

(11) Patent numeris: **3533**

(51) Int.Cl.⁵: **C07D 491/12**

(21) Paraiškos numeris: **IP495**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 04 27**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1994 11 25**

(45) Patent paskelbimo data: **1995 11 27**

(31,32,33) Prioritetas: **921851, 1992 08 05, US**

(72) Išradėjas:

Peter J. Sinclair, US
Frederick Wong, US
Joung Goulet, US
Mark Goulet, US
William H. Parsons, US
Matthew J. Wyvratt, US

(73) Patent savininkas:

MERCK & CO., INC. . 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065, US

(74) Patentinis patikėtinis:

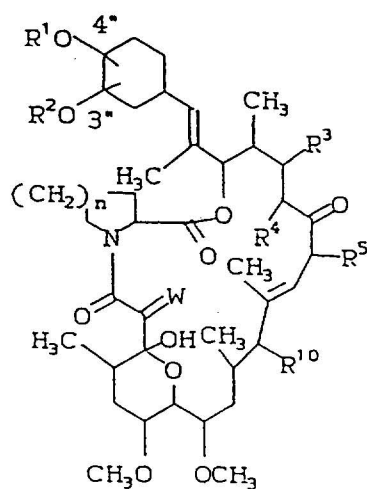
Liudmila Gerasimovič, 9, J. Basanavičiaus g. 16/5-41, 2009 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

O-heteroaril-, O-alkilheteroaril-, O-alkenilheteroaril- ir O-alkinilheteroarilmakrolidai

(57) Referatas:

O-heteroaril-, O-alkilheteroaril-, O-alkenilheteroaril- ir O-alkinilheteroarilmakrolidai, turintys bendrą formulę:

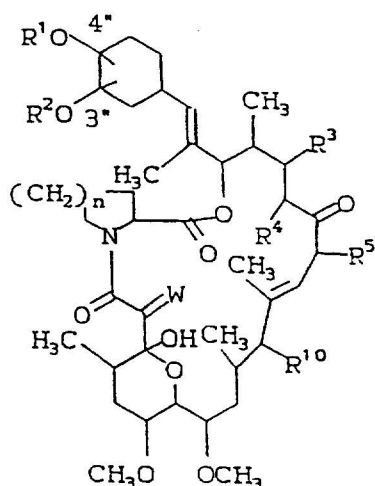


(I),

susintetinti iš atitinkamų pradinių medžiagų, alkilinant ir/arba arilinant cikloheksilo žiedo C-3" ir/arba C-4" atomus. Šie makrolidiniai imunosupresantai yra naudingi žinduolių gydymui nuo autoimuninių ligų, infekcinių ligų ir siekiant išvengti persodintų svetimų organų atmetimo ir/arba panašių sutrikimų, ligų ir susirgimų gydymui.

Šis išradimas aprašo O-heteroaril-, O-alkilheteroaril-,
O-alkenilheteroaril- ir O-alkinilheteroarilmakrolidus,
kurie naudingi žinduolių gydymui nuo autoimuninių ligų
(tokių kaip juvenilinio cukrinio diabeto, išsėtinės
5 sklerozės ir reumatoidinio artrito), imunodepresijos,
infekcinių ligų ir/arba siekiant išvengti persodintų
svetimų organų atmetimo (pavyzdžiui, persodinant kaulų
čiulpus, širdį bei ksenotransplantantų atveju), taip
pat naudingi gydant vietiškai uždegiminius ir hiper-
10 proliferatyvinius odos susirgimus ir ant odos pasi-
reiškiančius su imunine sistema susijusius susirgimus,
(tokius kaip psoriazė, atopinis dermatitas, kontaktinis
dermatitas, ir kiti egzeminiai dermatitai, seborėjinis
dermatitas, plokščioji kerpligė, pūslinė, buliozinė
15 pūslinė, pūslinė epidermolizė, dilgėlinė, angioedemos,
angitas, eritemos, odos euzinofilija, lizdinė alo-
pecija, vyriško tipo alopecija, sentavinė alopecija,
grižtama obstruktyvi kvėpavimo takų liga, ypač astma,
alopecija, limfos ir kraujo indų uždegimai, citome-
20 galoviruso infekcija, dauginis atsparumas vaistams,
idiopatinis trombocitopeninis rožinis išbėrimas, Behcet
sindromas, konjunktyvitas, Crohno liga, Mooren opa,
uveitas, sunkus vidinės akies uždegimas ir/arba kepenų
pažeidimas, susijęs su išemine liga. Be to, kai kurie
25 šio išradimo junginiai gali turėti antagonistinių sa-
vybių ir dėl to gali būti pritaikyti siekiant panai-
kinti kitų imunitetą slopinančių agentų aktyvumą
ir/arba sumažinti jų toksiškumą.

30 Apibūdėdama detaliau, šis išradimas aprašo junginius,
kurių bendra formulė yra I:



I,

kurioje R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₁₀, W ir n yra apibrėžti žemiau.

Šis išradimas taip pat aprašo farmacinę kompoziciją, kurios sudėtyje yra junginiai, ir būdą šių junginių ir kitų agentų panaudojimui kai kurių sutrikimų, negalavimų, ligų ir susirgimų gydymui bei profilaktikai.

Fijisawa United States, Europos ir Japonijos patentai bei paraiškos (JAV, pat. Nr. 4, 894, 366, 1990, EPO 0, 184, 162 ir PBJ Nr. 63-17884) bei publikacijos (J. Am. Chem. Soc., 1987, 109, 5031 ir J. Antibiotics 1987, 40 1249) aprašo 17-alil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-hidroksi-3''-metoksi-cikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22. 3. 1. 0^{4,9}] oktako-18-en-2, 3, 10, 16-tetraoną (FR-900506), (FK-506), (L-679, 934) 17-etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-hidroksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22. 3. 1. 0^{4,9}] oktako-18-en-2, 3, 10, 16-tetraoną (FR-900520) bei artimus jiems junginius, kurie yra pradinės medžiagos sintetinant aprašytus junginius. Minėtos pradinės medžiagos (FR-900506) sintezė neseniai aprašyta (J. Am. Chem. Soc., 1989, 111, 1157). Sandoz firmos paraiškoje Europatentui (EPO Nr. 0 356 399) aprašyti FR-900506 stereoizomerai ir jų dariniai 17-oje padėtyje. Fisons

firmos paraiškose Europos ir WIPO patentams (EPO Nr. 0 323 042) ir WO 89/05304) aprašyti įvairūs FR-900506 FR-900520 ir panašūs junginiai. Sandoz paraiškoje Europatentui (EPO Nr. 0 437 680) aprašomi FR-900506, FR-900520 ir panašių junginių chloro, bromo, jodo ir azido dariniai. Merck paraiškoje Europatentui (EPO Nr. 0 428 365) aprašomi įvairūs FR-900506, FR-900520 ir panašių junginių aminodariniai. Fujisawa paraiškoje patentui (GB Nr. 2 245 891-A) aprašomi įvairūs FR-900506 dariniai, turintys heterociklinę grupę.

Fujisawa JAV patentuose (JAV pat. Nr. 4 929 611, 1990 JAV pat. Nr. 4 956 352, 1990 ir JAV pat. Nr. 4,511,811, 1992) aprašomas FK-506 tipo junginių panaudojimas įveikiant organizmo pasipriešinimą persodinant organus. Sandoz paraiškoje Europatentui (EPO Nr. 0 315 978) aprašomas FR-900506 ir panašių junginių panaudojimas vietiniam uždegiminių ir hiperproliferatyvinių odos susirgimų bei ant odos pasireiškiančių imuninių susirgimų gydymui. Fisons firmos paraiškoje WIPO patentui (WO 91/04025) aprašytas įvairių FR-900506 darinių taikymas imunodepresijos gydymui. Fison firmos paraiškoje WIPO patentui (WO 90/14826) aprašytas FR-900506 ir panašių junginių taikymas imunodepresijos gydymui ir grįžtamų obstruktyvių kvėpavimo takų ligų, ypač astmos, gydymui. Fujisawa paraiškoje Europatentui (EPO Nr. 0 423 714) aprašomas FK-506 ir panašių junginių panaudojimas nuplikimo gydymui. Įvairūs tyrimai parodė FK-506 efektyvumą gydant daugybę ligų, tokių kaip reumatoidinis artritas, (C. Arita, et al., Clinical Exp. Immunol., 1990, 82, 456-461; N. Inamura, et al., Clin. Immunol. Immunopathol. 1988, 46 82-90) pradinis diabetas (N. Murase, et al., Diabetes, 1990, 39 1584-86; N. Murase, et al., Lancet, 1990, 336 373-74), užpakalinis uveitas, (H. Kawashima, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1988, 29, 1265-71), kepenų pažeidimai, susiję su išemine liga (M. Sakr, et al., Life Sci., 1990, 47, 687-91), aler-

gintis encefalomyelitas (K. Deguchi, et al., Brain Nerve, 1990, 42, 391-97), glomerulonefritas (J. McCauley, et al., Lancet, 1990, 335 674), sisteminė vilkligė (K. Takabayashi, et al., Clin. Immunol. Immunopathol. 1989, 51 110-117), 110-117), dauginis atsparumas vaistams (M. Naito, et al., Cancer Chemother. Pharmacol., 1992, 29 195-200), limfos ir kraujo indų uždegimas (WO 91/17754), citomegaloviruso infekcija (GB Nr. 2 247 620A) ir idiopatinis trombocitopeninis rožinis išbėrimas bei Basedovo liga (WO 91/19495).

Yra parodyta, kad imuninio reguliavimo sutrikimai pasireiškia sergant įvairioms "autoimuninėmis" ligomis ir chroniškais uždegimais, tarp jų paminėtina sisteminė vilkligė, chroniškas reumatoidinis artritas, I ir II tipo cukrinis diabetas, žarnyno uždegimai, tulžies cirozė, uveitas, išsėtinė sklerozė ir kiti susirgimai, tokie kaip Crohn liga, opinis kolitas, buliozinė pūslinė, sarkoidozė, psoriazė, ichtiozė, ir Graves oftalmopatiya. Nors kiekvieno iš šių susirgimų patogenezė gali būti skirtinga, bendra jiems yra tai, kad atsiranda daugybė autoantikūnų ir su savimi reaguojančių limfocitų. Toks auto reakingumas iš dalies gali sąlygoti homeostatinės kontrolės, kuri sudaro sąlygas normaliai imuninės sistemos veiklai, praradimą.

Analogiškai, po kaulų čiulpų ar organų persodinimo, šeimininko limfocitai atpažįsta svetimo audinio antigenus ir pradeda gaminti antikūnus, kas sukelia atmetimo reakciją.

Vienas iš galutinių autoimuninio arba atmetimo proceso rezultatų yra audinių destrukcija, kurią sukelia uždegimo apimtos ląstelės ir medžiagos, kurias ląstelės atpalaiduoja. Priešuždegiminių agentų, tokių kaip NSAID (nesteroidiniai priešuždegiminiai vaistai) ir kortikosteroidai, veikimo principas remiasi šių medžiagų

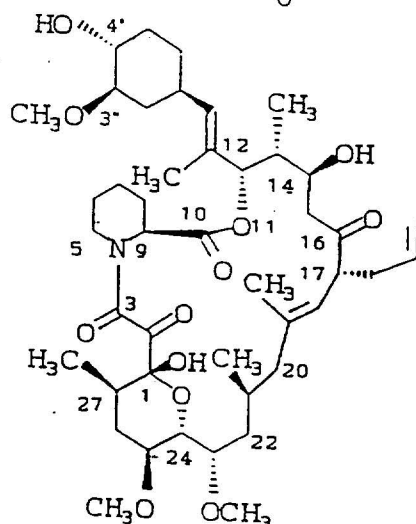
veikimo arba jų sekrecijos blokavimu, tačiau neturi jokios įtakos imuninei susirgimo prigimčiai. Iš kitos pusės, citotoksiniai agentai, pavyzdžiui, ciklofosfamidas, veikia taip nespecifiškai, kad užblokuojamas
5 tiek normalus, tiek ir autoimuninis atsakas. Iš tiesų, tikėtina, kad pacientai, gydomi tokiais nespecifiškais imunosupresantais, gali mirti tiek nuo infekcijos, tiek ir nuo autoimuninės ligos kuria jie serga.

10 Ciklosporinas A, kurį 1983 metais aprobavo JAV. FDA (Food and Drug Administration), šiuo metu yra pagrindinis vaistas, naudojamas siekiant išvengti persodintų organų atmetimo. Vaisto veikimas paremtas organizmo
15 imuninės sistemos slopinimu, o tai neleidžia mobilizuoti jos didžiulį natūralių apsaugančių agentų arsenalą, kuris atmeta persodinto organo svetimą baltymą. Nors ciklosporinas A yra efektyvus kovojant su persodinto organo atmetimu, jis yra toksiškas inkstams ir
20 sukelia kai kuriuos nepageidaujamus šalutinius efektus, tokius kaip inkstų funkcijos sutrikimas, nenormali kepenų veikla ir nemalonūs pojūčiai virškinamajame trakte.

Šioje srityje nuolat ieškomi naujesni, saugesni vaistai, turintys mažiau šalutinių efektų.
25

Triciklinis, sudarytas iš 23 narių makrolidinis imunosupresantas - tacrolimus, FR-900506, FK-506,

6



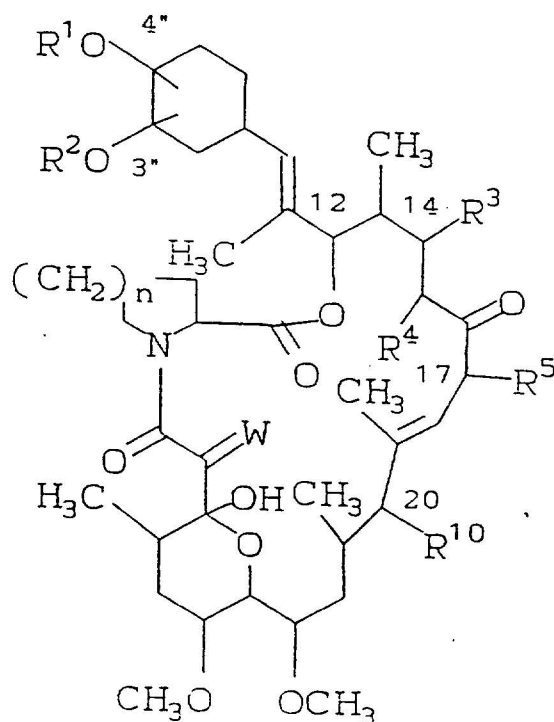
(17-alil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-hidroksi-3''-metoksi-cikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas) ir panašūs junginiai, kuriuos išskyrė ir apibūdino Tanaka, Kuroda ir bendradarbiai iš Fujisawa Pharmaceutical Co (Japonija), žr. J. Am. Chem. Soc., 1987, 109, 5031 ir JAV pat. Nr. 4 894 366, 1990), pasirodė pasižymintys ypatingai dideliu imunosupresiniu aktyvumu. Fujisawa JAV patentuose (JAV pat. Nr. 4 929 611, 1990, JAV pat. Nr. 4 956 352, 1990 ir JAV pat. Nr. 45 110 811, 1992) aprašomas FK-506 tipo junginių panaudojimas įveikiant organizmo pasipriešinimą persodinant organus. Ypač paminėtina, kad junginys FR-900506, yra, kaip pranešama, 100 kartų efektyvesnis už cefalosporiną slopinant imuninę sistemą in vitro (J. Antibiotics 1987, 40, 1256). Be to, yra žinoma, kad šie junginiai pasižymi vietišku aktyvumu gydant uždegiminius ir hiperproliferatyvinius odos susirgimus bei ant odos pasireiškiančius imuninius susirgimus (EPO Nr. 0 315 978).

Junginys FK-506 ir panašūs junginiai gali būti naudingi obstruktyvių kvėpavimo takų ligų, ypač astmos, gydymui (WO 90/14826), vyriško tipo arba senatvinio tipo alopecijos (EPO Nr. 0 423 714), reumatoidinio artrito (C. Arita, et, al., Clinical Exp. Immunol., 1990, 82,

456-461; N. Inamura, et al., Clin. Immunol. Immunopathol. 1988, 46 82-90) pradinio diabeto (N. Murase, et al., Diabetes, 1990, 39 1584-86; N. Murase, et al., Lancet, 1990, 336 373-74), užpakalinio uveito, (H. Kawashima, Invest. Ophtalmol. Vis. Sci., 1988, 29, 1265-71),
 5 kepenų pažeidimų, susijusių su išemine liga (M. Sakr, et al., Life Sci., 1990, 47, 687-91), alerginio encefalomyelito (K. Deguchi, et al., Brain Nerve, 1990, 42, 391-97), glomerulonefrito (J. McCauley, et al.,
 10 Lancet, 1990, 335 674), sisteminės vilkligės (K. Takayashi, et al., Clin. Immunol. Immunopathol. 1989, 51 110-117),
 110-117), dauginio atsparumo vaistams (M. Naito, et al., Cancer Chemother. Pharmacol., 1992, 29 195-200), limfos ir kraujo indų uždegimo
 15 (WO 91/17754), citomegaloviruso infekcijos (GB Nr. 2 247 620A) ir idiopatinio trombocitopeninio rožinio išbėrimo bei Basedovo ligos (WO 91/19495) gydymui.

A. Išradimo tikslas

20 Naujas šio išradimo junginys (arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska) turi struktūrinę formulę I:



kurioje

R^1 yra:

- 5 (1) heteroarilas;
- (2) pakeistas heteroarilas, kuriame yra pakaitai X, Y ir Z;
- (3) heteroaril- C_{1-10} -alkilas;
- 10 (4) pakeistas heteroaril- C_{1-10} -alkilas, kuriame heteroarilo grupėje yra pakaitai X, Y, ir Z ir alkilo fragmentas gali būti pakeistas vienu arba daugiau pakaitų, kurie parinkti iš:
 - (a) hidroksilo,
 - 15 (b) oksogrupės,
 - (c) C_{1-6} -alkoksigrupės,
 - (d) aril C_{1-3} -alkoksigrupės,
 - (e) pakeistos aril C_{1-3} -alkoksigrupės, kurioje arilo grupėje yra pakaitai X, Y ir Z,
 - 20 (f) nepakeistos arba pakeistos ariloksigrupės, kurioje arilo grupėje yra pakaitai X, Y ir Z,
 - (g) $-OCO-C_{1-6}$ -alkilas,
 - (h) $-NR^6R^7$, kai R^6 ir R^7 nepriklausomai vienas nuo kito yra pasirinktinai
 - 25 (i) vandenilis,
 - (ii) pakeistas arba nepakeistas C_{1-10} , turintis vieną ar daugiau pakaitų, tarp kurių pasirinktinai:
 - (a') arilas, nepakeistas arba pakeistas X, Y, Z,
 - 30 (b') heteroarilas, nepakeistas arba pakeistas X, Y, Z,
 - (c') $-OH$,

- (d') C_{1-6} -alkoksigrupė,
 (e') $-CO_2H$,
 (f') $-CO_2-C_{1-6}$ -alkilas,
 (g') $-C_{3-7}$ -cikloalkilas ir
 5 (h') $-OR^{11}$,
- (iii) C_{3-10} -alkenilas, nepakeistas arba pakeistas vienu
 ar keliais pakaitais, tarp kurių pasirinktinai:
- 10 (a') arilas, nepakeistas arba pakeistas X, Y, Z,
 (b') heteroarilas, nepakeistas arba pakeistas X,
 Y, Z,
 (c') $-OH$,
 (d') C_{1-6} -alkoksigrupė,
 15 (e') $-CO_2H$,
 (f') $-CO_2-C_{1-6}$ -alkilas,
 (g') $-C_{3-7}$ -cikloalkilas ir
 (h') $-OR^{11}$,
- 20 (iv) arba kai R^6 , R^7 ir N atomas, prie kurio jie
 prijungti, sudaro nepakeistą arba pakeistą 3-7
 narių heterociklinį žiedą, kurio sudėtyje gali
 būti vienas arba du papildomi heteroatomai
 nepriklausomai vienas nuo kito parinkti iš grupės,
 25 sudarytos iš O, $S(O)_p$, NR^{14} , kai R^{14} yra vandenilis
 arba C_{1-6} -alkilas, nepakeistas arba pakeistas fe-
 nilu, p lygus 0, 1 arba 2, pavyzdžiui, morfolinas,
 tiomorfolinas, piperidinas arba piperazinas,
 (i) $-NR^6-CO_{1-6}$ -alkil- R^7 , kai R^6 ir R^7 reikšmės api-
 30 brėžtos aukščiau,
 (j) $-NR^6CO_2-C_{1-6}$ -alkil- R^7 ,
 (k) $-NR^6-CO-NR^6R^7$,
 (l) $-OCONR^6R^7$,
 (m) $-COOR^6$,

- (n) $-\text{CHO}$,
- (o) arilas,
- (p) pakeistas heteroarilas, kuriame yra pakaitai X, Y ir Z,
- 5 (q) $-\text{OR}^{11}$, ir
- (r) $-\text{S}(\text{O})_p\text{-C}_{1-6}\text{-alkilas}$;

- 10 (5) heteroaril- C_{1-10} -alkilas, kai vienas arba keli anglies atomai pakeisti grupe pasirinktinai iš: $-\text{NR}^6-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})_p-$, $-\text{CO}_2$, $-\text{O}_2\text{C}-$, $-\text{CONR}^6-$, $-\text{NR}^6\text{CO}-$, $-\text{NR}^6\text{CONR}^7-$;

- 15 (6) pakeistas heteroaril- C_{1-10} -alkilas, kai vienas arba keli alkiliniai anglies atomai pakeisti grupe pasirinktinai iš: $-\text{NR}^6-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})_p-$, $-\text{CO}_2$, $-\text{O}_2\text{C}-$, $-\text{CONR}^6-$, $-\text{NR}^6\text{CO}-$, $-\text{NR}^6\text{CONR}^7-$, heteroarilinė grupė pakeista X, Y ir Z, o alkilo grupė gali būti pakeista vienu arba keliais pakaitais pasirinktinai, tarp jų:
- 20 (a) hidroksilas,
- (b) oksogrupė,
- (c) C_{1-6} -alkoksigrupė,
- (d) aril- C_{1-3} -alkoksigrupė,
- 25 (e) pakeista aril C_{1-3} -alkoksigrupė, kurioje arilo grupėje yra pakaitai X, Y ir Z,
- (f) nepakeista arba pakeista ariloksigrupė, kurioje arilo grupėje yra pakaitai X, Y ir Z,
- (g) $-\text{OCO-C}_{1-6}\text{-alkilas}$,
- 30 (h) $-\text{NR}^6\text{R}^7$, kai R^6 ir R^7 turi aukščiau apibrėžtas reikšmes,
- (i) $-\text{NR}^6\text{CO-C}_{1-6}\text{-alkil-R}^7$, kai R^6 ir R^7 reikšmės apibrėžtos aukščiau,

- (j) $-\text{NR}^6\text{CO}_2-\text{C}_{1-6}-\text{alkil}-\text{R}^7$,
- (k) $-\text{NR}^6\text{CO}-\text{NR}^6\text{R}^7$,
- (l) $-\text{OCONR}^6\text{R}^7$,
- (m) $-\text{COOR}^6$,
- 5 (n) $-\text{CHO}$,
- (o) arilas,
- (p) pakeistas arilas, kuriame yra pakaitai X, Y ir Z,
- (q) $-\text{OR}^{11}$, ir
- (r) $-\text{S}(\text{O})_p-\text{C}_{1-6}-\text{alkilas}$;
- 10 (7) heteroaril- C_{3-10} -alkenilas, kai alkenilas turi nuo vienos iki keturių dvigubų jungčių;
- (8) heteroaril- C_{3-10} -alkenilas, kai alkenilas turi nuo
 15 vienos iki keturių dvigubų jungčių ir kai vienas arba keli alkiliniai anglies atomai pakeisti grupe pasirinktinai iš: $-\text{NR}^6-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})_p-$, $-\text{CO}_2$, $-\text{O}_2\text{C}-$, $-\text{CONR}^6-$, $-\text{NR}^6\text{CO}-$, $-\text{NR}^6\text{CONR}^7-$;
- 20 (9) pakeistas heteroaril- C_{3-10} -alkenilas, kai alkenilas turi nuo vienos iki keturių dvigubų jungčių ir kai vienas arba keli alkiliniai anglies atomai pakeisti grupe pasirinktinai iš: $-\text{NR}^6-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})_p-$, $-\text{CO}_2$, $-\text{O}_2\text{C}-$, $-\text{CONR}^6-$, $-\text{NR}^6\text{CO}-$, $-\text{NR}^6\text{CONR}^7-$, heteroarilinė
 25 grupė pakeista X, Y ir Z, o alkilo grupė gali būti pakeista vienu arba keliais pakaitais pasirinktinai, tarp jų:
- (a) hidroksilas,
- 30 (b) oksogrupė,
- (c) C_{1-6} -alkoksigrupė,
- (d) aril- C_{1-3} -alkoksigrupė,
- (e) pakeista aril C_{1-3} -alkoksigrupė, kurioje arilo grupėje yra pakaitai X, Y ir Z,

- (f) nepakeista arba pakeista ariloksigrupė, kurioje arilo grupėje yra pakaitai X, Y ir Z,
- (g) $-\text{OCO}-\text{C}_{1-6}-\text{alkilas}$,
- (h) $-\text{NR}^6\text{R}^7$, kai R^6 ir R^7 reikšmės apibrėžtos aukščiau
- 5 (i) $-\text{NR}^6\text{CO}-\text{C}_{1-6}-\text{alkilas}$, kuriame R^6 reikšmės apibrėžtos aukščiau,
- (j) $-\text{NR}^6\text{CO}_2-\text{C}_{1-6}-\text{alkilas}$,
- (k) $-\text{NR}^6\text{CO}-\text{NR}^6\text{R}^7$,
- (l) $-\text{OCONR}^6\text{R}^7$,
- 10 (m) $-\text{COOR}^6$,
- (n) $-\text{CHO}$,
- (o) arilas,
- (p) pakeistas arilas, kuriame yra pakaitai X, Y ir Z,
- (q) $-\text{OR}^{11}$, ir
- 15 (r) $-\text{S}(\text{O})_p-\text{C}_{1-6}-\text{alkilas}$;

R^2 gali būti pasirinktinai:

- (1) R^1 reikšmės;
- 20 (2) vandenilis;
- (3) fenilas;
- (4) pakeistas fenilas, turintis pakaitus X, Y, Z;
- (5) 1- arba 2-naftilas;
- (6) pakeistas 1- arba 2-naftilas, turintis pakaitus X,
- 25 Y, Z;
- (7) bifenilas;
- (8) pakeistas bifenilas, turintis pakaitus X, Y, Z;
- (9) $\text{C}_{1-10}-\text{alkilas}$;
- (10) pakeistas $\text{C}_{1-10}-\text{alkilas}$, turintis pasirinktinai vieną
- 30 ar daugiau pakaitų, tarp jų:

- (a) hidroksilas,
- (b) oksogrupė,
- (c) C_{1-6} -alkoksigrupė,
- (d) aril- C_{1-3} -alkoksigrupė,
- 5 (e) pakeista aril C_{1-3} -alkoksigrupė, kurioje arilo grupėje yra pakaitai X, Y ir Z,
- (f) nepakeista arba pakeista ariloksigrupė, kurioje arilo grupėje yra pakaitai X, Y ir Z,
- (g) $-OCO-C_{1-6}$ -alkilas,
- 10 (h) $-NR^6R^7$, kai R^6 ir R^7 turi aukščiau apibrėžtas reikšmes,
- (i) $-NR^6CO-C_{1-6}$ -alkil- R^7 , kuriame R^6 ir R^7 reikšmės apibrėžtos aukščiau,
- (j) $-COOR^6$, kai R^6 reikšmės apibrėžtos aukščiau,
- 15 (k) $-CHO$,
- (l) fenilas,
- (m) pakeistas fenilas, turintis pakaitus X, Y ir Z,
- (n) 1- arba 2-naftilas,
- (o) pakeistas 1- arba 2-naftilas, turintis pakaitus X,
- 20 Y, Z,
- (p) bifenilas,
- (q) pakeistas bifenilas, turintis pakaitus X, Y, Z,
- (r) OR^{11} , ir
- (s) $-S(O)_p-C_{1-6}$ -alkilas;
- 25
- (11) C_{3-10} -alkenilas;
- (12) pakeistas C_{3-10} -alkenilas, turintis pasirinktinai vieną ar daugiau pakaitų, tarp jų:
- (a) hidroksilas,
- 30 (b) oksogrupė,
- (c) C_{1-6} -alkoksigrupė,

- (d) fenil- C_{1-3} -alkoksigrupė,
- (e) pakeista fenil- C_{1-3} -alkoksigrupė, kurioje fenilo grupėje yra pakaitai X, Y ir Z,
- (f) $-OCO-C_{1-6}$ -alkilas,
- 5 (g) $-NR^6R^7$, kai R^6 ir R^7 turi aukščiau apibrėžtas reikšmes,
- (h) $-NR^6CO-C_{1-6}$ -alkilas, kuriame R^6 reikšmės apibrėžtos aukščiau,
- (i) $-COOR^6$, kai R^6 reikšmės apibrėžtos aukščiau,
- 10 (j) $-CHO$,
- (k) fenilas,
- (l) pakeistas fenilas, turintis pakaitus X, Y ir Z,
- (m) 1- arba 2-naftilas,
- (n) pakeistas 1- arba 2-naftilas, turintis pakaitus X,
- 15 Y ir Z,
- (o) bifenilas,
- (p) pakeistas bifenilas, turintis pakaitus X, Y ir Z,
- (q) $-OR^{11}$, ir
- (r) $-S(O)_p-C_{1-6}$ -alkilas;
- 20
- (13) C_{3-10} -alkinilas;
- (14) pakeistas C_{3-10} -alkinilas, turintis pasirinktinai vieną ar daugiau pakaitų, tarp jų:
- 25 (a) hidroksilas,
- (b) oksogrupė,
- (c) C_{1-6} -alkoksigrupė,
- (d) fenil- C_{1-3} -alkoksigrupė,
- (e) pakeista fenil- C_{1-3} -alkoksigrupė, kurioje fenilo gru-
- 30 pėje yra pakaitai X, Y ir Z,
- (f) $-OCO-C_{1-6}$ -alkilas,

- (g) $-\text{NR}^6\text{R}^7$, kai R^6 ir R^7 turi aukščiau apibrėžtas reikšmes,
- (h) $-\text{NR}^6\text{CO}-\text{C}_{1-6}-\text{alkilas}$, kai R^6 reikšmės apibrėžtos aukščiau,
- 5 (i) $-\text{COOR}^6$, kai R^6 reikšmės apibrėžtos aukščiau,
- (j) $-\text{CHO}$,
- (k) fenilas,
- (l) pakeistas fenilas, turintis pakaitus X, Y ir Z,
- (m) 1- arba 2-naftilas,
- 10 (n) pakeistas 1- arba 2-naftilas, turintis pakaitus X, Y ir Z,
- (o) bifenilas,
- (p) pakeistas bifenilas, turintis pakaitus X, Y ir Z,
- (q) $-\text{OR}^{11}$, ir
- 15 (r) $-\text{S}(\text{O})_p-\text{C}_{1-6}-\text{alkilas}$;
- (15) $-\text{R}^{11}$;
- 20 R^3 yra vandenilis, hidroksi-, OR^{11} ar C_{1-6} -alkoksi-grupė;
- R^4 yra vandenilis arba R^3 ir R^4 kartu sudaro dvigubą jungtį;
- 25 R^5 yra metilas, etilas, propilas arba alilas;
- R^{10} yra vandenilis, hidroksi-, OR^{11} arba fluoras;
- R^{11} pasirinktinai gali būti:
- 30 (a) $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$, kai M^+ yra teigiamo krūvio neorganinis arba organinis jonas,
- (b) $-\text{SO}_3$, M^+ ,

- (c) $-\text{CO}(\text{CH}_2)_q\text{CO}_2^-\text{M}^+$, kai q lygus 1-3, ir
 (d) $-\text{CO}-\text{C}_{1-6}-\text{alkil}-\text{NR}^6\text{R}^7$, kuriame R^6 ir R^7 turi aukščiau apibrėžtas reikšmes ir alkilinė grupė gali būti pakeista vienu arba keliais pakaitais pasirinktinai, tarp jų:

- (i) hidroksilas,
 (ii) C_{1-6} -alkoksigrupė,
 (iii) $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, kai R^{16} ir R^{17} nepriklausomai vienas nuo kito gali būti pasirinktinai:

- (a') vandenilis, ir
 (b') C_{1-6} -alkilas,

- (iv) $-\text{COOR}^6$, kai R^6 reikšmės apibrėžtos aukščiau,
 (v) fenilas,
 (vi) pakeistas fenilas, turintis pakaitus X, Y ir Z,
 (vii) heteroarilas,
 (viii) $-\text{SH}$, ir
 (ix) $-\text{S}-\text{C}_{1-6}-\text{alkilas}$;

W yra O arba (H, OH);

X, Y ir Z nepriklausomai vienas nuo kito yra pasirinktinai:

- (a) vandenilis,
 (b) C_{1-10} -alkilas, nepakeistas arba pakeistas vienu ar keliais pakaitais, tarp kurių pasirinktinai:

- (i) arilas,
- (ii) pakeistas arilas, turintis pakaitus X', Y' ir Z',
- (iii) heteroarilas,
- 5 (iv) pakeistas heteroarilas, turintis pakaitus X', Y' ir Z',
- (v) nepakeistas arba pakeistas ariloksiradikalas, turintis arilo grupėje pakaitus X', Y' ir Z',
- (vi) $-OR^6$,
- 10 (vii) $-OR^{11}$,
- (viii) $-OCOR^6$,
- (ix) $-OCO_2R^6$,
- (x) $-NR^6R^7$,
- (xi) $-CHO$,
- 15 (xii) $-NR^6CO-C_{1-6}-alkil-R^7$,
- (xiii) $-NR^6CO_2-C_{1-6}-alkil-R^7$,
- (xiv) $-NR^6CONR^6R^7$,
- (xv) $-OCONR^6R^7$,
- (xvi) $-CONR^6R^7$,
- 20 (c) C_{1-10} -alkilas, kai vienas arba keli alkiliniai anglies atomai pakeisti grupė pasirinktinai iš: $-NR^6-$, $-O-$, $-S(O)_p-$, $-CO_2$, $-O_2C-$, $-CONR^6-$, $-NR^6CO-$, $-NR^6CONR^7-$, $-CO-$, $-CH(OH)-$, alkenilas arba alkinilas ir alkilas gali būti ne pakeistas arba pakeistas vienu ar keliais pakaitais pasirinktinai, tarp jų:
- 25 (i) arilas,
- 30 (ii) pakeistas arilas, turintis pakaitus X', Y' ir Z',
- (iii) heteroarilas,

- (iv) pakeistas heteroarilas, turintis pakaitus X', Y' ir Z',
- (v) nepakeistas arba pakeistas ariloksiradikalas, turintis arilo grupėje pakaitus X', Y' ir Z',
- 5 (vi) $-OR^6$,
- (vii) $-OR^{11}$,
- (viii) $-OCOR^6$,
- (ix) $-OCO_2R^6$,
- (x) $-NR^6R^7$,
- 10 (xi) $-CHO$,
- (xii) $-NR^6CO-C_{1-6}-alkil-R^7$,
- (xiii) $-NR^6CO_2-C_{1-6}-alkil-R^7$,
- (xiv) $-NR^6CONR^6R^7$,
- (xv) $-OCONR^6R^7$,
- 15 (xvi) $-CONR^6R^7$,
- (d) halogenas,
- (e) $-NR^6R^7$,
- (f) $-CN$,
- 20 (g) $-CHO$,
- (h) $-CF_3$,
- (i) $-SR^8$, kai R^8 vandenilis, C_{1-6} -alkilas, trifluormetilas arba fenilas,
- (j) $-SOR^8$,
- 25 (k) $-SO_2R^8$,
- (l) $-CONR^6R^7$,
- (m) $R^9O(CH_2)_m-$, kur R^9 yra vandenilis, C_{1-6} -alkilas, hidroksi- C_{2-3} -alkilas, $-CF_3$, fenilas, R^{11} arba nafilas ir m lygu 0, 1, 2 arba 3,
- 30 (n) $-CH(OR^{12})(OR^{13})$, kai R^{12} ir R^{13} yra C_{1-3} -alkilas arba kartu sudaro etilinį ar propilinį tiltelį,

- (o) $\text{R}^9\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CO}(\text{CH}_2)_m-$, kur R^9 ir m reikšmės apibrėžtos aukščiau,
- 5 (p) $\text{R}^9\overset{\text{O}}{\parallel}\text{OC}(\text{CH}_2)_m-$, kur R^9 ir m reikšmės apibrėžtos aukščiau, ir
- (q) $-\text{R}^{11}$;
- 10 arba bet kurie du iš X, Y, Z gali būti sujungti norint sudaryti sotų žiedą, turintį 5, 6 arba 7 atomus, tarp šio žiedo atomų yra 1 arba 2 deguonies atomai, likusieji atomai yra anglies, pavyzdžiui, dioksolanilas arba dioksanilas;
- 15 X', Y' ir Z' nepriklausomai vienas nuo kito yra pasirinktinai:
- (a) vandenilis,
- (b) C_{1-7} -alkilas,
- (c) C_{2-6} -alkenilas,
- 20 (d) halogenas,
- (e) $(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^6\text{R}^7$, kur R^6 , R^7 ir m reikšmės apibrėžtos aukščiau,
- (f) $-\text{CN}$,
- (g) $-\text{CHO}$,
- 25 (h) $-\text{CF}_3$,
- (i) $-\text{SR}^8$, kai R^8 vandenilis, C_{1-6} -alkilas, trifluormetilais arba fenilas,
- (j) $-\text{SOR}^8$, kur R^8 reikšmės apibrėžtos aukščiau,
- (k) $-\text{SO}_2\text{R}^8$, kur R^8 reikšmės apibrėžtos aukščiau,
- 30 (l) $-\text{CONR}^6\text{R}^7$, kur R^6 ir R^7 reikšmės apibrėžtos aukščiau,
- (m) $\text{R}^9\text{O}(\text{CH}_2)_m-$, kur R^9 ir m reikšmės apibrėžtos aukščiau,

(n) $-\text{CH}(\text{OR}^{12})(\text{OR}^{13})$, kur R^{12} ir R^{13} reikšmės apibrėžtos aukščiau,

5 (o) $\text{R}^9 \overset{\text{O}}{\parallel} \text{CO}(\text{CH}_2)_m-$, kur R^9 ir m reikšmės apibrėžtos aukščiau,

10 (p) $\text{R}^9 \overset{\text{O}}{\parallel} \text{OC}(\text{CH}_2)_m-$, kur R^9 ir m reikšmės apibrėžtos aukščiau, ir
(q) $-\text{R}^{11}$;

n yra 1 arba 2.

15 Šio išradimo junginiai turi asimetrinius centrus ir į šio išradimo sudėtį įeina visi optiniai izomerai ir jų mišiniai.

20 Be to, junginiai, turintys dvigubas jungtis anglis-anglis, gali egzistuoti Z ir E formose, taigi, visos šių junginių izomerinės formos įeina į šio išradimo sudėtį.

25 Tuo atveju, kai kuris nors kintamasis (pvz., alkilas, arilas, R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , X, Y, Z, ir t.t.) pasitaiko daugiau nei vieną kartą bet kuriame iš kintamųjų arba Formulėje 1, jo reikšmė kiekvienu atveju yra nepriklausoma nuo jo reikšmės bet kuriuo kitu atveju.

30 Terminas "alkilas", taip kaip jis vartojamas čia, apima tokias alkilines grupes, turinčias apibrėžtą anglies atomų skaičių, kurios pagal konfiguraciją yra tiesios, šakotos arba ciklinės. "Alkilo" pavyzdžiais gali būti metilas, etilas, propilas, izopropilas, butilas, ant-
35 rinis ir tretinis butilas, pentilas, heksilas, heptilas, ciklopropilas, ciklobutilas, ciklopentilas, cikloheksilas, cikloheptilas, norbornilas, ir pan. "Al-

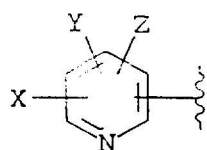
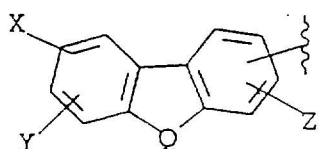
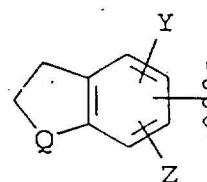
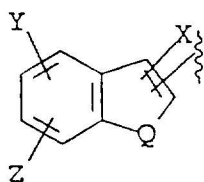
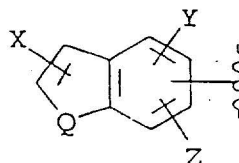
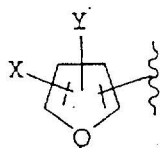
koksi" yra alkilo grupė, sudaryta iš nurodyto anglies atomų skaičiaus, prijungta per deguonies tiltelį, pavyzdžiui, metoksi, etoksi, propoksi, butoksi ir pentoksi. Terminas "alkenil" apima angliavandenilinę grandinę, sudarytą iš nurodyto anglies atomų skaičiaus, tiesią arba šakotą ir turinčią bent vieną nesočią jungtį, kuri gali būti bet kurioje grandinės vietoje, pavyzdžiui, etenil, propenil, butenil, pentenil, dime-tilpentenil, ir pan., bei apimantis E ir Z formas, kai jos yra; terminas "heteroarilalkil" apima heteroarilines grupes, kurios čia apibrėžtos ir prijungtos per tiesią arba šakotą alkilinę grandinę, kurią sudaro nuo 1 iki 10 anglies atomų. Terminas "Halogenas", vartojamas šiame išradime, reiškia fluora, chlorą, bromą ar jodą.

Specialistams suprantama, kad farmaciniu požiūriu priimtinos druskos apima, neapsiribojant paminėtomis, neorganinių rūgščių druskas, pavyzdžiui, hidrochloridą, sulfatą, fosfatą, difosfatą, hidrobromidą ir nitrata, arba organinės rūgšties druskas, pavyzdžiui, malatą, maleatą, fumaratą, tartratą, sukcinatą, citratą, acetatą, laktatą, metansulfonatą, p-toluolsulfonatą arba palmoatą, salicilatą arba stearatą. Analogiškai, farmaciniu požiūriu priimtini kationai apima, neapsiribojant paminėtais, natrių, kalį, kalci, aliumini, liti, ir amoni (ypač amonio druskas su aminais, turinčiais formulę HNR^6R^7).

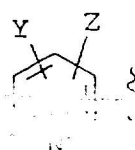
Heteroarilo grupė, apima, kaip tai suprantama šiame išradime, akridiną, karbazolą, cinnoliną, dibenzofuraną, dibenzotiofeną, chinoksaliną, pirazolą, indolą, benzo-triazolą, furaną, benzofuraną, chinoliną, izochinoliną, piraziną, piridaziną, piridiną, pirimidiną, pirolą, kurie gali būti pakeisti arba nepakeisti.

Junginiuose, turinčiuose Formulę 1, heteroarilo grupėje bet kuris anglies atomas arba azoto atomas (jei toks yra) gali būti pakeistas X, Y ir Z, tačiau junginiai, kuriuose azoto atomas pakeistas kai kuriais X, Y ir Z, gali būti palyginti nestabilūs ir nėra tinkamesni už kitus.

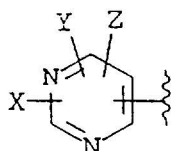
Terminas "heteroarilas" apima, kaip tai suprantama šiame išradime, žemiau pateiktas heteroaromatines grupes, kurios gali turėti X, Y ir Z pakaitus nurodytose vietose, kai Q yra -N(X)-, -O-, -S-, -SO- arba -SO₂-:



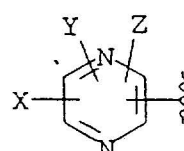
(Piridinas)



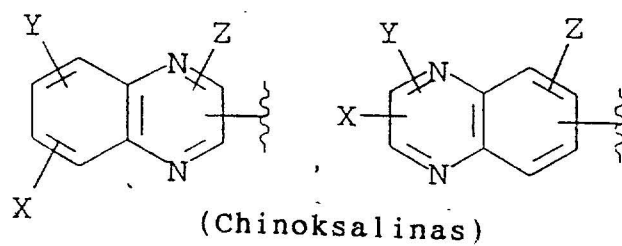
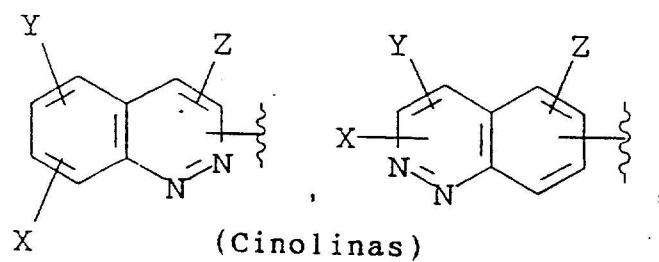
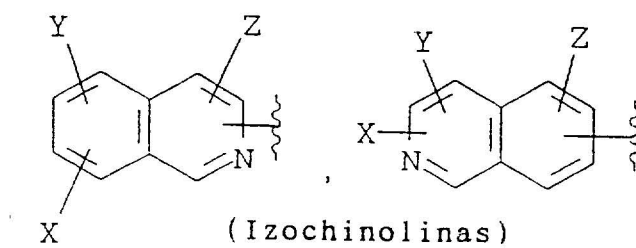
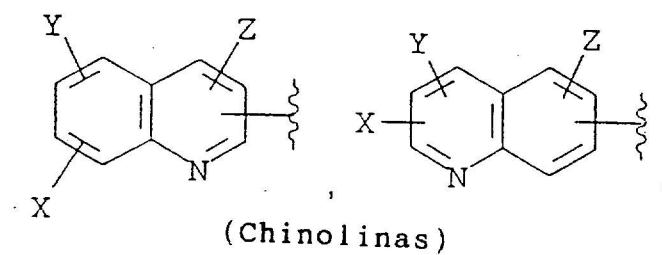
(Piridazinas)



(Pirimidinas)



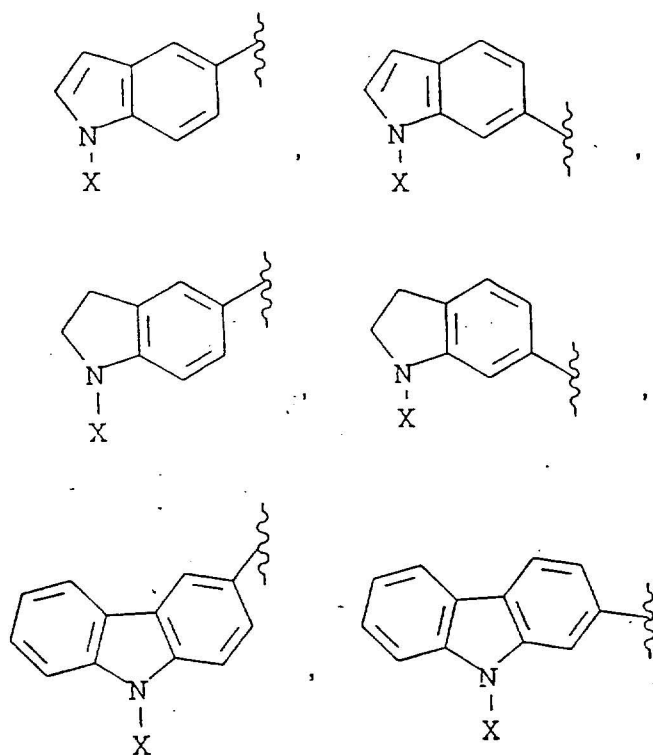
(Pirazinas)

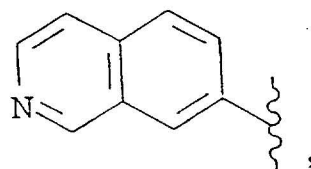
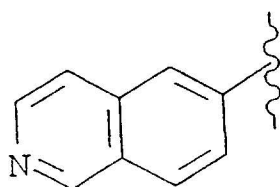
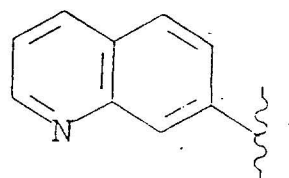
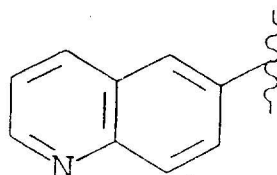
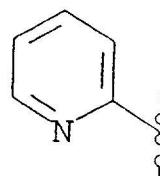
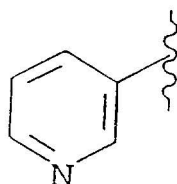
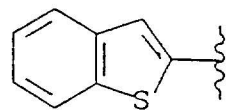
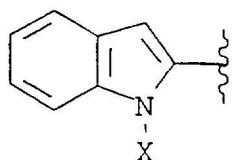
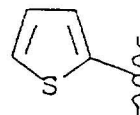
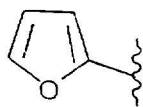
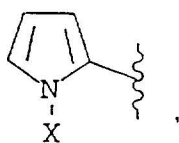


Arilinių arba aromatinių grupių tarpe gali būti fenilas
arba naftilas, nepakeisti arba pakeisti 1-3 radikalais,
kurie nepriklausomai vienas nuo kito parinkti iš gru-
pės, kurios sudėtyje yra alkilas, alkenilas, halogenas,
5 karboksilas, CHO, amino-, mono-alkilaminoradikalas,
dialkilaminoalkilas, alkiltio-, alkilsulfinilas, alkil-
sulfonilas, trifluormetilas, amidas, monoalkilamidas,
dialkilamidas, hidroksi-, hidroksialkilas, R^{11} O-al-
kilas, alkoksi-, alkoksialkilas, formamidas, formami-
10 doalkilas, alkil-CO₂-, alkil-CO₂-alkilas, karboksilas,
akil-CO₂H, alkil-O₂C, alkil-O₂C-alkilas ir OR¹¹.

Junginiams, turintiems formulę I, labiau tinka hetero-
arilai, parinkti iš grupės, kuri sudaryta iš:

15





ir

kur X reikšmės apibrėžtos aukščiau.

Junginyje, kurio formulė 1, labiau tinkamos yra tokios reikšmės:

5

R^2 yra:

(1) vandenilis,

(2) metilas,

10

(3) etilas,

(4) propilas,

(5) alilas,

(6) R^{11} ,

(7) C_{2-3} -alkil-OH,

15

(8) C_{2-3} -alkil- R^{11} ;

R^2 yra:

(1) vandenilis,

20

(2) hidroksi,

(3) $-OR^{11}$,

R^3 ir R^4 kartu sudaro dvigubą jungtį;

25

R^{10} yra vandenilis, hidroksi, fluoras arba $-OR^{11}$;

W yra O; ir

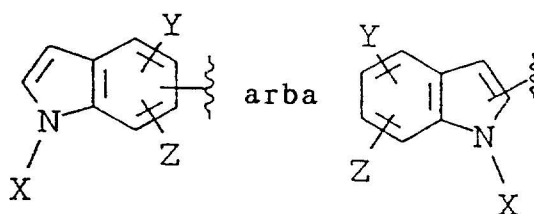
n lygu 2.

30

Viename šio išradimo pavyzdžių kaip heteroarilas yra indolas - tai parodyta tokiomis formulėmis:

35

5



kai X, Y ir Z turi aukščiau apibrėžtas reikšmes.

Labiau tinkami šio išradimo pavyzdžiai yra tokie:

10

17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(2-furanil)metoksi-3''-metoksi-cikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dime-
toksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatri-
ciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktako-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;

15

17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(2-furanil)metoksi-3''-hidroksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dime-
toksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-aza-
triciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktako-18-en-2, 3, 10, 16-tetra-
onas;

20

17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-hidroksi-3''-(2-fu-
ranil)-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dime-
toksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-aza-
triciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktako-18-en-2, 3, 10, 16-tet-
raonas;

25

17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(2-tiofen)-metok-
si-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dime-
toksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-aza-
triciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktako-18-en-2, 3, 10, 16-tet-
raonas;

30

17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(2-tiofen)-metok-
si-3''-hidroksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dime-
toksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatri-
ciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktako-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;

35

- 17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(3-tiofen)-metoksi-3''-hidroksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktako-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;
- 5 17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-hidroksi-3''-(2-tiofen)-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktako-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;
- 10 17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-hidroksi-3''-(3-tiofen)-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktako-18-en-2,3,10,16-tetraonas
- 15 17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(2-tiofen)oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktako-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;
- 20 17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(2-benzotienil)oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktako-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;
- 25 17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(5-indolil)oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktako-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;
- 30 17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(5-indolil)oksi-3''-hidroksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktako-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;
- 35 17-Etil-1, 14, 20-trihidroksi-12-[2'-(4''-(5-indolil)oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-

dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;

5 17-Etil-1, 20-dihidroksi-12-[2'-(4''-(5-indolil)oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;

10 17-Etil-1-hidroksi-12-[2'-(4''-(5-indolil)oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;

15 17-Alil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(5-indolil)oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;

20 17-Alil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(5-indolil)oksi-3''-hidroksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;

25 17-Alil-1, 14, 20-trihidroksi-12-[2'-(4''-(5-indolil)oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;

30 17-Alil-1, 20-dihidroksi-12-[2'-(4''-(5-indolil)oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;

- 17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(5-indolil)oksi-3''-etoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;
- 5 17-Alil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(5-indolil)oksi-3''-etoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;
- 10 17-Alil-1-hidroksi-12-[2'-(4''-(5-indolil)oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;
- 15 17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-metil-5-indolil)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;
- 20 17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-metil-5-indolil)-oksi-3''-hidroksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;
- 25 17-Etil-1, 14, 20-trihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-metil-5-indolil)oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;
- 30 17-Etil-1, 14, 20-trihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-metil-5-indolil)oksi-3''-hidroksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-di-
- 35

oksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;

- 5 17-Etil-1, 20-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-metil-5-indolil)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;
- 10 17-Etil-1, 20-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-metil-5-indolil)-oksi-3''-hidroksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;
- 15 17-Alil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-metil-5-indolil)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;
- 20 17-Alil-1, 14, 20-trihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-metil-5-indolil)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;
- 25 17-Alil-1, 20-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-metil-5-indolil)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;
- 30 17-Etil-1, 20-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-metil-5-indolil)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;
- 35 17-Etil-1, 20-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-metil-5-indolil)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;

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

5 17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-metil-5-indolil)-oksi-3''-etoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;

10 17-Alil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-metil-5-indolil)-oksi-3''-etoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;

15 17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-etil-5-indolil)-oksi-3''-etoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22. 3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;

25 17-Alil-1-hidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-etil-5-indolil)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;

30 17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-metil-5-indolil)-oksi-3''-aliloksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;

35 17-Etil-1-hidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-metil-5-indolil)-oksi-3''-aliloksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-

azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktako-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;

5 17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-metil-5-indolil)-oksi-3''-propiloksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktako-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;

10 17-Etil-1-hidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-metil-5-indolil)-oksi-3''-propiloksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktako-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;

15 17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-metil-5-indolil)-oksi-3''-i-propiloksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktako-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;

20 17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-etil-5-indolil)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktako-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;

25 17-Etil-1, 14, 20-trihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-etil-5-indolil)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktako-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;

30 17-Etil-1, 20-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-etil-5-indolil)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-

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

5 17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-etil-5-indolil)-oksi-3''-hidroksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;

10 17-Alil-1, 14-dihidroksi-12-[2'(4''-(1-N-etil-5-indolil)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-28-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;

15 17-Alil-1, 14, 20-trihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-etil-5-indolil)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3. 1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 20 10, 16-tetraonas;

17-Alil-1, 20-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-etil-5-indolil)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;

17-Alil-1, 14-dihidroksi-12-[2'(4''-(1-N-etil-5-indolil)-oksi-3''-hidroksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 30 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;

17-Etil-1-hidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-etil-5-indolil)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 35 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-

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

5 17-Alil-1-hidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-etil-5-indolil)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;

10 17-Alil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-etil-5-indolil)-oksi-3''-etoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;

15 17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-propil-5-indolil)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;

20

17-Etil-1, 14, 20-trihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-propil-5-indolil)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;

25

17-Etil-1,20-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-propil-5-indolil)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas;

30

17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-propil-5-indolil)-oksi-3''-hidroksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas;

35

- 17-Etil-1,14,20-trihidroksi-12-[2'-(4'-(1-N-propil-5-indolil)-oksi-3''-hidroksicikloheksil(-1'-metilvinil)-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas;
- 17-Etil-1, 20-dihidroksi-12-[2'-(4'-(1-N-propil-5-indolil)-oksi-3''-hidroksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;
- 17-Alil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4'-(1-N-propil-5-indolil)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;
- 17-Alil-1, 14, 20-trihidroksi-12-[2'-(4'-(1-N-propil-5-indolil)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;
- 17-Alil-1, 20-dihidroksi-12-[2'-(4'-(1-N-propil-5-indolil)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;
- 17-Alil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4'-(1-N-propil-5-indolil)-oksi-3''-hidroksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;

17-Etil-1-hidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-propil-5-indolil)-
oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-di-
metoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-aza-
triciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktkoz-18-en-2, 3, 10, 16-tet-
5 raonas;

17-Alil-1-hidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-propil-5-indolil)-
oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-di-
metoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-aza-
10 triciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tet-
raonas;

17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-propil-5-in-
dolil)-oksi-3''-teksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,
15 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-
azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tet-
raonas;

17-Alil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-propil-5-in-
dolil)-oksi-3''-etoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,
20 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-
azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tet-
raonas;

17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-alil-5-indo-
lil)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,
25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-
azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tet-
raonas;

17-Etil-1, 14, 20-trihidroksi-12-[2'(4''-(1-N-alil-5-
indolil)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-
23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-di-
oksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10,
35 16-tetraonas;

17-Etil-1, 20-dihidroksi-12-[2'-(4'-(1-N-alil-5-indo-
lil)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,
25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-
azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tet-
5 raonas;

17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4'-(1-N-alil-5-indo-
lil)-oksi-3''-hidroksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,
25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-
10 azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tet-
raonas;

17-Etil-1, 14, 20-trihidroksi-12-[2'-(4'-(1-N-alil-5-
indolil)-oksi-3''-hidroksicikloheksil)-1'-metilvinil]-
15 23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-di-
oksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10,
16-tetraonas;

17-Etil-1, 20-dihidroksi-12-[2'-(4'-(1-N-alil-5-indo-
20 lil)-oksi-3''-hidroksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,
25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-
azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tet-
raonas;

25 17-Alil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4'-(1-N-alil-5-indo-
lil)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,
25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-
azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tet-
raonas;

30 17-Alil-1, 14, 20-trihidroksi-12-[2'-(4'-(1-N-alil-5-
indolil)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-
23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-di-
oksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10,
35 16-tetraonas;

17-Alil-1, 20-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-alil-5-indolil)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;

17-Alil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-alil-5-indolil)-oksi-3''-hidroksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;

17-Etil-1-hidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-alil-5-indolil)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;

17-Alil-1-hidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-alil-5-indolil)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;

17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-alil-5-indolil)-oksi-3''-etoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;

17-Alil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-alil-5-indolil)-oksi-3''-etoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;

17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-2-hidroksietil-5-indolil)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11,

28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktako-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;

5 17-Etil-1, 14, 20-trihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-2-hidroksietil-5-indolil)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktako-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;

10 17-Etil-1, 20-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-2-hidroksietil-5-indolil)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktako-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;

15 17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-2-hidroksietil-5-indolil)-oksi-3''-hidroksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktako-18-en-2, 3, 20 10, 16-tetraonas;

17-Etil-1, 14, 20-trihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-2-hidroksietil-5-indolil)-oksi-3''-hidroksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktako-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;

17-Etil-1, 20-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-2-hidroksietil-5-indolil)-oksi-3''-hidroksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktako-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;

17-Alil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-2-hidroksietil-5-indolil)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11,

28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;

5 17-Alil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-hidroksietil-5-indolil)-oksi-3''-hidroksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 26-tetraonas;

10 17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-benzil-5-indolil)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;

15 17-Etil-1, 14, 20-trihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-benzil-5-indolil)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 20 16-tetraonas;

17-Etil-1, 20-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-benzil-5-indolil)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;

17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-benzil-5-indolil)-oksi-3''-hidroksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 30 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;

17-Etil-1, 14, 20-trihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-benzil-5-indolil)-oksi-3''-hidroksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 35 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-

dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;

5 17-Etil-1, 20-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-benzil-5-indolil)-oksi-3''-hidroksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;

10 17-Alil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-benzil-5-indolil)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;

15 17-Alil-1, 14, 20-trihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-benzil-5-indolil)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;

20 17-Alil-1, 20-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-benzil-5-indolil)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;

30 17-Alil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-benzil-5-indolil)-oksi-3''-hidroksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;

35 17-Etil-1-hidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-benzil-5-indolil)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-aza-

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

17-Alil-1-hidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-benzil-5-indolil)-oksi-3''-metoksicitricikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatritriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;

10 17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-benzil-5-indolil)-oksi-3''-etoksicitricikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatritriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;

15 17-Alil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-benzil-5-indolil)-oksi-3''-etoksicitricikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatritriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;

20 17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-ciklopropil-5-indolil)-oksi-3''-metoksicitricikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatritriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;

30 17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-ciklopropil-5-indolil)-oksi-3''-hidroksicitricikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatritriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;

35 17-Alil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-ciklopropil-5-indolil)-oksi-3''-metoksicitricikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-di-

oksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10,
16-tetraonas;

5 17-Alil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-ciklopropil-
5-indolil)-oksi-3'''-hidroksicikloheksil)-1'-metilvi-
nil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-
dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10,
16-tetraonas;

10 17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-ciklopropil-
5-indolil)-oksi-3'''-etoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-
23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-di-
oksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10,
16-tetraonas;

15 17-Alil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-ciklopropil-
5-indolil)-oksi-3'''-etoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-
23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-di-
oksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10,
20 16-tetraonas;

25 17-Etil-1-hidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-ciklopropil-5-in-
dolil)-oksi-3'''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,
25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-
azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tet-
raonas;

30 17-Alil-1-hidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-ciklopropil-5-in-
dolil)-oksi-3'''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,
25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-
azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tet-
raonas;

35 17-Etil-1-hidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-triptofanil-karbo-
nil-metoksi-3'''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,
25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-

azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktako-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;

5 17-Etil-1-hidroksi-12-[2'-(4''-(3-indolil)etilamino-karbonil-metoksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktako-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;

10 17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(3-hidroksipropil)-indol-5-il)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktako-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;

15 17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(3''-hidroksi-4''-(1-hidroksietilindol-5-il)-oksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktako-18-en-2, 3, 10, 20 16-tetraonas;

17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-hidroksietilindol-6-il)oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktako-18-en-2, 3, 10, 25 16-tetraonas;

17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-metilindol-6-il)oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktako-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;

17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-dibenzilfosfonoksi-etilindol-5-il)oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-

11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;

5 17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-fosfonoksi-etilindol-5-il)oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraono monokalio druska;

10 17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-(N, N-dimetilglicil-oksi)etilindol-5-il)oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;

15 17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-sukciniloksietilindol-5-il)oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 20 10, 16-tetraonas;

17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-metil-3-fenilindol-5-il)oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 25 16-tetraonas;

17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-metil-3-(2-hidroksietil)-indol-5-il)oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;

17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1, 3-dimetilindol-5-il)oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 35 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-

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

17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4'-(9'-metilkarbazol-3'-il)oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;

10 17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4'-(2'''-(3''''-di-
etilaminopropioniloksi)etil)indol-5'''-il)oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;

15 17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4'-(2'''-(3''''-di-
metilaminopropioniloksi)etil)indol-5'''-il)oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 17-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-
20 [22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;

17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4'-(2'''-(3''''-aminopropioniloksi)etil)indol-5'''-il)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;

17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4'-(2'''-(3''''-benziloksikarbonil-2''''-benziloksikarbonilamino-propioniloksi)etil)indol-5'''-il)oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;

35 17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4'-(2'''-(aspartiloksi)etil)indol-5'''-il)oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetra-

metil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas:

5 17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(2'''-(1''''-imidazolilkarboniloksi)etil)indol-5'''-il)oksi-3'''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;

10 17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(2'''-(1''''-piperazinkarboniloksi)etil)indol-5'''-il)oksi-3'''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;

15 17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1'''-(2'''-(2''''-hidroksi)etilaminokarboniloksi)etil)indol-5'''-il)oksi-3'''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;

20 17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1'''-(2'''-(izo-propilaminokarboniloksi)etil)indol-5'''-il)oksi-3'''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;

25 17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1'''-(2'''-(1''''-piperidinkarboniloksi)etil)indol-5'''-il)oksi-3'''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;

30 17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1'''-(2'''-(1''''-morfolinkarboniloksi)etil)indol-5'''-il)oksi-

- 3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;
- 5 17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1'''-(2''''-(difenilaminokarboniloksi)etil)indol-5'''-il)oksi-3'''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;
- 10 17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1'''-(2''''-(di-
etilaminokarboniloksi)etil)indol-5'''-il)oksi-3'''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-
- 15 [22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;
- 17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1'''-(2''''-(metansulfoniloksietil)indol-5'''-il)oksi-3'''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;
- 20 17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1'''-(2''''-(azi-
doetil)indol-5'''-il)oksi-3'''-metoksicikloheksil)-1'-me-
- 25 tilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;
- 17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1'''-(2''''-(ami-
noetil)indol-5'''-il)oksi-3'''metoksicikloheksil)-1'-me-
- 30 tilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;
- 17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1'''-t-butildi-
metil-sililoksietoksietil)indol-5'''-il)oksi-3'''-metok-
- 35 siccikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19,

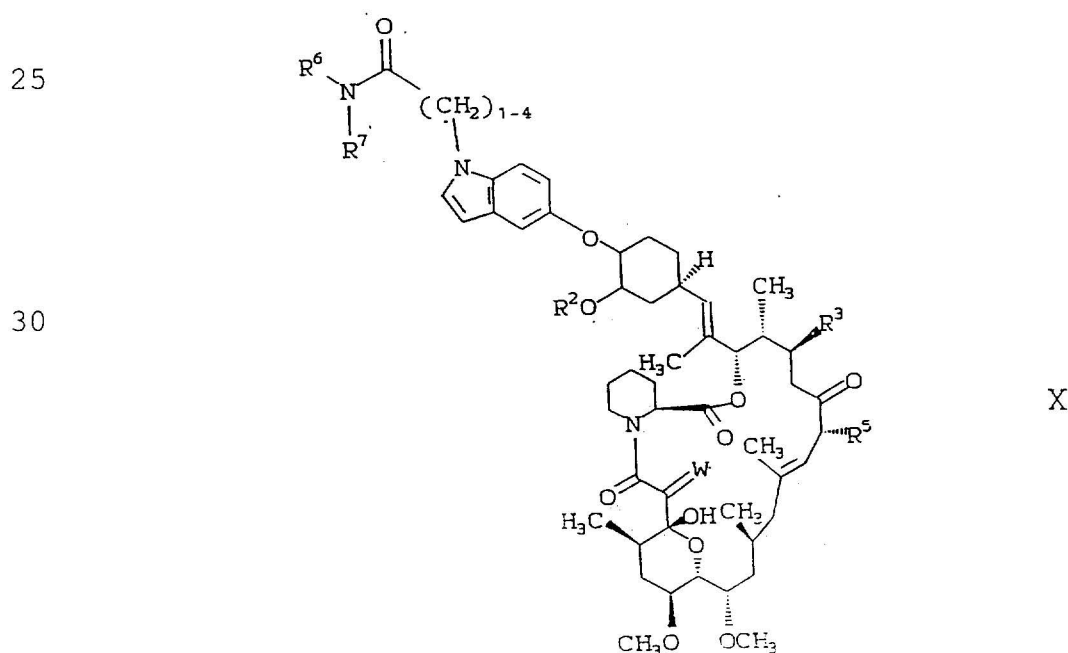
21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-
[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;

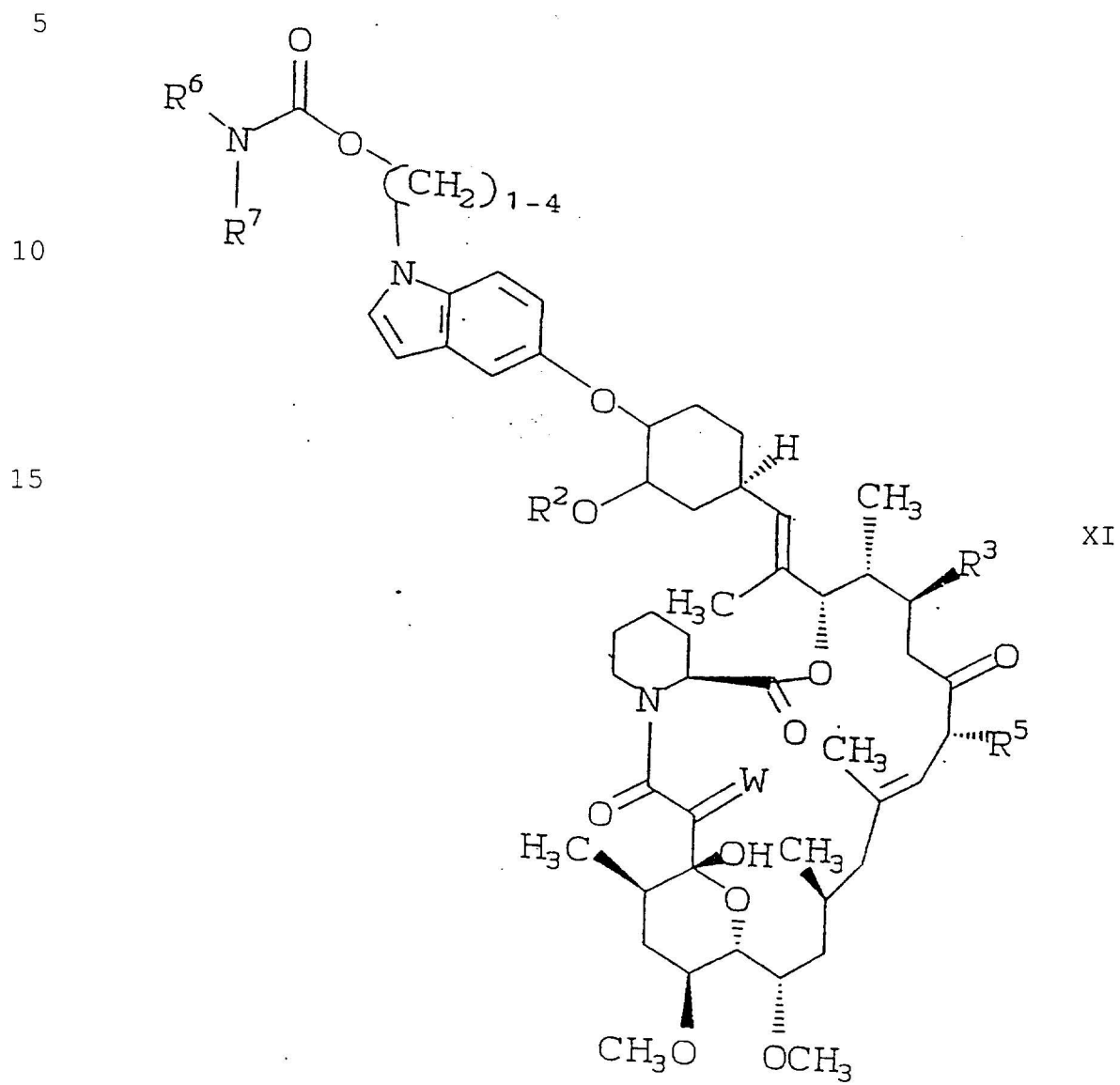
17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1'''-hidroksi-
5 etoksi-etil)indol-5'''-il)oksi-3'''-metoksicikloheksil)-
1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tet-
rametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] okta-
koz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas;

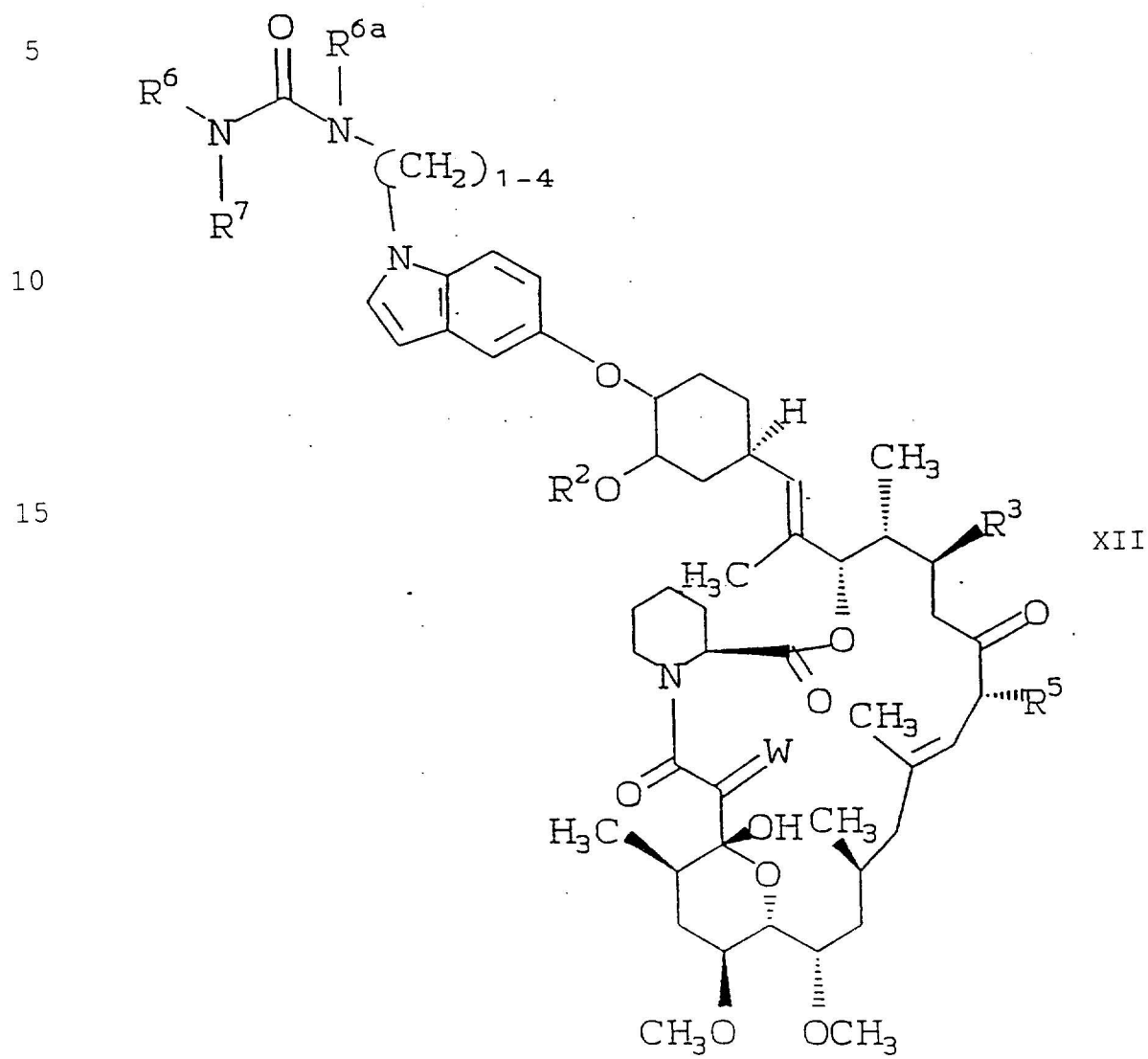
10 17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(3'''-metoksi-4''-(1'''-
(1'''-oksoprop-3'''-il)indol-5'''-il)oksiciklohek-
sil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-
tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] ok-
takoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas; ir

15 17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(3'''-metoksi-4''-(1'''-
(1'''-karboksiet-2'''-il)indol-5'''-il)oksiciklohek-
sil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-
tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] ok-
20 takoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas.

Ši išradimą apibūdinančių junginių tarpe yra junginiai,
turintys formulę X, XI, XII ir XIII:



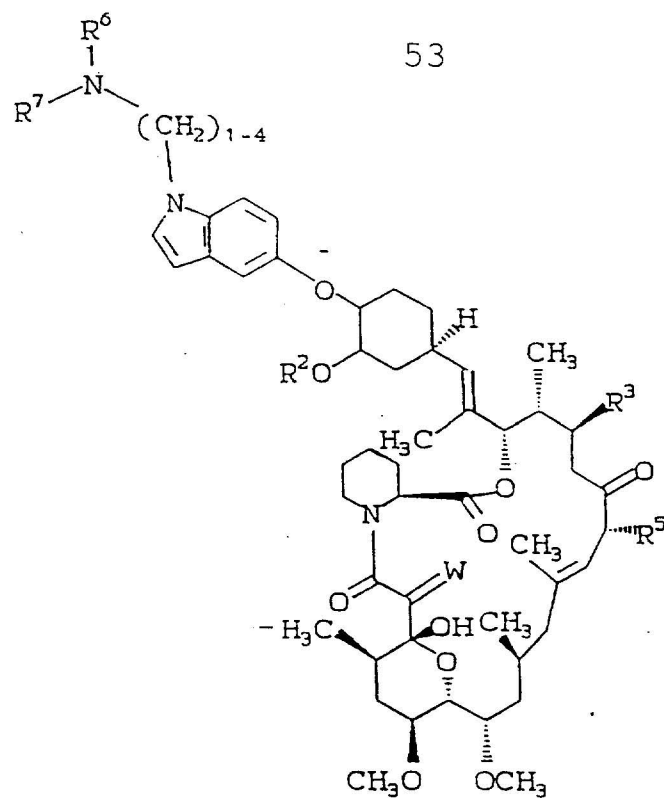




5

10

15



XIII

kai R^{6a} yra H arba CH_3 , o R^2 , R^3 , R^5 , R^6 ir R^7 reikšmės yra parinktos iš tokių pakaitų grupių:

R^6	R^7	R^2	R^3	R^5
fenil	fenil	CH_3	OH	etil
fenil	H	CH_3	OH	etil
benzil	H	CH_3	OH	etil
4- HO_2C -benzil	H	CH_3	OH	etil
4- H_2NCO -benzil	H	CH_3	OH	etil
4- CH_3O -benzil	H	CH_3	OH	etil
4-HO-benzil	H	CH_3	OH	etil
4-Cl-benzil	H	CH_3	OH	etil
4- $(CH_3)_2N$ -benzil	H	CH_3	OH	etil
3- HO_2C -benzil	H	CH_3	OH	etil
3- H_2NCO -benzil	H	CH_3	OH	etil
3- CH_3O -benzil	H	CH_3	OH	etil
3-HO-benzil	H	CH_3	OH	etil

3-Cl-benzil	H	CH ₃	OH	etil
3-(CH ₃) ₂ N-benzil	H	CH ₃	OH	etil
4-piridil	H	CH ₃	OH	etil
3-piridil	H	CH ₃	OH	etil
2-piridil	H	CH ₃	OH	etil
4-piridilmetil	H	CH ₃	OH	etil
3-piridilmetil	H	CH ₃	OH	etil
2-piridilmetil	H	CH ₃	OH	etil
fenil	fenil	CH ₃	H	etil
fenil	H	CH ₃	H	etil
benzil	H	CH ₃	H	etil
4-HO ₂ C-benzil	H	CH ₃	H	etil
4-H ₂ NCO-benzil	H	CH ₃	H	etil
4-CH ₃ O-benzil	H	CH ₃	H	etil
4-HO-benzil	H	CH ₃	H	etil
4-Cl-benzil	H	CH ₃	H	etil
4-(CH ₃) ₂ N-benzil	H	CH ₃	H	etil
3-HO ₂ C-benzil	H	CH ₃	H	etil
3-H ₂ NCO-benzil	H	CH ₃	H	etil
3-CH ₃ O-benzil	H	CH ₃	H	etil
3-HO-benzil	H	CH ₃	H	etil
3-Cl-benzil	H	CH ₃	H	etil
3-(CH ₃) ₂ N-benzil	H	CH ₃	H	etil
4-piridil	H	CH ₃	H	etil
3-piridil	H	CH ₃	H	etil
2-piridil	H	CH ₃	H	etil
4-piridilmetil	H	CH ₃	H	etil
3-piridilmetil	H	CH ₃	H	etil

2-piridilmetil	H	CH ₃	H	etil
fenil	fenil	CH ₃	OH	alil
fenil	H	CH ₃	OH	alil
benzil	H	CH ₃	OH	alil
4-HO ₂ C-benzil	H	CH ₃	OH	alil
4-H ₂ NCO-benzil	H	CH ₃	OH	alil
4-CH ₃ O-benzil	H	CH ₃	OH	alil
4-HO-benzil	H	CH ₃	OH	alil
4-Cl-benzil	H	CH ₃	OH	alil
4-(CH ₃) ₂ N-benzil	H	CH ₃	OH	alil
3-HO ₂ C-benzil	H	CH ₃	OH	alil
3-H ₂ NCO-benzil	H	CH ₃	OH	alil
3-CH ₃ O-benzil	H	CH ₃	OH	alil
3-HO-benzil	H	CH ₃	OH	alil
3-Cl-benzil	H	CH ₃	OH	alil
3-(CH ₃) ₂ N-benzil	H	CH ₃	OH	alil
4-piridil	H	CH ₃	OH	alil
3-piridil	H	CH ₃	OH	alil
2-piridil	H	CH ₃	OH	alil
4-piridilmetil	H	CH ₃	OH	alil
3-piridilmetil	H	CH ₃	OH	alil
2-piridilmetil	H	CH ₃	OH	alil
CH ₃	H	CH ₃	OH	etil
CH ₃ CH ₂	H	CH ₃	OH	etil
CH ₃ CH ₂ CH ₂	H	CH ₃	OH	etil
(CH ₃) ₂ CH	H	CH ₃	OH	etil
HO ₂ CCH ₂ CH ₂	H	CH ₃	OH	etil
H ₂ NCOCH ₂ CH ₂	H	CH ₃	OH	etil

HOCH ₂ CH ₂	H	CH ₃	OH	etil
HOCH ₂ CH ₂ CH ₂	H	CH ₃	OH	etil
CH ₃	CH ₃	CH ₃	OH	etil
CH ₃ CH ₂	CH ₃ CH ₂	CH ₃	OH	etil
CH ₃ CH ₂ CH ₂	CH ₃ CH ₂ CH ₂	CH ₃	OH	etil
HOCH ₂ CH ₂	HOCH ₂ CH ₂	CH ₃	OH	etil
HOCH ₂ CH ₂ CH ₂	HOCH ₂ CH ₂ CH ₂	CH ₃	OH	etil
CH ₃	H	CH ₃	H	etil
CH ₃ CH ₂	H	CH ₃	H	etil
CH ₃ CH ₂ CH ₂	H	CH ₃	H	etil
(CH ₃) ₂ CH	H	CH ₃	H	etil
HO ₂ CH ₂ CH ₂	H	CH ₃	H	etil
H ₂ NCOCH ₂ CH ₂	H	CH ₃	H	etil
HOCH ₂ CH ₂	H	CH ₃	H	etil
HOCH ₂ CH ₂ CH ₂	H	CH ₃	H	etil
CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	etil
CH ₃ CH ₂	CH ₃ CH ₂	CH ₃	H	etil
CH ₃ CH ₂ CH ₂	CH ₃ CH ₂ CH ₂	CH ₃	H	eeil
HOCH ₂ CH ₂	HOCH ₂ CH ₂	CH ₃	H	etil
HOCH ₂ CH ₂ CH ₂	HOCH ₂ CH ₂ CH ₂	CH ₃	H	etil
CH ₃	H	H	OH	etil
CH ₃ CH ₂	H	H	OH	etil
CH ₃ CH ₂ CH ₂	H	H	OH	etil
(CH ₃) ₂ CH	H	H	OH	etil
HO ₂ CCH ₂ CH ₂	H	H	OH	etil
H ₂ NCOCH ₂ CH ₂	H	H	OH	etil
HOCH ₂ CH ₂	H	H	OH	etil
HOCH ₂ CH ₂ CH ₂	H	H	OH	etil

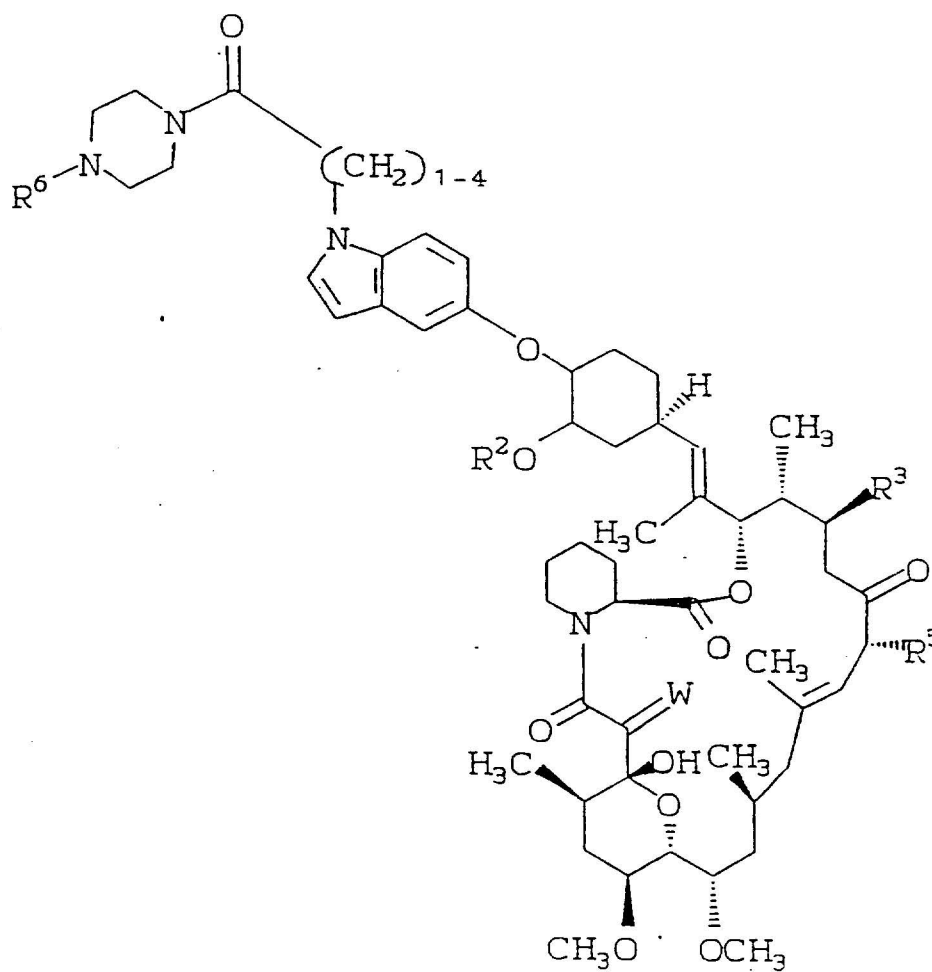
CH ₃	CH ₃	H	OH	etil
CH ₃ CH ₂	CH ₃ CH ₂	H	OH	etil
CH ₃ CH ₂ CH ₂	CH ₃ CH ₂ CH ₂	H	OH	etil
HOCH ₂ CH ₂	HOCH ₂ CH ₂	H	OH	etil
HOCH ₂ CH ₂ CH ₂	HOCH ₂ CH ₂ CH ₂	H	OH	etil
	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	CH ₃	H	etil
	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CH ₃	H	etil
	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	CH ₃	OH	etil
	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	H	OH	etil
	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	H	OH	etil
	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	H	OH	etil
	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	CH ₃	H	alil
	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CH ₃	H	alil
	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	CH ₃	OH	alil
	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	H	OH	alil
	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	H	OH	alil
	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	H	OH	alil

Ši išradimą apibūdinančių junginių tarpe yra junginiai, turintys formulę XIV, XV, XVI ir XVII:

5

10

15

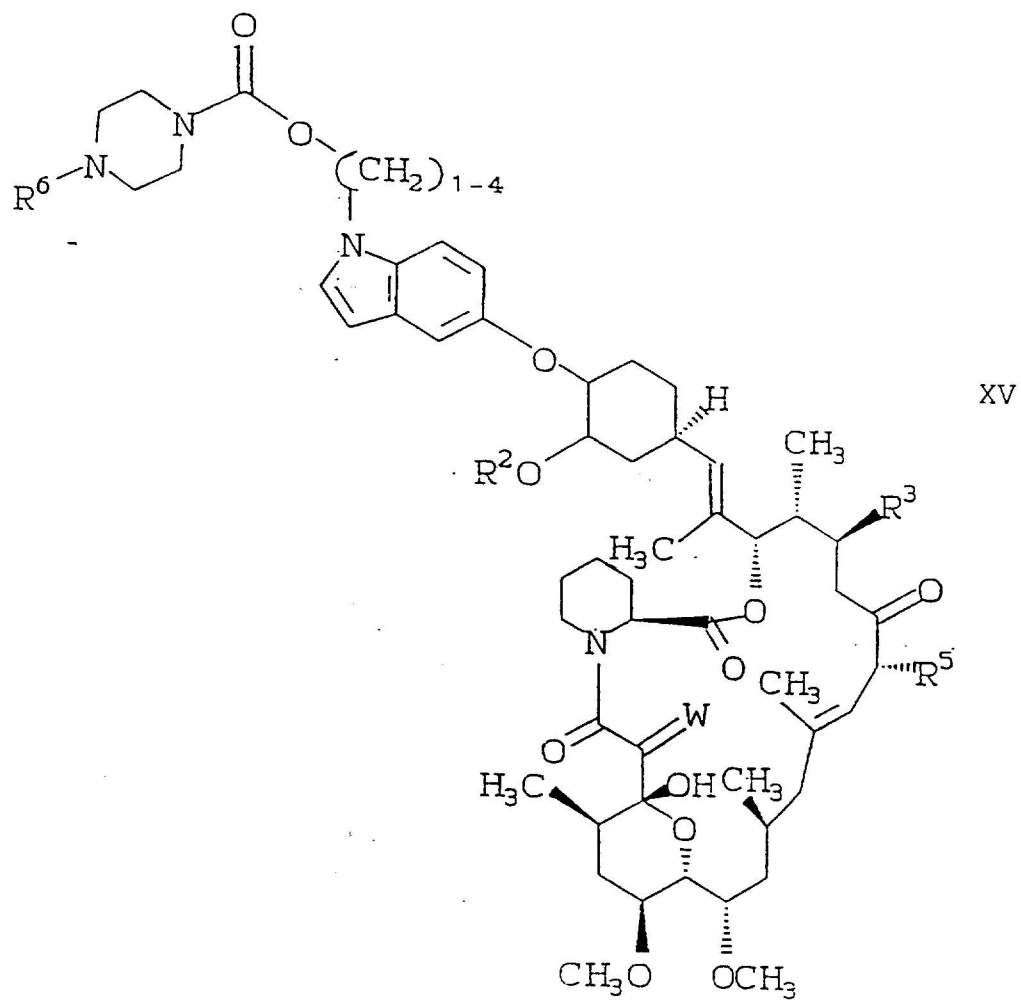


XIV

5

10

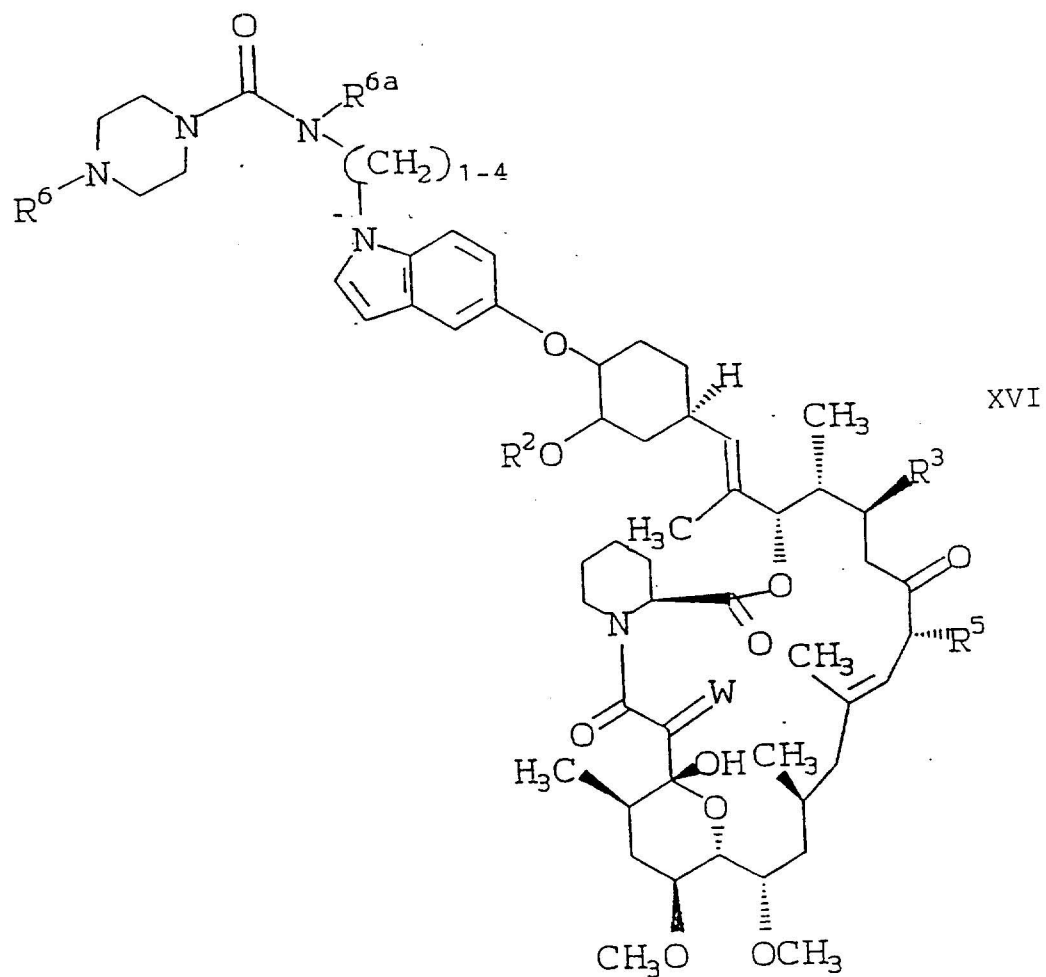
15



5

10

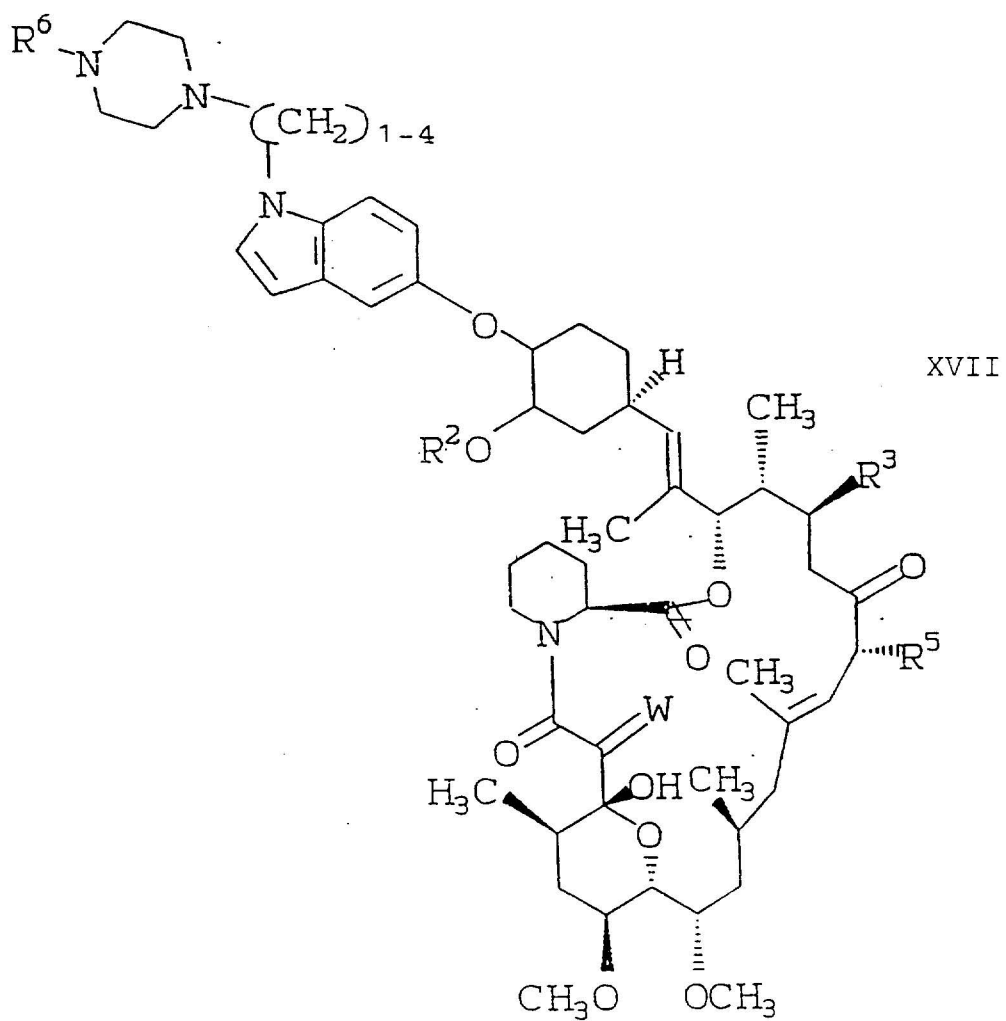
15



5

10

15



kai R^{6a} yra H arba CH_3 , o R^2 , R^3 , R^5 ir R^6 reikšmės yra parinktos iš tokių pakaitų grupių:

R^6	R^2	R^3	R^5
H	CH_3	OH	etil
CH_3	CH_3	OH	etil
CH_3CH_2	CH_3	OH	etil
$CH_2=CHCH_2$	CH_3	OH	etil
$CH_3CH_2CH_2$	CH_3	OH	etil
$(CH_3)_2CH$	CH_3	OH	etil
$HO_2CCH_2CH_2$	CH_3	OH	etil
$H_2NCOCH_2CH_2$	CH_3	OH	etil
$HOCH_2CH_2$	CH_3	OH	etil
$HOCH_2CH_2CH_2$	CH_3	OH	etil
$(CH_3)_2CH_2$	CH_3	OH	etil
fenil	CH_3	OH	etil
4-piridil	CH_3	OH	etil
3-piridil	CH_3	OH	etil
2-piridil	CH_3	OH	etil
4-piridilmetil	CH_3	OH	etil
3-piridilmetil	CH_3	OH	etil
2-piridilmetil	CH_3	OH	etil
benzil	CH_3	OH	etil
4- HO_2C -benzil	CH_3	OH	etil
4- H_2NCO -benzil	CH_3	OH	etil
4- CH_3O -benzil	CH_3	OH	etil
4- HO -benzil	CH_3	OH	etil
4- Cl -benzil	CH_3	OH	etil
4- $(CH_3)_2N$ -benzil	CH_3	OH	etil

3-HO ₂ C-benzil	CH ₃	OH	etil
3-H ₂ NCO-benzil	CH ₃	OH	etil
3-CH ₃ O-benzil	CH ₃	OH	etil
3-HO-benzil	CH ₃	OH	etil
3-Cl-benzil	CH ₃	OH	etil
3-(CH ₃) ₂ N-benzil	CH ₃	OH	etil
2-HO-benzil	CH ₃	OH	etil
2-Cl-benzil	CH ₃	OH	etil
2-(CH ₃) ₂ N-benzil	CH ₃	OH	etil
CH ₃	CH ₃	H	etil
CYH ₃ CH ₂	CH ₃	H	etil
CH ₂ =CHCH ₂	CH ₃	H	etil
CH ₃ CH ₂ CH ₂	CH ₃	H	etil
(CH ₃) ₂ CH	CH ₃	H	etil
HO ₂ CCH ₂ CH ₂	CH ₃	H	etil
H ₂ NCOCH ₂ CH ₂	CH ₃	H	etil
HOCH ₂ CH ₂	CH ₃	H	etil
HOCH ₂ CH ₂ CH ₂	CH ₃	H	etil
(CH ₃) ₂ CH ₂	CH ₃	H	etil
fenil	CH ₃	H	etil
4-piridil	CH ₃	H	etil
3-piridil	CH ₃	H	etil
2-piridil	CH ₃	H	etil
4-piridilmetil	CH ₃	H	etil
3-piridilmetil	CH ₃	H	etil
2-piridilmetil	CH ₃	H	etil
benzil	CH ₃	H	etil
4-HO ₂ C-benzil	CH ₃	H	etil

4-H ₂ NCO-benzil	CH ₃	H	etil
4-CH ₃ O-benzil	CH ₃	H	etil
4-HO-benzil	CH ₃	H	etil
4-Cl-benzil	CH ₃	H	etil
4-(CH ₃) ₂ N-benzil	CH ₃	H	etil
3-HO ₂ C-benzil	CH ₃	H	etil
3-H ₂ NCO-benzil	CH ₃	H	etil
3-CH ₃ O-benzil	CH ₃	H	etil
3-HO-benzil	CH ₃	H	etil
3-Cl-benzil	CH ₃	H	etil
3-(CH ₃) ₂ N-benzil	CH ₃	H	etil
2-HO ₂ C-benzil	CH ₃	H	etil
2-H ₂ NCO-benzil	CH ₃	H	etil
2-CH ₃ O-benzil	CH ₃	H	etil
2-HO-benzil	CH ₃	H	etil
2-Cl-benzil	CH ₃	H	etil
2-(CH ₃) ₂ N-benzil	CH ₃	H	etil
2-HO ₂ C-benzil	CH ₃	H	etil
2-H ₂ NCO-benzil	CH ₃	H	etil
2-CH ₃ O-benzil	CH ₃	H	etil
2-HO-benzil	CH ₃	H	etil
2-Cl-benzil	CH ₃	H	etil
2-(CH ₃) ₂ N-benzil	CH ₃	H	etil
CH ₃	CH ₃	OH	alil
CH ₃ CH ₂	CH ₃	OH	alil
CH ₂ =CHCH ₂	CH ₃	OH	alil
CH ₃ CH ₂ CH ₂	CH ₃	OH	alil
(CH ₃) ₂ CH	CH ₃	OH	alil

$\text{HO}_2\text{CCH}_2\text{CH}_2$	CH_3	OH	alil
$\text{H}_2\text{NCOCH}_2\text{CH}_2$	CH_3	OH	alil
HOCH_2CH_2	CH_3	OH	alil
$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	CH_3	OH	alil
$(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	CH_3	OH	alil
fenil	CH_3	OH	alil
4-piridil	CH_3	OH	alil
3-piridil	CH_3	OH	alil
2-piridil	CH_3	OH	alil
4-piridilmetil	CH_3	OH	alil
3-piridilmetil	CH_3	OH	alil
2-piridilmetil	CH_3	OH	alil
benzil	CH_3	OH	alil
4- HO_2C -benzil	CH_3	OH	alil
4- H_2NCO -benzil	CH_3	OH	alil
4- CH_3O -benzil	CH_3	OH	alil
4- HO -benzil	CH_3	OH	alil
4- Cl -benzil	CH_3	OH	alil
4- $(\text{CH}_3)_2\text{N}$ -benzil	CH_3	OH	alil
3- HO_2C -benzil	CH_3	OH	alil
3- H_2NCO -benzil	CH_3	OH	alil
3- CH_3O -benzil	CH_3	OH	alil
3- HO -benzil	CH_3	OH	alil
3- Cl -benzil	CH_3	OH	alil
3- $(\text{CH}_3)_2\text{N}$ -benzil	CH_3	OH	alil
2- HO_2C -benzil	CH_3	OH	alil
2- H_2NCO -benzil	CH_3	OH	alil
2- CH_3O -benzil	CH_3	OH	alil

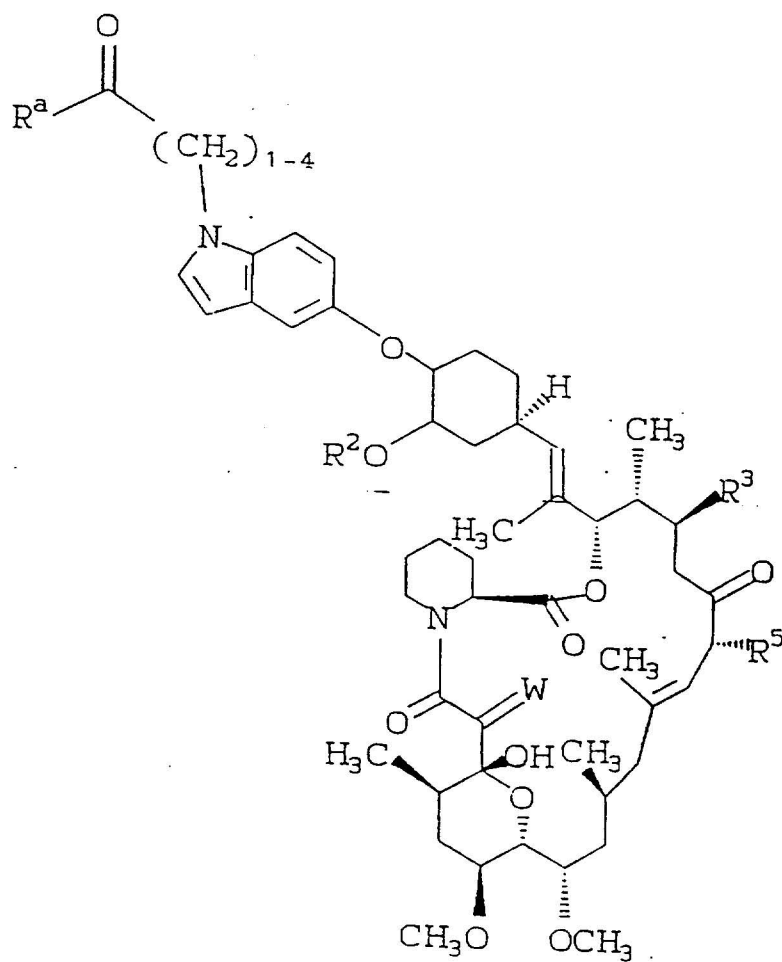
2-HO-benzil	CH ₃	OH	alil
2-Cl-benzil	CH ₃	OH	alil
2-(CH ₃) ₂ N-benzil	CH ₃	OH	alil

Ši išradimą apibūdinančių junginių tarpe yra junginiai, turintys formulę XVIII, XIX, XX ir XXI:

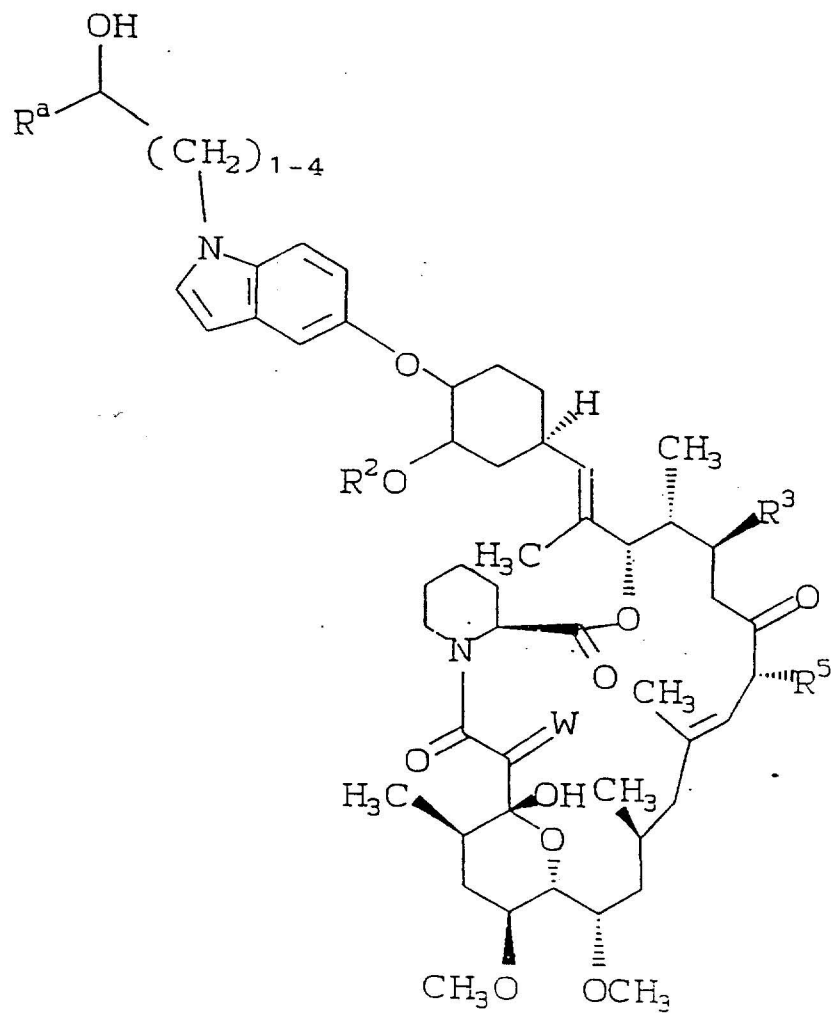
5

10

15



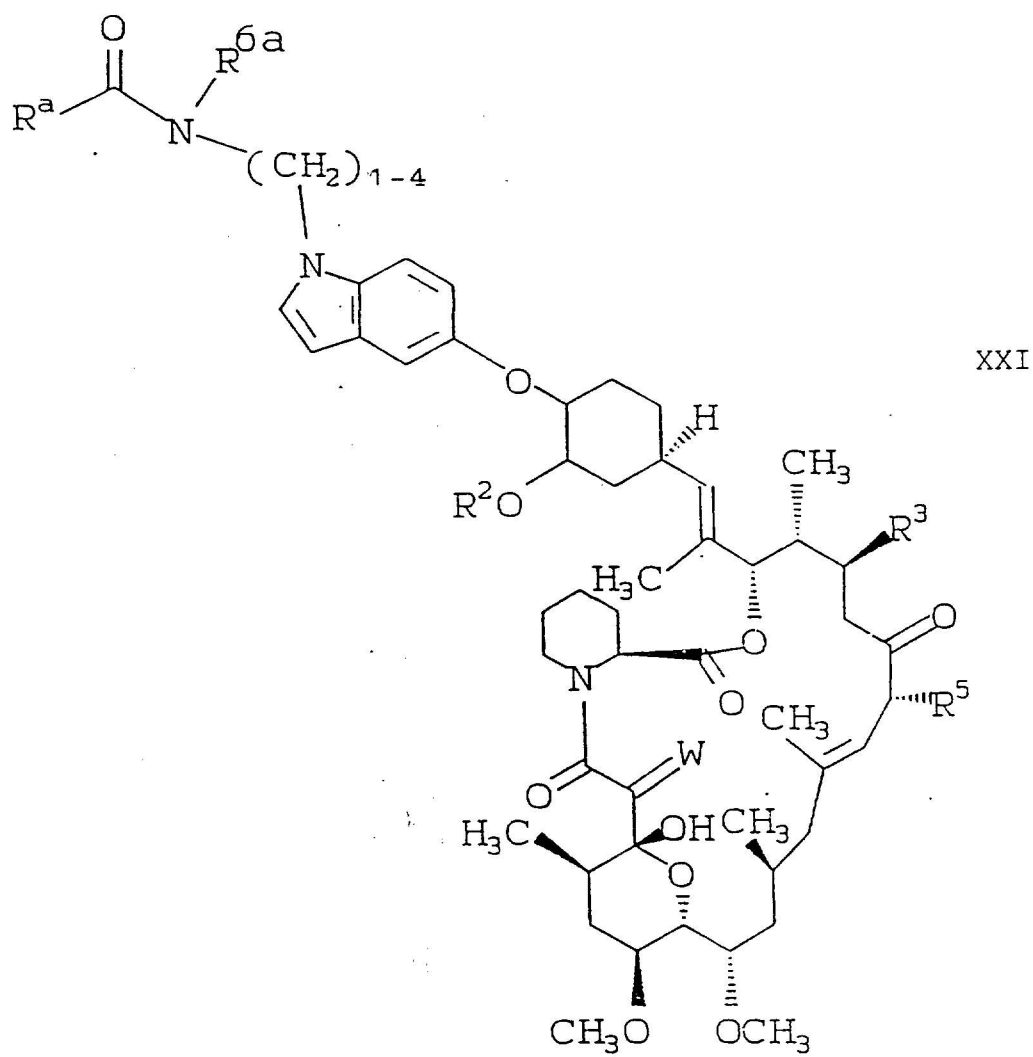
XVIII



5

10

15



kai R^{6a} yra H arba CH_3 , o R , R^2 , R^3 ir R^5 reikšmės yra parinktos iš tokių pakaitų grupių:

R^a	R^2	R^3	R^5
CH_3	CH_3	OH	etil
CH_3CH_2	CH_3	OH	etil
$CH_2=CHCH_2$	CH_3	OH	etil
$CH_3CH_2CH_2$	CH_3	OH	etil
$(CH_3)_2CH$	CH_3	OH	etil
$HO_2CCH_2CH_2$	CH_3	OH	etil
$H_2NCOCH_2CH_2$	CH_3	OH	etil
$HOCH_2CH_2$	CH_3	OH	etil
$HOCH_2CH_2CH_2$	CH_3	OH	etil
$(CH_3)_2CH_2$	CH_3	OH	etil
fenil	CH_3	OH	etil
4-piridil	CH_3	OH	etil
3-piridil	CH_3	OH	etil
2-piridil	CH_3	OH	etil
4-piridilmetil	CH_3	OH	etil
3-piridilmetil	CH_3	OH	etil
2-piridilmetil	CH_3	OH	etil
benzil	CH_3	OH	etil
4- HO_2C benzil	CH_3	OH	etil
4- H_2NCO -benzil	CH_3	OH	etil
4- CH_3O -benzil	CH_3	OH	etil
4- HO -benzil	CH_3	OH	etil
4- Cl -benzil	CH_3	OH	etil
4- $(CH_3)_2N$ -benzil	CH_3	OH	etil
3- HO_2C -benzil	CH_3	OH	etil

3-H ₂ NCO-benzil	CH ₃	OH	etil
3-CH ₃ O-benzil	CH ₃	OH	etil
3-HO-benzil	CH ₃	OH	etil
3-Cl-benzil	CH ₃	OH	etil
3-(CH ₃) ₂ N-benzil	CH ₃	OH	etil
2-HO ₂ C-benzil	CH ₃	OH	etil
2-H ₂ NCO-benzil	CH ₃	OH	etil
2-CH ₃ O-benzil	CH ₃	OH	etil
2-HO-benzil	CH ₃	OH	etil
2-Cl-benzil	CH ₃	OH	etil
2-(CH ₃) ₂ N-benzil	CH ₃	OH	etil
CH ₃	CH ₃	H	etil
CH ₃ CH ₂	CH ₃	H	etil
CH ₂ =CHCH ₂	CH ₃	H	etil
CH ₃ CH ₂ CH ₂	CH ₃	H	etil
(CH ₃) ₂ CH	CH ₃	H	etil
HO ₂ CCH ₂ CH ₂	CH ₃	H	etil
H ₂ NCOCH ₂ CH ₂	CH ₃	H	etil
HOCH ₂ CH ₂	CH ₃	H	etil
HOCH ₂ CH ₂ CH ₂	CH ₃	H	etil
(CH ₃) ₂ CH ₂	CH ₃	H	etil
fenil	CH ₃	H	etil
4-piridil	CH ₃	H	etil
3-piridil	CH ₃	H	etil
2-piridil	CH ₃	H	etil
4-piridilmetil	CH ₃	H	etil
3-piridilmetil	CH ₃	H	etil
2-piridilmetil	CH ₃	H	etil

benzil	CH ₃	H	etil
4-HO ₂ C-benzil	CH ₃	H	etil
4-H ₂ NCO-benzil	CH ₃	H	etil
4-CH ₃ O-benzil	CH ₃	H	etil
4-HO-benzil	CH ₃	H	etil
4-Cl-benzil	CH ₃	H	etil
4-(CH ₃) ₂ N-benzil	CH ₃	H	etil
3-HO ₂ C-benzil	CH ₃	H	etil
3-H ₂ NCO-benzil	CH ₃	H	etil
3-CH ₃ O-benzil	CH ₃	H	etil
3-HO-benzil	CH ₃	H	etil
3-Cl-benzil	CH ₃	H	etil
3-(CH ₃) ₂ N-benzil	CH ₃	H	etil
2-HO ₂ C-benzil	CH ₃	H	etil
2-H ₂ NCO-benzil	CH ₃	H	etil
2-CH ₃ O-benzil	CH ₃	H	etil
2-HO-benzil	CH ₃	H	etil
2-Cl-benzil	CH ₃	H	etil
2-(CH ₃) ₂ N-benzil	CH ₃	H	etil
CH ₃	CH ₃	OH	alil
CH ₃ CH ₂	CH ₃	OH	alil
CH ₂ =CHCH ₂	CH ₃	OH	alil
CH ₃ CH ₂ CH ₂	CH ₃	OH	alil
(CH ₃) ₂ CH	CH ₃	OH	alil
HO ₂ CCH ₂ CH ₂	CH ₃	OH	alil
H ₂ NCOCH ₂ CH ₂	CH ₃	OH	alil
HOCH ₂ CH ₂	CH ₃	OH	alil
HOCH ₂ CH ₂ CH ₂	CH ₃	OH	alil

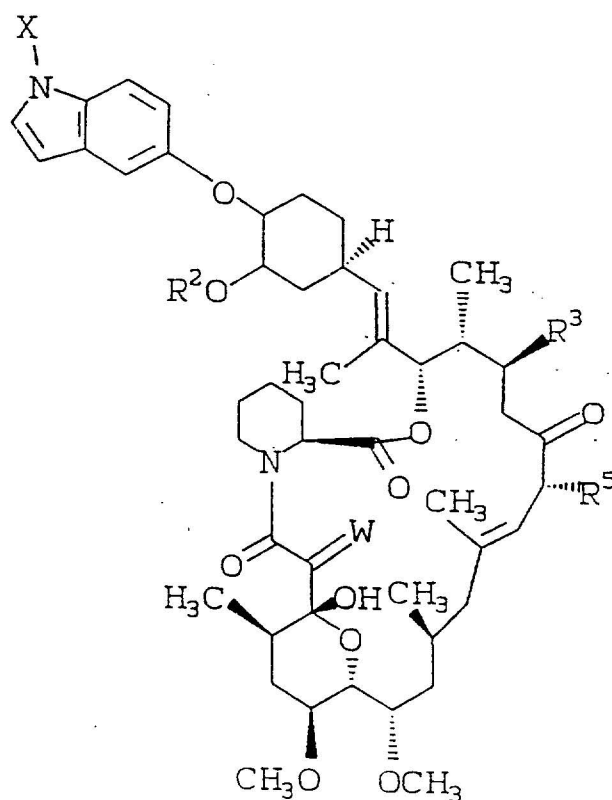
$(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	CH_3	OH	alil
fenil	CH_3	OH	alil
4-piridil	CH_3	OH	alil
3-piridil	CH_3	OH	alil
2-piridil	CH_3	OH	alil
4-piridilmetil	CH_3	OH	alil
3-piridilmetil	CH_3	OH	alil
2-piridilmetil	CH_3	OH	alil
benzil	CH_3	OH	alil
4- HO_2C -benzil	CH_3	OH	alil
4- H_2NCO -benzil	CH_3	OH	alil
4- CH_3O -benzil	CH_3	OH	alil
4-HO-benzil	CH_3	OH	alil
4-Cl-benzil	CH_3	OH	alil
4- $(\text{CH}_3)_2\text{N}$ -benzil	CH_3	OH	alil
3- HO_2C -benzil	CH_3	OH	alil
3- H_2NCO -benzil	CH_3	OH	alil
3- CH_3O -benzil	CH_3	OH	alil
3-HO-benzil	CH_3	OH	alil
3-Cl-benzil	CH_3	OH	alil
3- $(\text{CH}_3)_2\text{N}$ -benzil	CH_3	OH	alil
2- HO_2C -benzil	CH_3	OH	alil
2- H_2NCO -benzil	CH_3	OH	alil
2- CH_3O -benzil	CH_3	OH	alil
2-HO-benzil	CH_3	OH	alil
2-Cl-benzil	CH_3	OH	alil
2- $(\text{CH}_3)_2\text{N}$ -benzil	CH_3	OH	alil

Ši išradimą apibūdinančių junginių tarpe yra junginiai,
turintys formulę XVIII:

5

10

15



XVIII

kai X , R^2 , R^3 ir R^5 reikšmės yra parinktos iš tokių pakaitų grupių:

X	R^2	R^3	R^5
1-imidazolilmetil	CH_3	OH	etil
2-imidazolilmetil	CH_3	OH	etil
3-tiazolilmetil	CH_3	OH	etil
2-tiazolilmetil	CH_3	OH	etil
2-oksazolilmetil	CH_3	OH	etil
5-tetrazolilmetil	CH_3	OH	etil
4-piridilmetil	CH_3	OH	etil
3-piridilmetil	CH_3	OH	etil
2-piridilmetil	CH_3	OH	etil
benzil	CH_3	OH	etil
4- HO_2C -benzil	CH_3	OH	etil
4- H_2NCO -benzil	CH_3	OH	etil
4- CH_3O -benzil	CH_3	OH	etil
4-HO-benzil	CH_3	OH	etil
4- $R^{11}O$ -benzil	CH_3	OH	etil
4-Cl-benzil	CH_3	OH	etil
4- $(CH_3)_2N$ -benzil	CH_3	OH	etil
3- HO_2C -benzil	CH_3	OH	etil
3- H_2NCO -benzil	CH_3	OH	etil
3- CH_3O -benzil	CH_3	OH	etil
3-HO-benzil	CH_3	OH	etil
3- $R^{11}O$ -benzil	CH_3	OH	etil
3-Cl-benzil	CH_3	OH	etil
3- $(CH_3)_2N$ -benzil	CH_3	OH	etil
2- HO_2C -benzil	CH_3	OH	etil

2-H ₂ NCO-benzil	CH ₃	OH	etil
2-CH ₃ O-benzil	CH ₃	OH	etil
2-HO-benzil	CH ₃	OH	etil
2-R ¹¹ O-benzil	CH ₃	OH	etil
2-Cl-benzil	CH ₃	OH	etil
2-(CH ₃) ₂ N-benzil	CH ₃	OH	etil
3-(4-piridil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	etil
3-(3-piridil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	etil
3-(2-piridil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	etil
3-fenilimidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	etil
3-(4-HO ₂ C-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	etil
3-(4-H ₂ NCO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	etil
3-(4-CH ₃ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	etil
3-(4-HO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	etil
3-(4-R ¹¹ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	etil
3-(4-Cl-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	etil
3-(4-(CH ₃) ₂ N-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	etil
3-(3-HO ₂ C-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	etil
3-(3-H ₂ NCO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	etil
3-(3-CH ₃ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	etil
3-(3-HO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	etil
3-(3-R ¹¹ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	etil
3-(3-Cl-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	etil
3-(3-(CH ₃) ₂ N-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	etil
3-(2-HO ₂ C-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	etil
3-(2-H ₂ NCO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	etil
3-(2-CH ₃ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	etil

3-(2-HO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	etil
3-(2-R ¹¹ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	etil
3-(2-Cl-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	etil
3-(2-(CH ₃) ₂ N-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	etil
1-imidazolilmetil	CH ₃	H	etil
2-imidazolilmetil	CH ₃	H	etil
3-tiazolilmetil	CH ₃	H	etil
2-tiazolilmetil	CH ₃	H	etil
2-oksazolilmetil	CH ₃	H	etil
5-tetrazolilmetil	CH ₃	H	etil
4-piridilmetil	CH ₃	H	etil
3-piridilmetil	CH ₃	H	etil
2-piridilmetil	CH ₃	H	etil
benzil	CH ₃	H	etil
4-HO ₂ C-benzil	CH ₃	H	etil
4-H ₂ NCO-benzil	CH ₃	H	etil
4-CH ₃ O-benzil	CH ₃	H	etil
4-HO-benzil	CH ₃	H	etil
4-R ¹¹ O-benzil	CH ₃	H	etil
4-Cl-benzil	CH ₃	H	etil
4-(CH ₃) ₂ N-benzil	CH ₃	H	etil
3-HO ₂ C-benzil	CH ₃	H	etil
3-H ₂ NCO-benzil	CH ₃	H	etil
3-CH ₃ O-benzil	CH ₃	H	etil
3-HO-benzil	CH ₃	H	etil
3-R ¹¹ O-benzil	CH ₃	H	etil
3-Cl-benzil	CH ₃	H	etil
3-(CH ₃) ₂ N-benzil	CH ₃	H	etil

2-HO ₂ C-benzil	CH ₃	H	etil
2-H ₂ NCO-benzil	CH ₃	H	etil
2-CH ₃ O-benzil	CH ₃	H	etil
2-HO-benzil	CH ₃	H	etil
2-R ¹¹ O-benzil	CH ₃	H	etil
2-Cl-benzil	CH ₃	H	etil
2-(CH ₃) ₂ N-benzil	CH ₃	H	etil
3-(4-piridil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	etil
3-(3-piridil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	etil
3-(2-piridil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	etil
3-fenilimidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	etil
3-(4-HO ₂ C-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	etil
3-(4-H ₂ NCO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	etil
3-(4-CH ₃ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	etil
3-(4-HO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	etil
3-(4-R ¹¹ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	etil
3-(4-Cl-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	etil
3-(4-(CH ₃) ₂ N-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	etil
3-(3-HO ₂ C-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	etil
3-(3-H ₂ NCO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	etil
3-(3-CH ₃ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	etil
3-(3-HO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	etil
3-(3-R ¹¹ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	etil
3-(3-Cl-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	etil
3-(3-(CH ₃) ₂ N-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	etil
3-(2-HO ₂ C-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	etil
3-(2-H ₂ NCO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	etil
3-(2-CH ₃ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	etil

3-(2-HO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	etil
3-(2-R ¹¹ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	etil
3-(2-Cl-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	etil
3-(2-CH ₃) ₂ N-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	etil
1-imidazolilmetil	H	H	etil
2-imidazolilmetil	H	H	etil
3-tiazolilmetil	H	H	etil
2-tiazolilmetil	H	H	etil
2-oksazolilmetil	H	H	etil
5-tetrazolilmetil	H	H	etil
4-piridilmetil	H	H	etil
3-piridilmetil	H	H	etil
2-piridilmetil	H	H	etil
benzil	H	H	etil
4-HO ₂ C-benzil	H	H	etil
4-H ₂ NCO-benzil	H	H	etil
4-CH ₃ O-benzil	H	H	etil
4-HO-benzil	H	H	etil
4-R ¹¹ O-benzil	H	H	etil
4-Cl-benzil	H	H	etil
4-(CH ₃) ₂ N-benzil	H	H	etil
3-HO ₂ C-benzil	H	H	etil
3-H ₂ NCO-benzil	H	H	etil
3-CH ₃ O-benzil	H	H	etil
3-HO-benzil	H	H	etil
3-R ¹¹ O-benzil	H	H	etil
3-Cl-benzil	H	H	etil
3-(CH ₃) ₂ N-benzil	H	H	etil

2-HO ₂ C-benzil	H	H	etil
2-H ₂ NCO-benzil	H	H	etil
2-CH ₃ O-benzil	H	H	etil
2-HO-benzil	H	H	etil
2-R ¹¹ O-benzil	H	H	etil
2-Cl-benzil	H	H	etil
2-(CH ₃) ₂ N-benzil	H	H	etil
3-(4-piridil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	etil
3-(3-piridil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	etil
3-(2-piridil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	etil
3-fenilimidazol-2-ilmetil	H	H	etil
3-(4-HO ₂ C-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	etil
3-(4-H ₂ NCO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	etil
3-(4-CH ₃ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	etil
3-(4-HO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	etil
3-(4-R ¹¹ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	etil
3-(4-Cl-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	etil
3-(4-(CH ₃) ₂ N-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	etil
3-(3-HO ₂ C-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	etil
3-(3-H ₂ NCO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	etil
3-(3-CH ₃ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	etil
3-(3-HO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	etil
3-(3-R ¹¹ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	etil
3-(3-Cl-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	etil
3-(3-(CH ₃) ₂ N-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	etil
3-(2-HO ₂ C-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	etil
3-(2-H ₂ NCO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	etil
3-(2-CH ₃ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	etil

3-(2-HO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	etil
3-(2-R ¹¹ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	etil
3-(2-Cl-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	etil
3-(2-(CH ₃) ₂ N-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	etil
1-imidazolilmetil	CH ₃	OH	alil
2-imidazolilmetil	CH ₃	OH	alil
3-tiazolilmetil	CH ₃	OH	alil
2-tiazolilmetil	CH ₃	OH	alil
2-oksazolilmetil	CH ₃	OH	alil
5-tetrazolilmetil	CH ₃	OH	alil
4-piridilmetil	CH ₃	OH	alil
3-piridilmetil	CH ₃	OH	alil
2-piridilmetil	CH ₃	OH	alil
benzil	CH ₃	OH	alil
4-HO ₂ C-benzil	CH ₃	OH	alil
4-H ₂ NCO-benzil	CH ₃	OH	alil
4-CH ₃ O-benzil	CH ₃	OH	alil
4-HO-benzil	CH ₃	OH	alil
4-R ¹¹ O-benzil	CH ₃	OH	alil
4-Cl-benzil	CH ₃	OH	alil
4-(CH ₃) ₂ N-benzil	CH ₃	OH	alil
3-HO ₂ C-benzil	CH ₃	OH	alil
3-H ₂ NCO-benzil	CH ₃	OH	alil
3-CH ₃ O-benzil	CH ₃	OH	alil
3-HO-benzil	CH ₃	OH	alil
3-R ¹¹ O-benzil	CH ₃	OH	alil
3-Cl-benzil	CH ₃	OH	alil
3-(CH ₃) ₂ N-benzil	CH ₃	OH	alil

2-HO ₂ C-benzil	CH ₃	OH	alil
2-H ₂ NCO-benzil	CH ₃	OH	alil
2-CH ₃ O-benzil	CH ₃	OH	alil
2-HO-benzil	CH ₃	OH	alil
2-R ¹¹ O-benzil	CH ₃	OH	alil
2-Cl-benzil	CH ₃	OH	alil
2-(CH ₃) ₂ N-benzil	CH ₃	OH	alil
3-(4-piridil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	alil
3-(3-piridil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	alil
3-(2-piridil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	alil
3-fenilimidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	alil
3-(4-HO ₂ C-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	alil
3-(4-H ₂ NCO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	alil
3-(4-CH ₃ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	alil
3-(4-HO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	alil
3-(4-R ¹¹ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	alil
3-(4-Cl-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	alil
3-(4-(CH ₃) ₂ N-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	alil
3-(3-HO ₂ C-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	alil
3-(3-H ₂ NCO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	alil
3-(3-CH ₃ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	alil
3-(3-HO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	alil
3-(3-R ¹¹ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	alil
3-(3-Cl-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	alil
3-(3-(CH ₃) ₂ N-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	alil
3-(2-HO ₂ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	alil
3-(2-H ₂ NCO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	alil
3-(2-CH ₃ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	alil

3-(2-HO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	alil
3-(2-R ¹¹ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	alil
3-(2-Cl-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	alil
3-(2-(CH ₃) ₂ N-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	OH	alil
1-imidazolilmetil	CH ₃	H	alil
2-imidazolilmetil	CH ₃	H	alil
3-tiazolilmetil	CH ₃	H	alil
2-tiazolilmetil	CH ₃	H	alil
2-oksazolilmetil	CH ₃	H	alil
5-tetrazolilmetil	CH ₃	H	alil
4-piridilmetil	CH ₃	H	alil
3-piridilmetil	CH ₃	H	alil
2-piridilmetil	CH ₃	H	alil
benzil	CH ₃	H	alil
4-HO ₂ C-benzil	CH ₃	H	alil
4-H ₂ NCO-benzil	CH ₃	H	alil
4-CH ₃ O-benzil	CH ₃	H	alil
4-HO-benzil	CH ₃	H	alil
4-R ¹¹ O-benzil	CH ₃	H	alil
4-Cl-benzil	CH ₃	H	alil
4-(CH ₃) ₂ N-benzil	CH ₃	H	alil
3-HO ₂ C-benzil	CH ₃	H	alil
3-H ₂ NCO-benzil	CH ₃	H	alil
3-CH ₃ O-benzil	CH ₃	H	alil
3-HO-benzil	CH ₃	H	alil
3-R ¹¹ O-benzil	CH ₃	H	alil
3-Cl-benzil	CH ₃	H	alil
3-(CH ₃) ₂ N-benzil	CH ₃	H	alil

2-HO ₂ C-benzil	CH ₃	H	alil
2-H ₂ NCO-benzil	CH ₃	H	alil
2-CH ₃ O-benzil	CH ₃	H	alil
2-HO-benzil	CH ₃	H	alil
2-R ¹¹ O-benzil	CH ₃	H	alil
2-Cl-benzil	CH ₃	H	alil
2-(CH ₃) ₂ N-benzil	CH ₃	H	alil
3-(4-piridil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	alil
3-(3-piridil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	alil
3-(2-piridil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	alil
3-fenilimidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	alil
3-(4-HO ₂ C-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	alil
3-(4-H ₂ NCO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	alil
3-(4-CH ₃ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	alil
3-(4-HO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	alil
3-(4-R ¹¹ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	alil
3-(4-Cl-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	alil
3-(4-(CH ₃) ₂ N-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	alil
3-(3-HO ₂ C-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	alil
3-(3-H ₂ NCO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	alil
3-(3-CH ₃ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	alil
3-(3-HO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	alil
3-(3-R ¹¹ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	alil
3-(3-Cl-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	alil
3-(3-(CH ₃) ₂ N-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	alil
3-(2-HO ₂ C-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	alil
3-(2-H ₂ NCO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	alil
3-(2-CH ₃ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	alil

3-(2-HO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	alil
3-(2-R ¹¹ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	alil
3-(2-Cl-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	alil
3-(2-(CH ₃) ₂ N-fenil)-imidazol-2-ilmetil	CH ₃	H	alil
1-imidazolilmetil	H	OH	alil
2-imidazolilmetil	H	OH	alil
3-tiazolilmetil	H	OH	alil
2-tiazolilmetil	H	OH	alil
2-oksazolilmetil	H	OH	alil
5-tetrazolilmetil	H	OH	alil
4-piridilmetil	H	OH	alil
3-piridilmetil	H	OH	alil
2-piridilmetil	H	OH	alil
benzil	H	OH	alil
4-HO ₂ C-benzil	H	OH	alil
4-H ₂ NCO-benzil	H	OH	alil
4-CH ₃ O-benzil	H	OH	alil
4-HO-benzil	H	OH	alil
4-R ¹¹ O-benzil	H	OH	alil
4-Cl-benzil	H	OH	alil
4-(CH ₃) ₂ N-benzil	H	OH	alil
3-HO ₂ C-benzil	H	OH	alil
3-H ₂ NCO-benzil	H	OH	alil
3-CH ₃ O-benzil	H	OH	alil
3-HO-benzil	H	OH	alil
3-R ¹¹ O-benzil	H	OH	alil
3-Cl-benzil	H	OH	alil
3-(CH ₃) ₂ N-benzil	H	OH	alil

2-HO ₂ C-benzil	H	OH	alil
2-H ₂ NCO-benzil	H	OH	alil
2-CH ₃ O-benzil	H	OH	alil
2-HO-benzil	H	OH	alil
2-R ¹¹ O-benzil	H	OH	alil
2-Cl-benzil	H	OH	alil
2-(CH ₃) ₂ N-benzil	H	OH	alil
3-(4-piridil)-imidazol-2-ilmetil	H	OH	alil
3-(3-piridil)-imidazol-2-ilmetil	H	OH	alil
3-(2-piridil)-imidazol-2-ilmetil	H	OH	alil
3-fenilimidazol-2-ilmetil	H	OH	alil
3-(4-HO ₂ C-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	OH	alil
3-(4-H ₂ NCO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	OH	alil
3-(4-CH ₃ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	OH	alil
3-(4-HO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	OH	alil
3-(4-R ¹¹ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	OH	alil
3-(4-Cl-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	OH	alil
3-(4-(CH ₃) ₂ N-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	OH	alil
3-(3-HO ₂ C-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	OH	alil
3-(3-H ₂ NCO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	OH	alil
3-(3-CH ₃ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	OH	alil
3-(3-HO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	OH	alil
3-(3-R ¹¹ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	OH	alil
3-(3-Cl-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	OH	alil
3-(3-(CH ₃) ₂ N-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	OH	alil
3-(2-HO ₂ C-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	OH	alil
3-(2-H ₂ NCO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	OH	alil
3-(2-CH ₃ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	OH	alil

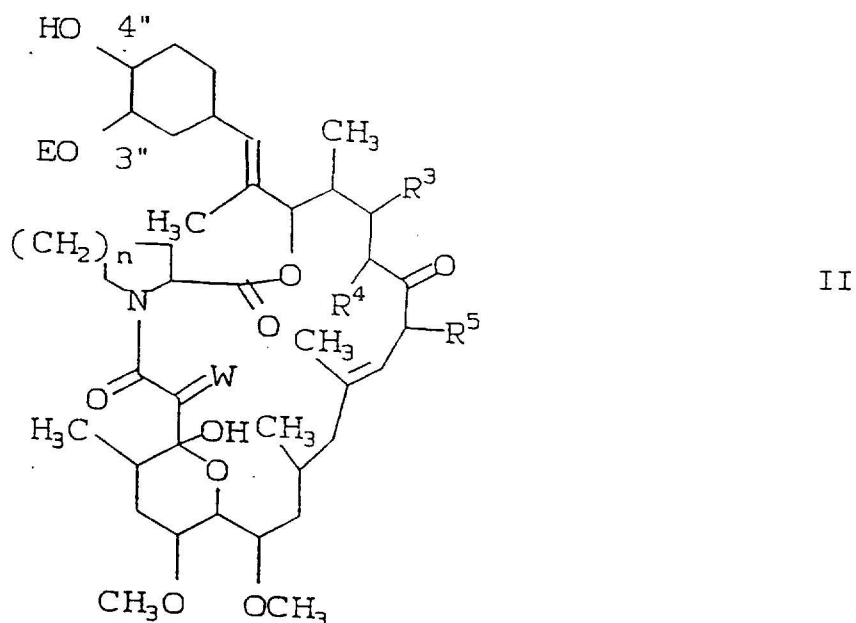
3-(2-HO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	OH	alil
3-(2-R ¹¹ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	OH	alil
3-(2-Cl-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	OH	alil
3-(2-(CH ₃) ₂ N-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	OH	alil
1-imidazolilmetil	H	H	alil
2-imidazolilmetil	H	H	alil
3-tiazolilmetil	H	H	alil
2-tiazolilmetil	H	H	alil
2-oksazolilmetil	H	H	alil
5-tetrazolilmetil	H	H	alil
4-piridilmetil	H	H	alil
3-piridilmetil	H	H	alil
2-piridilmetil	H	H	alil
benzil	H	H	alil
4-HO ₂ C-benzil	H	H	alil
4-H ₂ NCO-benzil	H	H	alil
4-CH ₃ O-benzil	H	H	alil
4-HO-benzil	H	H	alil
4-R ¹¹ O-benzil	H	H	alil
4-Cl-benzil	H	H	alil
4-(CH ₃) ₂ N-benzil	H	H	alil
3-HO ₂ C-benzil	H	H	alil
3-H ₂ NCO-benzil	H	H	alil
3-CH ₃ O-benzil	H	H	alil
3-HO-benzil	H	H	alil
3-R ¹¹ O-benzil	H	H	alil
3-Cl-benzil	H	H	alil
3-(CH ₃) ₂ N-benzil	H	H	alil

2-HO ₂ C-benzil	H	H	alil
2-H ₂ NCO-benzil	H	H	alil
2-CH ₃ O-benzil	H	H	alil
2-HO-benzil	H	H	alil
2-R ¹¹ O-benzil	H	H	alil
2-Cl-benzil	H	H	alil
2-(CH ₃) ₂ N-benzil	H	H	alil
3-(4-piridil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	alil
3-(3-piridil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	alil
3-(2-piridil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	alil
3-fenilimidazol-2-ilmetil	H	H	alil
3-(4-HO ₂ C-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	alil
3-(4-H ₂ NCO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	alil
3-(4-CH ₃ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	alil
3-(4-HO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	alil
3-(4-R ¹¹ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	alil
3-(4-Cl-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	alil
3-(4-(CH ₃) ₂ N-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	alil
3-(3-HO ₂ C-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	alil
3-(3-H ₂ NCO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	alil
3-(3-CH ₃ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	alil
3-(3-HO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	alil
3-(3-R ¹¹ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	alil
3-(3-Cl-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	alil
3-(3-(CH ₃) ₂ N-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	alil
3-(2-HO ₂ C-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	alil
3-(2-H ₂ NCO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	alil
3-(2-CH ₃ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	alil

3-(2-HO-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	alil
3-(2-R ¹¹ O-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	alil
3-(2-Cl-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	alil
3-(2-(CH ₃) ₂ N-fenil)-imidazol-2-ilmetil	H	H	alil

B. JUNGINIŲ SINTEZĖ

Pradinės medžiagos, skirtos šio išradimo junginių
5 sintezei, yra apibūdinamos formule II:



kurioje E yra vandenilis arba metilas;

W yra O arba (H, OH);

R³ yra vandenilis, hidroksi- arba C₁₋₆-alkoksiradikalas;

R⁴ yra vandenilis, arba R³ ir R⁴ kartu sudaro dvigubą
25 jungtį;

R⁵ yra metilas, etilas, propilas arba alilas; ir n yra
lygu 1 arba 2.

30 Junginių, turinčių formulę II, gamyba ir apibūdinimas
aprašyta literatūroje (žr. JAV pat. Nr. 4 894 366, 1990
0116; JAV pat. Nr. 4 929 611, publ. May 29, 1990; JAV

- pat. Nr. 3 244 592,; EPO Nr. 0 323 042,; EPO Nr. 0 356 399,; PBJ 63-17884; J.Am. Chem. Soc., 1987, 109, 5031; J. Antibiotics, 1987, 40, 1249; J. Antibiotics, 1988, 41(11), 1592; ir J. Antibiotics, 1992, 45(1), 118).
- 5 Aprašyti tiek biofermentiniai, tiek ir sintetiniai metodai. Sintetinis būdas junginiams, turintiems formulę II gaminti, gali apimti šio būdo modifikacijas, aprašytas J.Am. Chem. Soc., 1989, 111, 1157.
- 10 Biologinė fermentacija ir tolesnė sintetinė modifikacija šiuo metu yra labiausiai tinkamas metodas junginiams, turintiems formulę II, gaminti. Organizmai, priklausantys Streptomyces genčiai, tokie kaip Streptomyces tsukubaensis, No. 9993 ir Streptomyces hygros-
- 15 copicus, var. ascomycetis, No. 14891, patalpinti į vandeninę maitinančią terpę, gamina norimus junginius tokiomis kiekiomis, kuriuos galima išskirti. Maitinančios terpės sudėtyje yra asimiliuojamos anglies ir azoto šaltiniai, labiau tinka aerobinės sąlygos.
- 20 Fermentacijos metu gaminami keturi junginiai, turintys formulę II: (A) kai E yra metilas, W yra O, R^3 yra hidroksilas, R^4 yra vandenilis, R^5 yra alilas ir n yra 2 lygu 2; (B) kai E yra metilas, W yra O, R^3 yra hidroksilas, R^4 yra vandenilis, R^5 yra etilas ir n yra 2
- 25 lygu 2; (C) kai E yra metilas, W yra O, R^3 yra hidroksilas, R^4 yra vandenilis, R^5 yra metilas ir n yra 2 lygu 2; ir (D) kai E yra metilas, W yra O, R^3 yra hidroksilas, R^4 yra vandenilis, R^5 yra alilas ir n yra
- 30 lygu 1.
- Liofilizuotas izoliuotos Streptomyces tsukubaensis, No. 9993 pavyzdys buvo deponuotas Fermentation Research Institute, Agency of Industrial Science and Technology
- 35 (No. 1-3, Higashi 1-chome, Yatabemachi Tsukuba-gun, Ibaraki Prefecture, Japan), depozito No. FERM P-7886 (deponavimo data: 1984.10.5.), po to, pagal Budapešto

sutartį deponuotas ten pat 1985.10.19 su nauju depozito No. FERM BP-927.

5 Naudojant keturis junginius, gaminamus pagal aukščiau nurodytą fermentacijos metodą, nesunku pagaminti likusius junginius, turinčius formulę II. Alilo grupė R^5 radikale žinomais metodais lengvai gali būti redukuota iki propilo, kaip tai aprašyta, pavyzdžiui, JAV pat. Nr. 4 894 366. Hidroksigrupė R^3 radikale gali būti apsaugota gerai žinomais metodais, pavyzdžiui, aprašytais EPO Nr. 0 323 042. Analogiškai gali būti apsaugota hidroksigrupė C-4" radikale. Be to, hidroksigrupė R^3 radikale gali būti redukuota iki vandenilio arba eliminuota, susidarant tokiu būdu dvigubai jungčiai su R^4 (šie metodai aprašyti JAV pat. Nr. 4 894 366, EPO Nr. 0 323 042, EPO Nr. 0 413 532). Karbonilo grupė radikale W gali būti redukuota iki alkoholio naudojantis metodais, kurie aprašyti EPO Nr. 0 323 042 arba EPO Nr. 0 445 975.

20 Susidarantis metilas E radikale gali būti pakeistas vandeniliu arba demetilintas ir po to tinkamai apsaugotas, jei to reikia. Toks junginių, kuriuose E yra metilas, demetilinimas gali būti atliktas demetilinimo reakcijos pagalba, naudojant kaip maitinančią terpę junginius, turinčius formulę II. Pavyzdžiui, junginys A, apibūdintas aukščiau pagal formulę II, gali būti demetilintas ties E naudojant mikroorganizmą Actinomyces ATCC No. 53771 (aprašytas JAV pat Nr. 4 981 792) arba naudojant mikroorganizmą Streptomyces tsukubaensis, No. 9993 (aprašyta EPO Nr. 0 353 678). Analogiškai, junginys B, apibūdintas aukščiau pagal formulę II, gali būti demetilintas ties E naudojant mikroorganizmą Actinoplanacet sp., ATCC Nr. 53771 (aprašytas EPO Nr. 0 349 061). Be to, junginys, turintis formulę II, kai E yra H, W yra O, R^3 yra hidroksigrupė, R^4 yra vandenilis, R^5 yra etilas ir n

lygu 2, gali būti susintetintas tiesiog fermentacijos būdu, naudojant mutantinį mikroorganizmą Streptomyces hygroscopicus sup. ascomyceticus, Nr. 53855 (šis mikroorganizmas yra Streptomyces hygroscopicus sup. ascomyceticus, Nr. 14891 blokuotas mutantas) (aprašyta EPO Nr. 0 388 152). Analogiškai, junginys, turintis formulę II, kai E yra H, W yra O, R^3 yra hidroksigrupė, R^4 yra vandenilis, R^5 yra metilas ir n lygu 2, gali būti susintetintas tiesiog fermentacijos būdu, naudojant mutantinį mikroorganizmą Streptomyces hygroscopicus sup. ascomyceticus, Nr. 53855 (šis mikroorganizmas yra Streptomyces hygroscopicus sup. ascomyceticus, Nr. 14891 blokuotas mutantas) (aprašytas EPO Nr. 0 388 153). Hidroksigrupė radikale C-3" gali būti apsaugota naudojantis panašiais metodais, kurie taikomi hidrok-silo grupių apsaugai radikale R^3 ir/arba C-4", kaip tai aprašyta, pavyzdžiui, JAV pat. Nr. 4 894 366.

Hidroksilui apsaugoti tinkamos grupės gerai žinomos, pavyzdžiui, metiltiometilas, etiltiometilas.; tripa-keistas sililas, pavyzdžiui, trimetilsililas, trietilsililas, tri-butilsililas, tri-i-propilsililas, t-butildimetilsililas, tri-t-butilsililas, metil-difenilsililas, etildifenilsililas, t-butildifenilsililas ir pan.; acilas, pavyzdžiui, acetilas, pivaloilbenzoilas, 4-metoksibenzoilas, 4-nitrobenzoilas ir alifatinis acilas, pakeistas aromatine grupe, kuri yra karboksilinės rūgšties darinys.

Junginiai A, B, C ir D, turintys formulę II, organizmai juos produkuojantys, fermentacijos sąlygos, išskyrimo metodai ir cheminė produktų modifikacija yra pilnai aprašyta JAV pat. Nr. 4 894 366, 1990; JAV pat Nr. 4 929 611, 1990; JAV pat. Nr. 5 110 811, 1992.

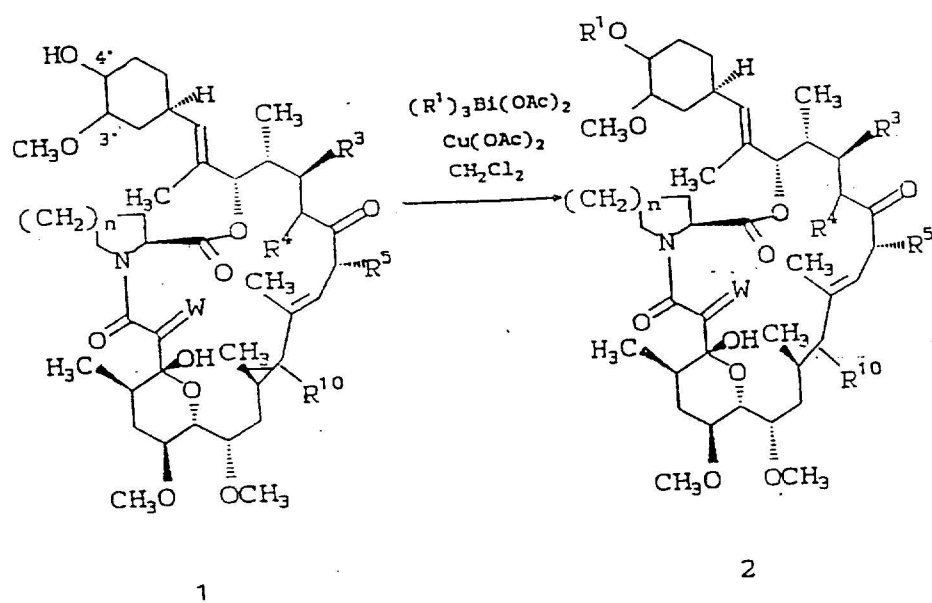
35

Nauji procesai naujų junginių gamybai pagal šį išradimą iliustruojami žemiau, kai R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 R^9 ,

R^{10} , R^{11} , E, W, ir n turi aukščiau apibrėžtas reikšmes, jei nenurodyta kitaip. Specialistams, analizuojantiems žemiau pateiktą sintezės kelią, yra akivaizdu, kad, pakeitus atitinkamus reagentus ir agentus pateiktoje

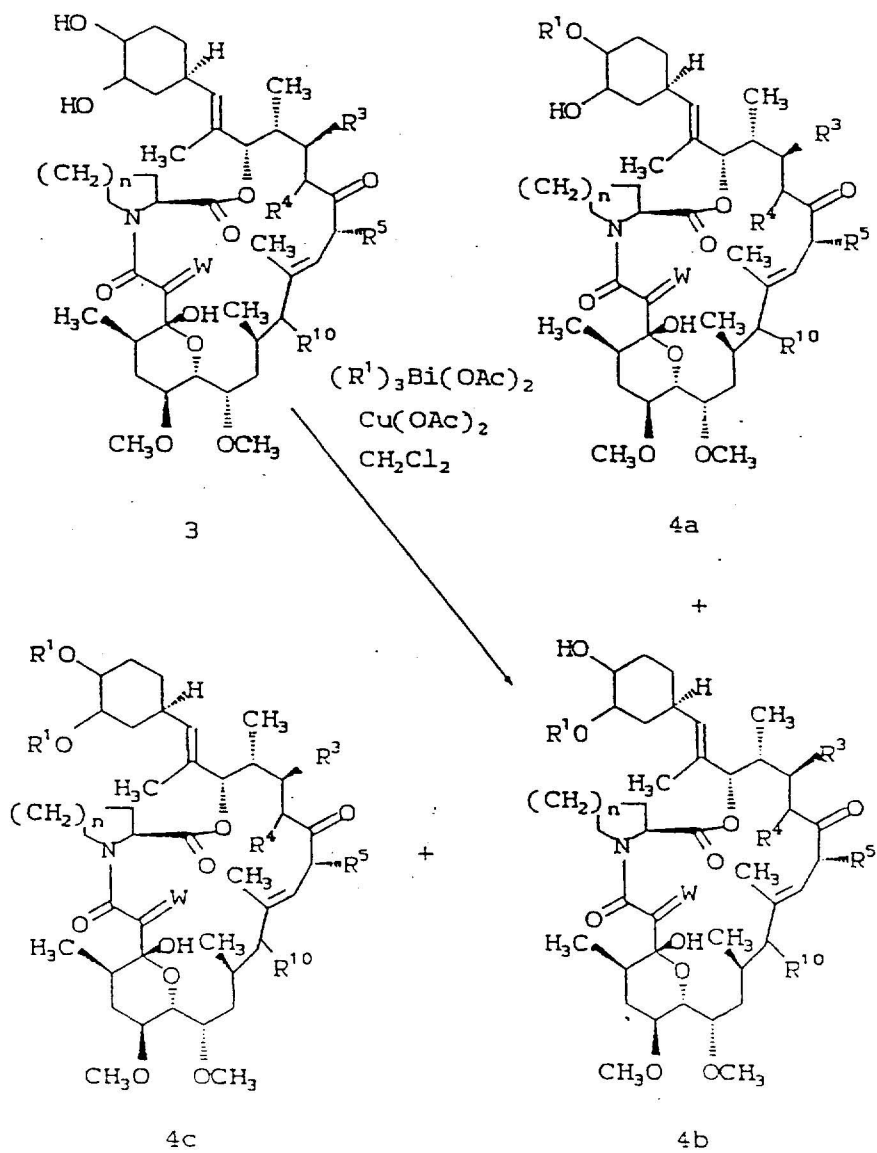
5 sintezės schemoje galima susintetinti kitus junginius, turinčius formulę I.

REAKCIJOS SCHEMA A

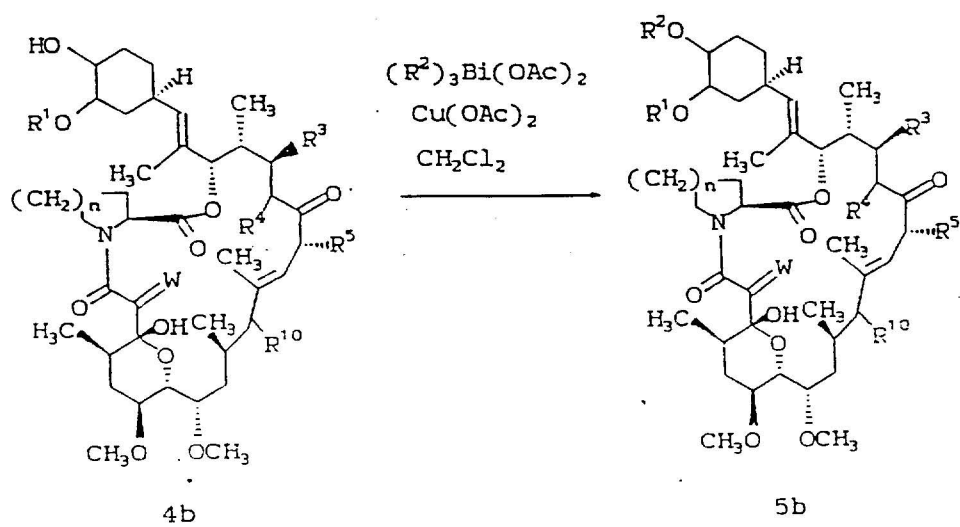
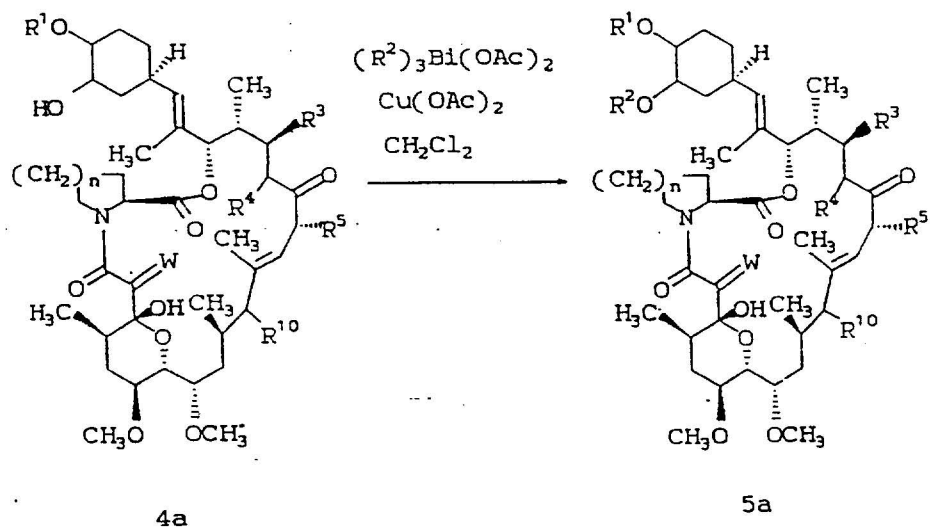


REAKCIJOS SCHEMA B

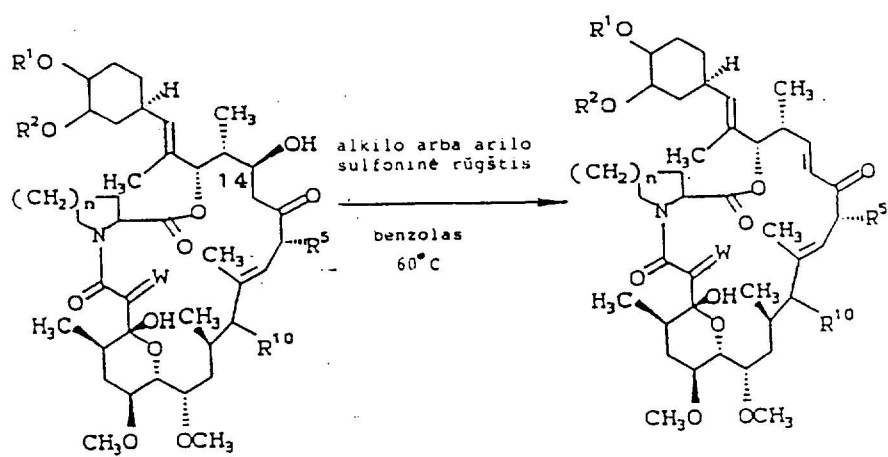
5



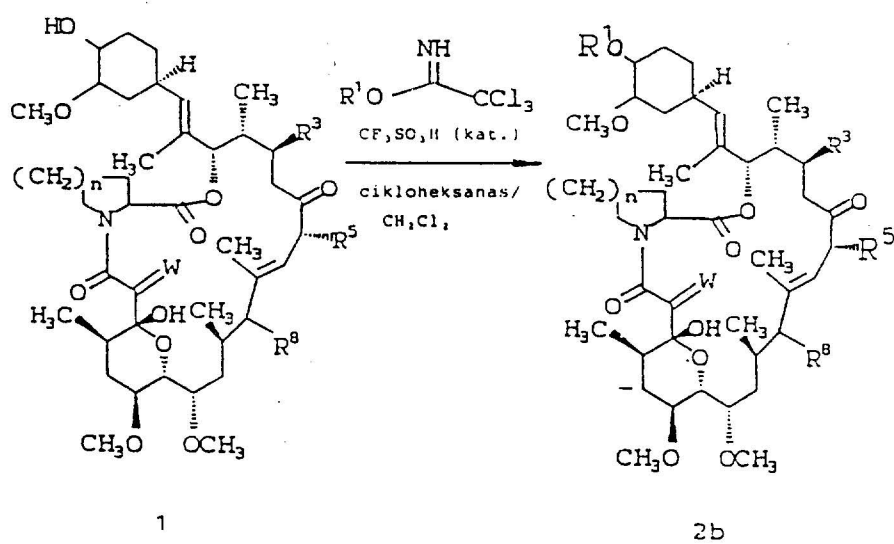
REAKCIJOS SCHEMA B (TĖSINYS)



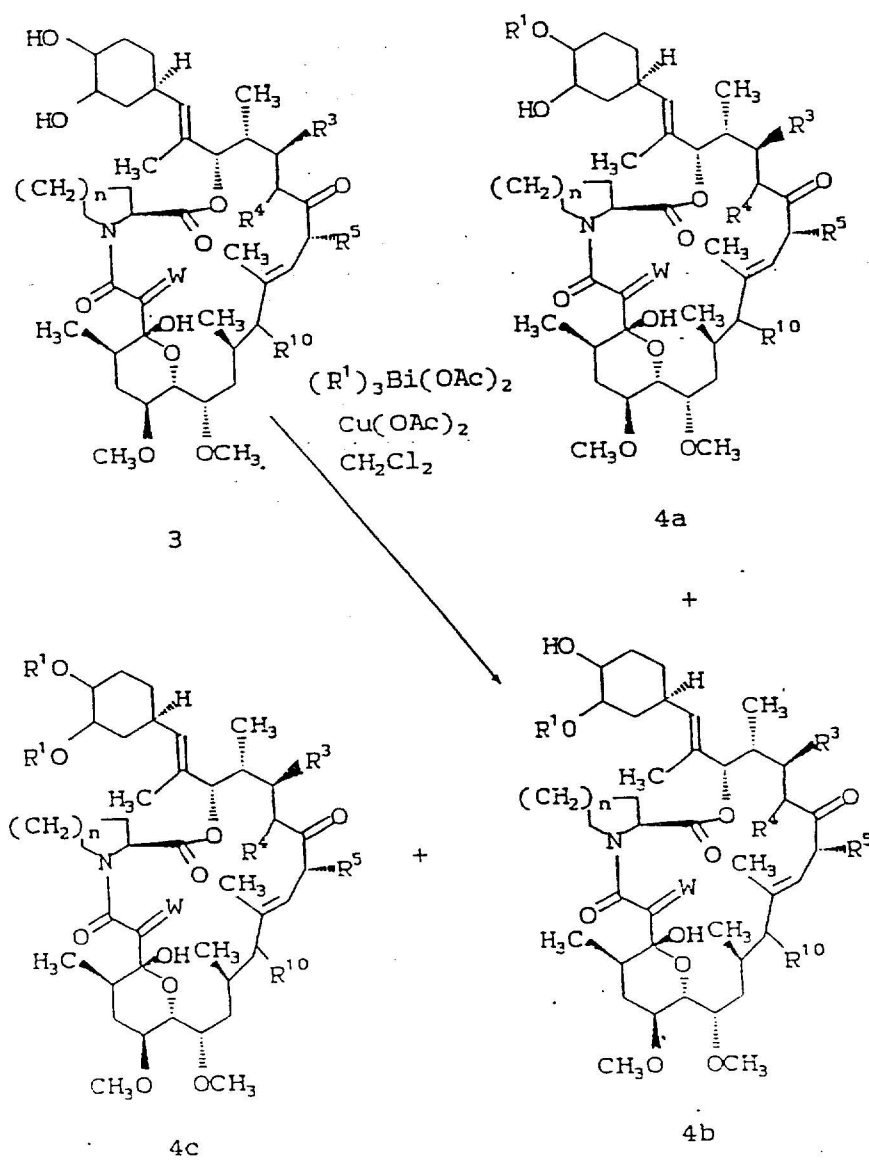
REAKCIJOS SCHEMA C



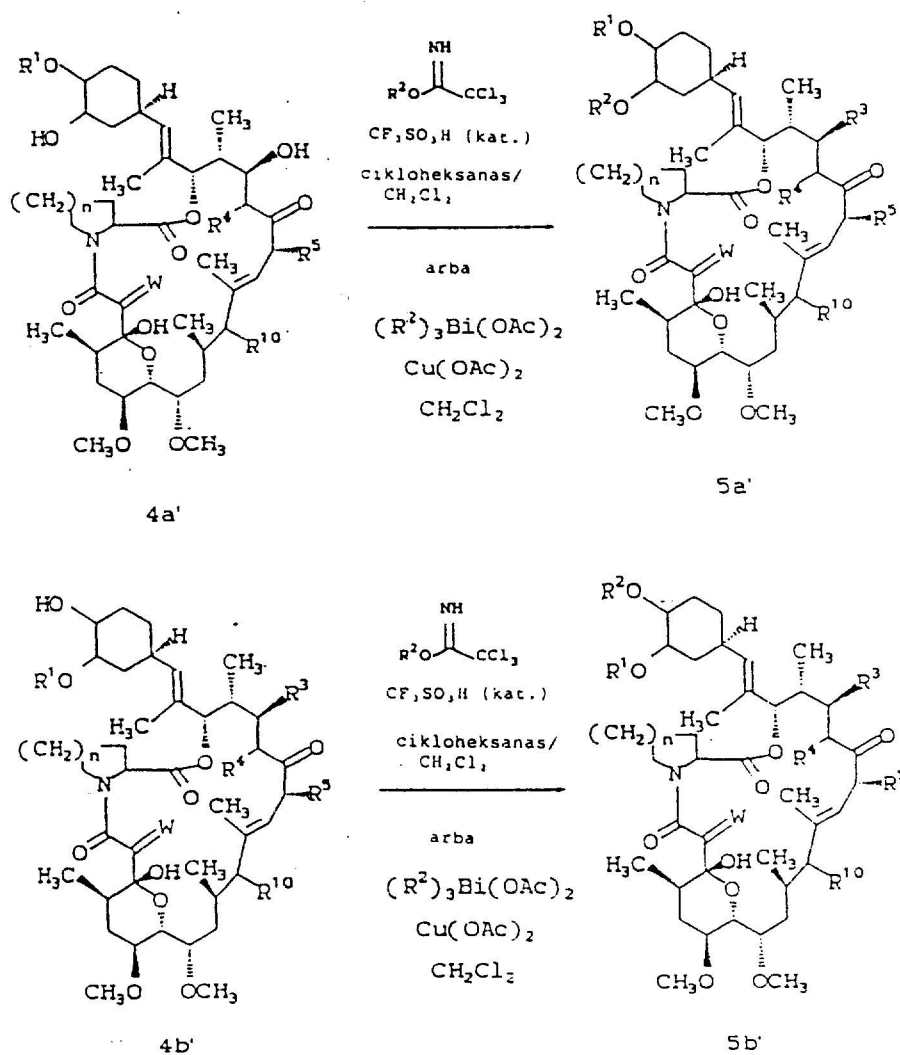
REAKCIJOS SCHEMA D



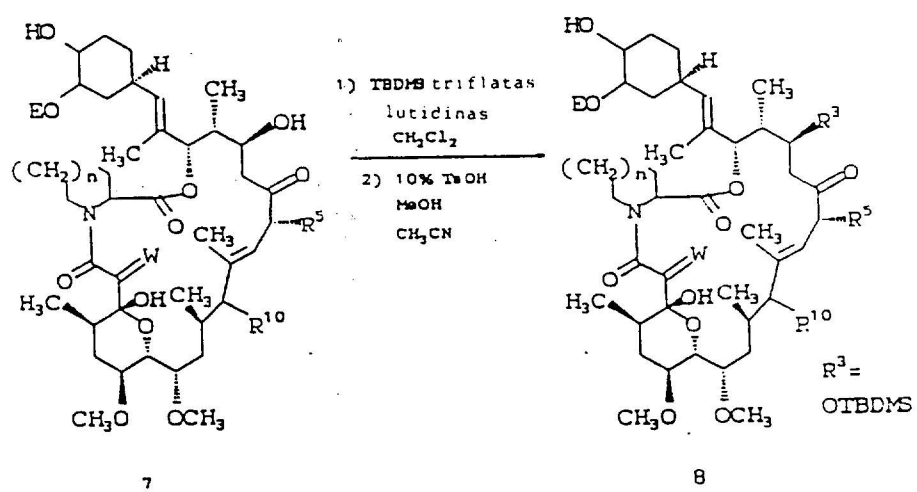
REAKCIJOS SCHEMA E



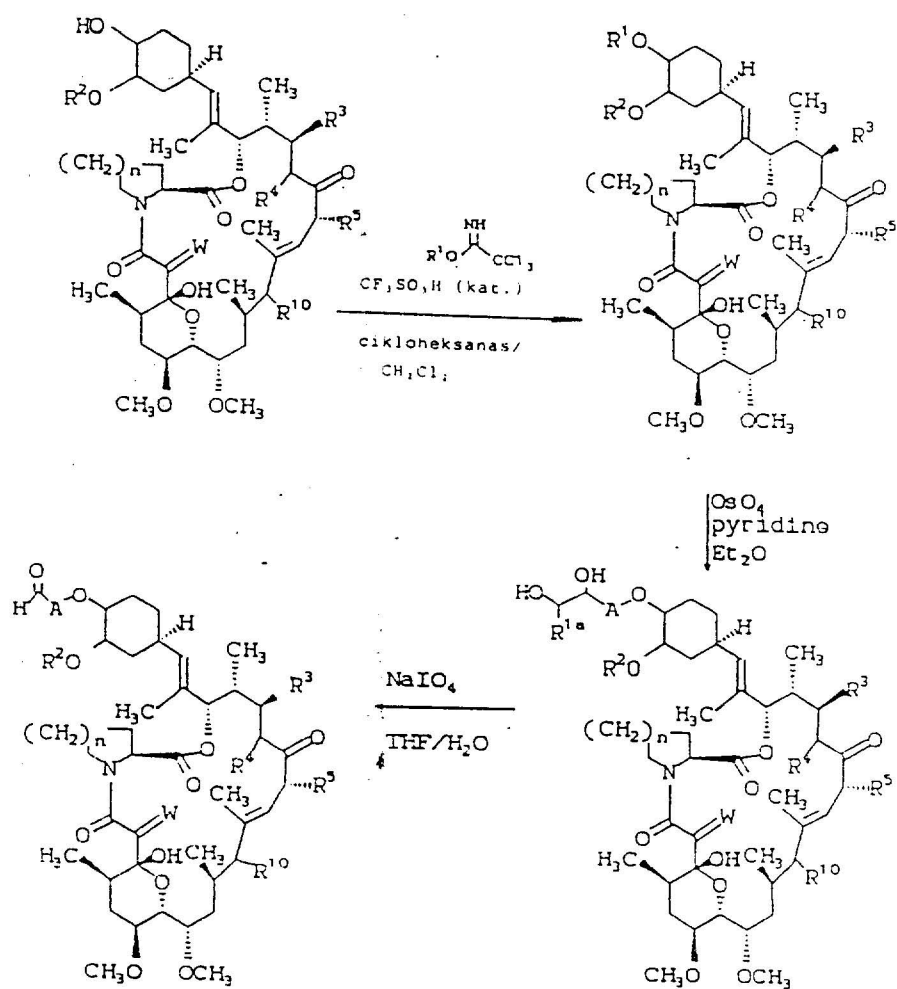
REAKCIJOS SCHEMA E (TĖSINYS)



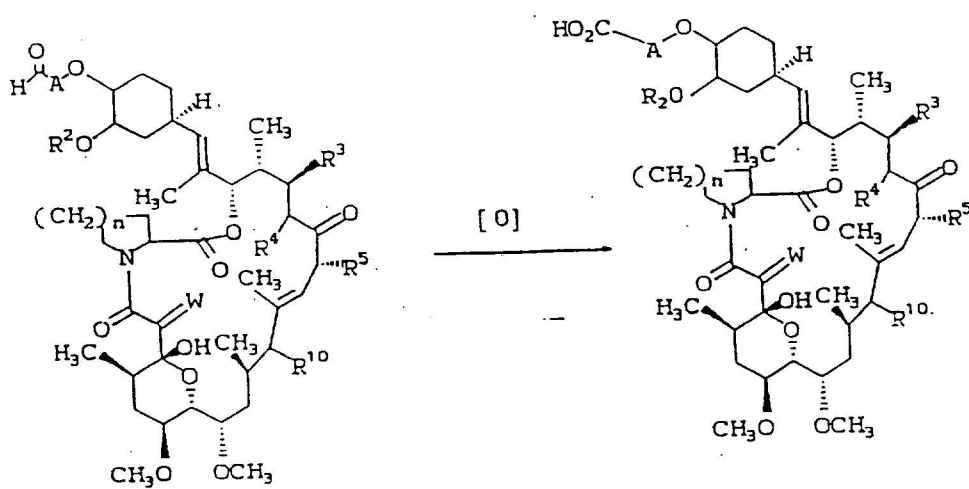
REAKCIJOS SCHEMA F



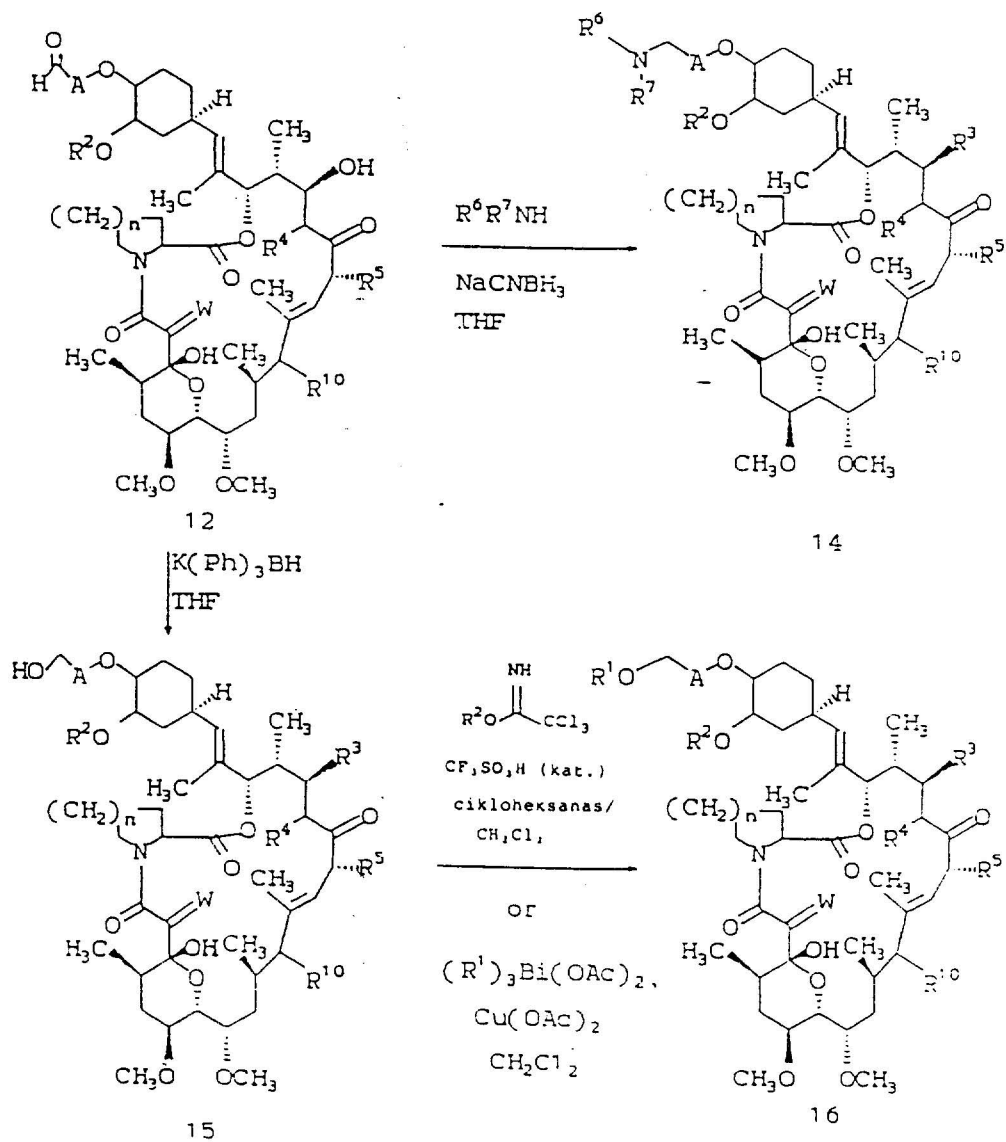
REAKCIJOS SCHEMA G



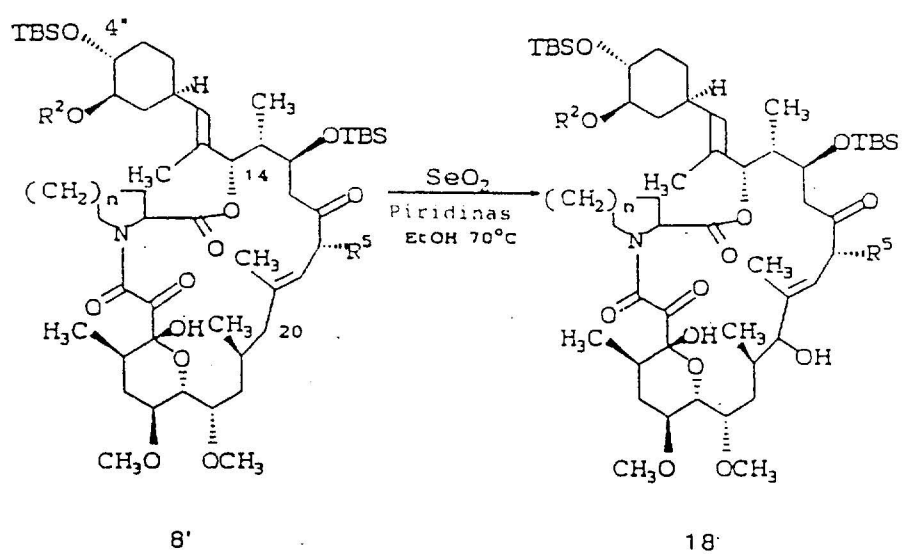
REAKCIJOS SCHEMA G (TESINYS)



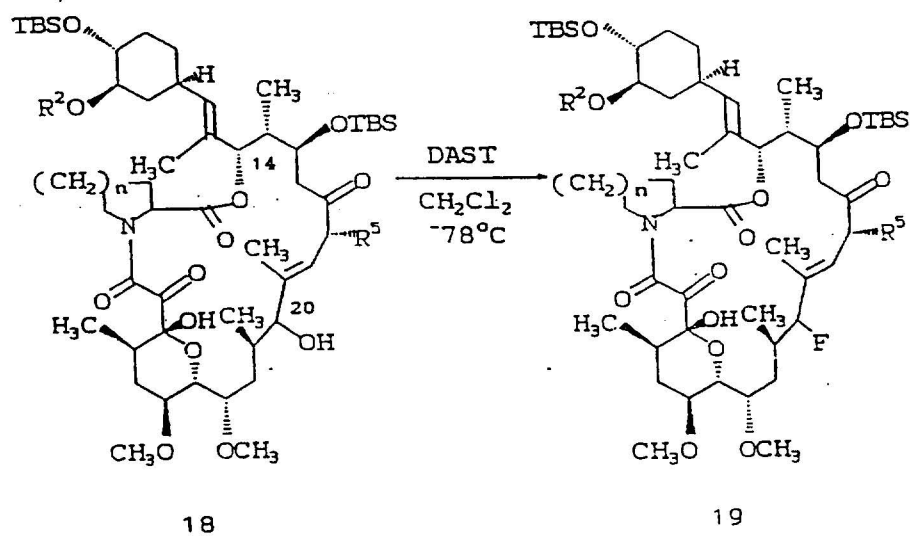
REAKCIJOS SCHEMA H



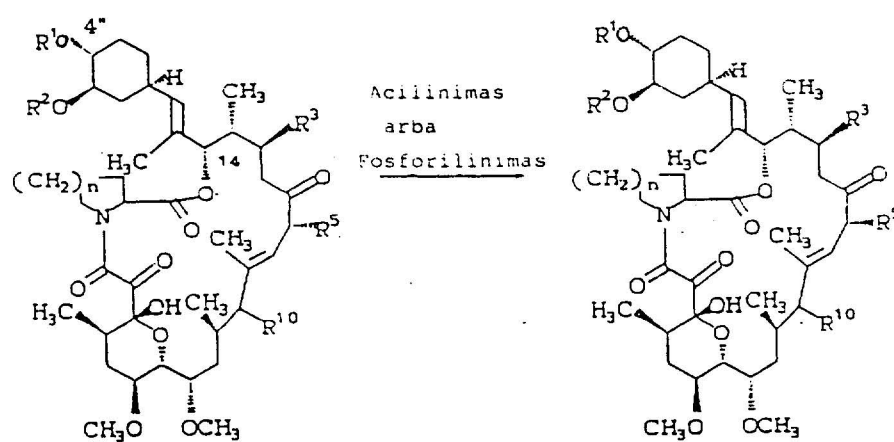
REAKCIJOS SCHEMA J



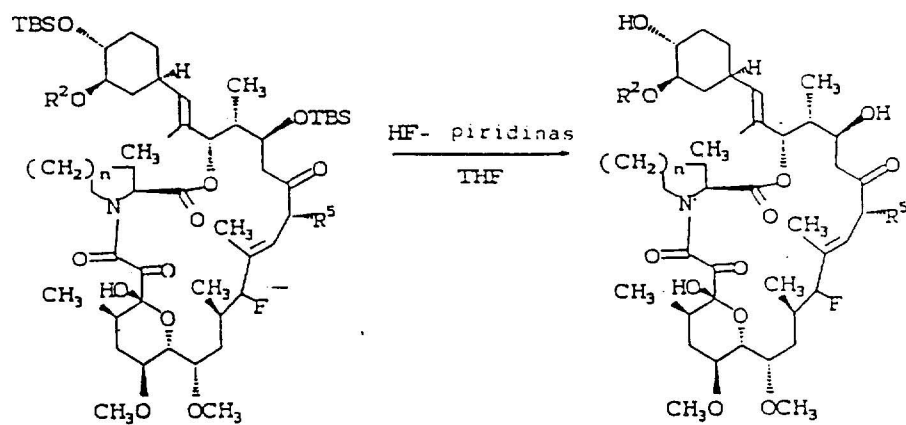
REAKCIJOS SCHEMA J (TĖSINYS)



REAKCIJOS SCHEMA J (TĖSINYS)



REAKCIJOS SCHEMA J (TĖSINYS)



Reakcijos schema A:

Kaip parodyta reakcijos schemeje A, 4''-hidroksi-3''-metoksimakrolido 1 tirpalas inertiniame organiniame tirpiklyje, tokiame kaip metileno chloridas, benzolas, toluolas, chloroformas ar panašiam arba jų mišinyje yra veikiamas triheteroarilbismuto diacetatu (kai R¹ yra heteroarilas) (susintetintu prieš pat naudojimą pridedant acto rūgštį į triheteroarilbismutimo karbonatą inertiniame organiniame tirpiklyje, tokiame kaip metileno chloridas, chloroformas ar panašiam arba jų mišinyje) esant katalitiniam kiekiui vario (II) acetato ir temperatūrai 20-50°C, labiau tinka kambario temperatūra, per laiko tarpą nuo vienos valandos iki septynių dienų, labiau tinkamas laikas viena diena, ir gaunamas 4''-O-heteroaril-3''-metoksimakrolidas 2. Kaip alternatyva, triheteroarilbismuto(V) reagentas gali būti susintetintas veikiant triheteroarilbismutiną tinkamu oksidatoriumi, tokiu kaip peracto rūgštis, benzoilo peroksidas, jodobenzoldiacetatas, bis(trifluoroacetoksi)jodobenzolas ir pan. inertiniame tirpiklyje, tokiame kaip metileno chloridas, chloroformas, benzolas, toluolas ar panašiam arba jų mišinyje. Triheteroarilbismuto(V) reagentas gali būti vartojamas be valymo arba gali būti valomas chromatografiškai per silikagelį. Triheteroarilbismutinai gali būti paruošti reaguojant atitinkamam heteroariliniam Grinjaro reagentui arba heteroarilo ličio dariniui su bismuto trichloridu inertiniame organiniame tirpiklyje, tokiame kaip tetrahidrofuranas, dietilo eteris, toluolas arba 1,4-dioksanas arba jų mišinyje, per laiką nuo 1 valandos iki 48 valandų, esant kambario arba artimai kambario temperatūrai. Bendros triarilbismuto reagentų sintezės ir panaudojimo metodikos yra pateiktos Barton, D.H.E., et al., J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1986, 65 ir šiame straipsnyje cituojamuose darbuose.

Reakcijos schema B:

Kaip parodyta reakcijos schemeje B, 3'', 4''-dihidroksi makrolidas 3 veikiant triheteroarilbismuto diacetatu
5 kaip aprašyta reakcijos schemeje A. Tokiu būdu gaunamas mišinys, sudarytas iš 3''-hidroksi-4''-O-heteroaril-makrolido 4a, 3''-O-heteroaril-4''-hidroksimakrolido 4b ir 3'', 4''-di-O-heteroarilmakrolido 4c. Šioje stadijoje 3''-hidroksi-4''-O-heteroarilmakrolido 4a arba
10 3''-O-heteroaril-4''-hidroksimakrolido 4b tirpalas gali būti veikiamas triarilbismuto diacetatu (pagamintu prieš pat naudojimą pagal metodikas, nurodytas aukščiau), ir gaunamas 3''-O-aril-4''-O-heteroarilmakrolidas 5a, arba, atitinkamai, 3''-O-heteroaril-4''-O-aril-makrolidas 5a.

Reakcijos schema C:

Kaip parodyta reakcijos schemeje C, 14-hidroksigrupė makrolide 5a arba 5b (kai R^1 , R^2 , R^5 , R^{10} , W, ir n turi
20 aukščiau apibrėžtas reikšmes) gali būti eliminuota veikiant p-toluolsulfonine rūgštimi, benzolsulfonine rūgštimi arba metansulfonine rūgštimi inertiniame organiniame tirpiklyje, pavyzdžiui, benzole arba toluole,
25 esant temperatūrai nuo 40°C iki 60°C per maždaug 0.5 - 6 valandas arba per pakankamą laiko tarpą, siekiant eliminuoti 14-hidroksigrupę. Po neutralizacijos vandeniniu silpnos bazės tirpalu, tokiu kaip vandeninis prisotintas natrio bikarbonato tirpalas, gaunamas 14,15-dehidromakrolidas 6a arba 6b. Taip pat 14-hidroksigrupė
30 gali būti eliminuota aktyvuojant ją ir po to eliminuojant veikiant baze, kaip tai aprašyta JAV pat. Nr. 4 894 366.

35 Keičiant sintezės stadijų seką, galima gauti visas pakaitų variacijas.

Reakcijos schema D:

Kaip parodyta reakcijos schemeje D, 4''-hidroksi-3''-metoksimakrolido 1 tirpalą inertiniame organiniame tirpiklyje, tokiam kaip metileno chloridas, chloroformas, pentanas, heksanas, cikloheksanas, heptanas arba jų mišinyje, veikiant heteroarilalkiliniu, heteroarilalkeniliniu arba heteroarilalkiniliniu trichloracetimidatiniu reagentu (paruoštu reaguojant atitinkamam natrio alkoksidui su trichloracetonitrilu, kaip tai aprašyta Wessel, H.P., Iversen, T., Bundle, D.R., J. Chem.Soc., Perkin Trans. I, 1985,2247), esant švelniam rūgštiniam katalizatoriui, tokiam kaip trifluormetansulfoninė rūgštis, p-toluolsulfoninė rūgštis, metansulfoninė rūgštis arba jų mišiniai, esant temperatūrai 20° -50°C per laiko tarpą nuo 1 valandos iki septynių dienų, gaunamas 4''-O-heteroarilalkil-, 4''-O-heteroarilalkenil- arba 4''-O-heteroarilalkinil-3''-metoksimakrolidas 2a.

Reakcijos schema E:

Analogiškai, kaip parodyta reakcijos schemeje E, 3'',4''-dihidroksimakrolidas 3 inertiniame organiniame tirpiklyje, tokiam kaip metileno chloridas, chloroformas, pentanas, heksanas, cikloheksanas, heptanas arba jų mišinyje, veikiant heteroarilalkiliniu, heteroarilalkeniliniu arba heteroarilalkiniliniu trichloracetimidatiniu reagentu (paruoštu kaip aprašyta reakcijos schemeje D), esant temperatūrai 20° -50°C, labiau tinka temperatūra 40°C, per laiko tarpą nuo 1 valandos iki septynių dienų, labiau tinka laikas 6 valandos, ir gaunamas mišinys, sudarytas iš 4''-O-heteroarilalkil-, 4''-O-heteroarilalkenil- arba 4''-O-heteroarilalkinil-3''-hidroksimakrolido 4a', 3''-O-heteroarilalkil-, 3''-O-heteroarilalkenil- arba 3''-O-heteroarilalkinil-4''-hidroksimakrolido 4b' ir 3'',4''-di-O-heteroarilalkil-,

3'',4''-di-O-heteroarilalkenil- ir 3'',4''-di-O-heteroarilalkinilmakrolido 4c'. Po to, 4''-O-heteroaril-, 4''-O-heteroarilalkil-, 4''-O-heteroarilalkenil- arba 4''-O-heteroarilalkinil-3''-hidroksimakrolido 4a tirpalas 9 iš reakcijos schemos B arba 4a', arba 3''-O-heteroaril-, 3''-O-heteroarilalkil-, 3''-O-heteroarilalkenil- arba 3''-O-heteroarilalkinil-4''-hidroksimakrolido 4a tirpalas iš reakcijos schemos B arba 4b', gali būti veikiamas arilalkil-, alkenil-, arba alkiniltrichloracetimidatu pagal aukščiau aprašytas metodikas) ir gaunamas makrolidas 5a' arba 5b'.

Procedūros, aprašytos reakcijos schemose C ir D, gali būti jei to reikia, atliktos pagal metodikas, aprašytas reakcijos scheme E arba F. Kaip alternatyva, galima atlikti procedūras, aprašytas reakcijos scheme F.

Makrolidas kiekvienoje iš aukščiau paminėtų reakcijos schemų (kai R^1 ir/arba R^2 turi savo sudėtyje alkenilą, pakeistą alkenilą, alkinilą, pakeistą alkinilą, ir kai R^3 yra hidroksi- arba C_{1-6} -alkoksigrupė, R^4 yra vandenilis, arba R^3 ir R^4 kartu sudaro dvigubą jungtį) gali būti redukuotas iki redukuoto makrolido veikiant tri-n-butylalavo hidridu, dalyvaujant tetrakis(trifenilfosfino) paladžio (0) katalizatoriui ir acto rūgščiai organiniame tirpiklyje, tokiame kaip toluolas arba tetrahidrofuranas, esant artimai kambario temperatūrai per laiko tarpą nuo 2 iki 10 valandų.

Procedūros aprašytos reakcijos scheme F gali būti atliktos su monopakeistais reakcijos schemos B produktais (ir atvirkščiai) norint susintetinti mišrius dipakeistus produktus. Iš tiesų, reakcijos schemose B ir F, veikiant monopakeistus produktus skirtingais reagentais galima gauti mišrius dipakeistus produktus.

Reakcijos schema F:

Hidroksilo grupes apsaugoti radikaluose C-3'', C-4'' ir/arba C-14 galima pagal žinomus metodus, pritaikytus junginiams, turintiems formulę II, pavyzdžiui, veikiant 2,6-lutidinu ir triizopropilsilil trifluormetansulfonatu metileno chlorido tirpale; 2,6-lutidinu ir t-butildimetilsilil-trifluormetansulfonatu metileno chlorido tirpale; piridinu ir acto rūgšties anhidridu metileno chlorido tirpale; piridinu ir p-nitrobenzoilchloridu dichlormetano tirpale; imidazolu ir t-butildifenilsililchloridu metileno chlorido tirpale; ir pan. Pavyzdžiui, kaip parodyta reakcijos schemeje F, C-4'', 14-dihidroksi-C-3''-metoksimakrolidas 7 gali būti apsaugotas padėtyje C-14 kaip t-butildimetilsililo eteris veikiant t-butildimetilsililtrifluormetansulfonatu metileno chlorido tirpale, gaunamas C-4'', 14-di-O-TBDMS makrolidas. Veikiant toluolsulfurūgštimi metanolyje selektyviai pašalinamas C-4'' sililo eteris ir gaunamas C-14-O-TBDMS makrolidas 8.

Reakcijos schema G:

Kaip parodyta reakcijos schemeje G, 4''-hidroksi-3''-R²O-makrolidas 9 arba 3''-hidroksi-4''-R²O-makrolidas (schemeje neparodytas) (kai R³ yra apsaugotas hidroksilas arba vandenilis) gali reaguoti su alkenil-trichloracetimidatu (kai alkenilas yra C₃₋₁₀ alkenilas) reakcijos schemeje E nurodytomis sąlygomis ir gaunamas O-alkenilmakrolidas 10. Veikiant stechiometrinio kiekio osmio tetroksido inertiniame organiniame tirpiklyje, tokiame kaip dietilo eteris arba tetrahidrofuranas, amino baze, tokia kaip piridinas, esant kambario arba artimai kambario temperatūrai, gaunamas atitinkamas glikolis 11 (kai A yra C₁₋₈ alkilas). Veikiant glikolį 11 natrio metaperjodatu tetrahidrofurano/vandens mišinyje gaunamas aldehidas 12. Kaip alternatyva alkenil-

makrolidas 10 gali būti veikiamas natrio metaperjodatu dalyvaujant osmio tetroksido katalitiniams kiekiams organiniame tirpiklyje - tuo būdu aldehidas gaunamas tiesiogiai. Aldehidas 12 gali būti toliau oksiduojamas
5 iki karboksilinės rūgšties 13 bet kuriuo žinomu metodu.

Reakcijos schema H:

Kaip parodyta reakcijos scheme H, iš aldehido 12
10 galima susintetinti daugybę junginių. Aldehydai 12 reaguojant su pirminiais arba antriniais aminais, HNR^6R^7 (kai R^6 ir/arba R^7 turi aukščiau apibrėžtas reikšmes ir turi heteroarilinę grupę) organiniame tirpiklyje, tokiame kaip tetrahidrofuranas gaunamas iminas, kuris redukuojamas in situ hidriniu reduktoriumi, pavyzdžiui,
15 natrio cianborhidridu, ir gaunamas makrolidas 14, turintis aminoalkoksigrupę C-4'' padėtyje. Aldehidas 12 gali būti redukuotas iki atitinkamo alkoholio 15 veikiant hidridiniu reduktoriumi, pavyzdžiui, kalio trifenilborhidridu arba natrio cianborhidridu organiniame
20 tirpiklyje, tokiam kaip tetrahidrofuranas. Alkoholi 15 po to galima modifikuoti naudojant metodus pateiktus reakcijos scheme B (kai R^1 turi aukščiau apibrėžtas reikšmes) arba reakcijos scheme E, gaunant makrolidą 16. Procedūras, aprašytas reakcijos scheme H, galima lengvai pritaikyti sintezei junginių, turinčių analogiškas grupes C-3'' padėtyje.

Reakcijos schema I:

30 Amidiniai dariniai gali būti susintetinti iš karboksilinės rūgšties 13 pagal reakcijos schemą I. Karboksilinė rūgštis 13 gali būti prijungta prie pirminio arba antrinio amino, HNR^6R^7 (kai R^6 ir/arba R^7 turi
35 aukščiau apibrėžtas reikšmes ir turi heteroarilinę grupę) bet kuriuo paprastai naudojamu peptidų prijungimo metodu, pavyzdžiui, BOP reagentu arba DCC/HOBT.

Reakcijos schema J:

Hidroksilas arba fluoras gali būti įvesti į C-20 padėti naudojantis procedūromis, pateiktomis reakcijos schemoje I. Kaip parodyta reakcijos schemoje R, 4'',-14-dihidroksimakrolidas (arba 14-deoksimakrolidas) yra apsaugotas kaip di(t-butildimetilsililo eteris) veikiant t-butildimetilsililo triflatu inertiniame organiniame tirpiklyje, pavyzdžiui, metileno chloride, chloroforme ar pan., dalyvaujant nenukleofilinei bazei, pavyzdžiui, 2,6-lutidinui. Dipakeistas makrolidas oksiduojamas C-20 padėtyje veikiant seleno dioksidu alkoholiniame tirpiklyje, pavyzdžiui, etanolyje, dalyvaujant piridinui, esant tirpiklio virimo temperatūrai, ir gaunamas 20-hidroksimakrolidas (18). 20-hidroksimakrolidas po to derivatizuojamas C-20 padėtyje alkilinant, acilinant arba fosforilinant, ir, naudojantis specialistams žinomais metodais, gaunami eteriniai, esteriniai arba fosfatiniai dariniai. Toliau parodyta, kad veikiant 20-hidroksi-4'',14-di-OTBS-makrolidą dietilaminosulfotrifluoridu inertiniame organiniame tirpiklyje, pavyzdžiui, metileno chloride, chloroforme ar pan., esant temperatūrai maždaug nuo 0°C iki -90°C, labiau tinka temperatūra -78°C, gaunamas 20-fluor-4'', 14-di-OTBS makrolidas (19). Pašalinus apsaugines sililo eterio grupes, veikiant fluoro vandenilio-piridino kompleksu tetrahidrofurane, gaunamas 20-fluor-4'',14-dihidroksimakrolidas, kurį po to galima derivatizuoti bet kuriuo anksčiau aprašytu metodu. Reakcijos schemoje J nurodytas procedūras galima taip pat atlikti su 3'',4'',14-trihidroksimakrolidu ir gauti 20-fluor-3'',4'',14-trihidroksimakrolidą. Procedūros, nurodytos reakcijos schemoje J, gali būti atliktos prieš tai, kartu arba po procedūrų, nurodytų reakcijos schemose A-I.

35

Tiksliniai junginiai, turintys formulę I, gauti pagal reakcijas, paaiškintas aukščiau, gali būti išskirti ir

išgryninti žinomais metodais, pavyzdžiui, ekstrakcija, išsodinimu, frakcine kristalizacija, perkristalinimu, chromatografija ir pan.

- 5 Junginiuose, turinčiuose formulę I, OR^1 gali būti pakeista C-4'' arba C-3'', arba C-4'', ir C-3'' padėtyse (kai R^2 yra nepriklausomai parinktas iš R^1 reikšmių.), tačiau geriau, kai $-OR^1$ pakeista C-4'' padėtyje.
- 10 Reikia pabrėžti, kad aukščiau minėtų reakcijų metu ir procesų, vykstančių reakcijos mišinyje reakcijai pasibaigus, metu pradinių medžiagų ir galutinių produktų stereoizomerai dėl esančių jų sudėtyje asimetrinių anglies atomų arba dvigubų jungčių galutiniuose produktuose, turinčiuose formulę I, kartais gali transformotis į kitus stereoizomerus ir tokie atvejai taip pat įeina į šio išradimo sudėtį.

Šiame išradime junginiai, turintys asimetrinius centrus, gali būti racematų, diastereomerų mišinių ir individualių izomerų formoje ir visos izomerinės formos įeina į šio išradimo sudėtį. Jie gali būti susintetinti naudojantis metodais, kurie, pavyzdžiui, nurodyti publikacijose, aprašančiose makrolido FR-900506 fragmentų sintezės kelius ir visą paties makrolido FR-900506 sintezę (J. Am. Chem. Soc., 1989, 111, 1157; J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 2998; J. Org. Chem. 1990, 55, 2786; J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 5583; Tetrahedron Lett. 1988, 29, 277; Tetrahedron Lett. 1988, 29, 3895; J. Org. Chem. 1988, 53, 4643; Tetrahedron Lett. 1988, 29, 4245; Tetrahedron Lett. 1988, 29, 4481; J. Org. Chem. 1989, 54, 9; J. Org. Chem. 1989, 54, 12; J. Org. Chem. 1989, 54, 15; J. Org. Chem. 1989, 54, 17; Tetrahedron Lett. 1989, 30, 919; Tetrahedron Lett. 1988, 30, 1037; J. Org. Chem. 1989, 54, 2785; J. Org. Chem. 1989, 54, 4267; Tetrahedron Lett. 1989, 30, 5235; Tetrahedron Lett. 1989, 30, 6611; Tetrahedron Lett.

1989, 30, 6963; Synlett 1990, 38; J. Org. Chem. 1990, 55, 2284; J. Org. Chem. 1990, 55, 2771; J. Org. Chem. 1990, 55, 2776; Tetrahedron Lett. 1990, 31, 1439; Tetrahedron Lett. 1990, 31, 3007; Tetrahedron Lett. 1990, 31, 3283, 3287).

Šio išradimo junginiai gali sudaryti druskas su įvairiomis neorganinėmis ir organinėmis rūgštimis ir bazėmis ir tokios druskos taip pat įeina į šio išradimo sudėtį. Tokių rūgščių druskų pavyzdžiais (kurios yra neigiamai kaunter-jonai ir čia žymimi M^-) gali būti acetatas, adipatas, benzoatas, benzolsulfonatas, bisulfatas, butiratas, citratas, kamforatas, kamforsulfonatas, etansulfonatas, fumaratas, hemisulfatas, heptanoatas, heksanoatas, hidrochloridas, hidrobromidas, hidrojodidas, metansulfonatas, laktatas, maleatas, 2-naftalinsulfonatas, oksalatas, pamoatas, persulfatas, pikratas, pivalatas, propionatas, sukcinatas, tartratas, tozilatatas ir undekanoatas. Bazinės druskos (kurios yra teigiami kaunter-jonai ir čia žymimi M^+) gali būti amonio druskos, šarminių metalų druskos, tokios kaip natrio, ličio ir kalio druskos, žemės šarminių metalų druskos, tokios kaip kalcio ir magnio druskos, druskos su organinėmis bazėmis, pavyzdžiui, dicikloheksilamino druskos, N-metil-D-glukaminas, ir druskos su amino rūgštimis, pavyzdžiui, argininu, lizinu ir t.t. Bazinės azotą turinčios grupės gali būti kvaternizuotos tokiais agentais: žemesniaisiais alkilhalogenidais, pavyzdžiui, metilo, etilo, propilo ir butilo chloridu, bromidais, ir jodidais; dialkilsulfatais, tarp jų dimetil-, dietil-, dibutil- ir diamilsulfatais, halidais, turinčiais ilgas grandines, tarp jų decil-, lauril-, miristil- ir stearilchloridais, bromidais ir jodidais; aralkilhalidais, pavyzdžiui, benzilbromidu ir pan. Netoksiškos fiziologiniu požiūriu priimtinos druskos tinka labiau, nors kitos druskos taip pat yra naudingos, pavyzdžiui, išskiriant arba gryninant produktą.

Druskos gali būti pagamintos standartiniais metodais, pavyzdžiui, reaguojant produktui kaip laisvai bazei su vienu ar daugiau ekvivalentų atitinkamos rūgšties tirpiklyje arba terpėje, kur druska yra netirpi, arba 5 tirpiklyje, pavyzdžiui, vandenyje, kuris pašalinamas vakuume arba liofilizuojant, arba keičiant esamos druskos anijoną į kitą anijoną ant tinkamos jonų mainų dervos.

10 **C. Junginių panaudojimas pagal šį išradimą.**

Junginiai, turintys formulę I, gali būti panaudoti kaip imunosupresantai arba antimikrobiniai junginiai pagal tokius metodus ir tokiomis dozėmis, kurie žinomi ir 15 nurodyti junginiams, turintiems formulę I. Šie junginiai pasižymi farmakologiniu veikimu, pavyzdžiui, antimikrobinio aktyvumu ir pan., ir todėl naudingi atsparumo transplantacijai arba transplantuotų organų atmetimo ar audinių (pavyzdžiui, širdies, inkstų, kepenų, plaučių, kaulų čiulpų, ragenos, kasos, plonųjų 20 žarnų, galūnių, raumenų, nervų, kaulų smegenų, odos, kasos salelių ląstelių ir t.t., tarp jų ir kseno-transplantacija), gydymui ir profilaktikai, transplantanto-šeimininko susirgimų gydymui persodinant kaulų smegenis, gydant autoimunines ligas, pavyzdžiui, reumatoidinę artritą, sisteminę raudonąją vilkligę, nefrotinę vilkligės sindromą, Hashimoto tiroiditą, išsėtinę sklerozę, sunkią miasteniją, I tipo cukrinį diabetą, II tipo suaugusių diabetą, uveitą, nefrotinį sindromą, priklausomą nuo steroidų ir steroidams atsparią 25 nefrozę, pėdų ir delnų pūlingą išbėrimą, alerginį encefalomielitą, glomerulonefritą, ir t.t., bei infekcines ligas, kurias sukelia patogeniniai mikroorganizmai.

35 Junginiai, turintys formulę I, yra taip pat naudingi gydant uždegimines, proliferacines ir hiperproliferacines odos ligas ir imuninių susirgimų pasireiškimus

ant odos, pavyzdžiui, psoriazė, psoriazinis artritas, atopinis dermatitas, kontaktinis dermatitas ir kiti egzeminiai dermatitai, seborėjinis dermatitas, raudo-
noji plokščioji kerpligė, pūslinė, buliozinė pūslinė,
5 buliozinė epidermolizė, dilgėlinė, angioedemavasku-
litai, eritemos, odos euzinofilija, inkštirai, židininė
alopecija, euzinofilinis fascitas ir aterosklerozė.
Junginiai, turintys formulę I, ypač naudingi plaukų
regeneracijai, pavyzdžiui, gydant vyriško ar moteriško
10 tipo alopeciją arba senatvinę alopeciją, epiliacijos
profilaktikai, plauko subrendimui ir/arba plauko susi-
darymo ir augimo skatinimui.

Junginiai, turintys formulę I, yra taip pat naudingi
15 gydant kvėpavimo takų ligas, pavyzdžiui, sarkoidozę,
pneumosklerozę, idiopatinę intersticialinę pneumoniją
ir grįžtamas obstrukcines kvėpavimo takų ligas, tarp jų
astmą, tame skaičiuje bronchinę astmą, alerginę astmą,
paveldėtą astmą, įgytą astmą, dulkinę astmą, ypač chro-
20 nišką sunkiai gydomą astmą (pavyzdžiui, vėlyvąją astmą
ir kvėpavimo takų hiperjautrumą), bronchitą ir pan.
Junginiai, turintys formulę I, gali būti taip pat nau-
dingi gydant kepenų pažeidimus, susijusius su išemine
liga.

25 Šio išradimo junginiai taip pat tinka vartoti esant kai
kuriems akių susirgimams, pavyzdžiui, keratokonjunk-
tyvitams, pavasariniam konjunktyvitui, uveitui, konju-
guotam su Behcet liga, keratitui, konusinei ragenai,
30 ragenos epitelio distrofijai, ragenos leukomai, akies
pūslinei, Moreno opai, skleritui, Graves oftalmopa-
tijai, sunkiam vidiniam akies uždegimui ir pan.

Junginiai, turintys formulę I, yra taip pat naudingi
35 gydant vėžio ląstelių dauginį atsparumą vaistams (t.y.
padidina chemoterapinių agentų aktyvumą ir/arba jaut-
rumą), gleivinės arba kraujotakos indų uždegimą arba jo pro-

filaktikai (pavyzdžiui, leukotrieno B₄ sąlygojamos ligos, skrandžio opos, kraujagyslių pažeidimui dėl išeminės ligos ir trombozės, išeminė žarnyno liga (pavyzdžiui, Crohn'o liga ir opinis kolitas, nekrotinis enterokolitas, arba žarnyno pažeidimai susiję su terminiais nudegimais, citomegaloviruso infekcija, ypač HCMV infekcija.

Be to, junginiai, turintys formulę I, yra naudingi inkstų ligų, tarp jų tarpaudininių nefritų, Goodpasture sindromo, hemolitinio ureminio sindromo ir diabetinės nefropatijos, gydymui ir profilaktikai; nervų ligų, tarp jų dauginis miozitas, Guillain-Barre sindromas, Meniere liga ir radikulopatija; endokrininės sistemos susirgimai, tarp jų hipertireozė ir Basedovo liga; kraujo ligos, tarp jų tikroji eritrocitinė aplazija, aplastinė anemija, hipoplastinė anemija, idiopatinis trombocitopeninis rožinis išbėrimas, autoimuninė hemolitinė anemija, agranulocitozė ir aneritroplazija; kaulų ligos, tarp jų osteoporozė; kvėpavimo takų ligos, tarp jų sarkoidozė, pneumofibrozę ir idiopatinę tarpaudininę pneumoniją; odos ligos, tarp jų dermatomiozitas, paprastoji leukoderma, paprastoji ichtiozė, fotoalerginis jautrumas ir odos T-ląstelių limfoma; kraujo apytakos ligos, tarp jų arteriosklerozė, aortitas, dauginis mazguotas arterijų uždegimas ir miokardožė; kolageninė skleroderma, Wegener'o granuloma ir Sjogren'o sindromas; adipozė; euzinofilinis fasciitas; periodontalinė liga; nefrotinis sindromas; hemolitinis ureminis sindromas ir raumenų distrofija.

Be to, šio išradimo junginiai naudingi gydant tokias ligas, kaip virškinamojo trakto uždegimai bei alergijos, pavyzdžiui, Coelia liga, proktitas, euzinofilinis gastroenteritas, mastocitozė, Crohn'o liga ir opinis kolitas; alerginiai susirgimai susiję su maistu,

turintys simptominius pasireiškimus už virškinamojo trakto ribų, pavyzdžiui, migrena, rinitas ir egzema.

5 Šio išradimo junginiai pasižymi taip pat kepenis rege-
neruojančiu veikimu ir/arba pasižymi aktyvumu sti-
muliuojant hepatocitų hipertrofiją ir hiperplaziją.
Todėl jie yra naudingi gydymui ir profilaktikai kepenų
ligų, pavyzdžiui, imunogeninių ligų (tarp jų lėtinių
10 autoimuninių kepenų susirgimų, pavyzdžiui, autoimuninio
hepatito, pirminės tulžies cirozės ir sklerozinio
cholangito), dalinės kepenų rezekcijos, ūmios kepenų
nekrozės (pavyzdžiui, toksinų sukeltos nekrozės,
virusinio hepatito, šoko arba anoksijos), hepatito B,
ne A ir ne B hepatito bei cirozės.

15 Šio išradimo junginius tikslinga naudoti kaip antimik-
robinus agentus, todėl jie gali būti vartojami gydymui
ligų, kurias sukelia patogeniniai mikroorganizmai ir
kitais panašiais atvejais.

20 Junginiai, turintys formulę I, gali veikti kaip makro-
ciklinių imunosupresantų antagonistai, tarp jų yra 12-
(2'-cikloheksil-1'-metilvinil)-13, 19, 21, 27-tetrame-
til-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-
25 18-eno dariniai, ir, tuo būdu, būti naudingi gydant
imunodepresiją (pavyzdžiui, AIDS, vėžys, senatvinė
silpnaprotystė, traumos (tarp jų žaizdų gydymas,
chirurgija ir šokas), lėtinę bakterinę infekciją ir kai
kuriuos centrinės nervų sistemos sutrikimus), imuno-
30 supresantų perdozavimą arba toksiškumą bei naudojant
juos kaip adjunkta skiepijant.

Šio išradimo farmacinės sudėtys gali būti panaudotės
tokių farmacinių preparatų formoje, kaip kieta, pusiau
35 kieta arba skysta forma, kurioje yra vienas arba keli
šio išradimo junginiai kaip aktyvūs ingredientai miši-
nyje su organiniais arba neorganiniais nešėjais ar

užpildais, tinkamais išviršiniam, enteraliniam ar parenteraliniam naudojimui. Veiklusis ingredientas gali būti derinamas su, pavyzdžiui, įprastiniais netoksiškais, farmaciniu požiūriu tinkamais nešėjais, skirtais tabletėms, piliulėms, kapsulėms, žvakutėms, tirpalams, emulsijoms, suspensijoms ir bet kokiai kitai formai, kuri tinka naudoti. Vartojami nešėjai yra vanduo, gliukozė, želatina, manitolas, krakmolo pasta, magnio trisilikatas, talkas, keratinas, koloidinis silicis, bulvių krakmolas, karbamidas bei kiti nešėjai, tinkami naudoti preparatų, kurie gali būti kieti, pusiau kieti arba skysti, gamyboje; be to, gali būti naudojami pagalbiniai, stabilizuojantys, tirštinantys ir spalviniai agentai bei kvapniosios medžiagos. Pavyzdžiui, junginius, turinčius formulę I, galima naudoti su hidroksipropilmetilceliulioze taip, kaip tai aprašyta JAV pat. Nr. 4 916 138, 1990, arba su paviršiaus aktyvia medžiaga taip, kaip tai aprašyta EPO Nr. 0 428 169. Oralinės dozavimo formos gali būti pagamintos taip, kaip tai aprašyta T. Hondo, et al., Transplantation Proceedings, 1987, XIX, Supp. 6, 17-22. Dozavimo formos išviršiniam naudojimui gali būti pagamintos taip, kaip tai aprašyta EPO Nr. 0 423 714. Į farmacinę sudėtį įtraukiamas toks kiekis veikliojo tikslinio junginio, kokio pakanka pasiekti pageidaujama efektą priklausomai nuo proceso ar susirgimų būklės.

Negalavimų ir ligų, kurias sukelia imuninės sistemos sutrikimai, gydymui vartojami junginiai, turintys formulę I, gali būti skiriami oraliniam, vietiniam, parenteraliniam naudojimui, inhaliacijoms purškiant arba rektaliniam naudojimui. Jų dozės vienetė yra įprastiniai netoksiški, farmaciniu požiūriu priimtini nešėjai, adjuvantai ir užpildai. Čia vartojamas terminas "parenteralinis" reiškia poodines injekcijas, intravenines, intramuskulines, intrasternalines injekcijas arba infuzines procedūras.

Gydant grįžtamą obstrukcinę kvėpavimo takų ligą, labiau tinka naudoti junginį, kurio formulė I, inhaliavimui į plaučius, ypač miltelių pavidalu.

- 5 Siekiant modifikuoti FK-506 tipo imunosupresantų aktyvumą ir/arba toksiškumą, junginys, turintis formulę I, gali būti skiriamas prieš, kartu, arba po FK-506 tipo junginio skyrimo.
- 10 Junginiai, turintys formulę I, gali būti panaudoti gydymui kartu su antiproliferatyviniu agentu, kuris parinktas iš grupės, kurioje yra: azatioprinas brekvinar natriis, deoksispergualinas, mizaribinas, mikofenolinės rūgšties morfolino esteris, ciklosporinas ir rapamicinas.
- 15

- Šio išradimo junginių dozės yra nuo maždaug 0.005 mg iki maždaug 50 mg vienam kūno svorio kilogramui per dieną, labiau tinka dozė nuo maždaug 0.1 mg iki maždaug 10 mg vienam kūno svorio kilogramui per dieną. Tokios dozės yra naudingos taikant jas aukščiau nurodytų indikacijų atveju (nuo maždaug 0.7 iki maždaug 3.5 mg vienam pacientui per dieną, priimant paciento svorį 70 kg). Be to, šio išradimo junginiai gali būti skiriami pro-tarpiniu režimu; t.y. kasdien, kas pusę savaitės, kas savaitę, kas pusę mėnesio ar kas mėnesį.
- 20
- 25

- Veikliojo ingrediento kiekis, kuris gali būti derinamas su nešėju gaminant atskirą dozės formą, kinta priklausomai nuo gydymo subjekto ir nuo skyrimo būdo. Pavyzdžiui, receptūra, skirta oraliniam taikymui žmonėms, gali turėti nuo 0.5 mg iki 5 g aktyvaus junginio mišinyje su atitinkamu ir įprastiniu nešėjo kiekiu, svyruojančiu nuo maždaug 5 iki 95 % nuo visos kompozicijos. Į dozės vieneto sudėtį paprastai įeina nuo maždaug 0.01 mg iki maždaug 500 mg, labiau tinka kiekis nuo maždaug 0.5 mg iki maždaug 100 mg veiklios me-
- 30
- 35

džiagos. Išviršiniam naudojimui skirtame preparate junginio, turinčio formulę I, kiekis receptūroje gali būti nuo 0.0001 % iki 60 % pagal svorį, labiau tinka kiekis nuo 0.001 iki 10 % pagal svorį, labiausiai tinka kiekis nuo 0.005 iki 0.8 % pagal svorį.

Suprantama, kad specifinis dozavimas kiekvienam pacientui priklauso nuo įvairių faktorių, tarp jų vartojamų junginių aktyvumas, individo amžius, kūno svoris, bendra sveikatos būklė, lytis, dieta, skyrimo laikas ir būdas, išsiskyrimo greitis, vaistų derinimas ir gydymo susirgimo sunkumas.

Toliau pateikti pavyzdžiai yra tik šio išradimo iliustracija ir neturi būti laikomi šio išradimo apimties arba sumanymo apribojimu.

PRADINIŲ IR TARPINIŲ MEDŽIAGŲ SINTEZĖ

17-Etil-1-hidroksi-12-[2'-(4''-hidroksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azartriciklo-
 5 [22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas

Tirpalas, kuriame yra 500 mg 17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-hidroksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azartriciklo-
 10 [22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraono ir 7 ml benzolo, veikiamas 10 mg p-toluolsulforūgšties ir šildomas esant 60°C temperatūrai dvi valandas. Reakcijos mišinys išpilamas į sotų natrio bikarbonato tirpalą ir ekstrahuojamas etilo acetatu. Sujungti organiniai sluoksniai plaunami vandeniu ir sočiu natrio chlorido tirpalu, džiovinami virš magnio sulfato ir koncentruojami. Liekana chromatografuojama per silikagelį (66 % etilo acetato: 33 % heksano: 1 % metanolio) ir gaunama 350 mg produkto. Ši medžiaga ištirpinama 10 ml etilo acetato ir redukuojama dalyvaujant 15 mg 5 %-nio Rh/C. Per reakcijos mišinį buvo leidžiamas vandenilis ir maišoma iki reakcijos pabaigos. Mišinys filtruojamas per diatomitą, koncentruojamas ir liekana chromatografuojama (75% CH₂Cl₂: 5 % MeOH: 20% heksano) ir gaunama 294 mg produkto.

17-Etil-1-hidroksi-12-[2'-(4'', 3''-dihidroksi-oksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azartriciklo-
 30 [22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas

Tirpalas, kuriame yra 210 mg 17-etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-hidroksi-3''-hidroksicikloheksi)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azartriciklo-
 35 [2.2.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraono, 40 ml benzolo ir katalitinis kiekis

p-toluolsulforūgštis, virinamas 4 valandas azoto atmosferoje. Tirpiklis pašalinamas sumažintame slėgyje, tamsi liekana chromatografuojama (silikagelis), 7% i-propanolis/CH₂Cl₂) ir gaunama 180 mg baltos kietos medžiagos - 17-etil-1-hidroksi-12-[2'-(4''-hidroksi-3''-izopropiloksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-14, 18-dien-2,3,10,16-tetraono. Ši medžiaga tirpinama etanolyje (20 ml) ir veikiama 5% Rh/C (40 mg). Vandėnilis leidžiamas iš baliono 30 minučių, po to mišinys filtruojamas per cėlitą. Po to chromatografuojant (silikagelis) gaunama 172 mg pavadinime nurodyto junginio. Masių spektrai, ¹H, ¹³C BMR spektrai atitinka pavadinime nurodyto junginio struktūrą.

17-Etil-1-hidroksi-12-[2'-(4''-triizopropilsililoksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-14-triizopropilsililoksi-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas

I atšaldytą (0°C) tirpalą, kuriame yra 17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-hidroksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[2.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas (120 mg ir sausas metileno chloridas (15 ml), buvo pridėta 2,6-lutidino (64.3 mg) ir triizopropilsilil-trifluormetansulfonato (184 mg). Reakcijos temperatūra pakeliama iki kambario temperatūros ir maišoma per naktį azoto atmosferoje. Reakcijai nutraukti įpilama 10 ml vandens ir ekstrahuojama etilo acetatu. Organinis sluoksnis plaunamas (vanduo, sotus NaHCO₃, sotus NaCl) ir džiovinamas (bevandenis MgSO₄). Tirpiklį pašalinus chromatografuojama per silikagelį (70% heksanas/etilo acetatas) ir gaunama 150 mg produkto. Masių spektras: (FAB 1110 (M⁺ + Li).

17-Etil-1-hidroksi-12-[2'-(4''-hidroksi-3''-metoksi-
cikloheksil)-1'-metilvinil]-14-triizopropilsililoksi-
23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-di-
oksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2, 3, 10,
5 16-tetraonas

Pavadinime nurodytas junginys iš prieš tai pateiktos
metodikos (680 mg) ištirpintas metileno chloride (45 ml)
ir maišant pridedama 10% p-toluolsulforūgšties tirpalas
10 metanolyje (45 ml). Mišinys maišomas kambario tempera-
tūroje ir reakcijos eiga sekama plonasluoksne chro-
matografija (TLC). Po 4 valandų reakcija sustabdoma
pridedant sotaus natrio bikarbonato tirpalo ir tris
kartus ekstrahuojama etilo acetatu. Apdorojus žinomais
15 metodais ir pašalinus tirpiklį, liekana chromato-
grafuojama per silikagelio kolonėlę (80% etilo aceta-
tas/heksanas) ir gaunama 560 mg produkto (2a) - baltos
kietos medžiagos. Masių spektras: (FAB) 954 (M⁺ + Li).

20 17-Etil-1-hidroksi-12-[2'-(4''-t-butildimetilsililoksi-
3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-14- t-butildime-
tilsililoksi-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetra-
metil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-
18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas

25 Į atšaldytą (0°C) tirpalą, kuriame yra 17-etil-1,14-
dihidroksi-12-[2'-(4''-hidroksi-3''-metoksiciklohek-
sil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-
tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]ok-
30 takoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas (395 mg) ir sausas
metileno chloridas (15 ml) buvo pridėta 2,6-lutidino
(160 mg) ir t-butildimetilsilil-trifluormetansulfonato
(250 mg). Reakcijos temperatūra pakeliama iki kambario
temperatūros ir maišoma per naktį azoto atmosferoje.
35 Reakcijai nutraukti įpilama 10 ml vandens ir ekstra-
huojama etilo acetatu. Organinis sluoksnis plaunamas
(vanduo, sotus NaHCO₃, sotus NaCl) ir džiovinamas (be-

vandenį MgSO_4). Tirpiklį pašalinus, gaunamas 500 mg nevalyto produkto. Masių spektras: (FAB) 1023 (M^+ + Li).

5 17-Etil-1-hidroksi-12-[2'-(4''-hidroksi-3''-metoksi-cikloheksil)-1'-metilvinil]-14- t-butildimetil-sililoksi-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktako-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas

10 Produktas iš prieš tai esančio pavyzdžio (500 mg) tirpinamas acetonitrile (20 ml) ir pridedama 100 ml fluoro vandenilio (48%). Reakcijos mišinys maišomas 20 min kambario temperatūroje, reakcija nutraukiama pridedant sotų natrio bikarbonato tirpalą, po to ekstrahuojama etilo acetatu. Pašalinus tirpiklį vakuumu, liekana chromatografuojama per silikagelį (80% etilo acetatas/heksanas) ir gaunama 300 mg produkto. Masių spektrai, ^1H ^{13}C BMR spektrai atitinka pavadinime nurodyto junginio struktūrą.

20 17-Etil-1-hidroksi-12-[2'-(4''-t-butildimetilsililoksi-3''-hidroksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktako-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas

25 Į tirpalą, kuriame yra 17-etil-1-hidroksi-12-[2'-(3'', 4''-dihidroksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktako-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas (3.01 mg) ir sausas metileno chloridas (70 ml) buvo pridėta imidazolo (809 mg) perteklius ir t-butildimetilsililchloridas (716 mg). Maišoma 3 dienas kambario temperatūroje, mišinys praskiedžiamas etilo acetatu, po to etilo acetatinis sluoksnis plaunamas 1N HCl, sočiu NaHCO_3 tirpalu, sočiu NaCl tirpalu ir gryninamas flash-chromatografijos metodu (etilo acetatas:heksanas (1:3)). Gaunamas 941 mg pavadinime nuro-

dyto junginio. ^1H BMR spektrai atitinka pageidaujamo junginio struktūrą.

17-Etil-1-hidroksi-12-[2'-(4''-t-butildimetilsililoksi-
 5 3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktako-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas

Į tirpalą, kuriame yra 17-etil-1-hidroksi-12-[2'-(4''-hidroksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[2.3.1.0^{4,9}]oktako-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas (200 mg) ir sausas metileno chloridas (3 ml) buvo pridėta 2,6-lutidino (45 μl) perteklius ir maišoma
 15 kambario temperatūroje. Po 10 minučių švirkštu suleidžiama trifluormetansulfonatas (64 μl). Po 15 minučių reakcijos mišinys praskiedžiamas etilo acetatu, ekstrahuotu iš sotaus bikarbonato, plaunamas sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas virš magnio sulfato. Pašalinus
 20 tirpiklį vakuumu, produktas gryninamas flash-chromatografijos metodu ant silikagelio (etilo acetatas:heksanas (1:2) + 1% metanolio). Gaunama 235 mg pavadinime nurodyto junginio. ^1H BMR spektrai atitinka pageidaujamo junginio struktūrą.

25

17-Etil-1,20-dihidroksi-12-[2'-(4''-t-butildimetilsililoksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktako-18-en-2, 3, 10, 16-tetra-
 30 onas

Į tirpalą, kuriame yra 17-etil-1-hidroksi-12-[2'-(4''-t-butildimetilsililoksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-
 35 11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktako-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas (235 mg) ir 95%-inis etanolis (2.2 ml), maišant pridedama 53 μl piridino ir po to

seleno dioksido (58 mg). Kolba sujungiama su vandens šaldytuvu ir šildoma iki 70°C kaitinimo tinkleliu. Po 20 val, mišinys atšaldomas iki kambario temperatūros, filtruojamas per diatomitą ir filtratas išpilamas į
 5 sotų natrio bikarbonato tirpalą, ekstrahuojamas etilo acetatu, plaunamas sočių NaCl tirpalu ir džiovinamas virš magnio sulfato. Tirpalas koncentruojamas, produktas gryninamas flash-chromatografijos metodu ant silikagelio (etilo acetatas:heksanas (1:2) + 1% metanolio).
 10 Gaunama 89 mg pavadinime nurodyto junginio.

¹H BMR spektrai atitinka pageidaujamo junginio struktūrą.

15 17-Etil-20-fluoro-1-hidroksi-12-[2'-(4''-t-butildimetilsililoksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas

20 Tirpalas, kuriame yra 17-etil-20-dihidroksi-12-[2'-(4''-t-butildimetilsililoksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas (30.5 mg) ir metileno chloridas (0.5 ml) atšaldomas iki -78°C sauso ledo/izopropanolio vonioje. Į maišomą tirpalą pridedama sieros dietilaminotrifluorido (4.5 µl). Po 3 min. pridedama sotaus natrio bikarbonato (500 µl), po to - etilo
 25 acetato (2 ml) ir mišinys pašildomas iki kambario temperatūros. Ekstrahuojama etilo acetatu, džiovinama virš magnio sulfato. Produktas gryninamas flash-chromatografijos metodu ant silikagelio (etilo acetatas:heksanas (1:2) + 1% metanolio). Gaunama 22 mg pavadinime nurodyto junginio.
 30
 35

17-Etil-1, 20-dihidroksi-12-[2'-(4''-hidroksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-
[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas

5

I tirpalą, kuriame yra 17-etil-1,20-dihidroksi-12-[2'-(4''-t-butildimetil-sililoksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas (7 mg) ir acetonitrilas (0.3 ml), pridėta fluoro vandenilio 2 % tirpalas vandeniniame acetonitrile (100 µl) ir mišinys maišomas kambario temperatūroje. Po 28 valandų tirpalas praskiedžiamas etilo acetatu, ekstrahuojamas sočiu
natrio bikarbonatu ir organinė fazė džiovinama praleidžiant per kolonėlę, užpildytą magnio sulfatu. Koncentratas gryninamas flash-chromatografijos metodu ant silikagelio (etilo acetatas:heksanas (2:1) + 1% metanolio) ir gaunamas pavadinime nurodytas junginys.

20

17-Etil-20-fluor-1-hidroksi-12-[2'-(4''-hidroksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-
[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas

25

I tirpalą, kuriame yra 17-etil-20 fluor-1-hidroksi-12-[2'-(4''-t-butildimetil-sililoksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas (7 mg) ir acetonitrilas (0.3 ml), pridėta fluoro vandenilio 2 % tirpalas vandeniniame acetonitrile (100 µl) ir mišinys maišomas kambario temperatūroje. Po 2 valandų tirpalas praskiedžiamas etilo acetatu, ekstrahuojamas sočiu
natrio bikarbonatu ir organinė fazė džiovinama praleidžiant per kolonėlę, užpildytą magnio sulfatu. Koncentratas gryninamas flash-chromatografijos metodu ant

30

35

silikagelio (etilo acetatas:heksanas (1:1) + 1% metanolio) ir gaunamas pavadinime nurodytas junginys.

Masių spektras: (FAB) 816 (M^+ + Na).

5

Dalinis ^{13}C BMR spektras, cheminiai poslinkiai: 211.5 (C-16); 196.1 (2) 169.3 (10); 165.0 (3); 138.1 (C-19); 135.8 (C-1'); 121.0 (C-18' pagrindinis); 84.1 (C-3''); 43.1 (C-15); 26.0 (C-21).

10

17-Etil-1,14,20-trihidroksi-12-[2'-(4''-hidroksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas

15

ALTERNATYVUS SINTEZĖS KELIAS

I tirpalą, kuriame yra 17-etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-hidroksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas (5.15 g, 0.065 mol) ir ledinė acto rūgštis (500 ml), kambario temperatūroje pridedama seleno dioksido (9.27 g, 0.083 mol) tirpalas vandenyje (90 ml).
 Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 41 valandą, po to išpilamas į maišomą vandens (3 L) ir celito mišinį. Maišoma 15 minučių, mišinys filtruojamas per celito sluoksnį ir ekstrahuojamas dietilo eteriu (1 x 2L, 2 x 1L). Organinės frakcijos plaunamos sočiu natrio bikarbonato ir natrio chlorido tirpalu, džiovinama virš magnio sulfato, filtruojama ir nugarinama vakuume. Produktas gryninamas chromatografuojant (silikagelis, acetonas:heksanas 2:5) ir gaunamas pavadinime nurodytas junginys, kurio masių ir ^1H BMR spektrai atitinka struktūrą.

1 PAVYZDYS

17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(2-furanil)metoksi-
3''-metoksi-cikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetok-
5 si-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatri-
ciklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas

I tirpalą, kuriame yra 17-etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(
4''-hidroksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,
10 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-
azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-
tetraonas (63 mg, ištirpinta 1.0 ml metileno chlorido),
pridedama furfurilo trichloracetimidato (39 µl, neat-
skiesto) ir reagentai maišomi 5 minutes. Pridedama
15 kamforsulfoninė rūgštis (3.7 mg) ir mišinys maišomas
kambario temperatūroje.

Po 4.5 valandos reakcija nutraukiama pridedant sotaus
natrio bikarbonato tirpalo ir ekstrahuojama etilo
20 acetatu (3 x 5 ml). Sujungti organiniai sluoksniai
plaunami druskos tirpalu ir džiovinami virš magnio
sulfato. Koncentratas gryninamas flash-chromatografijos
metodu ant silikagelio (etilo acetatas:heksanas (1:2) +
1% metanolio) ir gaunamas pavadinime nurodytas junginys
25 (20 mg). Masių spektras: (FAB) 878 (M+Li). Dalinis ¹H
BMR, cheminiai poslinkiai: 7.38 pls, 1H); 6.30 (m, 3H);
5.32 M, 5.19 pld J = 3Hz); 4.83m, 4.21M pls, 1H); 4.62
(dd J=15Hz, 2H); 4.41 pld J=14Hz, 1H).

30 2 IR 3 PAVYZDYS

17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-furanil)metoksi-
3''-hidroksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetok-
si-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatri-
35 ciklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas
ir 17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-hidroksi-3''-(2-
furanil)metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dime-

toksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas

5 Į tirpalą, kuriame yra 17-etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(3'', 4''-dihidroksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas (52 mg, ištirpinta 0.9 ml metileno chlorido),
 10 pridedama furfurilo trichloracetamido (20 µl, neatskiesto) ir reagentai maišomi 5 minutes. Pridedama kamforsulfoninė rūgštis (2 mg) ir mišinys maišomas kambario temperatūroje. Po 3.5 valandos reakcija nutraukiama pridedant sotaus natrio bikarbonato tirpalo
 15 ir ekstrahuojama etilo ecetatu (3 x 5 ml). Sujungti sluoksniai plaunami druskos tirpalu ir džiovinami virš magnio sulfato. Koncentratas gryninamas flash-chromatografijos metodu ant silikagelio (etilo acetatas:heksanas (1:1) + 1% metanolio) ir gaunami
 20 pavadinime nurodyti junginiai (16 mg 4'' eterio; 13 mg 3'' eterio).

4'' eteris: Masių spektras: (FAB) 864 (M+Li). Dalinis ¹H BMR, cheminiai poslinkiai: 7.38 pls, 1H); 6.30 (m, 25 3H); 5.32 M, 5.19m pld J = 3Hz, 1H); 4.83m, 4.21M pls, 1H); 4.62 (dd J= 15Hz, 2H); 4.41 pld J = 14Hz, 1H).

3'' eteris: Masių spektras: (FAB) 864 (M+Li). Dalinis ¹H BMR, cheminiai poslinkiai: 7.44 pls, 1H); 6.37 (m, 30 2H); 5.32M, 5.19m (pld J = 3Hz, 1H); 4.88m, 4.27M pls, 1H); 4.41 pld J = 14Hz, 1H).

4 PAVYZDYS

35 17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(2-tiofen)-metoksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-aza-

triciklo-[2.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetra-
onas

Pavadinime nurodytas junginys buvo susintetintas taip
5 kaip aprašyta 1 Pav., naudojant 2-tiofenilmetil-
trichloracetimidatą kaip alkilinio agentą.

Dalinis ¹H BMR, cheminiai poslinkiai: 7.27 (m, 1H):
6.96 (m, 2H); 5.31M, 5.18m pld J = 3Hz, 1H); 4.81m,
10 4.22M (pls, 1H); 4.41 (pld J = 14 Hz, 1H); 3.07 (d J =
4Hz, 1H).

5 IR 6 PAVYZDYS

15 17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(2-tiofen)-metoksi-
3''-hidroksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetok-
si-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatri-
ciklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas
ir 17-etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-metoksi-3''-(2-
20 tiofen)-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dime-
toksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-
azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetra-
onas

25 Pavadinime nurodyti junginiai buvo susintetinti taip
kaip aprašyta 2 ir 3 Pav., naudojant 2-tiofenilme-
tiltrichloracetamidatą kaip alkilinio agentą.

4'' eteris: Masių spektras: (FAB) 896 (M+Na). Dalinis
30 ¹H BMR, cheminiai poslinkiai: 7.29 (m, 1H); 6.97 (m,
2H); 5.31M, 5.19m (pld J = 3Hz, 1H); 4.41 (pld J =
14Hz, 1H); 3.04 (d J = 4Hz, 1H); 2.63M, 2.61 m (s, 1H).

3'' eteris; Masių spektras: (FAB) 880 (M+Na). Dalinis
35 ¹H BMR, cheminiai poslinkiai: 7.28 (m, 1H); 6.97 (m,
2H); 5.19m, 5.19m (pld J = 3Hz, 1H); 4.41 (pld J = 14 Hz,
1H); 3.08 (d J = 3Hz, 1H); 2.69 (s, 1H).

7 IR 8 PAVYZDYS

17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(3-tiofen)-metoksi-
 3''-hidroksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetok-
 5 si-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-aza-
 triciklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-
 tetraonas ir 17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-hi-
 droksi-3''-(3-tiofen)-metoksicikloheksil)-1'-metilvi-
 nil]-23,25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11,28-
 10 dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,
16-tetraonas

Pavadinime nurodyti junginiai buvo susintetinti taip
 kaip aprašyta 2 ir 3 Pav., naudojant 3-tiofenil-
 15 metiltrichloracetimidatą kaip alkilinio agentą.

4'' eteris: Masių spektras: (FAB) 880 (M+Li). Dalinis
¹H BMR, cheminiai poslinkiai: 7.30 (m, 1H); 7.04 (m,
 2H); 5.31 M, 5.19m (pld, J = 3Hz, 1H); 4.89 m, 4.19 M
 20 (s, 1H); 4.41 (pld J = 14Hz, 1H); 3.04 (d J = 4Hz, 1H).

3'' eteris: Masių spektras: (FAB) 880 (M+Li). Dalinis
¹H BMR, cheminiai poslinkiai: 7.28 (m, 2H); 7.05 (dd,
 J = 5,2 Hz, 1H); 5.31M, 5.19m (pld, J = 3Hz, 1H); 4.83
 25 m, 4.25 M (pls, H); 4.41 9pld, J = 14Hz, H); 3.06 (d,
 J = 3Hz, 2.69 (s, H).

9 PAVYZDYS

17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(2-benzotienil)ok-
 si-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dime-
 toksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-aza-
 triciklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetra-
onas

35

Į maišomą tri(benzotien-2-il)bismutino (100 mg, 0.164
 mmol) tirpalą metileno chloride (2 ml) pridėta peracto

rūgštis (0.05 ml, 0.224 mmol, 32% tirpalas acto rūgštyje) ir, po to, per 10 minučių pridėta 17-etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-hidroksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas (100 mg, 0.126 mmol) bei Cu(OAc)₂ (15 mg, 0.083 mmol).

Reakcijos mišinys maišomas 16 valandų kambario temperatūroje. Reakcija nutraukiama pridėdant sotų natrio bikarbonato tirpalą, po to ekstrahuojama 3 kartus metileno chloridu. Ekstraktai sujungiami, džiovinami virš natrio sulfato, filtruojami ir koncentruojami vakuumė. Produktas išskiriamas ir gryninamas preparatyvine TLC 3X ant silikagelio (3:1), heksanas/acetonas) ir gaunama 23 mg 17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(2-benzotienil)oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28--dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3, 10,16-tetraono.

10 PAVYZDYS

17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(tien-2-il)oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas

I maišomą tri(tien-2-il)bismutino (80 mg, 0.175 mmol) tirpalą metileno chloride (2 ml) pridėta peracto rūgštis (0.06 ml, 0.253 mmol, 32% tirpalas acto rūgštyje) ir, po to, per 15 minučių pridėta 17-etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-hidroksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas (100 mg, 0.126 mmol) bei Cu(OAc)₂ (10 mg, 0.055 mmol).

Reakcijos mišinys maišomas 3 dienas kambario temperatūroje. Reakcija nutraukiama pridėdant sotų natrio bikarbonato tirpalą, po to ekstrahuojama metileno chloridu. Ekstraktai sujungiami, džiovinami virš natrio sulfato, filtruojami ir koncentruojami vakuume. Produktas išskiriamas ir gryninamas preparatyvine TLC 2 kartus ant silikagelio (2:1, heksanas/acetonas) ir gaunama 36 mg 17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4'-(tien-2-il)oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktako-18-en-2,3,10,16-tetraono.

11 PAVYZDYS

17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-5-indolilamino-karbonilmetoksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktako-18-en-2,3,10,16-tetraonas

11A STADIJA

17-Etil-1-hidroksi-14-t-butildimetil-sililoksi-12-[2'-(4''-t-butildimetilsililoksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] -oktako-18-en-2,3,10,16-tetraonas

I tirpalą, kuriame yra 17-etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-hidroksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktako-18-en-2,3,10,16-tetraonas (2g) ir sausas metileno chloridas (25 ml) pridėta perteklius 2,6-lutidino (1.2 ml) ir mišinys maišomas kambario temperatūroje. Po 10 minučių švirkštu suleidžiamas t-butildimetilsilo trifluormetansulfonatas

(1.8 ml). Po 1 valandos reakcijos mišinys praskiedžiamas etilo acetatu, plaunamas 1N HCl, vandeniu, sočiu natrio bikarbonato ir druskos tirpalu. Organinė fazė džiovinama virš magnio sulfato. Tirpiklis pašalinamas vakuume ir flash-chromatografijos metodu ant silikalgelio (etilo acetatas: heksanas (1:60 + 1% metanolio) gaunamas pavadinime nurodytas junginys (2.37 g). ^1H BMR spektras atitinka pageidaujamą struktūrą.

10 11B STADIJA

17-Etil-1-hidroksi-14-t-butildimetilsililoksi)-12-[2'-(4''-hidroksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas

Į tirpalą, kuriame yra 17-Etil-1-hidroksi-14-t-butildimetilsililoksi-12-[2'-(4''-t-butildimetilsililoksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]--23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas (2.37 g) (STADIJA 11A) ir sausas metileno chloridas (25 ml), pridedama 10%-inis p-toluolsulforūgšties tirpalas metanolyje (25 ml) ir mišinys maišomas kambario temperatūroje. Po 10 minučių mišinys atšaldomas iki 0°C ir reakcija sustabdoma pridedant sotų natrio bikarbonato tirpalą. Mišinys praskiedžiamas etilo acetatu ir sluoksniai atskiriami. Organinis sluoksnis plaunamas sočiu natrio bikarbonato ir druskos tirpalu ir džiovinami virš magnio sulfato. Koncentratas gryninamas flash-chromatografijos metodu ant silikagelio (etilo acetatas:heksanas (1:2) + 1% metanolio) ir gaunamas pavadinime nurodytas junginys (2.1 g).

^1H BMR spektras atitinka pageidaujamą struktūrą.

11C STADIJA

17-Etil-1-hidroksi-14-t-butildimetilsililoksi)-12-[2'-(4''-aliloksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-
 23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-
 5 azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktaoz-18-en-2,3,10,16-tetra-
onas

Į tirpalą, kuriame yra 17-Etil-1-hidroksi-14-t-butildimetilsililoksi)-12-[2'-(4''-hidroksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktaoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas (2.1 g) (STADIJA 11B) ir 24 ml 33%-inio metileno chlorido tirpalo cikloheksane,
 15 pridedama alilo trichloracetimidato (938 mg, nepraskiestas) ir reakcijos mišinys maišomas 5 minutes. Švirkštu lėtai suleidžiama trifluormetansulfoninė rūgštis (41 µl, nepraskiesta) ir mišinys maišomas kambario temperatūroje. Po 24 valandų reakcijos mišinys skiedžiamas etilo acetatu, sočiu natrio bikarbonato ir druskos tirpalu. Organinis sluoksnis džiovinamas virš magnio sulfato. Koncentratas gryninamas flash-chromatografijos metodu ant silikagelio (etilo acetatas:heksanas) (1:5) + 1% metanolio) ir gaunamas
 20 pavadinime nurodytas junginys (1.03 g). ¹H BMR spektras atitinka pageidaujamą struktūrą.

11D STADIJA

30 17-Etil-1-hidroksi-14-t-butildimetilsililoksi)-12-[2'-(4''-2,3-dioksi-1-propoksi)-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktaoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas

35

Į tirpalą, kuriame yra 17-etil-1-hidroksi-14-t-butildimetilsililoksi)-12-[2'-(4''-aliloksi-3''-metoksiciklo-

heksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] ok-
 takoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas (1.03 g) (STADIJA 11C)
 ir 22 ml tetrahidrofurano,, pridedama N-metilmorfolino
 5 N-oksidas (883 mg), po to - 0.25 M osmio tetraoksido
 tirpalas THF (871 µl), mišinys maišomas kambario tem-
 peratūroje. Po 3 valandų reakcija sustabdoma pridedant
 20% natrio bisulfitą (20 ml), nuosėdos filtruojamos per
 celitą ir praplaunama etilo acetatu. Sujungti filtratai
 10 buvo plaunami 20% natrio bisulfitu (2 kartus), sočiu
 natrio bikarbonato ir druskos tirpalu ir džiovinami
 virš magnio sulfato. Koncentratas gryninamas flash-
 chromatografijos metodu ant silikagelio (etilo ace-
 tatas:heksanas (2:1) + 1% metanolio) ir gaunamas
 15 pavadinime nurodytas junginys (705 mg). ¹H BMR spektras
 atitinka pageidaujamą struktūrą.

11E STADIJA

20 17-Etil-1-hidroksi-14-t-butildimetilsililoksi)-12-[2'-
 (4''-etanaloksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-
 23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-
 azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktako-z-18-en-2,3,10,16-tetra-
onas

25

I tirpalą, kuriame yra 17-Etil-1-hidroksi-14-t-butil-
 dimetilsililoksi)-12-[2'-(4''-(2,3-dioksi-1-propoksi)-
 3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-
 13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-
 30 [22.3.1.0^{4,9}] oktako-18-en-2,3,10,16-tetraonas (1.56 g)
 (STADIJA 11D) ir 20%-inis tetrahidrofurano tirpalas
 (20 ml), pridedama natrio metaperjodato (510 mg) ir
 mišinys energingai maišomas 30 minučių. Pridedama pa-
 pildomai 170 mg natrio metaperjodato. Po 30 minučių
 35 mišinys praskiedžiamas etilo acetatu, filtruojama per
 celitą, praplaunama etilo acetatu. Organinis sluoksnis
 plaunamas sočiu natrio bikarbonato ir druskos tirpalu,

džiovinamas virš magnio sulfato ir gryninamas flash-chromatografijos metodu ant silikagelio (etilo acetatas:heksanas (1:2) + 1% metanolio) ir gaunamas pavadinime nurodytas junginys (1.45 g). ^1H BMR spektras atitinka pageidaujamą struktūrą.

11F STADIJA

17-Etil-1-hidroksi-14-t-butildimetilsililoksi)-12-[2'-(4''-karboksimetoksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas

I tirpalą, kuriame yra 17-etil-1-hidroksi-14-t-butildimetilsililoksi)-12-[2'-(4''-etanaloksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2, 3, 16-tetraonas (311 mg) (STADIJA 11E) ir t-butanolis (6.6 ml) ir 2-metil-2-butenas (1.65 ml), lėtai pridedama natrio chloritas (273 mg) ir natrio dihidrofosfatas (272 mg) vandenyje (2,7 ml). Po 2 valandų tirpiklis pašalinamas vakuumu, liekana tirpinama vandenyje ir rūgštinama iki pH 3, pridedant 1N HCl. Vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas etilo acetatu (3 x 10 ml) ir sujungti organiniai sluoksniai plaunami druskos tirpalu. Po to jie džiovinami virš magnio sulfato ir gryninami flash-chromatografijos metodu ant silikagelio (2% metanolio metileno chloride, po to 2% metanolio metileno chloride + 0.5 % acto rūgšties) ir gaunamas pavadinime nurodytas junginys (1.45 g). ^1H BMR spektras atitinka pageidaujamą struktūrą.

11G STADIJA

35

17-Etil-1-hidroksi-14-t-butildimetilsililoksi)-12-[2'-(4''-5-indolilamino-karbonilmetoksi-3''-metoksi-ciklo-

heksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, -
27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] ok-
takoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas

- 5 Į tirpalą, kuriame yra 17-etil-1-hidroksi-14-t-butil-
dimetilsililoksi)-12-[2'-(4''-karboksimetoksi-3''-metok-
sicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19,
21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-
[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas (311 mg)
10 (STADIJA 11F) ir sausas metileno chloridas (1,6 ml),
pridedama benzotriazol-1-iloksi-tris(dimetilamino)-fos-
fonio heksafluorofosfatas (103 mg) ir, po to,
triethylaminas (43 µl). Po 10 minučių į reakcijos mišinį
pridedama 5-aminoindolas (43 mg) ir maišoma 1 valandą.
15 Mišinys praskiedžiamas etilo acetatu ir plaunamas 1N
HCl, vandenių, sočiu natrio bikarbonato ir druskos tir-
palu. Organinis sluoksnis džiovinamas virš magnio sul-
fato ir gryninamas flash-chromatografijos metodu ant
silikagelio (etilo acetatas:heksanas) (1:2) + 1% me-
tanolio) ir gaunamas pavadinime nurodytas junginys
20 (138 mg). ¹H BMR spektras atitinka pageidaujamą struk-
tūrą.

11H STADIJA

- 25 17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-5-indolilamino-
karbonilmetoksi-3''-metoksi-cikloheksil)-1'-metilvi-
nil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-
dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3,
30 10, 16-tetraonas

- Į tirpalą, kuriame yra 17-etil-1-hidroksi-14-t-butil-
dimetilsililoksi)-12-[2'-(4''-5-indolilamino-karbonil-
metoksi-3''-metoksi-cikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-
35 dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-
azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-
tetraonas (138 mg viename ml tetrahidrofurano poli-

propileniniame mėgintuvėlyje), pridedama 200 µl fluoro vandenilio-piridino kompleksu (40%-inis tirpalas tetrahidrofurane-piridine (2:1) ir mišinys maišomas kambario temperatūroje. Po 2 dienų reakcija sustabdoma
 5 atsargiai pridedant natrio bikarbonato tirpalą ir ekstrahuojama etilo acetatu. Organinis sluoksnis plau-
 namas druskos tirpalu, džiovinamas virš magnio sulfato, koncentruojamas vakuume ir gryninamas flash-chro-
 10 matografijos metodu ant silikagelio (etilo aceta-
 tas:heksanas (1:1) + 1% metanolio) ir gaunamas pa-
 vadinime nurodytas junginys. Masių spektras (FAB) 971
 (M+Li); dalinis ¹H BMR spektras, cheminiai poslinkiai:
 9.52 (pls, 1H); 8,15 (pls, 1H); 7.91 (s, 1H); 7.30 (s,
 2H); 7.16 (dd, J = 3,3Hz, 1H); 6.49 (dd, J = 3Hz, 1H);
 15 4.41 (pld, J = 14 Hz, 1H).

12 PAVYZDYS

17-Etil-1-hidroksi-12-[2'-(4''-(metil-N-triptofanil-
 20 karbonilmetoksi-3''-metoksi-cikloheksil)-1'-metilvi-
 nil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-
 dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2, 3,
10, 16-tetraonas

25 12A STADIJA

17-Etil-1-hidroksi-12-[2'-(4''-(aliloksi-3''-metoksi-
 cikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19,
 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-
 30 [22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas

I tirpalą, kuriame yra 17-etil-1-hidroksi-12-[2'-(4''-
 hidroksi-3''-metoksi-cikloheksil)-1'-metilvinil]-23,
 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-
 35 azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-
 tetraonas (510 mg) ir 6.6 ml 33%-inio metileno chlorido
 cikloheksane, pridedama alilo trichoracetimidato

(266 mg, neatskiesto) ir reakcijos maišomas 5 minutes. Lėtai švirkštu suleidžiama trifluormetansulfoninė rūgštis (12 μ l, neatskiesta) ir mišinys maišomas kambario temperatūroje. Po 24 valandų reakcijos mišinys pras
 5 skiedžiamas etilo acetatu ir plaunamas sočiu natrio bikarbonato tirpalu, vandeniu ir druskos tirpalu. Organinis sluoksnis džiovinamas virš magnio sulfato, gryninamas flash-chromatografijos metodu ant silikagelio (etilo acetatas:heksanas (1:9) + 1% metanolio)
 10 ir gaunamas pavadinime nurodytas junginys (434 mg). ^1H BMR spektras atitinka pageidaujamą struktūrą.

12B STADIJA

15 17-Etil-1-hidroksi-12-[2'-(4''-(2, 3-dioksi-1-propoksi)-3''-metoksi-cikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, -21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-
 20 tetraonas

I tirpalą, kuriame yra 17-etil-1-hidroksi-12-[2'-(4''-aliloksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-
 25 tetraonas (434 mg) (STADIJA 12A) ir 15 ml tetrahidrofurano, pridedama N-metilmorfolino N-oksidas (431 mg), po to - 0.25 M osmio tetroksido tirpalas THF (425 μ l), mišinys maišomas kambario temperatūroje. Po 4.5 valandų reakcija sustabdoma pridedant 20% natrio
 30 bisulfitą (20 ml), nuosėdos filtruojamos per celitą ir praplaunamos etilo acetatu. Sujungti filtratai buvo plaunami 20% natrio bisulfitu (2 kartus), sočiu natrio bikarbonato ir druskos tirpalu ir džiovinami virš magnio sulfato. Koncentratas gryninamas flash-chro-
 35 matografijos metodu ant silikagelio (etilo acetatas:heksanas (3:1) + 1% metanolio) ir gaunamas pa-

vardinime nurodytas junginys (177 mg). ^1H BMR spektras atitinka pageidaujamą struktūrą.

12C STADIJA

17-Etil-1-hidroksi-12-[2'-(4''-etanaloksi-3''-metoksi-cikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas

I tirpalą, kuriame yra 17-etil-1-hidroksi-12-[2'-(4''-(2,3-dioksi-1-propoksi)-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas (177 mg) (STADIJA 12B) tetrahidrofurano 20%-iniame vandeniniame tirpale (2 ml), pridedama natrio metaperjodato (67 mg) ir mišinys energingai maišomas 30 minučių. Po to pridedama dar 20 mg natrio metaperjodato. Po 30 minučių mišinys praskiedžiamas etilo acetatu, filtruojama per celitą, praplaunama etilo acetatu. Organinis sluoksnis plaukamas sočiu natrio bikarbonato ir druskos tirpalu, džiovinamas virš magnio sulfato ir gryninamas flash-chromatografijos metodu ant silikagelio (etilo acetatas:heksanas (2:3) + 1% metanolio) ir gaunamas pavadinime nurodytas junginys (157 mg). ^1H BMR spektras atitinka pageidaujamą struktūrą.

12D STADIJA

17-Etil-1-hidroksi-12-[2'-(4''-karboksimetoksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas

I tirpalą, kuriame yra 17-etil-1-hidroksi-12-[2'-(4''-etanaloksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,

25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktako-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas (157 mg) (STADIJA 12C), t-butanolis (4 ml) ir 2-metil-2-butenas (1 ml), pridedama natrio chloritas (159 mg) ir natrio dihidrofosfatas (159 mg) vandenyje (1.6 ml). Po 1 valandos tirpiklis pašalinamas vakuume, liekana tirpinama vandenyje ir rūgštinama iki pH 3, pridedant 1N HCl. Vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas etilo acetatu (3 x 10 ml) ir sujungti organiniai sluoksniai plaunami druskos tirpalu. Po to jie džiovinami virš magnio sulfato ir gryninami flash-chromatografijos metodu ant silikagelio (2% metanolio metileno chloride, po to 2% metanolio metileno chloride + 0.5 % acto rūgšties) ir gaunamas pavadinime nurodytas junginys (114 mg). ¹H BMR spektras atitinka pageidaujamą struktūrą.

12E STADIJA

17-Etil-1-hidroksi-12-[2'-(4''-metoksi-N-triptofanil-karbonilmetoksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktako-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas

Į tirpalą, kuriame yra 17-etil-1-hidroksi-12-[2'-(4''-karboksietoksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktako-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas (39 mg) (STADIJA 12D) metileno chloride (0.5 ml), pridedama benzotriazol-1-iloksi-tris(dimetilamino)-fosfonio heksafluorofosfatas (31 mg) ir, po to, trietilaminas (14 µl). Po 10 minučių į reakcijos mišinį pridedama triptofano metilo esterio hidrochloridas (24 mg) ir maišoma 1 valandą. Mišinys praskiedžiamas etilo acetatu ir plaunamas atitinkamai 1N HCl, vandeniu, sočiu natrio bikarbonato ir druskos

tirpalu. Organinis sluoksnis džiovinamas virš magnio sulfato ir gryninamas flash-chromatografijos metodu ant silikagelio (etilo acetatas:heksanas (1:1) + 1% metanolio) ir gaunamas pavadinime nurodytas junginys (28 mg). Masių spektras (FAB) 1041 (M + Li); dalinis ^1H BMR spektras, cheminiai poslinkiai: 8.21 (pls, 1H); 8.04 (pld, J = 8Hz, 1H); 7.56 (d, J=8Hz, 1H); 7.33 (d, J=8Hz, 1H); 7.11 (m, 3H); 4.41 (pld, J=14Hz, 1H); 3,64 (s, 3H).

13 PAVYZDYS

17-Etil-1-hidroksi-12-[2'-(4''-3-indoliletilamino-karbonilmetoksi-3'''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13,19,-21,27-terametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas

Į tirpalą, kuriame yra 17-etil-1-hidroksi-12-[2'-(4''-karboksietoksi-3'''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,-21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas (13 mg) (STADIJA 12D) metileno chloride (150 μl), pridedama benzotriazol-1-iloksi-tris(dimetilamino)-fosfonio heksafluorofosfatas (10.3 mg) ir, po to, trietilaminas (4.3 μl). Po 10 minučių į reakcijos mišinį pridedama triptaminas (5' mg) ir maišoma 1 va-landa. Mišinys praskiedžiamas etilo acetatu ir plau-namas atitinkamai 1N HCl, vandeniui, sočiu natrio bikarbonato ir druskos tirpalu. Organinis sluoksnis džiovinamas virš magnio sulfato ir gryninamas flash-chromatografijos metodu ant silikagelio (etilo acetatas:heksanas (1:1) + 1% metanolio) ir gaunamas pavadinime nurodytas junginys (7.5 mg). Masių spektras (FAB) 983 (M + Li); dalinis ^1H BMR spektras, cheminiai poslinkiai: 8.32 (pls, 1H); 7.89 (m, 1H); 7.58 (d, J=8Hz, 1H); 7.31 (m,

1H); 7.10 (m, 3H); 4.51 (pld, J=3Hz, 1H); 4.41 (pld, J=14Hz, 1H).

14 PAVYZDYS

5

17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-metil-5-indo-
lil)oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-
dimetoksi-13,19,-21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-aza-
triciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas

10

14A STADIJA

1-Metil-5-bromindolas

15 Mišinys, sudarytas iš natrio hidroksido (0.4 g, 10 mmol)
ir DMSO (20 ml) šildomas iki 80-85°C 6 valandas kol
ištirpsta didžioji dalis kietų medžiagų ir po to
atšaldoma iki kambario temperatūros. Į maišomą mišinį
pridedama 5-bromoindolas (2.0 g, 10 mmol), po 1 va-
20 landos pridedama metilo jodido (0.62 ml, 10 mmol).
Maišoma dar 3 valandas kol, analizuojant TLC metodu,
reakcija baigiasi. Reakcijos mišinys praskiedžiamas
vandeniu ir ekstrahuojamas eteriu. Ekstraktai plaunami
du kartus vandeniu, džiovinami virš Na₂SO₄, koncent-
25 ruojami vakuume ir gaunama 2.08 g 1-metil-5-bromindolo -
geltonos alyvos, kuri laikoma krista-lizuojasi.

14B STADIJA

30 Tri(1-Metil-indol-5-il)bismutinas

Į tirpalą, kuriame yra 1-metil-5-bromindolas (5.0 g,
23.8 mmol) eteryje (100 ml), esant -78°C temperatūrai
pridedama 1.7 M t-butilličio tirpalas pentane (28 ml,
35 47.6 mmol). Mišinys maišomas esant -78°C temperatūrai
1 valandą. Po to į reakcijos mišinį švirkštu pridedama
bismuto trichlorido (2.36 g, 7.5 mmol) tirpalas THF

(25 ml). Reakcijos mišinys laikomas šaldymo vonioje dvi valandas, po to jam leidžiama per naktį atšilti iki kambario temperatūros. Ryte į mišinį pridedama ledinio vandens ir produktas ekstrahuojamas 2 kartus toluolu.

5 Ekstraktai sujungiami, plaunami vandeniu, džiovinami virš Na_2SO_4 , koncentruojami vakuume iki maždaug 30 ml tūrio. Palaikius tirpalą kelias valandas šaldytuve, nufiltruojamas kietas produktas, kuris plaunamas šaltu toluolu ir džiovinamas vakuume. Gaunamas tri(1-metil-

10 indol-5-il)bismutinas (1.7 g) - kieta, garstyčių spalvos medžiaga.

14C STADIJA

15 17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-metil-5-indolil)oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,-21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas

20 Į maišomą tirpalą, kuriame yra tri(1-metil-indol-5-il)bismutinas (450 mg, 0.75 mmol) (STADIJA 14 B) ir metileno chloridas (10 ml), pridedama peracto rūgštis (0.158 ml, 0.75 mmol, 32%-inis tirpalas acto rūgštyje), po 15 minučių pridedama 17-etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-hidroksi-3''-metoksi-cikloheksil)-1'-metilvinil]-

25 23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas (350 mg, 0.442 mmol) ir $\text{Cu}(\text{OAc})_2$. Mišinys maišomas kambario temperatūroje 2 dienas. Reakcija sustabdoma pridedant sotų vandeninį NaHCO_3 tirpalą ir produktas 3 kartus ekstrahuojamas metileno chloridu. Ekstraktai sujungiami, džiovinami virš bevandenio Na_2SO_4 , filtruojami ir koncentruojami vakuume. Produktas skiriamas ir gryninamas 2 kartus preparatyvinės TLC metodu, gaunama 203 mg pavadinime nurodyto junginio - be-

30 spalvės kietos medžiagos. Masių spektras (FAB) 927 (M+Li); dalinis ^1H BMR spektras, (CDCl_3 , 200 MHz)

35

cheminiai poslinkiai: 7.19 (pls, 1H); 7.17 (d, J=10Hz, 1H); 6.98 (d, J=4Hz, 1H); 6.91 (dd, J= 3Hz ir 10Hz, 1H); 6.34 (d, J=4Hz, 1H); 3.72 (s, 3H); 3.51 (s, 3H).

5 15 PAVYZDYS

17-Etil-1,14,20-trihidroksi-12-[2'-(4'-(1-N-metilin-
dol-5-il)oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-
23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-
10 azatriciklo- [22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tet-
raonas

I maišomą tirpalą, kuriame yra tri-(1-metil-indol-5-
il)bismutinas (350 mg, 0.584 mmol) ir metileno chlo-
15 ridas (6 ml), pridedama peracto rūgštis (0.15 ml,
0.74 mmol, 32%-inis tirpalas acto rūgštyje), po 15 mi-
nučių pridedama 17-etil-1,14,20-trihidroksi-12-[2'-
(4''-hidroksi-3''-metoksi-cikloheksil)-1'-metilvinil]-
23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-
20 aza-triciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-
tetraonas (250 mg, 0.32 mmol) ir Cu(OAc)₂ (35 mg,
0.138 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje
2 dienas. Reakcija sustabdoma pridedant sotų vandeninį
NaHCO₃ tirpalą ir produktas 2 kartus ekstrahuojamas
25 metileno chloridu. Ekstraktai sujungiami, džiovinami
virš Na₂SO₄, filtruojami ir koncentruojami vakuume.
Produktas skiriamas ir gryninamas flash-koloninės chro-
matografijos metodu ant silikagelio (3:1 hekso-
nas/acetonas) ir preparatyvinės TLC metodu (3% me-
tanolio metileno chloride), gaunama 111 mg pavadinime
30 nurodyto junginio. Masių spektras (FAB) 943 (M + Li);
dalinis ¹H BMR spektras, (CDCl₃, 200 MHz) cheminiai
poslinkiai: 7.21 (pls, 1H); 7.18 (d, J=7.5 Hz, 1H);
6.98 (d, J=3Hz, 1H); 6.94 (dd, J=2.5Hz ir 7.5Hz, 1H);
35 6.37 (d, J=3Hz, 1H); 3.75 (s, 3H); 3.59 (s, 3H).

16 PAVYZDYS

17-Etil-1-hidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-metil-indol-5-il)oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23,25-
 5 dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatri-
ciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktako-18-en-2,3,10,16-tetraonas

I maišomą tirpalą, kuriame yra tri(1-metil-indol-5-il)bismutinas (35 mg, 0.058 mmol) ir metileno chloridas
 10 (0.7 ml), pridedama peracto rūgštis (0.015 ml, 0.074 mmol, 32%-inis tirpalas acto rūgštyje), po 15 minučių pridedama 17-etil-1-hidroksi-12-[2'-(4''-hidroksi-3''-metoksi-cikloheksil)-1'-metilvinil] -23,25-di-
 15 metoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-aza-tri-
 ciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktako-18-en-2,3,10,16-tetraonas
 (25 mg, 0,032 mmol) ir Cu(OAc)₂ (5 mg, 0.03 mmol).
 Mišinys maišomas kambario temperatūroje 3 dienas. Reakcija sustabdoma pridedant sotų vandeninį NaHCO₃ tirpalą ir produktas 2 kartus ekstrahuojamas metileno chloridu.
 20 Ekstraktai sujungiami, džiovinami virš Na₂SO₄, filtruojami ir koncentruojami vakuume. Produktas skiriamas ir gryninamas preparatyvinės TLC metodu ant silikagelio (2:1 heksanas/acetonas, po to 5% metanolis metileno chloride), gaunama 10.2 mg pavadinime nurodyto junginio.
 25 Dalinis ¹H BMR spektras, (CDCl₃, 200 MHz) cheminiai poslinkiai: 7.18 (pls, 1H); 7.16 (d, J=7Hz, 1H); 6.98 (d, J=3Hz, 1H); 6.92 (dd, J=2.5Hz ir 7.5Hz, 1H); 6.33 (d, J=3Hz, 1H); 3.64 (s, 3H); 3.51 (s, 3H).

30 17 IR 18 PAVYZDYS

17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(3''-hidroksi-4''-(1-N-metil-indol-5-il)oksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23,25-
 35 dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatri-
 ciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktako-18-en-2,3,10,16-tetraonas ir
 17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-hidroksi-3''-(1-N-metil-indol-5-il)oksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23,25-

dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas

Į maišomą tirpalą, kuriame yra tri(1-metil-indol-5-il)bismutinas (150 mg, 0.25 mmol) ir metileno chloridas (2 ml), pridedama peracto rūgštis (0.05 ml, 0.23 mmol, 32%-inis tirpalas acto rūgštyje), po 15 minučių pridedama 17-etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(3'',4''-dihidroksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas (100 mg, 0.129 mmol) ir Cu(OAc)₂ (20 mg, 0.11 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 2 dienas. Reakcija sustabdoma pridedant sotų vandeninį NaHCO₃ tirpalą ir produktas 2 kartus ekstrahuojamas metileno chloridu. Ekstraktai sujungiami, džiovinami virš Na₂SO₄, filtruojami ir koncentruojami vakuume. Produktas skiriamas ir gryninamas preparatyvinės TLC metodu ant silikagelio (2:1 heksanas/acetonas, po to 5% metanolis metileno chloride), gaunama 19 mg 17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(3''-hidroksi-4''-(1-N-metil-indol-5-il)oksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraono. Dalinis ¹H BMR spektras, (CDCl₃, 200 MHz) cheminiai poslinkiai: 7.19 (d, J=10Hz, 1H); 7.17 (d, J=2.5 Hz, 1H); 7.00 (d, J=3Hz, 1H); 6.88 (dd, J=2.5Hz ir 10Hz, 1H); 6.35 (d, J=3Hz, 1H); 3.73 (s, 3H), ir 33 mg 17-etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-hidroksi-3''-(1-N-metil-indol-5-il)oksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraono. Dalinis ¹H BMR spektras, (CDCl₃, 200 MHz) cheminiai poslinkiai: 7.18 (d, J=8Hz 1H); 7.16 (d, J=2.5 Hz, 1H); 6.98 (d, J=3Hz, 1H); 6.88 (dd, J=2.5Hz, ir 8Hz, 1H); 6.33 (d, J=3Hz, 1H); 3.73 (s, 3H).

19 PAVYZDYS

Tri(indol-5-il)bismutinas

5 Į tirpalą, kuriame yra 5-bromindolas (5.0 g, 25.5 mmol) eteryje (50 ml), esant 0°C temperatūrai pridedamas į KH (2.8 g, 25 mmol, 35%-inė suspensija alyvoje, tris kartus perplauta heksanu) suspensiją eteryje (40 ml). Reakcijos mišinys maišomas 20 minučių, po to atšaldomas

10 iki -78°C. Po to į reakcijos mišinį švirkštu sulašinama iš anksto atšaldytas t-butillio tirpalas (29.7 ml, 50.5 mmol, 1.7 M tirpalas pentane), po 40 minučių pridedama bismuto trichlorido (1.89 g, 6.0 mmol) tirpalas THF (25 ml). Reakcijos mišinys laikomas šaldymo

15 vonioje dvi valandas, po to jam leidžiama per naktį atšilti iki kambario temperatūros. Reakcija sustabdoma pridedant ledinio vandens ir produktas ekstrahuojamas 3 kartus toluolu. Ekstraktai sujungiami, plaunami vandeniu, džiovinami virš Na₂SO₄, koncentruojami vakuume.

20 Liekana praskiedžiama 75 ml toluolo ir laikoma per naktį esant 4°C temperatūrai. Nufiltruojamas kietas produktas, kuris džiovinamas ore. Gaunamas tri(indol-5-il)bismutinas (1.53 g).

25 19B Stadija

17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(indol-5-il)oksi-3'-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-

30 [22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas

Į maišomą tirpalą, kuriame yra tri(indol-5-il)bismutinas (1.3 g, 2.33 mmol), susintetintas pagal metodikas, nurodytas STADIJOJE 14B, ir metileno chloridas (30 ml), pridedama peracto rūgštis (0.5 ml, 2.31 mmol, 32%-inis tirpalas acto rūgštyje), po 10 minučių pridedama 17-etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-hidroksi-

35

3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-aza-triciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas (1,0 g, 1.26 mmol) ir Cu(OAc)₂ (100 mg, 0.55 mmol). Mišinys
 5 maišomas kambario temperatūroje 3 dienas. Reakcija sustabdoma pridėjant sotų vandeninį NaHCO₃ tirpalą ir produktas 2 kartus ekstrahuojamas metileno chloridu. Ekstraktai sujungiami, džiovinami virš Na₂SO₄, filtruojami ir koncentruojami vakuume. Produktas skiriamas
 10 ir gryninamas preparatyvinės TLC metodu (2 kartus) ant silikagelio (2:1 heksanas/acetonas ir vieną kartą heksanas/etilo acetatas 2:1), gaunama 208 mg pavadinime nurodyto junginio. Masių spektras (FAB) M + 906. Dalinis ¹H BMR spektras, (CDCl₃, 200 MHz) cheminiai poslinkiai: 8.12 (pls, 1H); 7.26 (d, J=10Hz, 1H); 7.22 (d, J=2.5Hz, 1H); 7.18 (m, 1H); 6.9 (dd, J=2.5 Hz ir 10Hz, 1H); 6.44 (m, 3H); 3.53 (s, 3H).

20 PAVYZDYS

20

17-Alil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(indol-5-il)oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-
[2.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas

25

I maišomą tirpalą, kuriame yra tri(indol-5-il)bis-mutinas (150 mg, 0.27 mmol) ir metileno chloridas (3 ml), pridedama peracto rūgštis (0.05 ml, 0.23 mmol, 32%-inis tirpalas acto rūgštyje), po 15 minučių pridedama
 30 17-alil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-hidroksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-aza-triciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas (100 mg, 0.124 mmol) ir Cu(OAc)₂ (20 mg, 0.11 mmol). Mišinys
 35 maišomas kambario temperatūroje 2 dienas. Reakcija sustabdoma pridėjant sotų vandeninį NaHCO₃ tirpalą ir produktas ekstrahuojamas metileno chloridu. Ekstraktai

sujungiami, džiovinami virš Na_2SO_4 , filtruojami ir koncentruojami vakuume. Produktas skiriamas ir gryninamas preparatyvinės TLC metodu (2 kartus) 2:1 heksanas/acetonas, po to 5%-inis metanolis metileno chloride), gaunama 11 mg pavadinime nurodyto junginio. Masių spektras (FAB) $\text{M}+\text{Li}$ 925. Dalinis ^1H BMR spektras, (CDCl_3 200 MHz) cheminiai poslinkiai: 8.12 (pls, 1H); 7.24 (d, $J=10\text{Hz}$, 1H); 7.22 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H); 7.17 (t, $J=3\text{Hz}$, 1H); 6.9 (dd, $J=3\text{Hz}$ ir 10Hz , 1H); 6.44 (pls, 3H); 5.70 (m, 1H); 3.53 (s, 3H).

21 PAVYZDYS

17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4'-(1-etilindol-5-il)oksi-3'-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatri-ciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas

I maišomą tirpalą, kuriame yra tri(1-etilindol-5-il)bismutinas (150 mg, 0.23 mmol), susintetintas pagal metodikas, nurodytas STADIJOJE 14A ir B, ir metileno chloridas (3 ml), pridedama peracto rūgštis (0.063 ml, 0.03 mmol, 32%-inis tirpalas acto rūgštyje), po 15 minučių pridedama 17-etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4'-hidroksi-3'-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas (100 mg, 0.126 mmol) ir $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (20 mg, 0.11 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 3 dienas. Reakcija sustabdoma pridedant sotų vandeninį NaHCO_3 tirpalą ir produktas 2 kartus ekstrahuojamas metileno chloridu. Ekstraktai sujungiami, džiovinami virš Na_2SO_4 , filtruojami ir koncentruojami vakuume, gaunama ruda alyva. Produktas skiriamas ir gryninamas preparatyvinės TLC metodu (2 kartus) ant silikagelio (pirmą kartą 2:1 heksanas/acetonas ir po to 3%-inis metanolis metileno chloride), gaunama 60 mg pavadinime nurodyto junginio.

Masių spektras (FAB) M+Na 957. Dalinis ^1H BMR spektras, (CDCl_3 , 200 MHz) cheminiai poslinkiai: 7.19 (d, $J=10\text{Hz}$, 1H); 7.18 (d, $J=3\text{Hz}$, 1H); 7.05 (d, $J=4\text{Hz}$, 1H); 6.90 ($J=3\text{Hz}$, 10H); 6.35 (d, $J=4\text{Hz}$, 1H); 4.09 (kv, $J=6.7\text{Hz}$, 2H); 3.5 (s, 3H); 1.4 (t, $J=6.7\text{ Hz}$, 3H).

22 PAVYZDYS

17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-etilindol-5-il)oksi-3''-hidroksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatri-
ciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas

I tirpalą, kuriame yra tri(1-etilindol-5-il)bismutinas (0.2 g), susintetintas pagal metodikas, nurodytas STADIJOJE 14A IR B, ir metileno chloridas (2 ml), pridedama peracto rūgštis (37 μl , 0.2 mmol). Po 15 minučių maišymo kambario temperatūroje pridedama 17-etil-1,14-dihidroksi-12[2'-(4'',3''-dihidroksi-cikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-aza-triciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas (0.2 g, 0.25 mmol) ir po to $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (20 mg) ir reakcijos mišinys maišomas 2 dienas. Po to pridedamas sotus vandeninis NaHCO_3 tirpalas ir produktas 2 kartus ekstrahuojamas metileno chloridu. Ekstraktai sujungiami, džiovinami virš Na_2SO_4 , filtruojami ir koncentruojami vakuume. Mišinys, sudarytas iš 17-etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-etilindol-5-il)oksi-3''-hidroksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatri-
ciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraono ir 17-etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-hidroksi-3''-(1-etilindol-5-il)oksi-3''-hidroksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatri-
ciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraono buvo atskirtas chromatografiniu būdu (silikagelis, 3:1,

heksanas:etilo acetatas ir gaunamas pavadinime nurodytas junginys (0.035 g).

TLC (silikagelis, 3:1, heksanas:etilo acetatas) $R_f=0.55$. Dalinis ^1H BMR spektras, (CDCl_3 , 200 MHz) cheminiai poslinkiai: 7.21 (d, $J=10$ Hz, 1H); 7.14 (d, $J=3$ Hz, 1H); 7.08 (d, $J=4$ Hz, 1H); 6.85 (dd, $J=3$ Hz ir 10 Hz, 1H); 6.36 (d, $J=4$ Hz, 1H); 4.10 (kv, $J=6.7$ Hz, 2H); 1.42 (t, $J=6.7$ Hz, 3H).

23 PAVYZDYS

17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4'-(1-propilindol-5-il)oksi-3'-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas

I maišomą tirpalą, kuriame yra tri(1-propilindol-5-il)bismutinas (200 mg, 0.29 mmol), susintetintas pagal metodikas, nurodytas STADIJOJE 14A ir B, ir metileno chloridas (3 ml), pridedama peracto rūgštis (0.075 ml, 0.36 mmol, 32%-inis tirpalas acto rūgštyje), po 10 minučių pridedama 17-etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4'-hidroksi-3'-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas (150 mg, 0.19 mmol) ir $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (30 mg, 0.17 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 20 valandų. Reakcija sustabdoma pridedant sotų vandeninį NaHCO_3 tirpalą ir produktas ekstrahuojamas metileno chloridu. Ekstraktai sujungiami, džiovinami virš Na_2SO_4 , filtruojami ir koncentruojami vakuumu. Produktas skiriamas ir gryninamas preparatyvinės TLC metodu (3 kartus) ant silikagelio (2:1 heksanas/acetonas; 3%-inis metanolis metileno chloride; 2:1 heksanas/acetonas), gaunama 70 mg pavadinime nurodyto junginio. Masių spektras (FAB) $\text{M}+\text{Na}$ 971. Dalinis ^1H BMR spektras, (CDCl_3 , 200 MHz) che-

miniai poslinkiai: 7.17 (d, J=10 Hz, 1H); 7.02 (d, J=4 Hz, 1H); 6.88 (dd, J=3Hz ir J=10Hz, 1H); 6.32 (d, J=4Hz, 1H); 3.97 (t, J=7 Hz, 2H); 3.50 (s, 3H); 1.8 (m, 2H).

5 24 PAVYZDYS

17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-propilindol-5-il)oksi-3''-hidroksičikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19-21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatri-
10 ciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas

I maišomą tirpalą, kuriame yra tri(1-propilindol-5-il)bismutinas (200 mg, 0.29 mmol), susintetintas pagal metodikas, nurodytas STADIJOJE 14D IR B, ir metileno
15 chloridas (3 ml), pridedama peracto rūgštis (0.075 ml, 0.36 mmol, 32%-inis tirpalas acto rūgštyje), po 10 minučių pridedama 17-etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(3'',4''-dihidroksi-3''-cikloheksil)-1'-metilvinil]-
20 23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-aza-triciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas (150 mg, 0.19 mmol) ir Cu(OAc)₂ (30 mg, 0.17 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 20 valandų. Reakcija sustabdoma pridedant sotų vandeninį NaHCO₃ tirpalą ir produktas ekstrahuojamas metileno
25 chloridu. Ekstraktai sujungiami, džiovinami virš Na₂SO₄, filtruojami ir koncentruojami vakuume. Produktas skiriamas ir gryninamas nuo C-3'' etetrio preparatyvinės TLC metodu ir gaunamas pavadinime nurodytas junginys.

30 25 PAVYZDYS

17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-hidroksietilindol-5-il)oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-
23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-
35 azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas

25A STADIJA**1-(2-Hidroksietil)-5-bromindolas**

5 Mišinys, sudarytas iš NaOH (4.4 g, 0.011 mol) ir DMSO (175 ml), maišomas esant 100°C 5 valandas, po to atvėsinamas iki 20°C. Į šį mišinį pridedama 5-bromindolo (20 g, 0.102 mol) ir reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 8 valandas. Etileno oksido (5.1 g, 10 0.125 mol) tirpalas DMSO (20 ml) gaminamas leidžiant dujas į DMSO. Šis tirpalas lėtai pridedamas į reakcijos mišinį su bromindolu ir maišoma dar 2.5 valandos. Po to reakcijos mišinys išpilamas į ledinį vandenį ir du kartus ekstrahuojamas dietilo eteriu. Sujungti eteriniai ekstraktai koncentruojami vakume iki kristalizacijos pradžios. Nevalytas produktas perkristalinamas iš dietilo eterio:heksano (3:2) ir gaunamas pavadinime nurodytas junginys (6.25 g).

20 25B STADIJA**1-(2-t-Butildimetilsililoksietil)-5-bromindolas**

Tirpalas, sudarytas iš 1-(2-hidroksietil)-5-bromindolo 25 (6 g, 0.025 mol), t-butildimetilsililchlorido (4.5 g, 0.03 mol) ir trietilamino (4.2 ml, 0.03 mol) metileno chloride (60 ml) maišomas 12 valandų kambario temperatūroje. Po to reakcijos mišinys du kartus plaunamas vandeniu, džiovinamas virš Na₂SO₄, filtruojami ir koncentruojamas vakuume. Gaunamas pavadinime nurodytas 30 junginys (geltona alyva). ¹H BMR spektras atitinka pageidaujamą struktūrą.

25C STADIJA

Tri[1-(2-t-butildimetilsililoksietil)-indol-5-il]bis-mutinas

5

I 1-(2-t-butildimetilsililoksietil)-5-bromindolo (1.4 g, 0.004 mol) tirpalą dietilo eteriye (14 ml) pridedama, esant -78°C , t-butillitis (4.7 ml iš 1.7 M tirpalo pentane, 0.008 mol). Maišoma 1,5 valandos, po to pridedamas bismuto trichlorido (0.4 g, 0.013 mol) tirpalas THF (4 ml). Reakcijos mišinys maišomas esant -78°C 2 valandas, po to paliekamas lėtai atšilti iki kambario temperatūros ir maišoma dar 8 valandas. Tada reakcijos mišinys išpilamas į vandenį ir ekstrahuojamas toluolu.

15 Organiniai ekstraktai sujungiami, džiovinami virš Na_2SO_4 , filtruojami ir filtratas koncentruojamas vakuume. Gryninama chromatografiškai (silikagelis, 4:1, heksanas:etilo acetatas) ir gaunamas pavadinime nurodytas junginys (pusiau kieta medžiaga). ^1H BMR spektras atitinka pageidaujamą struktūrą.

20

25D STADIJA

17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-4''-(1-t-butildimetilsililoksietilindol-5-il)oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas

25

30 I tri[1-(2-t-butildimetilsililoksietil)-indol-5-il]bis-mutino (1.03 g, 0.001 mol) tirpalą metileno chloride (10 ml) kambario temperatūroje pridedama peracto rūgšties (150 μl). Maišoma 15 minučių, po to pridedama 17-etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-hidroksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-aza-triciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas (1 g) ir, $\text{Cu}(\text{OAc})_2$

35

(0.04 g). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 20 valandų. Reakcija sustabdoma pridėdant sotų vandeninį NaHCO_3 tirpalą ir produktas ekstrahuojamas metileno chloridu. Ekstraktai sujungiami, džiovinami virš Na_2SO_4 , filtruojami ir koncentruojami vakuume. Nevalytas produktas gryninamas chromatografiškai (silikagelis, 3:1, heksanas:etilo acetatas) ir gaunamas pavadinime nurodytas junginys (0.38 g). ^1H BMR spektras atitinka pa-
geidaujamą struktūrą.

25E STADIJA

17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4'-(1-hidroksietilindol-5-il)oksi-3'-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas

I tirpalą, kuriame yra 17-etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4'-(1-t-butildimetilsililoksietilindol-5-il)oksi-3'-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas (0.38 g) metileno chloride (10 ml), kambario temperatūroje pridėdama para-toluolsulforūgšties (0.05 g) metanolyje (10 ml). Reakcijos mišinys maišomas 3 valandas kol TLC analizė rodo, kad reakcija pasibaigė. Reakcijos mišinys išpilamas į sotų NaHCO_3 tirpalą ir du kartus ekstrahuojama metileno chloridu. Sujungti ekstraktai džiovinami virš natrio sulfato, filtruojami ir koncentruojami vakuume. Nevalytas produktas gryninamas chromatografiškai (silikagelis, 2:1, heksanas:etilo acetatas) ir gaunamas pavadinime nurodytas junginys (0.245 g). Masių spektras (FAB) $\text{M}+\text{Li}$ 957. Dalinis ^1H BMR spektras, (CDCl_3 , 200 MHz) cheminiai poslinkiai: 7.18 (d, $J=10$ Hz, 1H); 7.16 (pls, 1H); 7.06 (d, $J=4$ Hz, 1H); 6.86 (dd, $J=3$ Hz, ir 10 Hz, 1H); 6.33 (d, $J=4$ Hz,

1H); 4.13 (t, J=6.7 Hz, 2H); 3.83 (t, J=6.7Hz, 2H); 3.43 (s, 3H).

26 PAVYZDYS

5

17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4'-(1'-alilindol-5'-il)oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas

10

26A STADIJA

1-Alil-5-bromindolas

15 Į maišomą mišinį, kuriame yra NaOH (204 mg, 5.1 mmol, 1 ekv.) dimetilsulfoksido (10 ml), pridedama 5-bromindolo (1.0 g, 5.1 mmol, 1 ekv). Mišinys maišomas 3 valandas kol NaOH visiškai ištirpsta (maždaug 1 valandą). Į šį tirpalą švirkštu suleidžiamas alilo jodidas
20 (0.466 ml, 5.1 mmol, 1 ekv). Po 2 valandų mišinys praskiedžiamas vandeniu ir du kartus ekstrahuojamas dietilo eteriu. Organiniai ekstraktai sujungiami, džiovinami virš magnio sulfato, filtruojami ir koncentruojami vakuume. Produktas gryninamas flash-chromatografijos metodu ant silikagelio (4:1 hekšanas/acetonas) ir gaunama 730 mg pavadinime nurodytas junginys (7.5 mg) 1-alil-5-bromindolo.

25

26B STADIJA

30

Tri-(1-alilindol-5-il)bismutinas

Į tirpalą, kuriame yra 1-alil-5-bromindolas (730 mg, 3.09 mmol, 1 ekv) dietilo eteryje (15 ml), esant -78°C
35 temperatūrai azoto atmosferoje pridedama maišant 1.7 M t-butillio tirpalas pentane (1.8 ml, 3.09 mmol, 1 ekv). Mišinys maišomas esant -78°C temperatūrai azoto at-

mosferoje 1 valandą. Po to į reakcijos mišinį švirkštu sulašinama bismuto trichlorido (292 mg, 0.93 mmol, 0.3 ekv) tirpalas sausame THF (3 ml). Ledo vonia užpiloma sausu ledu ir kolba uždengiama. Reakcijos mišinys
 5 paliekamas per naktį atšilti iki kambario temperatūros. Po to reakcijos mišinys praskiedžiamas toluolu ir plau-
 namas druskos tirpalu. Sluoksniai atskiriami ir van-
 deninis sluoksnis tris kartus ekstrahuojamas toluolu. Organiniai ekstaktai sujungiami, džiovinami virš bevan-
 10 denio Na_2SO_4 , filtruojami ir koncentruojami vakuume. Liekana tirpinama eterįje ir filtruojama per 0.4 mik-
 rono PTFE membraną. Produktas savaime kristalizuojasi. Tirpalas atšaldomas šaldytuve. Kristalai surenkami,
 gaunama 200 mg tris(1-alilindol-5-il)bismutino.

26C STADIJA

17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-alilindol-5'-
 il)oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-
 20 dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-aza-
triciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas

Į maišomą tirpalą, kuriame yra tri(1-alilindol-5-
 il)bismutinas (186 mg, 0.275 mmol, 1.2 ekv) ir metileno
 25 chloridas (3 ml), pridedama peracto rūgštis (0.064 ml,
 0.303 mmol, 32%-inis tirpalas praskiestoje acto
 rūgštyje, 1.32 ekv). Į šį tirpalą pridedama THF (1 ml)
 ir, po 10 minučių pridedama 17-etil-1,14-dihidroksi-12-
 30 [2'-(4''-hidroksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvi-
 nil-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-di-
 oksa-4-aza-triciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,
 16-tetraonas (181 mg, 0.229 mmol, 1 ekv) ir vario (II)
 acetatas (10 mg, 0.055 mmol, 0.24 ekv). Mišinys
 uždaromas ir maišomas per naktį. Reakcijos mišinys
 35 praskiedžiamas sočiu vandeniniu NaHCO_3 tirpalu ir
 produktas 4 kartus ekstrahuojamas metileno chloridu.
 Organiniai ekstraktai sujungiami, džiovinami virš be-

vandenio Na_2SO_4 , filtruojami ir koncentruojami vakuume. Produktas skiriamas ir gryninamas flash-chromatografijos metodu ant silikagelio (2:1 heksanas/acetonas) ir preparatyvine TLC (3.5% metanolis/metileno chloridas), gaunama 56 mg švaraus pavadinime nurodyto junginio. Masių spektras (FAB) $\text{M}+\text{Li}$ 953. Dalinis ^1H BMR spektras, (CDCl_3 , 200 MHz) cheminiai poslinkiai: 7.17 (bs, 1H); 7.15 (d, $J=10$ Hz, 1H); 7.02 (d, $J=3$ Hz, 1H); 6.88 (dd, $J=2$ Hz ir 10 Hz, 1H); 6.36 (d, $J=3$ Hz, 1H); 5.95 (m, 1H); 4.63 (pld, $J=14$ Hz, 1H); 3.50 (s, 3H).

27 PAVYZDYS

17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1'-alilindol-5'-il)oksi-3''-hidroksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas

Į maišomą tirpalą, kuriame yra tri(1-alilindol-5-il)bismutinas (1.0 g, 1.48 mmol, 1.2 ekv), metileno chloridas (9 ml) ir THF (3 ml), pridedama peracto rūgštis (0.315 ml, 1.62 mmol, 1.32 ekv, 32%-inis tirpalas praskiestoje acto rūgštyje). Į šį tirpalą pridedama 17-etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-4(4'',3''-dihidroksi-cikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas (956 mg, 1.23 mmol, 1 ekv) ir vario (II) acetatas (22 mg, 0.123 mmol, 0.1 ekv). Mišinys uždaromas ir maišomas 4 dienas. Reakcijos mišinys praskiedžiamas sočiu vandeniniu NaHCO_3 tirpalu ir 4 kartus ekstrahuojamas metileno chloridu. Organiniai ekstraktai sujungiami, džiovinami virš bevandenio Na_2SO_4 , filtruojami ir koncentruojami vakuume. Produktas skiriamas ir gryninamas flash-chromatografijos metodu ant silikagelio (3:1 heksanas/acetonas) ir preparatyvine TLC (3.5% metanolis/metileno chloridas), gaunama 163 mg švaraus 17-etil-1,14-di-

hidroksi-12-[2'-(4''-(1'-alilindol-5'-il)oksi-3''-hidroksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraono. Masių spektras (FAB) M+Li 953. Dalinis ¹H BMR spektras, (CDCl₃, 200 MHz) cheminiai poslinkiai: 7.17 (d, J=10 Hz, 1H); 7.15 (pls, 1H); 7.05 (d, J=3Hz, 1H); 6.86 (dd, J=10Hz ir J=2.5Hz, 1H); 6.39 (d, J=3Hz, 1H); 6.05-5.85 (m, 1H); 4.66 (pld, J=5Hz, 2H); 4.57 (pld, J=5Hz, 1H); 4.38 (pld, J=13Hz, 1H).

28 PAVYZDYS

17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(9'-metilkarbazol-3'-il)oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas

20 28A STADIJA

Tri(9-metilkabazol-3-il)bismutinas

I maišomą tirpalą, kuriame yra 3-brom-9-metilkarbazolas (646 mg, 2.48 mmol, 1 ekv) dietilo eteryje (12 ml), esant -78°C temperatūrai (karbazolas nevisiškai ištirpęs) azoto atmosferoje pridedama 1.7 M t-butillio tirpalas pentane (3.0 ml, 4.96 mmol, 2 ekv). Mišinys greitai atšildomas iki kambario temperatūros ir po to greitai atšaldomas iki -78°C temperatūros ir maišomas azoto atmosferoje 40 minučių. Po to į reakcijos mišinį švirkštu sulašinama bismuto trichlorido (235 mg, 0.744 mmol, 0.3 ekv) tirpalas sausame THF (2.5 ml). Ledo vonia užpildoma sausu ledu ir kolba uždengiama. Reakcijos mišinys paliekamas per naktį atšilti iki kambario temperatūros. Po to reakcijos mišinys išpilamas į dalinamąjį piltuvą, kuriame yra druskos

tirpalas ir keturis kartus ekstrahuojamas metileno chloridu. Organiniai ekstraktai sujungiami, džiovinami virš bevandenio Na_2SO_4 , filtruojami ir koncentruojami vakuume. Liekana trinama eteriye ir eterio ir metanolio mišinyje. Kieta medžiaga surenkama ir gaunama 200 mg filtruojama per 0.4 mikrono PTFE membraną. Produktas savaime kristalizuojasi. Tirpalas atšaldomas šaldytuve. Kristalai surenkami, gaunama 200 mg tri(9-metilkarbazol-3-il)bismutino. Supernatantas laikomas iki tolesnio gryninimo.

28B STADIJA

17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(9'-metilkarbazol-3'-il)oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas

I maišomą tirplą, kuriame yra tri-(9-metilkarbazol-3-il)bismutinas (200 mg, 0.267 mmol, 1.2 ekv), metileno chloridas (3 ml) ir THF (1 ml), pridedama peracto rūgštis (0.062 ml, 0.295 mmol, 1.32 ekv; 32%-inis tirpalas praskiestoje acto rūgštyje). I šį tirpalą pridedama 17-etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-hidroksi-3''-metoksi-cikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-aza-triciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas (175 mg, 0.222 mmol, 1 ekv) ir vario (II) acetatas (10 mg, 0.055 mmol, 0.24 ekv). Mišinys uždaromas ir maišomas 48 valandas. Reakcijos mišinys praskiedžiamas sočiu vandeniniu NaHCO_3 tirpalu ir 4 kartus ekstrahuojamas metileno chloridu. Organiniai ekstraktai sujungiami, džiovinami virš bevandenio Na_2SO_4 , filtruojami ir koncentruojami vakuume. Produktas skiriamas ir gryninamas flash-chromatografijos metodu ant silikagelio (3:1 heksanas/acetonas) ir preparatyvine TLC (3.5% me-

tanolis/metileno chloridas), gaunama 100 mg švaraus pavadinime nurodyto junginio. Masių spektras (FAB) M+Li 977. Dalinis ^1H BMR spektras, (CDCl_3 , 200 MHz) cheminiai poslinkiai: 7.68 (d, $J=2$ Hz, 1H); 7.48-7.10 (m, 6H); 4.58 (pld, $J=4.8\text{Hz}$, 1H); 4.39 (pld, $J=14\text{Hz}$, 1H); 3.80 (s, 3H); 3.53 (s, 2H).

29 PAVYZDYS

10 17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1'-benzilindol-5-il)oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1,0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas

15

29A STADIJA

1-Benzil-5-bromindolas

20 Į mišinį, sudarytą iš NaOH (204 mg, 5.1 mmol, 1 ekv) ir DMSO (10 ml), maišant pridedama 5-bromindolo (1.0 g, 5.1 mmol, 1 ekv). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 20 valandų po to kai NaOH visiškai ištirpsta (maždaug 1 valanda). Į šį tirpalą švirkštu pridedama benzilo bromidas (0.606 ml, 5.1 mmol, 1 ekv).
 25 Po 7 val. reakcijos mišinys praskiedžiamas vandeniu ir keturis kartus ekstrahuojamas dietilo eteriu. Sujungti eteriniai ekstraktai džiovinami virš bevandenio MgSO_4 , filtruojami ir koncentruojami vakuume. Produktas perkristalinamas iš dietilo eterio ir heksano mišinio ir
 30 gaunama 888 mg 1-benzil-5-bromindolo.

29B STADIJA

Tri(1-benzilindol-5-il)bismutinas

- 5 Į maišomą tirpalą, kuriame yra 1-benzil-5-bromindolas (888 mg, 3.105 mmol, 1 ekv) dietilo eterįje (15 ml), esant -78°C temperatūrai (indolas nevisiškai ištirpęs) azoto atmosferoje pridedama 1.7 M t-butillio tirpalas pentane (3.65 ml, 6.21 mmol, 2 ekv). Mišinys maišomas
- 10 esant -78°C temperatūrai azoto atmosferoje 1 valandą. Po to į reakcijos mišinį švirkštu sulašinama bismuto trichlorido (294 mg, 0.932 mmol, 0.3 ekv) tirpalas sausame THF (3.0 ml). Ledo vonia užpildoma sausu ledu ir kolba uždengiama. Reakcijos mišinys paliekamas per
- 15 naktį atšilti iki kambario temperatūros. Po to reakcijos mišinys išpilamas į dalinamąjį piltuvą, kuriame yra druskos tirpalas ir keturis kartus ekstrahuojamas metileno chloridu. Organiniai ekstraktai sujungiami, džiovinami virš bevandenio Na_2SO_4 , filtruojami ir kon-
- 20 centruojami vakuume. Liekana trinama eterįje. Kieta medžiaga surenkama ir gaunama 200 mg filtruojama per 0.4 mikrono PTFE membraną. Produktas savaime kristalizuojasi. Tirpalas atšaldomas šaldytuve. Kristalai surenkami, gaunama 200 mg tri(1-benzilindol-5-il)bismutino. Supernatantas laikomas iki tolesnio gryninimo.
- 25

29C STADIJA

- 17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4'-(1'-benzilindol-5-il)oksi-3'-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-
- 30 dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-aza-triciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas

- Į maišomą tirpalą, kuriame yra tri(1-benzilindol-5-il)bismutinas (200 mg, 0.242 mmol, 1.2 ekv), metileno chloridas (3 ml) ir THF (1 ml), pridedama peracto rūgštis (0.060 ml, 0.285 mmol, 1.4 ekv; 32%-inis tir-
- 35

palas praskiestoje acto rūgštyje). Į šį tirpalą pridama 17-etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-hidroksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-aza-triciklo-
 5 [22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas (159 mg, 0.202 mmol, 1 ekv) ir vario (II) acetatas (10 mg, 0.055 mmol, 0.24 ekv). Mišinys uždaromas ir maišomas per naktį. Reakcijos mišinys praskiedžiamas sočiu vandeniniu NaHCO₃ tirpalu ir 4 kartus ekstrahuojamas
 10 metileno chloridu. Organiniai ekstraktai sujungiami, džiovinami virš bevandenio Na₂SO₄, filtruojami ir koncentruojami vakuume. Produktas skiriamas ir gryninamas flash-chromatografijos metodu ant silikagelio (3:1 heksanas/acetonas) ir preparatyvine TLC (3.5% metanolis/metileno chloridas), gaunama 100 mg švaraus
 15 pavadinime nurodyto junginio. Masių spektras (FAB) M+Li 1003. Dalinis ¹H BMR spektras, (CDCl₃, 200 MHz) cheminiai poslinkiai: 7.3-7.0 (m, 8H); 6.84 (dd, J=9Hz, 1H); 6.40 (d, J=3Hz, 1H); 5.23 (pls, 2H); 4.6 (pld, J=6Hz, 1H); 4.38 (pld, J=14Hz, 2H); 3.50 (s, 3H).

31 PAVYZDYS

17-Etil-1-hidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-metil-5-indolil)-
 25 oksi-3''-aliloksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-aza-triciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas

31A STADIJA

30 17-Etil-1-hidroksi-12-[2'-(4''-(t-butildimetilsiloksi)-3''-aliloksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-
 35 [22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas

Į tirpalą, kuriame yra 17-etil-1-hidroksi-12-[2'-(4''-t-butildimetilsiloksi)-3''-hidroksicikloheksil)-1'-me-

tilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-
 dioksa-4-aza-triciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-
 2,3,10,16-tetraonas (300 mg) ir 9 ml 33%-inio metileno
 chlorido cikloheksane, pridedama alilo trichlorace-
 5 tamidato (138 mg, neatskiesto) ir reakcijos maišomas
 5 minutes. Lėtai švirkštu suleidžiama trifluormetansul-
 foninė rūgštis (18 µl, neatskiesta) ir mišinys maišomas
 kambario temperatūroje. Po 3 dienų reakcijos mišinys
 praskiedžiamas etilo acetatu ir reakcija sustabdoma
 10 pridedant sotų natrio bikarbonato tirpalą. Sluoksniai
 atskiriami, organinis sluoksnius plaunamas druskos tir-
 palu flash-chromatografijos metodu ant silikagelio
 (etilo acetatas:heksanas (1:4) + 1% metanolio) ir
 gaunamas pavadinime nurodytas junginys (230 mg, tri-
 15 chloracetamidas yra). ¹H BMR spektras atitinka pagei-
 daujamą struktūrą.

31B STADIJA

20 17-Etil-1-hidroksi-12-[2'-(4''-hidroksi-3''-aliloksi-
 cikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,
 27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-
oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas

25 Į tirpalą, kuriame yra 17-etil-1-hidroksi-12-[2'-(4''-
 t-butildimetisiloksi)-3''-aliloksicikloheksil)-1'-me-
 tilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil]-11,
 28-dioksa-4-aza-triciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-
 2,3,10,16-tetraonas (115 mg) (STADIJA 31A) ir ace-
 30 tonitrilas (2.5 ml), pridedama 2% HF tirpalas van-
 deniniame acetonitrile (40 µl) ir reakcijos maišomas
 kambario temperatūroje. Po 5 valandų reakcijos mišinys
 praskiedžiamas etilo acetatu ir reakcija sustabdoma
 pridedant sotų natrio bikarbonato tirpalą. Sluoksniai
 35 atskiriami, organinis sluoksnius plaunamas druskos tir-
 palu ir džiovinamas vrš magnio sulfato. Koncentratas
 gryninamas flash-chromatografijos metodu ant silika-

gelio (etilo acetatas:heksanas (1:2) ir gaunamas pavadinime nurodytas junginys (42 mg). ^1H BMR spektras atitinka pageidaujamą struktūrą.

5 31C STADIJA

17-Etil-1-hidroksi-12-[2'-(4'-(1-N-metil-5-indolil)-oksi-3'-aliloksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktako-18-en-2,3,10,16-tetraonas

I tirpalą, kuriame yra tri(metilindol-5-il)bismutinas (53 mg) ir metileno chloridas (700 μl). pridedama peracto rūgštis (17 μl) ir mišinys maišomas kambario temperatūroje 15 minučių. 17-Etil-1-hidroksi-12-[2'-(4'-(1-hidroksi-3'-aliloksicikloheksil)-1'-metilvinil)-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktako-18-en-2,3,10,16-tetraonas (42 mg) tirpinamas metileno chloride (270 μl) ir pridedamas į reakcijos mišinį. Po 18 valandų reakcijos mišinys praskiedžiamas etilo acetatu ir plaunamas sočiu natrio bikarbonato tirpalu, druskos tirpalu ir džiovinamas virš magnio sulfato. Koncentratas gryninamas flash-chromatografijos metodu ant silikagelio (etilo acetatas:heksanas (1:3) + 1% metanolio) ir gaunamas pavadinime nurodytas junginys (25 mg). Masių spektras (FAB) 938 (M+Li); Dalinis ^1BMR spektras, cheminiai poslinkiai: 7.19 (s, 1H); 7.18 (d, J=9Hz, 1H); 6.98 (d, J=3Hz, 1H); 6.92 (dd, J=9,3Hz, 1H); 6.34 (d, J=3Hz, 1H); 5.89 (m, 1H); 4.56 (brd, J=4Hz, 1H); 3.72 (s, 3H).

32 PAVYZDYS

17-Etil-1-hidroksi-12-[2'-(4'-(1-N-metil-5-indolil)-oksi-3'-n-propiloksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,29-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktako-18-en-2,3,10,16-tetraonas

I tirpalą, kuriame yra 17-etil-1-hidroksi-12-[2'-(4'-(1-N-metil-5-indolil)-oksi-3'-aliloksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktako-18-en-2,3,10,16-tetraonas (20 mg) (Pavyzdys 31) etilo acetate (500 µl) pridedama rodžio ant anglies (5 mg). Kolba užpildoma vandeniliu ir mišinys maišomas kambario temperatūroje. Po 1.5 valandos mišinys filtruojamas per celitą, po to tirpiklis nugarinamas vakuume ir gaunamas pavadinime nurodytas junginys (20 mg). Masių spektras (FAB) (M+Li); Dalinis ¹BMR spektras, cheminiai poslinkiai: 7.18 (s, 1H); 7.16 (d, J=9 Hz, 1H); 6.96 (d, J=3Hz, 1H); 6.92 (dd, J=9,3Hz, 1H); 6.34 (D, J=3Hz, 1H); 4.55 (pld, J=4Hz, 1H); 3.72 (s, 3H).

33 PAVYZDYS

17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4'-(1-N-metil-5-indolil)-oksi-3'-i-propiloksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktako-18-en-2,3,10,16-tetraonas

33A STADIJA

17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4'-hidroksi-3'-i-propiloksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktako-18-en-2,3,10,16-tetraonas

I tirpalą, kuriame yra 17-etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(3'',4''-dihidroksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktako-18-en-2,3,10,16-tetraonas (300 mg) ir 4.5 ml 33%-inio metileno chlorido cikloheksane, pridedama izopropilo trichloracetamidato (142 mg, neatskiesto) ir reakcijos maišomas 5 minutes.

Lėtai švirkštu suleidžiama trifluormetansulfoninė rūgštis (13.4 μ l, neatskiesta) ir mišinys maišomas kambario temperatūroje. Po 5 dienų reakcijos mišinys praskiedžiamas etilo acetatu ir reakcija sustabdoma pridedant sotų natrio bikarbonato tirpalą. Sluoksniai atskiriami, organinis sluoksnius plaunamas druskos tirpalu ir džiovinamas virš magnio sulfato. Koncentratas gryninamas preparatyvinės TLC metodu ant silikagelio (etilo acetatas:heksanas (1:1) + 1% metanolio) ir gaunamas pavadinime nurodytas junginys (42 mg). ^1H BMR spektras atitinka pageidaujamą struktūrą.

33B STADIJA

17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4'-(1-N-metil-5-indolil)-oksi-3''-i-propiloksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.10^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas

I tri(1-metilindol-5-il)bismutino (52 mg) tirpalą metileno chloride (700 μ l) pridedama peracto rūgštis (17 μ l) ir mišinys maišomas kambario temperatūroje 15 minučių. 17-Etil-1,14-dihidroksi-12[2'-(4''-hidroksi-3''-i-propiloksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-aza-triciklo-[2.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas (42 mg) tirpinamas metileno chloride (450 μ l) ir pridedamas į reakcijos mišinį. Po 18 valandų reakcijos mišinys praskiedžiamas etilo acetatu ir plaunamas sočiu natrio bikarbonato ir druskos tirpalu, džiovinamas virš magnio sulfato. Koncentratas gryninamas preparatyvinės TLC metodu ant silikagelio (etilo acetatas:heksanas (1:1) + 1% metanolio) ir gaunamas pavadinime nurodytas junginys (9 mg). Masių spektras (FAB) 956 (M+Li); Dalinis ^1BMR spektras, cheminiai poslinkiai: 7.19 (s, 1H); 7.16 (d, J=9 Hz, 1H); 6.97 (d, J=3Hz, 1H); 6.92 (dd, J=9,3 Hz,

1H); 6.34 (d, J=3Hz, 1H); 4.41 (pld, J=14Hz, 1H); 2.72 (s, 3H).

34 PAVYZDYS

5

17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-metil-5-indo-
lil)-oksi-3''-aliloksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,
25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-aza-
triciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas

10

STADIJA 34A

17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-t-butildimetilsil-
loksi)-3''-hidroksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-
15 dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-1,28-dioksa-4-aza-
triciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas

I tirpalą, kuriame yra 17-etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-
(3'',4''-dihidroksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-
20 di-metoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-aza-
triciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas
(1.0 g) sausame metileno chloride (14 ml) pridedama
2,6-lutidino (240 µl) ir mišinys maišomas kambario tem-
peratūroje. Po 10 minučių švirkštu pridedama t-butyl-
25 dimetilsililtrifluormetansulfonato (295 µl). Po 15 minu-
čių reakcijos mišinys praskiedžiamas etilo acetatu,
plaunamas 1N HCl, vandeniu, sočiu natrio bikarbonato
tirpalu ir druskos tirpalu. Organinė fazė džiovinama
virš magnio sulfato. Tirpiklis nugarinamas vakuume ir
30 gryninant flash-chromatografijos metodu ant silikagelio
(etilo acetatas/heksanas (1:3) + 15 metanolio) gaunamas
pavadinime nurodytas junginys (293 mg). ¹H BMR spektras
atitinka pageidaujamą struktūrą.

34B STADIJA

17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-t-butildimetilsiloksi)-3''-aliloksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas

I tirpalą, kuriame yra 17-etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-t-butildimetilsiloksi)-3''-hidroksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas (290 mg) ir 3.9 ml 33%-inio metileno chlorido cikloheksane, pridedama alilo trichloracetimidato (131 mg, neatskiesto) ir reakcijos mišinys maišomas 5 minutes. Lėtaį švirkštu suleidžiama trifluormetansulfoninė rūgštis (6 µl, neatskiesta) ir mišinys maišomas kambario temperatūroje. Po 5 dienų reakcijos mišinys praskiedžiamas etilo acetatu ir reakcija sustabdoma pridedant sotų natrio bikarbonato tirpalą. Sluoksniai atskiriami, organinis sluoksnis plaunamas druskos tirpalu ir džiovinamas virš magnio sulfato. Kocentras gryninamas preparatyvinės TLC metodu ant silikagelio (etilo acetatas:heksanas (1:5) + 1% metanolio) ir gaunamas pavadinime nurodytas junginys (150 mg). ¹H BMR spektras atitinka pageidaujamą struktūrą.

34C STADIJA

17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-hidroksi-3''-aliloksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas

I tirpalą, kuriame yra 17-etil-1-hidroksi-12-[2'-(4''-t-butildimetilsiloksi)-3''-aliloksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,

10,16-tetraonas (150 mg) ir acetonitrilas (3 ml), pridedama 2% HF tirpalas vandeniniame acetonitrile (80 µl) ir reakcijos maišomas kambario temperatūroje. Po 2 valandų reakcijos mišinys praskiedžiamas etilo acetatu ir
 5 reakcija sustabdoma pridedant sotų natrio bikarbonato tirpalą. Sluoksniai atskiriami, organinis sluoksnis plaunamas druskos tirpalu ir džiovinamas virš magnio sulfato. Koncentratas gryninamas flash-chromatografijos metodu ant silikagelio (etilo acetatas:heksanas (1:1) +
 10 1% metanolio) ir gaunamas pavadinime nurodytas junginys (63 mg). ¹H BMR spektras atitinka pageidaujamą struktūrą.

34D STADIJA

15 17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-metil-5-indolil)-oksi-3''-aliloksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-1,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,2,10,16-tetraonas

20 Į tirpalą, kuriame yra tri(1-metilindol-5-il)bismutinas (60 mg) ir metileno chloridas (1 ml), pridedama peracto rūgštis (23 µl) ir mišinys maišomas kambario temperatūroje 15 minučių.

25 17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-hidroksi-3''-aliloksi-cikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas (60 mg) tirpinamas metileno chloride (500 µl) ir pridedamas į
 30 reakcijos mišinį. Po 20 valandų reakcijos mišinys praskiedžiamas etilo acetatu ir plaunamas sočiu natrio bikarbonato tirpalu, druskos tirpalu ir džiovinamas virš magnio sulfato. Koncentratas gryninamas preparatyvinės TLC metodu ant silikagelio (etilo acetatas:heksanas (1:2) + 1% metanolio) ir gaunamas pavadinime nurodytas junginys (26 mg). Dalinis ¹BMR spektras, cheminiai poslinkiai; 7.18 (s, 1H); 7.16 (d,

35

J=9 Hz, 1H); 6.97 (d, J=3Hz, 1H); 6.91 (dd, J=9,3Hz, 1H); 6.34 (d, J=3Hz, 1H); 5.89 (m, 1H); 4.57 (pld, J=4Hz, 1H); 4.41 (pld, J=4Hz, 1H); 3.70 (s, 3H).

5 35 PAVYZDYS

17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-metil-5-indolil)-oksi-3''-n-propiloksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-
 10 azatriciklo-[2.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetra-
onas

I tirpalą, kuriame yra 17-etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-metil-5-indolil)-oksi-3''-aliloksiciklohek-
 15 sil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetra-
 metil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-
 18-en-2,3,10,16-tetraonas (14 mg) etilo acetate (400 µl)
 pridedama rodžio ant anglies (4 mg). Kolba užpildoma
 vandeniliu ir mišinys maišomas kambario temperatūroje.
 20 Po 1.5 valandos mišinys filtruojamas per celitą, po to
 tirpiklis nugarinamas vakuume. Gryninama flash-chro-
 matografijos metodu ir gaunamas pavadinime nurodytas
 junginys (10 mg). Dalinis ¹BMR spektras, cheminiai po-
 slinkiai: 7.17 (s, 1H); 7.15 (d, J=9 Hz, 1H); 6.97 (d,
 25 J=3Hz, 1H); 6.92 (dd, J=9,3Hz, 1H); 6.34 (d, J=3Hz,
 1H); 4.56 (pld, J=4Hz, 1H); 4.40 (pld, J=14Hz, 1H);
 3.71 (s, 3H).

36 PAVYZDYS

30

17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1'-3-t-butildime-
 tilsililoksipropilindol-5-il)-oksi-3''-aliloksiciklo-
 heksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tet-
 rametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-okta-
 35 koz-18-en-2,3,10,15-tetraonas

Į tirpalą, kuriame yra tri-(3-t-butildimetilsililoksipropil)indol-5-il)bismutinas (0.43 g, 0.4 mmol) ir metileno chloridas (4 ml), kambario temperatūroje pridedama peracto rūgštis (0.075 ml, 32% tirpalas acto rūgštyje ir po 15 minučių pridedama 17-etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-hidroksi-3''-metoksicikloheksil-1'-metilvinil]-23,15-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-2,3,10,16-tetraonas (350 mg, 0.44 mmol) ir Cu(OAc)₂ (30 mg). Reakcijos mišinys maišomas 2 dienas. Reakcija sustabdoma pridedant sotų natrio bikarbonato tirpalą ir mišinys ekstrahuojamas metileno chloridu. Organiniai ekstraktai sujungiami, džiovinami virš natrio sulfato, filtruojami ir koncentruojami vakuume. Produktas išskiriamas ir gryninamas preparatyvinės TLC metodu ant silikagelio (3:1, heksanas/acetonas) ir gaunamas pavadinime nurodytas junginys (144 mg).

37 PAVYZDYS

17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-(3-hidroksipropil)indol-5-il)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19-21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas

Į tirpalą, kuriame yra 17-etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-(3-t-butildimetilsililoksipropil)indol-5-il)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas (144 mg) metileno chloride (4 ml), pridedama kambario temperatūroje p-toluolsulforūgšties (20 mg) metanolyje (4 ml). Reakcijos mišinys maišomas 3 valandas. Reakcija sustabdoma pridedant sotų natrio bikarbonato tirpalą ir mišinys ekstrahuojamas metileno chloridu. Organiniai ekstraktai sujungiami, džiovinami virš natrio sulfato,

filtruojami ir koncentruojami vakuume. Produktas išskiriamas ir gryninamas preparatyvinės TLC metodu ant silikagelio (2:1, heksanas/acetonas) ir gaunamas pavadinime nurodytas junginys (81 mg). Dalinis ^1BMR spektras, (CDCl_3 , 200MHz) d: 7.22 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H); 7.18 (d, $J=3\text{ Hz}$, 1H); 7.07 (d, $J=3\text{Hz}$, 1H); 6.89 (dd, $J=3\text{Hz}$, ir $J=9\text{Hz}$, 1H); 6.34 (d, 3Hz, 1H); 4.20 (t, $J=6.5\text{Hz}$, 2H); 2.00 (m, 2H).

10 38 PAVYZDYS

17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(3''-hidroksi-4''-(1-t-butildimetilsililoksietil-5-il)-oksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas

I tirpalą, kuriame yra tri[1-(2-t-butildimetilsililoksietil)indol-5-il]bismutinas (250 mg, 0.24 mmol) ir metileno chloridas (2 ml), kambario temperatūroje pridedama peracto rūgštis (0.05 ml, 32% tirpalas acto rūgštyje) ir po 15 minučių pridedama 17-etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(3'',4''-dihidroksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas (200 mg, 0.25 mmol) ir $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (20 mg). Reakcijos mišinys maišomas 2 dienas. Reakcija sustabdoma pridedant sotų natrio bikarbonato tirpalą ir mišinys ekstrahuojamas metileno chloridu. Organiniai ekstraktai sujungiami, džiovinami virš natrio sulfato, filtruojami ir koncentruojami vakuume. Produktas išskiriamas ir gryninamas preparatyvinės TLC metodu ant silikagelio (3:1, heksanas/acetonas) ir gaunamas pavadinime nurodytas junginys (74 mg).

39 PAVYZDYS

17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(3''-hidroksi-4''-(1-t-butildimetilsililoksietil-5-il)-oksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas

I tirpalą, kuriame yra 17-etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(3''-hidroksi-4''-(1-t-butildimetilsililoksietilindol-5-il)oksiciklo-heksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas (74 mg) metileno chloride (2 ml), pridedama kambario temperatūroje p-toluolsulforūgšties (10 mg) metanolyje (2 ml). Reakcijos mišinys mažomas 2 valandas. Reakcija sustabdoma pridedant sotų natrio bikarbonato tirpalą ir mišinys ekstrahuojamas metileno chloridu. Ekstraktai sujungiami, džiovinami virš natrio sulfato, filtruojami ir koncentruojami vakuume. Produktas gryninamas preparatyvinės TLC metodu ant silikagelio (2:1, heksanas/acetonas) ir gaunamas pavadinime nurodytas junginys (44.8 mg). Dalinis ¹BMR spektras, (CDCl₃, 200 MHz) d: 7.24 (d, J=9Hz, 1H); 7.15 (d, J=3 Hz, 1H); 7.12 (d, J=3,5Hz, 1H); 6.86 (dd, J=3Hz ir J=9Hz, 1H); 6.39 (d, J=3,5Hz, 1H); 4.20 (t, J=5Hz, 2H).

40 PAVYZDYS

Tri-[1-2(t-butildimetilsililoksietil)-indol-6-il]-bis-mutinas

Stadija A: 6-Bromindolas

I 4-brom-2-nitrotoluolo (4.3 g, 20 mmol) tirpalą DMF (40 ml) pridedama DMF dimetilacetalis (7.15 g, 60 mmol) ir pirolidinas (1.4 g, 20 mmol). Tirpalas šildomas iki

110°C keturias valandas, po to atšaldomas iki kambario temperatūros ir praskiedžiamas etilo eteriu. Mišinys tris kartus plaunamas vandeniu, džiovinamas virš Na_2SO_4 , filtruojamas ir tirpiklis nugarinamas. Liekana tirpinama 80% acto rūgštyje (125 ml) ir šildoma iki 75°C. Porcijomis per 20 minučių pridedama cinko dulkių (9.75 g, 150 mmol). Reakcijos mišinys šildomas 2 valandas esant 85°C, atvėsinaamas iki maždaug 35°C ir filtruojamas siekiant pašalinti nesureagavusią cinką. Filtratas praskiedžiamas etilo eteriu, plaunamas 3 kartus vandeniu ir sočiu NaHCO_3 tirpalu. Tirpalas džiovinamas virš natrio sulfato, filtruojamas ir koncentruojamas vakuume iki maždaug 30 ml, po to skiedžiamas heksanu ir filtruojamas. Filtratas koncentruojamas kol susidaro kieta beveik balta medžiaga, kuri tirpinama heksane, filtruojama, koncentruojama ir gaunama 1.65 g pavadinime nurodyto junginio - šviesiai žalios medžiagos.

Stadija B:**1-2-(t-Butildimetilsililoksietil)-6-bromindolas**

I NaH (192 mg, 4.8 mmol, 60%-inė dispersija alyvoje) suspensiją DMF (4 ml) sulašinama 6-bromindolo (0.85 g, 4.34 mmol) tirpalas DMF (4 ml). Maišoma 10 minučių kambario temperatūroje, po to pridedama 2-t-butildimetilsililoksietilo bromidas (1.15 g, 4.8 mmol, nepraskiestas) ir mišinys maišomas 1.5 valandas, po to išpilamas į ledinio vandens ir heksano mišinį. Organika plaunama 2 kartus vandeniu, džiovinama virš natrio sulfato, filtruojama ir koncentruojama vakuume - gaunama tamsi alyva. Produktas išskiriamas flash-chromatografine kolona (silikagelis, 4:1, heksanas/acetonas) ir gaunama 1.04 g pavadinime nurodyto junginio (alyva).

Stadija C:

Tri[1-2(t-butildimetilsililoksietil)-indol-6-il]-bismutinas

- 5 Į 1-2(t-butildimetilsililoksietil)-6-bromindolo (1.0 g, 2.81 mmol) tirpalą etilo eteri (10 ml), esant -78°C , pridedamas t-butillitis (3.4 ml, 5.8 mmol, 1.7 M tirpalas pentane). Maišoma 10 minučių, po to pridedamas
- 10 bismuto trichlorido (285 mg, 0.9 mmol) tirpalas THF (3 ml). Reakcijos mišinys maišomas esant -78°C dar 10 minučių, po to paliekamas lėtai atšilti iki kambario temperatūros per naktį. Tada reakcijos mišinys išpilamas į ledinio vandens ir metileno chlorido mišinį.
- 15 Organinis sluoksnis plaunamas vandeniu, džiovinamas virš Na_2SO_4 ir koncentruojamas vakuume kol gaunama tamsi alyva. Gryninama flash chromatografijos metodu (silikagelis, 4:1, heksanas:acetonas) ir gaunamas pavadinime nurodytas junginys (630 mg, tamsi alyva), kuris toliau
- 20 naudojamas negrynintas, (41 Pavyzdys tolesnė stadija).

41 PAVYZDYS

- 25 17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-t-butildimetilsililoksietilindol-6-il)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas
- 30 Į tirpalą, kuriame yra tri[1-2(t-butildimetilsililoksietil)-indol-6-il]-bismutinas (0.6 g, 0.58 mmol) ir metileno chloridas (5 ml), kambario temperatūroje pridedama peracto rūgštis (0.080 ml, 32% tirpalas acto rūgštyje) ir po 15 minučių pridedama 17-etil-1,14-
- 35 dihidroksi-12-[2'-(4''-hidroksi-3''-metoksi-cikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-

18-en-2,3,10,16-tetraonas (350 mg, 0.44 mmol) ir Cu(OAc)₂ (30 mg). Reakcijos mišinys maišomas 20 valandų. Reakcija sustabdoma pridėdant sotų natrio bikarbonato tirpalą ir mišinys ekstrahuojamas metileno chloridu. Organiniai ekstraktai sujungiami, džiovinami virš natrio sulfato, filtruojami ir koncentruojami vakuume. Produktas išskiriamas ir gryninamas preparatyvinės TLC metodu ant silikagelio (3:1, heksanas/acetonas) ir gaunamas pavadinime nurodytas junginys (150 mg).

42 PAVYZDYS

17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4'-(1-(3-hidroksi-
etil)indol-6-il)-oksi-3'-metoksicikloheksil)-1'-metil-
vinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-di-
oksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktako-18-en-2,3,10,16-
tetraonas

I tirpalą, kuriame yra 17-etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4'-(1-t-butildimetilsililoksietilindol-6-il)-oksi-3'-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktako-18-en-2,3,10,16-tetraonas (150 mg) metileno chloride (4 ml), pridėdama kambario temperatūroje p-toluolsulforūgšties (20 mg) metanolyje (4 ml). Reakcijos mišinys maišomas 2 valandas. Reakcija sustabdoma pridėdant sotų natrio bikarbonato tirpalą ir mišinys ekstrahuojamas metileno chloridu. Organiniai ekstraktai sujungiami, džiovinami virš natrio sulfato, filtruojami ir koncentruojami vakuume. Produktas gryninamas preparatyvinės TLC metodu ant silikagelio (2:1, heksanas/acetonas) ir gaunamas pavadinime nurodytas junginys (55 mg). Dalinis ¹BMR spektras, (CDCl₃, 200 MHz)
d: 7.47 (d, J=6Hz, 1H); 7.03 (d, J=3 Hz, 1H); 6.94 (pls, 1H); 6.82 (dd, J=1.5 Hz ir J=6Hz, 1H); 6.41 (d,

$J=3\text{Hz}$, 1H); 6.41 (t, $J=3\text{Hz}$, 1H); 4.20 (t, $J=5\text{Hz}$, 2H); 3.93 (t, $J=5\text{Hz}$, 2H); 3.50 (s, 3H).

43 PAVYZDYS

5

Tri(1-metilindol-6-il)bismutinas

I 1-metil-6-bromindolo (760 mg, 3.6 mmol) tirpalą etilo eteri-
 10 eteryje (15 ml), esant -78°C , pridedamas t-butillitis (4.4 ml, 7.5 mmol, 1.7 M tirpalas pentane). Maišoma 10 minučių, po to pridedamas bismuto trichlorido (375 mg, 1.2 mmol) tirpalas THF (4 ml) ir nusto-
 15 jama šaldyti. Reakcijos mišinys maišomas 4 valandas, po to išpilamas į ledinį vandenį ir ekstrahuojamas metileno chloridu. Ekstraktai sujungiami, plaunami vandeniu, džiovinami virš Na_2SO_4 , filtruojami ir koncentruojami vakuumu kol gaunama tamsi alyva. Produktas kristalinamas iš metanolio ir gaunamas pavadinime nurodytas junginys (290 mg, rusva kieta medžiaga).

20

44 PAVYZDYS

17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-metilindol-6-il)-oksi-3''-metoksiciklo-heksil)-1'-metilvinil]-23,25-
 25 dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas

I tirpalą, kuriame yra tri(1-metilindol-6-il)bismutinas
 30 (200 mg, 0.33 mmol) ir metileno chloridas (2 ml), kambario temperatūroje pridedama peracto rūgštis (0.070 ml, 32% tirpalas acto rūgštyje) ir po 15 minučių pridedama 17-etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-hidroksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,
 35 27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas (150 mg, 0.19 mmol) ir $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (30 mg). Reakcijos mišinys maišomas 4 die-

nas. Reakcija sustabdoma pridedant sotų natrio bikarbonato tirpalą ir mišinys ekstrahuojamas metileno chloridu. Organiniai ekstraktai sujungiami, džiovinami virš natrio sulfato, filtruojami ir koncentruojami vakuume. Produktas išskiriamas ir gryninamas preparatyvinės TLC metodu ant silikagelio (2:1, heksanas/acetonas) ir gaunamas pavadinime nurodytas junginys (76 mg).

Dalinis ^1BMR spektras, (CDCl_3 , 400 MHz) d: 7.44 (d, $J=7\text{Hz}$, 1H); 6.91 (d, $J=3\text{ Hz}$, 1H); 6.88 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H); 6.81 (m, 1H); 6.37 (d, $J=3\text{Hz}$, 1H); 3.68 (s, 3H), 3.51 (s, 3H).

45 PAVYZDYS

17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4'-(1-dibenzilfosfonoksietilindol-5-il)-oksi-3'-metoksiciklo-heksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas

I tirpalą, kuriame yra 17-etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4'-(1-hidroksietilindol-5-il)-oksi-3'-metoksiciklo-heksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas (202 mg, azeotropas su toluolu) sausame THF, pridedama dibenzilfosfato (88.6 mg) ir po to trifenilfosfino (83.5 mg). Reakcijos mišinys atšaldomas iki 0°C ir pridedama dietil azodikarboksilato (50 ml). Reakcijos mišinys maišomas 5 minutes, ledo vonia pašalinama ir maišoma kambario temperatūroje 2 valandas. Reakcijos mišinys tiesiai užnešamas ant silikagelio kolonėlės ir gryninamas (etilo acetatas:heksanas (2:3) + 1% metanolio) ir gaunamas pavadinime nurodytas junginys (197 mg).

Dalinis ^1BMR spektras, (CDCl_3) d: 7.29 (m, 6H); 7.18 (m, 5H); 7.12 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H); 7.0 (d, $J=4\text{Hz}$, 1H); 6.89 (dd,

J=9,2Hz, 1H); 6.36 (t, J=4Hz, 1H); 4.82 (m, 4H); 4.40 (pld, J=14Hz, 1H); 4.20 (m, 4H).

46 PAVYZDYS

5

17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4'-(1-fosfonoksietilindol-5-il)-oksi-3'-metoksiciklo-heksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraono monokalio druska

10

I tirpalą, kuriame yra 17-etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4'-(1-dibenzilfosfatetilindol-5-il)-oksi-3'-metoksiciklo-heksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas (197 mg) metanolyje (3.2 ml), pridedama kalio bikarbonato (16.3 mg), ištirpinto vandenyje (200 ml). Pridedama paladžio hidroksido ant anglies ir per reakcijos mišinį leidžiamas vandenilis iš baliono. Kai reakcija pasibaigia (10 min pagal TLC), filtruojama per celitą, praplaunama metanoliu ir mažu vandens kiekiu. Tirpiklis pašalinamas vakuumu ir nevalyta medžiaga gryninama HP-20 kolonėlėje. Gaunamas pavadinime nurodytas junginys (69 mg).

Dalinis ¹BMR spektras, (CD₃OD) d: 7.34 (d, J=9Hz, 1H); 7.27 (d, J=4Hz, 1H); 7.12 (d, J=2Hz, 1H); 6.85 (dd, J=9,2 Hz, 1H); 6.31 (d, J=4Hz, 1H); 5.23 (m, 2H); 4.35 (m, 2H); 4.13 (m, 2H); 4.13 (m, 2H).

15

20

25

30

47 PAVYZDYS

17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4'-(1-N,N-dimetil)-gliciloksi)etilindol-5-il)-oksi-3'-metoksiciklo-heksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas

35

Į tirpalą, kuriame yra 17-etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-hidroksietilindol-5-il)-oksi-3''-metoksiciklo-heksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-okta-
 5 koz-18-en-2,3,10,16-tetraonas (26.6 mg) sausame metileno chloride (0.3 ml), pridedama esant kambario temperatūrai atitinkamai N,N-dimetilglicino hidrochloridas (5.8 mg), DMAP (3.4 mg) ir EDC (8 mg). Reakcijos mišinys maišomas 4 valandas, praskiedžiamas etilo acetatu ir plaunamas sočiu natrio bikarbonato ir druskos
 10 tirpalu. Organinis sluoksnis džiovinamas virš magnio sulfato, tirpiklis pašalinamas vakuume. Nevalyta medžiaga gryninama flash chromatografijos metodu (1:2, acetonas/heksanas) ir gaunama 23 mg pavadinime nurodyto
 15 junginio.

Dalinis ¹BMR spektras, (CDCl₃) d: 7.21 (m, 2H); 7.04 (d, J=4Hz, 1H); 6.91 (dd, J=9, 2Hz, 1H); 6.49 (d, J=4 Hz, 1H); 4.41 (m, 2H); 4.32 (m, 2H); 3.07 (s, 3H); 2.26 (s, 3H).

20

48 PAVYZDYS

17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-sukciniloksi-etilindol-5-il)-oksi-3''-metoksiciklo-heksil)-1'-metil-
 25 vinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas

Į tirpalą, kuriame yra 17-etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-hidroksietilindol-5-il)-oksi-3''-metoksiciklo-heksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-okta-
 30 koz-18-en-2,3,10,16-tetraonas (109 mg) sausame metileno chloride, pridedama gintaro rūgšties anhidrido (11.5 mg) ir trietilamino (19 ml). Po to pridedama DMAP (7 mg) ir reakcijos eiga sekama TLC. Reakcijos mišinys po 1.5 va-
 35 landos praskiedžiamas etilo acetatu ir pH koreguojamas

iki 4 su 1N HCl. Reakcijos mišinys supilamas į dalinamąjį piltuvą ir atskiriami sluoksniai. Vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas etilo acetatu ir sujungti organiniai sluoksniai plaunami druskos tirpalu. Organinis sluoksnis džiovinamas virš magnio sulfato. Nevalyta medžiaga gryninama flash-chromatografijos metodu (3% metanolio/CH₂Cl₂) ir gaunama 66 mg pavadinime nurodyto junginio.

10 Dalinis ¹BMR spektras, (CDCl₃) d: 7.19 (m, 2H); 7.04 (d, J=4Hz, 1H); 6.91 (dd, J=9, 2Hz, 1H); 6.39 (d, J=4 Hz, 1H); 4.32 (m, 4H); 2.49 (pls, 4H).

49 PAVYZDYS

15

17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-metil-3-fenilindol-5-il)-oksi-3''-metoksiciklo-heksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas

20

Stadija A: 5-brom-3-fenilizatinas

Į maišomą tirpalą, kuriame yra 5-bromizatinas (5 g, 22.1 mmol, 1 ekv) sausame THF (150 ml), pridedama fenilmagnio bromido (14.7 ml, 44.2 mmol, 2 ekv, 3M tirpalas dietilo eteriye). (Grinjaro reagentas pradedamas dėti esant -78°C. Reakcijos mišinys, pridėjus maždaug 5 ml Grinjaro reagento, tampa pernelyg klampus maišyti.

30 Šaldymo vonia pašalinama ir likęs Grinjaro reagentas greitai sulašinamas). Reakcijos mišinys maišomas per naktį. TLC analizė rodo, kad nedidelis pradinių medžiagų kiekis lieka nesureagavęs. Įdedama dar 1.5 ml Grinjaro reagento ir reakcijos mišinys maišomas dar 6

35 valandas. Reakcijos mišinys išpilamas į dalinamąjį piltuvą, kuriame yra sotus vandeninis amonio chlorido tirpalas, ir ekstrahuojamas 4 kartus dietilo eteriu. Or-

ganiniai ekstraktai sujungiami, džiovinami virš bevandenio magnio sulfato, filtruojami ir koncentruojami vakuume. Produktas naudojamas be tolimesnio valymo.

5 **Stadija B: 5-Brom-3-fenilindolas**

I maišomą 5-brom-3-fenilizatino (6.39 g, 21 mmol, 1 ekv) tirpalą sausame THF (50 ml) esant 0°C pridedama per 1.5 valandos porcijomis ličio aliuminio hidridas (2.0 g, 52.5 mmol, 2.5 ekv). Šaldymo vonia pašalinama ir maišoma per naktį. Mišinys atšaldomas iki 0°C ir reakcijai sustabdyti atsargiai pripilama 1N vandeninis HCl. Mišinys filtruojamas per celitą ir celitas plaunamas THF. Filtratas koncentruojamas vakuume, tirpinamas etilo acetate ir plaunamas vandeniu. Organinis sluoksnis džiovinamas virš bevandenio magnio sulfato, filtruojamas ir koncentruojamas vakuume.

20 **Stadija C: 5-Brom-1-metil-3-fenilindolas**

I maišomą 5-brom-3-fenilindolo (2.4 g, 8.78 mmol, 1 ekv) tirpalą dimetilformamide (20 ml) pridedama NaH (422 mg, 60%-inė dispersija alyvoje, 10.54 mmol, 1.2 ekv). Mišinys maišomas 15 minučių. Švirkštu pridedama metilo jodidas (0.6 ml, 9.66 mmol, 1.1. ekv) ir reakcijos mišinys maišomas 3 valandas. Reakcija sustabdoma pridedant vandens ir ekstrahuojama 4 kartus etilo acetatu. Organiniai sluoksniai sujungiami, džiovinami virš bevandenio magnio sulfato, filtruojami ir koncentruojami vakuume. Produktas gryninamas flash-chromatografijos metodu (2:1 heksanas/acetonas) ir gaunama 1.63 g 5-brom-1-metil-3-fenilindolo.

35 **Stadija D: Tri(1-metil-3-fenilindol-5-il)bismutinas**

I maišomą 5-brom-1-metil-3-fenilindolo (1.63 g, 5.7 mmol) tirpalą etilo eteryje (35 ml) azoto atmosferoje, esant

-78°C, švirkštu sulašinama t-butillitis (6.7 ml, 11.4 mmol, 1.7 M tirpalas heksane, 2 ekv). Maišoma 10 minučių, esant -78°C. Po to greitai sulašinamas bismuto tri-chlorido (540 mg, 1.71 mmol, 0.3 ekv) tirpalas THF
 5 (7 ml). Reakcijos mišinys maišomas esant -78°C dar 10 mi-
 nučių, po to šaldymo vonia pašalinama ir mišinys pa-
 liekamas lėtai atšilti iki kambario temperatūros. Po
 3 valandų reakcijos mišinys išpilamas į dalinamąjį pil-
 tuvą su vandeniu ir 4 kartus ekstrahuojamas metileno
 10 chloridu. Organiniai ekstraktai sujungiami, džiovinami
 virš Na₂SO₄, filtruojami ir koncentruojami vakuume. Lie-
 kana trinama su eteriu, kieta medžiaga surenkama, pra-
 plaunama eteriu ir gaunama 710 mg tri(1-metil-3-fe-
 nilindol-5-il)bismutino.

15

Stadija E:

17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-metil-3-fenil-
 indol-5-il)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvi-
 20 nil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-diok-
 sa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-
tetraonas

Į maišomą tirpalą, kuriame yra tri(1-metil-3-fenil-
 25 indol-5-il)bismutinas (645 mg, 0.78 mmol, 1.2 ekv) me-
 tileno chloride (10 ml) ir THF (3 ml) pridedama peracto
 rūgštis (0.514 ml, 32% tirpalas praskiestoje acto rūgš-
 tyje, 0.858 mmol, 1.3 ekv). Mišinys maišomas 15 minučių
 ir po to pridedama 17-etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-
 30 hidroksi-3''-metoksiciklo-heksil)-1'-metilvinil]-23,25-
 dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-aza-
 triciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas
 (514 mg, 0.65 mmol, 1 ekv) ir Cu(OAc)₂ (12 mg, 0.065 mmol,
 0.1 ekv). Kolba uždaroma ir mišinys maišomas 48 valan-
 35 das. Reakcija sustabdoma pridedant sotų natrio bikar-
 bonato tirpalą ir mišinys 4 kartus ekstrahuojamas me-
 tileno chloridu. Organiniai ekstraktai sujungiami,

džiovinami virš natrio sulfato, filtruojami ir koncentruojami vakuume. Produktas gryninamas flash-chromatografijos metodu ant silikagelio (2:1, heksanas/acetonas ir 3.5 % metanolis/metileno chloridas) ir gaunamas 17-etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-metil-3-fenil-indol-5-il)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metil-vinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas (74 mg).

Masių spektras (FAB) 1003 ($M^+ + Li$); 996 (M^+). Dalinis ¹BMR spektras, (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.59 (s, J=7Hz, 2H); 7.50 (m, 1H); 7.41 (t, J=7Hz, 2H); 7.25-7.15 (m, 3H); 6.99 (dd, J=9Hz, J=2Hz, 1H); 4.57 (d, J=6Hz, 1H); 4.39 (pld, J=13Hz, 1H); 3.78 (s, 3H).

50 PAVYZDYS

17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-metil-3-(2-hidroksietil)indol-5-il)oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas

25 Stadija A: 5-Brom-3-hidroksietilindolas

Į maišomą tirpalą, kuriame yra 5-bromindolo-3-acto rūgštis (1.9 g, 7.48 mmol, 1 ekv) sausame THF (17 ml), esant 0°C, pridedama dalimis per 30 minučių ličio aliuminio hidridas (570 mg, 14.96 mmol, 2 ekv). Reakcijos mišinys koaguliuoja. Pridedama THF (20 ml) ir pašalinama šaldymo vonia. Mišinys energingai maišomas. Maišoma ir per naktį. Reakcija atsargiai stabdoma pridedant 1N vandeninį HCl ir po to rūgštinama pridedant 2N HCl. Mišinys filtruojamas per celitą ir celitas plaunamas THF. Filtratas koncentruojamas vakuume, tirpinamas etilo acetate ir plaunamas vandeniu. Organinis

sluoksnis džiovinamas virš bevandenio magnio sulfato, filtruojamas ir koncentruojamas vakuume. Analizuojant liekaną TLC, randama nesureagavusios pradinės medžiagos. Liekana tirpinama dietilo eteryje ir ekstrahuojama
5 0.25N vandeniniu NaOH. Organinis sluoksnis džiovinamas virš bevandenio magnio sulfato, filtruojamas ir koncentruojamas vakuume, 1.16 5-brom-3-hidroksietilindolo.

Stadija B: 5-Brom-3-(2-t-butildimetilsililoksi)etilindolas

10

I maišomą tirpalą, kuriame yra 5-brom-3-hidroksietilindolas (1.16 g, 4.83 mmol, 1 ekv) metileno chloride (12 ml), pridedama trietilaminas (1.0 ml, 7.25 mmol, 1.5 ekv), o po to-t-butildimetilchlorsilanas (875 mg,
15 1.2 mmol, 1.2 ekv) ir dimetilaminopiridinas (katalitinis kiekis). Mišinys maišomas per naktį, išpilamas į dalinamąjį piltuvą su vandeniu ir 4 kartus ekstrahuojamas metileno chloridu. Organiniai ekstraktai sujungiami, džiovinami virš bevandenio natrio sulfato,
20 filtruojami ir koncentruojami. Gaunama 1.66 g 5-brom-3-(2-t-butildimetilsililoksi)etilindolo.

Stadija C:

25 **5-Brom-1-metil-3-2-t-butildimetilsililoksi)etilindolas**

I maišomą tirpalą, kuriame yra 5-brom-3-(2-t-butildimetilsililoksi)etilindolas (1.66 g, 4.66 mmol, 1 ekv) ir DMF (15 ml), pridedama NaH (225 mg, 60%-inė dispersija alyvoje, 5.6 mmol, 1.2 ekv). Po 15 minučių pridedama jodmetanas (0.320 ml, 5.13 mmol, 1.1 ekv). Mišinys maišomas 4 valandas, išpilamas į dalijamąjį piltuvą su vandeniu ir 2 kartus ekstrahuojamas etilo acetatu. Organiniai ekstraktai sujungiami, džiovinami virš
35 bevandenio magnio sulfato, filtruojami ir koncentruojami vakuume. Gaunama 1.49 g 5-brom-1-metil-3-(2-t-butildimetilsililoksi)etilindolo.

Stadija D:**Tri-(1-metil-3-(2-t-butildimetilsililoksi)etilindol-5-il)bismutinas**

5

I maišomą 5-brom-1-metil-3-(2-t-butildimetilsililoksi)etilindolo (1.49 mg, 4.03 mmol, 1 ekv) tirpalą di-
etilo eteriye (15 ml), esant -78°C , azoto atmosferoje
švirkštu suleidžiamas t-butillitis (4.8 ml, 8.06 mmol,
10 2 ekv, 1.7 M tirpalas pentane). Maišoma 10 minučių,
esant -78°C , po to greitai švirkštu sulašinamas bismuto
trichlorido (381 mg, 1.21 mmol, 0.3 ekv) tirpalas THF
(5 ml). Maišoma 7 minutes, esant -78°C azoto atmos-
feroje. Šaldymo vonia pašalinama ir mišinys atšyla iki
15 kambario temperatūros. Po 1 valandos mišinys išpilamas
į dalinamąjį piltuvą su vandeniu ir 4 kartus ekstra-
huojamas metileno chloridu. Organiniai ekstraktai su-
jungiami, plaunami vandeniu, džiovinami virš bevandenio
 Na_2SO_4 , filtruojami ir koncentruojami vakuume. Gaunama
20 554 mg nevalyto produkto. Pagal ^1H BMR spektrą lie-
kanoje yra pageidaujamo bismutino ir redukuoto indolo
mišinys santykiu 2:1. Toks nevalytas mišinys naudojamas
tolesnėje reakcijoje.

25 **Stadija E:**

17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4'-(1-metil-3-(2-t-
butildimetilsililoksietil)indol-5-il)oksi-3'-metoksi-
cikloheksil)-1'-metil-vinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,
30 27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-
oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas

I maišomą tirpalą, kuriame yra tri-(1-metil-3-(2-t-bu-
tildimetilsililoksietil)indol-5-il)bismutinas (554 mg,
35 nevalytas) metileno chloride (10 ml) ir THF (3 ml)
pridedama peracto rūgštis (0.120 ml, 32% tirpalas pra-
skiestoje acto rūgštyje, 0.571 mmol). Mišinys maišomas

15 minučių ir po to pridedama 17-etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-hidroksi-3''-metoksiciklo-heksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktako-18-en-2,3,10, 5 16-tetraonas (347 mg, 0.439 mmol) ir Cu(OAc)₂ (24 mg, 0.13 mmol). Mišinys maišomas per naktį. Po to išpilamas į dalinamąjį piltuvą su sočiu vandeniniu natrio bikarbonato tirpalu, džiovinamas virš natrio sulfato, filtruojamas ir koncentruojamas vakuume. Produktas gryninamas 10 flash chromatografijos metodu ant silikagelio (2:1, heksanas/acetonas) ir gaunamas 17-etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-metil-3-(2-t-butildimetilsililoksietil)indol-5-il)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil- 15 11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktako-18-en-2,3,10,16-tetraonas (200 mg, ruda alyva).

Stadija F:

20 17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-1-metil-3-(2-hidroksietil)-indol-5-il)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktako-18-en-2,3,10,16-tetraonas

25 Į maišomą tirpalą, kuriame yra 17-etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-metil-3-(2-t-butildimetilsililoksietil)indol-5-il)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktako-18-en-2,3,10,16- 30 tetraonas (200 mg) ir metileno chloridas (6 ml) bei metanolis (6 ml), pridedama p-toluolsulfoninės mono-hidratas (30 mg). Reakcijos mišinys maišomas 3 valandas. Reakcija sustabdoma pridedant sotų vandeninį 35 natrio bikarbonato tirpalą ir mišinys 4 kartus ekstrahuojamas metileno chloridu. Organiniai ekstraktai sujungiami, džiovinami virš bevandenio natrio sulfato,

filtruojami ir koncentruojami vakuume. Produktas gryninamas preparatyvinės TLC metodu ant silikagelio (1:1, heksanas/acetonas ir 7% metanolis/metileno chloridas) ir gaunamas 17-etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-metil-3-(2-hidroksietil)indol-5-il)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metil-vinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas (75 mg).

10 Masių spektras (FAB) 972 ($M^+ + Li$). Dalinis ¹BMR spektras, (CDCl₃, 400 MHz) d: 7.17-7.13 (m, 2H); 6.94 (dd, J=9Hz, J=2Hz, 1H); 6.88 (s, 1H); 4.58 (d, J=6Hz, 1H); 4.39 (pld, J=13Hz, 1H); 3.84 (t, J=6Hz, 2H); 3.70 (s, 3H); 2.94 (t, J=7Hz, 2H).

51 PAVYZDYS

17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1,3-dimetilindol-5-il)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 20 25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas

Stadija A: 5-Brom-3-metilindolas

25 Į maišomą tirpalą, kuriame yra 5-bromizatinas (5 g, 22.1 mmol, 1 ekv) sausame THF (150 ml), švirkštu suleidžiama metilmagnio bromidas (32 ml, 1.4 M tirpalas toluole, 44.2 mmol, 2 ekv). Praėjus 45 minutėms TLC analizė rodo, kad nedidelis pradinių medžiagų kiekis
30 lieka nesureagavęs. Įdedama 3.2 ml metilmagnio bromido maišoma dar 1 valandą. Reakcijos mišinys atšaldomas iki 0°C. Dalimis pridedama ličio aluminio hidrido (1.26 g, 33.15 mmol, 1.5 ekv). Maišoma 30 minučių. Šaldymo vonia pašalinama ir maišoma per naktį. Mišinys atšaldomas iki
35 0°C ir reakcija sustabdoma atsargiai įpilant 1N HCl. Parūgštinama 2N vandeniniu HCl. Šaldymo vonia pašalinama, maišoma 3 valandas. Filtruojama per celitą.

Celitas plaunamas THF. Filtratas koncentruojamas vakuume. Liekana praskiedžiama vandeniu ir ekstrahuojama 4 kartus metileno chloridu. Organiniai ekstraktai sujungiami, džiovinami virš bevandenio natrio sulfato, filtruojami ir koncentruojami vakuume. Liekana užnešama ant silikageliu užpildyto stiklinio filtro ir eliuojama heksanu/acetonu (4:1). Surenkamos frakcijos, kuriose yra pageidaujamas produktas, koncentruojamas vakuume ir gaunama 2.85 g 5-brom-3-metilindolo.

Stadija B:

5-Brom-1,3-dimetilindolas

I maišomą tirpalą, kuriame yra 5-brom-3-metilindolas (2.85 g, 13.6 mmol, 1 ekv) ir DMF (35 ml), pridedama NaH (651 mg, 60%-inė dispersija alyvoje, 16.28 mmol, 1.2 ekv). Maišoma 15 minučių, po to pridedama jodmetanas (0.930 ml, 14.93 mmol, 1.1 ekv). Mišinys maišomas 2 valandas. DMF nugarinamas vakuume. Liekana praskiedžiama vandeniu ir 4 kartus ekstrahuojama dietilo eteriu. Organiniai ekstraktai sujungiami, džiovinami virš bevandenio magnio sulfato, filtruojami ir koncentruojami vakuume. Gaunama 3.04 g 5-brom-1,3-dimetilindolo (rusva alyva).

Stadija C: Tri(1,3-dimetilindol-5-il)bismutinas

I maišomą 5-brom-1,3-dimetilindolo (3.04 g, 13.57 mmol, 1 ekv) tirpalą etilo eteryje (50 ml) azoto atmosferoje, esant -78°C , švirkštu sulašinama t-butillitis (16 ml, 27.2 mmol, 1.7 M tirpalas heksane, 2 ekv). Maišoma 10 minučių, esant -78°C . Po to greitai švirkštu sulašinamas bismuto trichlorido (1.28 g, 4.07 mmol, 0.3 ekv) tirpalas THF (17 ml). Reakcijos mišinys maišomas esant -78°C dar 5 minutes, po to šaldymo vonia pašalinama ir mišinys paliekamas lėtai atšilti iki kambario tempe-

ratūros. Reakcijos mišinys išpilamas į dalinamąjį piltuvą su lediniu vandeniu ir 4 kartus ekstrahuojamas metileno chloridu. Organiniai ekstraktai sujungiami, džiovinami virš bevandenio Na_2SO_4 , filtruojami ir koncentruojami vakuume. Liekana trinama su eteriu, kieta medžiaga nufiltruojama: Filtratas koncentruojamas vakuume, gaunama 1.28 g rudos alyvos. Pagal ^1H BMR spektrą liekanoje yra pageidaujamo tri(1,3-dimetilindol-5-il)bismutino ir dimetilindolo mišinys santykiu 1:2. Toks nevalytas mišinys naudojamas toliau Stadijoje D.

Stadija D:

17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4'-(1,3-dimetilindol-5-il)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-etilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas

Į maišomą tirpalą, kuriame yra tri(1,3-dimetilindol-5-il)-indol-5-il)bismutinas (maždaug 420 mg [paimta 1.28 g medžiagos, kurioje yra trečdalis bismutino, 0.7 mmol, 1.2 ekv] ir metileno chloridas (12 ml) bei THF (4 ml) pridedama peracto rūgštis (0.193 ml, 32% tirpalas acto rūgštyje, 0.916 mmol, 1.3 ekv). Į šį mišinį pridedama 17-etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-hidroksi-3''-metoksi-cikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas (464 mg, 0.59 mmol, 1 ekv) ir $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (30 mg, 0.176 mmol, 0.3 ekv). Reakcijos mišinys maišomas 4 dienas. Reakcija sustabdoma pridedant sotų natrio bikarbonato tirpalą ir mišinys ekstrahuojamas metileno chloridu. Organiniai ekstraktai sujungiami, džiovinami virš natrio sulfato, filtruojami ir koncentruojami vakuume. Produktas išskiriamas ir gryninamas flash chromatografijos metodu ant silikagelio (2:1, heksanas/acetonas ir dar kartą 3.5% metanolis/metileno chloridas) ir preparatyvinės TLC

metodu (eliuojama 6 kartus 4:1 heksanas/acetonas), gautama 117 mg 17-etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4'-(1,3-dimetilindol-5-il)-oksi-3'-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraono.

Masių spektras (FAB) 934 (M⁺). Dalinis ¹BMR spektras, (CDCl₃, 400 MHz) d: 7.14-7.10 (m, 2H); 6.91 (dd, J=9Hz, J=2Hz, 1H); 6.76 (s, 1H); 4.57 (s, J=9Hz, 1H); 4.39 (pld, J=13Hz, 1H); 3.66 (s, 3H); 2.24 (s, 3H).

52 PAVYZDYS

17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4'-(1-benzilindol-5-il)-oksi-3'-hidroksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas

Į maišomą tirpalą, kuriame yra tri(1-benzilindol-5-il)-indol-5-il)bismutinas (maždaug 1.28 g, 1.54 mmol, 1.2 ekv) ir metileno chloridas (9 ml) bei THF (3 ml) pridedama peracto rūgštis (0.357 ml, 32% tirpalas praskiestoje acto rūgštyje, 1.60 mmol, 1.3 ekv). Į šį mišinį pridedama 17-etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(3',4'-dihidroksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas (1 g, 1.28 mmol, 1 ekv) ir Cu(OAc)₂ (23 mg). Reakcijos mišinys maišomas 2 dienas. Reakcija sustabdoma pridedant sotų natrio bikarbonato tirpalą ir mišinys 4 kartus ekstrahuojamas metileno chloridu. Organiniai ekstraktai sujungiami, džiovinami virš bevandenio natrio sulfato, filtruojami ir koncentruojami vakuume. Produktas gryninamas flash chromatografijos metodu ant silikagelio (2:1, heksanas/acetonas, 3.5% metanolis/metileno chloridas) ir dar kartą (2:1 hek-

nas/acetonas), gaunama 253 mg 17-etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-benzilindol-5-il)-oksi-3''-hidroksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraono.

Masių spektras (FAB) 934 ($M^+ + Li$). Dalinis ¹BMR spektras, (CDCl₃, 400 MHz) d: 7.30-7.05 (m, 8H); 6.82 (dd, J=8Hz, J=2Hz, 1H); 6.43 (d, J=3Hz, 1H); 5.27 (s, 2H); 4.58 (d, J=6Hz, 1H); 4.40 (pld, J=13Hz, 1H).

53 PAVYZDYS

17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-(3-hidroksipropil)indol-5-il)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas

20 Stadija A: 2-t-Butildimetilsililoksi)etilbromidas

I tirpalą, kuriame yra 2-brometanolis (50 g, 0.40 mol) metileno chloride (50 ml), pridedama t-butildimetilchlorsilanas (63.4 g, 0.42 m), trietilaminas (45.4 g, 0.45 mol) ir dimetilaminopiridinas (0.5 g). Mišinys maišomas per naktį, plaunamas 3 kartus vandeniu. Organinė frakcija džiovinama virš natrio sulfato, filtruojama ir koncentruojama vakuume. Gaunama 85 g pavidinime nurodyto junginio (šviesiai geltona alyva).

¹BMR spektras, (CDCl₃), cheminiai poslinkiai: 3.85 (t, 2H); 3.36 (t, 2H); 0.86 (s, 9H); 0.05 (s, 6H).

35 Stadija B: 1-2(t-Butildimetilsililoksietil)-5-bromindolas

I NaH (12 g, 0.3 mol, 60%-inė dispersija alyvoje) suspensiją DMF (200 ml) sulašinama 5-bromindolo (50 g,

0,255 mol) tirpalas DMF (300 ml). Maišoma 15 minučių kambario temperatūroje, po to pridedama 2-t-butildimetilsililoksietilo bromidas (60 g, 0.255 mol, nepraskiestas) ir mišinys maišomas 1 valandą, po to išpilamas į ledinio vandens ir heksano mišinį. Organika plaunama vandeniu, džiovinama virš natrio sulfato, filtruojama ir koncentruojama vakuume. Produktas gryninamas chromatografinėje kolonoje (silikagelis, 3:1, heksanas/acetonas) ir gaunama 68.6 g pavadinime nurodyto junginio (šviesiai geltona alyva).

¹BMR spektras, (CDCl₃), cheminiai poslinkiai: 7.72 (s, 1H); 7.1-7.3 (m, 3H); 6.4 (d, 1H); 4.18 (t, 2H); 3.86 (t, 2H); 0.8 (s, 9H); -0.18 (s, 6H).

STADIJA C:

17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-(3-t-butildimetilsililoksipropil)indol-6-il)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas

Į tri[1-(3-t-butildimetilsililoksipropil)indol-6-il]bis-mutino (0.917 g, nevalytas) tirpalą metileno chloride (7 mol) kambario temperatūroje pridedama peracto rūgšties (0.10 ml, 32% acto rūgštyje) ir 17-etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-hidroksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas (500 mg. 0.63 mmol) ir Cu(OAc)₂ (50 mg). Mišinys maišomas 2 dienas. Po to reakcija sustabdoma pripilant sotų natrio bikarbonato tirpalą, mišinys ekstrahuojamas metileno chloridu. Organiniai ekstraktai sujungiami, džiovinami virš natrio sulfato, filtruojami ir koncentruojami vakuume. Produktas išskiriamas ir gryninamas preparatyvinės TLC

metodu ant silikagelio (3:1, heksanas/acetonas) ir gaunamas pavadinime nurodytas junginys (318 mg).

STADIJA D:

5

17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-(3-hidroksipropil)-indol-6-il)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktako-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas

10

Į tirpalą, kuriame yra 17-etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-(3-t-butildimetil-sililoksipropil)indol-6-il)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktako-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas (318 mg) metileno chloride (5 ml), pridedama kambario temperatūroje p-toluolsulforūgštis (25 mg) metanolyje (5 ml). Reakcijos mišinys maišomas 3 valandas. Reakcija sustabdoma pridedant sotų natrio bikarbonato tirpalą ir mišinys ekstrahuojamas metileno chloridu. Organiniai ekstraktai sujungiami, džiovinami virš natrio sulfato, filtruojami ir koncentruojami vakuume. Produktas gryninamas preparatyvinės TLC metodu ant silikagelio (2:1, heksanas/acetonas) ir gaunamas pavadinime nurodytas junginys (190 mg).

15

20

25

Dalinis ¹BMR spektras, (CDCl₃, 200 MHz), cheminiai poslinkiai: 7.43 (d, J=9Hz, 1H); 7.02 (d, J=2 Hz, 1H); 6.98 (d, J=3Hz, 1H); 6.78 (dd, J=2Hz ir J=9Hz, 1H); 6.38 (d, J=3Hz, 1H); 4.20 (t, J=6.5Hz, 2H); 2.00 (m, 2H).

30

54 PAVYZDYS

35

17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(2'''-(3''''-diethylaminopropioniloksi)etil)indol-5'''-il)-oksi-3''-

metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas

- 5 Į maišomą tirpalą, kuriame yra 17-etil-1, 14-dihidrokso-12-[2'-(4'-(1'-(2'-hidroksietil)indol-5'-il)-oksi-3'-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-
- 10 tetraonas (200 mg, 0.210 mmol, 1 ekv) metileno chloride (2 ml) azoto atmosferoje pridedama 3-N, N-dietilamino-propioninės rūgšties hidrochlorido (57 mg, 0.315 mmol, 1.5 ekv), dimetilaminopiridinas (26 mg, 0.210 mmol, 1 ekv) ir EDC (60 mg, 0.315 mmol, 1.5 ekv). Reakcijos
- 15 mišinys maišomas 1 valandą. Po to praskiedžiamas etilo acetatu, plaunamas 1N vandeniniu HCl, sočiu vandeniniu natrio bikarbonato bei druskos tirpalu. Organinis sluoksnis džiovinamas virš bevandenio magnio sulfato, filtruojamas ir koncentruojamas vakuume. Produktas gry-
- 20 ninamas flash chromatografijos metodu (3:2 hekšanas/acetonas) ir gaunama 194 mg 17-etil-1, 14-dihidrokso-12-[2'-(4'-(2'-(3'-dietilaminopropioniloksi)etil)indol-5'-il)-oksi-3'-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tet-
- 25 rametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraono. Masių spektras (BAB) 1079 (M⁺ +1).

55 PAVYZDYS

30

17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4'-(2'-(3'-dimetilaminopropioniloksi)etil)indol-5'-il)-oksi-3'-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-

35 [22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas

Pavadinime nurodytas junginys gaunamas taip kaip nurodyta 54 Pavyzdyje, naudojant 3-N, N-dimetil-aminopropioninę rūgštį.

5 56 PAVYZDYS

17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4'-(2'''-(3''''-aminopropioniloksi)etil)indol-5'''-il)-oksi-3'''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas

Pavadinime nurodytas junginys gaunamas taip kaip nurodyta 54 Pavyzdyje, naudojant tinkamai apsaugotą 3-aminopropioninę rūgštį, bei vėliau pašalinant amino apsauginę grupę.

57 PAVYZDYS

17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4'-(2'''-(3''''-benziloksikarbonil-2''''-benziloksikarbonilamino-propioniloksi)etil)indol-5'''-il)-oksi-3'''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas

I maišomą tirpalą, kuriame yra 17-etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4'-(1'''-(2'''-hidroksietil)indol-5'''-il)-oksi-3'''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas (500 mg, 0.526 mmol, 1 ekv) metileno chloride (5 ml) azoto atmosferoje pridedama N-Cbz-asparagininės rūgšties beta-benzilo esteris (225 mg, 0.631 mmol, 1.2 ekv), dimetilaminopiridinas (64 mg, 0.526 mmol, 1 ekv) ir EDC (120 mg, 0.631 mmol, 1.2 ekv). Reakcijos mišinys maišomas 2 valandas. TLC

analizė rodo, kad reakcija pasibaigė. Mišinys praskiedžiamas etilo acétatu, plaunamas 1N vandeniniu HCl, sočiu vandeniniu natrio bikarbonato bei druskos tirpalu. Organinis sluoksnis džiovinamas virš bevandenio magnio sulfato, filtruojamas ir koncentruojamas vakuume. Produktas gryninamas flash-chromatografijos metodu (70:30 heksanas/acetonas) ir gaunama 687 mg 17-etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(2'''-(3''''-benziloksikarbonil-2''''-benziloksikarbonilamino-propioniloksi)etil)indol-5'''-il)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas.

58 PAVYZDYS

17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(2'''-(aspartiloksi)etil)indol-5'''-il)-oksi-3''-metoksiciklo-heksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas

I maišomą tirpalą, kuriame yra 17-etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(2'''-(3''''-benziloksikarbonil-2''''-benziloksikarbonilamino-propioniloksi)etil)indol-5'''-il)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas (125 mg, 0.093 mmol, 1 ekv) metanolyje (2 ml), pridedama paladžio hidroksido ant anglies (25 mg). Kolba užpildoma vandeniliu ir maišoma 30 minučių. Reakcijos mišinys filtruojamas per 0.45 mikronų PTFE membraną ir koncentruojamas vakuume. Produktas gryninamas flash-chromatografijos metodu (100:10:5:0.5/CHCl₃:MeOH: skruzdžių rūgštis:vanduo) ir gaunama 95 mg 17-etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(2'''-(aspartiloksi)etil)indol-5'''-il)-oksi-3''-me-

toksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktako-18-en-2, 3, 10, 16-tetraono. Masių spektras (FAB) 1067 (M⁺).

5

59 PAVYZDYS

17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(2'''-(1''''-imidazolilkarboniloksi)etil)indol-5'''-il)-oksi-3''-metoksiciklo-heksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktako-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas

I maišomą tirpalą, kuriame yra 17-etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1'''-(2'''-hidroksietil)indol-5'''-il)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktako-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas (1.5 g, 1.58 mmol, 1 ekv) metileno chloride (15 ml) azoto atmosferoje pridedama karbonildiimidazolas (256 mg, 1.58 mmol, 1 ekv). Po 45 minučių reakcijos mišinys praskiedžiamas etilo acetatu, plaunamas 1N HCl ir druskos tirpalu. Organinis sluoksnis džiovinamas virš bevandenio magnio sulfato, filtruojamas ir koncentruojamas vakuume. Liekana naudojama be tolesnio gryninimo.

60 PAVYZDYS

17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(2'''-(1''''-piperazinokarboniloksi)etil)indol-5'''-il)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktako-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas

35

I maišomą tirpalą, kuriame yra 17-etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(2'''-(1''''-imidazolilkarbo-

niloksi)etil)indol-5'''-il)-oksi-3'''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas (100 mg, 0.096 mmol, 1 ekv) ir THF 1 ml) kambario temperatūroje azoto atmosferoje pridedama piperazinas (82 mg, 0.956 mmol, 10 ekv). Mišinys maišomas 2 valandas kambario temperatūroje, laikomas per naktį šaldytuve ir maišomas dar 6 valandas kambario temperatūroje. Mišinys praskiedžiamas etilo acetatu, plaunamas 1 N HCl, sočiu natrio bikarbonato tirpalu ir druskos tirpalu. Produktas gryninamas flash-chromatografijos metodu ant silikagelio (5 % metanolis/metileno chloridas + 1 % amonio hidroksido), gaunama 74 mg. Masių spektras (FAB) 1064 (M⁺+1).

PAVYZDYS 61

17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4'''-(1'''-(2'''-(2'''-(2'''-(2'''-hidroksi)etilaminokarboniloksi)etil)indol-5'''-il)-oksi-3'''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas

I maišomą tirpalą, kuriame yra 17-etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4'''-(1'''-(2'''-(1'''-(2'''-(2'''-imidazolikarboniloksi)etil)indol-5'''-il)-oksi-3'''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas (100 mg, 0.096 mmol, 1 ekv) ir THF (1 ml) kambario temperatūroje azoto atmosferoje pridedama etanolaminas (29 µl, 0.478 mmol, 5 ekv). Reakcijos mišinys maišomas per naktį. Mišinys praskiedžiamas etilo acetatu, plaunamas 1N HCl, sočiu natrio bikarbonato tirpalu ir druskos tirpalu. Produktas gryninamas flash-chromatografijos metodu ant

5

•

10

15

20

25

30

35

5

10

30

64 Pavyzdys

35

I maišomą tirpalą, kuriame yra 17-etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1'''-(2''''-(1'''''-imidazolil-karboniloksi)-etil)indol-5'''-il)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-aza-triciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktako-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas (100 mg, 0.096 mmol, 1 ekv) ir THF (1 ml), kambario temperatūroje azoto atmosferoje pridedama morfolinas (42 µl, 0.478 mmol, 5 ekv. Reakcijos mišinys maišomas 4 valandas. Mišinys praskiedžiamas etilo acetatu, plaunamas 1N HCl, sočiu natrio bikarbonato tirpalu ir druskos tirpalu. Produktas gryninamas preparatyvinės TLC metodu ant silikagelio (4% metanolio/metileno chloridas) ir gaunama 85 mg produkto. Junginys toliau gryninamas preparatyvinės TLC metodu ant silikagelio (4 % metanolio/metileno chloridas) ir gaunama 67 mg 17-etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1'''-(2''''-(1'''''-morfolin-karboniloksi)etil)indol-5'''-il)oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-aza-triciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktako-18-en-2, 3, 10, 16-tetraono.

Masių spektras (FAB) 1064 (M⁺).

25 65 PAVYZDYS

17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1'''-(2''''-(difenilaminokarboniloksi)etil)indol-5'''-il)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-aza-triciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktako-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas

I maišomą tirpalą, kuriame yra 17-etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1'''-(2''''-hidroksietil)indol-5'''-il)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktako-18-en-2, 3,

- 10, 16-tetraonas (100 mg, 0.105 mmol, 1 ekv) metileno chloride (1 ml) azoto atmosferoje pridedama difenilkarbamilchloridas (29 mg, 0.13 mmol, 1.2 ekv), trietilaminas (22 μ l, 0.16 mmol, 1.5 ekv) ir dimetilaminopiridinas (3 mg, 0.021 mmol, 0.2 ekv). Reakcijos mišinys maišomas per naktį. Pridedama dar difenilkarbamilchlorido (15 mg) ir trietilamino (11 μ l). Po 3 valandų mišinys praskiedžiamas etilo acetatu, plaunamas 1N vandeniniu HCl, vandeniu bei druskos tirpalu. Organinis sluoksnis džiovinamas virš bevandenio magnio sulfato, filtruojamas ir koncentruojamas vakuume. Produktas gryninamas preparatyvinės TLC metodu (3 % MeOH/metileno chloridas) ir gaunama 50 mg 17-etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1'''-(2''''-(difenilaminokarboniloksi)-etil)indol-5'''-il)-oksi-3'''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-aza-triciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraono.
- 20 Masių spektras (FAB) 1046 (M^+).

66 PAVYZDYS

- 17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1'''-(2''''-(dietilaminokarboniloksi)etil)indol-5'''-il)-oksi-3'''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-aza-triciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas
- 30 Į maišomą tirpalą, kuriame yra 17-etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1'''-(2''''-hidroksietil)indol-5'''-il)-oksi-3'''-metoksiciklo-heksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2, 3,
- 35 10, 16-tetraonas (100 mg, 0.105 mmol, 1 ekv) metileno chloride (1 ml) azoto atmosferoje pridedama dietilkarbamilchloridas (16 μ l, 0.13 mmol, 1.2 ekv), tri-

etilaminas (22 μ l, 1.5 ekv) ir dimetilaminopiridinas (3 mg, 1.0 ekv). Reakcijos mišinys maišomas per naktį. Mišinys šildomas esant virimo temperatūrai 4 dienas. Po to mišinys atšaldomas, praskiedžiamas etilo acetatu, 5 plaunamas 1N vandeniniu HCl, bei druskos tirpalu. Organinis sluoksnis džiovinamas virš bevandenio magnio sulfato, filtruojamas ir koncentruojamas vakuume. Produktas gryninamas preparatyvinės TLC metodu (3 % MeOH/metileno chloridas) ir gaunama 16 mg 17-etil-1, 14-
10 dihidroksi-12-[2'-(4''-(1'''-(2''''-(dietilaminokarboniloksietil)indol-5'''-il))-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-aza-triciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-
15 oktako-18-en-2, 3, 10, 16-tetraono. Masių spektras (FAB) 1057 ($M^+ + Li$).

67 PAVYZDYS

17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1'''-(2''''-metansulfoniloksietil)indol-5'''-il))-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-aza-triciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-
20 oktako-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas

25 Į maišomą tirpalą, kuriame yra 17-etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1'''-(2''''-hidroksietil)indol-5'''-il))-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-
23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktako-18-en-2, 3,
30 10, 16-tetraonas (500 mg, 0.526 mmol, 1 ekv) metileno chloride (20 ml) azoto atmosferoje esant 0°C pridedama trietilaminas (147 μ l, 1.053 mmol, 2 ekv) ir po to metansulfonilchloridas (54 μ l, 0.579 mmol, 1.1 ekv). Reakcijos mišinys maišomas 10 minučių ir šaldymo vonia
35 pašalinama. Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 3 valandas. Mišinys laikomas šaldytuve per

naktį. Tirpiklis pašalinamas vakuume. Produktas naudojamas toliau be gryninimo.

68 PAVYZDYS

5 17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4'-(1'-(2'-(azido-etil)indol-5'-il)-oksi-3'-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-aza-triciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas

I maišomą tirpalą, kuriame yra 17-etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4'-(1'-(2'-(metansulfoniloksi-etil)-indol-5'-il)-oksi-3'-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-aza-triciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas (0.526 mmol, 1 ekv) ir DMF 10 ml) azoto atmosferoje pridedama natrio azido (171 mg, 2.63 mmol, 5 ekv). Reakcijos mišinys šildomas 2 valandas esant 60°C. Tirpiklis pašalinamas vakuume. Liekana praskiedžiama etilo acetatu ir plaunama druskos tirpalu. Vandeninis sluoksnis 3 kartus ekstrahuojamas etilo acetatu. Organinis ekstraktas džiovinamas virš bevandenio magnio sulfato, filtruojamas ir koncentruojamas vakuume. Produktas gryninamas flash chromatografijos metodu ant silikagelio (2:1 heksanas/acetonas) ir gaunama 310 mg 17-etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4'-(1'-(2'-(azidoetil)indol-5'-il)-oksi-3'-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-aza-triciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraono.

Masių spektras (FAB) 975 (M⁺).

17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4'-(1'''-(2'''-ami-
no-etil)indol-5'''-il)-oksi-3'''-metoksicikloheksil)-1'-
5 metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-
11, 28-dioksa-4-aza-triciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-
2, 3, 10, 16 tetraonas

70 PAVYZDYS

17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4'-(1'''-t-butildi-
30 metilsililoksi-etoksi-etil)indol-5'''-il)-oksi-3'''-metok-
si-cikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19,
21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-aza-triciklo-
[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas .

35 Į maišomąjį tirpalą, kuriame yra tri[1-(2-t-butildi-metilsililoksietoksietil)indol-5-il]-indol-5-il] bismutinas (360 mg, 0.31 mmol) ir metileno chloridas (3 ml) kam-

bario temperatūroje, pridedama peracto rūgštis (0.05 ml, 32 % tirpalas acto rūgštyje) ir po 10 minučių į šį mišinį pridedama 17-etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(3'', 4''-dihidroksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas (200 mg, 0.25 mmol) ir Cu(OAc)₂ (20 mg). Reakcijos mišinys maišomas 18 valandų. Reakcija sustabdoma pridedant sotų natrio bikarbonato tirpalą ir mišinys ekstrahuojamas metileno chloridu. Organiniai ekstraktai sujungiami, džiovinami virš natrio sulfato, filtruojami ir koncentruojami vakuume. Produktas išskiriamas ir gryninamas preparatyvinės TLC metodu ant silikagelio (3:1, heksanas/acetonas), gaunama 120 mg pavadinime nurodyto junginio (tamsi alyva).

71 PAVYZDYS

17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1'''-hidroksietoksietilindol-5'''-il)-oksi-3'''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas

Į tirpalą, kuriame yra 17-etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-t-butildimetilsililoksietilindol-5'''-il)-oksi-3'''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas (120 mg) metileno chloride (3 ml), pridedama kambario temperatūroje p-toluolsulforūgšties (20 mg) metanolyje (3 ml). Reakcijos mišinys maišomas 3 valandas. Reakcija sustabdoma pridedant sotų natrio bikarbonato tirpalą ir mišinys ekstrahuojamas metileno chloridu. Ekstraktai sujungiami, džiovinami virš natrio sulfato, filtruojami ir koncentruojami vakuume. Produktas gryninamas preparatyvinės TLC metodu ant sili-

kagelio (2:1, heksanas/acetonas) ir gaunamas pavadinime nurodytas junginys (51 mg). Dalinis ¹BMR spektras, (CDCl₃, 200 MHz), cheminiai poslinkiai: 7.19 (d, J=9Hz, 1H); 7.17 (d, J=2 Hz, 1H); 7.08 (d, J=3.5 Hz, 1H); 6.89 (dd, J=2Hz ir J=9Hz, 1H); 6.34 (d, J=3.5 Hz, 1H); 4.22 (t, J=5Hz, 2H); 3.73 (t, J=5Hz, 2H); 3.57 (t, J=5Hz, 2H); 3.39 (t, J=5Hz, 2H).

72 PAVYZDYS

10

17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(3''-metoksi-4''-(1'''-(1'''-oksoprop-3'''-il)indol-5'''-il)oksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-aza-triciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetronas

15

Į tirpalą, kuriame yra 17-etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1'''-(3'''-hidroksipropil)-indol-5'''-il)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-aza-triciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas (700 mg, 0.726 mmol) ir metileno chloridas (25 ml), pridedama DMSO (2 ml) ir diizopropiletilaminas (3.7 ml) ir po to piridino ir sieros trioksido kompleksas (650 mg, 4.1 mmol). Mišinys maišomas 20 minučių, po to išpilamas į sotų natrio bikarbonato tirpalą ir ekstrahuojamas metileno chloridu, ekstraktas džiovinamas virš natrio sulfato, filtruojamas ir koncentruojamas vakuume. Produktas gryninamas koloninės chromatografijos metodu ant silikagelio (4:1, heksanas/acetonas) ir gaunamas pavadinime nurodytas junginys (457 mg).

25

30

Dalinis ¹BMR spektras, (CDCl₃, 200 MHz), cheminiai poslinkiai: 9.77 (s, 1H); 7.19 (d, J=2 Hz, 1H); 7.15 (d, J=9 Hz, 1H); 7.04 (d, J=3.5 Hz, 1H); 6.89 (dd, J=2Hz ir J=9Hz, 1H); 6.33 (d, J=3.5 Hz, 1H); 4.39 (t, J=5Hz, 2H); 2.94 (t, J=5Hz, 2H).

35

73 PAVYZDYS

17-Etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(3''-metoksi-4''-(1'''-(1''''-karboksiet-2''''-il)indol-5'''-il)oksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-aza-triciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas

Į maišomą tirpalą, kuriame yra 17-etil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(3''-metoksi-4''-(1'''-(1''''-oksoprop-3''''-il)-indol-5'''-il)oksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-aza-triciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas (100 mg), 5-bromindolas (300 mg) ir 2-metil-2-butenas (0.80 ml) t-butanolyje (4 ml), pridama natrio chlorito (15 mg) tirpalas ir natrio dihidrofosfato (15 mg) tirpalas vandenyje (0.15 ml). Reakcijos mišinys maišomas 0.5 valandos, po to koncentruojamas vakuume. Liekana išpilama į 10 ml vandens, kur yra du lašai 2N HCl ir dietilo eteris.

Organinis ekstraktas džiovinamas virš natrio sulfato, filtruojamas ir koncentruojamas vakuume. Produktas gryninamas preparatyvinės TLC metodu (2 kartus): iš pradžių 2:1 heksanas/acetonas, po to 7 % metanolis metileno chloride, ir flash-chromatografijos metodu ant C₁₈ kolonėlės su 60 % acetonitrilu vandenyje. Gaunama 11 mg pavadinime nurodyto junginio. Masių spektras (FAB) 1001 (M⁺ + Na).

Naudojant bendras procedūras, aprašytas pavyzdžiuose 1-73, iš atitinkamai pakeistų pradinių medžiagų ir reagentų buvo pagaminti tokie žemiau pateikti junginiai, turintys formulę I (kai R⁴ yra vandenilis, R⁵ yra metilas, etilas, propilas arba alilas; R¹⁰ yra vandenilis ir n=2).

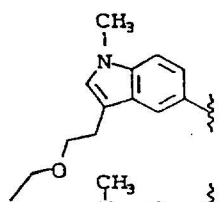
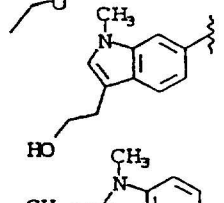
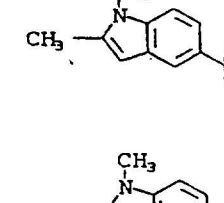
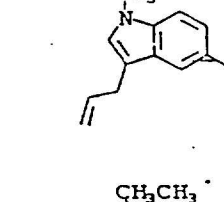
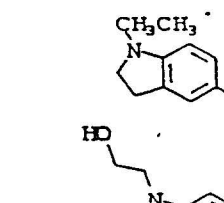
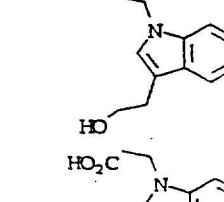
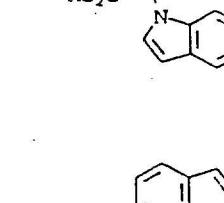
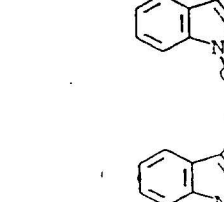
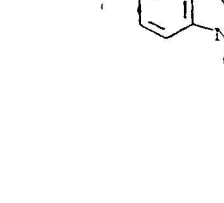
PAVYZDYS Nr.

R¹

R²

R³

R⁵

74		H	OH	CH ₃ CH ₂
75		CH ₃	OH	CH ₃ CH ₂
76		CH ₃	OH	CH ₃ CH ₂
77		CH ₃	OH	CH ₃ CH ₂
78		CH ₃	OH	CH ₃ CH ₂
79		CH ₃	OH	CH ₃ CH ₂
80		CH ₃	OH	CH ₃ CH ₂
81		CH ₃	OH	CH ₃ CH ₂
82		CH ₃	OH	CH ₃ CH ₂

83 PAVYZDYS

T-Lastelių proliferacijos testas

5 1. Pavyzdžio paruošimas

Testuojami junginiai tirpinami absoliučiam alkoholyje. Koncentracija 1 mg/ml.

10 2. Testas

Pelių C57B1/6 blužnis steriliai atskiriama ir atsargiai disocijuojama atšaldytoje iki 0 °C RPMI 1640 kultūrinėje terpėje (GIBC), Grand Island, N.Y), kurioje
15 yra 10 % termiškai apdoroto veršelių embrionų serumo (GIBO). Ląstelės tabletuojamos centrifuguojant esant 1500 rpm 8 minutes. Priemaišiniai eritrocitai pašalinami veikiant tabletę amonio chlorido lizuojančiu bufferiu (GIBO) 2 minutes esant 4 °C. Pridedama atšaldyta
20 terpė ir ląstelės vėl centrifuguojamos esant 1500 rpm 8 minutes. T-limfocitai išskiriami leidžiant ląstelių suspensiją per nailono pluošto koloną tokiu būdu: nailono pluošto kolona paruošiama užpilant plautu ir išdžiovintu nailono pluoštu 20 ml plastmasinius švirkštus. Kolonos sterilinamos autoklavuojant 30 minučių
25 esant 25 °F. Nailono pluošto kolonos sudrėkinamas šilta (37 °C) kultūrine terpe ir praplaunamos ta pačia terpe. Praplautos blužnies ląstelės resuspenduojamos pašildytoje terpėje ir lėtai užnešamos ant kolonos. Po to
30 kolonos inkubuojamos 1 valandą esant 37 °C vertikalioje padėtyje. Neadsorbuoti T-limfocitai eliuojami iš kolonų veikiant pašildyta kultūrine terpe ir ląstelių suspensija centrifuguojama kaip tai aprašyta aukščiau.

35 Išgryninti T-limfocitai resuspenduojami (2.5×10^5 ląstelių/ml) pilnoje kultūrinėje terpėje, kuri sudaryta iš RPMI 1640 terpės su 10 % terminiu būdu inaktyvuoto

veršelių embrionų serumu, 100 mM glutamino, 1 mM natrio piruvato, 2×10^{-5} M 2-merkaptoetanolio ir 50 µg/ml gentamicino. Pridedama jonomicino (250 ng/ml) ir PMA 10 ng/ml. Ląstelių suspensija čia pat išpilstoma į 96 duobučių plokščiadugnes mikrotitravimo plokšteles (Kos-
 5 tar), po 200 µl į duobutę. Testuojami junginiai įvairiai praskiesti išpilstomi po 20 µl į duobutę su trimis pakartojimais. Standartu buvo naudojamas 17-alil-1, 14-dihidroksi-12-[2'-(4''-hidroksi-3''-metoksi-ciklohek-
 10 sil)-1'-metilvinil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-dioksa-4-aza-triciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakoz-18-en-2, 3, 10, 16-tetraonas. Plokštelės su kultūromis inkubuojamos 44 valandas esant 37 °C drėkinamoje atmosferoje, sudarytoje iš 5 % CO₂ ir 95 %
 15 oro. T-Limfocitų proliferacija buvo įvertinta matuojant tričiu žymėto trimido įsisavinimą. Po 44 valandų ląstelės buvo pulsiškai pažymėtos po 2 mikro kiuri į duobutę tritintu timidinu (NEN, Cambridge, MA). Dar po 4 valandų inkubavimo kultūros surenkamos ant stiklo
 20 pluošto filtrų, naudojant pavyzdžių multisurinkėją. Filtro diskelių, atitinkančių individualias duobutes, radioaktyvumas, matuojamas standartiniais skysčių scintiliacijos metodais (beta-skaitliukas). Apskai-
 25 čiuojamas vidutinis scintiliacijų skaičius per minutę, tenkantis duobutės replikai, ir rezultatai išreiškiami kaip junginio koncentracija, kuri reikalinga 50 % inhibuoti tritinto timidino įsisavinimą T-ląstelėmis.

Pagal pateiktą metodiką buvo testuota eilė junginių.
 30 T-ląstelių proliferaciją pagal aukščiau pateiktą testą inhibavo tokie junginiai, kurie pateikti sekančių pavyzdžių pavadinimuose: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 23, 26, 28, 31, 32, 33, 34, 35, 37, 39, 42, 44, 46, 47, 48, 49, 50,
 35 51, 52, 53, 54, 57, 58, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 69, 71, 72 ir 73.

Šio testo rezultatai patikimai demonstruoja šio išradimo junginiams būdingą imunosupresinį aktyvumą.

5 Siekiant nustatyti antagonistinį aktyvumą, aukščiau minėta procedūra modifikuojama taip: junginių pra-
skiedimai inkubuojami su 17-alil-1, 14-dihidroksi-12-
[2'-(4''-hidroksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvi-
nil]-23, 25-dimetoksi-13, 19, 21, 27-tetrametil-11, 28-
dioksa-4-aza-triciklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktako-16-en-2, 3,
10 10, 16-tetraonu (standartas), kurio koncentracija yra
1.2 nM, t.y. tokia koncentracija, kuri 100 % inhibuoja
T-ląstelių proliferaciją. Matuojama junginio kon-
centracija, kuriai esant 50 % sumažėja inhibavimas,
kuri sukelia pats standartas, ir nustatoma ED₅₀ reikšmė.

15

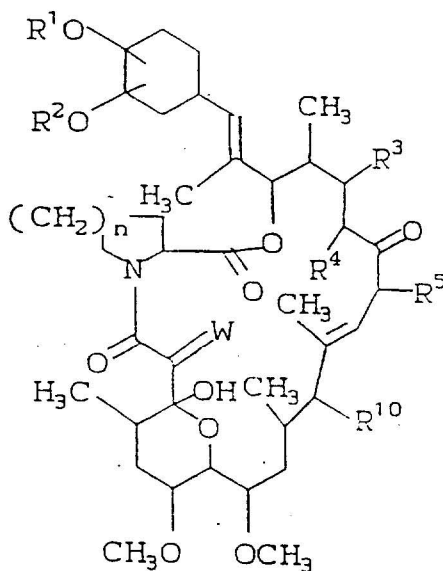
Kadangi aukščiau pateiktas parašymas pateikia šio iš-
radimo principus su pavyzdžiais, kurie pateikti ilius-
tracijos dėlei, suprantama, jog išradimo praktika apima
visas galimas variacijas, adaptacijas, modifikacijas,
20 delecijas ar priedus prie čia aprašytų metodikų ar
protokolų, įeinančių į apibrėžties punktų ir jų ekvi-
valentų sudėtį.

25

30

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Junginys, turintis formulę I:



I

arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, kurioje

R¹ yra:

- (1) heteroarilas;
- (2) pakeistas heteroarilas, kuriame yra pakaitai X, Y ir Z;
- (3) heteroaril-C₁₋₁₀-alkilas;
- (4) pakeistas heteroaril-C₁₋₁₀-alkilas, kuriame heteroarilo grupėje yra pakaitai X, Y ir Z ir alkilo fragmentas gali būti pakeistas vienu arba daugiau pakaitų, kurie parinkti iš:
 - (a) hidroksilo,
 - (b) oksogrupės,
 - (c) C₁₋₆-alkoksigrupės,

- (d) aril- C_{1-3} -alkoksigrupės,
- (e) pakeistos aril C_{1-3} -alkoksigrupės, kurioje arilo grupėje yra pakaitai X, Y ir Z,
- (f) nepakeista arba pakeista ariloksigrupė, kurioje
5 arilo grupėje yra pakaitai X, Y ir Z,
- (g) $-OCO-C_{1-6}$ -alkilas,
- (h) $-NR^6R^7$, kai R^6 ir R^7 nepriklausomai vienas nuo kito yra pasirinktinai
- (i) vandenilis,
- 10 (ii) pakeistas arba nepakeistas C_{1-10} -alkilas, turintis vieną ar daugiau pakaitų, tarp kurių pasirinktinai:
 - (a') arilas, nepakeistas arba pakeistas X, Y, Z,
 - 15 (b') heteroarilas, nepakeistas arba pakeistas X, Y, Z,
 - (c') $-OH$,
 - (d') C_{1-6} -alkoksigrupė,
 - (e') $-CO_2H$,
 - 20 (f') $-CO_2-C_{1-6}$ -alkilas,
 - (g') $-C_{3-7}$ -cikloalkilas ir
 - (h') $-OR^{11}$,
- (iii) C_{3-10} -alkenilas, nepakeistas arba pakeistas vienu
25 ar keliais pakaitais, tarp kurių pasirinktinai:
 - (a') arilas, nepakeistas arba pakeistas X, Y, Z,
 - (b') heteroarilas, nepakeistas arba pakeistas X, Y, Z,
 - 30 (c') $-OH$,
 - (d') C_{1-6} -alkoksigrupė,

- (e') $-\text{CO}_2\text{H}$,
- (f') $-\text{CO}_2-\text{C}_{1-6}-\text{alkilas}$,
- (g') $-\text{C}_{3-7}-\text{cikloalkilas}$ ir
- (h') $-\text{OR}^{11}$,

5

(iv) arba kai R^6 , R^7 ir N atomas, prie kurio jie prijungti, sudaro nepakeistą arba pakeistą 3-7 narių heterociklinį žiedą, kurio sudėtyje gali būti vienas arba du papildomi heteroatomai nepriklausomai vienas nuo kito parinkti iš grupės, sudarytos iš O, $\text{S}(\text{O})_p$, NR^{14} , kai R^{14} yra vandenilis arba $\text{C}_{1-6}-\text{alkilas}$, nepakeistas arba pakeistas fenilu, p lygus 0, 1 arba 2,

10

15 (i) $-\text{NR}^6\text{CO}-\text{C}_{1-6}-\text{alkil}-\text{R}^7$, kuriame R^6 ir R^7 reikšmės apibrėžtos aukščiau,

(j) $-\text{NR}^6\text{CO}_2-\text{C}_{1-6}-\text{alkil}-\text{R}^7$,

(k) $-\text{NR}^6\text{CO}-\text{NR}^6\text{R}^7$,

(l) $-\text{OCONR}^6\text{R}^7$,

20

(m) $-\text{COOR}^6$,

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

(o) arilas,

(p) pakeistas arilas, kuriame yra pakaitai X, Y ir Z,

(q) $-\text{OR}^{11}$, ir

25

(r) $-\text{S}(\text{O})_p-\text{C}_{1-6}-\text{alkilas}$;

(5) heteroaril- $\text{C}_{1-10}-\text{alkilas}$, kuriame vienas arba keli anglies atomai pakeisti grupe pasirinktina iš: $-\text{NR}^6-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})_p-$, $-\text{CO}_2$, $-\text{O}_2\text{C}-$, $-\text{CONR}^6-$, $-\text{NR}^6\text{CO}-$, $-\text{NR}^6\text{CONR}^7-$;

30

(6) pakeistas heteroaril- $\text{C}_{1-10}-\text{alkilas}$, kuriame vienas arba keli alkiliniai anglies atomai pakeisti grupe pasirinktinai iš: $-\text{NR}^6-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})_p-$, $-\text{CO}_2$, $-\text{O}_2\text{C}-$, $-\text{CONR}^6-$, $-\text{NR}^6\text{CO}$, $-\text{NR}^6\text{CONR}^7-$, heteroarilo grupė

pakeista X, Y ir Z, o alkilo grupė gali būti pakeista vienu arba keliais pakaitais pasirinktinai, tarp jų:

- 5 (a) hidroksilas,
- (b) oksogrupė,
- (c) C₁₋₆-alkoksigrupė,
- (d) aril-C₁₋₃-alkoksigrupė,
- (e) pakeista arilC₁₋₃-alkoksigrupė, kurioje arilo grupėje yra pakaitai X, Y ir Z,
- 10 (f) nepakeista arba pakeista ariloksigrupė, kurioje arilo grupėje yra pakaitai X, Y ir Z,
- (g) -OCO-C₁₋₆-alkilas,
- (h) -NR⁶R⁷, kai R⁶ ir R⁷ turi aukščiau apibrėžtas reikšmes,
- 15 (i) -NR⁶CO-C₁₋₆-alkil-R⁷,
- (j) -NR⁶CO₂-C₁₋₆-alkil-R⁷,
- (k) -NR⁶CO-NR⁶R⁷,
- (l) -OCONR⁶R⁷,
- 20 (m) -COOR⁶,
- (n) -CHO,
- (o) arilas,
- (p) pakeistas arilas, kuriame yra pakaitai X, Y ir Z,
- (q) -OR¹¹, ir
- 25 (r) -S(O)_p-C₁₋₆-alkilas;
- (7) heteroaril-C₃₋₁₀-alkenilas, kuriame alkenilas turi nuo vienos iki keturių dvigubų jungčių;
- 30 (8) heteroaril-C₃₋₁₀-alkenilas, kuriame alkenilas turi nuo vienos iki keturių dvigubų jungčių ir kai vienas arba keli alkiliniai anglies atomai pakeisti

grupe pasirinktinai iš: $-NR^6-$, $-O-$, $-S(O)_p-$, $-CO_2$, $-O_2C-$, $-CONR^6-$, $-NR^6CO-$, $-NR^6CONR^7-$;

- 5 (9) pakeistas heteroaril- C_{3-10} -alkenilas, kuriame alkenilas turi nuo vienos iki keturių dvigubų jungčių ir kai vienas arba keli alkiliniai anglies atomai gali būti pakeisti grupe pasirinktinai iš: $-NR^6-$, $-O-$, $-S(O)_p-$, $-CO_2$, $-O_2C-$, $-CONR^6-$, $-NR^6CO-$, $-NR^6CONR^7-$, heteroarilinė grupė pakeista X, Y ir Z, o alkilo grupė gali būti pakeista vienu arba keliais pakaitais pasirinktinai, tarp jų:
- 10 (a) hidroksilas,
 (b) oksogrupė,
 15 (c) C_{1-6} -alkoksigrupė,
 (d) aril- C_{1-3} -alkoksigrupė,
 (e) pakeista aril C_{1-3} -alkoksigrupė, kurioje arilo grupėje yra pakaitai X, Y ir Z,
 (f) nepakeista arba pakeista ariloksigrupė, kurioje arilo grupėje yra pakaitai X, Y ir Z,
 20 (g) $-OCO-C_{1-6}$ -alkilas,
 (h) $-NR^6R^7$, kuriame R^6 ir R^7 reikšmės apibrėžtos aukščiau,
 (i) $-NR^6CO-C_{1-6}$ -alkilas, kuriame R^6 reikšmės apibrėžtos aukščiau,
 25 (j) $-NR^6CO_2-C_{1-6}$ -alkilas,
 (k) $-NR^6CO-NR^6R^7$,
 (l) $-OCONR^6R^7$,
 (m) $-COOR^6$,
 30 (n) $-CHO$,
 (o) arilas,
 (p) pakeistas arilas, kuriame yra pakaitai X, Y ir Z,
 (q) $-OR^{11}$, ir

(r) $-S(O)_p-C_{1-6}$ -alkilas;

R^2 gali būti pasirinktinai:

- 5 (1) R^1 reikšmės;
 (2) vandenilis;
 (3) fenilas;
 (4) pakeistas fenilas, turintis pakaitus X, Y, Z;
 (5) 1- arba 2-naftilas;
10 (6) pakeistas 1- arba 2-naftilas, turintis pakaitus X,
 Y, Z;
 (7) bifenilas;
 (8) pakeistas bifenilas, turintis pakaitus X, Y, Z;
 (9) C_{1-10} -alkilas;
15 (10) pakeistas C_{1-10} -alkilas, kuriame vienas ar daugiau
 pakaitų pasirinktinai yra:

 (a) hidroksilas,
 (b) oksogrupė,
20 (c) C_{1-6} -alkoksigrupė,
 (d) aril- C_{1-3} -alkoksigrupė,
 (e) pakeista aril C_{1-3} -alkoksigrupė, kurioje arilo gru-
 pėje yra pakaitai X, Y ir Z,
 (f) nepakeista arba pakeista ariloksigrupė, kurioje
25 arilo grupėje yra pakaitai X, Y ir Z,
 (g) $-OCO-C_{1-6}$ -alkilas,
 (h) NR^6R^7 , kuriame R^6 ir R^7 turi aukščiau apibrėžtas
 reikšmes,
 (i) $-NR^6CO-C_{1-6}$ -alkil- R^7 , kuriame R^6 ir R^7 reikšmės api-
30 brėžtos aukščiau,
 (j) $COOR^6$, kuriame R^6 reikšmės apibrėžtos aukščiau,

- (k) -CHO,
- (l) fenilas,
- (m) pakeistas fenilas, turintis pakaitus X, Y ir Z,
- (n) 1- arba 2-naftilas,
- 5 (o) pakeistas 1- arba 2-naftilas, turintis pakaitus X, Y, Z,
- (p) bifenilas,
- (q) pakeistas bifenilas, turintis pakaitus X, Y, Z,
- (r) -OR¹¹, ir
- 10 (s) S(O)_p-C₁₋₆-alkilas;
- (11) C₃₋₁₀-alkenilas;
- (12) pakeistas C₃₋₁₀-alkenilas, turintis pasirinktinai
- 15 vieną ar daugiau pakaitų, tarp jų:
- (a) hidroksilas,
- (b) oksogrupė,
- (c) C₁₋₆-alkoksigrupė,
- 20 (d) fenil-C₁₋₃-alkoksigrupė,
- (e) pakeista fenil-C₁₋₃-alkoksigrupė, kurioje fenilo grupėje yra pakaitai X, Y ir Z,
- (f) -OCO-C₁₋₆-alkilas,
- (g) -NR⁶R⁷, kuriame R⁶ ir R⁷ turi aukščiau apibrėžtas
- 25 reikšmes,
- (h) -NR⁶CO-C₁₋₆-alkilas, kuriame R⁶ reikšmės apibrėžtos aukščiau,
- (i) -COOR⁶, kuriame R⁶ reikšmės apibrėžtos aukščiau,
- (j) -CHO,
- 30 (k) fenilas,
- (l) pakeistas fenilas, turintis pakaitus X, Y ir Z,
- (m) 1- arba 2-naftilas,

- (n) pakeistas 1- arba 2-naftilas, turintis pakaitus X, Y ir Z,
- (o) bifenilas,
- (p) pakeistas bifenilas, turintis pakaitus X, Y ir Z,
- 5 (q) $-OR^{11}$, ir
- (r) $-S(O)_p-C_{1-6}$ -alkilas;
- (13) C_{3-10} -alkinilas;
- 10 (12) pakeistas C_{3-10} -alkinilas, turintis pasirinktinai vieną ar daugiau pakaitų, tarp jų:
 - (a) hidroksilas,
 - (b) oksogrupė,
 - 15 (c) C_{1-6} -alkoksigrupė,
 - (d) fenil- C_{1-3} -alkoksigrupė,
 - (e) pakeista fenil- C_{1-3} -alkoksigrupė, kurioje fenilo grupėje yra pakaitai X, Y ir Z,
 - (f) $-OCO-C_{1-6}$ -alkilas,
 - 20 (g) $-NR^6R^7$, kuriame R^6 ir R^7 turi aukščiau apibrėžtas reikšmes,
 - (h) $-NR^6CO-C_{1-6}$ -alkilas, kuriame R^6 reikšmės apibrėžtos aukščiau,
 - (i) $-COOR^6$, kuriame R^6 reikšmės apibrėžtos aukščiau,
 - 25 (j) $-CHO$,
 - (k) fenilas,
 - (l) pakeistas fenilas, turintis pakaitus X, Y ir Z,
 - (m) 1- arba 2-naftilas,
 - (n) pakeistas 1- arba 2-naftilas, turintis pakaitus X, Y ir Z,
 - 30 (o) bifenilas,
 - (p) pakeistas bifenilas, turintis pakaitus X, Y ir Z,

- (q) $-OR^{11}$, ir
 (r) $-S(O)_p-C_{1-6}$ -alkilas;

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

5

R^3 yra vandenilis, hidroksilas, OR^{11} arba C_{1-6} -alkoksigrupė;

R^4 yra vandenilis arba R^3 ir R^4 kartu sudaro dvigubą jungtį;

10

R^5 yra metilas, etilas, propilas arba alilas;

R^{10} yra vandenilis, hidroksigrupė, OR^{11} arba fluoras;

R^{11} pasirinktinai gali būti:

15

(a) $-PO(OH)O^-M^+$, kai M^+ yra teigiamo krūvio neorganinis arba organinis jonas,

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

(c) $-CO(CH_2)_qCO_2^-M^+$, kai q lygus 1-3, ir

20

(d) $-CO-C_{1-6}$ -alkil- NR^6R^7 , kuriame R^6 ir R^7 turi aukščiau apibrėžtas reikšmes ir alkilinė grupė nepakeista arba pakeista vienu arba keliais pakaitais pasirinktinai, tarp jų:

(i) hidroksilas,

(ii) C_{1-6} -alkoksigrupė,

25

(iii) $-NR^{16}R^{17}$, kuriame R^{16} ir R^{17} nepriklausomai vienas nuo kito gali būti pasirinktinai:

(a') vandenilis, ir

(b') C_{1-6} -alkilas,

(iv) $-COOR^6$, kuriame R^6 reikšmės apibrėžtos aukščiau,

30

(v) fenilas,

(vi) pakeistas fenilas, turintis pakaitus X, Y ir Z,

- (vii) heteroarilas,
- (viii) -SH, ir
- (ix) -S-C₁₋₆-alkilas;

5 W yra O arba (H, OH);

X, Y ir Z nepriklausomai vienas nuo kito yra pasirinktinai:

- 10 (a) vandenilis,
- (b) C₁₋₁₀-alkilas, nepakeistas arba pakeistas vienu ar keliais pakaitais, tarp kurių pasirinktinai:
 - (i) arilas,
 - 15 (ii) pakeistas arilas, turintis pakaitus X', Y' ir Z',
 - (iii) heteroarilas,
 - (iv) pakeistas heteroarilas, turintis pakaitus X', Y' ir Z',
 - (v) nepakeistas arba pakeistas ariloksiradikalas,
 - 20 turintis arilo grupėje pakaitus X', Y' ir Z',
 - (vi) -OR⁶,
 - (vii) -OR¹¹,
 - (viii) -OCOR⁶,
 - (ix) -OCO₂R⁶,
 - 25 (x) -NR⁶R⁷,
 - (xi) -CHO,
 - (xii) -NR⁶CO-C₁₋₆-alkil-R⁷,
 - (xiii) -NR⁶CO₂-C₁₋₆-alkil-R⁷,
 - (xiv) -NR⁶CONR⁶R⁷,
 - 30 (xv) -OCONR⁶R⁷,
 - (xvi) -CONR⁶R⁷,

- (c) C_{1-10} -alkilas, kai vienas arba keli alkiliniai anglies atomai pakeisti grupe pasirinktinai iš: $-NR^6-$, $-O-$, $-S(O)_p-$, $-CO_2-$, $-O_2C-$, $-CONR^6-$, $-NR^6CO-$, $-NR^6CONR^7-$, $-CO-$, $-CH(OH)-$, alkenilas arba alkinilas ir alkilas gali būti nepakeistas arba pakeistas vienu ar keliais pakaitais pasirinktinai, tarp jų:
- 5
- (i) arilas,
- 10 (ii) pakeistas arilas, turintis pakaitus X' , Y' ir Z' ,
- (iii) heteroarilas,
- (iv) pakeistas heteroarilas, turintis pakaitus X' , Y' ir Z' ,
- (v) nepakeistas arba pakeistas ariloksiradikalas,
- 15 turintis arilo grupėje pakaitus X' , Y' ir Z' ,
- (vi) $-OR^6$,
- (vii) $-OR^{11}$,
- (viii) $-OCOR^6$,
- (ix) $-OCO_2R^6$,
- 20 (x) $-NR^6R^7$,
- (xi) $-CHO$,
- (xii) $-NR^6CO-C_{1-6}$ -alkil- R^7 ,
- (xiii) $-NR^6CO_2-C_{1-6}$ -alkil- R^7 ,
- (xiv) $-NR^6CONR^6R^7$,
- 25 (xv) $-OCONR^6R^7$,
- (xvi) $-CONR^6R^7$,
- (d) halogenas,
- (e) $-NR^6R^7$,
- 30 (f) $-CN$,
- (g) $-CHO$,
- (h) $-CF_3$,

- (i) $-SR^8$, kai R^8 vandenilis, C_{1-6} -alkilas, trifluormetilais arba fenilas,
- (j) $-SOR^8$,
- (k) $-SO_2R^8$,
- 5 (l) $-CONR^6R^7$,
- (m) $R^9O(CH_2)_m-$, kai R^9 yra vandenilis, C_{1-6} -alkilas, hidroksi- C_{2-3} -alkilas, $-CF_3$, fenilas, R^{11} arba nafilais ir m lygu 0, 1, 2 arba 3,
- (n) $-CH(OR^{12})(OR^{13})$, kai R^{12} ir R^{13} yra C_{1-3} -alkilas arba
10 kartu sudaro etiliniį ar propiliniį tilteliį,
- (o) $R^9COO(CH_2)_m-$, kuriame R^9 ir m reikšmės apibrėžtos aukščiau,
- (p) $R^9OCO(CH_2)_m-$, kuriame R^9 ir m reikšmės apibrėžtos aukščiau, ir
- 15 (q) $-R^{11}$;

arba bet kurie du iš X, Y, Z gali būti sujungti norint sudaryti sotų žiedą, turintį 5, 6 arba 7 atomus, tarp šio žiedo atomų yra 1 arba 2 deguonies atomai, likusieji atomai yra anglies,

20

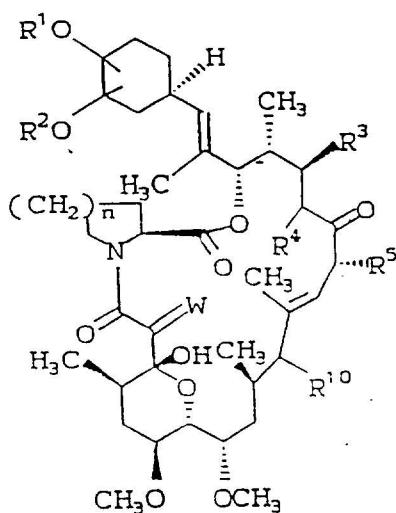
X', Y' ir Z' nepriklausomai vienas nuo kito yra pasirinktinai:

- 25 (a) vandenilis,
- (b) C_{1-7} -alkilas,
- (c) C_{2-6} -alkenilas,
- (d) halogenas,
- (e) $(CH_2)_m-NR^6R^7$, kuriame R^6 , R^7 ir m reikšmės apibrėžtos aukščiau,
- 30 (f) $-CN$,
- (g) $-CHO$,

- (h) $-\text{CF}_3$,
- (i) $-\text{SR}^8$, kai R^8 vandenilis, C_{1-6} -alkilas, trifluormetilas arba fenilas,
- (j) $-\text{SOR}^8$, kuriame R^8 reikšmės apibrėžtos aukščiau,
- 5 (k) $-\text{SO}_2\text{R}^8$, kuriame R^8 reikšmės apibrėžtos aukščiau,
- (l) $-\text{CONR}^6\text{R}^7$, kuriame R^6 ir R^7 reikšmės apibrėžtos aukščiau,
- (m) $\text{R}^9\text{O}(\text{CH}_2)_m-$, kuriame R^9 ir m reikšmės apibrėžtos aukščiau,
- 10 (n) $-\text{CH}(\text{OR}^{12})(\text{OR}^{13})$, kuriame R^{12} ir R^{13} reikšmės apibrėžtos aukščiau,
- (o) $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{R}^9\text{CO}(\text{CH}_2)_m- \end{array}$, kuriame R^9 ir m reikšmės apibrėžtos aukščiau,
- 15 (p) $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{R}^9\text{CO}(\text{CH}_2)_m- \end{array}$, kuriame R^9 ir m reikšmės apibrėžtos aukščiau, ir
- 20 (q) $-\text{R}^{11}$;

n yra 1 arba 2.

2. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
25 tuo, kad jame absoliuti konfigūracija Formulėje I yra apibrėžta Formule III:

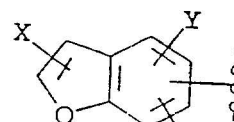
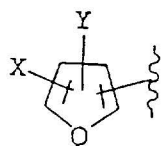


III

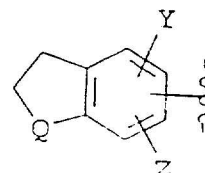
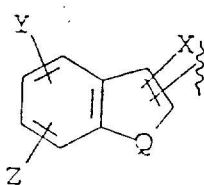
3. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame heteroarilas yra pasirenkamas iš grupės, į kurios sudėtį įeina:

5

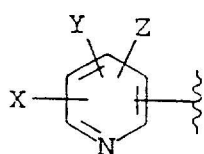
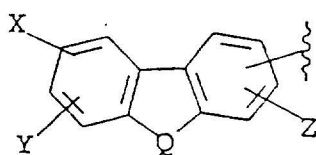
10



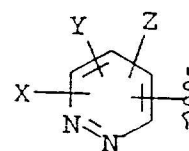
15



20

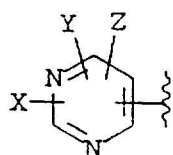


(Piridinas)

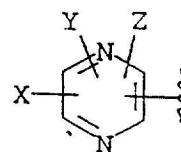


(Piridazinas)

25



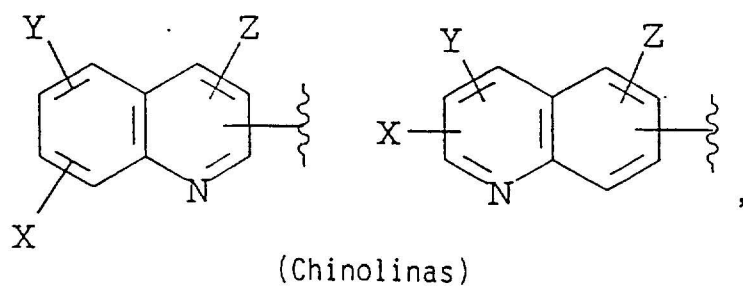
(Pirimidinas)



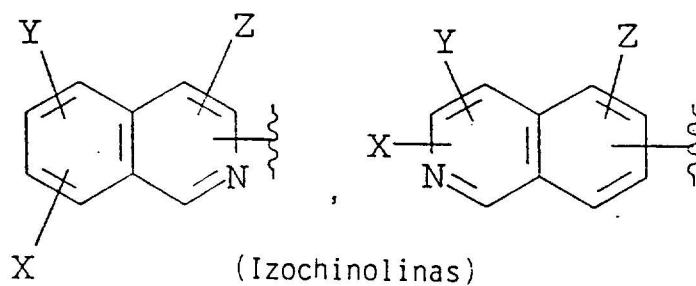
(Pirazinas)

30

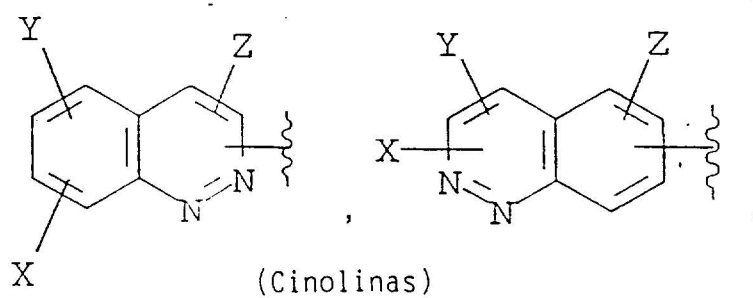
5



10

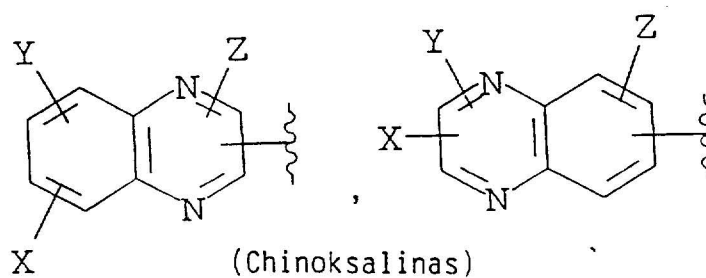


15



20

25

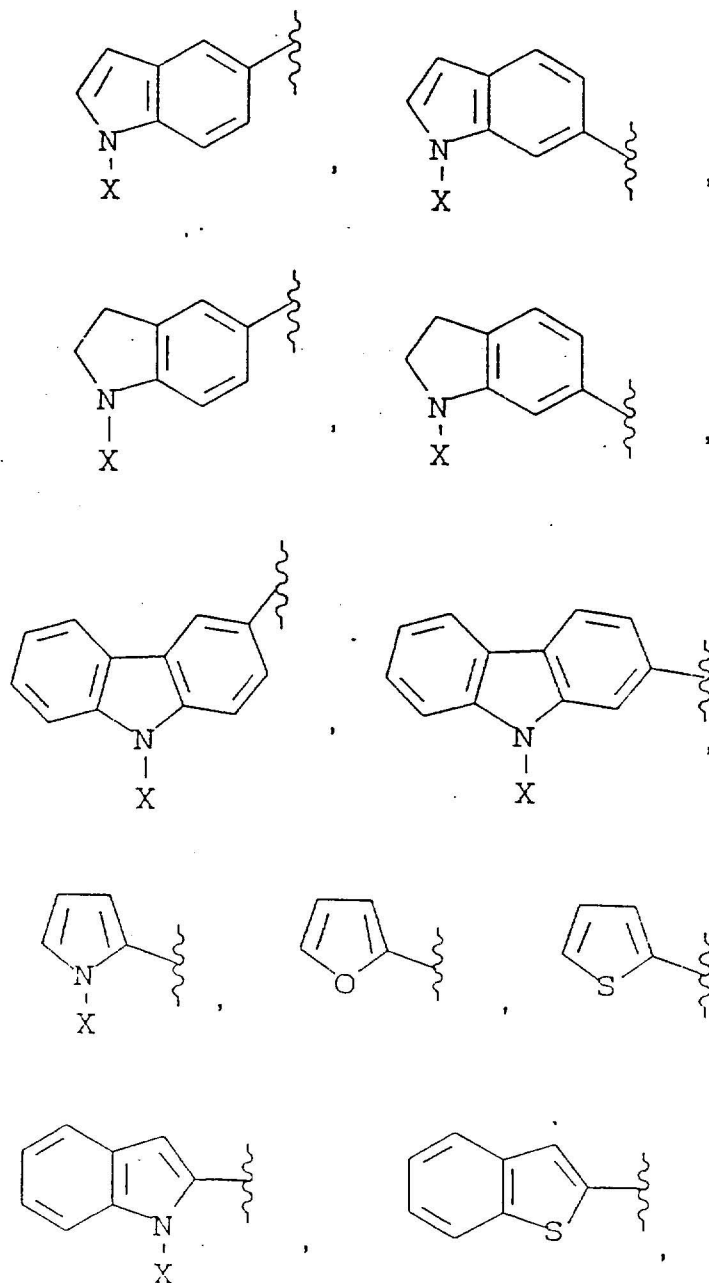


30

35

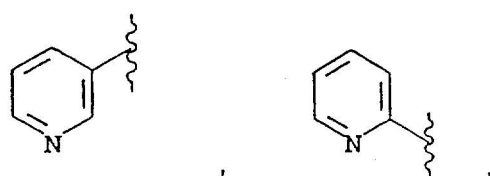
kai Q yra -N(X)-, -O arba -S-.

4. Junginys pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame heteroarilas yra parenkamas iš grupės, i kurios sudėti įeina:

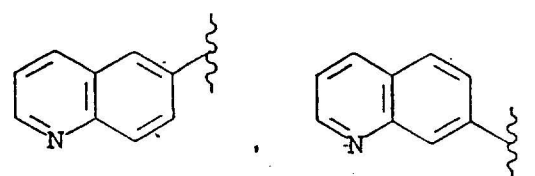


5

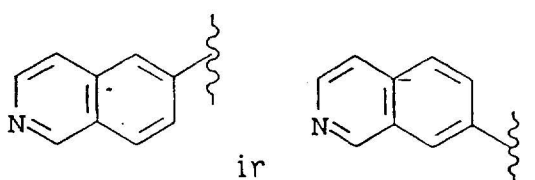
10



15



20



25

ir

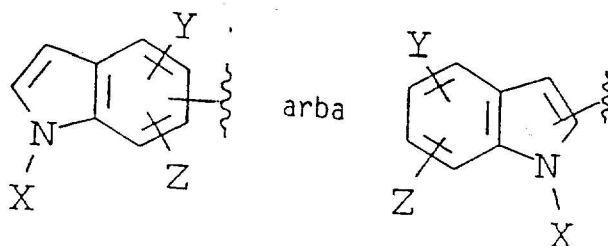
30

35 kuriame X reikšmės apibrėžtos 1 punkte.

5. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad heteroarilas yra:

5

10



R^2 yra pasirinktinai:

15

- (1) vandenilis,
- (2) metilas,
- (3) etilas,
- (4) propilas,
- (5) alilas,
- (6) R^{11} ,
- (7) $-C_{2-3}$ alkil-OH; ir
- (8) C_{2-3} alkil-OR¹¹;

25 R^3 yra pasirinktinai:

- (1) vandenilis,
- (2) hidroksigrupė,
- (3) OR¹¹, arba

30

R^3 ir R^4 kartu sudaro dvigubą jungtį;

R^{10} yra vandenilis, hidroksigrupė, fluoras arba OR¹¹;

W yra 0; ir

n lygu 2.

6. Junginys, kuris parinktas iš grupės, kurioje yra:

17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4'-(2-furanil)metoksi-
3'-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23,25-dimetoksi-
5 13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-
[22.3.1.0^{4,9}] oktako-18-en-2,3,10,16-tetraonas;

17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4'-(2-furanil)metoksi-
3'-hidroksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23,25-dimetok-
10 si-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-
[22.3.1.0^{4,9}] oktako-18-en-2,3,10,16-tetraonas;

17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4'-hidroksi-3'-(2-
furanil)-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23,25-
15 dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-aza-
tricitiklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktako-18-en-2,3,10,16-tetraonas;

17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4'-(2-tiofen)-metoksi-
3'-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23,25-dimetoksi-
20 13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-
[22.3.1.0^{4,9}] oktako-18-en-2,3,10,16-tetraonas;

17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4'-(2-tiofen)-metoksi-
3'-hidroksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23,25-dimetok-
25 si-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-
[22.3.1.0^{4,9}] oktako-18-en-2,3,10,16-tetraonas;

17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4'-(3-tiofen)-metoksi-
3'-hidroksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23,25-dimetok-
30 si-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-
[22.3.1.0^{4,9}] oktako-18-en-2,3,10,16-tetraonas;

17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4'-hidroksi-3'-(2-
tiofen)-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23,25-di-
35 metoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatri-
ciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktako-18-en-2,3,10,16-tetraonas;

17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-hidroksi-3''-(3-tiofen)-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas;

5

17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(2-tiofen)oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo [22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas;

10

17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(2-benzotienil)oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas;

15

17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(5-indolil)oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas;

20

17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(5-indolil)oksi-3''-hidroksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas;

25

17-Etil-1,14,20-trihidroksi-12-[2'-(4''-(5-indolil)oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas;

30

17-Etil-1,20-dihidroksi-12-[2'-(4''-(5-indolil)oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas;

35

17-Etil-1-hidroksi-12-[2'-(4''-(5-indolil)oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23,25-dimetoksi-

13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-
[22.3.1.0^{4,9}] oktako-18-en-2,3,10,16-tetraonas;

5 17-Alil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(5-indolil)oksi-
3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23,25-dimetoksi-
13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-
[22.3.1.0^{4,9}] oktako-18-en-2,3,10,16-tetraonas;

10 17-Alil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(5-indolil)oksi-
3''-hidroksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23,25-dime-
toksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatri-
ciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktako-18-en-2,3,10,16-tetraonas;

15 17-Alil-1,14,20-trihidroksi-12-[2'-(4''-(5-indolil)ok-
si-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23,25-di-
metoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatri-
ciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktako-18-en-2,3,10,16-tetraonas;

20 17-Alil-1,20-dihidroksi-12-[2'-(4''-(5-indolil)oksi-
3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23,25-dimetoksi-
13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-
[22.3.1.0^{4,9}] oktako-18-en-2,3,10,16-tetraonas;

25 17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(5-indolil)oksi-
3''-etoksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23,25-dimetoksi-
13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-
[22.3.1.0^{4,9}] oktako-18-en-2,3,10,16-tetraonas;

30 17-Alil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(5-indolil)oksi-
3''-etoksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23,25-dimetoksi-
13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-
[22.3.1.0^{4,9}] oktako-18-en-2,3,10,16-tetraonas;

35 17-Alil-1-hidroksi-12-[2'-(4''-(5-indolil)oksi-3''-
metoksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23,25-dimetoksi-
13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-
[22.3.1.0^{4,9}] oktako-18-en-2,3,10,16-tetraonas;

17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-metil-5-indolil)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetra-
5 onas;

17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-metil-5-indolil)-oksi-3''-hidroksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-
10 azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetra-
onas;

17-Etil-1,14,20-trihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-metil-5-indolil)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-
15 azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetra-
onas;

17-Etil-1,14,20-trihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-metil-5-indolil)-oksi-3''-hidroksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-
20 azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetra-
onas;

17-Etil-1,20-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-metil-5-indolil)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas;

17-Etil-1,20-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-metil-5-indolil)-oksi-3''-hidroksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas;

17-Alil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-metil-5-indolil)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-

dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatri-
ciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas;

- 5 17-Alil-1,14,20-trihidroksi-12-[2'-(4'-(1-N-metil-5-indolil)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil] -
23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-
azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetra-
onas;
- 10 17-Alil-1,20-dihidroksi-12-[2'-(4'-(1-N-metil-5-indo-
lil)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23,25-
dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatri-
ciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas;
- 15 17-Etil-1-hidroksi-12-[2'-(4'-(1-N-metil-5-indolil)-
oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23,25-
dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-aza-
triciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas;
- 20 17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4'-(1-N-metil-5-indo-
lil)-oksi-3''-etoksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23,25-
dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-aza-
triciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas;
- 25 17-Alil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4'-(1-N-metil-5-indo-
lil)-oksi-3''-etoksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23,25-
dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatri-
ciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas;
- 30 17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4'-(1-N-etil-5-indo-
lil)-oksi-3''-etoksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23,25-
dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatri-
ciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas;
- 35 17-Alil-1-hidroksi-12-[2'-(4'-(1-N-etil-5-indolil)-
oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23,25-dime-

toksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatri-
ciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas;

5 17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-metil-5-indo-
lil)-oksi-3''-aliloksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23,
25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-aza-
triciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas;

10 17-Etil-1-hidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-metil-5-indolil)-
oksi-3''-aliloksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23,25-di-
metoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatri-
ciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas;

15 17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-metil-5-indo-
lil)-oksi-3''-n-propiloksicikloheksil)-1'-metilvinil] -
23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-
azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetra-
onas;

20 17-Etil-1-hidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-metil-5-indolil) ok-
si-3''-n-propiloksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23,25-
dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatri-
ciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas;

25 17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-metil-5-indo-
lil)-oksi-3''-i-propiloksicikloheksil)-1'-metilvinil] -
23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-
azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetra-
onas;

30 17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-etil-5-indo-
lil)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23,25-
dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatri-
ciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas;

35 17-Etil-1,14,20-trihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-etil-5-
indolil)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil] -

- 23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktako-18-en-2,3,10,16-tetraonas;
- 5 17-Etil-1,20-dihidroksi-12-[2'-(4'-(1-N-etil-5-indolil)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktako-18-en-2,3,10,16-tetraonas;
- 10 17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4'-(1-N-etil-5-indolil)-oksi-3''-hidroksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktako-18-en-2,3,10,16-tetraonas;
- 15 17-Alil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4'-(1-N-etil-5-indolil)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktako-18-en-2,3,10,16-tetraonas;
- 20 17-Alil-1,14,20-trihidroksi-12-[2'-(4'-(1-N-etil-5-indolil)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktako-18-en-2,3,10,16-tetraonas;
- 25 17-Alil-1,20-dihidroksi-12-[2'-(4'-(1-N-etil-5-indolil)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktako-18-en-2,3,10,16-tetraonas;
- 30 17-Alil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4'-(1-N-etil-5-indolil)-oksi-3''-hidroksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktako-18-en-2,3,10,16-tetraonas;
- 35 17-Etil-1-hidroksi-12-[2'-(4'-(1-N-etil-5-indolil)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23,25-dime-

- toksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatri-
ciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas;
- 5 17-Alil-1-hidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-etil-5-indolil)-
oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23,25-di-
metoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatri-
ciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas;
- 10 17-Alil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-etil-5-indo-
lil)-oksi-3''-etoksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23,25-
dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatri-
ciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas;
- 15 17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-propil-5-indo-
lil)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23,25-
dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatri-
ciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas;
- 20 17-Etil-1,14,20-trihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-propil-5-
indolil)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil] -
23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-
azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetra-
onas;
- 25 17-Etil-1,20-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-propil-5-indo-
lil)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23,25-
dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatri-
ciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas;
- 30 17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-propil-5-indo-
lil)-oksi-3''-hidroksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23,
25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-aza-
triciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas;
- 35 17-Etil-1,14,20-trihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-propil-5-
indolil)-oksi-3''-hidroksicikloheksil)-1'-metilvinil] -
23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-

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

5 17-Etil-1,20-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-propil-5-indolil)-oksi-3''-hidroksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23, 25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,18-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas;

10 17-Alil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-propil-5-indolil)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas;

15 17-Alil-1,14,20-trihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-propil-5-indolil)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas;

20 17-Alil-1,20-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-propil-5-indolil)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23, 25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas;

25 17-Alil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-propil-5-indolil)-oksi-3''-hidroksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23, 25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas;

30 17-Etil-1-hidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-propil-5-indolil)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas;

35 17-Alil-1-hidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-propil-5-indolil)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23,25-di-

metoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatri-
ciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas;

5 17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4'-(1-N-propil-5-indo-
lil)-oksi-3''-etoksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23,25-
dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatri-
ciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas;

10 17-Alil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4'-(1-N-propil-5-in-
dolil)-oksi-3''-etoksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23,
25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-aza-
triciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas;

15 17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4'-(1-N-alil-5-indo-
lil)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23,25-
dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatri-
ciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas;

20 17-Etil-1,14,20-trihidroksi-12-[2'-(4'-(1-N-alil-5-
indolil)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil] -
23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-
azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetra-
onas;

25 17-Etil-1,20-dihidroksi-12-[2'-(4'-(1-N-alil-5-indo-
lil)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23,25-
dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatri-
ciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas;

30 17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4'-(1-N-alil-5-indo-
lil)-oksi-3''-hidroksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23,
25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-aza-
triciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas;

35 17-Etil-1,14,20-trihidroksi-12-[2'-(4'-(1-N-alil-5-in-
dolil)-oksi-3''-hidroksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23,

25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas;

5 17-Etil-1,20-dihidroksi-12-[2'-(4'-(1-N-alil-5-indolil)-oksi-3'-hidroksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23, 25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas;

10 17-Alil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4'-(1-N-alil-5-indolil)-oksi-3'-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas;

15 17-Alil-1,14,20-trihidroksi-12-[2'-(4'-(1-N-alil-5-indolil)-oksi-3'-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23, 25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas;

20 17-Alil-1,20-dihidroksi-12-[2'-(4'-(1-N-alil-5-indolil)-oksi-3'-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas;

25 17-Alil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4'-(1-N-alil-5-indolil)-oksi-3'-hidroksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23, 25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas;

30 17-Etil-1-hidroksi-12-[2'-(4'-(1-N-alil-5-indolil)-oksi-3'-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas;

35 17-Alil-1-hidroksi-12-[2'-(4'-(1-N-alil-5-indolil)-oksi-3'-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas;

- 5 17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-alil-5-indolil)-oksi-3''-etoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas;
- 10 17-Alil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-alil-5-indolil)-oksi-3''-etoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas;
- 15 17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-2-hidroksietil-5-indolil)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas;
- 20 17-Etil-1,14,20-trihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-2-hidroksietil-5-indolil)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas;
- 25 17-Etil-1,20-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-2-hidroksietil-5-indolil)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas;
- 30 17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-2-hidroksietil-5-indolil)-oksi-3''-hidroksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas;
- 35 17-Etil-1,14,20-trihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-2-hidroksietil-5-indolil)-oksi-3''-hidroksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-

dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,
16-tetraonas;

5 17-Etil-1,20-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-2-hidroksi-
etil-5-indolil)-oksi-3''-hidroksicikloheksil)-1'-metil-
vinil] -23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-di-
oksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-
tetraonas;

10 17-Alil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-2-hidroksi-
etil-5-indolil)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metil-
vinil] -23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-di-
oksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-
tetraonas;

15 17-Alil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-hidroksietil-
5-indolil)-oksi-3''-hidroksicikloheksil)-1'-metilvi-
nil] -23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-di-
oksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-
20 tetraonas;

17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-benzil-5-in-
dolil)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23,
25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-aza-
25 triciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas;

17-Etil-1,14,20-trihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-benzil-5-
indolil)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil] -
23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-
30 azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetra-
onas;

17-Etil-1,20-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-benzil-5-in-
dolil)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23,
35 25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-aza-
triciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas;

17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-benzil-5-indo-
lil)-oksi-3''-hidroksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,
25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-aza-
triciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas;

5

17-Etil-1,14,20-trihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-benzil-5-
indolil)-oksi-3''-hidroksicikloheksil)-1'-metilvinil]-
23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-
azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetra-
onas;

10

17-Etil-1,20-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-benzil-5-indo-
lil)-oksi-3''-hidroksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,
25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-aza-
triciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas;

15

17-Alil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-benzil-5-indo-
lil)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-
dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatri-
ciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas;

20

17-Alil-1,14,20-trihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-benzil-5-
indolil)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-
23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-
azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetra-
onas;

25

17-Alil-1,20-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-benzil-5-in-
dolil)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,
25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-aza-
triciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas;

30

17-Alil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-N-benzil-5-indo-
lil)-oksi-3''-hidroksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,
25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-aza-
triciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas;

35

17-Etil-1-hidroksi-12-[2'-(4'-(1-N-benzil-5-indolil)-
oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23,25-dime-
toksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatricik-
lo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas;

5

17-Alil-1-hidroksi-12-[2'-(4'-(1-N-benzil-5-indolil)-
oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23,25-dime-
toksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatricik-
lo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas;

10

17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4'-(1-N-benzil-5-indo-
lil)-oksi-3''-etoksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23,25-
dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatri-
ciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas;

15

17-Alil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4'-(1-N-benzil-5-indo-
lil)-oksi-3''-etoksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23,25-
dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatri-
ciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas;

20

17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4'-(1-N-ciklopropil-5-
indolil)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil] -
23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-
azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetra-
onas;

25

17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4'-(1-N-ciklopropil-5-
indolil)-oksi-3''-hidroksicikloheksil)-1'-metilvinil] -
23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-
azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetra-
onas;

30

17-Alil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4'-(1-N-ciklopropil-5-
indolil)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil] -
23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-
azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetra-
onas;

35

17-Alil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4'-(1-N-ciklopropil-5-indolil)-oksi-3'-hidroksicikloheksil)-1'-metilvinil] -
23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-
azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetra-
5 onas;

17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4'-(1-N-ciklopropil-5-indolil)-oksi-3'-etoksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23,
25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-aza-
10 triciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas;

17-Alil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4'-(1-N-ciklopropil-5-indolil)-oksi-3'-etoksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23,
25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-aza-
15 triciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas;

17-Etil-1-hidroksi-12-[2'-(4'-(1-N-ciklopropil-5-indolil)-oksi-3'-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23,25-
dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatri-
20 ciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas;

17-Alil-1-hidroksi-12-[2'-(4'-(1-N-ciklopropil-5-indolil)-oksi-3'-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23,25-
dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatri-
25 ciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas;

17-Etil-1-hidroksi-12-[2'-(4'-metoksi-N-triptofanil-karbonil-metoksi-3'-metoksicikloheksil)-1'-metilvi-
nil] -23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-diok-
30 sa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-
tetraonas;

17-Etil-1-hidroksi-12-[2'-(4'-(3-indolil)etilamino-karbonil-metoksi-3'-metoksicikloheksil)-1'-metilvi-
35 nil] -23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-diok-
sa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-
tetraonas;

- 17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-1-(3-hidroksipro-
pil)-indolil-5-il)-oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-me-
tilvinil] -23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-
dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktako-18-en-2,3,10,
5 16-tetraonas;
- 17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(3''-hidroksi-4''-(1-
hidroksietilindol-5-il)-oksicikloheksil)-1'-metilvi-
nil] -23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-diok-
10 sa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktako-18-en-2,3,10,16-
tetraonas;
- 17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-hidroksietilin-
dol-6-il)oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil] -
15 23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-
azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktako-18-en-2,3,10,16-tetra-
onas;
- 17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-metilindol-6-
il)oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23,25-
20 dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-aza-
triciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktako-18-en-2,3,10,16-tetraonas;
- 17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-dibenzilfosfo-
25 noksi-etilindol-5-il)oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-
metilvinil] -23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,
28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktako-18-en-2,3,
10,16-tetraonas;
- 17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-fosfonoksi-eti-
30 lindol-5-il)oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvi-
nil] -23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-diok-
sa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktako-18-en-2,3,10,16-
tetraono monokalio druska;
- 17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4''-(1-(N,N-dimetilgli-
35 ciloksi)etilindol-5-il)oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-

metilvinil] -23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas;

- 5 17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4'-(1-sukciniloksi-
etilindol-5-il)oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metil-
vinil] -23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-
dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,
16-tetraonas;
- 10 17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4'-(1-metil-3-fenil-
indolil-5-il)oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvi-
nil] -23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-di-
oksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-
15 tetraonas;
- 20 17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4'-(1-metil-3-(2-hi-
droksietil)-indol-5-il)oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-
metilvinil] -23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,
28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,
10,16-tetraonas;
- 25 17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4'-(1,3-dimetilindol-
5-il)oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23,25-
dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatri-
ciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas;
- 30 17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4'-(9'-metilkarbazol-
3'-il)oksi-3''-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23,
25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-aza-
triciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas;
- 35 17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4'-(2''''-(3''''-
dietilaminopropioniloksi)etil)indol-5''''-il)oksi-3''-
metoksicikloheksil)-1'-metilvinil] -23,25-dimetoksi-
13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-
[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas;

- 17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4'-(2'''-(3'''-
dimetilaminopropioniloksi)etil)indol-5'''-il)oksi-3'''-
metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-
13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-
5 [22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas;
- 17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4'-(2'''-(3'''-
aminopropioniloksi)etil)indol-5'''-il)oksi-3'''-metoksi-
cikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,
10 27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]
oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas;
- 17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4'-(2'''-(3'''-
benziloksikarbonil-2'''-benziloksikarbonilaminopro-
15 pioniloksi)etil)indol-5'''-il)oksi-3'''-metoksiciklo-
heksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-
tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}]
oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas;
- 20 17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4'-(2'''-(asparti-
loksi)etil)indol-5'''-il)oksi-3'''-metoksicikloheksil)-
1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-
11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-
2,3,10,16-tetraonas;
- 25 17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4'-(2'''-(1'''-
imidazolilkarboniloksi)etil)indol-5'''-il)oksi-3'''-
metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-
13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-
30 [22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas;
- 17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4'-(2'''-(1'''-
piperazinkarboniloksi)etil)indol-5'''-il)oksi-3'''-
metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-
35 13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-
[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas;

17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4'-(1'-(2'-(metansulfoniloksietil)indol-5'-il)oksi-3'-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-
 5 [22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas;

17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4'-(1'-(2'-(azidoetil)indol-5'-il)oksi-3'-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-
 10 11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas;

17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4'-(1'-(2'-(aminoetil)indol-5'-il)oksi-3'-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-
 15 11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas;

17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4'-(1'-(t-butildi-
 20 metilsililoksietoksietilindol-5'-il)oksi-3'-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas;

17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(4'-(1'-(hidroksietoksietilindol-5'-il)oksi-3'-metoksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-
 25 11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-18-en-2,3,10,16-tetraonas;

17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(3'-(metoksi-4'-(1'-(1'-(oksoprop-3'-il)indol-5'-il)oksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakoz-
 30 18-en-2,3,10,16-tetraonas; ir

17-Etil-1,14-dihidroksi-12-[2'-(3''-metoksi-4''-(1'''-(1''''-karboksiet-2''''-il)indol-5''''-il)oksicikloheksil)-1'-metilvinil]-23,25-dimetoksi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioksa-4-azatriciklo-[22.3.1.0^{4,9}] oktakozen-2,3,10,16-tetraonas;

arba jų farmaciniu požiūriu priimtina druska.

7. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad į jos sudėtį įeina farmacinis nešiklis ir terapiškai efektyvus kiekis junginio pagal 1 punktą.

8. Junginio pagal 1 punktą panaudojimas gaminti vaistus, kurie skirti imunoreguliacinių sutrikimų gydymui.

9. Junginio pagal 1 punktą panaudojimas gaminti vaistus, kurie skirti atsparumo transplantacijai gydymui.

10. Junginio pagal 1 punktą panaudojimas gaminti vaistus, kurie skirti uždegiminių ir hiperproliferatyvinių odos susirgimų gydymui arba ant odos pasireiškiančių su imunine sistema susijusių susirgimų gydymui.