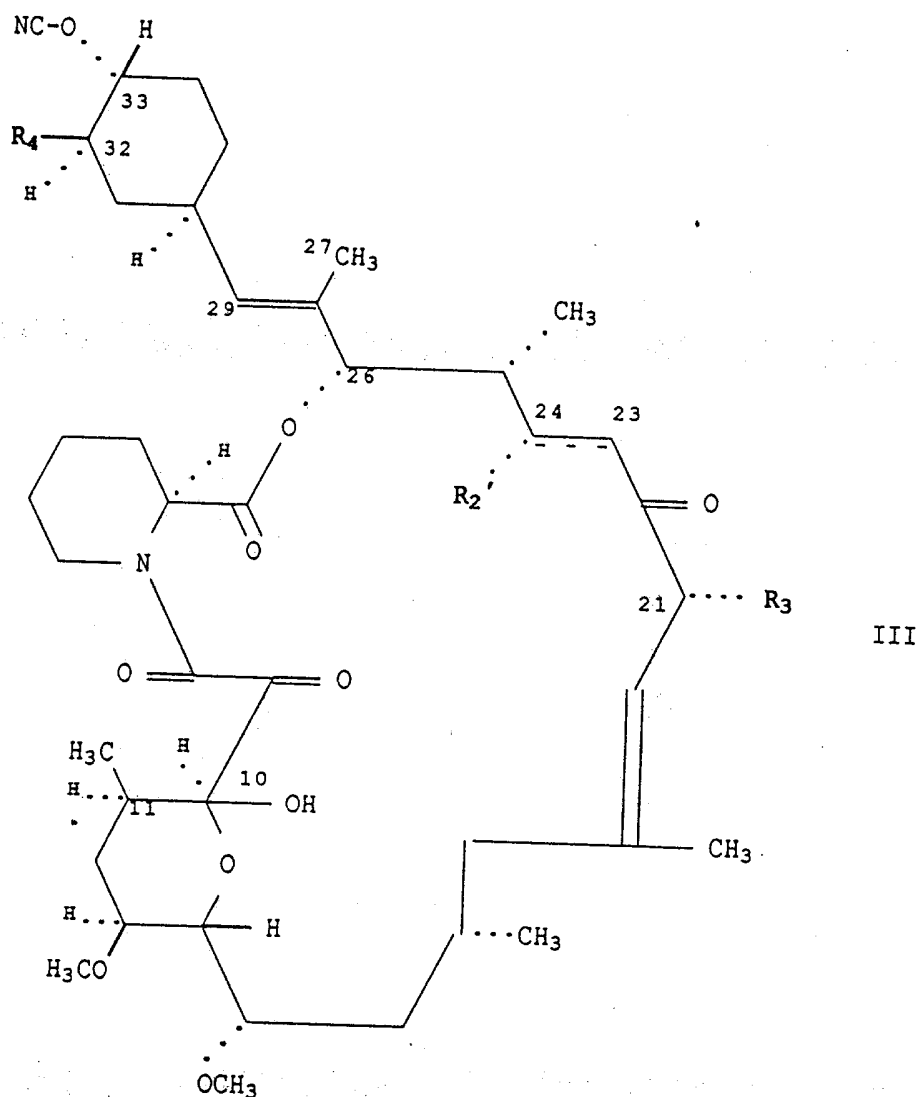
příslušnou acylaci odpovídající sloučeniny Ia a případnou kvarternizaci rezultující sloučeniny Ih, ve které  $R_1$  obsahuje dimethylaminovou skupinu;

a v případě, kdy rezultující sloučenina obecného vzorce I má chráněnou hydroxylovou nebo hydroxymethylovou skupinu a/nebo chráněnou aminovou skupinu, případné odstranění ochranné skupiny nebo ochranných skupin za vzniku sloučeniny obecného vzorce I mající jednu nebo více nechráněných hydroxylových nebo hydroxymethylových skupin a/nebo nechráněnou aminovou skupinu nebo nechráněné aminové skupiny /tj. sloučeniny Ii/;

a izolaci rezultující sloučeniny obecného vzorce I ve volné formě nebo ve formě soli, pokud taková forma existuje.

Vynález rovněž zahrnuje použití sloučeniny obecného vzorce II jako meziprojektu, například při přípravě výše definované sloučeniny podle vynálezu, zejména při přípravě výše definované zvláštní sloučeniny podle vynálezu.

Sloučenina obecného vzorce II [což je v souladu s nomenklaturou podle evropského patentu 184162 12-/2'-cyklopentylvinyl/-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0<sup>4,9</sup>]oktako-18-enový nebo -14,18-dienový derivát] může být získána reakcí sloučeniny obecného vzorce III



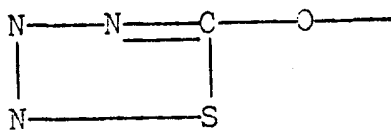
ve kterém R<sub>4</sub> znamená hydroxylovou skupinu nebo methoxylovou skupinu,  
R<sub>2</sub> buď znamená případně chráněnou hydroxylovou skupinu a mezi polohami 23 a 24 je jednoduchá vazba nebo  
R<sub>2</sub> je nepřítomen a mezi polohami 23 a 24 je dvojná vazba a  
R<sub>3</sub> má výše uvedený význam pro obecný vzorec I  
[ která je v souladu s nomenklaturou podle evropského patentu 184162 12-/2'-cyklohexylvinyl/-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0<sup>4,9</sup>]oktako-18-enový nebo -14,18-dienový derivát 7, s kyselinou mající nenukleofilní aniont.

Touto reakcí se dosáhne kontrakce kruhu. Tato reakce může být například provedena již výše popsáním způsobem.

Způsobové varianty a/ až f/ a odstranění ochranných skupin představují tedy příslušné derivatizace cyklopentylové sloučeniny získané po kontrakci kruhu.

Sloučenina obecného vzorce III může být například získána postupem popsáním v evropském patentu 427680, který spočívá v reakci odpovídající 33-hydroxy-sloučeniny

- buď s bromkyanem v přítomnosti báze
- nebo s thiofosgenem, přičemž se rezultující produkt uvede v reakci s anorganickým azidem, načež se rezultující nestabilní meziproduct mající v poloze 33 skupinu



nechá rozložit na odpovídající sloučeninu obecného vzorce III.

Pokud není příprava sloučenin použitých jako výchozí produkty blíže specifikována, například v následujících příkladech provedení, jsou takové sloučeniny známé nebo mohou být připraveny konvenčním způsobem ze známých sloučenin, přičemž se například vychází s příslušných kmenů *Streptomyces*, například z kmene *Streptomyces tsukubaensis* č. 9993, popsáno například Fujisawa-ou v evropském patentu 184162. Vzorky tohoto kmene mohou být získány od Fermentation Research Institute, Tsukuba, Ibaraki 306 /Japonsko/, kde je tento kmen uložen v rámci Budapeštské smlouvy pod depositním číslem FERM BP-927. Tento kmen byl redeponován 27. dubna 1989 u Agricultural Research Culture Collection International Depository, Peoria, Illinois 61604, USA v rámci Budapeštské smlouvy pod depositním číslem NRRL 18488.

Způsobové varianty vedoucí ke "zvláštním sloučeninám podle vynálezu" mohou být provedeny konvenčním způsobem<sup>m</sup>

Způsobová varianta a/ představuje redukci na alkohol. Tato redukce se s výhodou provádí v inertním rozpouštědle, jakým je například cyklický ether. Redukčním činidlem je například lithium-B-isopinokamfenyl-2-borabicyklo[3.3.1]nonylhydrid /R-Alpinhydride, Aldrich/ v cyklickém etheru, jakým je tetrahydrofuran, nebo boran-terc.butylaminový komplex ve směsi vody a tetrahydrofuranu. S výhodou se při reakci používá nízká teplota, například teplota asi  $-100$  až asi  $-20$  °C, výhodně teplota asi  $-78$  °C, a to při použití R-Alpinhydridu, nebo při použití boran-terc.butylaminového komplexu teplota asi  $-50$  až asi  $-20$  °C, výhodně teplota asi  $0$  °C. Tato redukce může být alternativně provedena difenylsilanem za použití katalyzátoru, jakým je Wilkinsonův katalyzátor, s výhodou v inertním rozpouštědle, jakým je aromatický uhlovodík, například benzen. Může být získána diastereoisomerní směs /poloha 32/, která může být případně frakcionována konvenčním způsobem, například chromatograficky.

Způsobová varianta B/ představuje zavedení ochranné skupiny. Toto zavedení ochranné skupiny může být rovněž provedeno konvenčním způsobem. Tak pro reakce zahrnující hydroxylovou skupinu, zejména hydroxylovou skupinu v poloze 24 a na substituentu v poloze 32 může být selektivní ochrana pouze jedné ze dvou volných hydroxylových skupin nebo selektivní odstranění ochranné skupiny z pouze jedné ze dvou chráněných hydroxylových skupin provedena takovým způsobem, že dojde k substituci pouze v požadované poloze. Reakce může být však rovněž provedena s oběma nechráněnými polohami. Tím mohou být získány směsi koncových produktů; takové směsi mohou být rozděleny konvenčním způsobem, například chromatograficky. Z resultujících koncových produktů, které ještě obsahují ochranné skupiny, mohou být tyto ochranné skupiny případně následně odstraněny. Reakční podmínky mohou být alternativně také zvoleny tak, aby současně s reakcí nebo bezprostředně po ukončení reakce došlo k odstranění uvedených ochranných skupin. V závislosti na použitých reakčních podmínkách, jakými jsou zejména reakční doby, se získají produkty, které jsou převážně mono-chráněny na substituentu v poloze 32 nebo di-

chráněny v poloze 24 a na substituentu v poloze 32.

Způsobová varianta c/ představuje formylační reakci. Tato reakce může být například provedena použitím směsi oxalylhalogenidu, například chloridu, a dimethylformamidu /tato směs v roztoku, například v acetonitrilu, poskytuje Vilsmeyerův komplex/. Reakce se provádí při pokojové teplotě nebo při teplotě mírně nižší, například v teplotním rozmezí od asi pokojové teploty do asi teploty 5 °C. Uvedená formylace může být rovněž provedena směsným anhydridem kyseliny octové a kyseliny mravenčí. Ochranná skupina může být odstraněna současně s reakcí.

Způsobová varianta d/ představuje acylační reakci. Tato acylační reakce může být s výhodou provedena v inertním rozpouštědle, jakým je acetonitril. Používá se s výhodou pokojová teplota nebo teplota poněkud nižší, například teplota z teplotního rozmezí od asi 25 do asi 0 °C. Oxalylovým derivátem je s výhodou oxalylhalogenid, například oxalylchlorid. Po ukončení reakce se reakční směs míchá s amoniakem. Potom může být vytvořena dvojná vazba mezi polohami 23 a 24.

Způsobová varianta e/ představuje methylační reakci. Tato methylace se provádí v inertním rozpouštědle, jakým je chlorovaný uhlovodík, například dichlormethan. Methylačním činidlem je výhodně diazomethan v přítomnosti Lewisovy kyseliny, například v přítomnosti etherátu fluoridu boritého. Reakční teplota se s výhodou zvolí z teplotního rozmezí od asi 0 °C do pokojové teploty. Ochranná skupina může být odstraněna současně s reakcí.

Způsobová varianta f/ představuje opět acylační reakci. Tato acylace se s výhodou provádí v inertním rozpouštědle, jakým je acetonitril. Acylačním činidlem je s výhodou aktivovaný acylový derivát, jakým je acylhalogenid nebo anhydrid kyseliny. Normálně se používá kyselý skavenžr, jakým je dimethylaminopyridin nebo pyridin. Dále může být použita karboxylová kyselina, jakou je glycin, která je chráněna na aminovém zbytku například terc.butoxykarbonylovou skupinou, nebo karbodiimid, jakým je N-ethyl-N'-/3-dimethylaminopropyl/karbo-

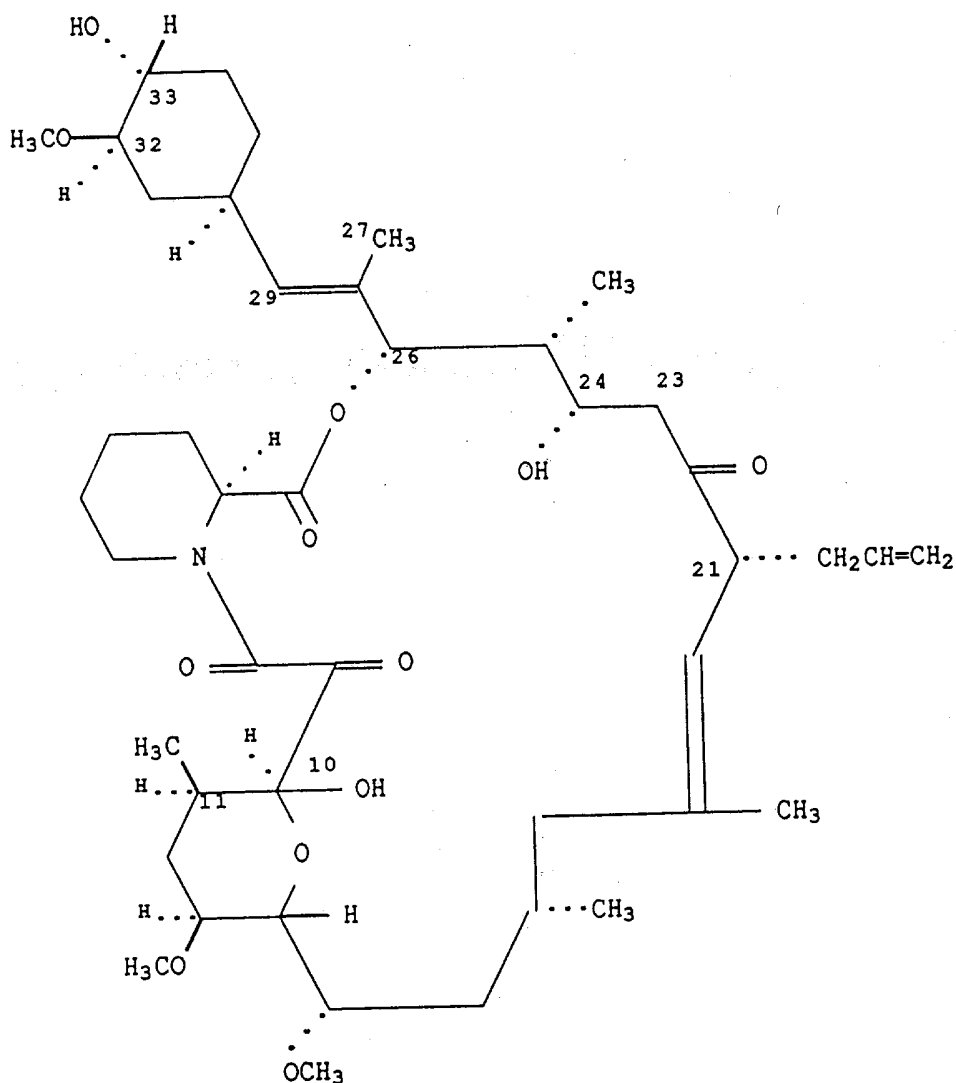
diimid nebo N,N'-dicyklohexylkarbodiimid, v přítomnosti báze, jakou je 4-dimethylaminopyridin, výhodně v inertením rozpouštědle, jakým je acetonitril, nebo v chlorovaném uhlovodíku. Ochranná skupina aminové skupiny může být potom odstraněna s libovolnou přítomnou ochrannou skupinou hydroxylové skupiny. Jestliže ve výchozí sloučenině Ia R<sub>2</sub> znamená hydroxylovou skupinu a mezi polohami 23 a 24 je jednoduchá vazba, potom může po acylaci dojít k eliminaci molekuly vody v poloze 23,24 a může být vytvořena finální sloučenina, ve které je R<sub>2</sub> nepřítomen a mezi polohami 23 a 24 je dvojná vazba.

Případný následný kvarternizační stupeň se rovněž provádí konvenčním způsobem, například působením alkyljodidem, s výhodou methyljodidem, v inertením rozpouštědle, jakým je aceton.

Případné odstranění ochranných skupin může být rovněž provedeno konvenčním způsobem. Odstranění například terc.butyl-dimethylsilylové nebo terc.butoxykarbonylové skupiny může být provedeno působením kyseliny fluorovodíkové v rozpouštědle, jakým je acetonitril. V závislosti na reakčních podmínkách /například reakční doba nebo reakční teplota/ může být odstranění ochranných skupin provedeno tak, že se odstraní buď všechny ochranné skupiny nebo pouze některé z nich. Částečné odstranění ochranných skupin se zejména provádí tehdy, kdy určitá hydroxylová skupina má být uvedena v reakci v průběhu následného reakčního stupně.

V následující části popisu bude vynález objasněn pomocí konkrétních příkladů jeho provedení. Tyto příklady mají pouze ilustrativní charakter a vlastní rozsah vynálezu, definovaný formulací patentových nároků, nikterak neomezují. V nukleárních magnetickorezonančních spektrech jsou všechny hodnoty chemických posunů uvedeny v ppm; vzorky jsou měřeny v CDCl<sub>3</sub>. V příkladech jsou použity následující zkratky:

FK 506: sloučenina vzorce :



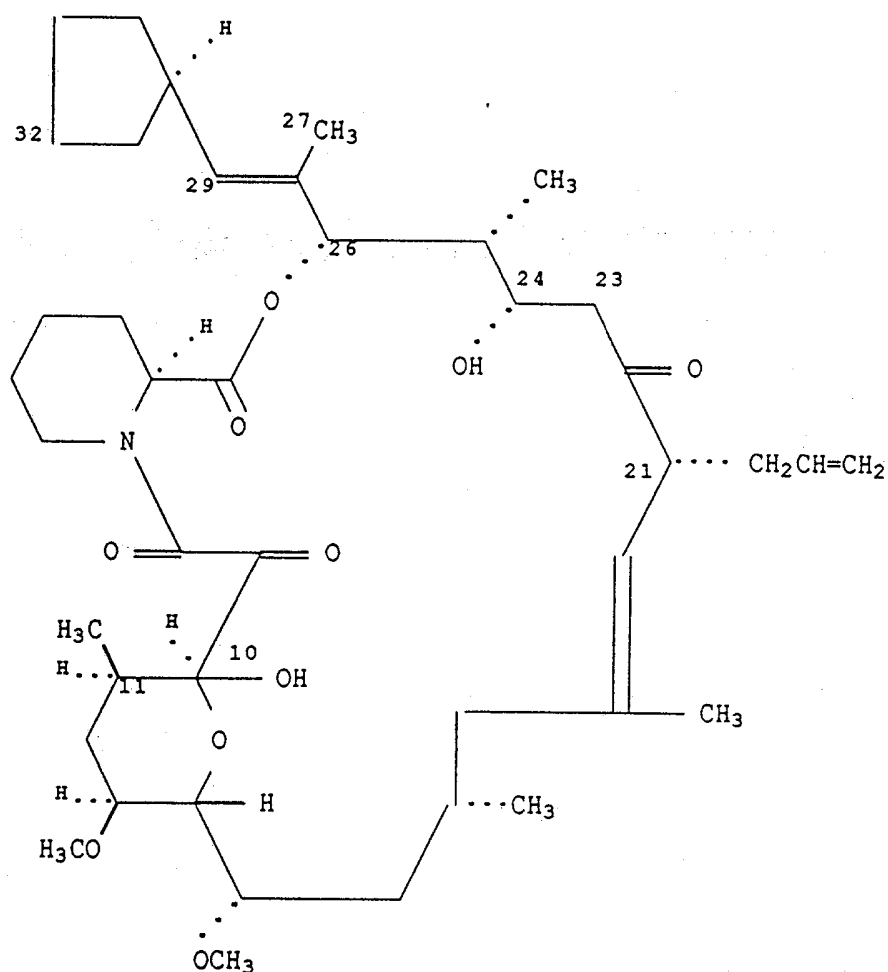
tj. 17alfa-allyl-1beta,14alfa-dihydroxy-12-[2'-  
/4"/R/-hydroxy-3"/R/-methoxycyklohex-1"/R/-yl/-  
1'-methyl-trans-vinyl]-7-23alfa,25beta-dimethoxy-  
13alfa,19,21alfa,27beta-tetramethyl-11,28-dioxa-  
4-azatricyklo[22.3.1.0<sup>4,9</sup>]-7-oktakos-18-trans-en-  
2,3,10,16-tetraon

/podle číslování atomů uvedeného v evropském pa-  
tentu 184162; avšak v příkladech se všude používá  
číslování atomů obecného vzorce I/;

FR 520:

stejná sloučenina jako FK 506 s výjimkou spočívá-  
jící v tom, že ve vzorci je v poloze 21 namísto  
allylové skupiny skupina ...CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> /ethylová sku-  
pina/;

cyklopentyl-FK506: sloučenina vzorce :



cyklopentyl-FR520: stejná sloučenina jako cyklopentyl-FK506 s výjimkou spočívající v tom, že ve vzorci v poloze 21 se namísto allylové skupiny nachází skupina  $\dots\text{CH}_2\text{CH}_3$  /ethylová skupina/.

Příklad 1

32-Hydroxymethyl-cyklopentyl-FR520

/vzorec I:  $R_1$  = hydroxymethylová skupina,

$R_2$  = hydroxylová skupina,

mezi polohami 23 a 24 je jednoduchá vazba,

$R_3$  = ethylová skupina;

způsobová varianta a/; redukce za použití Wilkinsonova katalyzátoru

lyzátoru/

Míchaný roztok 26 g sloučeniny 32-formyl-cyklopentyl-FR520 /sloučenina vzorce II, příklad 12 EP 427 680/ ve 150 ml benzenu se chladí na teplotu 15 °C, načež se k takto chlazenému roztoku postupně přidá 7,25 ml difenylsilanu a potom 200 mg tris/fenylfosfin/rhodiumchloridu a bezprostředně potom se odstaví chladicí lázeň. Dojde k exotermní reakci za vzrůstající tvorby plynu a teplota reakční směsi vystoupí na 29 °C. 40 minut po uvedení přídavku se reakční směs zahustí na lázni s teplotou nepřesahující 40 °C a při tlaku 3. až 4 kPa. Zbytek se vyjme 150 ml acetonitrilu, v průběhu 5 minut se přidá 5 ml 40% vodného roztoku kyseliny fluorovodíkové a rezultující směs se míchá po dobu 25 minut. Reakční směs se potom nalije do intenzívně míchané směsi 850 ml octanu ethylnatého a 500 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a rezultující roztok se důkladně míchá. Vodná fáze se oddělí a extrahuje 100 ml octanu ethylnatého. Sloučené organické fáze se postupně promyjí 100 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného a dvakrát 100 ml podíly nasyceného vodného roztoku chloridu sodného, načež se vysuší nad síranem sodným a zfiltrují a z filtrátu se odpaří rozpouštědlo za sníženého tlaku. Zbytek se chromatografuje, přičemž se jako eluční soustava použije směs octanu ethylnatého a hexanu v objemovém poměru 1:1. Požadovaná sloučenina se získá ve formě diastereoisomerní směsi /bezbarvá pěnovitá pryskyřice/.

Diastereoisomer A:

<sup>1</sup>H-nukleární magnetickorezonanční spektrum:

/směs konformních složek v poměru asi 2:1:

hlavní konformní složka: 4,258 /d, J = 1 Hz, 10-OH/;

vedlejší konformní složka: 4,813 /d, J = 1,5 Hz, 10-OH/;

<sup>13</sup>C-nukleární magnetickorezonanční spektrum:

/směs konformních složek v poměru asi 2:1/

hlavní konformní složka: 213,4 /C-22/;

196,2 /C-9/;

169,05 /C-1/;

164,8 /C-8/;

97,1 /C-10/;

diastereoisomer B:

<sup>1</sup>H-nukleární magnetickorezonanční spektrum:

/směs konformních složek v poměru asi 2:1/

hlavní konformní složka: 4,297 /d, J = 1 Hz, 10-OH/;

vedlejší konformní složka: 4,795 /d, J = 1 Hz, 10-OH/;

<sup>13</sup>C-nukleární magnetickorezonanční spektrum:

/směs konformních složek v poměru asi 2:1/

hlavní konformní složka: 213,4 /C-22/;

196,12 /C-9/;

169,05 /C-1/;

164,74 /C-8/;

97,13 /C-10/.

Výchozí materiál se získá následujícím způsobem:

a/ Roztok 2 g sloučeniny 24-O-terc.butyldimethylsilyl-FR-520 a 0,94 g 4-dimethylaminopyridinu ve 100 ml dichlormethanu se rychle uvede do styku při pokojové teplotě s roztokem 0,4 g bromkyanu v 15 ml dichlormethanu a směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 20 minut. Směs se potom zfiltruje přes silikagel, přičemž se jako eluční soustava použije směs n-hexanu a ethylesteru kyseliny octové. Z příslušné frakce eluátu se potom odeženě rozpouštědlo za sníženého tlaku. Tímto způsobem se získá sloučenina 24-O-terc.butyldimethylsilyl-33-O-kyano-FR 520 ve formě bezbarvé pěnovité pryskyřice.

<sup>1</sup>H-nukleární magnetickorezonanční spektrum:

směs rotamerů : 4,3 /m, H-33/;

b/ 0,5 g sloučeniny získané výše uvedeným způsobem ve stupni a/ se rozpustí ve směsi 50 ml acetonitrilu a 2 ml 40% vodného roztoku kyseliny fluorovodíkové a směs se míchá po dobu 2,5 hodiny při pokojové teplotě. Reakční směs se potom rozdělí mezi octan ethylnatý a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitánu sodného, načež se vodná fáze odlije a organická fáze se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší nad síranem sodným, zfiltruje a zahustí za sníženého tlaku. Tímto způsobem se získá sloučenina 32-formyl-cyklopentyl-FR 520 jako bezbarvá pěnovitá pryskyřice potom, co byl zbytek po zahuštění chromatografován na sloupci silikagelu, přičemž

jako eluční soustava byla použita směs n-hexanu a octanu ethylnatého.

<sup>1</sup>H-nukleární magnetickorezonanční spektrum:  
směs konformních složek: 9,4 /d, J=2 Hz, CHO/;  
2,87 /m, H-32/;  
2,67 /m, H-30/.

## Příklad 2

### 24-O-terc. Butyldimethylsilyl-32-hydroxymethyl-cyklopentyl- FR 520

/vzorec I: R<sub>1</sub> = hydroxymethylová skupina;  
R<sub>2</sub> = terc. butyldimethylsilyloxy-skupina;  
mezi polohami 23 a 24 je jednoduchá vazba;  
R<sub>3</sub> = ethylová skupina;  
způsobová varianta a/; redukce za použití R-Alpinhydridu nebo boran-terc. butylaminového komplexu/

K roztoku 180 mg sloučeniny 24-O-terc. butyl-dimethylsilyl-32-formyl-cyklopentyl-FR 520 /sloučenina obecného vzorce II, příklad 71 v EP 427680/ v 15 ml tetrahydrofuranu se při teplotě -78 °C přidá 0,5 ml 0,5 M roztoku lithium-B-iso-pinokamfenyl-2-borabicyklo[3.3.1]nonylhydridu /R-Alpinhydrid, Aldrich/ v tetrahydrofuranu a směs se míchá po dobu jedné hodiny při uvedené teplotě. Reakční směs se potom rozdělí mezi 1N vodný roztok kyseliny chlorovodíkové a octan ethylnatý, organická fáze se oddělí, promyje 1N vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší nad síranem sodným, zfiltruje a zahustí za sníženého tlaku. Zbytek se chromatografuje na sloupci silikagelu, přičemž se jako eluční soustava použije směs n-hexanu a octanu ethylnatého v objemovém poměru 1,5:1. Z odpovídající frakce eluátu se získá požadovaná sloučenina ve formě bezbarvé pěnovité pryskyřice.

Alternativně se uvedená reakce provádí ve 40 ml tetrahydrofuranu a 10 ml vody při teplotě 0 až 5 °C s 1 molárním ekvivalentem borano-terc. butylaminového komplexu. Směs se míchá po dobu 5 minut při teplotě 0 až 5 °C a reakční směs se přidá

ke směsi 100 ml 1N vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové a 150 ml octanu ethylnatého, načež se směs míchá po dobu 15 minut a organická fáze se oddělí a zpracuje výše uvedeným způsobem za vzniku požadované sloučeniny.

<sup>1</sup>H-nukleární magnetickorezonanční spektrum:

5,42 /d, J = 9 Hz, H-29/;  
5,21 /d, J = 7,5 Hz, H-26/;  
4,81 /d, J = 10 Hz, H-20/;  
3,82 /dxd, J = 9 a 1 Hz, H-14/;  
3,51 /m, CH<sub>2</sub>OH/.

Výchozí produkt se získá následujícím způsobem:

roztok 0,5 g sloučeniny 32-formyl-cyklopentyl-FR 520 /sloučenina získaná ve stupni b/ příkladu 1/, 0,5 g terc.butyl-dimethylsilylchloridu a 0,25 g imidazolu ve 20 ml bezvodého dimethylformamidu se míchá po dobu 15 hodin při pokojové teplotě, načež se rozdělí mezi vodu a octan ethylnatý. Organická fáze se oddělí, promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší nad síranem sodným, zfiltruje a zahustí za sníženého tlaku. Zbytek se chromatografuje na sloupci silikagelu, přičemž se jako eluční soustava použije směs n-hexanu a octanu ethylnatého v objemovém poměru 2:1. Z odpovídající frakce eluátu se potom získá sloučenina 24-0-terc.butyl-dimethylsilyl-32-formyl-cyklopentyl-FR 520 ve formě bezbarvé pěnovité pryskyřice.

<sup>1</sup>H-nukleární magnetickorezonanční spektrum:

směs rotamerů: 9,65 /d, J = 2 Hz, CHO/;  
5,39 /d, J = 9 Hz, H-29/;  
5,01 /d, J = 7,5 Hz, H-26/;  
4,81 /d, J = 10 Hz, H-20/;  
3,82 /dxd, J = 9/2 Hz, H-14/.

### Příklad 3

32-terc. Butyldimethylsilyloxymethyl-cyklopentyl-FR 520

/vzorec I: R<sub>1</sub> = -CH<sub>2</sub>-terc.butyldimethylsilyloxy-skupina;  
R<sub>2</sub> = hydroxylová skupina;

mezi polohami 23 a 24 je jednoduchá vazba;

$R_3$  = ethylová skupina;

způsobová varianta b/, zavedení ochranné skupiny/.

K roztoku 0,5 g sloučeniny 32-hydroxymethyl-cyklopentyl-FR520 /sloučenina z příkladu 1/ ve 30 ml dimethylformamidu se přidají 3 molární ekvivalenty terc.butyldimethylsilylchloridu a 3 molární ekvivalenty imidazolu a rezultující směs se míchá po dobu 2,5 hodiny při pokojové teplotě. Získaná směs se potom rozdělí mezi octan ethylnatý a vodu, organická fáze se dekantuje, vysuší nad síranem sodným, zfiltruje a zahustí. Zbytek se chromatografuje na sloupci silikagelu, přičemž se jako eluční soustava použije směs n-hexanu a octanu ethylnatého v objemovém poměru 3:1. Z odpovídající frakce eluátu se potom získá požadovaná sloučenina ve formě bezbarvé pěnovité pryskyřice.

<sup>1</sup>H-nukleární magnetickorezonanční spektrum:

diastereoisomer A:

5,34 /d, J = 2,5 Hz, H-26/;  
4,6 /db, J = 4 Hz, H-2/;  
4,44 /db, J = 13 Hz, H-6 ekv./;  
4,25 /sb, 10-OH/;  
3,92 /m, H-24/;  
3,69 /d, J = 9 Hz, H-14/;  
3,59 /dxd, J = 2,5 a 10 Hz, H-15/;  
3,465 /d, J = 6 Hz, -CH<sub>2</sub>OSi/;  
3,40 a 3,31 /s a s, 2x-OCH<sub>3</sub>/;  
0,9 /s, t-butyl/;  
0,04 /s, Si-CH<sub>3</sub>/;

diastereoisomer B:

5,34 /d, J = 2,5 Hz, H-26/;  
4,6 /db, J = 4 Hz, H-2/;  
4,44 /db, J = 13 Hz, H-6 ekv./;  
4,20 /sb, 10-OH/;  
3,92 /d, J = 9 Hz, H-14/;  
3,69 /m, H-24/;  
3,59 /dxd, J = 2,5 a 10 Hz, H-15/;  
3,465 /d, J = 6 Hz, -CH<sub>2</sub>OSi/;  
3,40 a 3,31 /s a s, 2x-OCH<sub>3</sub>/;  
0,9 /s, t-butyl/;

0,04 /s, Si-CH<sub>3</sub>/.

Příklad 4

24-O-Formyl-32-formyloxymethyl-cyklopentyl-FR 520

/vzorec I: R<sub>1</sub> = formyloxymethylová skupina;  
R<sub>2</sub> = formyloxy-skupina;  
mezi polohami 23 a 24 je jednoduchá vazba;  
R<sub>3</sub> = ethylová skupina;  
způsobová varianta c/, formylace/

K roztoku 0,5 g sloučeniny 32-hydroxymethyl-cyklopentyl-FR 520 /sloučenina z příkladu 1/ ve 30 ml acetonitrilu se přidá 0,5 g 4-dimethylaminopyridinu a 0,3 ml směsného anhydridu kyseliny mravenčí a kyseliny octové a získaná směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 30 minut. Směs se rozdělí mezi octan ethylnatý a 1N vodný roztok kyseliny chlorovodíkové, organická fáze se dekantuje, promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, zfiltruje a zahustí za sníženého tlaku. Zbytek se potom chromatografuje na sloupci silikagelu, přičemž se jako eluční soustava použije směs n-hexanu a octanu ethylnatého v objemovém poměru 2:1. Z odpovídající frakce eluátu se potom získá požadovaná sloučenina ve formě bezbarvé pěnovité pryskyřice.

<sup>1</sup>H-nukleární magnetickorezonanční spektrum:

směs konformních složek: 8,08 a 8,01 /s a s, 2x-O-CHO/;  
4,90 /d, J = 9 Hz, H-20/;  
4,55 /m, H-2/;  
4,44 /db, J = 13 Hz, H-6 ekv./;  
4,05 /d, J = 7,5 Hz, -CH<sub>2</sub>-OCO-/;  
3,77 /dxd, J = 9 a 1 Hz, H-14/.

Příklad 5

a/ 32-Aminoxyloxyloxymethyl-24-dehydroxy- $\Delta^{23}$ -cyklopentyl-FR520

a

b/ 32-aminoxyloxyloxymethyl-cyklopentyl-FR 520

/vzorec I: R<sub>1</sub> = aminoxyloxymethylová skupina;

$R_2$  = nepřítomen;

mezi polohami 23 a 24 je dvojná vazba;

resp.

$R_2$  = hydroxylová skupina;

mezi polohami 23 a 24 je jednoduchá vazba;

$R_3$  = ethylová skupina;

způsobová varinata d/ působení oxalylového derivátu a potom amoniaku/

0,5 g sloučeniny 24-O-terc.butylidimethylsilyl-32-terc-butylidimethylsilyloxymethyl-cyklopentyl-FR 520 /sloučenina z příkladu 16/ ve 30 ml acetonitrilu se přidá k 0,2 ml oxalylchloridu a takto získaná směs se míchá po dobu 3 hodin při pokojové teplotě. Reakční směs se potom přidá k intenzivně míchané směsi 200 ml octanu ethylnatého, 20 ml nasyceného vodného roztoku amoniaku a 100 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného a získaný roztok se míchá po dobu 20 minut. Nerozpuštěný podíl se odfiltruje, organická fáze se dekantuje, postupně promyje vodou, 1N vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové a vodou, vysuší nad síranem sodným, zfiltruje a zahustí za sníženého tlaku. Zbytek se vyjme 30 ml acetonitrilu, načež se přidá 1,5 ml 40% vodného roztoku kyseliny fluorovodíkové a roztok se míchá po dobu 3 hodin při pokojové teplotě. Roztok se potom rozdělí mezi octan ethylnatý a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného, organická fáze se dekantuje, vysuší nad síranem sodným, zfiltruje a zahustí. Zbytek se potom chromatografuje na sloupci silikagelu, přičemž se jako eluční soustava použije směs n-hexanu a octanu ethylnatého v objemovém poměru 2:1.

$^1\text{H}$ -nukleární magnetickorezonanční spektrum:

sloučenina a/: směs konformních složek: 6,97 a 5,77 /b,  $-\text{CONH}_2$ /;  
6,83 /dxđ,  $J = 6$  a 15Hz, H-24/;  
6,18 /dxđ,  $J = 1$  a 15Hz, H-23/;  
4,20 /m,  $-\text{CH}_2\text{OC=O}$ /;  
sloučenina b/: směs konformních složek: 6,97 a 5,92 /b,  $-\text{CONH}_2$ /;  
4,60 /d,  $J = 3$  Hz, H-2/;  
4,44 /db,  $J = 13$  Hz, H-6 ekv./;  
4,19 /m,  $-\text{CH}_2\text{OC=O}$ /;

3,92 /m, H-24/;  
3,68 /d, J = 9 Hz, H-14/;  
3,40 a 3,32 /2x s, 2x-OCH<sub>3</sub>/.

### Příklad 6

#### 24-Methoxy-32-methoxymethyl-cyklopentyl-FR 520

/vzorec I: R<sub>1</sub> = methoxymethylová skupina;  
R<sub>2</sub> = methoxylová skupina;  
mezi polohami 23 a 24 je jednoduchá vazba;  
R<sub>3</sub> = ethylová skupina;  
způsobová varianta e/, methylace/

Roztok 1 g sloučeniny 32-hydroxymethyl-cyklopentyl-FR 520 /sloučenina z příkladu 1/ a 0,04 ml etherátu fluoridu boritého v 50 ml dichlormethanu se ochladí na teplotu 0 až 5 °C a k takto ochlazenému roztoku se potom po částech přidá 10 ml roztoku /přibližně 0,5 M/ diazomethanu v dichlormethanu takovým způsobem, aby původní žluté zbarvení, které se po počátečním přidání vytvoří, přetrvalo pokud možno co nejkratší dobu. Směs se potom rozdělí mezi octan ethylnatý a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného, organická fáze se dekantuje, vysuší nad síranem sodným, zfiltruje a zahustí. Zbytek se chromatografuje na sloupci silikagelu, přičemž se jako eluční soustava použije směs n-hexanu a octanu ethylnatého v objemovém poměru 2:1. Z příslušné frakce eluátu se potom tímto způsobem získá požadovaná sloučenina ve formě bezbarvé pěnovité pryskyřice.

<sup>1</sup>H-nukleární magnetickorezonanční spektrum:

směs konformních složek: 5,37 /d, J = 8,8 Hz; H-29/;  
5,18 /d, J = 7,6 Hz, H-26/;  
4,77 /d, J = 10,2 Hz, H-20/;  
3,81 /dx<sub>2</sub>, J = 9,7/1 Hz, H-14/;  
2,67 /dx<sub>2</sub>, J = 13,5/8,4 Hz, H-23/.

### Příklad 7

#### 24-O-terc. Butyldimethylsilyl-32-isobutanoyloxymethylcyklopen-

tyl-FR 520

/vzorec I:  $R_1$  = isobutanoyloxymethylová skupina;  
 $R_2$  = terc.butyltrimethylsilyloxy-skupina;  
mezi polohami 23 a 24 je jednoduchá vazba;  
 $R_3$  = znamená ethylovou skupinu;  
způsobová varianta f/, acylace/

K 0,5 g sloučeniny 24-O-terc.butyltrimethylsilyl-32-hydroxymethyl-cyklopentyl-FR 520 /sloučenina z příkladu 2/ a 0,5 g dimethylaminopyridinu ve 30 ml acetonitrilu se přidá 0,3 ml anhydridu kyseliny isomáselné a získaná směs se míchá po dobu 4 hodin při pokojové teplotě. Směs se potom rozdělí mezi octan ethylnatý a 1N vodný roztok kyseliny chlorovodíkové, organická fáze se dekantuje, promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, zfiltruje a zahustí za sníženého tlaku. Zbytek se chromatografuje na sloupci silikagelu, přičemž se jako eluční soustava použije směs n-hexanu a octanu ethylnatého v objemovém poměru 3:1. Z odpovídající frakce eluátu se potom získá požadovaná sloučenina ve formě bezbarvé pěnivé pryskyřice.

$^1\text{H}$ -nukleární magnetickorezonanční spektrum:

směs konformních složek: 3,95 /d,  $J = 7 \text{ Hz}$ ,  $-\text{CH}_2\text{OCO}-$ ;  
2,55  $\square$ sept.,  $J = 7 \text{ Hz}$ ,  $\text{H-C/CH}_3/_{2-7}$ ;  
1,17 /d,  $J = 7 \text{ Hz}$ ,  $2x-\text{CH}_3/$ .

Příklad 8

24-O-terc. Butyltrimethylsilyl-32- $\square$ /N,N-dimethylamino/methyl $\square$ 7  
karbonyloxymethyl-cyklopentyl-FR 520

/vzorec I:  $R_1$  =  $\square$ /N,N-dimethylamino/methyl $\square$ 7karbonyloxymethylová skupina;  
 $R_2$  = terc.butyltrimethylsilyloxy-skupina  
 $R_3$  = ethylová skupina;  
způsobová varianta f/, acylace/

K roztoku 1 g sloučeniny 24-O-terc.butyltrimethylsilyl-32-hydroxymethyl-cyklopentyl-FR 520 /sloučenina z příkladu 2/ ve 35 ml absolutního pyridinu se přidá 1,2 ekvivalentu N,N'-

dicyklohexylkarbodiimidu, 1,2 ekvivalentu N,N-dimethylglycinu a 0,2 ekvivalentu monohydrátu kyseliny p-toluensulfonové a získané směs se míchá po dobu 15 hodin při pokojové teplotě. Reakční směs se potom rozdělí mezi vodu a octan ethylnatý, organická fáze se dekantuje, postupně promyje 1N vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší nad síranem sodným, zfiltruje a zahustí za sníženého tlaku. Zbytek se potom chromatografuje na sloupci silikagelu, přičemž se jako eluční soustava použije směs octanu ethylnatého a methanolu v objemovém poměru 20:1. Z odpovídající frakce eluátu se potom získá požadovaná sloučenina ve formě bezbarvé pěnovité pryskyřice.

Po odstranění ochranných skupin se získá sloučenina z příkladu 20.

#### Příklad 9

32- $\sqrt$ N-terc.Butoxykarbonylamino/methyl $\sqrt$ karbonyloxymethyl-  
24-O-terc.butylldimethylsilyl-cyklopentyl-FR 520

/vzorec I:  $R_1$  = terc.butoxykarbonyl-NHCH<sub>2</sub>COOCH<sub>2</sub>-skupina;  
 $R_2$  = terc.butylldimethylsilyloxy-skupina;  
mezi. polohami 23 a 24 je jednoduchá vazba;  
 $R_3$  = ethylová skupina;  
způsobová varianta f/, acylace/

Roztok 0,5 g sloučeniny 24-O-terc.butylldimethylsilyl-32-hydroxymethyl-cyklopentyl-FR 520 /sloučenina z příkladu 2/, 0,3 g N-terc.butoxykarbonyl-glycinu a 0,5 g dicyklohexylkarbodiimidu ve 30 ml acetonitrilu se míchá při pokojové teplotě po dobu 8 hodin. Reakční směs se potom zředí 30 ml etheru a nerozpustné sloučeniny se odfiltrují. Roztok se potom rozdělí mezi 1N vodný roztok kyseliny chlorovodíkové a octan ethylnatý, organická fáze se dekantuje, promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, zfiltruje, vysuší nad síranem sodným a zahustí za sníženého tlaku. Zbytek se chromatografuje na sloupci silikagelu, přičemž se jako eluční soustava použije směs n-hexanu a octanu ethylnatého v objemovém poměru 3:1. Z odpovídající frakce eluátu se potom získá požadovaná slou-

ženina ve formě bezbarvé pěnovité pryskyřice.

<sup>1</sup>H-nukleární magnetickorezonanční spektrum:

směs konformních složek: 4,81 /d, J = 10 Hz, H-20/;  
4,44 /H-2/;  
4,42 /H-6 ekv./;  
4,03 /d, J = 7 Hz, -CH<sub>2</sub>OC=O/;  
3,91 /d, J = 6 Hz, -NH-CH<sub>2</sub>C=O/;  
3,82 /dx d, J = 1,5 a 9 Hz, H-14/;  
3,40 a 3,32 /s a s, 2x-OCH<sub>3</sub>/;  
1,46 /s, t.butyl-OC=O/;  
0,87 /s, t.butyl-Si/.

#### Příklad 10

32-/N,N,N-Trimethylamoniomethyl/karbonyloxymethyl-cyklopentyl-FR 520-jodid

/vzorec I: R<sub>1</sub> = /H<sub>3</sub>C/<sub>3</sub>N<sup>+</sup>CH<sub>2</sub>COOCH<sub>2</sub>-;  
R<sub>2</sub> = hydroxylová skupina;  
mezi polohami 23 a 24 je jednoduchá vazba;  
R<sub>3</sub> = ethylová skupina;  
ve formě soli tvořené kvartérním amoniumjodidem;  
způsobová varianta f/, případná kvarternizace/

K roztoku 0,5 g sloučeniny 32-/N,N-dimethylaminomethyl/-  
karbonyloxymethylcyklopentyl-FR 520 /sloučenina z příkladu 20/  
v 25 ml acetonu a 10 ml diethyletheru se při pokojové teplotě a za tmy přidá 0,5 ml methyljodidu a získaný roztok se míchá po dobu 8 hodin. Reakční směs se potom zředí několika podíly diethyletheru, sraženina se oddělí podtlakovou filtrací, opakovaně promyje diethyletherem a vysuší za vysokého vakua. Tímto způsobem se získá požadovaná sloučenina ve formě světležlutého amorfního prášku.

<sup>1</sup>H-nukleární magnetickorezonanční spektrum:

směs konformních složek: 3,66 /s, N/CH<sub>3</sub>/<sub>3</sub><sup>+</sup>/;  
4,99 /sb, N-CH<sub>2</sub>-CO/.

#### Příklad 11

32-Isobutanoyloxymethyl-cyklopentyl-FR 520

/vzorec I:  $R_1$  = isobutanoyloxymethylová skupina;

$R_2$  = hydroxylová skupina;

mezi polohami 23 a 24 je jednoduchá vazba;

$R_3$  = ethylová skupina;

způsobová varianta: odstranění ochranných skupin/

K roztoku 0,8 g sloučeniny 24-0-terc.butyl-dimethylsilyl-32-isobutanoyloxymethyl-cyklopentyl-FR 520 /sloučenina z příkladu 7/ ve 40 ml acetonitrilu se přidá 2,5 ml 40% vodného roztoku kyseliny fluorovodíkové a získaná směs se míchá po dobu 6 hodin při pokojové teplotě. Reakční směs se potom rozdělí mezi octan ethylnatý a nasycený vodný roztok hydrogenuhlíčitanu sodného, organická fáze se dekantuje, vysuší nad síranem sodným, zfiltruje a zahustí. Zbytek se chromatografuje na sloupci silikagelu, přičemž se jako eluční soustava použije směs n-hexanu a octanu ethylnatého v objemovém poměru 2:1. Z odpovídající frakce eluátu se potom získá požadovaná sloučenina ve formě bezbarvé pěnivé pryskyřice.

<sup>1</sup>H-nukleární magnetickorezonanční spektrum: viz příklad 21.

## Analogickým způsobem se získají následující sloučeniny

Příklad číslo	Analogický s příkladem číslo	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Vazba mezi polohami 23 a 24	R <sub>3</sub>	Způsobová varianta	Fyzikálně-chemické vlastnosti
12	2; 11 <sup>12/</sup>	hydroxymethyl	OH	jednoduchá	ethyl	a/; depr.	NMR <sup>+</sup> ; NMR <sup>++</sup>
13	1; 11 <sup>15/</sup>	hydroxymethyl	OtBDMS	jednoduchá	ethyl	a/; depr.	NMR <sup>+</sup>
14	1 <sup>1/</sup> ; 2 <sup>1/</sup>	hydroxymethyl	nepřítomen	dvouhá	ethyl	a/	NMR <sup>+</sup>
15	1 <sup>2/</sup> ; 2 <sup>2/</sup>	hydroxymethyl	OH	jednoduchá	allyl	a/	NMR <sup>+</sup>
16	5 <sup>3/</sup>	-CH <sub>2</sub> OtBDMS	OtBDMS	jednoduchá	ethyl	b/	cfr; NMR <sup>+</sup>
17	7 <sup>5/</sup>	benzoyloxymethyl	OtBDMS	jednoduchá	ethyl	f/	cfr; NMR <sup>+</sup>
18	7 <sup>5/</sup>	acetoxymethyl	OtBDMS	jednoduchá	ethyl	f/	cfr; NMR <sup>+</sup>
19	7 <sup>5/</sup>	pivaloyloxymethyl	OtBDMS	jednoduchá	ethyl	f/	cfr; NMR <sup>+</sup>
20	8 <sup>4/</sup> ; 11 <sup>11/</sup>	/H <sub>3</sub> C/ <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> COOCH <sub>2</sub> -	OH	jednoduchá	ethyl	f/; depr.	cfr; NMR <sup>+</sup>
21	7 <sup>4/</sup> ; 11 <sup>13/</sup>	isobutanoyloxymethyl	OH	jednoduchá	ethyl	f/	cfr; NMR <sup>+</sup>
22	7 <sup>4/</sup> ; 11 <sup>7/</sup>	benzoyloxymethyl	OH	jednoduchá	ethyl	f/; depr.	cfr; NMR <sup>+</sup>
23	7 <sup>4/</sup> ; 11 <sup>8/</sup>	acetoxymethyl	OH	jednoduchá	ethyl	f/; depr.	cfr; NMR <sup>+</sup>
24	7 <sup>4/</sup> ; 11 <sup>9/</sup>	pivaloyloxymethyl	OH	jednoduchá	ethyl	f/; depr.	cfr; NMR <sup>+</sup>
25	9 <sup>4/</sup>	BOC-NHCH <sub>2</sub> COOCH <sub>2</sub> -	OH	jednoduchá	ethyl	f/	cfr; deriv. <sup>+++</sup>
26	7 <sup>5/</sup>	HOOC/CH <sub>2</sub> / <sub>2</sub> COOCH <sub>2</sub> -	OtBDMS	jednoduchá	ethyl	f/	cfr; NMR <sup>+</sup>
27	7 <sup>5/</sup>	H <sub>3</sub> COOC/CH <sub>2</sub> / <sub>2</sub> COOCH <sub>2</sub> -	OtBDMS	jednoduchá	ethyl	f/	cfr; deriv. <sup>+++</sup>

Tabulka /pokračování/

28	7 <sup>4/</sup> ; 11 <sup>14/</sup>	HOOC/CH <sub>2</sub> / <sub>2</sub> COOCH <sub>2</sub> <sup>-</sup>	OH	Jednoduchá	ethyl	f/; depr.	cfr; NMR <sup>+</sup>
29	11 <sup>6/</sup>	H <sub>3</sub> COOC/CH <sub>2</sub> / <sub>2</sub> COOCH <sub>2</sub> <sup>-</sup>	OH	Jednoduchá	ethyl	depr.	cfr; NMR <sup>++</sup>
30	11 <sup>10/</sup>	H <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> COOCH <sub>2</sub> <sup>-</sup>	OH	Jednoduchá	ethyl	depr.	cfr; NMR <sup>+</sup>

Zkratky použité v tabulce:

- depr. = odstranění ochranných skupin;  
BOC = terc.butoxykarbonyl;  
OtBDMS = terc.butyl dimethylsilyloxy;  
cfr. = bezbarvá pěnovitá pryskyřice;  
1/ = vychází se ze sloučeniny z příkladu 14 v EP 427680;  
2/ = vychází se ze sloučeniny z příkladu 13 v EP 427680;  
3/ = vychází se ze sloučeniny z příkladu 2 nebo se vychází ze sloučeniny z příkladu 1 nebo 3 za použití 5 molárních ekvivalentů terc.butyl dimethylsilylchloridu a imidazolu a reakční doby rovné 15 hodinám;  
4/ = vychází se ze sloučeniny z příkladu 1;  
5/ = vychází se ze sloučeniny z příkladu 2;  
6/ = vychází se ze sloučeniny z příkladu 27;  
7/ = vychází se ze sloučeniny z příkladu 17;  
8/ = vychází se ze sloučeniny z příkladu 18;  
9/ = vychází se ze sloučeniny z příkladu 19;  
10/ = vychází se ze sloučeniny z příkladů 9 a 25;  
11/ = vychází se ze sloučeniny z příkladu 8;  
12/ = vychází se ze sloučenin z příkladů 2, 3, 4, 13 a 16;  
13/ = vychází se ze sloučeniny z příkladu 7;  
14/ = vychází se ze sloučeniny z příkladu 26;  
15/ = vychází se ze sloučeniny z příkladu 16;  
+++/ = odstranění ochranné skupiny BOC nebo terc.butyl dimethylsilyl poskytne sloučeninu z příkladu 30, resp. sloučeninu z příkladu 29;

$^{13}\text{C}$ -NMR: příklad 12: viz příklad 1;

příklad 29: směs rotamerů:

hlavní složka: 213,5 /C-22/;

196,19 /C-9/;

164,75 /C-8/;

172,4 a 169,06 /C=O, sukcinát/;

97,04 /C-10/;

$^1\text{H}$ -NMR: příklad 12: viz příklad 1;

příklad 13: viz příklad 2;

příklad 14: směs konformních složek:

hlavní konformní složka:

6,84 /dxd, J = 16 a 6 Hz, H-24/;

6,19 /dxd, J = 16 a 2 Hz, H-23/;

5,08 /d, J = 10 Hz, H-29/;

4,41 /db, J = 13 Hz, H-6e/;

4,30 /db, J = 5 Hz, H-2/;

příklad 15: směs konformních složek v poměru asi 7:3:

hlavní konformní složka:

5,72 /m, H-37/;

5,326 /d, J = 2,5 Hz, H-26/;

5,236 /d, J = 8,9 Hz, H-20/;

4,606 /d, J = 8,9 Hz, H-20/;

4,606 /db, J = 5,3 Hz, H-2/;

4,424 /db, J = 13,4 Hz, H-6e/;

3,69 /dxd, J = 9,6 a 1,1 Hz, H-14/;

0,996/0,928/0,882 /d/d/d, J = 6,4/6,4/7,1 Hz,  
11-, 17- a 25-CH<sub>3</sub>/;

příklad 16: směs konformních složek:

5,41 /d, J = 9 Hz, H-29/;

4,82 /d, J = 10 Hz, H-20/;

4,44 /H-2/;

4,42 /H-6 ekv./;

4,04 /H-24/;

3,82 /dxd, J = 1,5 a 9 Hz, H-14/;

3,46 /d, J = Hz, -CH<sub>2</sub>OSi/;

3,40 a 3,32 /s a s, 2x-OCH<sub>3</sub>/;

0,9 a 0,88 /s a s, 2x t.butyl/;

0,04 /s, Si-CH<sub>3</sub>/;

příklad 17: směs konformních složek:

5,43 /d, J = 9 Hz, H-29/;

4,82 /d, J = 10 Hz, H-20/;

4,44 /H-2/;

4,41 /H-6 ekv./;

4,22 /d, J = 7 Hz, -CH<sub>2</sub>-OCOPhe/;

4,05 /H-24/;

3,82 /dxd, J = 1,5 a 9 Hz, H-14/;

3,40 a 3,31 /s a s, 2x-OCH<sub>3</sub>/;

0,88 /s, t-butyl/;

- příklad 18: směs konformních složek:  
3,945 /d, J = 7,5 Hz, -CH<sub>2</sub>OAc/;  
2,06 /s, CH<sub>3</sub>C=O/;
- příklad 19 směs konformních složek:  
5,41 /d, J = 9 Hz, H-29/;  
4,82 /d, J = 10 Hz, H-20/;  
4,44 /H-2/;  
4,41 /H-6 ekv./;  
4,04 /H-24/;  
3,95 /d, J = 7 Hz, -CH<sub>2</sub>OC=O/;  
3,82 /dxd, J = 1,5 a 9 Hz, H-14/;  
3,40 a 3,32 /s a s, 2x-OCH<sub>3</sub>/;  
1,20 /s, t-butyl-C=O/;
- příklad 20: směs konformních složek:  
2,36 [s, N/CH<sub>3</sub>/<sub>2</sub>-7/;  
3,18 /s, N-CH<sub>2</sub>-CO/;
- příklad 21: směs konformních složek:  
3,96 /d, J = 7 Hz, -CH<sub>2</sub>OCO/;  
2,55 [sept., J = 7 Hz, -CH/CH<sub>3</sub>/<sub>2</sub>-7/;  
1,18 /d, J = 7 Hz, 2x-CH<sub>3</sub>/;
- příklad 22: směs konformních složek:  
4,61 /db, J = 4 Hz, H-2/;  
4,44 /db, J = 13 Hz, H-6 ekv./;  
4,22 /d, J = 7 Hz, -CH<sub>2</sub>OCOPhe/;  
3,92 /m, H-24/;  
3,68 /d, J = 9 Hz, H-14/;  
3,40 a 3,31 /2x s, 2x-OCH<sub>3</sub>/;
- příklad 23: směs konformních složek:  
2,06 /s, CH<sub>3</sub>C=O/;  
3,95 /d, -CH<sub>2</sub>OAc/;
- příklad 24: směs konformních složek:  
3,95 /d, J = 7 Hz, -CH<sub>2</sub>OC=O/;  
1,21 /s, t-butyl-C=O/;
- příklad 26: směs rotamerů:  
2,70 /m, -CO-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CO/;
- příklad 28: směs rotamerů:  
5,31 /d, J = 3,8, H-26/;  
4,59 /m, H-2/;

4,42 /db, J = 13,5 Hz, H-6 ekv./;

přibl.4 /m, CH<sub>2</sub>-O-CO-/;

příklad 30: směs konformních složek:

4,02 /d, -CH<sub>2</sub>OC=O/;

db = dvojná vazba.

Sloučeniny podle vynálezu mají farmakologickou účinnost. Tyto sloučeniny jsou tedy určeny pro použití jako léčiva. Sloučeniny podle vynálezu vykazují zejména imunosupresní, anti-proliferační a protizáněťovou účinnost.

Protizáněťová účinnost může být například stanovena následujícími testovacími metodami:

1. Oxazolonom indukovaná alergická kontaktní dermatitida /myš/  
[tato testovací metoda je popsána F.M. Dietrichem a R. Hess-  
em v Int.Arch. Allergy 38 /1970/ 246-259\_7  
Při jediné topické aplikaci ve formě 0,01% roztoku vykazují  
sloučeniny účinnost /inhibice záněťového zpuchnutí/ mezi  
asi 20 a asi 63 %.
2. Látkou DNFB indukovaná alergická kontaktní dermatitida /pra-  
se domácí/  
[tato testovací metoda je popsána například v EP 315978/  
Dvě topické aplikace 0,4% formulace testovaných sloučenin  
mají za následek inhibici záněťové reakce o asi 16 až asi  
52 %.
3. Inhibice forbolesterem /TPA/ indukované iritační kontaktní  
dermatitidy /myš/  
[tato testovací metoda je popsána například v EP 315978/  
Po jediné aplikaci 3,6% formulace vykazují testované slou-  
čeniny při tomto testu inhibici záněťové reakce o asi 10  
až asi 30 %.

Imunosupresní a antiproliferační účinnost může být na-  
příklad stanovena následujícími testovacími metodami:

1. Proliferační odezva lymfocytů na alogenovou stimulaci při  
směsné lymfocytové reakci /MLR/ in vitro  
[T. Meo, "The MLR in the Mouse", Immunological Methods. L.  
Lefkovits a B. Pernis, Eds., Academic Press, N.Y. /1979/,  
227-239\_7

Při dávkce menší než asi 0,0008  $\mu\text{g/ml}$  až asi 0,09  $\mu\text{g/ml}$  vykazují testované sloučeniny při tomto testu potlačení směsných lymfocytů  $/IC_{50}/$ .

2. Inhibice primární humorální imunitní odezvy na ovčí erythro-  
/tato testovací metoda je popsána R.I. Mishell-em a R.W.  
Dutton-em v Science 153 /1966/ 1004-1006 a v J.Exp.Med. 126  
/1967/ 423-442\_7

Testované sloučeniny vykazují při tomto testu účinnost adekvátní  $IC_{50}$  od asi 0,0024 do asi 0,32  $\mu\text{g/ml}$ .

3. Inhibice proliferace humánních keratinocytů

/tato testovací metoda je například popsána v EP 315978/  
Testované sloučeniny vykazují při tomto testu v koncentracích od asi 1  $\mu\text{g/ml}$  do asi 10  $\mu\text{g/ml}$  účinnost rezultující v uvedené inhibici o asi 30 až asi 90 %.

Výhodnou sloučeninou z hlediska imunopresní účinnosti je sloučenina z příkladů 1 a 12 /32-hydroxymethyl-cyklopentyl-FR 520/. Bylo například stanoveno, že tato sloučenina má při testu na DNFB-indukovanou alergickou kontaktní dermatitidu /vepř domáci/ ve formě 0,4% přípravku lepší účinnost než odpovídající 1,2% přípravek dexamethasonu. Je tedy zřejmé, že v rámci této indikace může být sloučenina z příkladů 1 a 12 podávána větším savcům, například lidem, stejnými způsoby podání a ve stejných nebo nižších dávkách, než jaké jsou používány v případě uvedeného dexamethasonu.

Sloučeniny podle vynálezu ve volné formě, a pokud takové formy existují, i ve formě farmaceuticky přijatelných solí jsou proto indikovány jako imunopresní, antiproliferační a protizáněťové prostředky určené pro prevenci a léčení stavů vyžadujících imunopresní a protizáněťové podmínky, zejména

a/ pro prevenci a léčení

- resistence v případech transplantace orgánů nebo tkání, například při transplantacích srdce, ledvin, jater, kostní dřeně a kůže,
- nemoci roub-versus-hostitel, například nemoci po naroubování kostní dřeně,
- autoimunitních onemocnění, jakými jsou revmatoidní

artritida, vleklá forma tuberkulózy kůže, Hashimoto-va thyroidida, roztroušená sklerosa, Myasthenia gravis, cukrovka typu I a uveitida,

-imunologicky mediované kožní poruchy;

b/ pro léčení zánětových a hyperproliferačních kožních onemocnění, jakými jsou lupénka, atopická dermatitida, kontaktní dermatitida a další ekzémové dermatosy, seborrhoidní dermatitida, lišej /Lichen planus/, Pemphigus /puchýřina, puchýřnaté onemocnění kůže/, bulosní pemfigoid, bulosní epidermolýsa, kopřivka, angioedém, vaskulitida, erytém, kožní eosinofilie, zžíravý vřed a akné, a

c/ pro léčení a prevenci ohraničeného vypadávání vlasů.

Sloučeniny podle vynálezu mohou být podávány systemicky nebo topicky. Pro výše uvedené indikace se bude příslušné dávkování samozřejmě měnit podle způsobu podání, stavu pacienta, charakteru a vážnosti léčeného onemocnění a podobně. Nicméně bylo zjištěno, že uspokojivých výsledků se dosáhne za použití systemický a denních dávek od asi 0,15 do asi 1,5 mg/kg tělesné hmotnosti ošetřovaného živočicha. Denní dávka pro větší savce je v rozmezí od 0,01 do asi 100 mg, přičemž tato denní dávka se výhodně podává například až ve čtyřech dílčích dávkách nebo v retardované formě. Při topickém použití se uspokojivých výsledků dosáhne při lokálním podání 1 až 3% koncentrace účinné látky několikrát denně, například 2 až 5 krát denně. Příklady indikovaných galenických forem jsou vodičky, gely a krémy.

Sloučeniny podle vynálezu mohou být podávány libovolným konvečním způsobem, zejména enterálně, například perorálně, například ve formě tablet nebo kapslí, nebo topicky, například ve formě vodiček, gelů nebo krémů.

Farmaceutické kompozice, například pro topickou aplikaci, obsahující sloučeninu podle vynálezu ve volné formě nebo, pokud taková forma existuje, i ve formě farmaceuticky přijatelné soli v kombinaci s alespoň jedním farmaceuticky přijatelným nosičem, mohou být připraveny konvenčním způsobem smíšením účinné látky s farmaceuticky přijatelným nosičem nebo ředidlem.

Jednotková dávková forma obsahuje například asi 0,0025 až asi 50 mg účinné látky.

Sloučeniny podle vynálezu se aplikují topicky, například na kůži. Další formou topické aplikace je aplikace do očí za účelem léčení imuno-mediovaných onemocnění očí, jakými jsou autoimunitní onemocnění, jako například uveitida, jakož i chronická keratitida, alergické onemocnění, například jarní zánět spojivky oční, zánětové onemocnění a stavy po korneální transplantaci; tato aplikace se provádí topickým podáním sloučeniny podle vynálezu v oftalmickém vehikulu na povrch oka.

Při uvedené aplikaci se volí takové vehikulum, které udržuje sloučeninu podle vynálezu ve styku s povrchem oka po dobu nezbytnou k tomu, aby sloučenina podle vynálezu pronikla do korneálních a interních oblastí oka, například do přední komory, zadní komory, sklovitého těla, vodné tekutiny, sklovité tekutiny, rohovky, duhovky, řas, čočky, sítnice a skléry.

Farmaceuticky přijatelným oftalmickým vehikulem může být například masť, rostlinný olej nebo zapouzdřovací materiál.

I když protizáněťová, imunosupresní a antiproliferační účinnost představuje dominantní účinnost sloučenin podle vynálezu, mají tyto sloučeniny i určitý stupeň účinnosti zvyšovat citlivost organismu na chemoterapeutika a tedy zvyšovat účinnost těchto chemoterapeutik. Tato účinnost může být například stanovena testovacími metodami popsány v EP 360760.

Sloučeniny podle vynálezu jsou proto indikovány pro použití při modifikaci resistance různých typů vůči chemoterapeutickým prostředkům, například získané nebo vrozené, nebo při zvyšování citlivosti organismu na podávaná chemoterapeutika, například jako prostředek snižující obvyklé dávky podávaných chemoterapeutik, například v případě antineoplastické nebo cytostatické terapie, jako prostředek snižující celkovou toxicitu terapeutik, a zejména jako prostředek eliminující nebo redukcující odolnost, a to vlastní nebo získanou, organismu vůči podávaných chemoterapeutickým prostředkům.

Vynález se rovněž týká použití sloučeniny podle vyná-

lezu jako farmaceutického prostředku, této sloučeniny pro použití jako farmaceutického prostředku, použití této sloučeniny pro přípravu farmaceutické kompozice, která obsahuje tuto sloučeninu ve směsi s alespoň jedním farmaceuticky přijatelným nosičem nebo ředidlem a způsobu přípravy farmaceutické kompozice, který zahrnuje smíšení sloučeniny podle vynálezu s alespoň jedním farmaceuticky přijatelným nosičem nebo ředidlem.

P A T E N T O V É                      N Á R O K Y

1.        12-/2'-cyklopentylvinyl/-11,28-dioxa-4-azatricyklo-  
[22.3.1.0<sup>4,9</sup>]oktakos-18-enový nebo -14,18-dienový  
nebo  
11-/2'-cyklopentylvinyl/-10,27-dioxa-4-azatricyklo[21.3.1.0<sup>4,8</sup>]-  
heptakos-17-enový nebo -13,17-dienový derivát  
s výhradou, že jeho cyklopentylový zbytek je jiný než 3-for-  
mylcyklopentylový zbytek.

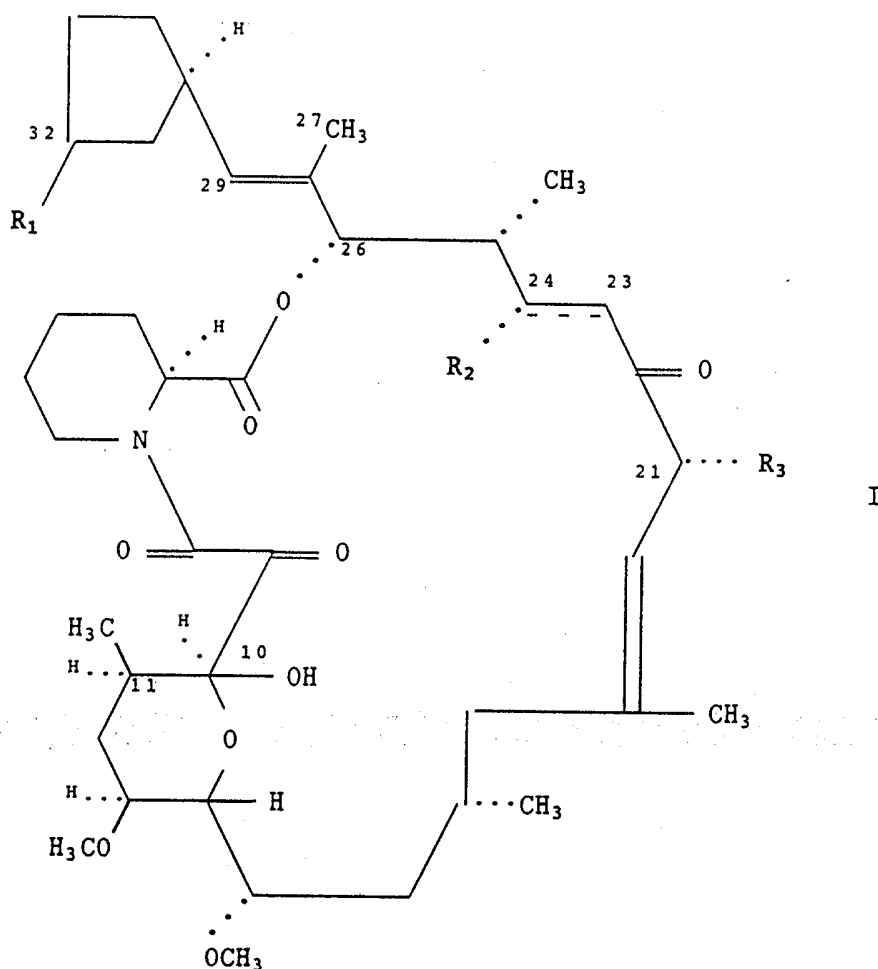
2.        Sloučenina podle nároku 1, kterou je  
17-alkyl-/nebo 17-alkenyl/-1-hydroxy-14-oxy-12-/2'-cyklo-  
pentyl-1'-methyl-trans-vinyl/-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-  
tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0<sup>4,9</sup>]-  
oktakos-18-trans-en-2,3,10,16-tetraonový  
nebo  
17-alkyl-/nebo 17-alkenyl/-1-hydroxy-12-/2'-cyklopentyl-  
1'-methyl-trans-vinyl/-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetra-  
methyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0<sup>4,9</sup>]-oktakos-  
14,18-trans-dien-/nebo -18-trans-en/-2,3,10,16-tetrao-  
nový derivát  
s výhradou, že jeho cyklopentylový zbytek je jiný než 3-for-  
mylcyklopentylový zbytek.

3.        Sloučenina podle nároku 1, kterou je  
17alfa-alkyl-/nebo 17alfa-alkenyl/-1beta-hydroxy-14alfa-  
oxy-12-[2'-/cyklopent-1"/R/-yl/-1'-methyl-trans-vinyl]-  
23alfa,25beta-dimethoxy-13alfa,19,21alfa,27beta-tetra-  
methyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22.3.1.0<sup>4,9</sup>]-oktakos-  
18-trans-9alfaH,24betaH-2,3,10,16-tetraonový  
nebo  
17alfa-alkyl-/nebo 17alfa-alkenyl/-1beta-hydroxy-12-[2'-  
/cyklopent-1"/R/-yl/-1'-methyl-trans-vinyl]-23alfa,25beta-  
dimethoxy-13alfa,19,21alfa,27beta-tetramethyl-11,28-

dioxa-4-azatricyklo[2.2.3.1.0<sup>4,9</sup>]oktako-14,18-trans-dien-/nebo -18-trans-en/-9alfaH, 24betaH-2,3,10,16-tetraonový derivát

- s výhradou, že jeho cyklopentylový zbytek je jiný než 3-formyl-cyklopentylový zbytek.

4. Sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce I



ve kterém  $R_1$  znamená methoxymethylovou skupinu, případně chráněnou hydroxymethylovou skupinu, acyloxy-methylovou skupinu, ve které acylový zbytek případně obsahuje buď dimethylaminovou skupinu, která může být případně kvarternizovaná, nebo karboxylovou skupinu, která může být případně esterifikovaná, nebo jednu nebo více aminových a/nebo hydroxylových skupin, které mohou být případně chráněné, nebo aminooxalyl-

- oxymethylovou skupinu,  
R<sub>2</sub> buď znamená methoxylovou skupinu, formyloxy-  
skupinu nebo případně chráněnou hydroxylovou  
skupinu a mezi polohami 23 a 24 je jednoduchá  
vazba nebo  
R<sub>2</sub> je nepřítomen a mezi polohami 23 a 24 je  
dvojná vazba a  
R<sub>3</sub> znamená methylovou skupinu, ethylovou skupinu,  
n-propylovou skupinu nebo allylovou skupinu,

ve volné formě a ve formě soli, pokud taková forma existuje.

5. Sloučenina podle nároku 1, kterou je sloučenina Ip1,  
tj. sloučenina obecného vzorce I, který je definován v nároku  
4 a ve kterém

- R<sub>1</sub> znamená hydroxymethylovou skupinu,  
R<sub>2</sub> buď znamená případně chráněnou hydroxylovou skupi-  
nu a mezi polohami 23 a 24 je jednoduchá vazba nebo  
R<sub>2</sub> je nepřítomen a mezi polohami 23 a 24 je dvojná  
vazba a  
R<sub>3</sub> má výše uvedený význam v nároku 4 pro obecný vzo-  
rec I.

6. Sloučenina podle nároku 1, kterou je sloučenina Ip2,  
tj. sloučenina obecného vzorce I, který je definován v nároku  
4 a ve kterém

- R<sub>1</sub> znamená případně chráněnou hydroxymethylovou sku-  
pinu,  
R<sub>2</sub> znamená význam uvedený pro sloučeniny Ip1 a  
R<sub>3</sub> má výše uvedený význam v nároku 4 pro obecný vzo-  
rec I,

ve volné formě a ve formě soli, pokud taková forma existuje.

7. Sloučenina podle nároku 1, kterou je sloučenina Ip3,  
tj. sloučenina obecného vzorce I, který je definován v nároku  
4 a ve kterém

- R<sub>1</sub> znamená acyloxymethylovou skupinu, výhodně formyl-  
oxymethylovou skupinu,

$R_2$  buď znamená formyloxy skupinu nebo případně chráněnou hydroxylovou skupinu a mezi polohami 23 a 24 je jednoduchá vazba nebo

$R_2$  je nepřítomen a mezi polohami 23 a 24 je dvojná vazba a

$R_3$  má výše uvedený význam v nároku 4 pro obecný vzorec I,

ve volné formě a ve formě soli, pokud taková forma existuje.

8. Sloučenina podle nároku 1, kterou je sloučenina Ip4, tj. sloučenina obecného vzorce I, který je definován v nároku 4 a ve kterém

$R_1$  znamená acyloxymethylovou skupinu, ve které acylový zbytek případně obsahuje buď dimethylaminovou skupinu, která může být případně kvarternizovaná, nebo jednu nebo více aminových a/nebo hydroxylových skupin, které mohou být případně chráněné,

$R_2$  má význam definovaný pro sloučeniny Ip1 a

$R_3$  má výše uvedený význam v nároku 4 pro obecný vzorec I,

ve formě volné a ve formě soli, pokud taková forma existuje.

9. Sloučenina podle nároku 1, kterou je sloučenina Ip5, tj. sloučenina obecného vzorce I, který je definován v nároku 4 a ve kterém

$R_1$  znamená aminooxalyloxymethylovou skupinu,

$R_2$  má význam definovaný pro sloučeniny Ip1 a

$R_3$  má výše uvedený význam v nároku 4 pro obecný vzorec I,

ve volné formě a ve formě soli, pokud taková forma existuje.

10. Sloučenina podle nároku 1, kterou je sloučenina Ip6, tj. sloučenina obecného vzorce I, který je definován v nároku 4 a ve kterém

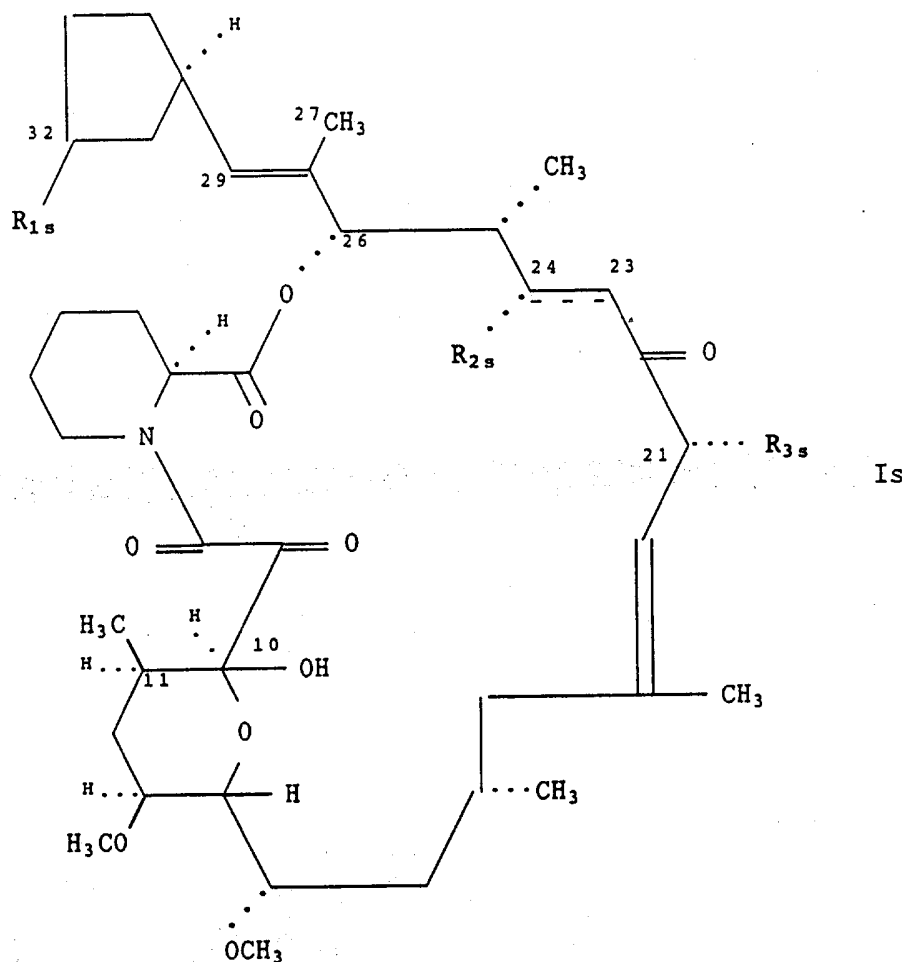
$R_1$  znamená methoxymethylovou skupinu a

$R_2$  znamená methoxylovou skupinu nebo případně chráněnou hydroxylovou skupinu a mezi polohami 23 a

- 24 je jednoduchá vazba nebo  
R<sub>2</sub> je nepřítomen a mezi polohami 23 a 24 je dvojná vazba  
nebo  
R<sub>1</sub> znamená případně chráněnou hydroxymethylovou skupinu a  
R<sub>2</sub> znamená methoxylovou skupinu a  
R<sub>3</sub> má výše uvedený význam v nároku 4 pro obecný vzorec I,

ve volné formě a ve formě soli, pokud taková forma existuje.

11 Sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce Is



ve kterém R<sub>1s</sub> znamená methoxymethylovou skupinu, hydroxymethylovou skupinu případně chráněnou terc.butyl-dimethylsilylovou skupinou, benzoyloxymethylovou skupinu, acyloxymethylovou skupinu,

ve které má acylový zbytek 1 až 5 uhlíkových atomů a která může případně obsahovat buď dimethylaminovou skupinu, která může být případně kvarternizovaná, nebo karboxylovou skupinu, která může být případně esterifikovaná alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo aminovou skupinu, která může být případně chráněná terc.butoxykarbonylovou skupinou, nebo aminooxalyloxymethylovou skupinu,

$R_{2s}$  buď znamená methoxylovou skupinu, formyloxy-skupinu nebo hydroxylovou skupinu případně chráněnou terc.butyl dimethylsilylovou skupinou, a mezi polohami 23 a 24 je jednoduchá vazba nebo

$R_{2s}$  je nepřítomen a mezi polohami 23 a 24 je dvojná vazba a

$R_{3s}$  znamená ethylovou nebo allylovou skupinu, ve volné formě nebo ve formě soli, pokud taková forma existuje.

12. Sloučenina podle nároku 1, kterou je 32-hydroxymethyl-cyklopentyl-FR520.

13. Sloučenina podle nároku 1, kterou je buď

- 32-terc.butyl dimethylsilyloxymethyl-cyklopentyl-FR520
- nebo 24-O-terc.butyl dimethylsilyl-32-hydroxymethyl-cyklopentyl-FR520
- nebo 24-O-formyl-32-formyloxymethyl-cyklopentyl-FR520
- nebo 32-aminooxalyloxymethyl-24-dehydroxy- $\Delta^{23}$ -cyklopentyl-FR520
- nebo 32-aminooxalyloxymethyl-cyklopentyl-FR520,
- nebo 24-methoxy-32-methoxymethyl-cyklopentyl-FR520
- nebo 24-O-terc.butyl dimethylsilyl-32-isobutanoyloxymethyl-cyklopentyl-FR520
- nebo 24-O-terc.butyl dimethylsilyl-32- $\sphericalangle$ /N,N-dimethylamino/ $\sphericalangle$ -methyl- $\sphericalangle$ -karbonyloxymethyl-cyklopentyl-FR520
- nebo 32- $\sphericalangle$ -N-terc.butoxykarbonylamino/methyl- $\sphericalangle$ -karbonyloxymethyl-24-O-terc.butyl dimethylsilyl-cyklopentyl-FR520

nebo 32-/N,N,N-trimethylamoniomethyl/karbonyloxymethyl-cyklopentyl-FR520-jodid .

nebo 32-isobutanoyloxymethyl-cyklopentyl-FR520  
ve volné formě a ve formě soli, pokud taková forma existuje.

14. Sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce I, ve kterém

$R_1$  znamená hydroxymethylovou skupinu a buď

$R_2$  je nepřítomen a mezi polohami 23 a 24 je dvojná vazba a

$R_3$  znamená ethylovou skupinu nebo

$R_2$  znamená hydroxylovou skupinu a mezi polohami 23 a 24 je jednoduchá vazba a

$R_3$  znamená allylovou skupinu

ve volné formě a ve formě soli, pokud taková forma existuje.

15. Sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce I, ve kterém je mezi polohami 23 a 24 jednoduchá vazba,  $R_3$  znamená ethylovou skupinu a

$R_1$  znamená  $-\text{CH}_2$ -terc.butyldimethylsilyloxy-skupinu a

$R_2$  znamená terc.butyldimethylsilyloxy-skupinu  
nebo

$R_1$  znamená benzoyloxymethylovou skupinu a

$R_2$  znamená terc.butyldimethylsilyloxy-skupinu  
nebo

$R_1$  znamená acetoxymethylovou skupinu a

$R_2$  znamená terc.butyldimethylsilyloxy-skupinu  
nebo

$R_1$  znamená pivaloyloxymethylovou skupinu a

$R_2$  znamená terc.butyldimethylsilyloxy-skupinu  
nebo

$R_1$  znamená skupinu  $/\text{H}_3\text{C}/_2\text{NCH}_2\text{COOCH}_2$ . a

$R_2$  znamená hydroxylovou skupinu  
nebo

$R_1$  znamená isobutanoyloxymethylovou skupinu a

$R_2$  znamená hydroxylovou skupinu  
nebo

$R_1$  znamená benzoyloxymethylovou skupinu a

$R_2$  znamená hydroxylovou skupinu

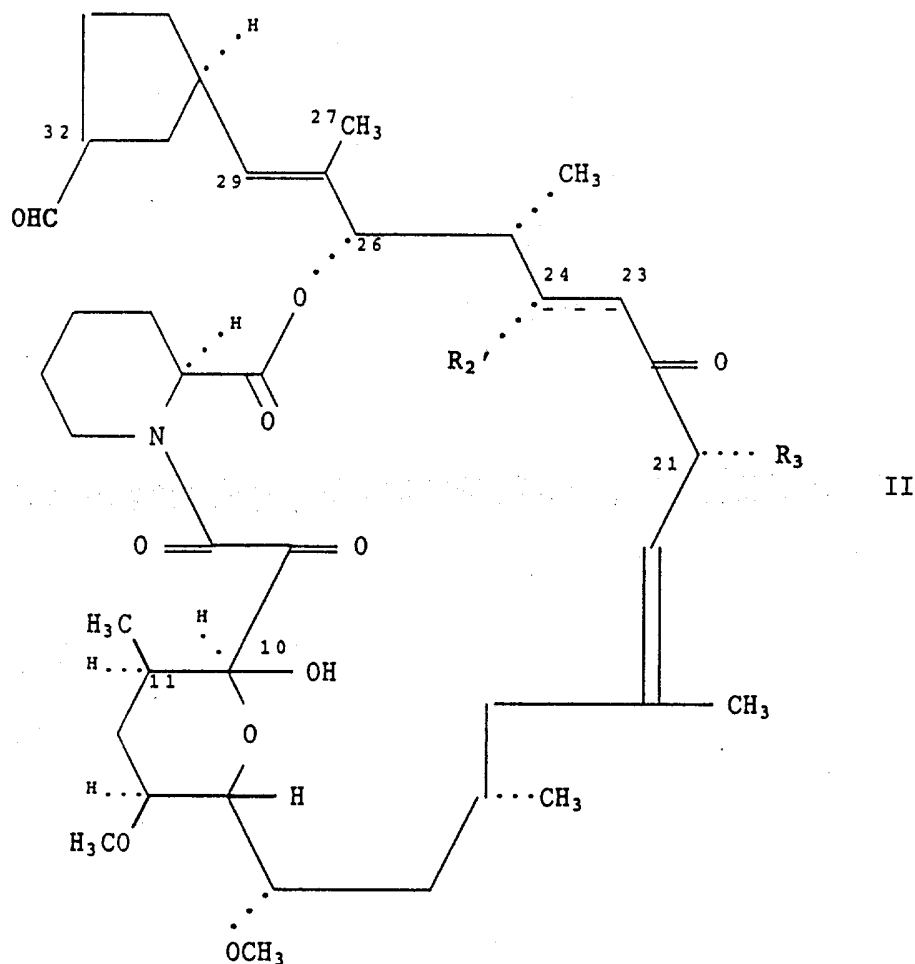
- nebo
- R<sub>1</sub> znamená acetoxy-methylovou skupinu a  
R<sub>2</sub> znamená hydroxylovou skupinu  
nebo
- R<sub>1</sub> znamená pivaloyloxymethylovou skupinu a  
R<sub>2</sub> znamená hydroxylovou skupinu  
nebo
- R<sub>1</sub> znamená skupinu terc.butoxykarbonyl-NHCH<sub>2</sub>COOCH<sub>2</sub>- a  
R<sub>2</sub> znamená hydroxylovou skupinu  
nebo
- R<sub>1</sub> znamená skupinu HOOC/CH<sub>2</sub>/COOCH<sub>2</sub>- a  
R<sub>2</sub> znamená skupinu terc.butyl-dimethylsilyloxy-  
nebo
- R<sub>1</sub> znamená skupinu H<sub>3</sub>COOC/CH<sub>2</sub>/COOCH<sub>2</sub>- a  
R<sub>2</sub> znamená terc.butyl-dimethylsilyloxy-skupinu  
nebo
- R<sub>1</sub> znamená skupinu HOOC/CH<sub>2</sub>/COOCH<sub>2</sub>. a  
R<sub>2</sub> znamená hydroxylovou skupinu  
nebo
- R<sub>1</sub> znamená skupinu H<sub>3</sub>COOC/CH<sub>2</sub>/COOCH<sub>2</sub>- a  
R<sub>2</sub> znamená hydroxylovou skupinu  
nebo
- R<sub>1</sub> znamená H<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>COOCH<sub>2</sub>-skupinu a  
R<sub>2</sub> znamená hydroxylovou skupinu

ve volné formě a ve formě soli, pokud taková forma existuje.

16. Způsob přípravy sloučeniny podle nároku 1, v y z n a -  
č e n ý t í m , že se vhodný 12-/2'-cyklohexylvinyl/-11,28-  
dioxo-4-azatricyklo[22.3.1.0<sup>4,9</sup>]-heptakos-18-enový nebo -14,18-  
dienový derivát nebo vhodný 11-/2'-cyklohexylvinyl/-10,27-  
dioxo-4-azatricyklo[22.3.1.0<sup>4,8</sup>]-heptakos-17-enový nebo -13,17-  
dienový derivát podrobí kontrakci kruhu, načež se získaná  
cyklopentylová sloučenina příslušně derivatizuje.

17. Způsob podle nároku 16 pro přípravu sloučenin obecného  
vzorce I definovaného v nároku 4, v y z n a č e n ý t í m ,  
že zahrnuje

- a/ pro přípravu sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém
- $R_1$  znamená hydroxymethylovou skupinu,
  - $R_2$  buď znamená případně chráněnou hydroxylovou skupinu a mezi polohami 23 a 24 je jednoduchá vazba nebo
  - $R_2$  je nepřítomen a mezi polohami 23 a 24 je dvojná vazba a
  - $R_3$  má výše uvedený význam v nároku 4 pro obecný vzorec I
- /tj. sloučeniny Ia/  
příslušnou redukci odpovídající sloučeniny obecného vzorce II



ve kterém

- $R_2$  buď znamená případně chráněnou hydroxylovou skupinu a mezi polohami 23 a 24 je jednoduchá vazba nebo

$R_2$  je nepřítomen a mezi polohami 23 a 24 je dvojná vazba a

$R_3$  má výše uvedený význam v nároku 4 pro obecný vzorec I,

b/ pro přípravu sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

$R_1$  znamená chráněnou hydroxymethylovou skupinu,

$R_2$  buď znamená případně chráněnou hydroxylovou skupinu a mezi polohami 23 a 24 je jednoduchá vazba nebo

$R_2$  je nepřítomen a mezi polohami 23 a 24 je dvojná vazba a

$R_3$  má výše uvedený význam v nároku 4 pro obecný vzorec I,

příslušné zavedení ochranné skupiny do sloučeniny Ia,

c/ pro přípravu sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

$R_1$  znamená případně chráněnou hydroxymethylovou nebo formyloxymethylovou skupinu,

$R_2$  buď znamená formyloxy-skupinu nebo případně chráněnou hydroxylovou skupinu a mezi polohami 23 a 24 je jednoduchá vazba nebo

$R_2$  je nepřítomen a mezi polohami 23 a 24 je dvojná vazba a

$R_3$  má výše uvedený význam v nároku 4 pro obecný vzorec I,

s výhradou, že alespoň jeden z  $R_1$  a  $R_2$  znamená formyloxymethylovou skupinu nebo případně formyloxy-skupinu,

příslušnou formylaci odpovídající sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

$R_1$  znamená případně chráněnou hydroxymethylovou nebo formyloxymethylovou skupinu,

$R_2$  buď znamená případně chráněnou hydroxylovou skupinu a mezi polohami 23 a 24 je jednoduchá vazba nebo

$R_2$  je nepřítomen a mezi polohami 23 a 24 je dvojná vazba a

$R_3$  má výše uvedený význam v nároku 4 pro obecný vzorec I

s výhradou, že alespoň jeden z  $R_1$  a  $R_2$  je jiný než formyloxymethylová skupina nebo případně formyloxy-skupina,

- d/ pro přípravu sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém
- $R_1$  znamená aminooxalyloxymethylovou skupinu,
  - $R_2$  buď znamená případně chráněnou hydroxylovou skupinu a mezi polohami 23 a 24 je jednoduchá vazba nebo
  - $R_2$  je nepřítomen a mezi polohami 23 a 24 je dvojná vazba a
  - $R_3$  má výše uvedený význam v nároku 4 pro obecný vzorec I,

reakci s příslušným oxalylovým derivátem a potom s amoniakem, přičemž výchozím produktem je odpovídající sloučenina Ia,

- e/ pro přípravu sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém
- $R_1$  znamená methoxymethylovou skupinu nebo případně chráněnou hydroxymethylovou skupinu,
  - $R_2$  buď znamená methoxylovou skupinu nebo případně chráněnou hydroxylovou skupinu a mezi polohami 23 a 24 je jednoduchá vazba nebo
  - $R_2$  je nepřítomen a mezi polohami 23 a 24 je dvojná vazba a
  - $R_3$  má výše uvedený význam v nároku 4 pro obecný vzorec I,

s výhradou, že alespoň jeden z  $R_1$  a  $R_2$  znamená methoxymethylovou skupinu nebo popřípadě methoxylovou skupinu, příslušnou methylaci odpovídající sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

- $R_1$  znamená případně chráněnou hydroxymethylovou skupinu,
- $R_2$  buď znamená případně chráněnou hydroxylovou skupinu a mezi polohami 23 a 24 je jednoduchá vazba nebo
- $R_2$  je nepřítomen a mezi polohami 23 a 24 je dvojná vazba a
- $R_3$  má výše uvedený význam v nároku 4 pro obecný vzorec I,

- f/ pro přípravu sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

- $R_1$  znamená acyloxymethylovou skupinu, ve které acylový zbytek případně obsahuje buď dimethylaminovou skupinu, která může být případně kvarternizovaná, nebo karboxylovou skupinu, která může být případně esterifikovaná, nebo jednu nebo více případně chráněných aminových a/nebo hydroxylových skupin,
- $R_2$  buď znamená případně chráněnou hydroxylovou skupinu a mezi polohami 23 a 24 je jednoduchá vazba nebo
- $R_2$  je nepřítomen a mezi polohami 23 a 24 je dvojná vazba a
- $R_3$  má výše uvedený význam v nároku 4 pro obecný vzorec I

/tj. sloučeniny Ih/,

příslušnou acylací odpovídající sloučeniny Ia,  
a případnou kvarternizací rezultující sloučeniny Ih,  
ve které  $R_1$  obsahuje dimethylaminovou skupinu,

a v případě, že rezultující sloučenina obecného vzorce I má chráněnou hydroxylovou nebo hydroxymethylovou skupinu a/nebo chráněnou aminovou skupinu, případné odstranění ochranné skupiny nebo ochranných skupin za vzniku odpovídající sloučeniny obecného vzorce I mající jednu nebo více nechráněných hydroxylových nebo hydroxymethylových skupin a/nebo nechráněných aminových skupin,

a izolací rezultující sloučeniny obecného vzorce I ve volné formě nebo ve formě soli, pokud taková forma existuje.

18. Farmaceutická kompozice, v y z n a č e n á t í m, že obsahuje sloučeninu podle nároku 1 v kombinaci s alespoň jedním farmaceuticky přijatelným nosičem nebo ředidlem.

19. Sloučenina podle nároku 1 pro použití jako léčivo.

20. Použití sloučeniny podle nároku 1 pro přípravu farmaceutické kompozice zahrnující smíšení uvedené sloučeniny s alespoň jedním farmaceuticky přijatelným nosičem nebo ředidlem.

21. Způsob přípravy farmaceutické kompozice, v y z n a -  
č e n ý t í m , že se se sloučenina podle nároku 1 smísí  
s alespoň jedním farmaceuticky přijatelným nosičem nebo ředid-  
lem.

22. Použití cyklopentylové sloučeniny, rezultující z podro-  
bení vhodného 12-/2'-cyklohexylvinyl/-11,28-dioxa-4-azatricyklo-  
[22.3.1.0<sup>4,9</sup>]oktakos-18-enového nebo -14,18-dienového deri-  
vátu nebo vhodného 11-/2'-cyklohexylvinyl/-10,27-dioxa-4-aza-  
tricyklo[22.3.1.0<sup>4,8</sup>]heptakos-17-enového nebo -13,17-dieno-  
vého derivátu kontrakci kruhu, jako meziprojektu.

23. Použití jako meziprojektu podle nároku 22 sloučeniny  
obecného vzorce II definovaného v nároku 17.

Zastupuje :