

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 477 240**

51 Int. Cl.:

C07D 313/00	(2006.01)	A61K 31/4025	(2006.01)
C07D 405/14	(2006.01)	A61P 35/00	(2006.01)
C07D 407/06	(2006.01)	A61K 31/496	(2006.01)
C07D 493/10	(2006.01)	A61K 31/5377	(2006.01)
C07D 493/04	(2006.01)	A61K 31/74	(2006.01)
A61K 31/335	(2006.01)	C07D 407/14	(2006.01)
A61K 31/336	(2006.01)	C07D 493/08	(2006.01)
A61K 31/4427	(2006.01)	C12P 17/02	(2006.01)
A61K 31/4523	(2006.01)		
A61K 31/455	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.02.2002 E 10182752 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.04.2014 EP 2292610**

54 Título: **Macrólidos con actividad de supresión de la transcripción de VEGF**

30 Prioridad:

01.02.2001 JP 2001025458

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

16.07.2014

73 Titular/es:

**EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD. (100.0%)
6-10, Koishikawa 4-chome, Bunkyo-ku
Tokyo 112-8088, JP**

72 Inventor/es:

**MIZUI, YOSHIHARU; SAKAI, TAKASHI;
YAMAMOTO, SATOSHI; KOMEDA, KEISUKE;
FUJITA, MASANORI; OKUDA, AKIFUMI;
KISHI, KUMIKO; NIIJIMA, JUN;
NAGAI, MITSUO; OKAMOTO, KIYOSHI;
IWATA, MASAO; KOTAKE, YOSHIHIKO;
UENAKA, TOSHIMITSU; ASAI, NAOKI;
MATSUFUJI, MOTOKO;
SAMESHIMA, TOMOHIRO;
KAWAMURA, NAOTO; DOBASHI, KAZUYUKI;
NAKASHIMA, TAKASHI; YOSHIDA, MASASHI ;
TSUCHIDA, TOSHIO; TAKEDA, SUSUMU;
YAMADA, TOMONARI; NORIHISA, KOJI y
YAMORI, TAKAO**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 477 240 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Macrólidos con actividad de supresión de la transcripción de VEGF

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un compuesto macrólido anular de 12 miembros y a su actividad antitumoral. Más específicamente, se refiere a un agente para tratar cáncer, en particular un agente para tratar un cáncer sólido, a un agente para suprimir metástasis del cáncer, a un agente para tratar retinopatía diabética, a un agente para tratar artritis reumatoide y a un agente para tratar hematoma, que suprime una angiogénesis al variar la expresión génica, por ejemplo inhibiendo la producción de VEGF.

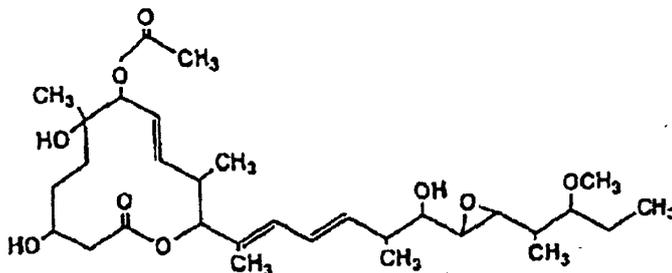
Técnica anterior

10 Los compuestos que tienen citotoxicidad se han usado como agentes contra el cáncer, y se han llevado a cabo muchos métodos de identificación usando la citotoxicidad como índice. Como resultado, casi todos los agentes contra el cáncer dan afección a células cancerosas y simultáneamente a tejido en el que la proliferación celular es activa, por ejemplo a médula ósea, epitelio intestinal y similar. De este modo, todavía no se ha logrado la mejora de QOL de un paciente.

15 Además, aunque se puede esperar que el tratamiento mediante los agentes contra el cáncer son más bien eficaces para leucemia, no siempre se puede decir que son eficaces para cáncer sólido; Por lo tanto, es estatu quo que los agentes contra el cáncer que son eficaces para cáncer sólido son muy pocos en número.

20 La identificación de productos de fermentación de microorganismos se ha llevado a cabo usando la citotoxicidad *in vitro* como un índice, esperando que también se puedan usar como un agente contra el cáncer. Se han encontrado muchos compuestos que tienen citotoxicidad; sin embargo, se confirma que muchos de ellos son sólo citotóxicos, y unos pocos compuestos muestran un efecto contra el cáncer *in vivo*, y aún pocos compuestos muestran eficacias para cáncer sólido.

El documento JP4352783 A proporciona un compuesto que se afirma que tiene acción antitumoral. El compuesto tiene la siguiente fórmula (4):



25 tiene las siguientes propiedades físicas y químicas. Aspecto, polvo blanco; punto de fusión, 72-76 grados C; análisis de masas, espectro EIMS m/Z 566(M<+>); fórmula molecular, C₃₁H₅₀O₉; peso molecular, 566; rotación específica, [α]_D²⁵ = 20,0 (C = 0,1, metanol); solubilidad, fácilmente soluble en metanol, cloroformo, acetona y acetato de etilo, apenas soluble en n-hexano, insoluble en agua; etc. El compuesto se puede producir cultivando *Streptomyces hygroscopicus* A-9561 (FERM P-12223) en condición aerobia, extrayendo el líquido del cultivo con acetona, y extrayendo el extracto con acetato de etilo. Este compuesto también se describe en Seki-Asano, Mitsuko et al., JOURNAL OF ANTIBIOTICS, vol. 47, n° 12, 1994, p. 1395-1401.

Descripción de la invención

35 Es el objeto de la presente invención encontrar un compuesto que sea eficaz *in vivo* y que se pueda esperar además que tenga un efecto para cáncer sólido a partir de productos de fermentación de microorganismo.

40 Se considera que la tumorigénesis está provocada porque varía un gen de la célula normal y se expresa un gen diferente de la célula normal. En consecuencia, se ha considerado que el crecimiento de una célula cancerosa se puede suprimir variando la expresión génica de la célula cancerosa. Por ejemplo, se ha considerado que el crecimiento de la célula cancerosa se puede variar variando la expresión génica del oncogén o gen supresor de tumores, o variando la expresión génica implicada en el ciclo celular.

45 Se ha considerado que un compuesto que provoca la variación de la expresión génica, en particular un compuesto que suprime la producción de VEGF a una condición de poco oxígeno, podría suprimir la angiogénesis por un cáncer, y también es eficaz para cáncer sólido. Por tanto, se llevó a cabo la identificación de productos de fermentación de microorganismo usando la producción de VEGF de célula U251 estimulante de poco oxígeno como índice, y se han encontrado nuevos compuestos bioactivos, compuestos macrólidos anulares de 12 miembros (en lo

5 sucesivo, se denominan 11107A a 11107BJ), que suprimen el crecimiento de célula endotelial vascular al suprimir la producción de VEGF, y además suprimen el crecimiento de cáncer sólido *in vivo*. Además, se ha encontrado que los compuestos que se obtuvieron modificando químicamente estos productos microbianos (en lo sucesivo, se denominan como derivado de 11107) también tienen una actividad para suprimir el crecimiento de cáncer sólido. La presente invención proporciona el compuesto definido más abajo, una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo. El hidrato es preferiblemente un hidrato farmacológicamente aceptable.

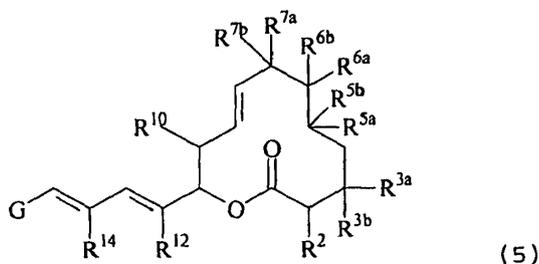
En lo sucesivo, los compuestos del título respectivos se definen mediante las respectivas fórmulas. Cualesquiera de estos se reducen mediante las cláusulas restringidas 1 y 2. Además, el compuesto descrito en la cláusula restringida 3 no está incluido.

10 Los sustituyentes tales como R^2 en las fórmulas respectivas se definen mediante cada fórmula.

Además, la presente invención también proporciona usos médicos de los compuestos respectivos, una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un hidrato de ellos. A saber, son una composición farmacéutica que contiene uno cualquiera de ellos, medicamento, el método de prevención, tratamiento o mejora de las enfermedades, el uso del compuesto para producir un agente para tratarlas, etc.

15 1. Un compuesto representado por

(a) la fórmula (5), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato de ellos,



en la que en la fórmula (5),

R^2 , R^{10} , R^{12} , y R^{14} son iguales o diferentes los unos de los otros y cada uno representa hidrógeno o metilo;

20 R^{3a} , R^{3b} , R^{5a} , R^{5b} , R^{6a} , y R^{6b} son iguales o diferentes los unos de los otros y cada uno representa

(1) hidrógeno,

(2) hidroxilo,

(3)

<1> alquilo de C_{1-22} ,

25 <2> alcoxi de C_{1-22} ,

<3> $ArCH_2O-$ (en el que Ar representa arilo de C_{6-14} o heteroarilo de 5 miembros a 14 miembros que puede tener sustituyentes),

<4> aciloxi de C_{2-22} ,

<5> aciloxi de C_{3-22} insaturado,

30 <6> $-OCOR^{CO}$ (en el que R^{CO} representa (i) arilo de C_{6-14} , (ii) heteroarilo de 5 miembros a 14 miembros, (iii) alcoxi de C_{1-22} , (iv) alcoxi de C_{2-22} insaturado, (v) ariloxi de C_{6-14} o (vi) heteroariloxi de 5 miembros a 14 miembros, pudiendo tener cada uno sustituyentes),

<7> alquil C_{1-22} -sulfoniloxi,

<8> bencenosulfoniloxi o

35 <9> $-OSiR^{S1}R^{S2}R^{S3}$ (en el que R^{S1} , R^{S2} y R^{S3} son iguales o diferentes los unos de los otros y cada uno representa metilo, etilo, i-propilo, t-butilo o fenilo,

(4) halógeno o

(5) $-R^M-NR^{N1}R^{N2}$ (en el que R^M representa un enlace sencillo o $-CO-O-$; y R^{N1} y R^{N2} son 1) idénticos o diferentes el uno del otro y cada uno representa <1> hidrógeno o <2> (i) alquilo de C_{1-22} , (ii) alquilo de C_{3-22}

insaturado, (iii) acilo de C₂₋₂₂, (iv) acilo de C₃₋₂₂ insaturado, (v) arilo de C₆₋₁₄, (vi) heteroarilo de 5 miembros a 14 miembros, (vii) bencilo, (viii) alquil C₁₋₂₂-sulfonilo o (ix) bencenosulfonilo, pudiendo tener cada uno sustituyentes, o 2) NR^{N1}R^{N2} pueden estar unidos juntos para representar un anillo heterocíclico no aromático que contiene nitrógeno de 3 miembros a 14 miembros que puede tener sustituyentes);

5 R^{7a} y R^{7b} son

(1) diferente el uno del otro, y cada uno representa

- 1) hidrógeno,
- 2) -OR^H (en el que R^H es hidrógeno, metilo o acetilo),
- 3) -OR^D (en el que R^D representa

10 (i) alquilo de C₁₋₂₂ (con la condición de que en caso de metilo, tenga siempre sustituyentes),

(ii) -CH₂Ar,

(iii) acilo de C₃₋₂₂,

(iv) acilo de C₃₋₂₂ insaturado,

(v) -COR^{CO},

15 (vi) alquil C₁₋₂₂-sulfonilo,

(vii) bencenosulfonilo o

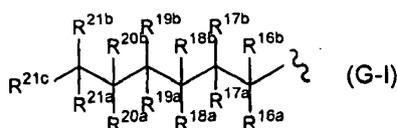
(viii) -SiR^{S1}R^{S2}R^{S3} o

4) -R^M-NR^{N1}-R^{N2}, o

20 (2) R^{7a} y R^{7b} pueden estar unidos juntos para representar <1> una estructura de cetona (=O) o representa una estructura de oxima (=NOR^{OX}; en el que R^{OX} representa <1> alquilo de C₁₋₂₂, <2> alquilo de C₃₋₂₂ insaturado, <3> arilo de C₆₋₁₄, <4> heteroarilo de 5 miembros a 14 miembros o <5> bencilo, pudiendo tener cada uno sustituyentes); además, R^{3a} y R^{3b} pueden estar unidos juntos para representar una estructura de cetona (=O) o una estructura de oxima (=NOR^{OX}); además, R^{6a} o R^{6b} pueden estar unidos juntos para representar un anillo de espirooxirano o exometileno; además, cualquiera de R^{6a} o R^{6b} y cualquiera de R^{7a} o R^{7b} pueden estar unidos juntos para formar un anillo de 1,3-dioxolano;

25

G está representado por



{en la que R^{16a} y R^{16b} son iguales o diferentes los unos de los otros y cada uno representa hidrógeno, metilo o hidroxilo;

30 R^{17a}, R^{17b}, R^{18a}, R^{18b}, R^{19a}, R^{19b}, R^{20a}, y R^{20b} son iguales o diferentes los unos de los otros y cada uno representa

- (1) hidrógeno,
- (2) metilo,
- (3) -OR^{H1} (en el que R^{H1} es hidrógeno o acetilo) o

35 (5) halógeno

R^{21a} y R^{21b} son iguales o diferentes los unos de los otros y cada uno representa

- (1) hidrógeno,
- (2) metilo,
- (3) -OR^H,
- (4) -ORD^{D1}, (en el que R^{D1} representa

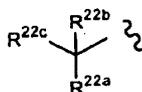
40

- (i) alquilo de C₁₋₂₂, en el que el grupo alquilo se selecciona de un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo,
- (ii) -CH₂Ar, en el que el grupo arilo se selecciona de un grupo fenilo, un grupo indenilo, un grupo 1-naftilo, un grupo 2-naftilo,
- 5 (iii) acilo de C₃₋₂₂, en el que el grupo acilo se selecciona de un grupo propionilo, un grupo butirilo, un grupo isobutirilo,
- (v) -COR^{CO1}, (en el que R^{CO1} representa (i) arilo de C₆₋₁₄, en el que el grupo arilo se selecciona de un grupo fenilo, un grupo indenilo, un grupo 1-naftilo, un grupo 2-naftilo,
- 10 (ii) heteroarilo de 5 miembros a 14 miembros, en el que el heteroarilo se selecciona de un grupo piridilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo)
- (vi) alquil C₁₋₂₂-sulfonilo, en el que el grupo alquilo se selecciona de un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo,
- (vii) bencenosulfonilo)

(5) halógeno

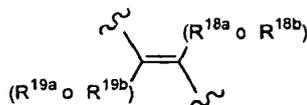
- 15 (6) -R^M-NR^{N11}R^{N22} (en e que R^M representa un enlace sencillo o -CO-O-; y R^{N11} y R^{N22} son 1) idénticos o diferentes el uno del otro y cada uno representa <1> hidrógeno o <2> (i) alquilo de C₁₋₂₂, en el que el grupo alquilo se selecciona de un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, o 2) NR^{N11}R^{N22} pueden estar unidos juntos para representar un anillo heterocíclico no aromático que contiene
- 20 nitrógeno de 3 miembros a 14 miembros que se selecciona de un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo, un grupo imidazolinilo, un grupo pirazolidinilo, un grupo imidazolidinilo, un grupo morfolinilo, un grupo tiomorfolinilo, que pueden tener sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo de C₁₋₈, un grupo alquenilo de a C₂₋₈, un grupo alquinilo de C₂₋₈, un grupo alcoxi de C₁₋₈); y

R^{21c} significa

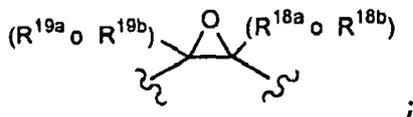


- 25 (en la que R^{22a}, R^{22b}, y R^{22c} son iguales o diferentes los unos de los otros y cada uno representa <1> hidrógeno, <2> metilo, <3> hidroxilo, <4> -OR^H, <5> -OR^D, <6> -R^M-NR^{N1}R^{N2} o <7> halógeno.);

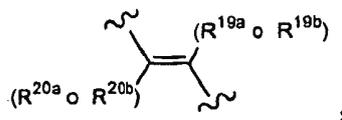
además, cualquiera de R^{18a} o R^{18b} y cualquiera de R^{19a} o R^{19b} pueden formar juntos un enlace sencillo para representar la estructura parcial



- 30 o pueden estar enlazados con un oxígeno para representar la estructura parcial

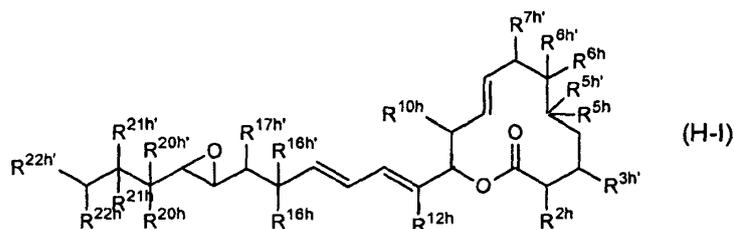


además, cualquiera de R^{19a} o R^{19b} y cualquiera de R^{20a} o R^{20b} pueden formar juntos un enlace sencillo para representar



- 35 además, R^{21a} y R^{21b} pueden estar unidos juntos para representar <1> una estructura de cetona (=O) o representar <2> una estructura de oxima (=NOR^{OX}),

(b) la fórmula (H-I), una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un hidrato de ellas,



en la que en la fórmula (H-I), R^{2h} , R^{5h} , R^{6h} , R^{10h} , R^{12h} y R^{22h} son iguales o diferentes los unos de los otros y cada uno representa

- 5
- (1) hidrógeno,
 - (2) metilo,
 - (3) hidroximetilo o
 - (4) aciloxi C_{2-8} -metilo;

$R^{3h'}$, $R^{5h'}$, $R^{6h'}$, $R^{7h'}$ y $R^{22h'}$ son iguales o diferentes los unos de los otros y cada uno representa

- 10
- (1) hidrógeno,
 - (2) hidroxilo,
 - (3) metoxi o
 - (4) acil C_{2-8} -oxi;

en la que en la fórmula (H-I), R^{16h} , R^{20h} y R^{21h} son iguales o diferentes los unos de los otros y representan cada uno

- 15
- (1) hidrógeno, o
 - (2) metilo;

$R^{16h'}$, $R^{17h'}$, y $R^{20h'}$ son iguales o diferentes los unos de los otros y cada uno representa

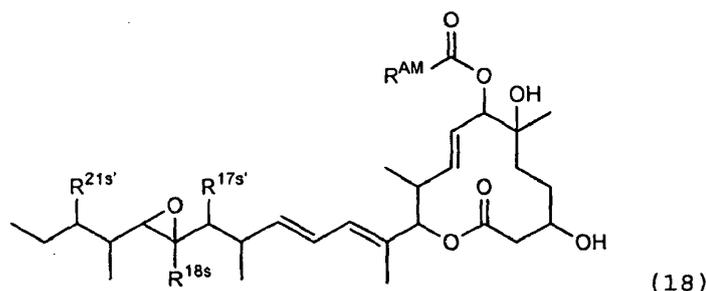
- 20
- (1) hidrógeno,
 - (2) hidroxilo o
 - (4) acil C_{2-8} -oxi, en el que el acilo se selecciona de un grupo acetilo, y un grupo propionilo;

$R^{21h'}$ representa

- 25
- (1) hidrógeno,
 - (2) hidroxilo,
 - (3) metoxi o
 - (4) acil C_{2-8} -oxi, en el que el acilo se selecciona de un grupo acetilo, y un grupo propionilo, un grupo butirilo, y un grupo isobutirilo;

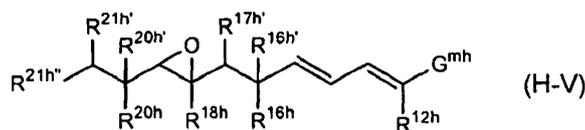
R^{5h} y $R^{5h'}$ pueden estar unidos juntos para formar una estructura de cetona ($=O$); R^{21h} y $R^{21h'}$ pueden estar unidos juntos para formar una estructura de cetona ($=O$); y R^{6h} y $R^{6h'}$ pueden estar unidos juntos para formar una estructura de espirooxirano,

- 30 (c) la fórmula (18), una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un hidrato de ellas,



en la que en la fórmula (18), $R^{17s'}$ representa hidrógeno o hidroxilo; R^{18s} representa hidrógeno o metilo; $R^{21s'}$ representa hidroxilo o metoxi; y R^{AM} representa $-NR^{am1}R^{am2}$ (en el que R^{am1} y R^{am2} son (1) idénticos o diferentes el uno del otro y cada uno representa 1) hidrógeno, o 2) <1> alquilo de C_{1-22} , <2> cicloalquilo de C_{3-8} , <3> alquilo de C_{3-22} insaturado, <4> acilo de C_{2-22} , <5> acilo de C_{3-22} insaturado, <6> arilo de C_{6-14} , <7> cicloalqueno de C_{3-8} , <8> heteroarilo de 5 miembros a 14 miembros, <9> aralquilo, <10> heteroaralquilo, <11> alquil C_{1-22} -sulfonilo, <12> bencenosulfonilo, <13> azetidín-2-ilo, <14> pirrolidín-3-ilo, <15> piperazín-4-ilo o <16> homopiperazín-4-ilo, pudiendo tener cada uno sustituyentes, o (2) $-NR^{am1}R^{am2}$ están unidos juntos para representar un anillo heterocíclico no aromático que contiene nitrógeno de 3 miembros a 14 miembros opcionalmente sustituido),

(d) la fórmula (H-V), una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un hidrato de ellas.



en la que en la fórmula (H-V), R^{12h} , R^{16h} , y R^{20h} son iguales o diferentes los unos de los otros y representan cada uno

(1) hidrógeno, o

(2) metilo;

$R^{16h'}$, $R^{17h'}$, y $R^{20h'}$ son iguales o diferentes los unos de los otros y cada uno representa

(1) hidrógeno,

(2) hidroxilo o

(4) acil C_{2-8} -oxi, en el que el acilo se selecciona de un grupo acetilo, y un grupo propionilo;

$R^{21h'}$ representa

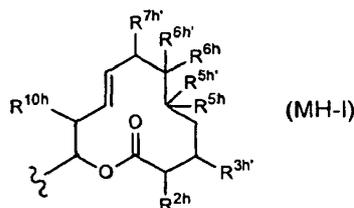
(1) hidrógeno,

(2) hidroxilo,

(3) metoxi o

(4) acil C_{2-8} -oxi, en el que el acilo se selecciona de un grupo acetilo, un grupo propionilo, un grupo butirilo, y un grupo isobutirilo;

R^{18h} representa hidrógeno o metilo; $R^{21h'}$ representa metilo o etilo; y G^{mh} está representado por la fórmula:



(en la que R^{2h} , R^{5h} , R^{6h} , y R^{10h} son iguales o diferentes los unos de los otros y representan cada uno

(1) hidrógeno,

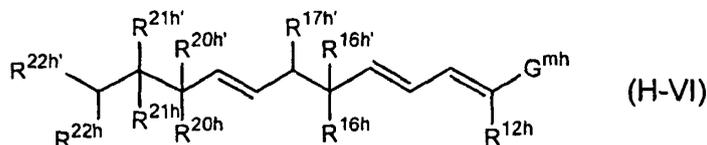
- (2) metilo,
- (3) hidroximetilo o
- (4) acil C₂₋₈-oximetilo;

R^{3h'}, R^{5h'}, R^{6h'}, y R^{7h'} son iguales o diferentes los unos de los otros y cada uno representa

- 5 (1) hidrógeno,
- (2) hidroxilo,
- (3) metoxi o
- (4) acil C₂₋₈-oxi;

10 R^{5h} y R^{5h'} pueden estar unidos juntos para formar una estructura de cetona (=O); y R^{6h} y R^{6h'} pueden estar unidos juntos para formar una estructura de espirooxirano; o

(e) la fórmula (H-VI), una sal farmacéuticamente aceptable de ella o un hidrato de ellas

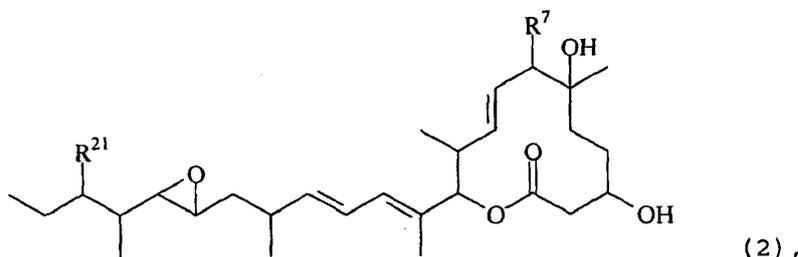


15 en la que en la fórmula, R^{12h}, R^{16h}, R^{16h'}, R^{17h'}, R^{20h}, R^{20h'}, R^{21h}, R^{21h'}, R^{22h} y R^{22h'} tienen los mismos significados que en las definiciones en la fórmula (H-I) anterior; G^{mh} tiene el mismo significado que en la definición en la fórmula (H-V) anterior; y en el que los sustituyentes presentes opcionalmente citados anteriormente se

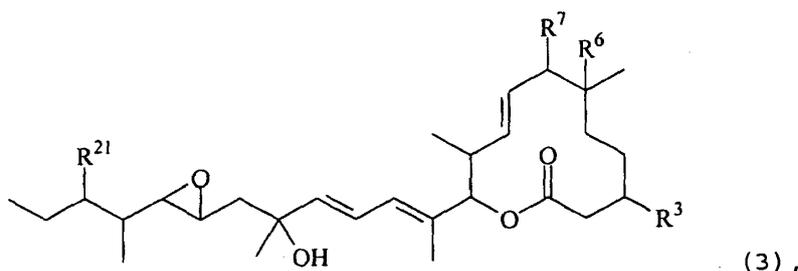
20 seleccionan del grupo que consiste en un grupo alquilo de C₁₋₈, un grupo alqueno de C₂₋₈, un grupo alquilo de C₂₋₈, un grupo arilo de C₆₋₁₄, un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi de C₁₋₈, un grupo acilo de C₁₋₈, un grupo acil C₂₋₈-oxi, un grupo alquenoil C₂₋₈-oxicarbonilo, un grupo alquenoil C₂₋₈-oxicarbonilo, un grupo alcoxi C₁₋₈-carbonilo, un átomo de halógeno, un grupo hidroxicarbonilo, un grupo tiol, un grupo alquil C₁₋₈-tio, un grupo alquil C₁₋₈-sulfóxido, un grupo alquil C₁₋₈-sulfonilo, un grupo alquil C₁₋₈-sulfonilo, un grupo hidroxisulfonilo, un grupo nitrilo, un grupo nitro, un grupo nitroso, un grupo amino, un grupo N-alquil C₁₋₈-amino, un grupo N,N-di(alquil C₁₋₈)amino, un grupo N-alquenoil C₂₋₈-amino, un grupo N,N-di(alquenoil C₂₋₈)amino, un grupo N-alquenoil C₂₋₈-amino, un grupo N,N-di(alquenoil C₂₋₈)amino, un grupo N-arilamino, un grupo N-heteroarilamino, un grupo N-alquil C₁₋₈-N-arilamino, un grupo N-alquil C₁₋₈-N-heteroarilamino, un grupo aralquilo, un grupo heteroarilo, un grupo alquil C₁₋₈-sulfonilamino, un grupo alquenoil C₂₋₈-sulfonilamino, un grupo alquenoil C₂₋₈-sulfonilamino, un grupo N-alquil C₁₋₈-carbamoilo, un grupo N-alquenoil C₂₋₈-carbamoilo, un grupo N,N-di(alquenoil C₂₋₈)carbamoilo, y un grupo acil C₂₋₈-amino,

con la condición de que

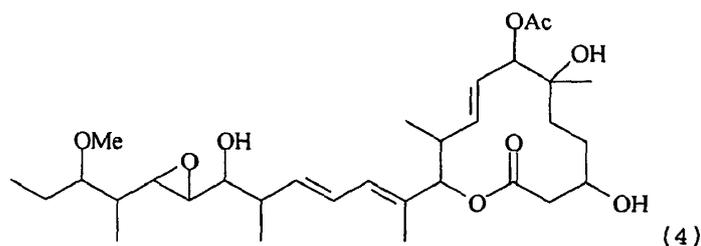
30 (cláusula 1 restringida) cuando el compuesto mencionado anteriormente esté representado por la siguiente fórmula (2):



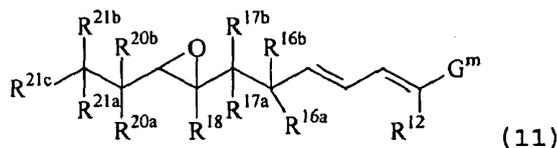
al menos uno de R⁷ y R²¹ sea hidroxilo, acetoxi o metoxi; (cláusula 2 restringida) cuando el compuesto mencionado anteriormente esté representado por la siguiente fórmula (3):



R^7 sea hidroxilo o acetoxi; y R^3 , R^6 y R^{21} sean OH; y (cláusula 3 restringida) se excluye un compuesto representado por la fórmula (4).

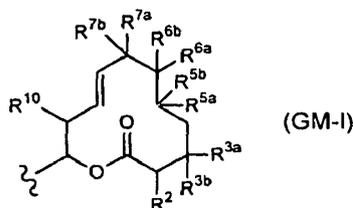


- 5 2. Un compuesto según el apartado 1 representado por la fórmula (11), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato de ellos.



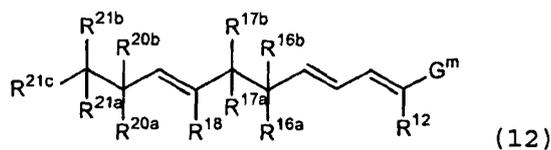
en la fórmula (11), R^{12} , R^{16a} , R^{16b} , R^{17a} , R^{17b} , R^{20a} , R^{20b} , R^{21a} , R^{21b} y R^{21c} tienen los mismos significados que en las definiciones en la fórmula 5 del apartado 1; R^{18} representa hidrógeno o metilo; y

- 10 G^m está representado por (1)



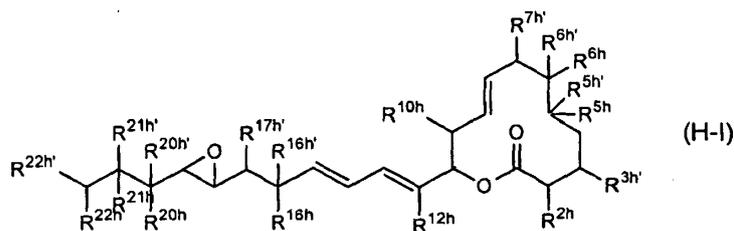
(en la que R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^{5a} , R^{5b} , R^{6a} , R^{6b} , R^{7a} , R^{7b} y R^{10} tienen los mismos significados que en las definiciones en la fórmula 5 del apartado 1).

- 15 3. Un compuesto según el apartado 1 representado por la fórmula (12), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato de ellos.



en la fórmula (12), R^{12} , R^{16a} , R^{16b} , R^{17a} , R^{17b} , R^{20a} , R^{20b} , R^{21a} , R^{21b} y R^{21c} tienen los mismos significados que en las definiciones en la fórmula 5 del apartado 1; y R^{18} y G^m tienen los mismos significados que en las definiciones en la fórmula 11 del apartado 2.

- 20 4. Un compuesto según el apartado 1 representado por la fórmula (H-I), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato de ellos.



en la fórmula (H-1), R^{2h} , R^{5h} , R^{6h} , R^{10h} , R^{12h} , R^{16h} , R^{20h} , R^{21h} y R^{22h} así como

R^{3h} , R^{5h} , R^{6h} , R^{7h} , R^{16h} , R^{17h} , R^{20h} , R^{21h} y R^{22h} son como se definen en la realización (b) del apartado 1.

5. Un compuesto representado por la fórmula (H-1) según el apartado 4, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato de ellos, que se selecciona del grupo que consiste en un compuesto en el que R^{2h} es hidrógeno, R^{3h} es hidroxilo, tanto R^{5h} como $R^{5h'}$ son hidrógeno, R^{6h} es metilo, $R^{6h'}$ es hidroxilo, R^{7h} es hidroxilo, todos de R^{10h} , R^{12h} y R^{16h} son metilo, tanto R^{16h} como R^{17h} son hidrógeno, R^{20h} es metilo, $R^{20h'}$ es hidrógeno, R^{21h} es hidroxilo, tanto R^{21h} como R^{22h} son hidrógeno y R^{22h} es metilo;
- 10 un compuesto en el que R^{2h} es hidrógeno, R^{3h} es hidroxilo, tanto R^{5h} como $R^{5h'}$ son hidrógeno, R^{6h} es metilo, $R^{6h'}$ es hidroxilo, R^{7h} es acetoxilo, todos de R^{10h} , R^{12h} y R^{16h} son metilo, tanto R^{16h} como R^{17h} son hidrógeno, R^{20h} es metilo, $R^{20h'}$ es hidrógeno, R^{21h} es hidroxilo, tanto R^{21h} como R^{22h} son hidrógeno, y R^{22h} es metilo;
- 15 un compuesto en el que R^{2h} es hidrógeno, R^{3h} es hidroxilo, tanto R^{5h} como $R^{5h'}$ son hidrógeno, R^{6h} es metilo, $R^{6h'}$ es hidroxilo, R^{7h} es acetoxilo, todos de R^{10h} , R^{12h} y R^{16h} son metilo, tanto R^{16h} como R^{17h} son hidrógeno, R^{20h} es metilo, $R^{20h'}$ es hidrógeno, tanto R^{21h} como $R^{21h'}$ están unidos juntos para formar una estructura de cetona, R^{22h} es hidrógeno y R^{22h} es metilo;
- un compuesto en el que R^{2h} es hidrógeno, R^{3h} es hidroxilo, tanto R^{5h} como $R^{5h'}$ son hidrógeno, R^{6h} es metilo, $R^{6h'}$ es hidroxilo, R^{7h} es acetoxilo, todos de R^{10h} , R^{12h} y R^{16h} son metilo, R^{16h} es hidroxilo, R^{17h} es hidrógeno, R^{20h} es metilo, $R^{20h'}$ es hidrógeno, R^{21h} es hidroxilo, tanto R^{21h} como R^{22h} son hidrógeno, y R^{22h} es metilo;
- 20 un compuesto en el que R^{2h} es hidrógeno, R^{3h} es hidroxilo, tanto R^{5h} como $R^{5h'}$ son hidrógeno, R^{6h} es metilo, $R^{6h'}$ es hidroxilo, R^{7h} es acetoxilo, todos de R^{10h} , R^{12h} y R^{16h} son metilo, tanto R^{16h} como R^{17h} son hidrógeno, R^{20h} es metilo, $R^{20h'}$ es hidroxilo, R^{21h} es hidroxilo, tanto R^{21h} como R^{22h} son hidrógeno, y R^{22h} es metilo;
- un compuesto en el que R^{2h} es hidrógeno, R^{3h} es hidroxilo, tanto R^{5h} como $R^{5h'}$ son hidrógeno, R^{6h} es metilo, $R^{6h'}$ es hidroxilo, R^{7h} es hidroxilo, todos de R^{10h} , R^{12h} y R^{16h} son metilo, R^{16h} es hidroxilo, R^{17h} es hidrógeno, R^{20h} es metilo, $R^{20h'}$ es hidrógeno, R^{21h} es hidroxilo, tanto R^{21h} como R^{22h} son hidrógeno, y R^{22h} es metilo;
- 25 un compuesto en el que R^{2h} es hidrógeno, R^{3h} es hidroxilo, tanto R^{5h} como $R^{5h'}$ son hidrógeno, R^{6h} es metilo, $R^{6h'}$ es hidroxilo, R^{7h} es hidroxilo, todos de R^{10h} , R^{12h} y R^{16h} son metilo, tanto R^{16h} como R^{17h} son hidrógeno, R^{20h} es metilo, $R^{20h'}$ es hidroxilo, R^{21h} es hidroxilo, tanto R^{21h} como R^{22h} son hidrógeno, y R^{22h} es metilo;
- un compuesto en el que R^{2h} es hidrógeno, R^{3h} es hidroxilo, tanto R^{5h} como $R^{5h'}$ son hidrógeno, R^{6h} es metilo, $R^{6h'}$ es hidroxilo, R^{7h} es propanoiloxilo, todos de R^{10h} , R^{12h} y R^{16h} son metilo, tanto R^{16h} como R^{17h} son hidrógeno, R^{20h} es metilo, $R^{20h'}$ es hidrógeno, R^{21h} es hidroxilo, tanto R^{21h} como R^{22h} son hidrógeno, y R^{22h} es metilo;
- 30 un compuesto en el que R^{2h} es hidrógeno, R^{3h} es hidroxilo, tanto R^{5h} como $R^{5h'}$ son hidrógeno, R^{6h} es metilo, $R^{6h'}$ es hidroxilo, R^{7h} es acetoxilo, todos de R^{10h} , R^{12h} y R^{16h} son metilo, tanto R^{16h} como R^{17h} son hidrógeno, R^{20h} es metilo, $R^{20h'}$ es hidrógeno, R^{21h} es hidroxilo, y todos de R^{21h} , R^{22h} y R^{22h} son hidrógeno;
- un compuesto en el que R^{2h} es hidrógeno, R^{3h} es hidroxilo, R^{5h} es hidrógeno, $R^{5h'}$ es hidroxilo, R^{6h} es metilo, $R^{6h'}$ es hidroxilo, R^{7h} es acetoxilo, todos de R^{10h} , R^{12h} y R^{16h} son metilo, tanto R^{16h} como R^{17h} son hidrógeno, R^{20h} es metilo, $R^{20h'}$ es hidrógeno, R^{21h} es hidroxilo, tanto R^{21h} como R^{22h} son hidrógeno, y R^{22h} es metilo;
- 35 un compuesto en el que R^{2h} es hidrógeno, R^{3h} es hidroxilo, R^{5h} es hidrógeno, $R^{5h'}$ es acetoxilo, R^{6h} es metilo, $R^{6h'}$ es hidroxilo, R^{7h} es acetoxilo, todos de R^{10h} , R^{12h} y R^{16h} son metilo, tanto R^{16h} como R^{17h} son hidrógeno, R^{20h} es metilo, $R^{20h'}$ es hidrógeno, R^{21h} es hidroxilo, tanto R^{21h} como R^{22h} son hidrógeno, y R^{22h} es metilo;
- un compuesto en el que R^{2h} es hidrógeno, R^{3h} es acetoxilo, tanto R^{5h} como $R^{5h'}$ son hidrógeno, R^{6h} es metilo, $R^{6h'}$ es hidroxilo, R^{7h} es acetoxilo, todos de R^{10h} , R^{12h} y R^{16h} son metilo, tanto R^{16h} como R^{17h} son hidrógeno, R^{20h} es metilo, $R^{20h'}$ es hidrógeno, R^{21h} es hidroxilo, tanto R^{21h} como R^{22h} son hidrógeno, y R^{22h} es metilo;
- 40 un compuesto en el que R^{2h} es hidrógeno, R^{3h} es hidroxilo, tanto R^{5h} como $R^{5h'}$ son hidrógeno, R^{6h} es acetoximetilo, $R^{6h'}$ es hidroxilo, R^{7h} es acetoxilo, todos de R^{10h} , R^{12h} y R^{16h} son metilo, tanto R^{16h} como R^{17h} son hidrógeno, R^{20h} es metilo, $R^{20h'}$ es hidrógeno, R^{21h} es hidroxilo, tanto R^{21h} como R^{22h} son hidrógeno, y R^{22h} es metilo;
- 45 un compuesto en el que R^{2h} es hidrógeno, R^{3h} es hidroxilo, tanto R^{5h} como $R^{5h'}$ son hidrógeno, R^{6h} es acetoximetilo, $R^{6h'}$ es hidroxilo, R^{7h} es acetoxilo, todos de R^{10h} , R^{12h} y R^{16h} son metilo, tanto R^{16h} como R^{17h} son hidrógeno, R^{20h} es metilo, $R^{20h'}$ es hidrógeno, R^{21h} es hidroxilo, tanto R^{21h} como R^{22h} son hidrógeno, y R^{22h} es metilo;

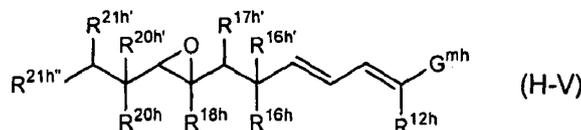
un compuesto en el que R^{2h} es hidrógeno, $R^{3h'}$ es hidroxilo, tanto R^{5h} como $R^{5h'}$ son hidrógeno, R^{6h} es metilo, $R^{6h'}$ es hidroxilo, $R^{7h'}$ es acetoxilo, todos de R^{10h} , R^{12h} y R^{16h} son metilo, tanto $R^{16h'}$ como $R^{17h'}$ son hidrógeno, R^{20h} es metilo, $R^{20h'}$ es hidrógeno, R^{21h} es hidrógeno, tanto $R^{21h'}$ como $R^{22h'}$ son hidroxilo, y R^{22h} es metilo;

5 un compuesto en el que R^{2h} es hidrógeno, $R^{3h'}$ es hidroxilo, R^{5h} es hidrógeno, $R^{5h'}$ es hidroxilo, R^{6h} es metilo, $R^{6h'}$ es hidroxilo, $R^{7h'}$ es acetoxilo, todos de R^{10h} , R^{12h} y R^{16h} son metilo, tanto $R^{16h'}$ como $R^{17h'}$ son hidrógeno, R^{20h} es metilo, $R^{20h'}$ es hidrógeno, R^{21h} es hidrógeno, tanto $R^{21h'}$ como $R^{22h'}$ son hidroxilo, y R^{22h} es metilo;

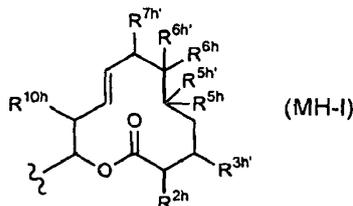
un compuesto en el que R^{2h} es hidrógeno, $R^{3h'}$ es hidroxilo, tanto R^{5h} como $R^{5h'}$ son hidrógeno, R^{6h} es metilo, $R^{6h'}$ es hidroxilo, $R^{7h'}$ es hidroxilo, tanto R^{10h} y R^{16h} son metilo, todos de R^{12h} , $R^{16h'}$ y $R^{17h'}$ son hidrógeno, R^{20h} es metilo, $R^{20h'}$ es hidrógeno, R^{21h} es hidroxilo, tanto $R^{21h'}$ como $R^{22h'}$ son hidrógeno, y R^{22h} es metilo; y

10 un compuesto en el que R^{2h} es hidrógeno, $R^{3h'}$ es hidroxilo, tanto R^{5h} como $R^{5h'}$ están unidos juntos para formar una estructura de cetona, R^{6h} es metilo, $R^{6h'}$ es hidroxilo, $R^{7h'}$ es acetoxilo, todos de R^{10h} , R^{12h} y R^{16h} son metilo, tanto $R^{16h'}$ como $R^{17h'}$ son hidrógeno, R^{20h} es metilo, $R^{20h'}$ es hidrógeno, R^{21h} es hidroxilo, tanto $R^{21h'}$ como $R^{22h'}$ son hidrógeno, y R^{22h} es metilo.

15 6. Un compuesto según el apartado 1 representado por la fórmula (H-V), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato de ellos.

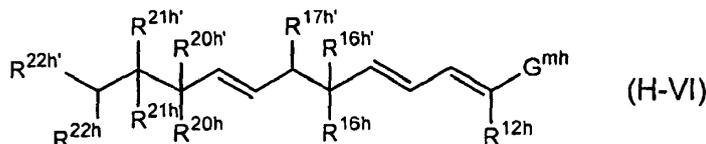


en la fórmula (H-V), R^{12h} , R^{16h} , $R^{16h'}$, $R^{17h'}$, R^{20h} , $R^{20h'}$ y $R^{21h'}$ tienen los mismos significados que en las definiciones en la fórmula (H-I) del apartado 4; R^{18h} representa hidrógeno o metilo; $R^{21h''}$ representa metilo o etilo; y G^{mh} está representado por la fórmula:



20 (en la que R^{2h} , $R^{3h'}$, R^{5h} , $R^{5h'}$, R^{6h} , $R^{6h'}$, $R^{7h'}$, y R^{10h} tienen los mismos significados que en las definiciones en la fórmula (H-I) del apartado 4).

7. Un compuesto según el apartado 1 representado por la fórmula (H-VI), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato de ellos.

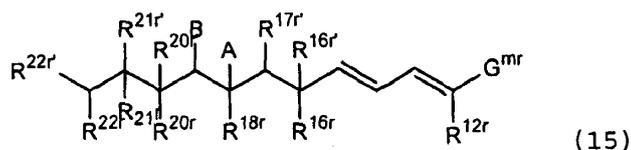


25 en la fórmula, R^{12h} , R^{16h} , $R^{16h'}$, $R^{17h'}$, R^{20h} , $R^{20h'}$, R^{21h} , $R^{21h'}$, R^{22h} y $R^{22h'}$ tienen los mismos significados que en las definiciones en la fórmula (H-I) del apartado 1; G^{mh} tiene el mismo significado que en la definición en la fórmula (H-V) del apartado 6.

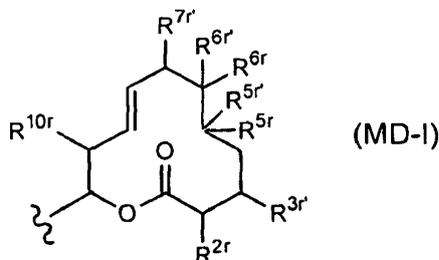
30 8. Un compuesto representado por la fórmula (H-VI) según el apartado 7, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato de ellos, que se selecciona del grupo que consiste en un compuesto en el que G^{mh} está representado por la fórmula (MH-I), R^{2h} es hidrógeno, $R^{3h'}$ es hidroxilo, tanto R^{5h} como $R^{5h'}$ son hidrógeno, R^{6h} es metilo, $R^{6h'}$ es hidroxilo, $R^{7h'}$ es acetoxilo, todos de R^{10h} , R^{12h} y R^{16h} son metilo, tanto $R^{16h'}$ como $R^{17h'}$ son hidrógeno, R^{20h} es metilo, tanto $R^{20h'}$ como R^{21h} son hidrógeno, tanto $R^{21h'}$ como $R^{22h'}$ son hidroxilo, y R^{22h} es metilo; y

35 un compuesto en el que G^{mh} está representado por la fórmula (MH-I), R^{2h} es hidrógeno, $R^{3h'}$ es hidroxilo, tanto R^{5h} como $R^{5h'}$ son hidrógeno, R^{6h} es metilo, $R^{6h'}$ es hidroxilo, $R^{7h'}$ es acetoxilo, todos de R^{10h} , R^{12h} y R^{16h} son metilo, tanto $R^{16h'}$ como $R^{17h'}$ son hidrógeno, R^{20h} es metilo, todos de $R^{20h'}$, R^{21h} y $R^{22h'}$ son hidrógeno, $R^{21h'}$ es hidroxilo, y R^{22h} es metilo.

9. Un compuesto según el apartado 1 representado por la fórmula (15), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato de ellos.



en la fórmula (15), G^{mr} está representado por la fórmula:



(en la que R^{2r} , R^{10r} , R^{12r} , R^{16r} y R^{16r} son iguales o diferentes los unos de los otros y cada uno representa hidrógeno o metilo;

R^{3r} , R^{5r} , R^{5r} , R^{6r} y R^{6r} son iguales o diferentes los unos de los otros y cada uno representa

- 1) hidrógeno,
- 2) metilo,
- 3) $-OR^H$ (en el que R^H es <1> hidrógeno, <2> metilo o <3> acetilo),

4) $-OR^D$ (en el que R^D representa

- <1> alquilo de C_{1-22} ,
- <2> $-CH_2Ar$,
- <3> acilo de C_{3-22} ,
- <4> acilo de C_{3-22} insaturado,
- <5> $-COR^{CO}$,
- <6> alquil C_{1-22} -sulfonilo,
- <7> bencenosulfonilo o
- <8> $-SiR^{s1}R^{s2}R^{s3}$)

5) halógeno o

6) $-R^M-NR^{N1}R^{N2}$ (Ar , R^{CO} , R^{s1} , R^{s2} , R^{s3} , R^M , R^{N1} y R^{N2} tienen los mismos significados que en las definiciones de la fórmula 5 del apartado 1);

R^{7r} representa

- (1) hidrógeno,
- (2) $-OR^H$ (en el que R^H es hidrógeno o acetilo),

(3) $-OR^D$ (en el que R^D representa

- 1) alquilo de C_{1-22} (con la condición de que en caso de metilo, tenga siempre sustituyentes),
- 2) $-CH_2Ar$,
- 3) acilo de C_{3-22} ,
- 4) acilo de C_{3-22} insaturado,
- 5) $-COR^{CO}$,

6) alquil C₁₋₂₂-sulfonilo,

7) bencenosulfonilo o

8) SiR^{s1}R^{s2}R^{s3}) o

5 (4) -R^M-NR^{N1}R^{N2} (R^{CO}, R^{s1}, R^{s2}, R^{s3}, R^M, R^{N1} y R^{N2} tienen los mismos significados que en las definiciones de la fórmula 5 del apartado 1);

además, R^{6r} o R^{6r'} pueden estar unidos juntos para representar una estructura de espirooxirano o una estructura de exo-metileno; además, cualquiera de R^{6r} o R^{6r'}, y R^{7r} pueden estar unidos juntos para representar un anillo de 1,3-dioxolano),

10 en la que R^{17r}, R^{18r}, R^{20r}, R^{20r'}, R^{21r}, R^{21r'}, R^{22r} y R^{22r'} son iguales o diferentes los unos de los otros y cada uno representa un grupo dentro del alcance de las definiciones correspondientes del apartado 1, fórmula (5) seleccionado de

1) hidrógeno,

2) metilo,

3) -OR^H (en el que R^H representa <1> hidrógeno, <2> metilo o <3> acetilo),

15 4) -OR^D (en el que R^D representa

<1> alquilo de C₁₋₂₂ (con la condición de que en caso de metilo, tenga siempre sustituyentes),

<2> -CH₂Ar,

<3> acilo de C₃₋₂₂,

<4> acilo de C₃₋₂₂ insaturado,

20 <5> -COR^{CO},

<6> alquil C₁₋₂₂-sulfonilo,

<7> bencenosulfonilo, o

<8> -SiR^{s1}R^{s2}R^{s3}, pudiendo tener cada uno sustituyentes),

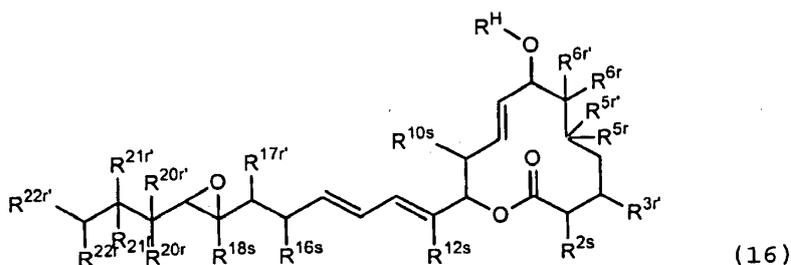
5) halógeno o

25 6) -R^M-NR^{N1}R^{N2} (Ar, R^{CO}, R^{s1}, R^{s2}, R^{s3}, R^M, R^{N1} y R^{N2} tienen los mismos significados que en las definiciones en la fórmula 5 del apartado 1);

además, R^{21r} y R^{21r'} pueden estar unidos juntos para representar <1> una estructura de cetona (=O) o una estructura de oxima (=NOR^{OX}: en el que R^{OX} tiene el mismo significado que en la definición en la fórmula 5 del apartado 1);

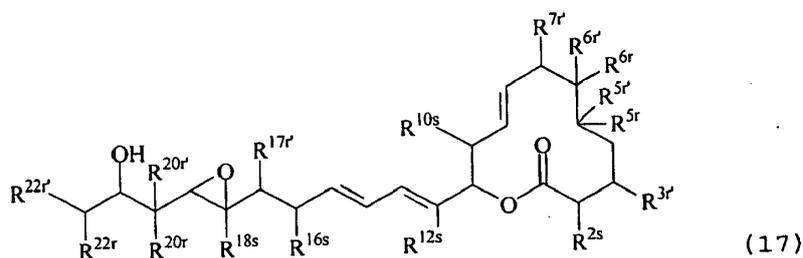
30 cuando uno cualquiera de A y B es 1) halógeno, el otro es 1) hidroxilo, o 2) acil C₂-oxi.

10. Un compuesto según el apartado 1 representado por la fórmula (16), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato de ellos.



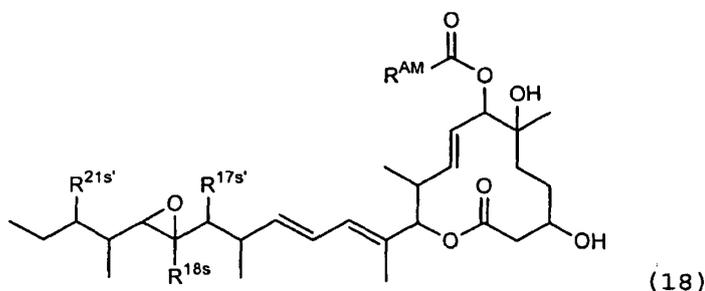
35 en la fórmula (16), R^{3r}, R^{5r}, R^{5r'}, R^{6r}, R^{6r'}, R^H, R^{17r}, R^{20r}, R^{20r'}, R^{21r}, R^{21r'}, R^{22r} y R^{22r'} tienen los mismos significados que en las definiciones en la fórmula 15 del apartado 9; y R^{2s}, R^{10s}, R^{12s}, R^{16s} y R^{18s} son iguales o diferentes los unos de los otros y cada uno representa hidrógeno o metilo.

11. Un compuesto según el apartado 1 representado por la fórmula (17), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato de ellos.



5 en la fórmula (17), R^{3r} , R^{5r} , R^{5r} , R^{6r} , R^{6r} , R^{7r} , R^{17r} , R^{20r} , R^{20r} , R^{22r} y R^{22r} tienen los mismos significados que en las definiciones en la fórmula 15 del apartado 9; y R^{2s} , R^{10s} , R^{12s} , R^{16s} y R^{18s} tienen los mismos significados que en las definiciones en la fórmula 16 del apartado 10.

12. Un compuesto según el apartado 1 representado por la fórmula (18), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato de ellos.

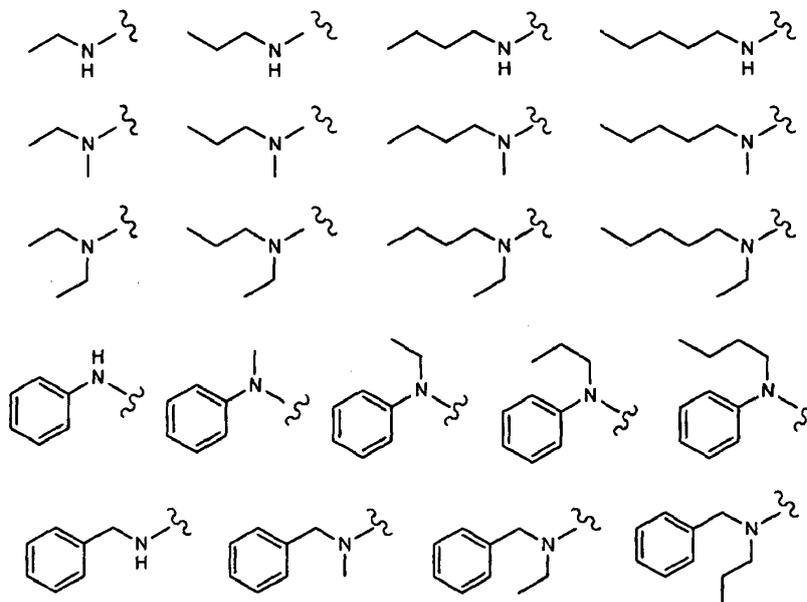


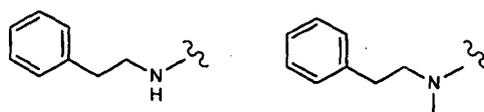
10 en la fórmula (18), $R^{17s'}$ representa hidrógeno o hidroxilo; R^{18s} representa hidrógeno o metilo; $R^{21s'}$ representa hidroxilo o metoxi; y R^{AM} representa $-NR^{am1}R^{am2}$ (en el que R^{am1} y R^{am2} son (1) idénticos o diferentes el uno del otro y cada uno representa 1) hidrógeno, o 2) <1> alquilo de C_{1-22} , <3> alquilo de C_{3-22} insaturado, <4> acilo de C_{2-22} , <5> acilo de C_{3-22} insaturado, <6> arilo de C_{6-14} <8> heteroarilo de 5 miembros a 14 miembros, <9> bencilo, <11> alquil C_{1-22} -sulfonilo, <12> bencenosulfonilo, o (2) $-NR^{am1}R^{am2}$ están unidos juntos para representar un anillo heterocíclico no aromático que contiene nitrógeno de 3 miembros a 14 miembros opcionalmente sustituido).

15

13. Un compuesto representado por la fórmula (18) del apartado 12, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato de ellos, que se selecciona del grupo de compuestos que consisten en (1) un compuesto en el que R^{AM} está representado por

20

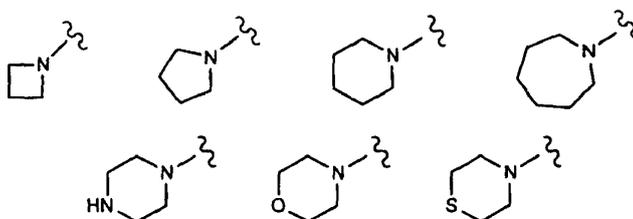




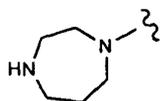
o, y que además puede tener opcionalmente uno a cuatro sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino, N-metilamino, N-etilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino, N-etil-N-metilamino,; y

(3) un compuesto en el que R^{AM} está representado por

5



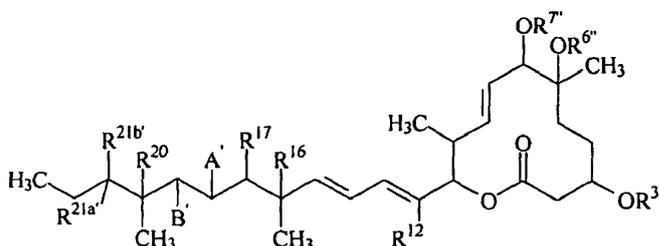
o



10

y además, que puede tener opcionalmente uno o dos sustituyentes seleccionados de metilo, etilo, n-propilo, hidroxilo, amino, N-metilamino, N-etilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino, N-etil-N-metilamino.

14. Un compuesto según el apartado 1 representado por la fórmula (20), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato de ellos.



(20)

15

en la fórmula (20), A' y B' están unidos juntos con oxígeno para representar una estructura de epoxi, o uno cualquiera de ellos representa hidroxilo y el otro representa uno cualquiera de cloro, bromo, hidroxilo; R^{21a'} y R^{21b'} están unidos juntos con oxígeno para representar una estructura de cetona, o uno cualquiera de ellos representa hidrógeno y el otro representa uno cualquiera de hidroxilo, metoxi y -OR^m; R^{3'}, R^{6'} y R^{7'} son iguales o diferentes los unos de los otros y cada uno representa hidrógeno, acetilo o -R^m; R¹⁶ representa hidrógeno o hidroxilo; R¹⁷ y R²⁰ son iguales o diferentes los unos de los otros y cada uno representa hidrógeno, hidroxilo o -OR^m; R¹² representa metilo (en el que R^m representa un grupo dentro del alcance de las definiciones correspondientes del apartado 1, fórmula (5), seleccionado de alquilo de C₁-C₈, acilo de C₂-C₈, R^{bn}CH₂, R^{bn}CO o Rⁿ¹Rⁿ²NCO; R^{bn} representa arilo de C₆-C₁₀ o heteroarilo de C₅-C₁₄ que puede tener opcionalmente uno o más sustituyentes descritos más abajo, Rⁿ¹ y Rⁿ² son iguales o diferentes los unos de los otros y cada uno representa hidrógeno, alquilo de C₁-C₈, bencilo que puede tener opcionalmente uno o más sustituyentes descritos más abajo, o Rⁿ¹, y Rⁿ² están unidos juntos para representar pirrolidina, piperidina, piperazina, piperazina N-sustituida o morfolina;

20

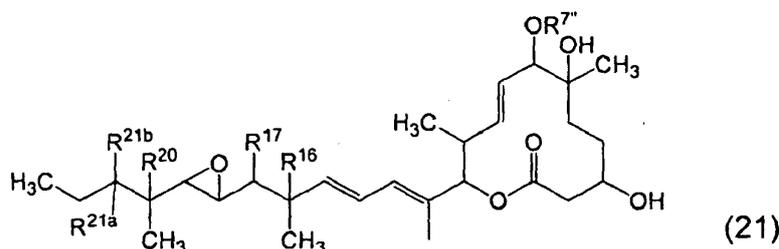
25

El sustituyente descrito aquí es un grupo dentro del alcance de las definiciones correspondientes del apartado 1, seleccionado de lo siguiente:

30

- a) alquilo de C₁-C₈, alcoxi de C₁-C₈, acilo de C₂-C₈,
- b) fluoro, cloro, bromo, yodo,
- c) ácido carboxílico, ácido sulfónico, éster del ácido carboxílico, carboxamida que puede tener opcionalmente sustituyentes en el nitrógeno,
- d) nitro, amino, amino N-monosustituido, amino N,N-disustituido,
- e) un grupo hidroxilo, mercaptano, alquil C₁-C₈-tio, alquil C₁-C₈-sulfóxido, alquil C₁-C₈-sulfona.

15. Un compuesto según el apartado 1 representado por la fórmula (21), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato de ellos.



5 en la fórmula (21), R^7 representa hidrógeno o acetilo; R^{16} , R^{17} y R^{20} son iguales o diferentes los unos de los otros y cada uno representa hidrógeno o hidroxilo; R^{21a} y R^{21b} están unidos juntos con oxígeno para representar una estructura de cetona, o uno cualquiera de ellos representa hidroxilo o metoxi y el otro representa hidrógeno.

10 16. El compuesto según el apartado 15, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato de ellos, en el que en la fórmula (21), R^3 , R^6 y R^{17} son hidrógeno; R^7 es hidrógeno o acetilo; R^{16} y R^{20} son iguales o diferentes los unos de los otros y cada uno representa hidrógeno o hidroxilo; R^{21a} y R^{21b} están unidos juntos con oxígeno, o uno cualquiera de ellos representa hidroxilo y el otro es hidrógeno.

17. El compuesto según el apartado 15, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato de ellos, en el que en la fórmula (21), R^3 , R^6 y R^{17} son hidrógeno; R^7 es acetilo; R^{16} y R^{17} son iguales o diferentes los unos de los otros y cada uno representa hidrógeno o hidroxilo; R^{21a} y R^{21b} están unidos juntos con oxígeno, o uno cualquiera de ellos representa hidroxilo y el otro es hidrógeno.

15 18. El compuesto según el apartado 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato de ellos, que se selecciona del grupo que consiste en un compuesto en el que R^3 , R^6 , R^7 , R^{17} , R^{20} y R^{21a} son hidrógeno; R^{16} y R^{21b} son hidroxilo,

un compuesto en el que R^3 , R^6 , R^7 , R^{16} , R^{17} y R^{21a} son hidrógeno; R^{20} y R^{21b} son hidroxilo,

un compuesto en el que R^3 , R^6 , R^7 , R^{16} , R^{17} , R^{20} y R^{21a} son hidrógeno; R^{21b} es hidroxilo,

20 un compuesto en el que R^3 , R^6 , R^{16} , R^{17} y R^{21a} son hidrógeno; R^{20} y R^{21b} son hidroxilo; R^7 es acetilo,

un compuesto en el que R^3 , R^6 , R^{17} , R^{20} y R^{21a} son hidrógeno; R^{16} y R^{21b} son hidroxilo; R^7 es acetilo,

un compuesto en el que R^3 , R^6 , R^{16} , R^{17} y R^{20} son hidrógeno; R^{21a} y R^{21b} están unidos juntos con oxígeno; R^7 es acetilo, y

un compuesto en el que R^3 , R^6 , R^{16} , R^{17} , R^{20} y R^{21a} son hidrógeno; R^{21b} es hidroxilo; R^7 es acetilo.

25 19. Un medicamento que comprende al menos un compuesto seleccionado de compuestos según los apartados 1 a 18, una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un hidrato de ellos como ingrediente activo.

20. Al menos un compuesto seleccionado de compuestos según los apartados 1 a 18 para uso en un método para prevenir o tratar una enfermedad contra la cual es eficaz el control de la expresión génica, prevenir o tratar una enfermedad contra la cual es eficaz la acción supresora de la producción de VEGF, prevenir o tratar una enfermedad contra la cual es eficaz un efecto antiangiogénico, tratar hematoma, suprimir metástasis del cáncer, tratar enfermedad angiogénica de la retina, tratar retinopatía diabética, tratar enfermedad inflamatoria, tratar aterosclerosis, tratar cáncer sólido o tratar leucemia.

21. Al menos un compuesto seleccionado de compuestos según los apartados 1 a 18 para uso como un agente antiangiogénico o un agente antitumoral.

35 22. El compuesto para uso según el apartado 20, en el que la enfermedad antiinflamatoria es osteoartritis, artritis reumatoide, psoriasis o reacción de hipersensibilidad retrasada.

23. El compuesto para uso según el apartado 20, en el que el cáncer sólido es cáncer de pulmón, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer ovárico, cáncer de colon o melanoma.

40 24. Un procedimiento de producción del compuesto según uno cualquiera de los apartados 1 a 18, una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un hidrato de ellos, que comprende cultivar *Streptomyces* sp. Mer. 11107, FERM P-18144 o su variante en un medio de cultivo nutriente, recoger el compuesto según uno cualquiera de los apartados 1 a 18 a partir de la disolución de cultivo, y llevar a cabo diversas síntesis de modificación usando los compuestos obtenidos como material de partida para obtener sus derivados.

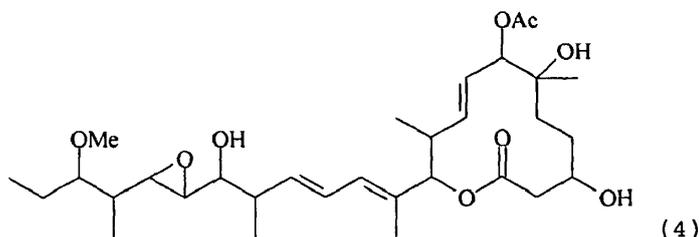
Las sustancias farmacéuticas son preferiblemente un agente para prevenir o tratar una enfermedad contra la que es eficaz el control de la expresión génica, un agente para prevenir o tratar una enfermedad contra la que es eficaz la acción supresora de la producción de VEGF, un agente para prevenir o tratar una enfermedad contra la que es eficaz un efecto antiangiogénico, un agente antiangiogénico, un agente antitumoral, un agente para tratar hematoma, un agente para suprimir metástasis del cáncer, un agente para tratar enfermedad angiogénica de la retina o un agente para tratar retinopatía diabética, un agente para tratar enfermedad inflamatoria, un agente para tratar enfermedades inflamatorias que consisten en osteoartritis, artritis reumatoide, psoriasis o reacción de hipersensibilidad retrasada, un agente para tratar aterosclerosis, un agente para tratar cáncer sólido, especialmente un medicamento en el que el cáncer sólido es cáncer de pulmón, tumor cerebral, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer ovárico, cáncer de colon, o melanoma, un agente para tratar leucemia, un agente antitumoral basado en el control de la expresión génica, un agente antitumoral basado en la acción supresora de la producción de VEGF, o un agente antitumoral basado en un efecto antiangiogénico.

Además, la presente invención proporciona un compuesto para uso en un método para prevenir o tratar una enfermedad contra la que es eficaz el control de la expresión génica, administrando una dosis farmacológicamente eficaz del medicamento mencionado anteriormente a un paciente. En particular, el método es un método para prevenir o tratar una enfermedad contra la que es eficaz la acción supresora de la producción de VEGF, o contra la que es eficaz una acción antiangiogénica.

Además, se proporciona el uso de uno cualquiera de los compuestos de la presente invención, una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un hidrato de ellos, para producir el medicamento mencionado anteriormente o un agente para la prevención o tratamiento. En particular, ocasionalmente se usa para producir un agente para prevenir o tratar una enfermedad contra la que es eficaz el control de la expresión génica, una enfermedad contra la que es eficaz la acción supresora de la producción de VEGF, una enfermedad contra la que es eficaz una acción antiangiogénica, o un cáncer sólido.

Además, la presente invención proporciona el procedimiento de producción del compuesto de la presente invención, una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un hidrato de ellos, que comprende cultivar *Streptomyces* sp. Mer. 11107, FERM P-18144 o su variante en un medio de cultivo nutriente, recoger los compuestos descritos en cualquiera de los anteriores a partir de la disolución de cultivo, y llevar a cabo diversas síntesis de modificación usando los compuestos obtenidos como material de partida para obtener sus derivados.

Se describe además un agente para prevenir o tratar una enfermedad contra la que es eficaz el control de la expresión génica, una enfermedad contra la que es eficaz la acción supresora de la producción de VEGF, una enfermedad contra la que es eficaz la acción antiangiogénica, o cánceres sólidos, que comprende el compuesto representado por la fórmula (4), una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un hidrato de ellos. Además, proporciona un método para la prevención o tratamiento mediante su uso, y el uso del mismo para producir un agente para la prevención o tratamiento. El agente para la prevención o tratamiento es preferiblemente un agente para tratar hematoma, un agente para suprimir metástasis del cáncer, un agente para tratar enfermedad angiogénica de la retina o un agente para tratar retinopatía diabética, un agente para tratar enfermedad inflamatoria, un agente para tratar osteoartritis, un agente para tratar artritis reumatoide, un agente para tratar psoriasis, un agente para tratar aterosclerosis, o un agente para tratar cáncer sólido. Cuando el cáncer sólido es cáncer de pulmón, tumor cerebral, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer ovárico, cáncer de colon o melanoma, es efectivo en particular.



Como compuesto macrólido anular de 12 miembros de fórmula (4), se conoce FD895 (documento JP-A 4-352783). Sin embargo, aunque se indica la acción inhibitoria celular *in vitro*, fue ineficaz en un experimento con animales usando células de leucemia de ratón P388 (Seki-Asano M. et al, J. Antibiotics Vol. 47, 1395-1401, 1994).

El siguiente microorganismo de depósito se puede usar para el microorganismo para producir el compuesto de la presente invención. La cepa del hongo se depositó internacionalmente en la Depositaria de Organismos de Patentes Internacionales (IPOD) National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (Tsukuba Central 6, 1-1, Higashi 1-Chome Tsukubashi, Ibaraki-ken 305-8566, Japón).

Streptomyces sp. Mer-11107 se depositó como FERM P-18144 en el National Institute of Bioscience and Human-Technology Agency of Industrial Science and Technology (1-3, Higashi 1 chome Tsukuba-shi Ibaraki-ken 305-8566, Japón). Además, se transfirió al Depósito Internacional FERM BP-7812 en la Depositaria de Organismos de

dimetilbutoxi, un grupo 1,2-dimetilbutoxi, un grupo 2,2-dimetilbutoxi, un grupo 2,3-dimetilbutoxi, un grupo 1,3-dimetilbutiloxi, un grupo 2-etilbutoxi, un grupo 1,3-dimetilbutoxi, un grupo 2-metilpentoxi, un grupo 3-metilpentiloxi, un grupo hexiloxi, etc.

5 El “alcoxi de C₂₋₂₂ insaturado” utilizado en la memoria descriptiva de la presente solicitud se refiere a un grupo alquenoiloxi o un grupo alquinoxiloxi que tiene 2 a 22 carbonos, y como grupo preferible, se pueden proponer, por ejemplo, un grupo viniloxi, un grupo aliloxi, un grupo 1-propeniloxi, un grupo 2-propeniloxi, un grupo isopropeniloxi, un grupo 2-metil-1-propeniloxi, un grupo 3-metil-1-propeniloxi, un grupo 2-metil-2-propeniloxi, un grupo 3-metil-2-propeniloxi, un grupo 1-buteniloxi, un grupo 2-buteniloxi, un grupo 3-buteniloxi, un grupo 1-penteniloxi, un grupo 1-hexeniloxi, un grupo 1,3-hexanedieniloxi, un grupo 1,6-hexanedieniloxi, un grupo propargiloxi, un grupo 2-buteniloxi, etc.

10 El “cicloalquilo de C₃₋₈” utilizado en la memoria descriptiva de la presente solicitud se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene 3 a 8 carbonos, y como grupo preferible, se pueden proponer un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclohexiloxi, un grupo cicloheptilo, un grupo ciclooctilo, etc.

15 El “cicloalquenoiloxi de C₃₋₈” utilizado en la memoria descriptiva de la presente solicitud se refiere a un grupo cicloalquenoiloxi que tiene 3 a 8 carbonos, y como grupo preferible, se pueden proponer ciclopropen-1-ilo, ciclopropen-3-ilo, ciclobuten-1-ilo, ciclobuten-3-ilo, 1,3-ciclobutadien-1-ilo, ciclopenten-1-ilo, ciclopenten-3-ilo, ciclopenten-4-ilo, 1,3-ciclopentadien-1-ilo, 1,3-ciclopentadien-2-ilo, 1,3-ciclopentadien-5-ilo, ciclohexen-1-ilo, ciclohexen-3-ilo, ciclohexen-4-ilo, 1,3-ciclohexadien-1-ilo, 1,3-ciclohexadien-2-ilo, 1,3-ciclohexadien-5-ilo, 1,4-ciclohexadien-3-ilo, 1,4-ciclohexadien-1-ilo, ciclohepten-1-ilo, ciclohepten-3-ilo, ciclohepten-4-ilo, ciclohepten-5-ilo, 1,3-ciclohepten-2-ilo, 1,3-ciclohepten-1-ilo, 1,3-cicloheptadien-5-ilo, 1,3-cicloheptadien-6-ilo, 1,4-cicloheptadien-3-ilo, 1,4-cicloheptadien-2-ilo, 1,4-cicloheptadien-1-ilo, 1,4-cicloheptadien-6-ilo, 1,3,5-cicloheptatrien-3-ilo, 1,3,5-cicloheptatrien-2-ilo, 1,3,5-cicloheptatrien-1-ilo, 1,3,5-cicloheptatrien-7-ilo, cicloocten-1-ilo, cicloocten-3-ilo, cicloocten-4-ilo, cicloocten-5-ilo, 1,3-ciclooctadien-2-ilo, 1,3-ciclooctadien-1-ilo, 1,3-ciclooctadien-5-ilo, 1,3-ciclooctadien-6-ilo, 1,4-ciclooctadien-3-ilo, 1,4-ciclooctadien-2-ilo, 1,4-ciclooctadien-1-ilo, 1,4-ciclooctadien-6-ilo, 1,4-ciclooctadien-7-ilo, 1,5-ciclooctadien-3-ilo, 1,5-ciclooctadien-2-ilo, 1,3,5-ciclooctatrien-3-ilo, 1,3,5-ciclooctatrien-2-ilo, 1,3,5-ciclooctatrien-1-ilo, 1,3,5-ciclooctatrien-7-ilo, 1,3,6-ciclooctatrien-2-ilo, 1,3,6-ciclooctatrien-1-ilo, 1,3,6-ciclooctatrien-5-ilo, 1,3,6-ciclooctatrien-6-ilo, etc.

20 El “arilo de C₆₋₁₄” utilizado en la memoria descriptiva de la presente solicitud significa un grupo cíclico de hidrocarburo aromático que está formado por 6 a 14 carbonos, y están incluidos anillos fusionados tales como un grupo monocíclico, un grupo dicíclico y un grupo tricíclico. Como ejemplos preferibles, se pueden proponer un grupo fenilo, un grupo indenilo, un grupo 1-naftilo, un grupo 2-naftilo, un grupo azuleno, un grupo heptalenilo, un grupo bifenilo, un grupo indaceno, un grupo acenafeno, un grupo fluoreno, un grupo fenalenilo, un grupo fenantreno, un grupo antraceno, un grupo ciclohexadieno, un grupo benzocicloocteno, etc.

30 El “heteroarilo de 5 a 14 miembros” utilizado en la memoria descriptiva de la presente solicitud significa un grupo heterocíclico aromático monocíclico, dicíclico o tricíclico de 5 a 14 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno. Como grupo preferible, el grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno incluye un grupo pirrolilo, un grupo piridilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo, un grupo triazolilo, un grupo tetrazolilo, un grupo benzotriazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo bencimidazolilo, un grupo indolilo, un grupo isoindolilo, un grupo indolizino, un grupo purinilo, un grupo indazolo, un grupo quinolilo, un grupo isoquinolilo, un grupo quinolinilo, un grupo ftalazinilo, un grupo naftilidino, un grupo quinoxalino, un grupo quinazolinilo, un grupo cinolinilo, un grupo pteridinilo, un grupo imidazotriazinilo, un grupo pirazino, un grupo acridinilo, un grupo fenantridinilo, un grupo carbazolilo, un grupo carbolino, un grupo perimidinilo, un grupo fenantrolino, un grupo fenazino, un grupo imidazopiridinilo, un grupo imidazopirimidinilo, un grupo pirazolopiridinilo, y similares; el heterocíclico aromático que contiene azufre incluye un grupo tienilo, un grupo benzotienilo y similares; el heterocíclico aromático que contiene oxígeno incluye un grupo furilo, un grupo piranilo, un grupo ciclopentapirano, un grupo benzofurilo, un grupo isobenzofurilo y similares; el grupo heterocíclico aromático que contiene 2 o más tipos diferentes de heteroátomos incluyen un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo benzotiazolilo, un grupo benzotiadiazolilo, un grupo fenotiazinilo, un grupo isoxazolilo, un grupo furazano, un grupo fenoxazinilo, un grupo oxazolilo, un grupo isooxazolilo, un grupo benzoxazolilo, un grupo oxadiazolilo, un grupo pirazolo, un grupo imidazotiazolilo, un grupo tienofurano, un grupo furo, un grupo piridoxazino y similares.

35 El “heteroanillo no aromático que contiene nitrógeno de 3 a 14 miembros” utilizado en la memoria descriptiva de la presente solicitud significa un grupo heterocíclico no aromático monocíclico, dicíclico o tricíclico de 3 a 14 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, además del átomo de nitrógeno. El ejemplo preferible incluye un grupo aziridinilo, un grupo acetidilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo pirrolino, un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo, un grupo imidazolinilo, un grupo pirazolidinilo, un grupo imidazolidinilo, un grupo morfolinilo, un grupo tiomorfolinilo, un grupo imidazolinilo, un grupo oxazolinilo y similares. Además, el grupo heterocíclico no aromático incluye también un grupo derivado de un anillo de piridona, un anillo fusionado no aromático (por ejemplo, un grupo derivado de un anillo de ftalimida, un anillo de succinimida y similares).

El sustituyente de “que puede tener opcionalmente sustituyentes” utilizado en la memoria descriptiva de la presente solicitud incluye uno o más grupos seleccionados de un grupo alquilo de C₁₋₈, un grupo alqueno de C₂₋₈ (por ejemplo, un grupo vinilo), un grupo alquino de C₂₋₈ (por ejemplo, un grupo etinilo), un grupo arilo de C₆₋₁₄ (por ejemplo, un grupo fenilo y similares), un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros (por ejemplo, un grupo tienilo, un grupo furilo, un grupo piridilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo y similares), un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi de C₁₋₈, un grupo acilo de C₁₋₈, un grupo acil C₂₋₈-oxi, un grupo alquenoil C₂₋₈-oxicarbonilo, un grupo alquinoil C₂₋₈-oxicarbonilo, un grupo alcoxi C₁₋₈-carbonilo, un átomo de halógeno, un grupo hidroxicarbonilo, un grupo tiol, un grupo alquil C₁₋₈-tio, un grupo alquil C₁₋₈-sulfóxido, un grupo alquil C₁₋₈-sulfonilo, un grupo alquil C₁₋₈-sulfoniloxi, un grupo hidroxisulfonilo, un grupo nitrilo, un grupo nitro, un grupo nitroso, un grupo amino, un grupo N-alquil C₁₋₈-amino, un grupo N,N-di(alquil C₁₋₈)amino, un grupo N-alquenoil C₂₋₈-amino, un grupo N,N-di(alquenoil C₂₋₈)amino, un grupo N-alquinoil C₂₋₈-amino, un grupo N,N-di(alquinoil C₂₋₈)amino, un grupo N-arilamino (por ejemplo, un grupo fenilamino), un grupo N-heteroarilamino (por ejemplo, un grupo 2-piridilamino, un grupo 3-piridilamino, un grupo 1-pirrolilamino, y similares), un grupo N-alquil C₁₋₈-N-arilamino, un grupo N-alquil C₁₋₈-N-heteroarilamino, un grupo aralquiloxi, un grupo heteroariloxi, un grupo alquil C₁₋₈-sulfonilamino, un grupo alquenoil C₂₋₈-sulfonilamino, un grupo alquinoil C₂₋₈-sulfonilamino, un N-alquil C₁₋₈-carbamoilo, un N-alquenoil C₂₋₈-carbamoilo, un grupo N,N-di(alquinoil C₂₋₈)carbamoilo, un grupo acil C₂₋₈-amino, y similares.

Se describen más abajo 1. la propiedad del microorganismo separado, 2. el método de fermentación del microorganismo, 3. el método de purificación de una sustancia activa, 4. el método de modificación de la sustancia activa, y 5. el método de aplicación de la sustancia activa que se describieron en la presente invención.

20 1. La propiedad del microorganismo aislado

Como materiales de partida del compuesto de la presente invención, se espera que se pueda usar una cualquiera de las cepas que pertenecen al género de *Streptomyces*. Sin embargo, como cepa típica usada en la presente invención, se ejemplifica una cepa que se denominó “cepa Mer-11107” por los inventores. Las propiedades taxonómicas de esta cepa son las siguientes.

25 (1) *Streptomyces* sp. Mer-11107, FERM BP-7812

(1) Características morfológicas

Hifas aéreas que poseen espirales se extienden desde la hifa vegetativa. La cadena de esporas que consiste en alrededor de 10 a 20 esporas columnares se forman en el borde de las hifas aéreas maduras. El tamaño de las esporas es de 0,7 x 10 μm, la superficie de las esporas es lisa, y no se observan órganos específicos tales como esporangio, gránulo esclerótico y zoospora.

(2) Características de cultivo en diversos medios

Más abajo se muestran las características de cultivo tras la incubación a 28°C durante dos semanas en diversos medios. El tono de color se describe por el nombre del color y códigos que se muestran en el paréntesis del Color Harmony Manual (Container Corporation of America).

35 1) Medio agar con extracto de levadura-extracto de malta

La cepa creció bien, las hifas aéreas crecieron sobre la superficie, y se observaron esporas de un color gris claro (Gris claro; d). El lado contrario de la colonia fue amarillo melón claro (3ea). No se produjo ningún pigmento soluble.

2) Medio agar con harina de avena

La cepa creció en el nivel medio, las hifas aéreas crecieron ligeramente sobre la superficie, y se observaron esporas grises (Gris; d). El lado contrario de la colonia fue Bronceado de piel (4gc) o Masilla (1 1/2ec). No se produjo pigmento soluble.

3) Medio agar con sal inorgánica y almidón

La cepa creció bien, las hifas aéreas crecieron sobre la superficie, y se observaron esporas grises (Gris; d). El lado contrario de la colonia fue Beige (4ig) o Gris (g). No se produjo pigmento soluble.

45 4) Medio agar con licerol-asparagina

La cepa creció bien, las hifas aéreas crecieron sobre la superficie, y se observaron esporas blancas (Blanco; a). El lado contrario de la colonia fue Rosa perla (3ca). No se produjo pigmento soluble.

5) Medio agar con peptona-extracto de levadura-hierro

El crecimiento de la cepa fue malo, y las hifas aéreas no crecieron sobre la superficie. El lado contrario de la colonia fue Amarillo melón claro (3ea). No se produjo pigmento soluble.

6) Medio agar con tirosina

La cepa creció bien, las hifas aéreas crecieron sobre la superficie, y se observaron esporas blancas (Blanco; a). El lado contrario de la colonia fue Rosa perla (3ca). No se produjo pigmento soluble.

(3) Utilización de diversas fuentes de carbono

5 Se añadieron diversas fuentes de carbono en medio agar de Pridham-Gottlieb, y el crecimiento tras la incubación a 28°C durante dos semanas se muestra a continuación.

1) L-arabinosa	±
2) D-xilosa	±
3) D-glucosa	+
4) D-fructosa	+
5) sacarosa	+
6) inositol	+
7) L-ramnosa	-
8) D-manitol	+
9) D-rafinosa	+

+: positivo, ±: ligeramente positivo, -: negativo)

(4) Propiedades fisiológicas

Las propiedades fisiológicas de la cepa son como se muestra a continuación.

- 10 (a) Intervalo de temperatura de crecimiento (medio agar con extracto de levadura-extracto de malta, incubación durante 2 semanas) 12°C a 37°C
- (b) Intervalo de temperatura óptima (medio agar con extracto de levadura-extracto de malta, incubación durante 2 semanas) 21°C a 33°C
- (c) Licuefacción de gelatina (medio agar con glucosa-peptona-gelatina) negativo
- 15 (d) Coagulación de la leche (medio agar con leche desnatada) negativo
- (e) Peptonización de la leche (medio agar con leche desnatada) negativo
- (f) Hidrólisis de almidón (medio agar con sal inorgánica-almidón) negativo
- (g) Formación de pigmento melanoide (medio agar con peptona-extracto de levadura-hierro) negativo
(medio tirosina) negativo
- 20 (h) Producción de sulfuro de hidrógeno (medio agar con peptona-extracto de levadura-hierro) negativo
- (i) Reducción de nitrato (caldo que contiene nitrato potásico al 0,1%) negativo
- (j) Tolerancia a cloruro de sodio (medio agar con extracto de levadura-extracto de malta, incubación durante 2 semanas) crecimiento a un contenido de sal de 4% o menos

(5) Quimiotaxonomía

25 Se detectaron ácido LL-diaminopimélico y glicina procedente de la pared celular de la presente cepa. Se considera que la presente cepa es una cepa del género *Streptomyces* de las características microbianas mencionadas anteriormente.

En consecuencia, se ha nombrado a la presente cepa microbiana como *Streptomyces* sp. Mer-11107.

2. Método de fermentación para producir el microorganismo

Las sustancias bioactivas 11107A a BJ de la presente invención se produjeron inoculando la cepa microbiana mencionada anteriormente o su variante en un medio de fuente de nutrición, y llevando a cabo la fermentación aerobia. El microorganismo productor de la sustancia biológicamente activa 11107A a BJ pertenece a *Streptomyces* sp., no está limitado a la cepa microbiana mencionada anteriormente en tanto que tenga la capacidad de producir 11107A a BJ, y se puedan utilizar todos en la presente invención. En lo sucesivo, tanto 11107A a BJ, como el análogo que produce la cepa microbiana mencionada anteriormente se denominan como análogo 11107.

El método de fermentación del microorganismo mencionado anteriormente se somete al método general de fermentación de microorganismos, pero es preferible que se lleve a cabo en condiciones aerobias tales como cultivo en agitación o fermentación con aereación-agitación usando medio líquido. El medio usado para el cultivo puede ser un medio que contiene una fuente de nutrición que se puede utilizar por el microorganismo que pertenece al género *Streptomyces*, por lo tanto se pueden utilizar todos los diversos medios sintético, medio semisintético, medio orgánico, y similar. Como composición del medio, se pueden usar, individualmente o en combinación, glucosa, galactosa, sacarosa, maltosa, fructosa, glicerina, dextrina, almidón, molasas, aceite de haba de soja y similares. Como la fuente de nitrógeno, se pueden usar individualmente o en combinación fuentes de nitrógeno orgánico tales como pharma media, peptona, extracto de carne, polvo de haba de soja, polvo de pescado, harina de gluten, caseína, levadura seca, aminoácido, extracto de levadura, y urea, y fuentes de nitrógeno inorgánico tales como nitrato de sodio y sulfato de amonio. Adicionalmente, por ejemplo, se pueden añadir y usar sales tales como cloruro de sodio, cloruro de potasio, carbonato de calcio, sulfato de magnesio, fosfato de sodio, fosfato de potasio, sulfato de cobre, sulfato de hierro, cloruro de manganeso y cloruro de cobalto; sales de metales pesados, vitaminas tales como vitamina B o biotina, si es necesario. Además, cuando la espumación es notable durante el cultivo, se pueden añadir apropiadamente en el medio, según sea necesario, diversos agentes desespumantes. Cuando se añade el agente desespumante, es necesario ajustarlo a una concentración que no afecte adversamente a la producción de la sustancia objetivo, y por ejemplo la concentración de uso es deseablemente 0,05% o menos.

La condición de cultivo se puede seleccionar apropiadamente dentro del intervalo en el que la cepa microbiana crece bien y puede producir la sustancia mencionada anteriormente. Por ejemplo, el pH del medio es alrededor de 5 a 9, y preferiblemente cerca del neutro en general. La temperatura de fermentación se mantiene habitualmente a 20 a 40°C, preferiblemente 24 a 30°C, y más preferiblemente 28 a 35°C. El período de fermentación es alrededor de 2 a 8 días, y habitualmente alrededor de 4 a 7 días, o habitualmente alrededor de 3 a 5 días. Las condiciones de fermentación mencionadas anteriormente se pueden cambiar adecuadamente de acuerdo con el tipo y propiedad de microorganismo usado, condiciones externas y similares, y es innecesario decir que se puede seleccionar una condición óptima. La sustancia biológicamente activa, análogo 11107 de la presente invención, que se acumuló en el caldo cultivado se puede recoger mediante procedimientos de separación que utilizan su propiedad, tal como, por ejemplo, un método de extracción con disolventes y un método de resina absorbente.

3. Método de purificación para la sustancia bioactiva

Los métodos generales para la separación y purificación que se usan para el aislamiento de metabolitos microbianos a partir del caldo cultivado se pueden emplear a fin de recoger el análogo 11107 del medio cultivado tras la fermentación. Por ejemplo, pueden corresponder a métodos tales como extracción mediante un disolvente orgánico usando metanol, etanol, acetona, butanol, acetato de etilo, acetato de butilo y cloroformo, y tolueno; el tratamiento de adsorción y desorción usando una resina de adsorción hidrófoba tal como DIAION HP-20; cromatografía de filtración en gel usando Sephadex LH-20; cromatografía de absorción mediante carbón activo, gel de sílice y similar; o el tratamiento de adsorción y desorción mediante cromatografía de capa fina; o cromatografía de líquidos de altas prestaciones usando una columna de fase inversa y similar, para esto. Además, los métodos de purificación para el análogo 11107 no están específicamente limitados a los métodos mostrados aquí.

El análogo 11107 se puede aislar y purificar usando estos métodos solos o en combinación, y usándolos repetidamente.

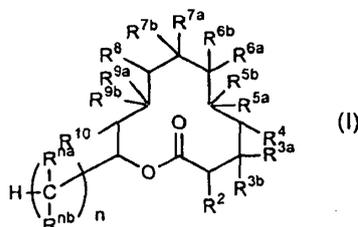
4. Método de purificación de sustancia biológicamente activa

Tras terminar la incubación, los métodos de separación y purificación que se usan habitualmente para aislar el producto del metabolismo del microorganismo a partir de la disolución de incubación se pueden utilizar a fin de recoger el análogo 11107 de la disolución de incubación. Por ejemplo, pueden corresponder a todos los métodos tales como extracción mediante un disolvente orgánico usando metanol, etanol, butanol, acetato de etilo y cloroformo; el tratamiento de adsorción y desorción mediante diversas cromatografías de intercambio iónico, cromatografía de filtración en gel usando Sephadex LH-20; cromatografía de absorción mediante carbón activo, gel de sílice y similar; o el tratamiento de adsorción y desorción mediante cromatografía de capa fina; o cromatografía de líquidos de altas prestaciones usando una columna de fase inversa y similar, para esto. Además, los métodos mostrados aquí no están limitados específicamente.

El análogo 11107 se puede aislar y purificar usando estos métodos solos o en combinación, y usándolos repetidamente.

5. Modificación de la sustancia bioactiva

El compuesto de la presente invención representado mediante las fórmulas respectivas que incluyen la fórmula (I) se puede sintetizar a partir del análogo 11107 que se aisló y purificó, usando métodos de síntesis orgánica generales. Como método típico, se puede sintetizar, por ejemplo, mediante un método mostrado a continuación, y una combinación de estos métodos. En la producción, el compuesto de reacción puede tener un grupo protector, y el compuesto objetivo se obtiene eliminando este grupo protector.



(1) Síntesis de compuesto en el que el grupo hidroxilo del análogo 11107 está apropiadamente protegido

El grupo hidroxilo del análogo 11107 se puede proteger mediante un grupo protector apropiado. Es posible proteger selectivamente el grupo hidroxilo del análogo 11107 seleccionando un grupo protector. Se puede proteger todo o una porción del grupo hidroxilo mediante etoxietilo, tetrahidropiraniilo, metoximetilo, t-butildimetilsililo, trietilsililo, trimetilsililo y similar como el grupo protector.

El compuesto, protegido por tal etoxietilo o tetrahidropiraniilo, se puede sintetizar tratando etil vinil éter o dihidropirano en presencia de un ácido respectivamente. Como el ácido, se pueden mencionar ácidos orgánicos habituales, ácidos inorgánicos, por ejemplo p-toluenosulfonato de piridinio, ácido p-toluenosulfónico, y similares. El disolvente usado para la reacción no está limitado específicamente, pero es deseable el disolvente que no puede reaccionar fácilmente con la sustancia de partida, y por ejemplo se mencionan tetrahidrofurano, diclorometano y similares. El tiempo de reacción es 10 minutos a 30 horas. La temperatura de reacción es una temperatura de -78°C a reflujo mediante calefacción.

La desprotección del grupo protector se puede llevar a cabo fácilmente mediante tratamiento con un ácido. Como ácido, se mencionan los ácidos orgánicos habituales, ácidos inorgánicos, por ejemplo p-toluenosulfonato de piridinio, ácido p-toluenosulfónico y similar. El disolvente usado para la reacción no está limitado específicamente, pero es deseable un disolvente que no puede reaccionar fácilmente con la sustancia de partida, y por ejemplo se mencionan metanol, etanol y similares. El tiempo de reacción es 10 minutos a 30 horas. La temperatura de reacción es una temperatura de -78°C hasta reflujo por calentamiento.

El compuesto, protegido por tal como metoximetilo, t-butildimetilsililo, trietilsililo, o trimetilsililo, se puede sintetizar haciendo reaccionar con un compuesto clorado, bromado o trifluorometanosulfonilado correspondiente respectivamente en presencia de una base. Como base, se mencionan bases orgánicas habituales, bases inorgánicas, por ejemplo imidazol, diisopropiletilamina, dimetilaminopiridina, trietilamina, piridina, 2,6-rutidina, hidruro de sodio, 8-bis(dimetilamino)naphtaleno y similares. El disolvente usado para la reacción no está limitado específicamente, pero es deseable un disolvente que no puede reaccionar fácilmente con una sustancia de partida, y por ejemplo se mencionan tetrahidrofurano, diclorometano, N,N-dimetilformamida y similares. El tiempo de reacción es 10 minutos a 30 horas. La temperatura de reacción es una temperatura de -78°C hasta reflujo por calentamiento.

La desprotección del grupo protector se puede llevar a cabo mediante tratamiento con un anión de flúor o un ácido. Como reactivo de flúor, se mencionan fluoruro de tetrabutilamonio, fluoruro de hidrógeno, fluoruro de potasio y similares, y como ácido, se mencionan ácidos orgánicos habituales, ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido p-toluenosulfónico y similares. El disolvente usado para la reacción no está limitado específicamente, pero es deseable un disolvente que no puede reaccionar fácilmente con una sustancia de partida, y por ejemplo se mencionan tetrahidrofurano, éter dietílico, agua y similares. El tiempo de reacción es 10 minutos a 30 horas. La temperatura de reacción es una temperatura de -78°C hasta reflujo por calentamiento.

Además, el grupo hidroxilo vecino se puede proteger al tratarlo con dimetoxiacetona en presencia de un catalizador ácido. Como ácido, se mencionan los ácidos orgánicos habituales, ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido p-toluenosulfónico, p-toluenosulfonato de piridinio, y similares. El disolvente usado para la reacción no está limitado específicamente, pero es deseable un disolvente que no pueda reaccionar fácilmente con una sustancia de partida, y por ejemplo se mencionan tetrahidrofurano, diclorometano y similares. El tiempo de reacción es 10 minutos a 30 horas. La temperatura de reacción es una temperatura de -78°C hasta la temperatura de reflujo por calentamiento.

La desprotección del grupo protector se puede llevar a cabo mediante tratamiento con un ácido para convertirlo en un grupo hidroxilo. Como ácido, se mencionan ácidos orgánicos habituales, ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido p-toluenosulfónico, y similares. El disolvente usado para la reacción no está limitado específicamente, pero es deseable un disolvente que no pueda reaccionar fácilmente con una sustancia de

partida, y por ejemplo se mencionan metanol, etanol y similares. El tiempo de reacción es 10 minutos a 30 horas. La temperatura de reacción es una temperatura de -78°C hasta reflujo por calentamiento.

(2) Reacción de acilación del grupo hidroxilo

5 El grupo hidroxilo del análogo 11107, o un grupo hidroxilo residual tras la desprotección adecuada del grupo hidroxilo del análogo 11107, se puede acilar. El derivado acilado de la fórmula (I) se puede sintetizar mediante desprotección del grupo protector del producto. Como reactivos para la acilación, un anhídrido de ácido con una base, un cloruro de acilo con una base, un ácido carboxílico con un agente de condensación, un ácido carboxílico con cloruro de trimetilsililo, o reactivos usados para la reacción de Mitsunobu. Como el anhídrido de ácido, se usan diversos anhídridos carboxílicos, pero por ejemplo son anhídrido acético, anhídrido propiónico, anhídrido butírico y similares.

10 Como el cloruro de ácido, se usan diversos cloruros de ácido, pero por ejemplo son cloruro de acetilo, cloruro de propionilo, cloruro de benzoilo y similares. Como la base, se mencionan bases orgánicas habituales, bases inorgánicas, por ejemplo diisopropiletilamina, dimetilaminopiridina, trietilamina, piridina, 2,6-rutidina, hidruro de sodio, y similares. Como el ácido carboxílico, se usan diversos ácidos carboxílicos, pero por ejemplo son ácido acético y ácido propiónico. El agente de condensación es dicitlohexilcarbodiimida, anhídrido trifluoroacético, carbonilimidazol, y similares. Además, en la reacción de Mitsunobu, diversos ácidos carboxílicos se pueden sustituir en presencia de trifenilfosfina y azodicarboxilato de dietilo. El disolvente usado para la reacción no está limitado específicamente, pero es deseable un disolvente que no pueda reaccionar fácilmente con una sustancia de partida, y por ejemplo se mencionan diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano y similares. El tiempo de reacción es 10 minutos a 30 horas. La temperatura de reacción es una temperatura de -78°C hasta reflujo por calentamiento.

20 Además, un grupo aciloxi que tiene una buena propiedad de eliminación se elimina ocasionalmente para formar un doble enlace en la presente reacción.

(3) Alquilación del grupo hidroxilo

25 El grupo hidroxilo del análogo 11107, o un grupo hidroxilo residual tras la protección adecuada del grupo hidroxilo del análogo 11107, se puede convertir en un grupo alcoxi. El grupo protector del producto se desprotege para sintetizar el derivado alquilado de la fórmula (I). La alquilación se puede llevar a cabo tratando con $\text{R}^m\text{-X}$ en presencia de una base, o, en caso de metilación, tratando con trifluorometanosulfonato de metilo. En la fórmula, se pueden usar diversos alquilos para R^m , y es por ejemplo metilo, etilo y bencilo. X representa un grupo saliente. Por ejemplo, se pueden mencionar un grupo cloro, un grupo bromo, un grupo yodo, o un trifluorometanosulfonato y similar. Como la base, se mencionan bases orgánicas habituales, bases inorgánicas, por ejemplo hidruro de sodio, bis(trimetilsilil)amidiuro de litio, diisopropilamidiuro de litio, dicitlohexilamidiuro de litio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, 8-bis(dimetilamino)naftaleno, y similares. El disolvente usado para la reacción no está limitado específicamente, pero es deseable un disolvente que no pueda reaccionar fácilmente con una sustancia de partida, y por ejemplo se mencionan éter dietílico, tetrahidrofurano, dietoxietano y similares. El tiempo de reacción es 10 minutos a 30 horas. La temperatura de reacción es una temperatura de -78°C hasta reflujo por calentamiento.

(4) Sustitución del grupo hidroxilo por halógeno

35 El grupo hidroxilo del análogo 11107, o un grupo hidroxilo residual tras la protección adecuada del grupo hidroxilo del análogo 11107, se puede convertir en un halógeno tal como cloro, bromo, yodo o flúor. El grupo protector del producto se puede desproteger para obtener el derivado halogenado de la fórmula (I). Por ejemplo, se trata con trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST), o se trata con tetrabromuro de carbono, bromo, tribromuro de fósforo, yodo y tetracloruro de carbono en presencia de trifenilfosfina y una base. Como la base, se mencionan bases orgánicas habituales, bases inorgánicas, por ejemplo diisopropiletilamina, dimetilaminopiridina, trietilamina, piridina, 2,6-rutidina, hidruro de sodio y similares. El disolvente usado para la reacción no está limitado específicamente, pero es deseable un disolvente que no pueda reaccionar fácilmente con una sustancia de partida, y por ejemplo se mencionan tetrahidrofurano, diclorometano, N,N-dimetilformamida y similares. El tiempo de reacción es 10 minutos a 30 horas. La temperatura de reacción es una temperatura de -78°C hasta reflujo por calentamiento.

(5) Sulfonilación del grupo hidroxilo

50 El grupo hidroxilo del análogo 11107, o un grupo hidroxilo residual tras la protección adecuada del grupo hidroxilo del análogo 11107, se puede sulfonilar. El grupo protector del producto se puede desproteger para obtener el derivado sulfonílico de la fórmula (I). La sulfonilación se puede llevar a cabo mediante cloruro de p-toluenosulfonilo, cloruro de metanosulfonilo y cloruro de bencenosulfonilo, en presencia de una base apropiada. Como la base, se mencionan bases orgánicas habituales, bases inorgánicas, por ejemplo diisopropiletilamina, dimetilaminopiridina, trietilamina, piridina, 2,6-rutidina, hidruro de sodio y similares. El disolvente usado para la reacción no está limitado específicamente, pero es deseable un disolvente que no pueda reaccionar fácilmente con una sustancia de partida, y por ejemplo se mencionan tetrahidrofurano, diclorometano, N,N-dimetilformamida y similares. El tiempo de reacción es 10 minutos a 30 horas. La temperatura de reacción es una temperatura de -78°C hasta reflujo por calentamiento.

(6) Esterificación carbónica del grupo hidroxilo

El grupo hidroxilo del análogo 11107, o un grupo hidroxilo residual tras la protección adecuada del grupo hidroxilo del análogo 11107, se trata con un derivado de cloroformiato o con carbonildiimidazol en presencia de una base. El grupo protector del producto se puede eliminar para obtener el derivado de éster carbónico de la fórmula (I). Como el derivado de cloroformiato, se mencionan cloroformiato de 4-nitrofenilo, cloroformiato de fenilo, y similares. Como la base, se mencionan bases orgánicas habituales, bases inorgánicas, por ejemplo diisopropiletilamina, dimetilaminopiridina, trietilamina, piridina, 2,6-rutidina, hidruro de sodio y similares. El disolvente usado para la reacción no está limitado específicamente, pero es deseable un disolvente que no pueda reaccionar fácilmente con una sustancia de partida, y por ejemplo se mencionan tetrahidrofurano, diclorometano, N,N-dimetilformamida y similares. El tiempo de reacción es 10 minutos a 30 horas. La temperatura de reacción es una temperatura de -78°C hasta reflujo por calentamiento.

(7) Conversión del grupo hidroxilo en derivado uretánico

El grupo hidroxilo del análogo 11107, o un grupo hidroxilo residual tras la protección adecuada del grupo hidroxilo del análogo 11107, se trata con un isocianato en presencia de una base o un catalizador de cobre. El grupo protector del producto se puede eliminar para obtener el derivado uretánico de la fórmula (I). Como el isocianato, se mencionan isocianatos habituales, por ejemplo etil isocianato, metil isocianato, fenil isocianato y similares. Como la base, se mencionan bases orgánicas habituales, bases inorgánicas, por ejemplo diisopropiletilamina, dimetilaminopiridina, trietilamina, piridina, 2,6-rutidina, hidruro de sodio y similares. El disolvente usado para la reacción no está limitado específicamente, pero es deseable un disolvente que no pueda reaccionar fácilmente con una sustancia de partida, y por ejemplo se mencionan tetrahidrofurano, diclorometano, N,N-dimetilformamida y similares. El tiempo de reacción es 10 minutos a 30 horas. La temperatura de reacción es una temperatura de -78°C hasta reflujo por calentamiento.

Además, un derivado que se obtuvo convirtiendo el grupo hidroxilo del análogo 11107, o un grupo hidroxilo residual tras la protección adecuada del grupo hidroxilo, en éster carbónico se trata con una amina en presencia de una base, o con una amina sola. El grupo protector del producto se puede desproteger para obtener el derivado uretánico de la fórmula (I). Como la amina, se pueden usar diversas aminas, y por ejemplo se mencionan metilamina, etilamina, anilina y similares. Como la base, se mencionan bases orgánicas habituales, bases inorgánicas, por ejemplo diisopropiletilamina, dimetilaminopiridina, trietilamina, piridina, 2,6-rutidina, hidruro de sodio y similares. El disolvente usado para la reacción no está limitado específicamente, pero es deseable un disolvente que no pueda reaccionar fácilmente con una sustancia de partida, y por ejemplo se mencionan tetrahidrofurano, diclorometano, N,N-dimetilformamida y similares. El tiempo de reacción es 10 minutos a 30 horas. La temperatura de reacción es una temperatura de -78°C hasta reflujo por calentamiento.

(8) Conversión del grupo hidroxilo en grupo amino

El grupo hidroxilo del análogo 11107, o un grupo hidroxilo residual tras la protección adecuada del grupo hidroxilo del análogo 11107, se convierte directa o indirectamente en un buen grupo saliente, y se puede convertir en una amina tras introducir una azida, si es necesario. El grupo protector del producto se puede desproteger para obtener el derivado amínico de la fórmula (I).

Cuando el grupo hidroxilo o un buen grupo saliente se convierte en una azida, se puede usar DPPA, azodicarboxilato de dietilo y trifenilfosfina, DPPA y DBU, DPPA, TMAD, TBP o azida sódica, etc. Como alternativa, se trata con azida sódica en presencia de un catalizador de paladio. Como el catalizador de paladio, se mencionan Pd(PPh₃)₄ y similares. El disolvente usado para la reacción no está limitado específicamente, pero es deseable un disolvente que no pueda reaccionar fácilmente con una sustancia de partida, y por ejemplo se mencionan tetrahidrofurano, diclorometano, N,N-dimetilformamida y similares. El tiempo de reacción es 10 minutos a 30 horas. La temperatura de reacción es una temperatura de -78°C hasta reflujo por calentamiento.

(9) Oxidación

El análogo 11107, o el derivado de 11107, cuyos grupos hidroxilo se protegen apropiadamente se trata con un agente oxidante, y un doble enlace se puede convertir en un anillo de oxilano, o se puede oxidar una posición alílica. El grupo protector del producto se puede desproteger para obtener el producto oxidado de la fórmula (I). Como el agente oxidante, se mencionan ácido m-cloro-perbenzoico, hidróperóxido de t-butilo y similares. El disolvente usado para la reacción no está limitado específicamente, pero es deseable un disolvente que no pueda reaccionar fácilmente con una sustancia de partida, y por ejemplo se mencionan tetrahidrofurano, diclorometano, N,N-dimetilformamida y similares. El tiempo de reacción es 10 minutos a 30 horas. La temperatura de reacción es una temperatura de -78°C hasta reflujo por calentamiento.

(10) Reducción

El doble enlace del análogo 11107, o del derivado de 11107, cuyo grupo hidroxilo se protegió apropiadamente se puede reducir. El grupo protector del producto se puede desproteger para obtener el producto reducido de la fórmula (I). Como el agente reductor, se mencionan hidrógeno en presencia de un catalizador, cinc y litio. Como el catalizador, se mencionan paladio-carbono, hidróxido de paladio, óxido de platino, rodio-carbono, y similares. El disolvente usado para la reacción no está limitado específicamente, pero es deseable un disolvente que no pueda

reaccionar fácilmente con una sustancia de partida, y por ejemplo se mencionan metanol, etanol, tetrahidrofurano y similares. El tiempo de reacción es 10 minutos a 30 horas. La temperatura de reacción es una temperatura de -78°C hasta reflujo por calentamiento.

(11) Oxidación del grupo hidroxilo

- 5 El grupo hidroxilo del análogo 11107, o un grupo hidroxilo residual tras la protección adecuada del grupo hidroxilo del análogo 11107, se trata con un agente oxidante. El grupo protector del producto se puede desproteger para obtener el cuerpo cetónico de la fórmula (I). Como agente oxidante, se pueden usar dióxido de manganeso, clorocromato de piridinio, dicromato de piridinio, reactivo de Dess-Martin, un reactivo de condición de oxidación de Swern, y similares. El disolvente usado para la reacción no está limitado específicamente, pero es deseable un disolvente que no pueda reaccionar fácilmente con una sustancia de partida, y por ejemplo se mencionan tetrahidrofurano, diclorometano, cloroformo y similares. El tiempo de reacción es 10 minutos a 30 horas. La temperatura de reacción es una temperatura de -78°C hasta reflujo por calentamiento.

(12) Síntesis de oxima a partir del cuerpo cetónico

- 15 Entre el compuesto de la fórmula (I), un derivado oxímico se puede sintetizar tratando un compuesto cetónico correspondiente con una amina. Como la amina, por ejemplo, se pueden mencionar hidroxilamina, metoxiamina, y similares. Como disolvente usado para la reacción no está específicamente limitado, pero es deseable un disolvente que no pueda reaccionar fácilmente con una sustancia de partida, y por ejemplo se mencionan tetrahidrofurano, diclorometano y similares. El tiempo de reacción es 10 minutos a 30 horas. La temperatura de reacción es una temperatura de -78°C hasta reflujo por calentamiento.

20 (13) Síntesis de amina a partir de un compuesto cetónico

- Un derivado amínico entre el compuesto de la fórmula (I) se puede sintetizar tratando un compuesto cetónico correspondiente con una amina y reduciéndolo posteriormente. La amina no está limitada, y se mencionan por ejemplo metilamina, etilamina, y similares. Como agente reductor, se pueden mencionar cianoborohidruro de sodio, borohidruro de sodio, hidruro de diisobutilaluminio, y similares. El disolvente usado para la reacción no está específicamente limitado, pero es deseable un disolvente que no pueda reaccionar fácilmente con una sustancia de partida, y por ejemplo se mencionan tetrahidrofurano, diclorometano y similares. El tiempo de reacción es 10 minutos a 30 horas. La temperatura de reacción es una temperatura de -78°C hasta reflujo por calentamiento.

(14) Modificación del grupo amino

- 30 Usando el compuesto amínico obtenido mediante la reacción mencionada anteriormente, el grupo amino se puede modificar de manera similar como se describe para la acilación, sulfonilación y alquilación de un grupo hidroxilo.

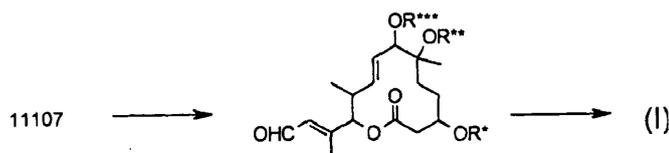
(15) Síntesis de halohidrina

El anillo de oxilano del análogo 11107 o del derivado de 11107 cuyo grupo hidroxilo se protegió apropiadamente se puede convertir en un compuesto en el que cualquiera de A o B es hidroxilo y el otro es halógeno, mediante tratamiento con HX. El grupo protector se puede desproteger para obtener el derivado halohidrílico de la fórmula (I).

- 35 HX es, por ejemplo, cloruro de hidrógeno o bromuro de hidrógeno. Como alternativa, se puede sintetizar tratando con clorotrimetilsilano, y tratando después con yoduro de sodio. El disolvente usado para la reacción no está específicamente limitado, pero es deseable un disolvente que no pueda reaccionar fácilmente con una sustancia de partida, y por ejemplo se mencionan éter dietílico, 1,2-dietoxietano, agua y similares. El tiempo de reacción es 10 minutos a 30 horas. La temperatura de reacción es una temperatura de -78°C hasta reflujo por calentamiento.

- 40 Diversas conversiones que se describieron en la modificación de un grupo hidroxilo también se pueden llevar a cabo para el grupo hidroxilo de halohidrina.

(16) Escisión oxidativa del doble enlace y olefinación



- 45 El compuesto de fórmula (I) se puede sintetizar llevando a cabo la escisión oxidativa del doble enlace del análogo 11107 o de los derivados de 11107 cuyo grupo hidroxilo está apropiadamente protegido, y llevando a cabo la olefinación del aldehído resultante y eliminando entonces el grupo protector.

Por ejemplo, como agente oxidante, se puede usar tetraóxido de osmio, óxido de rutenio y permanganato de potasio, y para la escisión del diol resultante, se puede usar peryodato de sodio, tetraacetato de plomo y similares.

El disolvente usado para la reacción no está específicamente limitado, pero es deseable un disolvente que no pueda reaccionar fácilmente con una sustancia de partida, y por ejemplo se mencionan tetrahidrofurano, diclorometano y similares. El tiempo de reacción es 10 minutos a 30 horas. La temperatura de reacción es una temperatura de -78°C hasta reflujo por calentamiento.

5 Además, un compuesto de aldehído se puede obtener directamente llevando a cabo la oxidación con ozono, o tratando simultáneamente el doble enlace con tetraóxido de osmio y peryodato de sodio. El disolvente usado para la reacción no está específicamente limitado, pero es deseable un disolvente que no pueda reaccionar fácilmente con una sustancia de partida, y por ejemplo se mencionan tetrahidrofurano, diclorometano y similares. El tiempo de reacción es 10 minutos a 30 horas. La temperatura de reacción es una temperatura de -78°C hasta reflujo por calentamiento.

10 Se puede llevar a cabo una formación de doble enlace mediante la olefinación de Julia del aldehído, con un sulfonato que tiene un sustituyente adecuado y una base, o mediante reacción de Wittig del aldehído con un fosfato que tiene un sustituyente adecuado y una base, y de este modo se puede sintetizar el compuesto representado por la fórmula (I). Como la base, se usan bases orgánicas habituales, bases inorgánicas, por ejemplo diisopropilamido de litio, bis(trimetililil)amido de litio, hidruro de litio, butil-litio, ciclohexilamido de litio, y similares. El disolvente usado para la reacción no está específicamente limitado, pero es deseable un disolvente que no pueda reaccionar fácilmente con una sustancia de partida, y por ejemplo se mencionan tetrahidrofurano, éter dietílico y similares. El tiempo de reacción es 10 minutos a 30 horas. La temperatura de reacción es una temperatura de -78°C hasta reflujo por calentamiento.

20 6. Método de aplicación de la sustancia activa

El presente compuesto es eficaz como agente para prevenir o tratar una enfermedad frente a la cual es eficaz el control de la expresión génica, un agente para prevenir o tratar una enfermedad frente a la cual es eficaz la acción supresora de la producción de VEGF, un agente para prevenir o tratar una enfermedad frente a la cual es eficaz un efecto antiangiogénico. "Prevenir o tratar" indica prevenir o tratar, o ambos. Más específicamente, el presente compuesto es eficaz como agente antitumoral, y en particular, como agente antitumoral y supresor de metástasis de carcinoma para cáncer sólido. Como cáncer sólido, se pueden proponer, por ejemplo, cáncer pancreático, cáncer gástrico, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de riñón, tumor cerebral, cáncer de la parte interior y superior de la cabeza, cáncer esofágico, cáncer dérmico, cáncer hepático, cáncer de útero, cáncer de cuello uterino, cáncer de vejiga urinaria, cáncer de tiroides, cáncer testicular, carcinoma coriónico, osteosarcoma, sarcoma de tejidos blandos, y cáncer ovárico. Además, también es eficaz como agente antitumoral para leucemia. Además, también es eficaz como agente para tratar hematoma. Adicionalmente, también es eficaz como agente para tratar retinopatía diabética, artritis reumatoide y hematoma, que se basa en la acción supresora de la producción de VEGF. Adicionalmente, también es eficaz como agente para tratar enfermedades inflamatorias que consisten en osteoartritis, psoriasis y reacción de hipersensibilidad prolongada, y aterosclerosis.

35 Cuando el compuesto se prepara como una inyección, se añade un regulador del pH, un tampón, un estabilizador, un solubilizante y similares al fármaco principal, si es necesario, para preparar una inyección intramuscular, intraarticular o intravenosa según un método convencional.

40 Cuando el compuesto se administra como agente preventivo o terapéutico para diversas enfermedades, se puede administrar oralmente como comprimidos, polvos, gránulos, cápsulas, jarabes y similares, y se puede administrar parenteralmente como una pulverización, un supositorio, una inyección, una preparación externa y un goteo. La dosis es notablemente diferente según el grado de síntoma, edad, el tipo de enfermedades, etc., y se administra en general aproximadamente 1 mg a 100 mg por día para un adulto, una vez o varias veces.

45 Se usan vehículos de preparación convencionales en la preparación, y las preparaciones se producen mediante un método convencional. A saber, cuando se prepara una preparación sólida para uso oral, se añade una carga al fármaco principal, y, se le añade, si es necesario, un aglutinante, un disgregante, un lubricante, un colorante, un agente saborizante, y similar, y entonces se preparan comprimidos, comprimidos recubiertos, gránulos, polvos, cápsulas, y similares. No es necesario decir que se puede llevar a cabo sobre el comprimido y el gránulo, si es necesario, un revestimiento de azúcar, un revestimiento de gelatina o un revestimiento adecuado.

50 En la presente invención, se han encontrado fármacos antitumorales eficaces para cáncer sólido y similar a partir del caldo cultivado de una cepa del género *Streptomyces* o su variante, y un derivado de los productos de fermentación.

Ejemplos

Los ejemplos más abajo ilustran los siguientes sujetos con detalle.

55 El caldo cultivado de la cepa Mer-11107 se obtuvo en el Ejemplo A1 o A1-1. A partir del caldo, se obtuvieron 11107A-G de los Ejemplos A2 a A9. De forma similar, H-Z, AA-AZ y BA-BG se obtuvieron en los Ejemplos A10 a A67.

El caldo cultivado de los mutantes de Mer-11107 EM07.015N13, EM07.015N54 y EM07.031N58 (sinónimo de *Streptomyces* sp. A-1532, *Streptomyces* sp. A-1532, *Streptomyces* sp. A-1532, respectivamente) y los compuestos aislados a partir del caldo se obtuvieron en el Ejemplo A-68 a A77. A saber, se obtuvieron 11107BH, 11107BI y 11107BJ.

- 5 Además, el Ejemplo B1 a B82 muestra la síntesis química de otros compuestos usando uno cualquiera de los productos de fermentación mencionados anteriormente, que se especificaron respectivamente, como material de partida. C1 a C7 son los datos experimentales farmacológicos.

La presente invención se ilustrará más específicamente según los Ejemplos más abajo, pero la presente invención no está limitada a estos.

10 Ejemplo A1 Fermentación de Mer-11107 en tanque de 200 l

Se inoculó el contenido de un asa de siembra del cultivo inclinado de la cepa Mer-11107 (medio ISP-2) en un matraz Erlenmeyer de 500 ml que contiene 50 ml de medio de siembra (2% de glucosa, 1% de ESSANMEAT (fabricada por Ajinomoto Co. Ltd.), 0,5% de extracto de levadura, 0,25% de cloruro de sodio, 0,32% de carbonato de calcio, pH 6,8 antes de la esterilización), y se cultivó a 28°C durante 2 días para dar el primer cultivo de siembra. Se inocularon 0,1 ml del cultivo en un matraz Erlenmeyer de 500 ml que contiene 100 ml del medio de siembra igual que el medio mencionado anteriormente, y se cultivó a 28°C durante 1 día para dar el segundo cultivo de siembra. Se inocularon 800 ml del segundo cultivo en un tanque de 200 l que contiene 100 l de medio de producción (5% de almidón de patata, 0,8% de pharmamedia, 0,8% de harina de gluten, 0,5% de extracto de levadura, 0,1% de carbonato de calcio, pH 6,8 antes de la esterilización), y se hizo fermentar a 28°C durante 5 días con una agitación a 90 rpm, una aereación de 1,0 vvm y una presión interna de 20 kPa para dar el caldo cultivado.

Ejemplo A1-1 Fermentación de Mer-11107 y purificación

Se inoculó el contenido de un asa de siembra del cultivo inclinado de la cepa Mer-11107 (ISP-2) en un matraz Erlenmeyer de 500 ml que contiene 50 ml de medio de siembra (2% de glicerina, 2% de glucosa, 2% de harina de haba de soja (ESSANMEAT fabricada por Ajinomoto Co. Ltd.), 0,5% de extracto de levadura, 0,25% de cloruro de sodio, 0,32% de carbonato de calcio, 0,0005% de sulfato de cobre, 0,0005% de cloruro de manganeso, 0,0005% de sulfato de cinc, y pH 7,4), y se cultivó a 28°C durante 3 días en un agitador para dar el primer cultivo de siembra. Se inocularon 0,6 ml del cultivo de siembra en un matraz Erlenmeyer de 500 ml que contiene 60 ml del medio de producción (5% de almidón soluble, 0,5% de licor de maceración del maíz, 0,5% de levadura seca, 0,5% de harina de gluten, 0,1% de carbonato de calcio), y se fermentó a 28°C durante 4 días en un agitador giratorio para dar un caldo cultivado de fermentación.

Ejemplo A2 Purificación de 11107A, B, C, D, E, F y G

El caldo cultivado (10 l) obtenido en el Ejemplo A1 o A1-1 se extrajo con 1-butanol (10 l), y después la capa de 1-butanol así adquirida se evaporó hasta sequedad para dar 100 g de fracción activa bruta. La fracción activa bruta se aplicó en Sephadex LH-20 (1500 ml; fabricada por Pharmacia Co. Ltd.), y se eluyó con tetrahidrofurano-metanol (1:1) como disolvente. La fracción activa bruta eluida se concentró hasta sequedad, y se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (WAKO GEL C-200). La columna se eluyó con una disolución mixta (2 l) que consiste en n-hexano y acetato de etilo (1:9, v/v) para obtener una fracción activa bruta que contiene 11107A, 11107B y 11107C, y para obtener una fracción activa bruta que contiene 11107D, 11107E, 11107F y 11107G. La fracción activa bruta que contiene 11107A, 11107B y 11107C se sometió a cromatografía de líquidos de altas prestaciones preparativa (HPLC) en la siguiente condición de HPLC preparativa (A1), y las fracciones activas eluidas se recogieron separadamente. Después de eliminar el acetonitrilo, las fracciones respectivas se desalaron mediante HPLC en la siguiente condición de HPLC preparativa (A2) para dar 11107A (1,2 mg), 11107B (6 mg) y 11107C (0,3 mg). De forma similar, la fracción activa bruta que contiene 11107D, 11107E, 11107F y 11107G también se sometió a HPLC en la siguiente condición de HPLC preparativa (A1), y las fracciones activas eluidas se recogieron separadamente. Después de eliminar el acetonitrilo, las fracciones respectivas se desalaron mediante HPLC en la siguiente condición preparativa (A2) para obtener 11107D (1,8 mg), 11107E (1 mg), 11107F (0,1 mg) y 11107G (0,2 mg).

Ejemplo A2-1 Purificación de 11107A, B, C, D, E, F y G

El caldo cultivado (10 l) se extrajo con 1-butanol (10 l), y después, la capa de 1-butanol se evaporó hasta sequedad para dar 100 g de fracción activa bruta. La fracción activa bruta se aplicó en Sephadex LH-20 (1500 ml; fabricada por Pharmacia Co. Ltd.), y se eluyó con tetrahidrofurano-metanol (1:1) como disolvente. Una fracción eluida de 540 ml a 660 ml se concentró hasta sequedad a presión reducida para dar a residuo (660 mg). Además, el residuo se disolvió en una disolución mixta que consiste en acetato de etilo y metanol (9:1, v/v), y se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (WAKO GEL C-200, 50 g). La columna se eluyó con una disolución mixta (2 l) que consiste en n-hexano y acetato de etilo (1:9, v/v), la fracción eluida de 468 ml a 1260 ml (fracción activa bruta A) y la fracción eluida de 1440 ml a 1566 ml (fracción activa bruta B) se recogieron separadamente, y las fracciones activas brutas A y B se evaporaron para dar 25 mg y 15 mg de residuos, respectivamente.

La fracción activa bruta A se sometió a cromatografía de líquidos de altas prestaciones preparativa (HPLC) en la siguiente condición de HPLC preparativa (A), y las fracciones eluidas en el tiempo de retención de 28 min., 34 min. y 39 min. se recogieron respectivamente. Tras eliminar el acetonitrilo, las fracciones respectivas se desalaron mediante HPLC en la siguiente condición de HPLC preparativa (B) para dar 11107A (tiempo de retención: 36 min., 1,2 mg), 11107B (tiempo de retención: 37 min., 6 mg) y 11107C (tiempo de retención: 38 min., 0,3 mg). De forma similar, la fracción activa bruta B también se fraccionó mediante HPLC en la siguiente condición de preparativa (A). Las fracciones eluidas en el tiempo de retención de 17 min., 21 min., 22 min., y 26 min. a 27 min. se recogieron respectivamente. Tras eliminar el acetonitrilo, las fracciones respectivas se desalaron mediante HPLC en la siguiente condición de preparativa (B) para dar 11107D (tiempo de retención: 36 min., 1,8 mg), 11107E (tiempo de retención: 34 min., 1 mg), 11107F (tiempo de retención: 28 min., 0,1 mg) y 11107G (tiempo de retención: 32 min., 0,2 mg).

Condiciones de HPLC preparativa (A-1), (A)

Columna: YMC-PACK ODS-AM SH-343-5AM, ϕ 20 mm \times 250 mm (fabricada por YMC Co.)

Temperatura: temperatura ambiente

Caudal: 10 ml/min.

15 Detección: 240 nm

Eluyente: acetonitrilo/dihidrogenofosfato de potasio acuoso al 0,15% (pH 3,5) (2:8 hasta 8:2, v/v, 0 hasta 50 min., gradiente lineal)

Condiciones de HPLC preparativa (A-2), (B)

Columna: YMC-PACK ODS-AM SH-343-5AM, ϕ 20 mm \times 250 mm (fabricada por YMC Co.)

20 Temperatura: temperatura ambiente

Caudal: 10 ml/min.

Detección: 240 nm

Eluyente: metanol/agua (2:8 hasta 10:0, v/v, 0 hasta 40 min., gradiente lineal)

25 Los tiempos de retención de los compuestos mencionados anteriormente, cuando se llevó a cabo el análisis en la condición de HPLC mencionada más abajo, son como se muestran a continuación.

Condición de HPLC analítica (a)

Columna: YMC J'sphere ODS-M80 JM-307, ϕ 4,6 mm \times 75 mm (fabricada por YMC Co.)

Temperatura: 30°C

Caudal: 1 ml/min.

30 Detección: 240 nm

Eluyente: acetonitrilo/dihidrogenofosforato de potasio acuoso al 0,15% (pH 3,5) (2:8 hasta 8:2, v/v, 0 hasta 50 min., gradiente lineal)

Tiempo de retención:

11107A: 13,4 min.

35 11107B: 15,5 min.

11107C: 17,3 min.

11107D: 11,4 min.

11107E: 12,9 min.

11107F: 9,0 min.

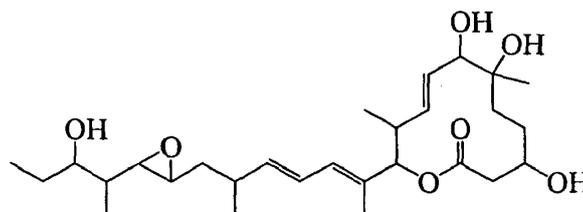
40 11107G: 10,8 min.

Ejemplo A3 Propiedades fisicoquímicas de 11107A

Más abajo se muestran las propiedades fisicoquímicas de 11107A. La estructura de 11107A se determinó como se muestra más abajo.

1. Aspecto: polvo incoloro
2. Peso molecular: 494, FAB-MS m/z 493(M-H)⁻
- 5 3. Fórmula molecular: C₂₈H₄₆O₇
4. Solubilidad: soluble en dimetilsulfóxido, piridina, metanol y acetona, y ligeramente soluble en agua
5. Color de la reacción: positiva para yodo y ácido sulfúrico
6. Espectro de absorción ultravioleta (metanol, valor máximo) nm: 239 (ϵ 28800)
7. Espectro de absorción infrarroja (KBr) cm⁻¹: 3364, 2963, 1732, 1714, 1455, 1372, 1176
- 10 8. Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 500MHz): δ ppm (integral, multiplicidad, constante J de acoplamiento (Hz)):

0,97(3H, d, J=7,0Hz), 0,98(3H, d, J=6,8Hz), 1,02(3H, t, J=8,0Hz), 1,15(3H, d, J=6,8Hz), 1,28(1H, m), 1,33(3H, s), 1,42(2H, m), 1,50-1,73(6H, m), 1,82(3H, s), 2,54(1H, m), 2,59(2H, m), 2,64(1H, m), 2,73(1H, dd, J=2,4, 8,3Hz), 2,80(1H, dt, J=2,4, 5,7Hz), 3,58(1H, dt, J=8,3, 4,4Hz), 3,77(1H, d, J=9,8Hz), 3,84(1H, m), 5,10(1H, d, J=9,8Hz), 5,45(1H, dd, J=9,8, 15,2Hz), 5,72(1H, dd, J=8,2, 15,2Hz), 5,78(1H, dd, J=9,8, 15,2Hz), 6,15(1H, d, J=9,8Hz), 6,36(1H, dd, J=9,8, 15,2Hz)
- 15



11107A

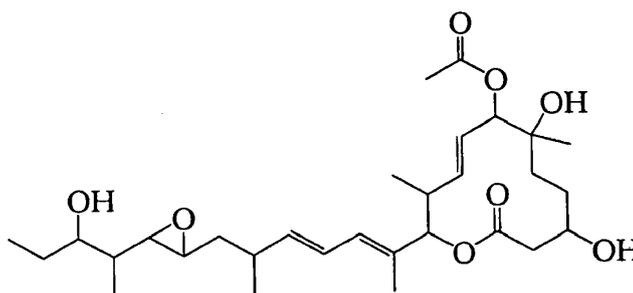
Ejemplo A4 Propiedades fisicoquímicas de 11107B

Más abajo se muestran las propiedades fisicoquímicas de 11107B. La estructura de 11107B se determinó como se muestra más abajo.

- 20 1. Aspecto: polvo incoloro
2. Peso molecular: 536, FAB-MS m/z 535(M-H)⁻, 559(M+Na)⁺
3. Fórmula molecular: C₃₀H₄₈O₈
4. Solubilidad: soluble en dimetilsulfóxido, piridina, metanol y acetona, y ligeramente soluble en agua
5. Color de la reacción: positiva para yodo y ácido sulfúrico
- 25 6. Espectro de absorción ultravioleta (metanol, valor máximo) nm: 240 (ϵ 31300)
7. Espectro de absorción infrarroja (KBr) cm⁻¹: 3443, 2968, 1732, 1715, 1456, 1371, 1244, 1176
8. Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 500 MHz): δ ppm (integral, multiplicidad, constante J de acoplamiento (Hz)):

0,93(3H, d, J=7,0Hz), 0,94(3H, d, J=6,8Hz), 0,98(3H, t, J=8,0Hz), 1,12(3H, d, J=6,8Hz), 1,23(3H, s), 1,25(1H, m), 1,42(2H, m), 1,53-1,70(6H, m), 1,79(3H, d, J=1,0Hz), 2,10(3H, s), 2,52(1H, m), 2,56(2H, m), 2,60(1H, m), 2,70(1H, dd, J=2,4, 8,3Hz), 2,76(1H, dt, J=2,4, 5,7Hz), 3,56(1H, dt, J=8,3, 4,4Hz), 3,82(1H, m), 5,08(2H, d, J=9,8Hz), 5,60(1H, dd, J=9,8, 15,2Hz), 5,70(1H, dd, J=8,3, 15,2Hz), 5,74(1H, dd, J=9,8, 15,2Hz), 6,13(1H, d, J=9,8Hz), 6,36(1H, dd, J=9,8, 15,2Hz)
- 30 9. Espectro de RMN ¹³C (CD₃OD, 125 MHz): δ ppm (multiplicidad):

10,82(q), 10,86(q), 11,91(q), 16,88(q), 21,09(q), 21,63(q), 24,21(q), 28,62(t), 30,47(t), 36,68(d), 37,53(t), 40,10(t), 40,70(t), 41,77(d), 42,77(d), 58,44(d), 62,96(d), 70,42(d), 74,10(s), 75,31(d), 80,31(d), 84,27(d), 125,83(d), 127,06(d), 132,19(s), 132,44(d), 141,66(d), 142,36(d), 171,78(s), 172,15(s)
- 35

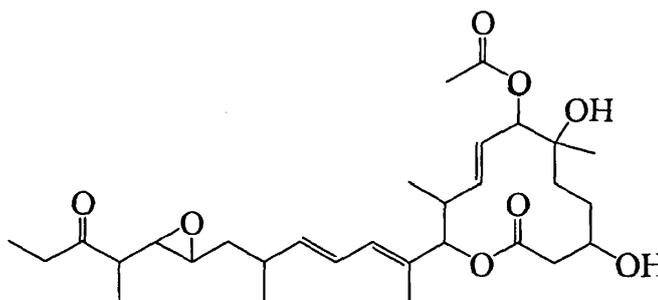


11107B

Ejemplo A5 Propiedades fisicoquímicas de 11107C

Más abajo se muestran las propiedades fisicoquímicas de 11107C. La estructura de 11107C se determinó como se muestra más abajo.

- 5 1. Aspecto: polvo incoloro
 2. Peso molecular: 534, ESI-MS m/z 533(M-H)⁻
 3. Fórmula molecular: C₃₀H₄₆O₈
 4. Solubilidad: soluble en dimetilsulfóxido, piridina, metanol y acetona, y ligeramente soluble en agua
 5. Color de la reacción: positiva para yodo y ácido sulfúrico
 - 10 6. Espectro de absorción ultravioleta (metanol, valor máximo) nm: 239 (ε 33100)
 7. Espectro de absorción infrarroja (KBr) cm⁻¹: 3363, 2970, 1732, 1715, 1373, 1243, 1177
 8. Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 500 MHz): δ ppm (integral, multiplicidad, constante J de acoplamiento (Hz)):
- 0,94(3H, d, J=7,0Hz), 1,08(3H, t, J=8,0Hz), 1,13(3H, d, J=6,8Hz), 1,16(3H, d, J=6,8Hz), 1,25(3H, s), 1,35-1,76(6H, m), 1,81(3H, s), 2,12(3H, s), 2,38(1H, m), 2,50-2,67(6H, m), 2,82(2H, m), 3,82(1H, m), 5,12(2H, d, J=9,8Hz), 5,64(1H, dd, J=9,8, 15,2Hz), 5,72(1H, dd, J=8,3, 15,2Hz), 5,76(1H, dd, J=9,8, 15,2Hz), 6,18(1H, d, J=9,8Hz), 6,40(1H, dd, J=9,8, 15,2Hz)



11107C

Ejemplo A6 Propiedades fisicoquímicas de 11107D

Más abajo se muestran las propiedades fisicoquímicas de 11107D. La estructura de 11107D se determinó como se muestra más abajo.

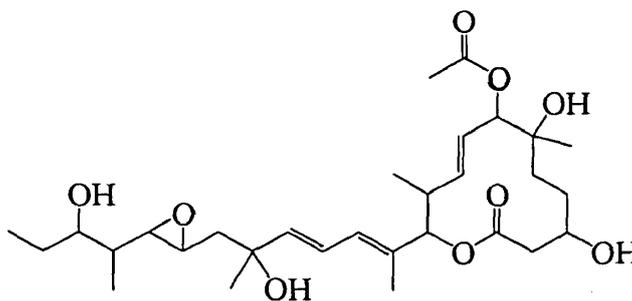
1. Aspecto: polvo incoloro
2. Peso molecular: 552, ESI-MS m/z 551(M-H)⁻, 575(M+Na)⁺
3. Fórmula molecular: C₃₀H₄₈O₉
4. Solubilidad: soluble en dimetilsulfóxido, piridina, metanol y acetona, y ligeramente soluble en agua
- 25 5. Color de la reacción: positiva para yodo y ácido sulfúrico
6. Espectro de absorción ultravioleta (metanol, valor máximo) nm: 239 (ε 33100)

7. Espectro de absorción infrarroja (KBr) cm^{-1} : 3417, 2967, 1732, 1714, 1455, 1372, 1248, 1176

8. Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 500 MHz): δ ppm (integral, multiplicidad, constante J de acoplamiento (Hz)):

5 0,93(3H, d, $J=7,0\text{Hz}$), 0,95(3H, d, $J=6,8\text{Hz}$), 0,98(3H, t, $J=8,0\text{Hz}$), 1,23(3H, s), 1,30(1H, m), 1,36-1,66(9H, m), 1,70(1H, dd, $J=6,4, 14,2\text{Hz}$), 1,82(3H, d, $J=1,0\text{Hz}$), 1,90(1H, dd, $J=6,4, 14,2\text{Hz}$), 2,10(3H, s), 2,52(2H, m), 2,62(1H, m), 2,72(1H, dd, $J=2,4, 8,3\text{Hz}$), 2,94(1H, dt, $J=2,4, 5,7\text{Hz}$), 3,55(1H, dt, $J=8,3, 4,4\text{Hz}$), 3,82(1H, m), 5,10(1H, d, $J=9,8\text{Hz}$), 5,11(1H, d, $J=10,8\text{Hz}$), 5,60(1H, dd, $J=9,8, 15,2\text{Hz}$), 5,74(1H, dd, $J=8,3, 15,2\text{Hz}$), 5,92(1H, d, $J=15,2\text{Hz}$), 6,18(1H, d, $J=10,8\text{Hz}$), 6,57(1H, dd, $J=10,8, 15,2\text{Hz}$)

10 9. Espectro de RMN ^{13}C (CD_3OD , 125 MHz): δ ppm (multiplicidad): 10,52(q), 10,82(q), 11,98(q), 16,84(q), 21,07(q), 24,21(q), 28,62(t), 28,79(q), 30,46(t), 37,53(t), 40,10(t), 41,80(d), 42,58(d), 45,97(t), 55,99(d), 62,53(d), 70,42(d), 73,09(s), 74,11(s), 75,30(d), 80,31(d), 84,19(d), 123,64(d), 127,10(d), 131,76(d), 133,81(s), 141,61(d), 143,22(d), 171,75(s), 172,18(s)



11107D

Ejemplo A7 Propiedades fisicoquímicas de 11107E

15 Más abajo se muestran las propiedades fisicoquímicas de 11107E. La estructura de 11107E se determinó como se muestra más abajo.

1. Aspecto: polvo incoloro

2. Peso molecular: 552, FAB-MS m/z 551(M-H) $^-$

3. Fórmula molecular: $\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{O}_8$

20 4. Solubilidad: soluble en dimetilsulfóxido, piridina, metanol y acetona, y ligeramente soluble en agua

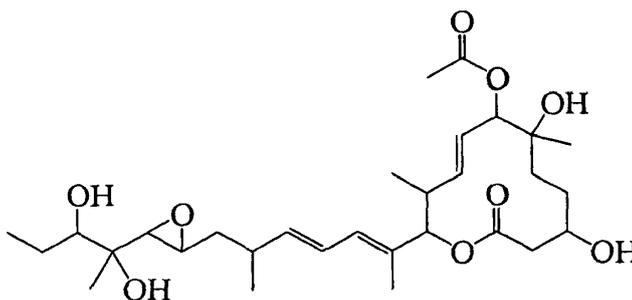
5. Color de la reacción: positiva para yodo y ácido sulfúrico

6. Espectro de absorción ultravioleta (metanol, valor máximo) nm: 240 (ϵ 26200)

7. Espectro de absorción infrarroja (KBr) cm^{-1} : 3500, 2969, 1732, 1715, 1455, 1372, 1244, 1176

8. Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 500 MHz): δ ppm (integral, multiplicidad, constante J de acoplamiento (Hz)):

25 0,93(3H, d, $J=7,0\text{Hz}$), 1,08(3H, t, $J=8,0\text{Hz}$), 1,12(3H, s), 1,16(3H, d, $J=7,0\text{Hz}$), 1,25(3H, s), 1,35-1,78(8H, m), 1,81(3H, s), 2,12(3H, s), 2,55(1H, m), 2,59(2H, m), 2,63(1H, m), 2,98(1H, d, $J=2,4\text{Hz}$), 3,02(1H, dt, $J=2,4, 5,7\text{Hz}$), 3,36(1H, m), 3,85(1H, m), 5,12(2H, d, $J=9,8\text{Hz}$), 5,62(1H, dd, $J=9,8, 15,2\text{Hz}$), 5,74(1H, dd, $J=9,8, 15,2\text{Hz}$), 5,76(1H, dd, $J=9,8, 15,2\text{Hz}$), 6,16(1H, d, $J=9,8\text{Hz}$), 6,38(1H, dd, $J=9,8, 15,2\text{Hz}$)



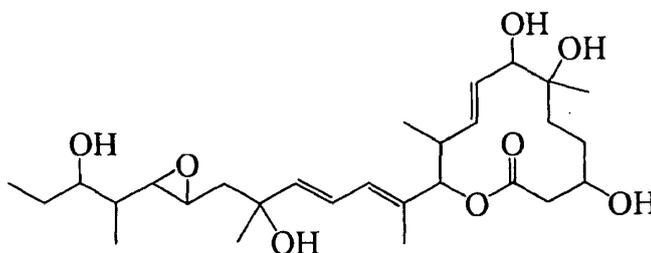
11107E

30

Ejemplo A8 Propiedades fisicoquímicas de 11107F

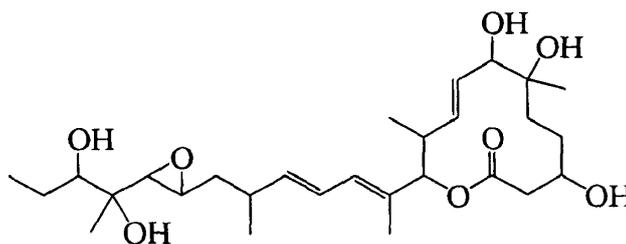
Más abajo se muestran las propiedades fisicoquímicas de 11107F. La estructura de 11107F se determinó como se muestra más abajo.

1. Aspecto: polvo incoloro
- 5 2. Peso molecular: 510, FAB-MS m/z 509(M-H)⁻
3. Fórmula molecular: C₂₈H₄₆O₈
4. Solubilidad: soluble en dimetilsulfóxido, piridina, metanol y acetona, y ligeramente soluble en agua
5. Color de la reacción: positiva para yodo y ácido sulfúrico
6. Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 500 MHz): δ ppm (integral, multiplicidad, constante J de acoplamiento (Hz)):
- 10 0,94(3H, d, J=7,0Hz), 0,95(3H, d, J=6,8Hz), 0,98(3H, t, J=8,0Hz), 1,31-1,40(7H, m), 1,50-1,60(6H, m), 1,71(1H, dd, J=6,4, 14,2Hz), 1,82(3H, s), 1,90(1H, dd, J=6,4, 14,2Hz), 2,54(2H, m), 2,62(1H, m), 2,70(1H, dd, J=2,4, 8,3Hz), 2,94(1H, dt, J=2,4, 5,7Hz), 3,56(1H, dt, J=8,3, 4,4Hz), 3,74(1H, d, J=9,8Hz), 3,80(1H, m), 5,10(1H, d, J=9,8Hz), 5,42(1H, dd, J=9,8, 15,2Hz), 5,78(1H, dd, J=9,8, 15,2Hz), 5,91(1H, d, J=15,2Hz), 6,18(1H, d, J=10,8Hz), 6,57(1H, dd, J=10,8, 15,2Hz)



11107F

- 15 **Ejemplo A9 Propiedades fisicoquímicas de 11107G**
- Más abajo se muestran las propiedades fisicoquímicas de 11107G. La estructura de 11107G se determinó como se muestra más abajo.
1. Aspecto: polvo incoloro
- 20 2. Peso molecular: 510, FAB-MS m/z 509(M-H)⁻
3. Fórmula molecular: C₂₈H₄₆O₈
4. Solubilidad: soluble en dimetilsulfóxido, piridina, metanol y acetona, y ligeramente soluble en agua
5. Color de la reacción: positiva para yodo y ácido sulfúrico
6. Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 500 MHz): δ ppm (integral, multiplicidad, constante J de acoplamiento (Hz)):
- 25 0,94(3H, d, J=6,4Hz), 1,06(3H, t, J=7,3Hz), 1,09(3H, s), 1,13(3H, d, J=7,0Hz), 1,31(3H, s), 1,33-1,40(3H, m), 1,55-1,78(5H, m), 1,79(3H, s), 2,52(1H, m), 2,58(2H, m), 2,60(1H, m), 2,95(1H, d, J=2,0Hz), 3,00(1H, dt, J=2,0, 5,4Hz), 3,35(1H, m), 3,74(1H, d, J=9,8Hz), 3,80(1H, m), 5,07(1H, d, J=10,2Hz), 5,41(1H, dd, J=9,8, 15,2Hz), 5,70(1H, dd, J=9,8, 15,2Hz), 5,75(1H, dd, J=9,8, 15,2Hz), 6,12(1H, d, J=10,8Hz), 6,38(1H, dd, J=10,8, 15,2Hz)



11107G

- 30 **Ejemplo A10 Purificación de 11107H, I, J y K**

ES 2 477 240 T3

El caldo cultivado (20 l) se separó en el filtrado y la torta micélica. Después, el filtrado se extrajo con acetato de etilo (20 l). La capa de acetato de etilo así obtenida se evaporó hasta sequedad para dar 2,33 g de fracción activa bruta. La fracción activa bruta se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Wako Gel C-200), la columna se eluyó con una disolución mixta (1 l) que consiste en n-hexano y acetato de etilo (9 : 1, v / v), y las fracciones activas así adquiridas se concentraron para dar una fracción activa bruta que contiene 11107H y 11107I y una fracción activa bruta que contiene 11107J y 1107K. La fracción activa bruta que contiene 11107H y 11107I se sometió a cromatografía de líquidos de altas prestaciones preparativa (HPLC), en la siguiente condición de HPLC preparativa (B1). Después, las fracciones activas eluidas se concentraron para dar una fracción en la que 11107H era un componente principal y una fracción en la que 11107I era un componente principal. Las fracciones respectivas se sometieron a cromatografía de líquidos de altas prestaciones preparativa (HPLC), en la siguiente condición de HPLC preparativa (B2) para eluir las sustancias activas. Se concentraron hasta sequedad para dar 11107H (1,2 mg) y 11107I (6 mg). De forma similar, la fracción activa bruta que contiene 11107J y 11107K también se fraccionó mediante HPLC en la siguiente condición de HPLC preparativa (B3). Las fracciones eluidas se recogieron separadamente y se concentraron para dar una fracción en la que 11107J era un componente principal y una fracción en la que 11107K era un componente principal. Las fracciones respectivas se sometieron a cromatografía de líquidos de altas prestaciones preparativa (HPLC), en la siguiente condición de HPLC preparativa (B4) para eluir las sustancias activas correspondientes. Se concentraron hasta sequedad para dar 11107J (1,8 mg) y 11107K (1 mg).

Condición de HPLC preparativa (B1)

20 Columna: YMC-PACK ODS-AM SH-343-5AM, ϕ 20 mm \times 250 mm (fabricada por YMC Co.)
Temperatura: temperatura ambiente
Caudal: 10 ml/min.
Detección: 240 nm
Eluyente: acetonitrilo/agua (2:8 hasta 10:0, v/v, 0 hasta 50 min., gradiente lineal)

25 Condición de HPLC preparativa (B2)

Columna: YMC-PACK ODS-AM SH-343-5AM, ϕ 20 mm \times 250 mm (fabricada por YMC Co.)
Temperatura: temperatura ambiente
Caudal: 10 ml/min.
Detección: 240 nm

30 Eluyente: acetonitrilo/agua (4:6 hasta 7:3, v/v, 0 hasta 50 min., gradiente lineal)

Condición de HPLC preparativa (B3)

Columna: YMC J'sphere ODS-M80 JM-343, ϕ 20 mm \times 250 mm (fabricada por YMC Co.)
Caudal: 10 ml/min.
Detección: 240 nm

35 Eluyente: acetonitrilo/agua (3:7 hasta 7:3, v/v, 0 hasta 50 min., gradiente lineal)

Condición de HPLC preparativa (B4)

Columna: YMC J'sphere ODS-M80 JM-343, ϕ 20 mm \times 250 mm (fabricada por YMC Co.)
Caudal: 10 ml/min.
Detección: 240 nm

40 Eluyente: acetonitrilo/agua (2:8 hasta 10:0, v/v, 0 hasta 40 min., gradiente lineal)

Se muestran los tiempos de retención de los compuestos mencionados anteriormente, cuando se llevó a cabo el análisis en las siguientes condiciones de análisis de HPLC.

Condición de HPLC analítica (b1):

Columna: YMC J'sphere ODS-M80 JM-307, ϕ 4,6 mm \times 75 mm (fabricada por YMC Co.)

Temperatura: 30°C

Caudal: 1 ml/min.

Detección: 240 nm

5 Eluyente: acetonitrilo/dihidrogenofosfato de potasio al 0,15% (pH 3,5) (2:8 hasta 8:2, v/v, 0 hasta 50 min., gradiente lineal)

Tiempo de retención:

11107H: 16,2 min.

11107I: 16,9 min.

Condición de HPLC analítica (b2):

10 Columna: CAPCELL PAK C18 SG120 ϕ 4,6 mm \times 250 mm (fabricada por SHISEIDO Co.)

Temperatura: 40°C

Caudal: 1 ml/min.

Detección: 240 nm

Eluyente: acetonitrilo/agua (4:6, v/v) isocrático

15 Tiempo de retención:

11107J: 11,2 min.

11107K: 11,9 min.

Ejemplo A12 Propiedades fisicoquímicas de 11107I

20 Más abajo se muestran las propiedades fisicoquímicas de 11107I. La estructura de 11107I se determinó como se muestra más abajo.

1. Aspecto: polvo incoloro

2. Peso molecular: 550, ESI-MS m/z 549(M-H)⁻

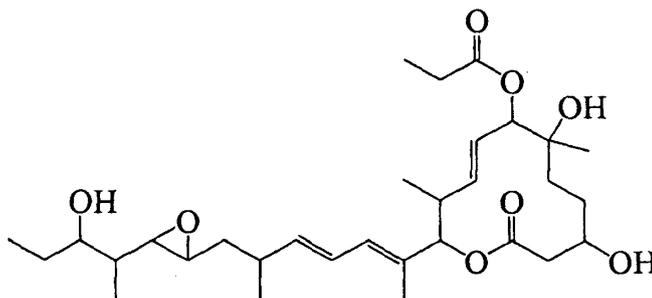
3. Fórmula molecular: C₃₁H₅₀O₈

4. Solubilidad: soluble en dimetilsulfóxido, piridina, metanol y acetona, y ligeramente soluble en agua

25 5. Color de la reacción: positiva para yodo y ácido sulfúrico

6. Espectro de RMN ¹H (C₅D₅N, 500 MHz): δ ppm (integral, multiplicidad, constante J de acoplamiento (Hz)):

30 0,87(3H, d, J=6,8Hz), 1,04-1,10(9H, m), 1,15(3H, d, J=6,8Hz), 1,45(1H, m), 1,47(3H, s), 1,56(1H, m), 1,65-1,79(4H, m), 1,80(3H, s), 1,82(1H, m), 1,95(1H, m), 2,11(1H, m), 2,30(2H, m), 2,55(1H, m), 2,66(1H, m), 2,71(1H, dd, J=3,4, 14,1Hz), 2,77(1H, dd, J=4,2, 14,1Hz), 2,89(1H, dd, J=2,0, 8,3Hz), 3,01(1H, dd, J=2,0, 8,3Hz), 3,97(1H, m), 4,10(1H, m), 5,33(1H, d, J=10,7Hz), 5,56(1H, d, J=9,8Hz), 5,73(1H, dd, J=7,8, 14,6Hz), 5,82(1H, dd, J=10,3, 15,2Hz), 6,28(1H, dd, J=9,8, 15,2Hz), 6,34(1H, d, J=11,2Hz), 6,46(1H, dd, J=10,8, 15,2Hz)

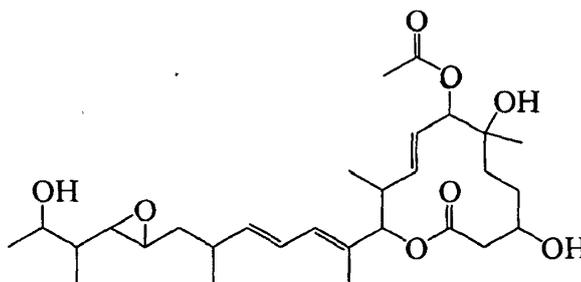


11107I

Ejemplo A13 Propiedades fisicoquímicas de 11107J

Más abajo se muestran las propiedades fisicoquímicas de 11107J. La estructura de 11107J se determinó como se muestra más abajo.

1. Aspecto: polvo incoloro
 - 5 2. Peso molecular: 522, FAB-MS m/z 523(M+H)⁺
 3. Fórmula molecular: C₂₉H₄₆O₈
 4. Solubilidad: soluble en dimetilsulfóxido, piridina, metanol y acetona, y ligeramente soluble en agua
 5. Color de la reacción: positiva para yodo y ácido sulfúrico
 6. Espectro de absorción infrarroja (KBr) cm⁻¹: 3386, 2969, 1731, 1714, 1455, 1371, 1249, 1174
 - 10 7. Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 500 MHz): δ ppm (integral, multiplicidad, constante J de acoplamiento (Hz)):
- 0,88(3H, d, J=6,9Hz), 0,92(3H, d, J=7,3Hz), 1,08(3H, d, J=6,4Hz), 1,15(1H, m), 1,18(3H, d, J=6,4Hz), 1,19(3H, s), 1,35-1,68(6H, m), 1,75(3H, d, J=1,0Hz), 2,06(3H, s), 2,43-2,60(4H, m), 2,62(1H, dd, J=2,5, 8,3Hz), 2,71(1H, dt, J=2,5, 5,9Hz), 3,74-3,81(2H, m), 5,04(2H, d, J=9,8Hz), 5,56(1H, dd, J=9,8, 15,2Hz), 5,66(1H, dd, J=8,3, 15,1Hz), 5,70(1H, dd, J=9,8, 15,1Hz), 6,10(1H, dd, J=1,0, 10,7Hz), 6,32(1H, dd, J=10,7, 15,1Hz)



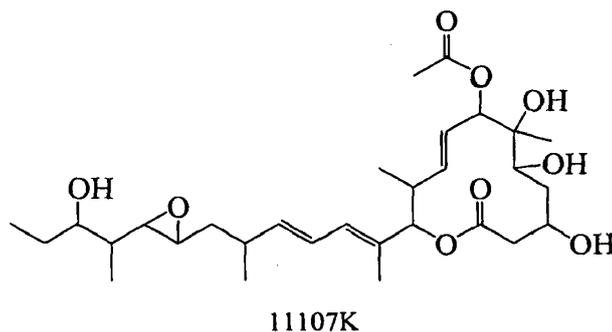
11107J

Ejemplo A14 Propiedades fisicoquímicas de 11107K

Más abajo se muestran las propiedades fisicoquímicas de 11107K. La estructura de 11107K se determinó como se muestra más abajo.

- 20 1. Aspecto: polvo incoloro
 2. Peso molecular: 552, FAB-MS m/z 553(M+H)⁺
 3. Fórmula molecular: C₃₀H₄₈O₉
 4. Solubilidad: soluble en dimetilsulfóxido, piridina, metanol y acetona, y ligeramente soluble en agua
 5. Color de la reacción: positiva para yodo y ácido sulfúrico
 - 25 6. Espectro de absorción infrarroja (KBr) cm⁻¹: 3461, 2965, 1735, 1712, 1455, 1372, 1242, 1169
 7. Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 500 MHz): δ ppm (integral, multiplicidad, constante J de acoplamiento (Hz)):
- 0,87(3H, d, J=6,8Hz), 0,91(3H, d, J=7,3Hz), 0,94(3H, t, J=7,6Hz), 1,09(3H, d, J=6,9Hz), 1,11(3H, s), 1,21(1H, m), 1,42-1,66(6H, m), 1,76(3H, d, J=1,0Hz), 2,06(3H, s), 2,44-2,58(3H, m), 2,61(1H, dd, J=3,7, 12,9Hz), 2,66(1H, dd, J=2,2, 8,1Hz), 2,73(1H, dt, J=2,2, 6,0Hz), 3,50-3,57(2H, m), 4,15(1H, m), 5,05(1H, d, J=9,8Hz), 5,09(1H, d, J=10,3Hz), 5,53(1H, dd, J=10,3, 15,1Hz), 5,64-5,70(2H, m), 6,09(1H, d, J=10,7Hz), 6,33(1H, dd, J=10,7, 15,1Hz).

30



Ejemplo A15

El caldo cultivado (86 l) se filtró usando una prensa de filtro de tamaño pequeño (lavada con agua: 10 l), y se separaron en el filtrado la disolución lavada (94 l) y la torta micélica (peso en húmedo 14,5 kg). El filtrado y la disolución lavada se extrajeron con tolueno (50 l). La torta micélica se extrajo con metanol (50 l), después el extracto metanólico se filtró (lavado con metanol: 10 l). Este extracto metanólico se evaporó a presión reducida para eliminar el metanol, después se extrajo con tolueno (10 l). Después, las capas toluénicas respectivas se lavaron con agua, se combinaron y se concentraron para dar 69,4 g de extracto que contiene compuesto activo. El extracto adquirido de este modo se disolvió en metanol (400 ml), se combinó con cloruro de sodio acuoso al 10% (400 ml) y se lavó con n-hexano (400 ml [] 2). Después, se extrajo con acetato de etilo (400 ml [] 2), se lavó con agua y se concentró a presión reducida para dar 12,1 g de fracción activa bruta. La fracción activa bruta se disolvió en una disolución mixta que consiste en acetato de etilo y n-hexano (1:1, v/v), y se sometió a cromatografía en gel de sílice (Kiesel gel 60, 120 g). La columna se lavó con una disolución mixta (1000 ml) que consiste en acetato de etilo y n-hexano (1:1, v/v), se reveló con una disolución mixta (600 ml) que consiste en acetato de etilo y n-hexano (2:1, v/v), una disolución mixta (1000 ml) que consiste en acetato de etilo y n-hexano (8:2, v/v) y acetato de etilo (500 ml). Se recogieron separadamente una fracción eluida a 300 ml (fracción activa bruta A), una fracción eluida desde 300 ml hasta 1080 ml (11107B fracción) y una fracción eluida desde 1080 ml hasta 2010 ml (fracción activa bruta B), y se evaporaron a presión reducida para dar 519 mg de fracción activa bruta A, 5,96 g de fracción 11107B y 681 mg de fracción activa bruta B, respectivamente.

Ejemplo A16

El caldo cultivado (86 l) se combinó con acetona (18 l), se agitó y se extrajo, y después la mezcla se filtró mediante una máquina de filtración centrífuga continua. El extracto de acetona resultante (106 l) se adsorbió en una columna DIAION HP-20 (11 l), y se eluyó con acetona acuosa al 5% (10 l), acetona acuosa al 40% (30 l), acetona acuosa al 60% (60 l) y acetona acuosa al 80% (80 l). La fracción de acetona acuosa al 60% (30 l) se concentró, después se extrajo con tolueno (10 l). La capa toluénica obtenida de este modo se evaporó para dar 17,6 g de fracción activa bruta. 5,0 g de esta fracción activa bruta se disolvió en tolueno y se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Kiesel gel 60, 350 g). La columna se lavó con tolueno (350 ml), se desarrolló con una disolución mixta (4000 ml) que consiste en tolueno y acetona (3:1, v/v), una disolución mixta (1000 ml) que consiste en tolueno y acetona (1:1, v/v). Se recogieron separadamente una fracción eluida desde 1100 ml hasta 1700 ml (fracción activa bruta A), una fracción eluida desde 1700 ml hasta 4000 ml (fracción 11107B) y una fracción eluida desde 4000 ml hasta 5000 ml (fracción activa bruta B), y se evaporaron a presión reducida para dar 640 mg de fracción activa bruta A, 3,32 g de 11107B bruta y 466 mg de fracción activa bruta B, respectivamente.

Ejemplo A17 Purificación de 11107L, M, N, O, P, Q, R, S, T, U, V, W, X, Y, Z, AA, AB, AC, AD, AE, AF, AG, AH, AI, AJ, AK, AL, AM, AN, AP, AQ y AR

La fracción activa bruta A resultante se sometió a cromatografía de líquidos de altas prestaciones preparativa (HPLC) en las siguientes condiciones preparativas (C1) y (C2) para dar 11107L (8,6 mg), 11107M (6,8 mg), 11107N (5,4 mg), 11107AP (3,4 mg) y 11107AR (1,8 mg). Además, la separación con cromatografía de líquidos de altas prestaciones preparativa (HPLC), seguido de purificación con cromatografía de capa fina en gel de sílice (Merk 105715, tolueno:acetona (2:1, v/v)), dio 11107X (11,1 mg), 11107Y (6,5 mg), 11107AL (1,8 mg), 11107AM (2,7 mg), 11107AN (0,6 mg) y 11107AQ (6,0mg).

La fracción 11107B bruta (5,96 g) se sometió a cromatografía de líquidos de altas prestaciones preparativa (HPLC) en la siguiente condición de HPLC preparativa (C3) para dar la fracción activa bruta C (100 mg) que contiene 11107T, 11107U, 11107W, 11107Z, 11107AA, 11107AC, 11107AH y 11107AI. 35 mg de la fracción activa bruta C resultante se sometieron adicionalmente a la cromatografía de líquidos de altas prestaciones preparativa (HPLC) en la siguiente condición de HPLC preparativa (C4), y se recogieron separadamente una fracción que contiene 11107T, una fracción que contiene 11107AA y 11107U, y una fracción que contiene 11107W, 11107Z y 11107AC, y el disolvente se eliminó. La fracción que contiene 11107T se sometió adicionalmente a la cromatografía de líquidos de altas prestaciones preparativa (HPLC) en la siguiente condición de HPLC preparativa (C5) para dar una disolución de 11107T. Después, 11107T (0,8 mg) se obtuvo mediante eliminación del disolvente. La fracción que contiene

11107AA y 11107U se sometió adicionalmente a la cromatografía de líquidos de altas prestaciones preparativa (HPLC) en la siguiente condición de HPLC preparativa (C5) para dar una disolución de 11107AA y una disolución de 11107U. Después, 11107AA (0,2 mg) y 11107U (1,0 mg) se obtuvieron mediante eliminación del disolvente. La fracción que contiene 11107W, 11107Z y 11107AC se sometió adicionalmente a la cromatografía de líquidos de altas prestaciones preparativa (HPLC) en la siguiente condición de HPLC preparativa (C5) para dar una disolución de 11107W, una disolución de 11107Z y una disolución de 11107AC. Después, 11107W (1,3 mg), 11107Z (1,1 mg) y 11107AC (0,4 mg) se obtuvieron mediante eliminación del disolvente. Además, la cantidad total del residuo de la fracción activa bruta C resultante se sometió a la cromatografía de líquidos de altas prestaciones preparativa (HPLC) en la siguiente condición de HPLC preparativa (C6), y se recogieron separadamente una fracción que contiene 11107AH y una fracción que contiene 11107AI, y se eliminó el disolvente. La fracción que contiene 11107AH se sometió adicionalmente a la cromatografía de líquidos de altas prestaciones preparativa (HPLC) en las siguientes condiciones de HPLC preparativa (C7) para dar una disolución de 11107AH. Después, 11107AH (0,3 mg) se obtuvo mediante eliminación del disolvente. La fracción que contiene 11107AI se sometió adicionalmente a la cromatografía de líquidos de altas prestaciones preparativa (HPLC) en la siguiente condición de HPLC preparativa (C8) para obtener una disolución de 11107AI. Después, 11107AI (0,5 mg) se obtuvo mediante eliminación del disolvente.

La fracción activa bruta B resultante (1,15 g) se disolvió en 20 ml de una disolución mixta que consiste en tetrahidrofurano-acetonitrilo acuoso al 50% (1:2, v/v), y se sometió a cromatografía en columna ODS (ODS-AM 120-S50; fabricada por YMC Co., 750 g). La columna se eluyó con una disolución mixta (5 l) que consiste en acetonitrilo y agua (45:55, v/v), para obtener fracción activa bruta B1 que contiene 11107Q, 11107P, 11107Q, 11107R, 11107AF y 11107AG que se eluyó desde 1300 ml hasta 1800 ml, fracción activa bruta B2 que contiene 11107S y 11107V que se eluyó desde 2160 ml hasta 2400 ml, y fracción activa bruta B3 que contiene 11107AD, 11107AE, 11107AJ y 11107AK que se eluyó desde 2565 ml hasta 3300 ml y que se recogieron separadamente. Las fracciones respectivas se evaporaron hasta sequedad, para dar 50 mg de fracción activa bruta B1, 236 mg de fracción activa bruta B2 y 67,5 mg de fracción activa bruta B3.

38,6 mg de la fracción activa bruta B1 resultante se sometieron a la cromatografía de líquidos de altas prestaciones preparativa (HPLC) en la siguiente condición de HPLC preparativa (C9), con lo que se recogieron separadamente una fracción que contiene 11107AF, una fracción que contiene 11107Q, una fracción que contiene 11107P, una fracción que contiene 11107R y una fracción que contiene 11107AG, y el disolvente se eliminó. La fracción que contiene 11107AF se sometió adicionalmente a la cromatografía de líquidos de altas prestaciones preparativa (HPLC) en la siguiente condición de HPLC preparativa (C10) para obtener una disolución de 11107AF. Después, 11107AF (0,3 mg) se obtuvo mediante eliminación del disolvente. La fracción que contiene 11107Q se sometió adicionalmente a la cromatografía de líquidos de altas prestaciones preparativa (HPLC) en la siguiente condición de HPLC preparativa (C11) para dar una disolución de 11107Q. Después, 11107Q (0,5 mg) se obtuvo mediante eliminación del disolvente. La fracción que contiene 11107P se sometió a la cromatografía de líquidos de altas prestaciones preparativa (HPLC) en la siguiente condición de HPLC preparativa (C11) para dar una disolución de 11107P. Después, 11107P (1,3 mg) se obtuvo mediante eliminación del disolvente. La fracción que contiene 11107Q se sometió adicionalmente a la cromatografía de líquidos de altas prestaciones preparativa (HPLC) en la siguiente condición de HPLC preparativa (C6) para dar una disolución de 11107Q. Después, 11107Q (0,6 mg) se obtuvo mediante eliminación del disolvente. La fracción que contiene 11107R se sometió adicionalmente a la cromatografía de líquidos de altas prestaciones preparativa (HPLC) en la siguiente condición de HPLC preparativa (C6) para dar una disolución de 11107R. Después, 11107R (0,6 mg) se obtuvo mediante eliminación del disolvente. La fracción que contiene 11107AG se sometió adicionalmente a la cromatografía de líquidos de altas prestaciones preparativa (HPLC) en la siguiente condición de HPLC preparativa (C12) para dar una disolución de 11107AG. Después, 11107AG (1,0 mg) se obtuvo mediante eliminación del disolvente.

200 mg de fracción activa bruta B2 se sometieron a uso repetido de cromatografía de líquidos de altas prestaciones preparativa (HPLC), en la siguiente condición de HPLC preparativa (C13) para dar una fracción que contiene 11107S y una fracción que contiene 11107AB y 11107V (0,5 mg). La fracción que contiene 11107S se sometió a la cromatografía de líquidos de altas prestaciones preparativa (HPLC) en la siguiente condición de HPLC preparativa (C14) para dar una de disolución 11107S. Después, 11107S (1,2 mg) se obtuvo mediante eliminación del disolvente. De forma similar, la fracción que contiene 11107AB (20 mg) se sometió a la cromatografía de líquidos de altas prestaciones preparativa (HPLC) en la siguiente condición de HPLC preparativa (C15) para dar una disolución de 11107AB. Después, 11107AB (14 mg) se obtuvo mediante eliminación del disolvente.

La fracción activa bruta resultante B3 (67,5 mg) se sometió a cromatografía de líquidos de altas prestaciones preparativa (HPLC) en la siguiente condición de HPLC preparativa (C16), y se recogieron separadamente una fracción que contiene 11107AD, una fracción que contiene 11107AE y una fracción que contiene 11107AJ y 11107AK, y se eliminó el disolvente. La fracción que contiene 11107AD se sometió a uso repetido de cromatografía de líquidos de altas prestaciones preparativa (HPLC), en las siguientes condiciones preparativas (C17), (C18) y (C17) por orden, para dar 111107AD (4,1 mg). Además, la fracción que contiene 11107AE se sometió a uso repetido dos veces de cromatografía de líquidos de altas prestaciones preparativa (HPLC), en la siguiente condición de HPLC preparativa (C17) para dar 11107AE (8,2 mg) como una mezcla de tautómeros, 11107AEa y 11107AEb. Además, la fracción que contiene 11107AJ y 11107AK se sometió a cromatografía de líquidos de altas prestaciones preparativa (HPLC), en las siguientes condiciones de HPLC preparativa (C17), para dar, separadamente, una fracción que contiene 11107AJ y una fracción que contiene 11107AK. El disolvente se eliminó de cada fracción. Después, las

ES 2 477 240 T3

fracciones respectivas se sometieron a uso repetido de cromatografía de líquidos de altas prestaciones preparativa (HPLC), en las siguientes condiciones preparativas (C18) y (17) por orden, para dar 11107AJ (0,5 mg) y 11107AK (0,9 mg).

Condición de HPLC preparativa (C1)

- 5 Columna: CAPCELL PAK C18 UG120, ϕ 30 mm \times 250 mm (fabricada por SHISEIDO Co.)
Caudal: 20 ml/min.
Detección: 240 nm
Eluyente: acetonitrilo/agua (4:6, v/v) isocrático

Condiciones de HPLC preparativa (C2)

- 10 Columna: CAPCELL PAK C18 UG120, ϕ 30 mm \times 250 mm (fabricada por SHISEIDO Co.)
Caudal: 20 ml/min.
Detección: 240 nm
Eluyente: acetonitrilo/agua (5:5, v/v) isocrático

Condiciones de HPLC preparativa (C3)

- 15 Columna: Inertsil ODS-3, ϕ 50 mm \times 250 mm (fabricada por GL Science)
Temperatura: temperatura ambiente
Caudal: 40 ml/min.
Detección: 240 nm
Eluyente: acetonitrilo/agua (45:55, v/v) isocrático

Condición de HPLC preparativa (C4)

- 20 Columna: CAPCELL PAK C18 SG120, ϕ 20 mm \times 250 mm (fabricada por SHISEIDO Co.)
Temperatura: 40°C
Caudal: 5 ml/min.
Detección: 200 nm
25 Eluyente: acetonitrilo/agua (4:6, v/v) isocrático

Condición de HPLC preparativa (C5)

- Columna: CAPCELL PAK C18 SG120, ϕ 20 mm \times 250 mm (fabricada por SHISEIDO Co.)
Temperatura: 40°C
Caudal: 10 ml/min.
30 Detección: 240 nm
Eluyente: metanol/agua (6:4, v/v) isocrático

Condición de HPLC preparativa (C6)

- Columna: CAPCELL PAK C18 SG120, ϕ 20 mm \times 250 mm (fabricada por SHISEIDO Co.)
Temperatura: 40°C
35 Caudal: 5 ml/min.
Detección: 240 nm
Eluyente: acetonitrilo/agua (4:6, v/v) isocrático

ES 2 477 240 T3

Condición de HPLC preparativa (C7)

Columna: CAPCELL PAK C18 SG120, ϕ 20 mm \times 250 mm (fabricada por SHISEIDO Co.)

Temperatura: 40°C

Caudal: 5 ml/min.

5 Detección: 200 nm

Eluyente: metanol/agua (6:4, v/v) isocrático

Condición de HPLC preparativa (C8)

Columna: CAPCELL PAK C18 SG120, ϕ 20 mm \times 250 mm (fabricada por SHISEIDO Co.)

Temperatura: 40°C

10 Caudal: 5 ml/min.

Detección: 240 nm

Eluyente: metanol/agua (6:4, v/v) isocrático

Condición de HPLC preparativa (C9)

Columna: YMC J'sphere ODS-M80 JM-343, ϕ 20 mm \times 250 mm (fabricada por YMC Co.)

15 Temperatura: 40°C

Caudal: 5 ml/min.

Detección: 200 nm

Eluyente: acetonitrilo/agua (3:7, v/v) isocrático

Condición de HPLC preparativa (C10)

20 Columna: CAPCELL PAK C18 SG120, ϕ 20 mm \times 250 mm (fabricada por SHISEIDO Co.)

Temperatura: 40°C

Caudal: 5 ml/min.

Detección: 240 nm

Eluyente: metanol/agua (5:5, v/v) isocrático

25 Condición de HPLC preparativa (C11)

Columna: YMC J'sphere ODS-M80 JM-343, ϕ 20 mm \times 250 mm (fabricada por YMC Co.)

Temperatura: 40°C

Caudal: 5 ml/min.

Detección: 240 nm

30 Eluyente: acetonitrilo/agua (3:7, v/v) isocrático

Condición de HPLC preparativa (C12)

Columna: YMC J'sphere ODS-M80 JM-343, ϕ 20 mm \times 250 mm (fabricada por YMC Co.)

Temperatura: 40°C

Caudal: 5 ml/min.

35 Detección: 200 nm

Eluyente: metanol/agua (6:4, v/v) isocrático

ES 2 477 240 T3

Condición de HPLC preparativa (C13)

Columna: YMC J'sphere ODS-H80 JH-343, ϕ 20 mm \times 250 mm (fabricada por YMC Co.)

Temperatura: 40°C

Caudal: 20 ml/min.

5 Detección: 215 nm

Eluyente: acetonitrilo/agua (32:68, v/v) isocrático

Condición de HPLC preparativa (C14)

Columna: YMC J'sphere ODS-H80 JH-323, ϕ 10 mm \times 250 mm (fabricada por YMC Co.)

Temperatura: 40°C

10 Caudal: 5 ml/min.

Detección: 215 nm

Eluyente: acetonitrilo/agua (4:6, v/v) isocrático

Condición de HPLC preparativa (C15)

Columna: YMC J'sphere ODS-H80 JH-343, ϕ 20 mm \times 250 mm (fabricada por YMC Co.)

15 Temperatura: 40°C

Caudal: 20 ml/min.

Detección: 215 nm

Eluyente: acetonitrilo/agua (4:6, v/v) isocrático

Condición de HPLC preparativa (C16)

20 Columna: YMC J'sphere ODS-M80 JM-343, ϕ 20 mm \times 250 mm (fabricada por YMC Co.)

Temperatura: temperatura ambiente

Caudal: 10 ml/min.

Detección: 240 nm

25 Eluyente: acetonitrilo/agua (35:65-4:6, v/v, 0-50 minutos, gradiente lineal), acetonitrilo/agua (4:6, v/v, 50-70 minutos, isocrático)

Condición de HPLC preparativa (C17)

Columna: YMC J'sphere ODS-M80 JM-343, ϕ 20 mm \times 250 mm (fabricada por YMC Co.)

Temperatura: temperatura ambiente

Caudal: 10 ml/min.

30 Detección: 240 nm

Eluyente: metanol/agua (65:35-7:3, v/v, 0-40 minutos, gradiente lineal)

Condición de HPLC preparativa (C18)

Columna: CAPCELL PAK C18 SG120, ϕ 20 mm \times 250 mm (fabricada por SHISEIDO Co.)

Temperatura: temperatura ambiente

35 Caudal: 5 ml/min.

Detección: 240 nm

Eluyente: acetonitrilo/agua (4:6, v/v) isocrático

ES 2 477 240 T3

Los tiempos de retención de 11107B y de los compuestos mencionados anteriormente, cuando se llevó a cabo el análisis en las siguientes condiciones de HPLC analítica, se muestran más abajo.

Condición de HPLC analítica (c1)

Columna: CAPCELL PAK C18 SG120, ϕ 4,6 mm \times 250 mm (fabricada por SHISEIDO Co.)

5 Temperatura: 40°C

Caudal: 1 ml/min.

Detección: 240 nm

Eluyente: acetonitrilo/agua (4:6, v/v) isocrático

Tiempo de retención:

10 11107B: 16,4 min.

11107L: 22,2 min.

11107M: 36,0 min.

11107N: 18,1 min.

11107R: 7,6 min.

15 11107X: 23,8 min.

11107Y: 23,6 min.

11107AL: 32,0 min.

11107AM: 30,3 min.

11107AN: 38,7 min.

20 11107AP: 60,4 min.

11107AQ: 64,7 min.

11107AR: 15,2 min.

Condición de HPLC analítica (c2)

Columna: CAPCELL PAK C18 SG120, ϕ 4,6 mm \times 250 mm (fabricada por SHISEIDO Co.)

25 Temperatura: 40°C

Caudal: 1 ml/min.

Detección: 240 nm

Eluyente: metanol/agua (6:4, v/v) isocrático

Tiempo de retención:

30 11107T: 13,0 min.

11107U: 14,4 min.

11107W: 15,4 min.

11107Z: 15,9 min.

11107AA: 12,4 min.

35 11107AC: 12,7 min.

11107AI: 18,3 min.

Condición de HPLC analítica (c3)

ES 2 477 240 T3

Columna: CAPCELL PAK C18 SG120, ϕ 4,6 mm \times 250 mm (fabricada por SHISEIDO Co.)

Temperatura: 40°C

Caudal: 1 ml/min.

Detección: 200 nm

5 Eluyente: metanol/agua (6:4, v/v) isocrático

Tiempo de retención:

11107AH: 10,3 min.

Condición de HPLC analítica (c4)

Columna: CAPCELL PAK C18 SG120, ϕ 4,6 mm \times 250 mm (fabricada por SHISEIDO Co.)

10 Temperatura: 40°C

Caudal: 1 ml/min.

Detección: 240 nm

Eluyente: metanol/agua (5:5, v/v) isocrático

Tiempo de retención:

15 11107O: 20,2 min.

11107Q: 25,2 min.

11107AF: 17,7 min.

Condición de HPLC analítica (c5)

Columna: YMC J'sphere ODS-M80 JM-307, ϕ 4,6 mm \times 75 mm (fabricada por YMC Co.)

20 Temperatura: 40°C

Caudal: 1,5 ml/min.

Detección: 240 nm

Eluyente: acetonitrilo/agua (3:7, v/v) isocrático

Tiempo de retención:

25 11107P: 5,8 min.

Condición de HPLC analítica (c6)

Columna: YMC Pack Ph A407, ϕ 4,6 mm \times 75 mm (fabricada por YMC Co.)

Temperatura: 40°C

Caudal: 1 ml/min.

30 Detección: 200 nm

Eluyente: metanol/agua (5:5, v/v) isocrático

Tiempo de retención:

11107AG: 6,5 min.

Condición de HPLC analítica (c7)

35 Columna: CAPCELL PAK C18 SG120, ϕ 4,6 mm \times 250 mm (fabricada por SHISEIDO Co.)

Temperatura: 40°C

Caudal: 1 ml/min.

Detección: 254 nm

Eluyente: acetonitrilo/agua (4:6, v/v) isocrático

Tiempo de retención:

5 11107V: 9,6 min.

11107AB: 10,8 min.

Condición de HPLC analítica (c8)

Columna: CAPCELL PAK C18 SG120, ϕ 4,6 mm \times 250 mm (fabricada por SHISEIDO Co.)

Temperatura: 40°C

10 Caudal: 1,5 ml/min.

Detección: 240 nm

Eluyente: acetonitrilo/agua (4:6, v/v) isocrático 11107S: 6,6 min.

Condición de HPLC analítica (c9)

Columna: CAPCELL PAK C18 SG120, ϕ 4,6 mm \times 250 mm (fabricada por SHISEIDO Co.)

15 Temperatura: temperatura ambiente

Caudal: 1 ml/min.

Detección: 240 nm

Eluyente: acetonitrilo/agua (4:6, v/v) isocrático

Tiempo de retención:

20 11107AD: 15,6 min.

11107AE: 14,7 min. (11107AEa), 15,4 min. (11107AEb)

11107AJ: 12,9 min.

11107AK: 13,4 min.

Ejemplo A18 Propiedades fisicoquímicas de 11107L

25 Más abajo se muestran las propiedades fisicoquímicas de 11107L. La estructura de 11107L se determinó como se muestra más abajo.

1. Aspecto: polvo incoloro

2. Peso molecular: 594, FAB-MS m/z 617(M+Na)⁺, 593(M-H)⁻

3. Fórmula molecular: C₃₂H₅₀O₁₀

30 4. Solubilidad: soluble en dimetilsulfóxido, piridina, metanol y acetona, y ligeramente soluble en agua

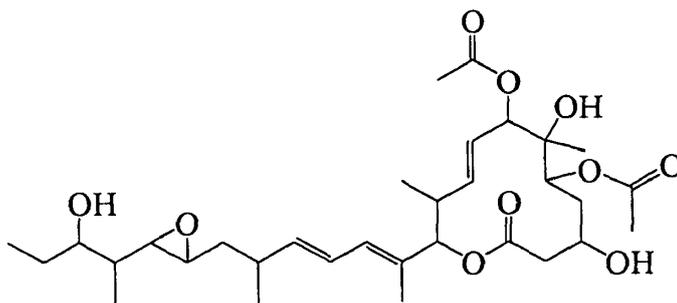
5. Color de la reacción: positiva para yodo y ácido sulfúrico

6. Espectro de absorción infrarroja: 3470, 2970, 1735, 1718, 1456, 1373, 1236, 1175

7. Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ ppm (integral, multiplicidad, constante J de acoplamiento (Hz)):

35 0,87(3H, d, J=6,6Hz), 0,90(3H, d, J=7,0Hz), 0,94(3H, t, J=7,3Hz), 1,08(3H, d, J=7,0Hz), 1,18-1,22(4H, m), 1,42-1,52(3H, m), 1,65-1,69(1H, m), 1,70-1,74(2H, m), 1,77(3H, d, J=0,7Hz), 2,06(3H, s), 2,08(3H, s), 2,46-2,50(1H, m), 2,52(1H, dd, J=4,4, 15,0Hz), 2,55-2,62(1H, m), 2,65(1H, dd, J=2,2, 8,4Hz), 2,72(1H, dt, J=2,2, 5,9Hz), 2,77(1H, dd, J=3,3, 15,0Hz), 3,51(1H, dt, J=8,4, 4,4Hz), 3,73-3,75(1H, m), 4,98(1H, dd, J=3,1, 10,7Hz), 5,08(1H, d, J=9,9Hz), 5,11(1H, d, J=11,0Hz), 5,60(1H, dd, J=9,9, 15,0Hz), 5,66(1H, dd, J=8,4, 15,0Hz), 5,74(1H, dd, J=9,9, 15,0Hz), 6,09(1H, d, J=11,0Hz), 6,33(1H, dd, J=11,0, 15,0Hz)

40

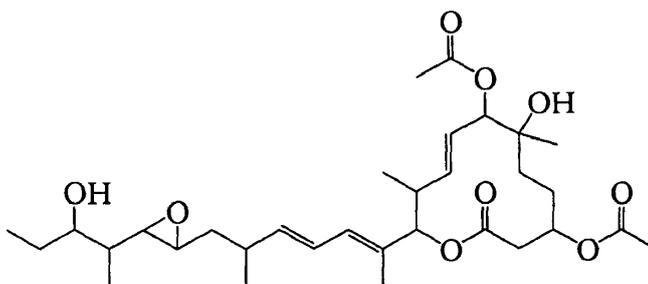


11107L

Ejemplo A19 Propiedades fisicoquímicas de 11107M

Más abajo se muestran las propiedades fisicoquímicas de 11107M. La estructura de 11107M se determinó como se muestra más abajo.

- 5 1. Aspecto: polvo incoloro
2. Peso molecular: 578, FAB-MS m/z 577(M-H)⁻
3. Fórmula molecular: C₃₂H₅₀O₉
4. Solubilidad: soluble en dimetilsulfóxido, piridina, metanol y acetona, y ligeramente soluble en agua
5. Color de la reacción: positiva para yodo y ácido sulfúrico
- 10 6. Espectro de absorción infrarroja: 3498, 2970, 1731, 1719, 1456, 1374, 1254, 1174
7. Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ ppm (integral, multiplicidad, constante J de acoplamiento (Hz)):
- 0,89(3H, d, J=6,6Hz), 0,90(3H, d, J=7,0Hz), 0,93(3H, t, J=7,3Hz), 1,08(3H, d, J=7,0Hz), 1,17-1,20(4H, m), 1,42-1,55(5H, m), 1,60-1,66(3H, m), 1,74(3H, d, J=1,1Hz), 2,04 (3H, s), 2,06(3H, s), 2,44-2,52 (1H, m), 2,54-2,58 (1H, m), 2,60(1H, dd, J=3,7, 14,8Hz), 2,62(1H, dd, J=5,9, 14,8Hz), 2,64(1H, dd, J=2,2, 8,1Hz), 2,72(1H, dt, J=2,2, 5,9Hz), 3,51(1H, dt, J=8,4, 4,8Hz), 4,82-4,84(1H, m), 4,98(4H, d, J=10,6Hz), 5,02(1H, d, J=9,6Hz), 5,57(1H, dd, J=9,9, 15,0Hz), 5,66(1H, dd, J=9,4, 15,0Hz), 5,71(1H, dd, J=9,6, 15,0Hz), 6,09(1H, d, J=11,0Hz), 6,32(1H, dd, J=11,0, 15,0Hz)
- 15



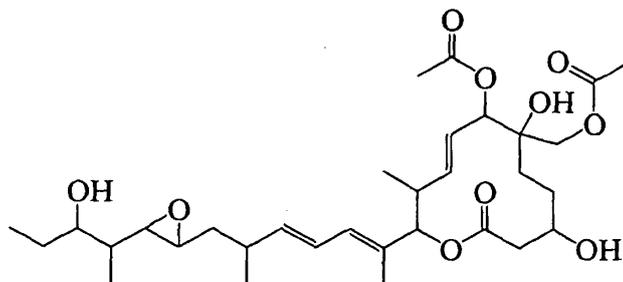
11107M

Ejemplo A20 Propiedades fisicoquímicas de 11107N

- 20 Más abajo se muestran las propiedades fisicoquímicas de 11107N. La estructura de 11107N se determinó como se muestra más abajo.
1. Aspecto: polvo incoloro
2. Peso molecular: 594, FAB-MS m/z 595(M+H)⁺, 617(M+Na)⁺
3. Fórmula molecular: C₃₂H₅₀O₁₀
- 25 4. Solubilidad: soluble en dimetilsulfóxido, piridina, metanol y acetona, y ligeramente soluble en agua
5. Color de la reacción: positiva para yodo y ácido sulfúrico
6. Espectro de absorción infrarroja: 3480, 2964, 1740, 1719, 1456, 1371, 1244, 1174

7. Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz): δ ppm (integral, multiplicidad, constante J de acoplamiento (Hz)):

5 0,88(3H, d, J=6,2Hz), 0,90(3H, d, J=6,6Hz), 0,94(3H, t, J=7,3Hz), 1,08(3H, d, J=7,0Hz), 1,17-1,22(1H, m), 1,42-1,52(5H, m), 1,55-1,65(3H, m), 1,75(3H, d, J=0,7Hz), 2,04(3H, s), 2,05(3H, s), 2,45-2,50(1H, m), 2,51(1H, d, J=4,4Hz), 2,53(1H, d, J=3,3Hz), 2,54-2,62(1H, m), 2,65(1H, dd, J=2,6, 8,4Hz), 2,72(1H, dt, J=2,6, 6,2Hz), 3,51(1H, dt, J=8,8, 4,8Hz), 3,75-3,81(1H, m), 4,00(1H, d, J=11,4Hz), 4,14(1H, d, J=11,4Hz), 5,05(1H, d, J=10,6Hz), 5,21(1H, d, J=9,5Hz), 5,63(1H, dd, J=9,5, 15,0Hz), 5,65(1H, dd, J=9,5, 15,0Hz), 5,72(1H, dd, J=9,5, 15,0Hz), 6,09(1H, d, J=11,0Hz), 6,32(1H, dd, J=11,0, 15,0Hz)



11107N

Ejemplo A21 Propiedades fisicoquímicas de 111070

10 Más abajo se muestran las propiedades fisicoquímicas de 111070. La estructura de 111070 se determinó como se muestra más abajo.

1. Aspecto: polvo incoloro

2. Peso molecular: 554, FAB-MS m/z 555(M+H) $^+$, 577(M+Na) $^+$

3. Fórmula molecular: $\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{O}_9$

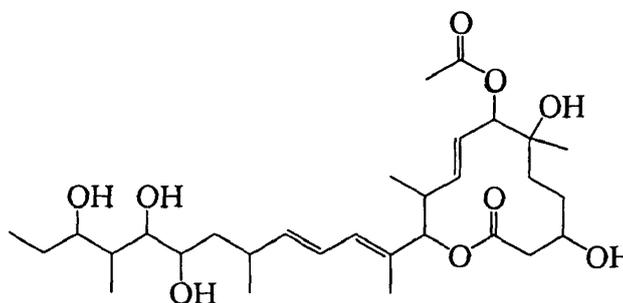
15 4. Solubilidad: soluble en dimetilsulfóxido, piridina, metanol y acetona, y ligeramente soluble en agua

5. Color de la reacción: positiva para yodo y ácido sulfúrico

6. Espectro de absorción infrarroja (KBr) cm^{-1} : 3419, 2966, 1733, 1716, 1457, 1374, 1258, 1176

7. Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 500 MHz): δ ppm (integral, multiplicidad, constante J de acoplamiento (Hz)):

20 0,88(3H, d, J=6,8Hz), 0,90(3H, d, J=7,3Hz), 0,93(3H, t, J=7,3Hz), 1,06(3H, d, J=6,8Hz), 1,19(3H, s), 1,34-1,44(3H, m), 1,51(2H, m), 1,54-1,71(3H, m), 1,75(3H, s), 1,90(1H, m), 2,06(3H, s), 2,53(2H, m), 2,56 (2H, m), 3,43-3,50(2H, m), 3,57(1H, m), 3,78(1H, m), 5,05(2H, d, J=10,3Hz), 5,57(1H, dd, J=10,3, 15,1Hz), 5,61(1H, dd, J=8,3, 15,1Hz), 5,70(1H, dd, J=9,8, 15,1Hz), 6,10(1H, d, J=10,7Hz), 6,33(1H, dd, J=10,7, 15,1Hz)



11107O

25 Ejemplo A22 Propiedades fisicoquímicas de 11107P

Más abajo se muestran las propiedades fisicoquímicas de 11107P. La estructura de 11107P se determinó como se muestra más abajo.

1. Aspecto: polvo incoloro

2. Peso molecular: 552, FAB-MS m/z 553(M+H) $^+$, 575(M+Na) $^+$

3. Fórmula molecular: C₃₀H₄₈O₉

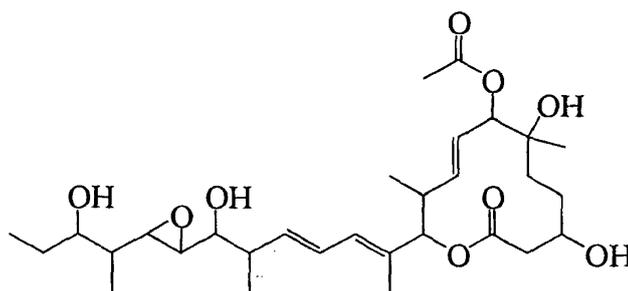
4. Solubilidad: soluble en dimetilsulfóxido, piridina, metanol y acetona, y ligeramente soluble en agua

5. Color de la reacción: positiva para yodo y ácido sulfúrico

6. Espectro de absorción infrarroja (KBr) cm⁻¹: 3290, 2969, 1734, 1716, 1457, 1374, 1247, 1177

5 7. Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 500 MHz): δ ppm (integral, multiplicidad, constante J de acoplamiento (Hz)):

0,88(3H, d, J=6,8Hz), 0,90(3H, d, J=7,3Hz), 0,94(3H, t, J=7,3Hz), 1,13(3H, d, J=6,8Hz), 1,19(3H, s),
 1,22(1H, m), 1,28-1,67(6H, m), 1,75(3H, d, J=1,0Hz), 2,06(3H, s), 2,44(1H, m), 2,53-2,57(3H, m),
 2,74(1H, dd, J=2,4, 6,8Hz), 2,83(1H, dd, J=2,0, 8,3Hz), 3,09(1H, dd, J=6,8, 7,3Hz), 3,52(1H, m),
 3,78(1H, m), 5,04(1H, d, J=10,7Hz), 5,05(1H, d, J=9,8Hz), 5,56(1H, dd, J=9,8, 15,1Hz), 5,701(1H, dd,
 10 J=9,8, 15,1Hz), 5,703(1H, dd, J=7,3, 15,1Hz), 6,10(1H, d, J=10,7Hz), 6,37(1H, dd, J=10,7, 15,1Hz)



11107P

Ejemplo A23 Propiedades fisicoquímicas de 11107Q

Más abajo se muestran las propiedades fisicoquímicas de 11107Q. La estructura de 11107Q se determinó como se muestra más abajo.

15 1. Aspecto: polvo incoloro

2. Peso molecular: 550, FAB-MS m/z 551(M+H)⁺, 573(M+Na)⁺

3. Fórmula molecular: C₃₀H₄₆O₉

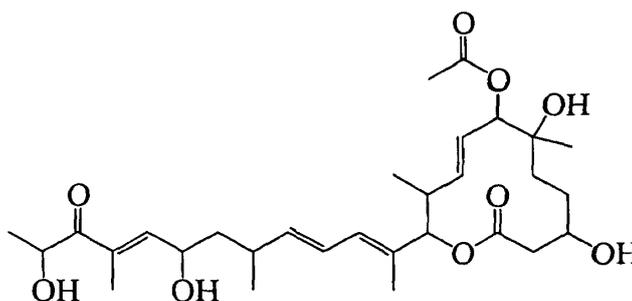
4. Solubilidad: soluble en dimetilsulfóxido, piridina, metanol y acetona, y ligeramente soluble en agua

5. Color de la reacción: positiva para yodo y ácido sulfúrico

20 6. Espectro de absorción infrarroja (KBr) cm⁻¹: 3384, 2970, 1732, 1716, 1670, 1456, 1374, 1258, 1174

7. Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 500 MHz): δ ppm (integral, multiplicidad, constante J de acoplamiento (Hz)):

0,88(3H, d, J=6,4Hz), 1,07(3H, d, J=6,8Hz), 1,19(3H, s), 1,31(3H, d, J=6,8Hz), 1,34-1,46(3H, m), 1,53-
 1,71(3H, m), 1,75(3H, s), 1,77(3H, s), 2,06(3H, s), 2,50-2,57(4H, m), 3,79(1H, m), 4,48(1H, m),
 4,94(1H, q, J=6,8Hz), 5,045(1H, d, J=11,2Hz), 5,047(1H, d, J=9,3Hz), 5,57(1H, dd, J=9,3, 15,1Hz),
 25 5,63(1H, dd, J=8,8, 15,1Hz), 5,70(1H, dd, J=9,8, 15,1Hz), 6,10(1H, d, J=10,7Hz), 6,35(1H, dd, J=10,7,
 15,1Hz), 6,54(1H, d, J=8,3Hz)

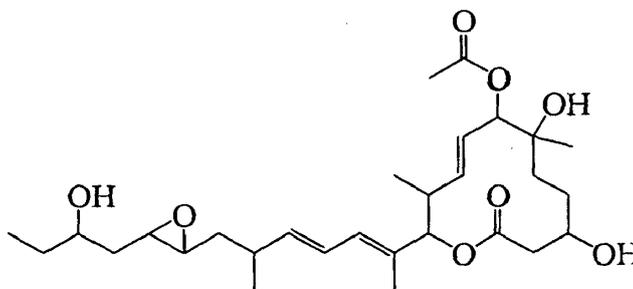


11107Q

Ejemplo A26 Propiedades fisicoquímicas de 11107T

Más abajo se muestran las propiedades fisicoquímicas de 11107T. La estructura de 11107T se determinó como se muestra más abajo.

1. Aspecto: polvo incoloro
2. Peso molecular: 522, FAB-MS m/z 545(M+Na)⁺
- 5 3. Fórmula molecular: C₂₉H₄₆O₈
4. Solubilidad: soluble en dimetilsulfóxido, piridina, metanol y acetona, y ligeramente soluble en agua
5. Color de la reacción: positiva para yodo y ácido sulfúrico
6. Espectro de absorción infrarroja (KBr) cm⁻¹: 3421, 2965, 1734, 1718, 1457, 1370, 1244, 1175
7. Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 500 MHz): δ ppm (integral, multiplicidad, constante J de acoplamiento (Hz)):
- 10 0,89(3H, d, J=6,8Hz), 0,93(3H, t, J=7,3Hz), 1,09(3H, d, J=6,8Hz), 1,19(3H, s), 1,28-1,42(2H, m), 1,42-1,68(8H, m), 1,75(3H, s), 2,06(3H, s), 2,48-2,57(4H, m), 2,74(1H, ddd, J=2,4, 4,9, 5,9Hz), 2,85(1H, ddd, J=2,4, 4,4, 7,3Hz), 3,64(1H, m), 3,78(1H, m), 5,047(1H, d, J=9,8Hz), 5,052(1H, d, J=10,8Hz), 5,57(1H, dd, J=9,8, 15,1Hz), 5,69(1H, dd, J=8,3, 15,1Hz), 5,70(1H, dd, J=9,8, 15,1Hz), 6,10(1H, d, J=10,7Hz), 6,32(1H, dd, J=10,7, 15,1Hz)

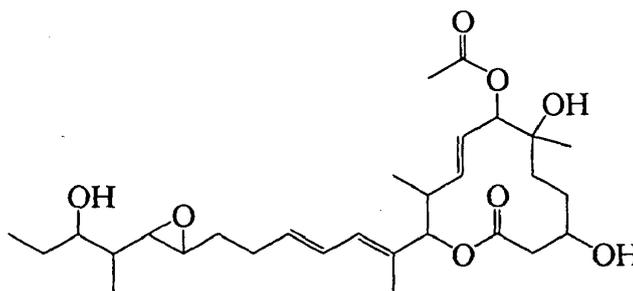


11107T

- 15 **Ejemplo A27 Propiedades fisicoquímicas de 11107U**

Más abajo se muestran las propiedades fisicoquímicas de 11107U. La estructura de 11107U se determinó como se muestra más abajo.

1. Aspecto: polvo incoloro
- 20 2. Peso molecular: 522, FAB-MS m/z 545(M+Na)⁺
3. Fórmula molecular: C₂₉H₄₆O₈
4. Solubilidad: soluble en dimetilsulfóxido, piridina, metanol y acetona, y ligeramente soluble en agua
5. Color de la reacción: positiva para yodo y ácido sulfúrico
6. Espectro de absorción infrarroja (KBr) cm⁻¹: 3461, 2967, 1732, 1715, 1455, 1372, 1247, 1174
7. Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 500 MHz): δ ppm (integral, multiplicidad, constante J de acoplamiento (Hz)):
- 25 0,88(3H, d, J=6,8Hz), 0,93(3H, d, J=6,8Hz), 0,95(3H, t, J=7,8Hz), 1,19(3H, s), 1,26(1H, m), 1,34-1,42(2H, m), 1,42-1,56(2H, m), 1,56-1,72(4H, m), 1,74(3H, s), 2,06(3H, s), 2,29(2H, m), 2,52-2,56(3H, m), 2,70(1H, dd, J=2,4, 8,3Hz), 2,76(1H, dt, J=2,4, 5,9Hz), 3,53(1H, m), 3,78(1H, m), 5,05(2H, d, J=10,3Hz), 5,56(1H, dd, J=9,8, 15,1Hz), 5,70(1H, dd, J=9,8, 15,1Hz), 5,79(1H, dt, J=15,1, 7,1Hz),
- 30 6,09(1H, d, J=10,7Hz), 6,34(1H, dd, J=10,7, 15,1Hz)

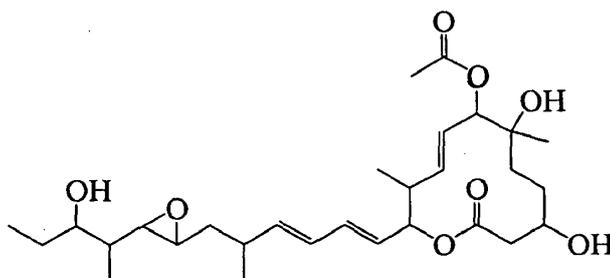


11107U

Ejemplo A29 Propiedades fisicoquímicas de 11107W

Más abajo se muestran las propiedades fisicoquímicas de 11107W. La estructura de 11107W se determinó como se muestra más abajo.

- 5 1. Aspecto: polvo incoloro
2. Peso molecular: 522, FAB-MS m/z 523(M+H)⁺, 545(M+Na)⁺
3. Fórmula molecular: C₂₉H₄₆O₈
4. Solubilidad: soluble en dimetilsulfóxido, piridina, metanol y acetona, y ligeramente soluble en agua
5. Color de la reacción: positiva para yodo y ácido sulfúrico
- 10 6. Espectro de absorción infrarroja (KBr) cm⁻¹: 3463, 2967, 1734, 1715, 1456, 1373, 1245, 1174
7. Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 500 MHz): δ ppm (integral, multiplicidad, constante J de acoplamiento (Hz)):
- 0,91(3H, d, J=7,3Hz), 0,94(3H, t, J=7,3Hz), 1,00(3H, d, J=6,8Hz), 1,08(3H, d, J=6,8Hz), 1,19(3H, s),
- 1,20(1H, m), 1,32-1,42(2H, m), 1,42-1,54(3H, m), 1,54-1,67(3H, m), 2,06(3H, s), 2,37-2,53(4H, m),
- 15 2,66(1H, dd, J=2,4, 8,3Hz), 2,72(1H, dt, J=2,4, 5,9Hz), 3,52(1H, m), 3,79(1H, m), 5,04(1H, d, J=9,8Hz),
- 5,09(1H, dd, J=8,3, 10,7Hz), 5,52(1H, dd, J=8,3, 15,1Hz), 5,56(1H, dd, J=10,3, 15,1Hz), 5,67(1H, dd,
- J=9,8, 15,1Hz), 5,69(1H, dd, J=8,3, 15,1Hz), 6,10(1H, dd, J=10,3, 15,1Hz), 6,29(1H, dd, J=10,3,
- 15,1Hz)



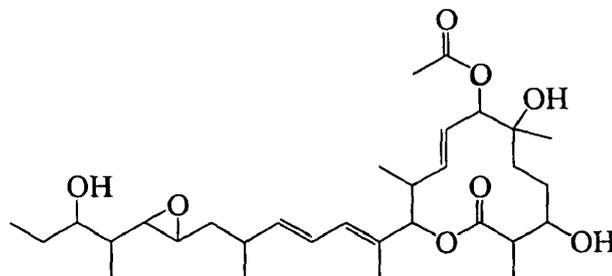
11107W

Ejemplo A30 Propiedades fisicoquímicas de 11107X

- 20 Más abajo se muestran las propiedades fisicoquímicas de 11107X. La estructura de 11107X se determinó como se muestra más abajo.
1. Aspecto: polvo incoloro
2. Peso molecular: 550, FAB-MS m/z 573(M+Na)⁺, 549(M-H)⁻
3. Fórmula molecular: C₃₁H₅₀O₈
- 25 4. Solubilidad: soluble en dimetilsulfóxido, piridina, metanol y acetona, y ligeramente soluble en agua
5. Color de la reacción: positiva para yodo y ácido sulfúrico
6. Espectro de absorción infrarroja (KBr) cm⁻¹: 3479, 2967, 1733, 1716, 1457, 1374, 1243, 1178
7. Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ ppm (integral, multiplicidad, constante J de acoplamiento (Hz)):

5

0,87(3H, d, J=7,0Hz), 0,90(3H, d, J=7,0Hz), 0,94(3H, t, J=7,3Hz), 1,08(3H, d, J=6,6Hz), 1,18-1,22(7H, m), 1,33-1,35(2H, m), 1,43-1,52(3H, m), 1,59-1,63(1H, m), 1,59-1,70(2H, m), 1,73(3H, d, J=0,7Hz), 2,06(3H, s), 2,45-2,50(1H, m), 2,53-2,60(1H, m), 2,60-2,64(1H, m), 2,65(1H, dd, J=2,2, 8,1Hz), 2,72(1H, dt, J=2,2, 5,9Hz), 3,48-3,53(2H, m), 5,00(1H, d, J=11,0Hz), 5,02(1H, d, J=9,9Hz), 5,55(1H, dd, J=9,9, 15,0Hz), 5,66(1H, dd, J=9,4, 15,0Hz), 5,70(1H, dd, J=9,9, 15,0Hz), 6,09(1H, d, J=11,0Hz), 6,32(1H, dd, J=11,0, 15,0Hz)



11107X

Ejemplo A31 Propiedades fisicoquímicas de 11107Y

Más abajo se muestran las propiedades fisicoquímicas de 11107Y. La estructura de 11107Y se determinó como se muestra más abajo.

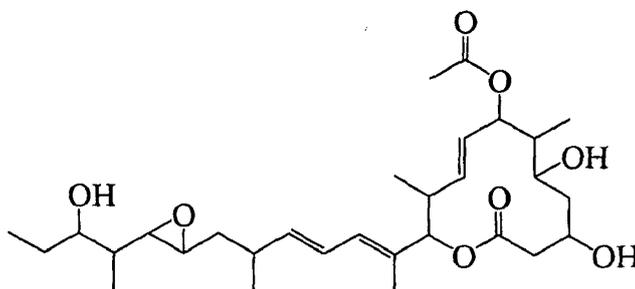
10

1. Aspecto: polvo incoloro
2. Peso molecular: 536, FAB-MS m/z 559(M+Na)⁺, 535(M-H)⁻
3. Fórmula molecular: C₃₀H₄₈O₈
4. Solubilidad: soluble en dimetilsulfóxido, piridina, metanol y acetona, y ligeramente soluble en agua
5. Color de la reacción: positiva para yodo y ácido sulfúrico
6. Espectro de absorción infrarroja (KBr) cm⁻¹: 3442, 2965, 1733, 1716, 1457, 1373, 1241, 1167
7. Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ ppm (integral, multiplicidad, constante J de acoplamiento (Hz)):

15

20

0,86(3H, d, J=7,0Hz), 0,90(3H, d, J=7,3Hz), 0,93(3H, t, J=7,3Hz), 0,95(3H, d, J=6,6Hz), 1,08(3H, d, J=7,0Hz), 1,17-1,20(1H, m), 1,43-1,52(5H, m), 1,60-1,64(1H, m), 1,75(3H, d, J=1,1Hz), 2,00(3H, s), 2,01-2,04(1H, m), 2,47-2,52(1H, m), 2,53-2,55(1H, m), 2,56(1H, d, J=4,0Hz), 2,61(1H, d, J=3,3Hz), 2,65(1H, dd, J=2,2, 8,1Hz), 2,72(1H, dt, J=2,2, 5,9Hz), 3,51(1H, dt, J=8,1, 4,8Hz), 3,76(1H, dt, J=3,6, 12,5Hz), 4,09-4,12(1H, m), 4,88(1H, d, J=9,2Hz), 5,05(1H, d, J=10,6Hz), 5,42(1H, dd, J=9,2, 15,0Hz), 5,50(1H, dd, J=9,5, 15,0Hz), 5,66(1H, dd, J=8,4, 15,0Hz), 6,08(1H, d, J=10,3Hz), 6,32(1H, dd, J=10,3, 15,0Hz)



11107Y

25

Ejemplo A32 Propiedades fisicoquímicas de 11107Z

Más abajo se muestran las propiedades fisicoquímicas de 11107Z. La estructura de 11107Z se determinó como se muestra más abajo.

30

1. Aspecto: polvo incoloro
2. Peso molecular: 522, FAB-MS m/z 523(M+H)⁺, 545(M+Na)⁺

3. Fórmula molecular: $C_{29}H_{46}O_8$

4. Solubilidad: soluble en dimetilsulfóxido, piridina, metanol y acetona, y ligeramente soluble en agua

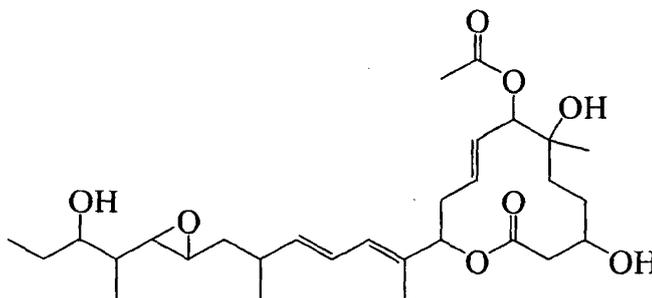
5. Color de la reacción: positiva para yodo y ácido sulfúrico

6. Espectro de absorción infrarroja (KBr) cm^{-1} : 3423, 2965, 1733, 1716, 1457, 1373, 1242, 1174

5 7. Espectro de RMN 1H (CD_3OD , 500 MHz): δ ppm (integral, multiplicidad, constante J de acoplamiento (Hz)):

0,90(3H, d, J=6,8Hz), 0,94(3H, t, J=7,3Hz), 1,08(3H, d, J=6,8Hz), 1,20(3H, s), 1,21(1H, m), 1,36-1,42(2H, m), 1,42-1,54(3H, m), 1,54-1,66(3H, m), 1,79(3H, s), 2,07(3H, s), 2,40(2H, m), 2,46(1H, m), 2,57(2H, m), 2,66(1H, dd, J=2,4, 8,3Hz), 2,73(1H, dt, J=2,4, 5,9Hz), 3,52(1H, m), 3,79(1H, m), 5,05(1H, d, J=9,3Hz), 5,47(1H, dd, J=3,4, 11,2Hz), 5,63(1H, dd, J=8,8, 15,1Hz), 5,69(1H, dd, J=9,3, 15,1Hz), 5,74(1H, ddd, J=3,4, 9,8, 15,1Hz), 6,07(1H, d, J=10,8Hz), 6,31(1H, dd, J=10,8, 15,1Hz)

10



11107Z

Ejemplo A33 Propiedades fisicoquímicas de 11107AA

Más abajo se muestran las propiedades fisicoquímicas de 11107AA. La estructura de 11107AA se determinó como se muestra más abajo.

15 1. Aspecto: polvo incoloro

2. Peso molecular: 534, FAB-MS m/z 535(M+H) $^+$, 557(M+Na) $^+$

3. Fórmula molecular: $C_{30}H_{46}O_8$

4. Solubilidad: soluble en dimetilsulfóxido, piridina, metanol y acetona, y ligeramente soluble en agua

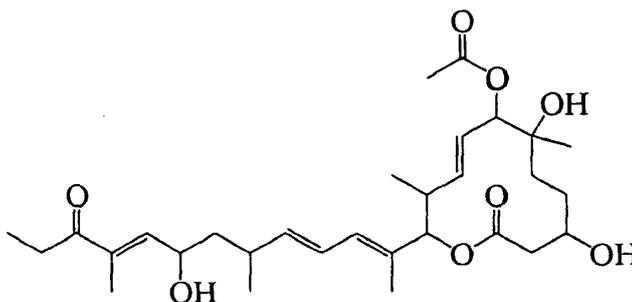
5. Color de la reacción: positiva para yodo y ácido sulfúrico

20 6. Espectro de absorción infrarroja (KBr) cm^{-1} : 3414, 2971, 1733, 1716, 1457, 1374, 1257, 1175

7. Espectro de RMN 1H (CD_3OD , 500 MHz): δ ppm (integral, multiplicidad, constante J de acoplamiento (Hz)):

0,87(3H, d, J=6,3Hz), 1,059(3H, t, J=7,3Hz), 1,060(3H, d, J=6,3Hz), 1,19(3H, s), 1,32-1,44(3H, m), 1,52-1,68(3H, m), 1,72(3H, d, J=1,5Hz), 1,75(3H, d, J=1,0Hz), 2,06(3H, s), 2,49-2,57(4H, m), 2,72(2H, m), 3,78(1H, m), 4,47(1H, m), 5,046(1H, d, J=10,7Hz), 5,047(1H, d, J=9,3Hz), 5,57(1H, dd, J=9,9, 15,1Hz), 5,63(1H, dd, J=8,8, 15,1Hz), 5,70(1H, dd, J=9,3, 15,1Hz), 6,10(1H, d, J=11,2Hz), 6,33(1H, dd, J=11,2, 15,1Hz), 6,56(1H, dd, J=1,0,8,3Hz)

25

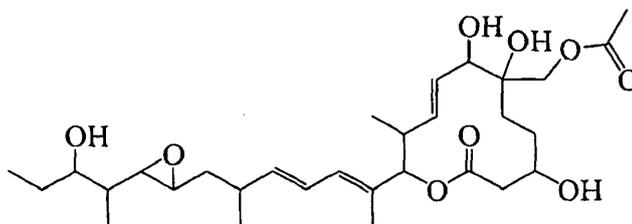


11107AA

Ejemplo A34 Propiedades fisicoquímicas de 11107AB

Más abajo se muestran las propiedades fisicoquímicas de 11107AB. La estructura de 11107AB se determinó como se muestra más abajo.

1. Aspecto: polvo incoloro
2. Peso molecular: 552, FAB-MS m/z 551(M-H)⁻
3. Fórmula molecular: C₃₀H₄₈O₉
4. Solubilidad: soluble en dimetilsulfóxido, piridina, metanol y acetona, y ligeramente soluble en agua
5. Color de la reacción: positiva para yodo y ácido sulfúrico
6. Espectro de absorción infrarroja (KBr) cm⁻¹: 3460, 2964, 1732, 1716, 1456, 1374, 1174
7. Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 500 MHz): δ ppm (integral, multiplicidad, constante J de acoplamiento (Hz)): 0,91(3H, d, J=6,8Hz), 0,92(3H, d, J=6,8Hz), 0,94(3H, t, J=7,6Hz), 1,08(3H, d, J=6,4Hz), 1,21(1H, m), 1,30-1,70(8H, m), 1,75(3H, d, J=1,0Hz), 2,08(3H, s), 2,45-2,65(4H, m), 2,66(1H, dd, J=2,0, 8,3Hz), 2,72(1H, dt, J=2,4, 5,9Hz), 3,51(1H, m), 3,75(1H, m), 3,86(1H, d, J=9,8Hz), 4,07(1H, d, J=11,7Hz), 4,34(1H, d, J=11,7Hz) 5,04(1H, d, J=10,7Hz), 5,44(1H, dd, J=9,7, 15,1Hz), 5,66(1H, dd, J=8,3, 15,1Hz), 5,74(1H, dd, J=9,8, 15,4Hz), 6,09(1H, d, J=10,7Hz), 6,33(1H, dd, J=10,7, 15,1Hz).

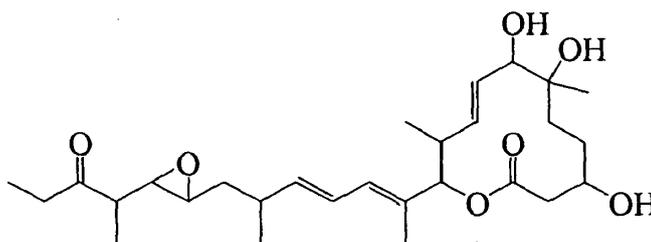


11107AB

Ejemplo A35 Propiedades fisicoquímicas de 11107AC

Más abajo se muestran las propiedades fisicoquímicas de 11107AC. La estructura de 11107AC se determinó como se muestra más abajo.

1. Aspecto: polvo incoloro
2. Peso molecular: 492, FAB-MS m/z 493(M+H)⁺, 515(M+Na)⁺
3. Fórmula molecular: C₂₈H₄₄O₇
4. Solubilidad: soluble en dimetilsulfóxido, piridina, metanol y acetona, y ligeramente soluble en agua
5. Color de la reacción: positiva para yodo y ácido sulfúrico
6. Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 500 MHz): δ ppm (integral, multiplicidad, constante J de acoplamiento (Hz)): 0,91(3H, d, J=6,8Hz), 1,01(3H, t, J=7,1Hz), 1,07(3H, d, J=6,8Hz), 1,09(3H, d, J=7,3Hz), 1,27(3H, s), 1,32-1,38(2H, m), 1,44(1H, m), 1,52-1,62(2H, m), 1,67(1H, m), 1,75(3H, d, J=2,0Hz), 2,32(1H, dq, J=8,3, 6,8Hz), 2,48(1H, m), 2,51(2H, m), 2,54-2,61(3H, m), 2,73-2,78(2H, m), 3,70(1H, d, J=9,8Hz), 3,76(1H, m), 5,03(1H, d, J=10,7Hz), 5,38(1H, dd, J=9,8, 15,1Hz), 5,66(1H, dd, J=8,8, 15,1Hz), 5,72(1H, dd, J=9,8, 15,1Hz), 6,09(1H, d, J=11,2Hz), 6,33(1H, dd, J=10,7, 15,1Hz)

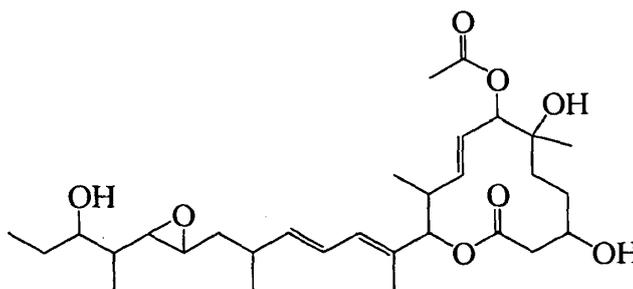


11107AC

Ejemplo A36 Propiedades fisicoquímicas de 11107AD

Más abajo se muestran las propiedades fisicoquímicas de 11107AD. La estructura de 11107AD se determinó como se muestra más abajo. Además, el presente compuesto es el estereoisómero del grupo hidroxilo de la posición 3 de 11107B.

- 5 1. Aspecto: polvo incoloro
2. Peso molecular: 536, FAB-MS m/z 559(M+Na)⁺
3. Fórmula molecular: C₃₀H₄₈O₈
4. Solubilidad: soluble en dimetilsulfóxido, piridina, metanol y acetona, y ligeramente soluble en agua
5. Color de la reacción: positiva para yodo y ácido sulfúrico
- 10 6. Espectro de absorción infrarroja (KBr) cm⁻¹: 3420, 2960, 1730, 1460, 1380, 1240, 1140
7. Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 500 MHz): δ ppm (integral, multiplicidad, constante J de acoplamiento (Hz)):
- 15 0,86(3H, d, J=6,8Hz), 0,90(3H, d, J=7,3Hz), 0,94(3H, t, J=7,3Hz), 1,08(3H, d, J=6,8Hz), 1,16(3H, s), 1,20(1H, m), 1,36-1,72(8H, m), 1,75(3H, s), 2,06(3H, s), 2,42-2,63(4H, m), 2,66(1H, dd, J=2,4, 7,8Hz), 2,73(1H, dt, J=2,4, 5,9Hz), 3,51(1H, dt, J=8,8, 4,4Hz), 4,23(1H, m), 5,01(1H, d, J=9,8Hz), 5,04(1H, d, J=10,7Hz), 5,49(1H, dd, J=10,0, 15,1Hz), 5,67(1H, dd, J=8,3, 15,1Hz), 5,71(1H, dd, J=9,8, 15,1Hz), 6,08(1H, d, J=10,7Hz), 6,34(1H, dd, J=10,7, 15,1Hz)



11107AD

Ejemplo A37 Propiedades fisicoquímicas de 11107AE

Más abajo se muestran las propiedades fisicoquímicas de 11107AE. Se determinó que 11107AE es una mezcla de dos tautómeros, 11107AEa y 11107AEb (1:1), cuyas estructuras se muestran más abajo.

- 20 1. Aspecto: polvo incoloro
2. Peso molecular: 522, FAB-MS m/z 545(M+Na)⁺
3. Fórmula molecular: C₂₉H₄₆O₈
4. Solubilidad: soluble en dimetilsulfóxido, piridina, metanol y acetona, y ligeramente soluble en agua
- 25 5. Color de la reacción: positiva para yodo y ácido sulfúrico
6. Espectro de absorción infrarroja (KBr) cm⁻¹: 3420, 2960, 1735, 1720, 1460, 1375, 1245, 1170
7. Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 500 MHz): δ ppm (integral, multiplicidad, constante J de acoplamiento (Hz)):

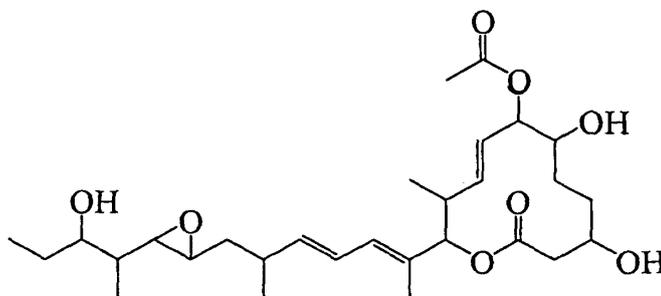
11107AEa:

- 30 0,90(3H, d, J=6,6Hz), 0,91(3H, d, J=7,0Hz), 0,94(3H, t, J=7,3Hz), 1,09(3H, d, J=6,6Hz), 1,20(1H, m), 1,36-1,68(8H, m), 1,75(3H, s), 2,05(3H, s), 2,47(1H, m), 2,48(1H, dd, J=4,6, 14,1Hz), 2,58(1H, dd, J=3,5, 14,1Hz), 2,62(1H, m), 2,66(1H, dd, J=2,2, 8,1Hz), 2,73(1H, dt, J=2,2, 5,9Hz), 3,51(1H, dt, J=8,1, 4,8Hz), 3,84(1H, m), 3,88(1H, m), 5,04(1H, d, J=10,6Hz), 5,13(1H, dd, J=2,9,9,9Hz), 5,59(1H, dd, J=9,7, 15,2Hz), 5,66(1H, dd, J=8,4, 15,1Hz), 5,71(1H, dd, J=9,7, 15,2Hz), 6,10(1H, d, J=10,6Hz), 6,33(1H, dd, J=10,6, 15,1Hz)

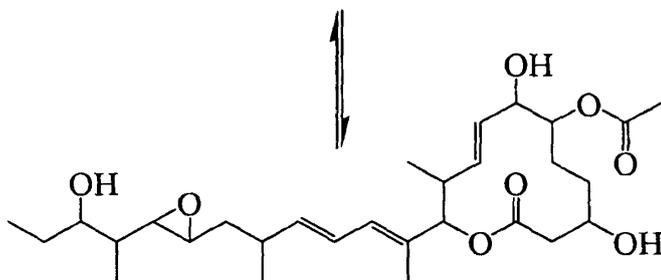
35 11107AEb:

5

0,91(3H, d, J=7,0Hz), 0,92(3H, d, J=7,7Hz), 0,94(3H, t, J=7,3Hz), 1,09(3H, d, J=6,6Hz), 1,20(1H, m), 1,42-1,68(8H, m), 1,76(3H, s), 2,09(3H, s), 2,40(1H, dd, J=5,5, 13,9Hz), 2,47(1H, m), 2,59(1H, dd, J=3,7, 13,9Hz), 2,62(1H, m), 2,66(1H, dd, J=2,2, 8,1Hz), 2,73(1H, dt, J=2,2, 5,9Hz), 3,51(1H, dt, J=8,1, 4,8Hz), 3,87(1H, m), 4,12(1H, dd, J=3,1, 9,7Hz), 5,01(1H, d, J=10,6Hz), 5,02(1H, m), 5,47(1H, dd, J=9,7, 15,2Hz), 5,66(1H, dd, J=8,4, 15,1Hz), 5,72(1H, dd, J=9,7, 15,2Hz), 6,10(1H, d, J=10,6Hz), 6,33(1H, dd, J=10,6, 15,1Hz)



11107AEa



11107AEb

Ejemplo A39 Propiedades fisicoquímicas de 11107AG

Más abajo se muestran las propiedades fisicoquímicas de 11107AG. La estructura de 11107AG se determinó como se muestra más abajo.

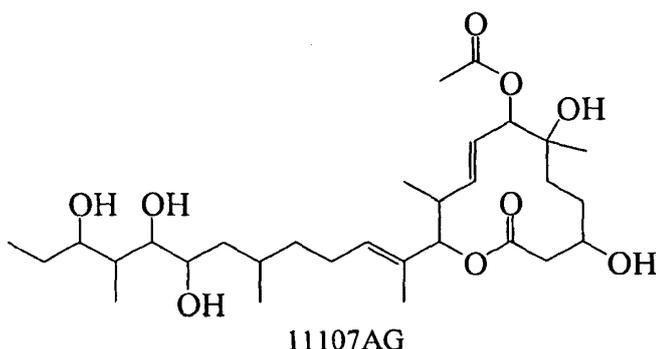
10

1. Aspecto: polvo incoloro
2. Peso molecular: 556, FAB-MS m/z 579(M+Na)⁺, 557(M+H)⁺, 555(M-H)⁻
3. Fórmula molecular: C₃₀H₅₂O₉
4. Solubilidad: soluble en dimetilsulfóxido, piridina, metanol y acetona, y ligeramente soluble en agua
5. Color de la reacción: positiva para yodo y ácido sulfúrico
6. Espectro de absorción ultravioleta (metanol): adsorción terminal
7. Espectro de absorción infrarroja (KBr) cm⁻¹: 3270, 2965, 1731, 1714, 1457, 1384, 1255, 1178
8. Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 500 MHz): δ ppm (integral, multiplicidad, constante J de acoplamiento (Hz)):

15

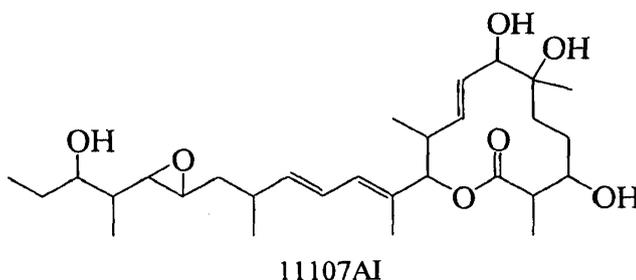
20

0,89(3H, d, J=6,4Hz), 0,935(3H, d, J=6,8Hz), 0,939(3H, t, J=7,3Hz), 0,97(3H, d, J=6,8Hz), 1,18(3H, s), 1,24(1H, m), 1,30-1,70(10H, m), 1,64(3H, s), 1,76(1H, m), 1,93(1H, m), 2,06(3H, s), 2,13(1H, m), 2,52(2H, m), 2,54(1, m), 3,45(1H, dd, J=2,9,7,8Hz), 3,56(1H, m), 3,60(1H, m), 3,78(1H, m), 5,04(1H, d, J=10,7Hz) 5,05(1H, d, J=9,8Hz), 5,52-5,58(2H, m), 5,69(1H, dd, J=9,8, 15,1Hz)

**Ejemplo A41 Propiedades fisicoquímicas de 11107AI**

Más abajo se muestran las propiedades fisicoquímicas de 11107AI. La estructura de 11107AI se determinó como se muestra más abajo.

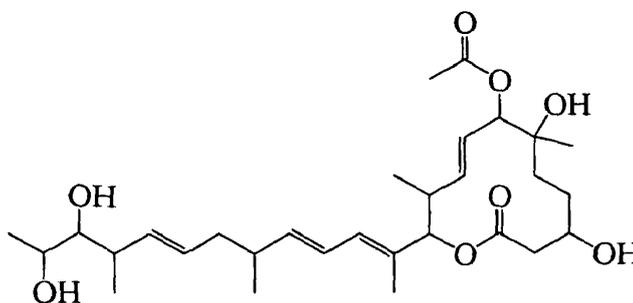
- 5 1. Aspecto: polvo incoloro
2. Peso molecular: 508, FAB-MS m/z 531(M+Na)⁺
3. Fórmula molecular: C₂₉H₄₈O₇
4. Solubilidad: soluble en dimetilsulfóxido, piridina, metanol y acetona, y ligeramente soluble en agua
5. Color de la reacción: positiva para yodo y ácido sulfúrico
- 10 6. Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 500 MHz): δ ppm (integral, multiplicidad, constante J de acoplamiento (Hz)):
- 0,91(6H, s), 0,94(3H, t, J=7,3Hz), 1,09(3H, d, J=6,8Hz), 1,19(3H, d, J=6,8Hz), 1,21(1H, m), 1,26(3H, s), 1,28-1,38(2H, m), 1,42-1,58(4H, m), 1,60-1,68(2H, m), 1,74(3H, s), 2,48(1H, m), 2,54-2,63(2H, m), 2,66(1H, dd, J=2,4, 8,3Hz), 2,73(1H, dt, J=2,4, 5,9Hz), 3,46-3,54(2H, m), 3,68(1H, d, J=9,8Hz), 4,99(1H, d, J=10,7Hz), 5,37(1H, dd, J=9,8, 15,1Hz), 5,66(1H, dd, J=8,3, 15,1Hz), 5,71(1H, dd, J=9,8, 15,1Hz), 6,08(1H, d, J=10,7Hz), 6,33(1H, dd, J=10,7, 15,1Hz)
- 15

**Ejemplo A42 Propiedades fisicoquímicas de 11107AJ**

A continuación se muestran las propiedades fisicoquímicas de 11107AJ. La estructura de 11107AJ se determinó como se muestra más abajo.

- 20 1. Aspecto: polvo incoloro
2. Peso molecular: 536, FAB-MS m/z 559(M+Na)⁺
3. Fórmula molecular: C₃₀H₄₈O₈
4. Solubilidad: soluble en dimetilsulfóxido, piridina, metanol y acetona, y ligeramente soluble en agua
5. Color de la reacción: positiva para yodo y ácido sulfúrico
- 25 6. Espectro de absorción infrarroja (KBr) cm⁻¹: 3420, 2960, 1735, 1460, 1375, 1255, 1180
7. Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 500 MHz): δ ppm (integral, multiplicidad, constante J de acoplamiento (Hz)):
- 0,88(3H, d, J=6,8Hz), 1,01(3H, d, J=6,3Hz), 1,02(3H, d, J=6,8Hz), 1,11(3H, d, J=6,3Hz), 1,19(3H, s), 1,36-1,42(2H, m), 1,54-1,68(2H, m), 1,73(3H, s), 2,00-2,08(5H, m), 2,25(2H, m), 2,53-2,60(3H, m), 3,27(1H, dd, J=4,9, 7,3Hz), 3,70(1H, dq, J=4,9, 6,3Hz), 3,78(1H, m), 5,04(1H, d, J=9,8Hz), 5,05(1H, d,

J=9,8Hz), 5,34(1H, dd, J=8,3, 15,1Hz), 5,41(1H, dt, J=15,1, 7,3Hz), 5,57(1H, dd, J=9,8, 15,1Hz), 5,65(1H, dd, J=7,3, 15,1Hz), 5,70(1H, dd, J=9,8, 15,1Hz), 6,07(1H, d, J=11,2Hz), 6,33(1H, dd, J=11,2, 15,1Hz)

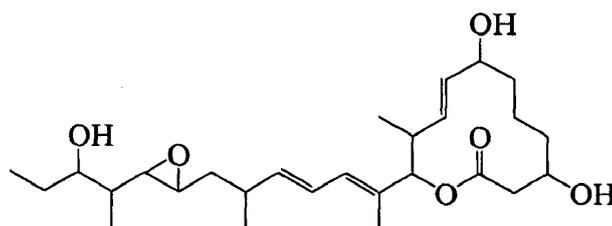


11107AJ

5 Ejemplo A43 Propiedades fisicoquímicas de 11107AK

Más abajo se muestran las propiedades fisicoquímicas de 11107AK. La estructura de 11107AK se determinó como se muestra más abajo.

1. Aspecto: polvo incoloro
2. Peso molecular: 464, FAB-MS m/z 487(M+Na)⁺
- 10 3. Fórmula molecular: C₂₇H₄₄O₆
4. Solubilidad: soluble en dimetilsulfóxido, piridina, metanol y acetona, y ligeramente soluble en agua
5. Color de la reacción: positiva para yodo y ácido sulfúrico
6. Espectro de absorción infrarroja (KBr) cm⁻¹: 3300, 2960, 1725, 1715, 1455, 1370, 1255, 1020
7. Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 500 MHz): δ ppm (integral, multiplicidad, constante J de acoplamiento (Hz)):
- 15 0,89(3H, d, J=6,8Hz), 0,90(3H, d, J=6,8Hz), 0,94(3H, t, J=7,6Hz), 1,08(3H, d, J=6,8Hz), 1,10-1,74(11H, m), 1,75(3H, s), 2,32(1H, dd, J=6,8, 13,7Hz), 2,48(1H, m), 2,56(1H, m), 2,63(1H, dd, J=4,1, 13,7Hz), 2,66(1H, dd, J=2,4, 8,3Hz), 2,73(1H, dt, J=2,4, 6,3Hz), 3,51(1H, m), 3,89(1H, m), 3,98(1H, dt, J=3,9, 9,8Hz), 4,95(1H, d, J=10,7Hz), 5,32(1H, dd, J=9,5, 15,1Hz), 5,43(1H, dd, J=9,3, 15,1Hz), 5,66(1H, dd, J=8,3, 14,9Hz), 6,08(1H, d, J=11,0Hz), 6,32(1H, dd, J=11,0, 14,9Hz)



11107AK

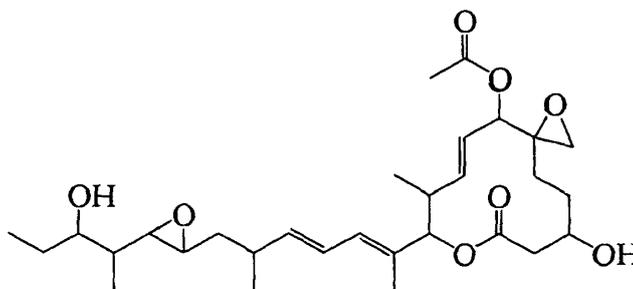
20 Ejemplo A45 Propiedades fisicoquímicas de 11107AM

Más abajo se muestran las propiedades fisicoquímicas de 11107AM. La estructura de 11107AM se determinó como se muestra más abajo.

1. Aspecto: polvo incoloro
- 25 2. Peso molecular: 534, FAB-MS m/z 557(M+Na)⁺, 533(M-H)⁻
3. Fórmula molecular: C₃₀H₄₆O₈
4. Solubilidad: soluble en dimetilsulfóxido, piridina, metanol y acetona, y ligeramente soluble en agua
5. Color de la reacción: positiva para yodo y ácido sulfúrico
6. Espectro de absorción infrarroja: 3461, 2965, 1733, 1716, 1457, 1374, 1242, 1174

7. Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz): δ ppm (integral, multiplicidad, constante J de acoplamiento (Hz)):

5 0,87(3H, d, J=7,0Hz), 0,89(3H, d, J=7,0Hz), 0,94(3H, t, J=7,3Hz), 1,08(3H, d, J=6,6Hz), 1,17-1,21(1H, m), 1,42-1,55(6H, m), 1,61-1,67(2H, m), 1,76(3H, d, J=1,1Hz), 2,00(3H, s), 2,19(1H, dd, J=9,2, 12,8Hz), 2,45-2,50(1H, m), 2,54(1H, d, J=4,8Hz), 2,56-2,61(1H, m), 2,65(1H, dd, J=2,2, 8,0Hz), 2,70(1H, dd, J=4,0, 12,8Hz), 2,72(1H, dt, J=2,2, 5,9Hz), 2,82(1H, d, J=4,8Hz), 3,51(1H, dt, J=8,4, 4,4Hz), 4,06-4,12(1H, m), 4,99(1H, d, J=10,6Hz), 5,36(1H, d, J=9,5Hz), 5,62-5,69(3H, m), 6,10(1H, d, J=11,0Hz), 6,33(1H, dd, J=11,0, 15,0Hz)



11107AM

Ejemplo A48 Propiedades fisicoquímicas de 11107AQ

10 Más abajo se muestran las propiedades fisicoquímicas de 11107AQ. La estructura de 11107AQ se determinó como se muestra más abajo.

1. Aspecto: polvo incoloro

2. Peso molecular: 578, FAB-MS m/z 577(M-H)⁻

3. Fórmula molecular: $\text{C}_{32}\text{H}_{50}\text{O}_9$

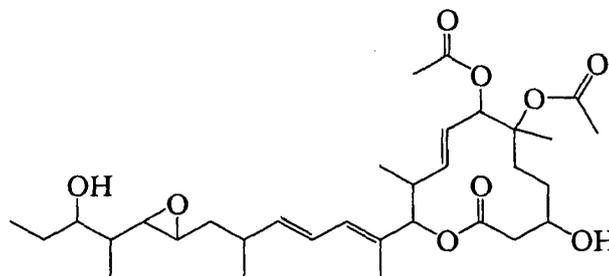
15 4. Solubilidad: soluble en dimetilsulfóxido, piridina, metanol y acetona, y ligeramente soluble en agua

5. Color de la reacción: positiva para yodo y ácido sulfúrico

6. Espectro de absorción infrarroja: 3461, 2968, 1733, 1716, 1457, 1373, 1230, 1175

7. Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 400MHz): δ ppm (integral, multiplicidad, constante J de acoplamiento (Hz)):

20 0,89(3H, d, J=6,6Hz), 0,90(3H, d, J=7,0Hz), 0,94(3H, t, J=7,3Hz), 1,08(3H, d, J=7,0Hz), 1,17-1,22(1H, m), 1,42-1,52(5H, m), 1,55(3H, s), 1,56-1,66(3H, m), 1,75(3H, d, J=1,1Hz), 2,04(3H, s), 2,05(3H, s), 2,45-2,50(1H, m), 2,49(2H, d, J=3,7Hz), 2,57-2,64(1H, m), 2,65(1H, dd, J=2,2, 8,0Hz), 2,72(1H, dt, J=2,2, 5,9Hz), 3,51(1H, dt, J=8,4, 4,6Hz), 3,78-3,81(1H, m), 5,05(1H, d, J=10,6Hz), 5,13(1H, d, J=9,5Hz), 5,62(1H, dd, J=9,5, 15,0Hz), 5,68(1H, dd, J=6,9, 15,0Hz), 5,74(1H, dd, J=9,5, 15,0Hz), 6,10(1H, d, J=11,0Hz), 6,32(1H, dd, J=11,0, 15,0Hz)



11107AQ

25

Ejemplo A50 Purificación de 11107AO, AS, AT, AU y BC

La fracción activa bruta B (970 mg) se disolvió en 20 ml de una disolución mixta que consiste en tetrahidrofurano-acetonitrilo acuoso al 50% (1:2; v/v), y se sometió a cromatografía en columna ODS (ODS-AM 120-S50, fabricada por YMC Co., 750 g). La columna se eluyó con una disolución mixta (5 l) que consiste en acetonitrilo y agua (45:55; v/v), se recogieron fracción activa bruta B4 que contiene 11107AS, 11107AT, 11107AU y 11107BC que se eluyó desde 825 ml hasta 1650 ml y fracción activa bruta B5 que contiene 11107AO que se eluyó desde 2400 ml hasta

30

ES 2 477 240 T3

2565 ml, y las fracciones respectivas se concentraron hasta sequedad a presión reducida, para dar 54 mg de fracción activa bruta B4 y 25 mg de fracción activa bruta B5.

5 La fracción activa resultante B4 (34,7 mg) se sometió a cromatografía de líquidos de altas prestaciones preparativa (HPLC) en la siguiente condición de HPLC preparativa (D1). Se recogieron una fracción que contiene 11107AT, una fracción que contiene 11107AS y una fracción que contiene 11107AU y 11107BC, y se eliminó el disolvente. La fracción que contiene 11107AT se sometió adicionalmente a la cromatografía de líquidos de altas prestaciones preparativa (HPLC) en las siguientes condiciones de HPLC preparativa (D2) para dar una disolución de 11107AT. Después, el disolvente se eliminó para dar 11107AT (2,8 mg). De forma similar, la fracción que contiene 11107AS también se sometió a cromatografía de líquidos de altas prestaciones preparativa (HPLC) en la siguiente condición de HPLC preparativa (D2) para dar 11107AS (1,8 mg). La fracción que contiene 11107AU y 11107BC se sometió a cromatografía de líquidos de altas prestaciones preparativa (HPLC) en la siguiente condición de HPLC preparativa (D3) para dar una disolución de 11107AU y una disolución de 11107BC. Después, cada disolvente se eliminó para dar 11107AU (1,1 mg) y 11107BC (0,5 mg). Además, la fracción activa bruta B5 resultante (24 mg) se sometió a cromatografía de líquidos de altas prestaciones preparativa (HPLC) en la siguiente condición de HPLC preparativa (D4) para dar una disolución de 11107AO. Después, el disolvente se eliminó para dar 11107AO (0,9 mg).

Condición de HPLC preparativa (D1)

Columna: YMC J'sphere ODS-M80 JM-343, ϕ 20 mm \times 250 mm (fabricada por YMC Co.)

Temperatura: 40°C

Caudal: 5 ml/min.

20 Detección: 200 nm

Eluyente: acetonitrilo/agua (3:7, v/v) isocrático

Condición de HPLC preparativa (D2)

Columna: CAPCELL PAK C18 SG120, ϕ 20 mm \times 250 mm (fabricada por SHISEIDO Co.)

Temperatura: 40°C

25 Caudal: 5 ml/min.

Detección: 240 nm

Eluyente: metanol/agua (5:5, v/v) isocrático

Condición de HPLC preparativa (D3)

Columna: CAPCELL PAK C18 SG120, ϕ 20 mm \times 250 mm (fabricada por SHISEIDO Co.)

30 Temperatura: 40°C

Caudal: 5 ml/min.

Detección: 200 nm

Eluyente: metanol/agua (5:5, v/v) isocrático

Condición de HPLC preparativa (D4)

35 Columna: CAPCELL PAK C18 SG120, ϕ 20 mm \times 250 mm (fabricada por SHISEIDO Co.)

Temperatura: 40°C

Caudal: 5 ml/min.

Detección: 200 nm

Eluyente: metanol/agua (6:4, v/v) isocrático

40 Más abajo se muestra el tiempo de retención de los compuestos mencionados anteriormente, cuando se llevó a cabo el análisis en las siguientes condiciones de HPLC analítica.

Condición de HPLC analítica (d1)

Columna: YMC J'sphere ODS-M80 JM-307, ϕ 4,6 mm \times 75 mm (fabricada por YMC Co.)

Temperatura: 40°C

Caudal: 1 ml/min.

Detección: 240 nm

Eluyente: acetonitrilo/agua (3:7, v/v) isocrático

5 Tiempo de retención:

11107AT: 6,9 min.

Condición de HPLC analítica (d2)

Columna: CAPCELL PAK C18 SG120, ϕ 4,6 mm \times 250 mm (fabricada por SHISEIDO Co.)

Temperatura: 40°C

10 Caudal: 1 ml/min.

Detección: 240 nm

Eluyente: metanol/agua (5:5, v/v) isocrático

Tiempo de retención:

11107AS: 19,4 min.

15 11107AU: 34,3 min.

Condición de HPLC analítica (d3)

Columna: CAPCELL PAK C18 SG120, ϕ 4,6 mm \times 250 mm (fabricada por SHISEIDO Co.)

Temperatura: 40°C

Caudal: 1 ml/min.

20 Detección: 200 nm

Eluyente: metanol/agua (5:5, v/v) isocrático

Tiempo de retención:

11107BC: 31,0 min.

Condición de HPLC analítica (d4)

25 Columna: CAPCELL PAK C18 SG120, ϕ 4,6 mm \times 250 mm (fabricada por SHISEIDO Co.)

Temperatura: 40°C

Caudal: 1 ml/min.

Detección: 240 nm

Eluyente: acetonitrilo/agua (4:6, v/v) isocrático

30 Tiempo de retención:

11107AO: 11,6 min.

Ejemplo A51 Propiedades fisicoquímicas de 11107AO

Más abajo se muestran las propiedades fisicoquímicas de 11107AO. La estructura de 11107AO se determinó como se muestra más abajo.

35 1. Aspecto: polvo incoloro

2. Peso molecular: 492, FAB-MS m/z 515(M+Na)⁺

3. Fórmula molecular: C₂₈H₄₄O₇

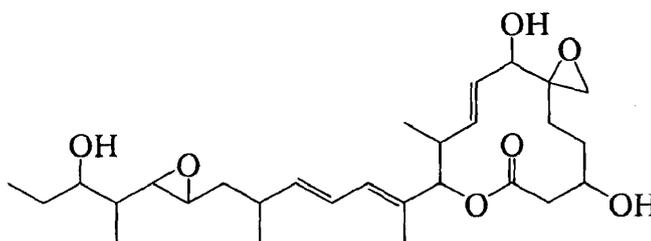
4. Solubilidad: soluble en dimetilsulfóxido, piridina, metanol y acetona, y ligeramente soluble en agua

5. Color de la reacción: positiva para yodo y ácido sulfúrico

6. Espectro de absorción infrarroja (KBr) cm^{-1} : 3407, 2965, 1731, 1716, 1456, 1384, 1249, 1178

7. Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 500 MHz): δ ppm (integral, multiplicidad, constante J de acoplamiento (Hz)):

5 0,907(3H, d, J=6,8Hz), 0,912(3H, d, J=6,8Hz), 0,94(3H, t, J=7,6Hz), 1,09(3H, d, J=6,8Hz), 1,21(1H, m),
 1,44-1,55(5H, m), 1,61-1,72(2H, m), 1,76(3H, d, J=1,0Hz), 1,86(1H, m), 2,31(1H, dd, J=7,3, 13,7Hz)
 2,48(1H, m), 2,53(1H, d, J=5,9Hz), 2,60(1H, ddq, J=9,3, 10,7, 6,8Hz), 2,64(1H, dd, J=3,4, 13,7Hz),
 2,66(1H, dd, J=2,4, 8,3Hz), 2,73(1H, dt, J=2,4, 5,9Hz), 3,02(1H, d, J=5,9Hz), 3,52(1H, dt, J=8,8,
 4,9Hz), 3,97(1H, m), 4,20(1H, d, J=9,3Hz), 5,00(1H, d, J=10,7Hz), 5,49(1H, dd, J=9,3, 15,1Hz),
 10 5,62(1H, dd, J=9,3, 15,1Hz), 5,67(1H, dd, J=8,3, 15,1Hz), 6,10(1H, d, J=10,7Hz), 6,33(1H, dd, J=10,7,
 15,1Hz)



11107AO

Ejemplo A56 Purificación de 11107AV, AW, AX, AY, AZ, BA, BB, BD, BE, BF y BG

15 La fracción activa bruta B (1,47 g) se disolvió en una disolución mixta (20 ml) que consiste en tetrahidrofuranono-acetonitrilo acuoso al 50% (1:2; v/v), y se sometió a una cromatografía en columna ODS (ODS-AM 120-S50, fabricada por YMC co., 750 g). La columna se eluyó con una disolución mixta (5 l) que consiste en acetonitrilo y agua (45:55; v/v). Se recogió la fracción activa bruta B6 que contiene 11107AV, 11107AW, 11107AX, 11107AY, 11107AZ, 11107BA, 11107BB, 11107BD, 11107BE, 11107BF y 11107BG que se eluyó desde 1140 ml hasta 1650 ml, y se concentró hasta sequedad a presión reducida para dar 87 mg de la fracción activa bruta B6.

20 La fracción activa bruta resultante B6 (81,7 mg) se sometió a la cromatografía de líquidos de altas prestaciones preparativa (HPLC) en la siguiente condición de HPLC preparativa (E1), se recogieron separadamente una fracción que contiene 11107BB, una fracción que contiene 11107BA, una fracción que contiene 11107AW, 11107AX, 11107AY, 11107BG y 11107BE, una fracción que contiene 11107AV, una fracción que contiene 11107BD y 11107BF, y una fracción que contiene 11107AZ, y el disolvente se eliminó. La fracción que contiene 11107BB se
 25 sometió a uso repetido de una cromatografía de líquidos de altas prestaciones (HPLC) en las siguientes condiciones de HPLC preparativa (E2) y (E3) por orden, para dar 11107BB (0,1 mg). La fracción que contiene 11107BA se sometió además a cromatografía de líquidos de altas prestaciones preparativa (HPLC), en las siguientes condiciones de HPLC preparativa (E3) para dar 11107BA (0,3 mg). La fracción que contiene 11107AW, 11107AX, 11107AY, 11107BG y 11107BE se sometió además a cromatografía de líquidos de altas prestaciones preparativa (HPLC), en
 30 la siguiente condición de HPLC preparativa (E4), y se recogieron separadamente una disolución de 11107AW, una fracción que contiene 11107AX, una fracción que contiene 11107AY, una fracción que contiene 11107BG y una fracción que contiene 11107BE. En cuanto a 11107AW, 11107AW (0,6 mg) se obtuvo mediante eliminación del disolvente. Tras eliminar el disolvente de la fracción que contiene 11107AY, ésta se sometió además a
 35 cromatografía de líquidos de altas prestaciones preparativa (HPLC) en la siguiente condición de HPLC preparativa (E2) para dar 11107AY (0,2 mg). Con respecto a la fracción que contiene 11107AX, tras eliminar el disolvente, ésta se sometió además a cromatografía de líquidos de altas prestaciones preparativa (HPLC) en la siguiente condición de HPLC preparativa (E2) para dar 11107AX (0,5 mg). También, con respecto a la fracción que contiene 11107BG, tras eliminar el disolvente, ésta se sometió además a cromatografía de líquidos de altas prestaciones preparativa (HPLC) en la siguiente condición de HPLC preparativa (E2) para dar 11107BG (0,2 mg). Tras eliminar el disolvente
 40 de la fracción que contiene 11107BE, ésta se sometió además a uso repetido de una cromatografía de líquidos de altas prestaciones preparativa (HPLC) en las siguientes condiciones de HPLC preparativa (E5), (E4) y (E6) por orden, para dar 11107BE (0,2 mg). La fracción que contiene 11107AV se sometió a cromatografía de líquidos de altas prestaciones preparativa (HPLC) en la siguiente condición de HPLC preparativa (E7) para dar 11107AV (0,5 mg). La fracción que contiene 11107BD y 11107BF se sometió además a cromatografía de líquidos de altas prestaciones preparativa (HPLC) en la siguiente condición de HPLC preparativa (E8) para dar una fracción que
 45 contiene 11107BD y una fracción que contiene 11107BF. La fracción que contiene 11107BD se sometió además a cromatografía de líquidos de altas prestaciones preparativa (HPLC) en la siguiente condición de HPLC preparativa (E7) para dar 11107BD (0,1 mg), y la fracción que contiene 11107BF también se sometió además a cromatografía de líquidos de altas prestaciones preparativa (HPLC) en la siguiente condición de HPLC preparativa (E7) para dar
 50 11107BF (0,1 mg). La fracción que contiene 11107AZ se sometió a cromatografía de líquidos de altas prestaciones

ES 2 477 240 T3

preparativa (HPLC) en la siguiente condición de HPLC preparativa (E8) para dar una disolución de 11107AZ, y después se eliminó el disolvente para dar 11107AZ (0,1 mg).

Condición de HPLC preparativa (E1)

Columna: YMC J'sphere ODS-M80 JM-343, ϕ 20 mm \times 250 mm (fabricada por YMC Co.)

5 Temperatura: 40°C

Caudal: 5 ml/min.

Detección: 200 nm

Eluyente: acetonitrilo/agua (3:7, v/v) isocrático

Condición de HPLC preparativa (E2)

10 Columna: CAPCELL PAK C18 SG120, ϕ 20 mm \times 250 mm (fabricada por SHISEIDO Co.)

Temperatura: 40°C

Caudal: 5 ml/min.

Detección: 240 nm

Eluyente: acetonitrilo/agua (4:6, v/v) isocrático

15 Condición de HPLC preparativa (E3)

Columna: CAPCELL PAK C18 SG120, ϕ 20 mm \times 250 mm (fabricada por SHISEIDO Co.)

Temperatura: 40°C

Caudal: 5 ml/min.

Detección: 240 nm

20 Eluyente: metanol/agua (5:5, v/v) isocrático

Condición de HPLC preparativa (E4)

Columna: YMC-Pack Ph SH-443-5, ϕ 20 mm \times 250 mm (fabricada por YMC Co.)

Temperatura: 40°C

Caudal: 5 ml/min.

25 Detección: 200 nm

Eluyente: metanol/agua (5:5, v/v) isocrático

Condición de HPLC preparativa (E5)

Columna: CAPCELL PAK C18 SG120, ϕ 20 mm \times 250 mm (fabricada por SHISEIDO Co.)

Temperatura: 40°C

30 Caudal: 5 ml/min.

Detección: 200 nm

Eluyente: acetonitrilo/agua (4:6, v/v) isocrático

Condición de HPLC preparativa (E6)

Columna: CAPCELL PAK C18 SG120, ϕ 20 mm \times 250 mm (fabricada por SHISEIDO Co.)

35 Temperatura: 40°C

Caudal: 5 ml/min.

Detección: 200 nm

ES 2 477 240 T3

Eluyente: metanol/agua (5:5, v/v) isocrático

Condición de HPLC preparativa (E7)

Columna: YMC-Pack Ph SH-443-5, ϕ 20 mm \times 250 mm (fabricada por YMC Co.)

Temperatura: 40°C,

5 Caudal: 5 ml/min.

Detección: 240 nm

Eluyente: metanol/agua (5:5, v/v) isocrático

Condición de HPLC preparativa (E8)

Columna: CAPCELL PAK C18 SG120, ϕ 20 mm \times 250 mm (fabricada por SHISEIDO Co.)

10 Temperatura: 40°C

Caudal: 5 ml/min.

Detección: 240 nm

Eluyente: metanol/agua (6:4, v/v) isocrático

15 Más abajo se muestra el tiempo de retención de los compuestos mencionados anteriormente, cuando se llevó a cabo el análisis en las siguientes condiciones de HPLC analítica.

Condición de HPLC analítica (e1)

Columna: CAPCELL PAK C18 SG120, ϕ 4,6 mm \times 250 mm (fabricada por SHISEIDO Co.)

Temperatura: 40°C

Caudal: 1 ml/min.

20 Detección: 240 nm

Eluyente: acetonitrilo/agua (4:6, v/v) isocrático

Tiempo de retención:

11107AV: 7,9 min.

11107AW: 6,8 min.

25 11107AX: 7,2 min.

11107AZ: 9,8 min.

11107BB: 6,1 min.

11107BG: 7,1 min.

Condición de HPLC analítica (e2)

30 Columna: CAPCELL PAK C18 SG120, ϕ 4,6 mm \times 250 mm (fabricada por SHISEIDO Co.)

Temperatura: 40°C

Caudal: 1 ml/min.

Detección: 240 nm

Eluyente: metanol/agua (5:5, v/v) isocrático

35 Tiempo de retención:

11107BA: 22,0 min.

Condición de HPLC analítica (e3)

Columna: CAPCELL PAK C18 SG120, ϕ 4,6 mm \times 250 mm (fabricada por SHISEIDO Co.)

Temperatura: 40°C

Caudal: 1 ml/min.

Detección: 200 nm

5 Eluyente: metanol/agua (5:5, v/v) isocrático

Tiempo de retención:

11107BE: 23,0 min.

Condición de HPLC analítica (e4)

Columna: CAPCELL PAK C18 SG120, ϕ 4,6 mm \times 250 mm (fabricada por SHISEIDO Co.)

10 Temperatura: 40°C

Caudal: 1 ml/min.

Detección: 240 nm

Eluyente: metanol/agua (6:4, v/v) isocrático

Tiempo de retención:

15 11107BD: 10,4 min.

11107BF: 9,1 min.

Condición de HPLC analítica (e5)

Columna: YMC Pack Ph A-402, ϕ 4,6 mm \times 150 mm (fabricada por YMC Co.)

Temperatura: 40°C

20 Caudal: 1 ml/min.

Detección: 240 nm

Eluyente: metanol/agua (5:5, v/v) isocrático

Tiempo de retención:

11107AY: 9,4 min.

25 **Ejemplo A57 Propiedades fisicoquímicas de 11107AV**

Más abajo se muestran las propiedades fisicoquímicas de 11107AV. La estructura de 11107AV se determinó como se muestra más abajo.

1. Aspecto: polvo incoloro

2. Peso molecular: 550, FAB-MS m/z 573(M+Na)⁺

30 3. Fórmula molecular: C₃₀H₄₆O₉

4. Solubilidad: soluble en dimetilsulfóxido, piridina, metanol y acetona, y ligeramente soluble en agua

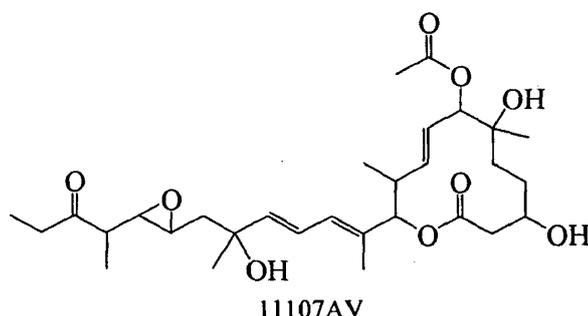
5. Color de la reacción: positiva para yodo y ácido sulfúrico

6. Espectro de absorción infrarroja (KBr) cm⁻¹: 3421, 2972, 1733, 1716, 1457, 1373, 1254, 1175

7. Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 600 MHz): δ ppm (integral, multiplicidad, constante J de acoplamiento (Hz)):

35 0,92(3H, d, J=6,7Hz), 1,05(3H, t, J=7,2Hz), 1,17(3H, d, J=7,2Hz), 1,23(3H, s), 1,35-1,45(5H, m), 1,55-1,72(2H, m), 1,68(1H, dd, J=6,5, 14,2Hz), 1,82(3H, d, J=1,1Hz), 1,93(1H, dd, J=5,2, 14,2Hz), 2,10(3H, s), 2,37(1H, dq, J=8,3, 7,2Hz), 2,56(2H, m), 2,58-2,64(3H, m), 2,80(1H, dd, J=2,2, 8,3Hz), 2,96(1H, dt, J=2,2, 5,2Hz), 3,83(1H, m), 5,09(1H, d, J=9,7Hz), 5,10(1H, d, J=10,8Hz), 5,61(1H, dd, J=9,9, 15,3Hz),

5,75(1H, dd, J=9,7, 15,3Hz), 5,91(1H, d, J=15,3Hz), 6,18(1H, d, J=11,0Hz), 6,57(1H, dd, J=11,0, 15,3Hz)



Ejemplo A58 Propiedades fisicoquímicas de 11107AW

5 Más abajo se muestran las propiedades fisicoquímicas de 11107AW. La estructura de 11107AW se determinó como se muestra más abajo.

1. Aspecto: polvo incoloro

2. Peso molecular: 552, FAB-MS m/z 575(M+Na)⁺

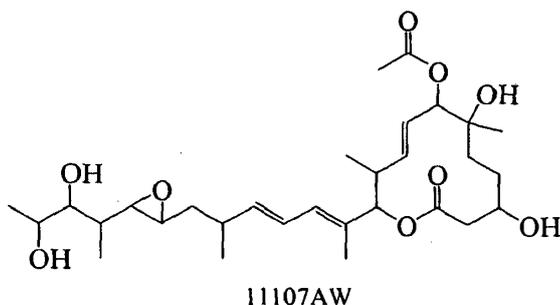
3. Fórmula molecular: C₃₀H₄₈O₉

10 4. Solubilidad: soluble en dimetilsulfóxido, piridina, metanol y acetona, y ligeramente soluble en agua

5. Color de la reacción: positiva para yodo y ácido sulfúrico

6. Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 500 MHz): δ ppm (integral, multiplicidad, constante J de acoplamiento (Hz)):

15 0,92(3H, d, J=6,8Hz), 0,97(3H, d, J=7,1Hz), 1,13(3H, d, J=6,8Hz), 1,23(3H, s), 1,24(3H, d, J=6,1Hz), 1,38-1,46(2H, m), 1,46-1,72(5H, m), 1,79(3H, d, J=0,7Hz), 2,10(3H, s), 2,52(1H, m), 2,57(2H, m), 2,61(1H, m), 2,71(1H, dd, J=2,2, 8,5Hz), 2,78(1H, dt, J=2,2, 5,9Hz), 3,46(1H, dd, J=4,2, 7,1Hz), 3,72(1H, dq, J=7,1, 6,1Hz), 3,82(1H, m), 5,09(2H, d, J=10,0Hz), 5,60(1H, dd, J=9,8, 15,2Hz), 5,70(1H, dd, J=8,3, 14,9Hz), 5,74(1H, dd, J=9,8, 15,2Hz), 6,13(1H, d, J=10,6Hz), 6,36(1H, dd, J=10,7, 14,9Hz)



Ejemplo A61 Propiedades fisicoquímicas de 11107AZ

20 Más abajo se muestran las propiedades fisicoquímicas de 11107AZ. La estructura de 11107AZ se determinó como se muestra más abajo.

1. Aspecto: polvo incoloro

2. Peso molecular: 568, FAB-MS m/z 569(M+H)⁺, 591(M+Na)⁺

3. Fórmula molecular: C₃₀H₄₈O₁₀

25 4. Solubilidad: soluble en dimetilsulfóxido, piridina, metanol y acetona, y ligeramente soluble en agua

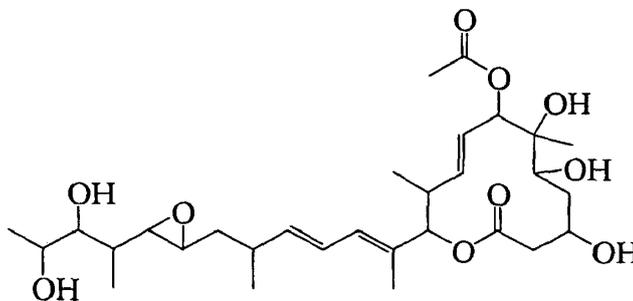
5. Color de la reacción: positiva para yodo y ácido sulfúrico

6. Espectro de absorción infrarroja (KBr) cm⁻¹: 2970, 1732, 1715, 1455, 1383, 1259, 1181

7. Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 500 MHz): δ ppm (integral, multiplicidad, constante J de acoplamiento (Hz)):

0,87(3H, d, J=6,8Hz), 0,93(3H, d, J=6,8Hz), 1,09(3H, d, J=6,4Hz), 1,11(3H, s), 1,20(3H, d, J=5,9Hz), 1,42-1,68(5H, m), 1,76(3H, s), 2,06(3H, s), 2,45-2,65(4H, m), 2,67(1H, dd, J=2,4, 8,3Hz), 2,75(1H, dt, J=2,4, 5,9Hz), 3,42(1H, dd, J=4,4, 7,3Hz), 3,53(1H, dd, J=2,0, 11,7Hz), 3,68(1H, dq, J=7,3, 5,9Hz), 4,15(1H, m), 5,06(1H, d, J=9,8Hz), 5,09(1H, d, J=10,8Hz), 5,53(1H, dd, J=10,3, 15,1Hz), 5,67(2H, m), 6,09(1H, d, J=10,7Hz), 6,33(1H, dd, J=10,7, 15,1Hz)

5

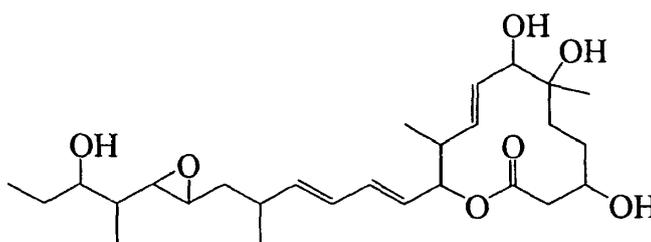


11107AZ

Ejemplo A64 Propiedades fisicoquímicas de 11107BD

Más abajo se muestran las propiedades fisicoquímicas de 11107BD. La estructura de 11107BD se determinó como se muestra más abajo.

- 10 1. Aspecto: polvo incoloro
2. Peso molecular: 480, FAB-MS m/z 503(M+Na)⁺
3. Fórmula molecular: C₂₇H₄₄O₇
4. Solubilidad: soluble en dimetilsulfóxido, piridina, metanol y acetona, y ligeramente soluble en agua
5. Color de la reacción: positiva para yodo y ácido sulfúrico
- 15 6. Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 500 MHz): δ ppm (integral, multiplicidad, constante J de acoplamiento (Hz)):
- 0,91(3H, d, J=6,8Hz), 0,94(3H, t, J=7,3Hz), 0,98(3H, d, J=6,8Hz), 1,08(3H, d, J=6,8Hz), 1,22(1H, m), 1,26(3H, s), 1,30-1,40(2H, m), 1,43-1,65(6H, m), 2,37(1H, m), 2,44(1H, m), 2,52(2H, m), 2,66(1H, dd, J=2,4, 8,3Hz), 2,72(1H, dt, J=2,4, 5,9Hz), 3,52(1H, m), 3,70(1H, d, J=9,8Hz), 3,77(1H, m), 5,08(1H, dd, J=8,8, 10,3Hz), 5,38(1H, dd, J=9,8, 15,1Hz), 5,53(1H, dd, J=8,3, 15,1Hz), 5,69(2H, m), 6,10(1H, dd, J=10,3, 15,1Hz), 6,28(1H, dd, J=10,3, 15,1Hz)
- 20



11107BD

Ejemplo A66 Propiedades fisicoquímicas de 11107BF

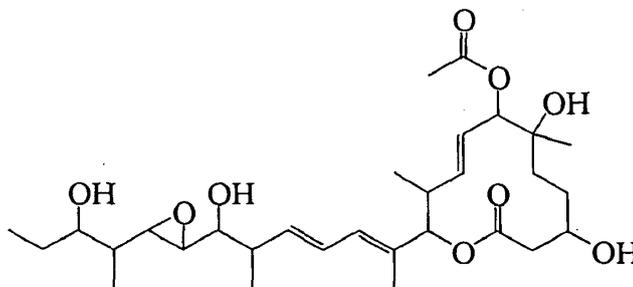
Más abajo se muestran las propiedades fisicoquímicas de 11107BF. La estructura de 11107BF se determinó como se muestra más abajo. Además, el presente compuesto es el estereoisómero del grupo hidroxilo de la posición 17 de 11107P.

25

1. Aspecto: polvo incoloro
2. Peso molecular: 552, FAB-MS m/z 553(M+H)⁺, 575(M+Na)⁺
3. Fórmula molecular: C₃₀H₄₈O₉
4. Solubilidad: soluble en dimetilsulfóxido, piridina, metanol y acetona, y ligeramente soluble en agua
- 30 5. Color de la reacción: positiva para yodo y ácido sulfúrico

6. Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 500 MHz): δ ppm (integral, multiplicidad, constante J de acoplamiento (Hz)):

0,88(3H, d, J=6,8Hz), 0,93(3H, d, J=6,8Hz), 0,95(3H, t, J=7,3Hz), 1,14(3H, d, J=6,8Hz), 1,19(3H, s),
 1,24(1H, m), 1,34-1,44(2H, m), 1,44-1,66(4H, m), 1,75(3H, s), 2,06(3H, s), 2,47-2,60(4H, m), 2,73(1H,
 5 dd, J=2,4, 4,9Hz), 2,92(1H, dd, J=2,0, 8,3Hz), 3,39(1H, dd, J=4,4, 4,9Hz), 3,53(1H, dt, J=8,8, 4,4Hz),
 3,78(1H, m), 5,05(2H, d, J=10,3Hz), 5,57(1H, dd, J=9,8, 15,1Hz), 5,70(1H, dd, J=9,8, 15,1Hz),
 5,81(1H, dd, J=8,1, 15,1Hz), 6,11(1H, d, J=11,2Hz), 6,36(1H, dd, J=11,2, 15,1Hz)



11107BF

Ejemplo A68 Adquisición de mutante de Mer-11107

Se llevó a cabo el tratamiento de mutación (100 $\mu\text{g/ml}$, 28°C, 1 hora) de *Streptomyces* sp. Mer-11107 (n° de
 10 Depósito FERM BP-7812) mediante N-metil-N'-nitro-N-nitrosoguanidina en un tampón de tris-maleato (pH 6,0),
 después se extendió sobre un medio agar de levadura-malta para formar esporas. Las esporas obtenidas se
 recogieron, la porción se diluyó y se extendió sobre un medio agar con levadura-malta para formar colonias. Se
 recogió célula micelial de las colonias respectivas, se inoculó en un tubo de ensayo de 15 ml que contiene 2 ml de
 15 medio de siembra (2% de glucosa, 1% de harina de haba de soja (ESUSAN-MEAT fabricada por Ajinomoto Co.,
 Ltd.), 0,5% de extracto de levadura (fabricado por Oriental Yeast Co., Ltd.), 0,25% de cloruro de sodio, 0,32% de
 carbonato de calcio, pH 6,8), y cultivó mediante agitación a 25°C durante 3 días. Posteriormente, la porción del caldo
 cultivado se transfirió a 2 ml de un medio de producción (7% de almidón soluble, 0,8% de harina de gluten, 0,8% de
 20 PHARMAMEDIA, 0,1% de carbonato de calcio, pH 6,8), y se cultivó a 25°C durante 4 días (el cultivo de siembra
 residual se almacenó en un estado congelado). El caldo cultivado se extrajo con acetato de etilo, se analizó
 mediante TLC (Merck 5717, acetona:tolueno = 1:1, coloración mediante ácido fosfomolibdico), y se seleccionaron 3
 cepas, esto es, cepas A-1532, A-1533 y A-1534 en las que aparecieron manchas distintas de la sustancia 11107B
 (Rf: alrededor de 0,5). Estas cepas se depositaron como FERM BP-7849, FERM BP-7850 y FERM BP-7851,
 respectivamente, en la Organización de Depósito Internacional mencionada anteriormente.

Ejemplo A69 Fermentación de A-1532

25 El cultivo de siembra congelado de A-1532 se fundió, se inocularon 0,2 ml del cultivo de siembra en un matraz
 Erlenmeyer de 250 ml que contiene 20 ml del medio de siembra (2% de glucosa, 1% de harina de haba de soja
 (ESSAN-MEAT fabricada por Ajinomoto Co. Ltd.), 0,5% de extracto de levadura (fabricado por Oriental Yeast Co.
 Ltd.), 0,25% de cloruro de sodio, 0,32% de carbonato de calcio, pH 6,8), y se cultivó en un agitador a 25°C durante 3
 30 días para obtener caldo de cultivo de siembra. Se inocularon 0,6 ml del caldo de cultivo de siembra en un matraz
 Erlenmeyer de 500 ml que contiene 60 ml de un medio de producción (5% de almidón soluble, 1% de glucosa, 1%
 de harina de gluten, 2% de PHARMAMEDIA, 0,1% de carbonato de calcio, pH 6,8), y se cultivó a 25°C durante 4
 días en un agitador para obtener un caldo cultivado.

Ejemplo A70 Purificación de 11107BH

35 El caldo cultivado (100 ml) se extrajo con acetato de etilo (100 ml), y después la capa de acetato de etilo se
 concentró hasta sequedad para obtener 80 mg de una fracción activa bruta. La fracción activa bruta resultante se
 sometió a la cromatografía de líquidos de altas prestaciones preparativa (HPLC) en la condición de HPLC
 preparativa mencionada anteriormente (G) para obtener una disolución de 11107BH. Después, el disolvente se
 eliminó para obtener 11107BH (10,7 mg).

Condición de HPLC preparativa (G)

40 Columna: CAPCELL PAK C18 UG120, ϕ 30 mm \times 250 mm (fabricada por SHISEIDO Co.)
 Caudal: 20 ml/min.
 Detección: 240 nm
 Eluyente: acetonitrilo/agua (4:6, v/v) isocrático

A continuación se muestra el tiempo de retención del compuesto mencionado anteriormente, cuando se llevó a cabo el análisis en las siguientes condiciones de HPLC analítica.

Condición de HPLC analítica (g)

Columna: CAPCELL PAK C18 SG120, ϕ 4,6 mm \times 250 mm (fabricada por SHISEIDO Co.)

5 Temperatura: 40°C

Caudal: 1 ml/min.

Detección: 240 nm

Eluyente: acetonitrilo/agua (4:6, v/v) isocrático

Tiempo de retención:

10 11107BH: 19,6 min.

Ejemplo A71 Propiedades fisicoquímicas de 11107BH

Más abajo se muestran las propiedades fisicoquímicas de 11107BH. La estructura de 11107BH se determinó como se muestra más abajo.

1. Aspecto: polvo incoloro

15 2. Peso molecular: 550, FAB-MS m/z 573 ($M+Na$)⁺, 549($M-H$)⁻

3. Fórmula molecular: C₃₀H₄₆O₉

4. Solubilidad: soluble en dimetilsulfóxido, piridina, metanol y acetona, y ligeramente soluble en agua

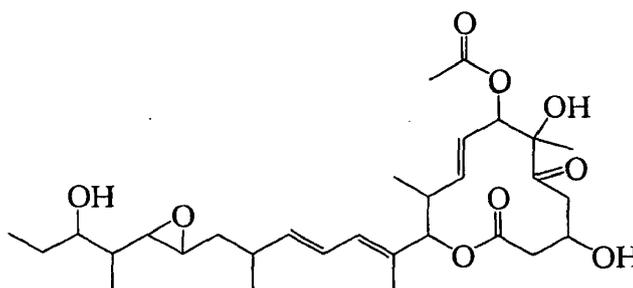
5. Color de la reacción: positiva para yodo y ácido sulfúrico

7. Espectro de absorción infrarroja: 3470, 2966, 1733, 1716, 1457, 1373, 1242, 1187

20 8. Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ ppm (integral, multiplicidad, constante J de acoplamiento (Hz)):

0,83(3H, d, J=6,6Hz), 0,89(3H, d, J=7,0Hz), 0,93(3H, t, J=7,3Hz), 1,07(3H, d, J=6,6Hz), 1,16-1,21(1H, m), 1,32(3H, s), 1,42-1,66(4H, m), 1,71(3H, d, J=1,1Hz), 2,08(3H, s), 2,39-2,46(2H, m), 2,60(1H, dd, J=5,4, 15,0Hz), 2,65(1H, dd, J=2,2, 8,1Hz), 2,71(1H, dt, J=2,2, 5,9Hz), 2,75(1H, dd, J=9,2, 18,0Hz), 2,76(1H, dd, J=3,3, 15,0Hz), 3,08(1H, dd, J=3,3, 18,0Hz), 3,51(1H, dt, J=8,8, 4,8Hz), 4,26-4,33(1H, m), 5,02(1H, d, J=10,6Hz), 5,47(1H, d, J=9,5Hz), 5,49(1H, dd, J=9,5, 15,0Hz), 5,60-5,68(2H, m), 6,06(1H, d, J=11,0Hz), 6,31(1H, dd, J=11,0, 15,0Hz)

25



11107BH

Ejemplo A72 Fermentación de la cepa A-1533

30 Se inocularon 0,2 ml del cultivo de siembra congelado de A-1533 en un matraz Erlenmeyer de 250 ml que contiene 20 ml de un medio de siembra (2% de glucosa, 1% de harina de haba de soja (ESUSAN-MEAT fabricada por Ajinomoto Co. Ltd.), 0,5% de extracto de levadura (fabricado por Oriental Yeast Co. Ltd.), 0,25% de cloruro de sodio, 0,32% de carbonato de calcio, pH 6,8), y se cultivó en un agitador a 25°C durante 3 días para obtener un caldo de cultivo de siembra. Se inocularon 0,6 ml del caldo de cultivo de siembra en un matraz Erlenmeyer de 500 ml que contiene 60 ml de un medio de producción (5% de almidón soluble, 1% de glucosa, 1% de harina de gluten, 2% de PHARMAMEDIA, 0,1% de carbonato de calcio, pH 6,8), y se cultivó a 25°C durante 4 días en un agitador para obtener un caldo cultivado.

35

Ejemplo A73 Purificación de 11107BI

El caldo cultivado (100 ml) se extrajo con acetato de etilo (100 ml), y después la capa de acetato de etilo se concentró hasta sequedad para obtener 60 mg de una fracción activa bruta. La fracción activa bruta resultante se sometió a la cromatografía de líquidos de altas prestaciones preparativa (HPLC) en la condición de HPLC preparativa mencionada anteriormente (H) para obtener una disolución de 11107BI. Después, el disolvente se eliminó para obtener 11107BI (7,1 mg).

Condición de HPLC preparativa (H)

Columna: CAPCELL PAK C18 UG120, ϕ 30 mm \times 250 mm (fabricada por SHISEIDO Co.)

Temperatura: temperatura ambiente

Caudal: 20 ml/min.

Detección: 240 nm

Eluyente: acetonitrilo/agua (5:5, v/v) isocrático

Se muestra el tiempo de retención del compuesto mencionado anteriormente, cuando se llevó a cabo el análisis en la siguiente condición de HPLC analítica.

Condición de HPLC analítica (h)

Columna: CAPCELL PAK C18 SG120, ϕ 4,6 mm \times 250 mm (fabricada por SHISEIDO Co.)

Temperatura: 40°C

Caudal: 1 ml/min.

Detección: 240 nm

Eluyente: acetonitrilo/agua (4:6, v/v) isocrático

Tiempo de retención:

11107BI: 56,7 min.

Ejemplo A74 Propiedades fisicoquímicas de 11107BI

Más abajo se muestran las propiedades fisicoquímicas de 11107BI. La estructura de 11107BI se determinó como se muestra más abajo.

1. Aspecto: polvo incoloro

2. Peso molecular: 520, FAB-MS m/z 543(M+Na)⁺, 519(M-H)⁻

3. Fórmula molecular: C₃₀H₄₈O₇

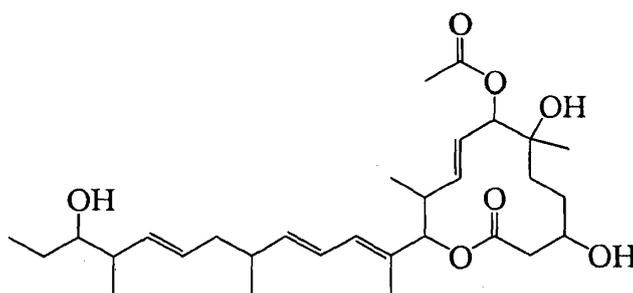
4. Solubilidad: soluble en dimetilsulfóxido, piridina, etanol y acetona, y ligeramente soluble en agua

5. Color de la reacción: positiva para yodo y ácido sulfúrico

6. Espectro de absorción infrarroja: 3470, 2962, 1733, 1716, 1457, 1373, 1244, 1176

7. Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ ppm (integral, multiplicidad, constante J de acoplamiento (Hz)):

0,87(3H, d, J=6,6Hz), 0,92(3H, t, J=7,3Hz), 0,98(3H, d, J=6,6Hz), 1,01(3H, d, J=6,6Hz), 1,18(3H, s), 1,26-1,39(3H, m), 1,50-1,62(3H, m), 1,73(3H, d, J=1,1Hz), 2,00-2,06(2H, m), 2,06(3H, s), 2,08-2,13(1H, m), 2,24-2,30(1H, m), 2,52(2H, d, J=3,7Hz), 2,54-2,57(1H, m), 3,19(1H, dt, J=3,3, 8,4Hz), 3,75-3,80(1H, m), 5,04(2H, d, J=9,9Hz), 5,32(1H, dd, J=7,7, 15,4Hz), 5,39(1H, dd, J=6,2, 15,4Hz), 5,56(1H, dd, J=9,9, 15,0Hz), 5,64(1H, dd, J=8,0, 15,0Hz), 5,69(1H, dd, J=9,9, 15,0Hz), 6,06(1H, d, J=11,0Hz), 6,21(1H, dd, J=11,0, 15,0Hz)



11107BI

Ejemplo A75 Fermentación de la cepa A-1534

El cultivo de siembra congelado de A-1534 se fundió, se inocularon 0,2 ml del cultivo de siembra en un matraz Erlenmeyer de 250 ml que contiene 20 ml de un medio de siembra (2% de glucosa, 1% de harina de haba de soja (ESUSAN-MEAT fabricada por Ajinomoto Co. Ltd.), 0,5% de extracto de levadura (fabricado por Oriental Yeast Co. Ltd.), 0,25% de cloruro de sodio, 0,32% de carbonato de calcio, pH 6,8), y se cultivó a 25°C durante 3 días en un agitador para obtener un caldo de cultivo de siembra. Se inocularon 0,6 ml del caldo de cultivo de siembra en un matraz Erlenmeyer de 550 ml que contiene 60 ml de un medio de producción (5% de almidón soluble, 1% de glucosa, 1% de harina de gluten, 2% de PHARMAMEDIA, 0,1% de carbonato de calcio, pH 6,8), y se cultivó a 25°C durante 4 días en un agitador para obtener un caldo de cultivo.

Ejemplo A76 Purificación de 11107BJ

El caldo cultivado (100 ml) se extrajo con acetato de etilo (100 ml), y después la capa de acetato de etilo se concentró hasta sequedad para obtener 86 mg de una fracción activa bruta. La fracción activa bruta resultante se sometió a la cromatografía de líquidos de altas prestaciones preparativa (HPLC) en la siguiente condición de HPLC preparativa (I) para obtener una disolución de 11107BJ. Después, el disolvente se eliminó para obtener 11107BJ (3,0 mg).

Condición de HPLC preparativa (I)

Columna: CAPCELL PAK C18 UG120, ϕ 30 mm \times 250 mm (fabricada por SHISEIDO Co.)
 Caudal: 20 ml/min.
 Detección: 240 nm
 Eluyente: acetonitrilo/agua (5:5, v/v) isocrático

A continuación se muestra el tiempo de retención del compuesto mencionado anteriormente, cuando se llevó a cabo el análisis en la siguiente condición de HPLC analítica.

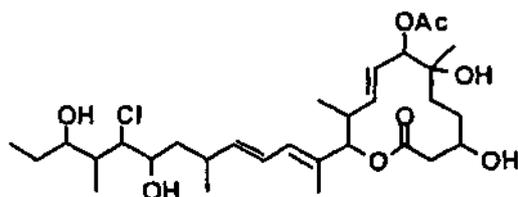
Condición de HPLC analítica (i)

Columna: CAPCELL PAK C18 SG120, ϕ 4,6 mm \times 250 mm (fabricada por SHISEIDO Co.)
 Temperatura: 40°C
 Caudal: 1 ml/min.
 Detección: 240 nm
 Eluyente: acetonitrilo/agua (4:6, v/v) isocrático
 Tiempo de retención:
 11107BJ: 54,9 min.

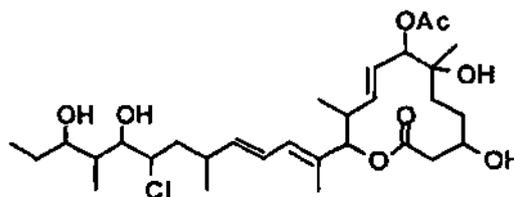
Ejemplo B1 (8E,12E,14E)-7-Acetoxi-19-cloro-3,6,18,21-tetrahidroxi-6,10,12,16,20-pentametiltricosa-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B1-1) y (8E,12E,14E)-7-acetoxi-18-cloro-3,6,19,21-tetrahidroxi-6,10,12,16,20-pentametiltricosa-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B1-2)

5

Compuesto B1-1



Compuesto B1-2



Se disolvió (8E,12E,14E)-7-acetoxi-3,6,21-trihidroxi-6,10,12,16,20-pentametil-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (18,0 mg, 33,5 μ moles) en DME (0,2 ml). Después de enfriar hasta -20°C , se le añadió HCl 4M en dioxano (17,0 μ l, 68,0 μ moles), y la mezcla se agitó durante 4 horas. Se añadieron carbonato de potasio (10,5 mg, 76,0 μ moles) y tolueno (1 ml) a la disolución de la reacción, y la temperatura se elevó hasta la temperatura ambiente. La disolución de la reacción se concentró, y el producto bruto resultante se purificó mediante HPLC preparativa (SHISEIDO Capcell pak C18, 10 mm I.D. x 250 mm, acetonitrilo:agua = 40:60, 4,0 ml/min.) para obtener el Compuesto del título B1-1 (3,0 mg, 5,2 μ moles, 15,6%) y el Compuesto B1-2 (10,8 mg, 18,8 μ moles, 56,2%) como aceites incoloros, respectivamente.

10

15

Compuesto B1-1

Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0,88(3H, d, J=7Hz), 0,95(3H, t, J=7Hz), 1,02(3H, d, J=7Hz), 1,05(3H, d, J=7Hz), 1,18(3H, s), 1,30-1,46(4H, m), 1,52-1,66(3H, m), 1,74(3H, s), 1,80(1H, brt, J=11Hz), 2,05(3H, s), 2,05-2,11(1H, m), 2,52(2H, d, J=4Hz), 2,48-2,61(2H, m), 3,35-3,42(1H, m), 3,65(1H, brt, J=8Hz), 3,74-3,80(1H, m), 3,84(1H, dd, J=4,8Hz), 5,04(1H, d, J=10Hz), 5,05(1H, d, J=11Hz), 5,56(1H, dd, J=10,15Hz), 5,58(1H, dd, J=9,15Hz), 5,69(1H, dd, J=10,15Hz), 6,09(1H, d, J=10Hz), 6,33(1H, dd, J=11,15Hz); FAB-MS m/z 573(M+H) $^+$.

20

Compuesto B1-2

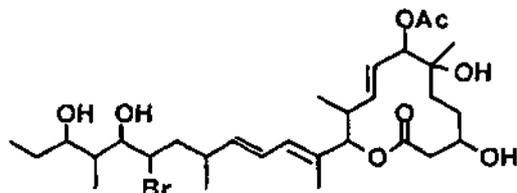
Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0,87(3H, d, J=7Hz), 0,91(3H, d, J=7Hz), 0,93(3H, t, J=7Hz), 1,05(3H, d, J=7Hz), 1,18(3H, s), 1,32-1,47(3H, m), 1,49-1,65(3H, m), 1,74(3H, s), 1,76-1,81(2H, m), 1,82-1,90(1H, m), 2,05(3H, s), 2,52(2H, d, J=4Hz), 2,52-2,63(2H, m), 3,68(1H, dd, J=6,6Hz), 3,74-3,80(1H, m), 3,89(1H, dq, J=2,6Hz), 4,12(1H, dt, J=5,9Hz), 5,037(1H, d, J=10Hz), 5,039(1H, d, J=11Hz), 5,56(1H, dd, J=10,15Hz), 5,69(1H, dd, J=10,15Hz), 5,74(1H, dd, J=7,15Hz), 6,08(1H, d, J=11Hz), 6,29(1H, dd, J=11,15Hz); FAB-MS m/z 573(M+H) $^+$.

25

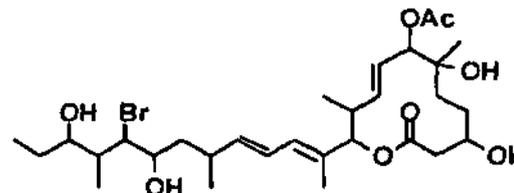
30

Ejemplo B2 (8E,12E,14E)-7-Acetoxi-18-bromo-3,6,19,21-tetrahidroxi-6,10,12,16,20-pentametiltricosa-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B2-1) y (8E,12E,14E)-7-acetoxi-19-bromo-3,6,18,21-tetrahidroxi-6,10,12,16,20-pentametiltricosa-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B2-2)

Compuesto B2-1



Compuesto B2-2



Se disolvió (8E,12E,14E)-7-acetoxi-3,6,21-trihidroxi-6,10,12,16,20-pentametil-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (18,6 mg, 34,7 μ moles) en DME (0,2 ml). Después de enfriar hasta -20°C , se le añadió HBr al 47% (13 μ l, 75,5 μ moles), y la mezcla se agitó durante 20 horas. Se añadieron carbonato de potasio (10,5 mg, 76,0 μ moles) y tolueno (1 ml) a la disolución de la reacción, y la temperatura se elevó hasta la temperatura ambiente. La disolución de la reacción se concentró, y el producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía de capa fina (MERCK Silicagel 60 F254, 0,5 mm, disolución reveladora; cloroformo:metanol = 20:1) para obtener el Compuesto del título B2-1 (8,8 mg, 14,3 μ moles, 41,1%) y el Compuesto B2-2 (4,8 mg, 7,8 μ moles, 22,4%) como aceites incoloros, respectivamente.

35

40

Compuesto B2-1

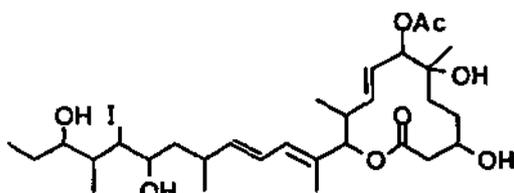
Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0,87(3H, d, J=7Hz), 0,90(3H, d, J=7Hz), 0,94(3H, t, J=7Hz), 1,04(3H, d, J=7Hz), 1,18(3H, s), 1,33-1,45(3H, m), 1,48-1,64(3H, m), 1,74(3H, s), 1,75-1,83(1H, m), 1,87-1,96(2H, m), 2,05(3H, s), 2,50-2,63(2H, m), 2,52(2H, d, J=4Hz), 3,74-3,82(1H, m), 3,79(1H, dd, J=5,7Hz), 3,88(1H, ddd, J=2,6, 8Hz), 4,27(1H, ddd, J=3,5, 11Hz), 5,04(2H, d, J=10Hz), 5,56(1H, dd, J=10,15Hz), 5,69(1H, dd, J=10,15Hz), 5,75(1H, dd, J=8,15Hz), 6,08(1H, d, J=11Hz), 6,29(1H, dd, J=11,15Hz); FAB-MS m/z 616(M) $^+$.

Compuesto B2-2

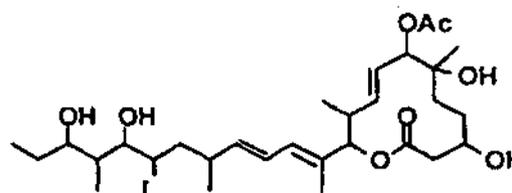
Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0,88(3H, d, J=7Hz), 0,95(3H, t, J=7Hz), 1,05(6H, d, J=7Hz), 1,18(3H, s), 1,30-1,47(4H, m), 1,55-1,66(3H, m), 1,74(3H, d, J=0,7Hz), 1,82-1,96(1H, m), 1,95-2,03(1H, m), 2,05(3H, s), 2,52(2H, d, J=4Hz), 2,45-2,62(2H, m), 3,38(1H, dt, J=3,8Hz), 3,68(1H, brt, J=8Hz), 3,74-3,80(1H, m), 3,96(1H, dd, J=4,8Hz), 5,04(1H, d, J=10Hz), 5,05(1H, d, J=11Hz), 5,56(1H, dd, J=10,15Hz), 5,59(1H, dd, J=9,15Hz), 5,69(1H, dd, J=10,15Hz), 6,09(1H, d, J=11Hz), 6,33(1H, dd, J=11,15Hz); FAB-MS m/z 617(M+H) $^+$.

Ejemplo B3 (8E,12E,14E)-7-Acetoxi-3,6,18,21-tetrahidroxi-19-yodo-6,10,12,16,20-pentametiltricosa-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B3-1) y (8E,12E,14E)-7-acetoxi-3,6,19,21-tetrahidroxi-18-yodo-6,10,12,16,20-pentametiltricosa-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B3-2)

Compuesto B3-1



Compuesto B3-2



A una suspensión de NaI (15,3 mg, 102,1 μmoles) en acetonitrilo (0,2 ml) se añadió gota a gota TMS-Cl (7,0 μl , 55,2 μmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 10 min. A la mezcla de reacción se añadió lentamente gota a gota una disolución de (8E,12E,14E)-7-acetoxi-3,6,21-trihidroxi-6,10,12,16,20-pentametil-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (17,5 mg, 32,6 μmoles) en acetonitrilo (0,1 ml), seguido de agitación durante 40 min. A la suspensión de la reacción se añadió una disolución acuosa al 10% de tiosulfato de sodio (1 ml), seguido de la extracción con cloroformo (2 ml) por dos veces. Las capas orgánicas resultantes se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y después se evaporaron. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía de capa fina (MERCK Silicagel 60 F254, 0,5 mm, disolución reveladora; cloroformo:metanol = 20:1) para obtener el Compuesto del título B3-1 (1,8 mg, 2,7 μmoles , 8,3%) y el Compuesto B3-2 (4,6 mg, 6,9 μmoles , 21,2%) como aceites incoloros, respectivamente.

Compuesto B3-1

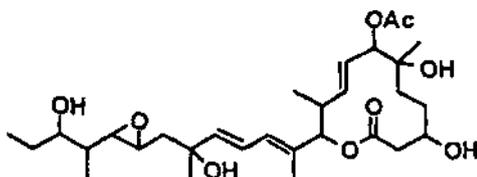
Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0,88(3H, d, J=7Hz), 0,95(3H, t, J=7Hz), 1,03(3H, d, J=6Hz), 1,04(3H, d, J=7Hz), 1,18(3H, s), 1,26-1,45(5H, m), 1,54-1,65(3H, m), 1,74(3H, d, J=0,7Hz), 1,98-2,07(1H, m), 2,05(3H, s), 2,52(2H, d, J=4Hz), 2,50-2,60(2H, m), 3,56(1H, brt, J=9Hz), 3,73-3,80(1H, m), 4,06(1H, dd, J=4,8Hz), 5,04(1H, d, J=10Hz), 5,05(1H, d, J=11Hz), 5,56(1H, dd, J=10,15Hz), 5,59(1H, dd, J=9,15Hz), 5,69(1H, dd, J=10,15Hz), 6,09(1H, d, J=11Hz), 6,33(1H, dd, J=11,15Hz) FAB-MS m/z 665(M+H) $^+$.

Compuesto B3-2

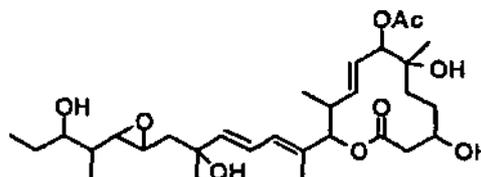
Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0,87(3H, d, J=6Hz), 0,89(3H, d, J=7Hz), 0,94(3H, t, J=7Hz), 1,00(3H, d, J=7Hz), 1,18(3H, s), 1,35-1,45(3H, m), 1,48-1,64(4H, m), 1,74(3H, d, J=1,1Hz), 1,90-2,02(2H, m), 2,05(3H, s), 2,52(2H, d, J=4Hz), 2,45-2,58(2H, m), 3,74-3,80(1H, m), 3,82-3,88(2H, m), 4,40(1H, ddd, J=3,5, 11Hz), 5,04(1H, d, J=10Hz), 5,56(1H, dd, J=10,15Hz), 5,69(1H, dd, J=10,15Hz), 5,77(1H, dd, J=7,15Hz), 6,08(1H, d, J=11Hz), 6,29(1H, dd, J=11,15Hz); FAB-MS m/z 665(M+H) $^+$.

Ejemplo B5 (8E,12E,14E)-7-Acetoxi-3,6,16,21-tetrahidroxi-6,10,12,16,20-pentametil-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B5-1) y epi-(8E,12E,14E)-7-acetoxi-3,6,16,21-tetrahidroxi-6,10,12,16,20-pentametil-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B5-2)

Compuesto B5-1 (11107D)



Compuesto B5-2 (epi-11107D)



- 5 Se añadieron tamices moleculares 4A (26 mg) y V(acac)₃ (6,0 mg, 17,2 μmoles) a una disolución de (8E,12E,14E)-7-acetoxi-3,6,21-trihidroxi-6,10,12,16,20-pentametil-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (18,7 mg, 34,8 μmoles) en diclorometano (0,4 ml), seguido de enfriamiento hasta -30°C. Se le añadió TBHP (20 μl, 100 μmoles), la mezcla se agitó durante alrededor de 19 horas, y la temperatura se elevó hasta -10°C. Se le añadió TBHP adicional (50 μl, 250 μmoles), seguido de agitación alrededor de 20 horas. Se añadió dimetilsulfóxido (51 μl, 255 μmoles) a la mezcla de reacción y se concentró. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía de capa fina (MERCK Silicagel 60 F254, 0,5 mm, disolución reveladora; tolueno:acetona = 1:1) y HPLC preparativa (SHISEIDO Capcell pak C18, 10 mm I.D. × 250 mm, acetonitrilo:agua = 30:70, 4,0 ml/min.) para obtener el Compuesto del título B5-1 (1,06 mg, 1,92 μmoles, 5,5%) y el Compuesto B5-2 (1,25 mg, 2,26 μmoles, 6,5%) como aceites incoloros, respectivamente.

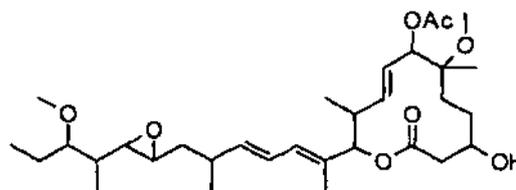
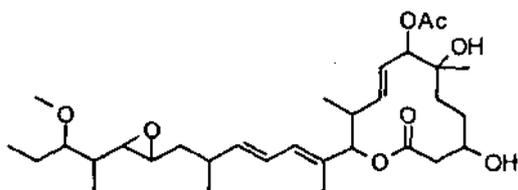
Compuesto B5-1

- 15 Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0,87(1H, d, J=7Hz), 0,88(3H, d, J=7Hz), 0,93(3H, t, J=7Hz), 1,18(3H, s), 1,18-1,69(8H, m), 1,33(3H, s), 1,77(3H, d, J=1,1Hz), 1,82-1,90(1H, m), 2,05(3H, s), 2,49-2,60(3H, m), 2,66(1H, dd, J=2,8Hz), 2,89(1H, dt, J=2,6Hz), 3,52(1H, dt, J=4,8Hz), 3,73-3,82(1H, m), 5,04(1H, d, J=10Hz), 5,05(1H, d, J=11Hz), 5,56(1H, dd, J=10,15Hz), 5,70(1H, dd, J=10,15Hz), 5,86(1H, d, J=15Hz), 6,13(1H, d, J=11Hz), 6,52(1H, dd, J=11,15Hz); FAB-MS m/z 551(M-H)⁻.

20 Compuesto B5-2

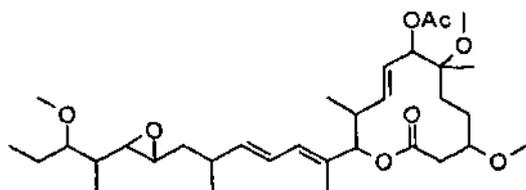
- 25 Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0,88(3H, d, J=7Hz), 0,90(3H, d, J=7Hz), 0,94(3H, t, J=7Hz), 1,18(3H, s), 1,27-1,43(3H, m), 1,34(3H, s), 1,43-1,65(4H, m), 1,77(3H, d, J=1,1Hz), 1,88(1H, dd, J=6,14Hz), 2,05(3H, s), 2,50-2,62(3H, m), 2,70(1H, dd, J=2,7Hz), 2,82(1H, dt, J=2,6Hz), 3,54(1H, dt, J=5,9Hz), 3,74-3,80(1H, m), 5,04(1H, d, J=10Hz), 5,07(1H, d, J=11Hz), 5,56(1H, dd, J=10,15Hz), 5,70(1H, dd, J=10,15Hz), 5,89(1H, d, J=15Hz), 6,14(1H, d, J=12Hz), 6,53(1H, dd, J=11,15Hz); FAB-MS m/z 551(M-H)⁻.

- 30 **Ejemplo B8** (8E,12E,14E)-7-Acetoxi-3,6-dihidroxi-21-metoxi-6,10,12,16,20-pentametil-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B8-1), (8E,12E,14E)-7-acetoxi-3-hidroxi-6,21-dimetoxi-6,10,12,16,20-pentametil-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B8-2), (8E,12E,14E)-7-acetoxi-3,6,21-trimetoxi-6,10,12,16,20-pentametil-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B8-3), (8E,12E,14E)-7-acetoxi-6,21-dihidroxi-3-metoxi-6,10,12,16,20-pentametil-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B8-4), (8E,12E,14E)-7-acetoxi-3,21-dihidroxi-6-metoxi-6,10,12,16,20-pentametil-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B8-5) y (8E,12E,14E)-7-acetoxi-6-hidroxi-3,21-dimetoxi-6,10,12,16,20-pentametil-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B8-6)

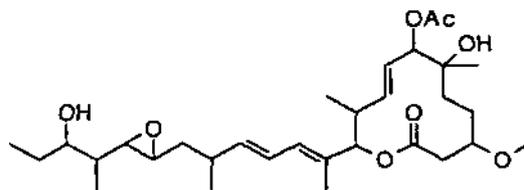


35

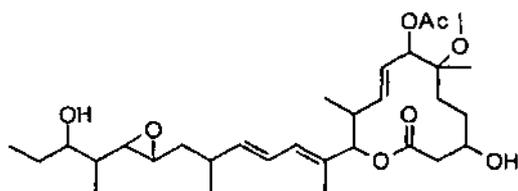
Compuesto B8-1



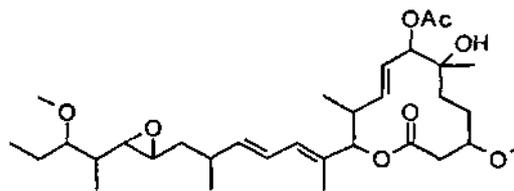
Compuesto B8-2



Compuesto B8-3



Compuesto B8-4



5

Compuesto B8-5

Compuesto B8-6

Se añadió trifluorometanosulfonato de metilo (28 mg, 168 μ moles) a una disolución de (8E,12E,14E)-7-acetoxi-3,6,21-trihidroxi-6,10,12,16,20-pentametil-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (30 mg, 56 μ moles) y 1,8-bis(dimetilamino)naftaleno (43 mg, 202 μ moles) en 1 ml de tolueno, seguido de calentamiento a 60°C durante 20 horas en atmósfera de nitrógeno. Después de separar mediante filtración los precipitados resultantes, el filtrado se diluyó con acetato de etilo, se le añadió un cloruro de amonio acuoso, y la disolución se agitó vigorosamente durante 5 min. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa de bicarbonato de sodio saturado y con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (gel de sílice Kanto 60N esférica, neutra, 40 hasta 100 μ m, eluato; hexano:acetato de etilo = 1:1 hasta 1:4) y una HPLC preparativa (YMC J'sphere ODS M-80, 20 mm I.D. x 250 mm, disolvente de elución; acetonitrilo:agua = 20:80 hasta 100:0) para obtener los compuestos del título respectivos.

Compuesto B8-1

Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 500MHz) δ (ppm): 0,92(3H, d, J=7,0Hz), 0,92(3H, d, J=7,0Hz), 0,93(3H, t, J=7,0Hz), 1,13(3H, d, J=6,5Hz), 1,23(3H, s), 1,32-1,72(9H, m), 1,79(3H, s), 2,10(3H, s), 2,46-2,66(4H, m), 2,68(1H, dd, J=2,0, 8,0Hz), 2,77(1H, dt, J=2,0, 6,0Hz), 3,17-3,24(1H, m), 3,42(3H, s), 3,76-3,88(1H, m), 5,09(2H, d, J=10,0Hz), 5,61(1H, dd, J=10,0, 15,0Hz), 5,70(1H, dd, J=8,5, 15,0Hz), 5,74(1H, dd, J=10,0, 15,0Hz), 6,13(1H, d, J=10,5Hz), 6,36(1H, dd, J=10,5, 15,0Hz); ESI-MS m/z 551(M+H) $^+$, 573(M+Na) $^+$.

Compuesto B8-2

Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 500MHz) δ (ppm): 0,92(6H, d, J=7,0Hz), 0,93(3H, t, J=7,0Hz), 1,13(3H, d, J=6,5Hz), 1,24(3H, s), 1,32-1,72(9H, m), 1,78(3H, s), 2,10(3H, s), 2,44-2,79(6H, m), 3,17-3,24(1H, m), 3,41(3H, s), 3,42(3H, s), 3,42-3,50(1H, m), 4,99(1H, d, J=11,0Hz), 5,07(1H, d, 10,0Hz), 5,58(1H, dd, J=10,0, 15,0Hz), 5,70(1H, dd, J=8,5, 15,0Hz), 5,75(1H, dd, J=9,5, 15,0Hz), 6,13(1H, d, J=11,0Hz), 6,36(1H, dd, J=11,0, 15,0Hz); ESI-MS m/z 565(M+H) $^+$, 587(M+Na) $^+$.

Compuesto B8-3

ESI-MS m/z 601(M+Na) $^+$.

Compuesto B8-4

Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 500MHz) δ (ppm): 0,95 (3H, d, J=7,0Hz), 0,97(3H, d, J=7,0Hz), 1,01(3H, t, J=7,5Hz), 1,15(3H, d, J=7,0Hz), 1,24-1,34(1H, m), 1,26(3H, s), 1,34-1,46(2H, m), 1,47-1,64(3H, m), 1,66-1,74(2H, m), 1,74-1,84(1H, m), 1,81(3H, s), 2,13(3H, s), 2,49(1H, dd, J=3,0, 14,5Hz), 2,48-2,68(2H, m), 2,73(1H, dd, J=2,0, 8,5Hz), 2,75-2,82(2H, m), 3,43(3H, s), 3,45-3,52(1H, m), 3,55-3,62(1H, m), 5,02(1H, d, J=10,5Hz), 5,09(1H, d, J=9,5Hz), 5,61(1H, dd, J=10,0, 15,0Hz), 5,73(1H, dd, J=8,5, 15,0Hz), 5,77(1H, dd, J=10,0, 15,0Hz), 6,16(1H, d, J=11,0Hz), 6,39(1H, dd, J=11,0, 15,0Hz); ESI-MS m/z 573(M+Na) $^+$, 549(M-H) $^-$, 585(M+Cl) $^-$.

Compuesto B8-5

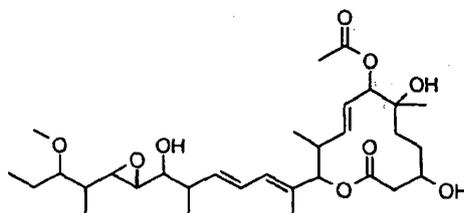
Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 500MHz) δ (ppm): 0,94 (3H, d, $J=6,5\text{Hz}$), 0,97(3H, d, $J=7,0\text{Hz}$), 1,01(3H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 1,15(3H, d, $J=6,5\text{Hz}$), 1,22-1,33(1H, m), 1,27(3H, s), 1,46-1,74(8H, m), 1,82(3H, s), 2,11(3H, s), 2,48-2,68(4H, m), 2,73(1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 2,79(1H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 3,39(3H, s), 3,55-3,62(1H, m), 3,85-3,92(1H, m), 5,11(1H, d, $J=11,0\text{Hz}$), 5,19(1H, d, $J=9,5\text{Hz}$), 5,63(1H, dd, $J=10,0, 15,0\text{Hz}$), 5,73(1H, dd, $J=8,5, 15,0\text{Hz}$), 5,78(1H, dd, $J=10,0, 15,0\text{Hz}$), 6,16(1H, d, $J=11,0\text{Hz}$), 6,40(1H, dd, $J=11,0, 15,0\text{Hz}$); ESI-MS m/z 573 ($\text{M}+\text{Na}^+$), 549($\text{M}-\text{H}^-$), 585($\text{M}-\text{Cl}^-$).

Compuesto B8-6

Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 500MHz) δ (ppm): 0,85-0,92(9H, m), 1,09(3H, d, $J=7,0\text{Hz}$), 1,20(3H, s), 1,21-1,40(3H, m), 1,42-1,54(2H, m), 1,56-1,68(3H, m), 1,68-1,76(1H, m), 1,74(3H, s), 2,06(3H, s), 2,43(1H, dd, $J=8,0, 14,5\text{Hz}$), 2,40-2,62(2H, m), 2,64(1H, dd, $J=2,5, 7,5\text{Hz}$), 2,68-2,75(2H, m), 3,12-3,20(1H, m), 3,37(3H, s), 3,38(3H, s), 3,38-3,46(1H, m), 4,95(1H, d, $J=11,0\text{Hz}$), 5,03(1H, d, $J=9,5\text{Hz}$), 5,54(1H, dd, $J=9,5, 15,0\text{Hz}$), 5,66(1H, dd, $J=8,0, 15,0\text{Hz}$), 5,71(1H, dd, $J=10,0, 15,0\text{Hz}$), 6,09(1H, d, $J=11,0\text{Hz}$), 6,32(1H, dd, $J=11,0, 15,0\text{Hz}$); ESI-MS m/z 565($\text{M}+\text{H}^+$), 587($\text{M}+\text{Na}^+$).

Ejemplo B9 (8E,12E,14E)-7-Acetoxi-3,6,17-trihidroxi-21-metoxi-6,10,12,16,20-pentametil-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B9)

Compuesto B9

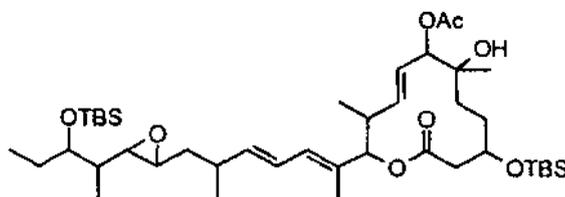


Usando (8E,12E,14E)-7-acetoxi-3,6,17,21-tetrahidroxi-6,10,12,16,20-pentametil-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (2,3 mg, 4,2 μmoles) obtenida en el Ejemplo A22, se llevó a cabo la metilación del grupo hidroxilo de la misma manera como en el Ejemplo B8, para dar el compuesto del título (30 μg).

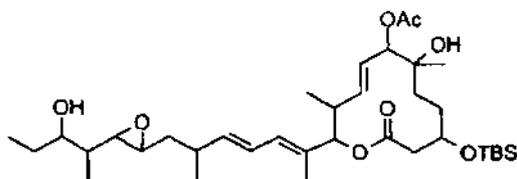
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500MHz) δ (ppm): 0,86-0,94(9H, m), 1,16(3H, d, $J=6,5\text{Hz}$), 1,22(3H, s), 1,22-1,74(7H, m), 1,75(3H, s), 2,10(3H, s), 2,46-2,58(3H, m), 2,63(1H, dd, $J=3,5, 14,5\text{Hz}$), 2,82(1H, dd, $J=2,0, 5,0\text{Hz}$), 2,91(1H, dd, $J=2,0, 8,0\text{Hz}$), 3,18(1H, dt, $J=4,0, 10,5\text{Hz}$), 3,29-3,35(1H, m), 3,41(3H, s), 3,72-3,80(1H, m), 5,09(1H, d, $J=9,5\text{Hz}$), 5,16(1H, d, $J=11,0\text{Hz}$), 5,58-5,74(3H, m), 6,09(1H, d, $J=10,5\text{Hz}$), 6,32(1H, dd, $J=11,0, 15,0\text{Hz}$); ESI-MS m/z 589($\text{M}+\text{Na}^+$), 601($\text{M}+\text{Cl}^-$).

Ejemplo B10 (8E,12E,14E)-7-Acetoxi-3,21-bis(t-butildimetilsiloxi)-6-hidroxi-6,10,12,16,20-pentametil-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B10-1, compuesto comparativo), (8E,12E,14E)-7-acetoxi-3-t-butildimetilsiloxi-6,21-dihidroxi-6,10,12,16,20-pentametil-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B10-2) y (8E,12E,14E)-7-acetoxi-21-(t-butildimetilsiloxi)-3,6-dihidroxi-6,10,12,16,20-pentametil-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B10-3, compuesto comparativo)

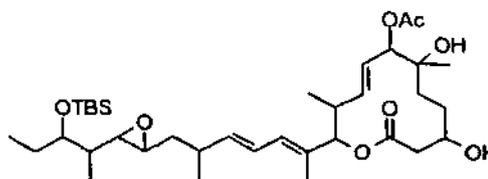
Compuesto B10-1



Compuesto B10-2



Compuesto B10-3



(en los que TBS es la abreviatura de t-butildimetilsililo, y así sucesivamente.)

A una disolución de (8E,12E,14E)-7-acetoxi-3,6,21-trihidroxi-6,10,12,16,20-pentametil-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (10 mg, 56 μ moles) e imidazol (4,2 mg, 61 μ moles) en 0,4 ml de N,N-dimetilformamida se añadió una disolución de t-butilclorodimetilsilano en 0,1 ml de N,N-dimetilformamida, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas en atmósfera de nitrógeno. La disolución de la reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua destilada y con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (gel de sílice Kanto 60N esférica, neutra, 40 hasta 100 μ m, eluato; hexano:acetato de etilo = 3:1 hasta 1:1) para obtener el Compuesto del título B10-1 (5,3 mg, 38%), Compuesto B10-2 (2,4 mg, 40%) y el Compuesto B10-3 (1,5 mg, 12%) como aceites incoloros, respectivamente.

10 Compuesto B10-1

Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 600MHz) δ (ppm): 0,12(6H, s), 0,13(3H, s), 0,14(3H, s), 0,38(3H, t, J=7,2Hz), 0,90(3H, d, J=6,8Hz), 0,93(3H, d, J=6,8Hz), 0,95(9H, s), 0,96(9H, s), 1,22(3H, d, J=6,6Hz), 1,26-1,33(1H, m), 1,36-1,63(6H, m), 1,67-1,75(2H, m), 1,77(3H, s), 2,11(3H, s), 2,42(1H, dd, J=4,8, 15,0Hz), 2,48-2,64(3H, m), 2,66(1H, dd, J=3,0, 8,4Hz), 2,77(1H, dt, J=2,4, 6,0Hz), 3,75-3,80(1H, m), 3,93-3,99(1H, m), 4,94(1H, d, J=10,8Hz), 5,07(1H, d, J=9,6Hz), 5,61(1H, dd, J=9,6, 15,0Hz), 5,68(1H, dd, J=8,4, 15,0Hz), 5,75(1H, dd, J=9,6, 15,0Hz), 6,14(1H, d, J=10,8Hz), 6,36(1H, dd, J=10,8, 15,0Hz); ESI-MS m/z 765(M+H) $^+$.

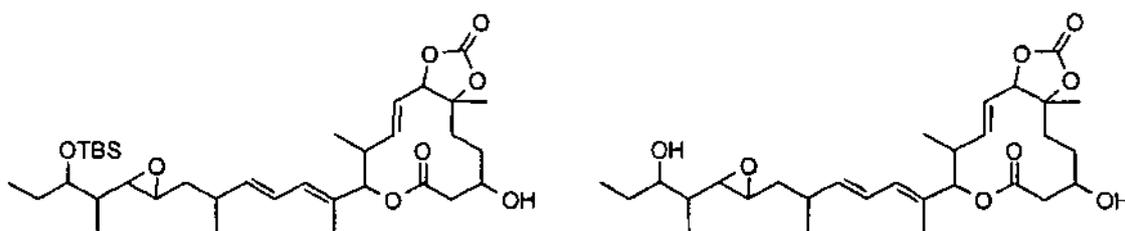
15 Compuesto B10-2

Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 600MHz) δ (ppm): 0,13(3H, s), 0,14(3H, s), 0,93(3H, d, J=6,8Hz), 0,94(3H, d, J=6,8Hz), 0,96(9H, s), 0,98(3H, t, J=7,2Hz), 1,13(3H, d, J=7,2Hz), 1,13(3H, d, J=6,6Hz), 1,20-1,28(1H, m), 1,34-1,76(8H, m), 1,77(3H, s), 2,10(3H, s), 2,42(1H, dd, J=4,8, 13,8Hz), 2,47-2,65(3H, m), 2,70(1H, dd, J=2,4, 8,4Hz), 2,77(1H, dt, J=2,4, 6,0Hz), 3,53-3,58(1H, m), 3,93-4,00(1H, m), 4,94(1H, d, J=10,8Hz), 5,07(1H, d, J=9,6Hz), 5,61(1H, dd, J=9,6, 15,0Hz), 5,71(1H, dd, J=8,4, 15,0Hz), 5,74(1H, dd, J=9,6, 15,0Hz), 6,15(1H, d, J=10,8Hz), 6,36(1H, dd, J=10,8, 15,0Hz); ESI-MS m/z 651(M+H) $^+$, 673(M+Na) $^+$.

20 Compuesto B10-3

Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 600MHz) δ (ppm): 0,12(6H, s), 0,86(3H, d, J=7,2Hz), 0,90(3H, d, J=7,2Hz), 0,92(9H, s), 0,95(3H, t, J=6,6Hz), 1,12(3H, d, J=6,6Hz), 1,23(3H, s), 1,26-1,74(9H, m), 1,78(3H, s), 2,10(3H, s), 2,44-2,68(4H, m), 2,66(1H, dd, J=2,4, 8,4Hz), 2,77(1H, dt, J=2,4, 6,0Hz), 3,75-3,85(2H, m), 5,08(1H, d, J=10,8Hz), 5,09(1H, d, J=9,6Hz), 5,61(1H, dd, J=9,6, 15,0Hz), 5,68(1H, dd, J=8,4, 15,0Hz), 5,74(1H, dd, J=9,6, 15,0Hz), 6,13(1H, d, J=10,8Hz), 6,36(1H, dd, J=10,8, 15,0Hz); ESI-MS m/z 651(M+H) $^+$, 673(M+Na) $^+$.

30 **Ejemplo B14 (8E,12E,14E)-21-(t-Butildimetilsiloxi)-6,7-carbonildioxi-3-hidroxi-6,10,12,16,20-pentametil-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B14-1, compuesto comparativo) y (8E,12E,14E)-6,7-carbonildioxi-3,21-dihidroxi-6,10,12,16,20-pentametil-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B14-2)**



35 Compuesto B14-1

Compuesto B14-2

Se añadió una disolución 1,0 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (240 μ l, 240 μ moles) a una disolución de (8E,12E,14E)-3,21-bis(t-butildimetilsiloxi)-6,7-carbonildioxi-6,10,12,16,20-pentametil-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (9 mg, 12 μ moles) obtenida en el Ejemplo B13 en tetrahidrofurano (2,5 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 20 horas. Se añadió ácido acético (14 μ l, 240 μ moles) a la disolución de la reacción, y ésta se diluyó con acetato de etilo. Después, la disolución de la reacción se lavó con agua destilada y con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de capa fina (MERCK Silicagel 60 F254, 0,2 mm, disolución reveladora; hexano:acetato de etilo = 2:3) para obtener el Compuesto del título B14-1 (4,3 mg, 56%) como un aceite incoloro y el Compuesto B14-2 (0,92 mg, 15%) como un polvo blanco, respectivamente.

45 Compuesto B14-1

Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 500MHz) δ (ppm): 0,08(6H, m), 0,08(6H, s), 0,83(3H, t, J=7,3Hz), 0,86(3H, d, J=7,3Hz), 0,91(3H, d, J=7,3Hz), 0,92(9H, s), 1,08(3H, d, J=7,0Hz), 1,22-1,58(10H, m), 1,66(1H, dt, J=5,5, 14,0Hz),

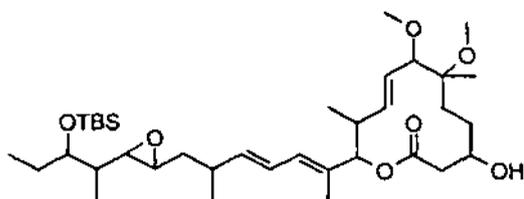
1,75(3H, s), 1,84(1H, t, J=12,0Hz), 2,07(1H, dt, J=7,5, 8,0Hz), 2,30(1H, dd, J=9,5, 10,5Hz), 2,42-2,54(1H, m), 2,60-2,76(4H, m), 3,71-3,76(1H, m), 3,88-3,96(1H, m), 4,80(1H, cubierto con CD₃OH), 4,95(1H, d, J=10,0Hz), 5,65(1H, dd, J=8,5, 15,0Hz), 5,69(1H, dd, J=10,0, 15,0Hz), 5,77(1H, dd, J=10,0, 15,0Hz), 6,09(1H, d, J=10,5Hz), 6,32(1H, dd, J=11,0, 15,0Hz); ESI-MS m/z 657(M+Na)⁺.

5 Compuesto B14-2

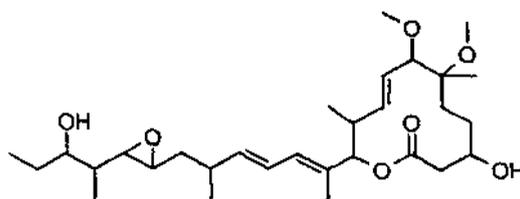
Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 500MHz) δ (ppm): 0,90(3H, d, J=7,0Hz), 0,91(3H, d, J=6,5Hz), 0,94(3H, t, J=7,5Hz), 1,09(3H, d, J=6,5Hz), 1,06-1,21(1H, m), 1,21-1,51(8H, m), 1,64(1H, dt, J=13,5, 5,5Hz), 1,75(3H, s), 1,85(1H, t, J=11,0Hz), 2,07(1H, dt, J=7,5, 13,0Hz), 2,30(1H, dd, J=10,0, 15,0Hz), 2,42-2,54(1H, m), 2,64-2,76(4H, m), 3,49-3,55(1H, m), 3,88-3,95(1H, m), 4,80(1H, d, J=8,5Hz), 4,95(1H, d, J=11,0Hz), 5,67(1H, dd, J=8,5, 15,0Hz), 5,68(1H, dd, J=9,0, 15,0Hz), 5,76(1H, dd, J=9,0, 15,0Hz), 6,10(1H, d, J=11,0Hz), 6,32(1H, dd, J=11,0, 15,0Hz); ESI-MS m/z 543(M+Na)⁺.

Ejemplo B15 (8E,12E,14E)-21-(t-butildimetil)siloxi-3-hidroxi-6,7-dimetoxi-6,10,12,16,20-pentametil-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B15-1, compuesto comparativo) y (8E,12E,14E)-3,21-dihidroxi-6,7-dimetoxi-6,10,12,16,20-pentametil-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B15-2)

15 Compuesto B15-1



Compuesto B15-2



Usando (8E,12E,14E)-3,21-bis(t-butildimetilsiloxi)-6,7-dihidroxi-6,10,12,16,20-pentametil-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (20 mg, 28 μmoles) obtenida en el Ejemplo B12, se llevó a cabo la metilación del grupo hidroxi de la misma manera como en el Ejemplo B8, y después se llevó a cabo la desprotección de la misma manera como en el Ejemplo B14, para obtener el Compuesto del título B15-1 (8,4 mg, 40%) y el Compuesto B15-2 (8,6 mg, 42%) como aceites incoloros, respectivamente.

Compuesto B15-1

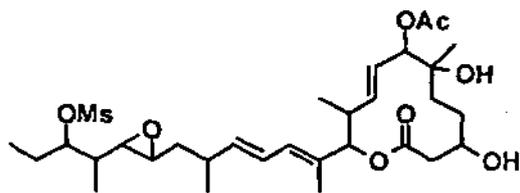
Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 500MHz) δ (ppm): 0,08(6H, s), 0,83(3H, t, J=7,5Hz), 0,87(3H, d, J=7,0Hz), 0,92(9H, s), 0,94(3H, d, J=7,0Hz), 1,24-1,62(12H, m), 1,29(3H, s), 1,76(3H, s), 2,44-2,68(5H, m), 2,73(1H, dt, J=2,0, 6,0Hz), 3,23(3H, s), 3,27(3H, s), 3,71-3,76(1H, m), 4,78-4,82(1H cubierto con CD₃OH), 5,07(1H, d, J=10,5Hz), 5,45(1H, dd, J=10,0, 15,0Hz), 5,58(1H, dd, J=9,5, 15,0Hz), 5,64(1H, dd, J=8,5, 15,0Hz), 6,09(1H, d, J=11,0Hz), 6,33(1H, dd, J=11,0, 15,0Hz).

Compuesto B15-2

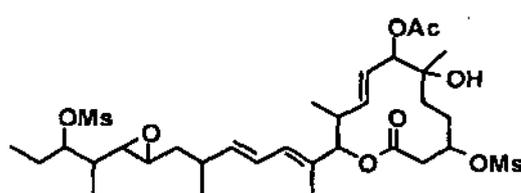
Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 500MHz) δ (ppm): 0,91(3H, d, J=7,0Hz), 0,94(3H, t, J=7,5Hz), 0,95(3H, d, 6,5Hz), 1,09(3H, d, J=7,0Hz), 1,11-1,26(1H, m), 1,26-1,68(8H, m), 1,29(3H, s), 1,76(3H, s), 2,44-2,56(3H, m), 2,58-2,68(2H, m), 2,73(1H, dt, J=2,0, 6,0Hz), 3,23(3H, s), 3,27(3H, s), 3,48-3,55(1H, m), 3,76-3,84(1H cubierto con CD₃OH), 5,07(1H, d, J=11,0Hz), 5,45(1H, dd, J=10,0, 15,0Hz), 5,59(1H, dd, J=10,0, 15,0Hz), 5,67(1H, dd, J=8,5, 15,0Hz), 6,09(1H, d, J=11,0), 6,33(1H, dd, J=11,0, 15,0Hz); ESI-MS m/z 545(M+Na)⁺.

Ejemplo B16 (8E,12E,14E)-7-Acetoxi-3,6-dihidroxi-21-metanosulfoniloxi-6,10,12,16,20-pentametil-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B16-1) y (8E,12E,14E)-7-acetoxi-6-hidroxi-3,21-dimetanosulfoniloxi-6,10,12,16,20-pentametil-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B16-2)

Compuesto B16-1



Compuesto B16-2



Una disolución de (8E,12E,14E)-7-acetoxi-3,6,21-trihidroxi-6,10,12,16,20-pentametil-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (56,3 mg, 104,9 μmoles) en diclorometano (1,0 ml) se enfrió con hielo, y se le añadió

dimetilaminopiridina (39,6 mg, 324,1 μ moles). Después de agitar durante alrededor de 30 min., se añadió cloruro de mesilo (12,5 μ l, 161,5 μ moles), y la temperatura se elevó hasta la temperatura ambiente. Después de agitar durante alrededor de 3 horas, se diluyó con acetato de etilo (10 ml), y se lavó con agua destilada (2 ml) por dos veces y con salmuera (2 ml). La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y después se concentró. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía de capa fina (MERCK Silicagel 60 F254, 0,5 mm, disolución reveladora; acetato de etilo) para obtener el Compuesto del título B16-2 (22,1 mg, 31,9 μ moles, 30,4%) y el Compuesto B16-1 (22,5 mg, 36,6 μ moles, 34,9%) como aceites incoloros, respectivamente.

Compuesto B16-1

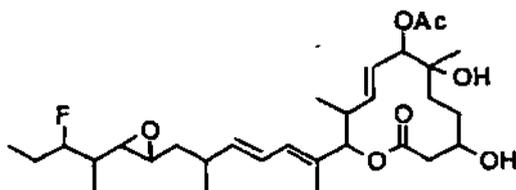
Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0,87(1H, d, J=7Hz), 0,94(3H, t, J=7Hz), 0,96(3H, d, J=7Hz), 1,07(3H, d, J=7Hz), 1,18(3H, s), 1,33-1,40(2H, m), 1,51-1,71(5H, m), 1,52-1,89(2H, m), 1,74(3H, d, J=1,1Hz), 2,05(3H, s), 2,43-2,60(2H, m), 2,51(1H, d, J=4Hz), 2,67(1H, dd, J=2,8Hz), 2,78(1H, dt, J=2,6Hz), 3,08(3H, s), 3,74-3,81(1H, m), 4,68(1H, dt, J=4,7Hz), 5,02(1H, d, J=11Hz), 5,04(1H, d, J=10Hz), 5,56(1H, dd, J=10,15Hz), 5,65(1H, dd, J=9,16Hz), 5,69(1H, dd, J=10,15Hz), 6,09(1H, d, J=11Hz), 6,32(1H, dd, J=11,15Hz); FAB-MS m/z 637(M+Na) $^+$.

Compuesto B16-2

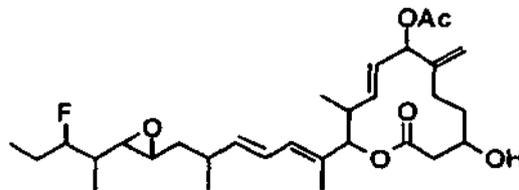
Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0,88(1H, d, J=7Hz), 0,94(3H, t, J=8Hz), 0,96(3H, d, J=7Hz), 1,08(3H, d, J=7Hz), 1,19(3H, s), 1,40-1,70(2H, m), 1,70-1,89(5H, m), 1,75(3H, d, J=1,1Hz), 2,06(3H, s), 2,42-2,52(1H, m), 2,53-2,62(1H, m), 2,64-2,73(2H, m), 2,78(1H, dd, J=2,6Hz), 2,83(1H, dd, J=4,15Hz), 3,08(3H, s), 3,12(3H, s), 4,67(1H, dt, J=4,7Hz), 4,68-4,75(1H, m), 5,02(1H, d, J=11Hz), 5,03(1H, d, J=10Hz), 5,58(1H, dd, J=10,15Hz), 5,67(1H, dd, J=8,16Hz), 5,71(1H, dd, J=10,15Hz), 6,10(1H, d, J=10Hz), 6,33(1H, dd, J=10,15Hz); FAB-MS m/z 715(M+Na) $^+$.

Ejemplo B18 (8E,12E,14E)-7-Acetoxy-21-fluoro-3,6-dihidroxi-6,10,12,16,20-pentametil-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B18-1), (8E,12E,14E)-7-acetoxy-21-fluoro-3-hidroxi-6-metileno-10,12,16,20-tetrametil-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B18-2), (8E,12E,14E)-7-acetoxy-6-fluoro-31,21-dihidroxi-6,10,12,16,20-pentametil-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida y (8E,12E,14E)-7-acetoxy-20-fluoro-3,6-dihidroxi-6,10,12,16,20-pentametil-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B18-3), (8E,12E,14E)-7-acetoxy-6,21-difluoro-3-hidroxi-6,10,12,16,20-pentametil-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B18-4), y (8E,12E,14E)-7-acetoxy-6,20-difluoro-3-hidroxi-6,10,12,16,20-pentametil-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B18-5)

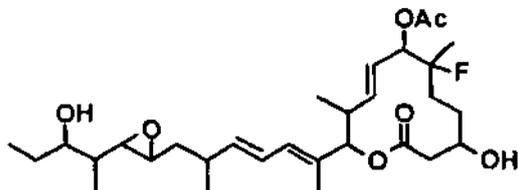
Compuesto B18-1



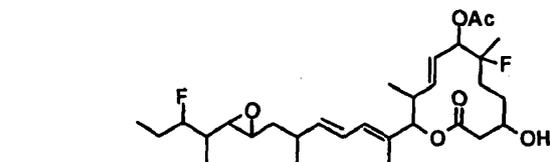
Compuesto B18-2



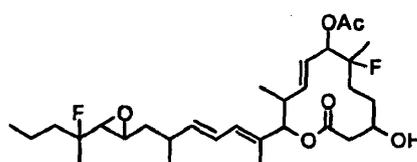
Compuesto B18-3



Compuesto B18-4



Compuesto B18-5



Una disolución de (8E,12E,14E)-7-acetoxy-3-t-butildimetilsiloxi-6,21-dihidroxi-6,10,12,16,20-pentametil-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (48,3 mg, 74,2 μ moles) en diclorometano (0,5 ml) se enfrió hasta -35°C , y se le añadió DAST (15,0 μ l, 113,5 μ moles). Después de 30 min., se añadió más DAST (10,0 μ l, 75,7 μ moles), seguido de

agitación durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (4 ml), se le añadió una disolución acuosa de bicarbonato de sodio saturado (1 ml), y la temperatura se elevó hasta la temperatura ambiente. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa de bicarbonato de sodio saturado (1 ml) y con salmuera (1 ml). La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y después se concentró. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía de capa fina (MERCK Silicagel 60 F254, 0,5 mm, disolución reveladora; hexano:acetato de etilo = 4:1) para obtener 9,4 mg y 7,2 mg como una mezcla. Estos productos se proporcionaron para los siguientes procedimientos, respectivamente. 9,4 mg del producto resultante se disolvieron en tetrahidrofurano (0,1 ml), y se le añadieron agua purificada (0,2 ml) y ácido acético (0,3 ml). Después de agitar toda la noche, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 ml), y se lavó con una disolución acuosa de bicarbonato de sodio saturado (2 ml), con agua purificada (2 ml) y con salmuera (2 ml). La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y después se concentró. El producto bruto resultante se purificó mediante HPLC preparativa (SHISEIDO Capcell pak C18, 10 mm I.D. × 250 mm, acetonitrilo:agua = 60:40, 4,0 ml/min.) para obtener el Compuesto B18-2 (0,91 mg, 1,8 μmoles, 2,4% (dos etapas)), el Compuesto B18-4 (2,34 mg, 4,3 μmoles, 5,8% (dos etapas)) y el Compuesto B18-5 (1,33 mg, 2,5 μmoles, 3,4% (dos etapas)), como aceites incoloros, respectivamente. Posteriormente, se disolvieron 7,2 mg del producto resultante en tetrahidrofurano (0,1 ml), y se le añadieron agua purificada (0,1 ml) y ácido acético (0,3 ml). Después de agitar toda la noche, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 ml), y se lavó con agua purificada (2 ml) por dos veces y con salmuera (2 ml). La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y después se concentró. El producto bruto resultante se purificó mediante HPLC preparativa (SHISEIDO Capcell pak C18, 10 mm I.D. × 250 mm, acetonitrilo:agua = 50:50, 4,0 ml/min.) para obtener el Compuesto B18-1 (1,20 mg, 2,2 μmoles, 3,0% (dos etapas)) y el Compuesto B18-3 (mezcla) (1,37 mg, 2,5 μmoles, 3,4% (dos etapas)) como aceites incoloros, respectivamente.

Compuesto B18-1

Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0,87(1H, d, J=7Hz), 0,94(3H, d, J=7Hz), 0,97(3H, t, J=7Hz), 1,07(3H, d, J=7Hz), 1,18(3H, s), 1,31-1,79(9H, m), 1,73(3H, d, J=0,7Hz), 2,05(3H, s), 2,41-2,61(2H, m), 2,51(1H, d, J=4Hz), 2,66-2,72(2H, m), 3,74-3,81(1H, m), 4,31(1H, ddd, J=4,8,48Hz), 5,03(1H, d, J=11Hz), 5,04(1H, d, J=10Hz), 5,56(1H, dd, J=10,15Hz), 5,64(1H, dd, J=8,15Hz), 5,69(1H, dd, J=10,15Hz), 6,08(1H, d, J=11Hz), 6,32(1H, dd, J=11,15Hz); FAB-MS m/z 561(M+Na)⁺.

Compuesto B18-2

Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0,73-0,96(8,0H, m), 1,05-1,10(3,3H, m), 1,15-1,70(13H, m), 1,72-1,75(3,3H, m), 2,03-2,07(3,1H, m), 2,43-2,91(5,1H, m), 3,48-3,53(0,2H, m), 3,73-3,80(1,0H, m), 5,00-5,08(1,7H, m), 5,36-5,76(3,3H, m), 6,08-6,12(1,0H, m), 6,28-6,38(1,0H, m); FAB-MS m/z 539(M+H)⁺.

Compuesto B18-3

Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0,86(1H, d, J=7Hz), 0,94(3H, d, J=7Hz), 0,97(3H, t, J=8Hz), 1,07(3H, d, J=7Hz), 1,30-1,77(7H, m), 1,72(3H, d, J=1,1Hz), 2,01(3H, s), 2,14(1H, dd, J=11,13Hz), 2,31-2,38(1H, m), 2,42-2,59(3H, m), 2,66-2,72(3H, m), 3,80-3,87(1H, m), 4,31(1H, ddd, J=4,9,48Hz), 4,93(1H, d, J=11Hz), 5,03(1H, s), 5,17(1H, s), 5,28(1H, d, J=9Hz), 5,41-5,52(2H, m), 5,64(1H, dd, J=8,15Hz), 6,07(1H, d, J=11Hz), 6,31(1H, dd, J=10,15Hz); FAB-MS m/z 543(M+Na)⁺.

Compuesto B18-4

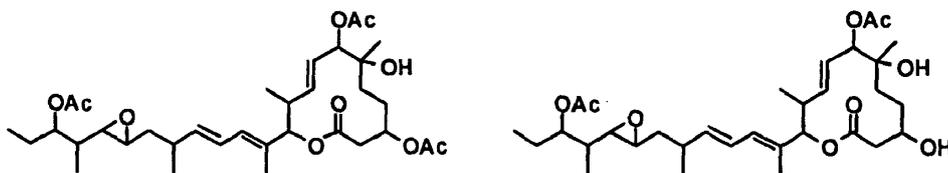
Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0,88(1H, d, J=7Hz), 0,94(3H, d, J=7Hz), 0,97(3H, t, J=8Hz), 1,07(3H, d, J=7Hz), 1,44(3H, d, J=22Hz), 1,21-1,85(9H, m), 1,73(3H, d, J=1,1Hz), 2,03(3H, s), 2,41-2,63(2H, m), 2,49(2H, d, J=4Hz), 2,67-2,72(2H, m), 3,73-3,80(1H, m), 4,31(1H, ddd, J=4,9,48Hz), 5,03(1H, d, J=11Hz), 5,36-5,50(2H, m), 5,65(1H, dd, J=8,15Hz), 5,72(1H, dd, J=10,14Hz), 6,09(1H, d, J=12Hz), 6,31(1H, dd, J=11,15Hz); FAB-MS m/z 563(M+Na)⁺.

Compuesto B18-5

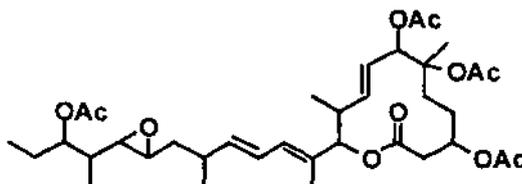
Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0,87(1H, d, J=7Hz), 0,94(3H, t, J=7Hz), 1,08(3H, d, J=7Hz), 1,20(3H, d, J=22Hz), 1,37-1,70(9H, m), 1,44(3H, d, J=22Hz), 1,73(3H, d, J=0,7Hz), 1,74-1,85(1H, m), 2,03(3H, s), 2,41-2,51(1H, m), 2,49(2H, d, J=4Hz), 2,52-2,62(1H, m), 2,83(1H, dd, J=2,16Hz), 2,89(1H, dt, J=2,6Hz), 3,72-3,80(1H, m), 5,03(1H, d, J=11Hz), 5,36-5,50(2H, m), 5,66(1H, dd, J=8,15Hz), 5,71(1H, dd, J=10,14Hz), 6,10(1H, d, J=11Hz), 6,32(1H, dd, J=11,15Hz); FAB-MS m/z 563(M+Na)⁺.

Ejemplo B20 (8E,12E,14E)-3,7,21-Triacetoxi-6-hidroxi-6,10,12,16,20-pentametil-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B20-1), (8E,12E,14E)-7,21-diacetoxi-3,6-dihidroxi-6,10,12,16,20-pentametil-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B20-2), y (8E,12E,14E)-3,6,7,21-tetraacetoxi-6-hidroxi-6,10,12,16,20-pentametil-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B20-3)

Compuesto B20-1 Compuesto B20-2



Compuesto B20-3



- 5 Se disolvió (8E,12E,14E)-7-acetoxi-3,6,21-trihidroxi-6,10,12,16,20-pentametil-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (11,0 mg, 20,5 μ moles) en diclorometano (0,5 ml), y se enfrió hasta -20°C . Después, se añadieron trietilamina (15,0 μ l, 107,6 μ moles) y dimetilaminopiridina (1,1 mg, 9,0 μ moles). Después de agitar durante 30 min., se le añadió anhídrido acético (1,0 μ l, 10,6 μ moles). Después de agitar durante 30 min., se añadió más anhídrido acético (0,5 μ l, 5,3 μ moles), y posteriormente se añadió más anhídrido acético (0,5 μ l, 5,3 μ moles) después de una hora.
- 10 Sucesivamente, se añadió más anhídrido acético (0,5 μ l, 5,3 μ moles) después de 30 minutos, y se añadió metanol (1 ml) después de una hora y media, seguido de concentración. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía de capa fina (MERCK Silicagel 60 F254, 0,5 mm, disolución reveladora; hexano:acetato de etilo = 1:4) para obtener el Compuesto del título B20-1 (4,5 mg, 7,3 μ moles, 35,4%), el Compuesto B20-2 (7,2 mg, 12,4 μ moles, 60,7%) y el Compuesto B20-3 (0,4 mg, 0,6 μ moles, 2,9%) como aceites incoloros, respectivamente.

15 Compuesto B20-1

- Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0,86(3H, t, J=7Hz), 0,88(3H, d, J=6Hz), 0,90(3H, d, J=7Hz), 1,07(3H, d, J=7Hz), 1,17(3H, s), 1,35-1,73(9H, m), 1,74(3H, d, J=1,1Hz), 2,039(3H, s), 2,044(3H, s), 2,06(3H, s), 2,40-2,50(1H, m), 2,50-2,68(2H, m), 2,54(1H, dd, J=2,8Hz), 2,65(1H, dd, J=4,15Hz), 2,71(1H, dt, J=2,6Hz), 4,80-4,93(2H, m), 4,97(1H, d, J=11Hz), 5,02(1H, d, J=10Hz), 5,57(1H, dd, J=10,15Hz), 5,65(1H, dd, J=8,15Hz), 5,71(1H, dd, J=10,15Hz), 6,09(1H, d, J=10Hz), 6,31(1H, dd, J=11,14Hz); FAB-MS m/z 621(M+H) $^+$.

20 Compuesto B20-2

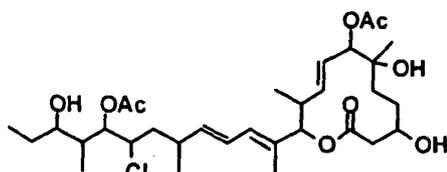
- Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0,86(3H, t, J=7Hz), 0,87(3H, d, J=7Hz), 0,90(3H, d, J=7Hz), 1,07(3H, d, J=7Hz), 1,18(3H, s), 1,30-1,48(4H, m), 1,50-1,66(5H, m), 1,74(3H, d, J=1,1Hz), 2,04(3H, s), 2,05(3H, s), 2,41-2,62(2H, m), 2,51(2H, d, J=4Hz), 2,54(1H, dd, J=2,8Hz), 2,71(1H, dt, J=2,6Hz), 3,72-3,81(1H, m), 4,80-4,92(1H, m), 5,03(1H, d, J=11Hz), 5,04(1H, d, J=10Hz), 5,56(1H, dd, J=10,15Hz), 5,64(1H, dd, J=8,15Hz), 5,69(1H, dd, J=10,15Hz), 6,08(1H, d, J=10Hz), 6,31(1H, dd, J=11,15Hz); FAB-MS m/z 579(M+H) $^+$.

30 Compuesto B20-3

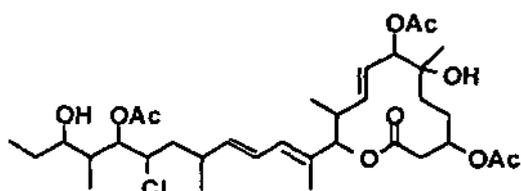
- Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0,86(3H, t, J=7Hz), 0,89(3H, d, J=7Hz), 0,90(3H, d, J=7Hz), 1,07(3H, d, J=7Hz), 1,39-1,48(2H, m), 1,53(3H, s), 1,54-1,71(3H, m), 1,74(3H, d, J=1,1Hz), 1,74-1,88(1H, m), 2,03(6H, s), 2,04(3H, s), 2,05(3H, s), 2,34(1H, dt, J=4,13Hz), 2,39-2,52(1H, m), 2,54(1H, dd, J=2,8Hz), 2,56-2,67(1H, m), 2,59(2H, d, J=4Hz), 2,71(1H, dt, J=2,6Hz), 4,83-4,93(2H, m), 4,98(1H, d, J=11Hz), 5,11(1H, d, J=10Hz), 5,63(1H, dd, J=10,15Hz), 5,65(1H, dd, J=8,15Hz), 5,76(1H, dd, J=10,15Hz), 6,10(1H, d, J=11Hz), 6,32(1H, dd, J=10,15Hz); FAB-MS m/z 663(M+H) $^+$.

- 35 **Ejemplo B21** (8E,12E,14E)-7,19-Diacetoxi-18-cloro-3,6,21-trihidroxi-6,10,12,16,20-pentametiltricoso-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B21-1), (8E,12E,14E)-7,21-diacetoxi-18-cloro-3,6,19-trihidroxi-6,10,12,16,20-pentametiltricoso-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B21-2), (8E,12E,14E)-3,7,19-triacetoxi-18-cloro-6,21-dihidroxi-6,10,12,16,20-pentametiltricoso-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B21-3), (8E,12E,14E)-7,19,21-triacetoxi-18-cloro-3,6-dihidroxi-6,10,12,16,20-pentametiltricoso-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B21-4), (8E,12E,14E)-3,7,19,21-tetraacetoxi-18-cloro-6-hidroxi-6,10,12,16,20-pentametiltricoso-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B21-5), y (8E, 12E, 14E)-3,7,21-triacetoxi-18-cloro-6,19-dihidroxi-6,10,12,16,20-pentametiltricoso-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B21-6)
- 40

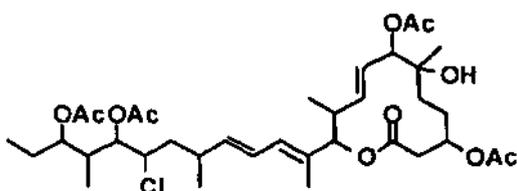
Compuesto B21-1



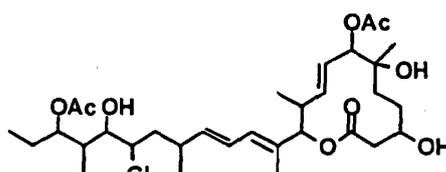
Compuesto B21-3



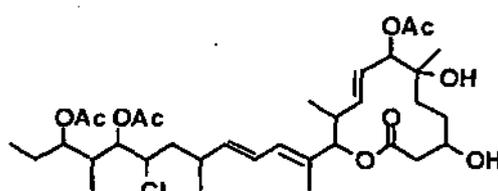
Compuesto B21-5



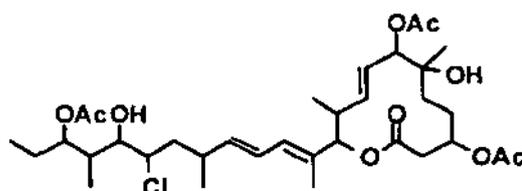
Compuesto B21-2



Compuesto B21-4



Compuesto B21-6



5

10

15

Una disolución de (8E,12E,14E)-7-acetoxi-18-cloro-3,6,19,21-tetrahidroxi-6,10,12,16,20-pentametiltricoso-8,12,14-trien-11-olida (24,3 mg, 42,5 μ moles) en diclorometano (0,5 ml) se enfrió hasta -20°C , seguido de la adición de dimetilaminopiridina (2,4 mg, 19,6 μ moles) y trietilamina (48 μ l, 344 μ moles). Después de agitar durante alrededor de 5 min., se añadió gota a gota anhídrido acético (6 μ l, 63,6 μ moles), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante alrededor de una hora. Se añadió metanol (1 ml) a la mezcla de reacción, y después de que la temperatura se elevó hasta la temperatura ambiente, la mezcla se concentró. El producto bruto resultante se purificó mediante HPLC preparativa (SHISEIDO Capcell pak C18, 10 mm I.D. \times 250 mm, acetonitrilo:agua = 50:50, 4,0 ml/min.) para obtener el Compuesto del título B21-1 (5,8 mg, 9,4 μ moles, 22,1%), el Compuesto B21-2 (2,6 mg, 4,6 μ moles, 9,8%), el Compuesto B21-3 (2,3 mg, 3,5 μ moles, 8,3%), el Compuesto B21-4 (3,7 mg, 5,7 μ moles, 13,3%), el Compuesto B21-6 (1,0 mg, 1,5 μ moles, 3,5%) y el Compuesto B21-5 (1,6 mg, 2,2 μ moles, 5,2%), como aceites incoloros, respectivamente.

Compuesto B21-1

20

25

Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0,88(3H, d, J=7Hz), 0,89(3H, d, J=7Hz), 0,92(3H, t, J=8Hz), 1,05(3H, d, J=7Hz), 1,18(3H, s), 1,32-1,41(3H, m), 1,48-1,70(5H, m), 1,74(3H, d, J=0,7Hz), 1,79-1,87(2H, m), 2,05(3H, s), 2,10(3H, s), 2,52(2H, d, J=3Hz), 2,52-2,60(2H, m), 3,45(1H, ddd, J=2,5, 8Hz), 3,74-3,81(1H, m), 4,30(1H, dt, J=3,11Hz), 5,037(1H, d, J=10Hz), 5,039(1H, d, J=11Hz), 5,24(1H, dd, J=3,9Hz), 5,56(1H, dd, J=10,15Hz), 5,69(1H, dd, J=10,15Hz), 5,72(1H, dd, J=8,15Hz), 6,08(1H, d, J=11Hz), 6,29(1H, dd, J=10,15Hz); FAB-MS m/z 637(M+Na) $^+$.

Compuesto B21-2

30

Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0,87(3H, d, J=7Hz), 0,88(3H, t, J=7Hz), 0,93(3H, d, J=7Hz), 1,04(3H, d, J=7Hz), 1,18(3H, s), 1,29-1,40(2H, m), 1,47-1,74(5H, m), 1,74(3H, d, J=1,1Hz), 1,79-1,89(2H, m), 2,02(3H, s), 2,05(3H, s), 2,51(2H, d, J=4Hz), 2,51-2,61(2H, m), 3,53(1H, dd, J=4,8Hz), 3,74-3,80(1H, m), 4,20(1H, ddd, J=3,4, 11Hz), 5,04(1H, d, J=10Hz), 5,23(1H, ddd, J=2,6, 8Hz), 5,56(1H, dd, J=10,15Hz), 5,69(1H, dd, J=10,15Hz), 5,74(1H, dd, J=8,15Hz), 6,07(1H, d, J=11Hz), 6,29(1H, dd, J=11,15Hz); FAB-MS m/z 637(M+Na) $^+$.

Compuesto B21-3

35

Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0,886(3H, d, J=7Hz), 0,889(3H, d, J=7Hz), 0,92(3H, t, J=7Hz), 1,05(3H, d, J=7Hz), 1,17(3H, s), 1,32-1,73(7H, m), 1,74(3H, d, J=1,1Hz), 1,79-1,87(2H, m), 2,04(3H, s), 2,05(3H, s), 2,10(3H, s), 2,52-2,68(4H, m), 3,45(1H, ddd, J=2,5, 10Hz), 4,30(1H, dt, J=3,11Hz), 4,98(1H, d, J=11Hz), 5,02(1H, d,

J=10Hz), 5,24(1H, dd, J=3,9Hz), 5,57(1H, dd, J=10,15Hz), 5,71(1H, dd, J=10, 15Hz), 5,72(1H, dd, J=8,15Hz), 6,09(1H, d, J=11Hz), 6,29(1H, dd, J=10,14Hz); FAB-MS m/z 657(M+H)⁺.

Compuesto B21-4

5 Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0,87(3H, t, J=8Hz), 0,88(3H, d, J=7Hz), 0,99(3H, d, J=7Hz), 1,04(3H, d, J=7Hz), 1,18(3H, s), 1,27-1,40(2H, m), 1,46-1,70(5H, m), 1,74(3H, d, J=0,7Hz), 1,74-1,82(1H, m), 2,00(3H, s), 2,045(3H, s), 2,052(3H, s), 2,09-2,18(1H, m), 2,52(2H, d, J=4Hz), 2,52-2,60(2H, m), 3,73-3,80(1H, m), 4,32(1H, dt, J=4,11Hz), 4,85-4,92(1H, m), 5,04(2H, d, J=10Hz), 5,09(1H, dd, J=4,9Hz), 5,56(1H, dd, J=10,15Hz), 5,69(1H, dd, J=10,15Hz), 5,71(1H, dd, J=8,15Hz), 6,08(1H, d, J=11Hz), 6,29(1H, dd, J=11,15Hz); FAB-MS m/z 679(M+Na)⁺.

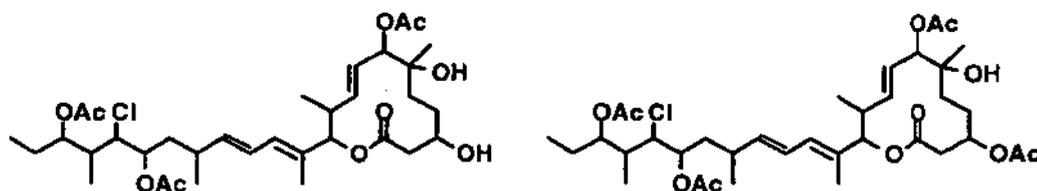
10 Compuesto B21-6

15 Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0,876(3H, t, J=8Hz), 0,881(3H, d, J=7Hz), 0,93(3H, d, J=7Hz), 1,04(3H, d, J=7Hz), 1,17(3H, s), 1,32-1,73(7H, m), 1,73(3H, d, J=0,7Hz), 1,79-1,88(2H, m), 2,02(3H, s), 2,04(3H, s), 2,05(3H, s), 2,52-2,68(4H, m), 3,53(1H, dd, J=4Hz), 4,19(1H, dt, J=3,11Hz), 4,98(1H, d, J=11Hz), 5,02(1H, d, J=10Hz), 5,23(1H, ddd, J=2,6, 14Hz), 5,56(1H, dd, J=10,15Hz), 5,71(1H, dd, J=10,15Hz), 5,74(1H, dd, J=7,15Hz), 6,08(1H, d, J=10Hz); 6,29(1H, dd, J=11,15Hz); FAB-MS m/z 679(M+Na)⁺.

Compuesto B21-5

20 Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0,86(3H, t, J=7Hz), 0,89(3H, d, J=7Hz), 0,99(3H, d, J=7Hz), 1,04(3H, d, J=7Hz), 1,17(3H, s), 1,32-1,70(7H, m), 1,74(3H, s), 1,75-1,82(1H, m), 2,00(3H, s), 2,037(3H, s), 2,045(3H, s), 2,054(3H, s), 2,102-2,16(1H, m), 2,50-2,68(4H, m), 4,32(1H, dt, J=3,11Hz), 4,98(1H, d, J=11Hz), 5,02(1H, d, J=10Hz), 5,09(1H, dd, J=4,9Hz), 5,56(1H, dd, J=10,15Hz), 5,711(1H, dd, J=10,15Hz), 5,713(1H, dd, J=8,15Hz), 6,09(1H, d, J=11Hz), 6,29(1H, dd, J=11,15Hz); FAB-MS m/z 699(M+H)⁺.

Ejemplo B22 (8E,12E,14E)-7,18,21-Triacetoxi-19-cloro-3,6-dihidroxi-6,10,12,16,20-pentametiltricoso-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B22-1) y (8E,12E,14E)-3,7,18,21-tetraacetoxi-19-cloro-6-hidroxi-6,10,12,16,20-pentametiltricoso-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B22-2)



25

Compuesto B22-1

Compuesto B22-2

30 Una disolución de (8E,12E,14E)-7-acetoxi-19-cloro-3,6,18,21-tetrahidroxi-6,10,12,16,20-pentametiltricoso-8,12,14-trien-11-olida (20,2 mg, 35,3 μmoles) en diclorometano (0,5 ml) se enfrió hasta -20°C, y se le añadieron dimetilaminopiridina (1,5 mg, 12,3 μmoles) y trietilamina (40 μl, 289 μmoles). Después de agitar durante alrededor de 5 min., se añadió gota a gota anhídrido acético (5 μl, 52,9 μmoles), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante alrededor de una hora. Posteriormente, se añadió gota a gota anhídrido acético (5 μl, 52,9 μmoles), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante alrededor de una hora. Se añadió metanol (1 ml) a la disolución de la reacción, y después de que la temperatura se elevó hasta la temperatura ambiente, la mezcla se concentró. El producto bruto resultante se purificó mediante HPLC preparativa (SHISEIDO Capcell pak C18, 10 mm I.D. × 250 mm, acetonitrilo:agua = 50:50, 4,0 ml/min.) para obtener el Compuesto del título B22-1 (5,62 mg, 8,55 μmoles, 24,2%) y el Compuesto B22-2 (3,17 mg, 4,82 μmoles, 13,7%) como aceites incoloros, respectivamente.

Compuesto B22-1

40 Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0,86(3H, t, J=7Hz), 0,89(3H, d, J=7Hz), 1,03(3H, d, J=7Hz), 1,06(3H, d, J=7Hz), 1,18(3H, s), 1,28-1,42(2H, m), 1,51-1,70(5H, m), 1,73(3H, d, J=1,1Hz), 1,76-1,86(1H, m), 2,02(3H, s), 2,04(3H, s), 2,05(3H, s), 2,25-2,36(1H, m), 2,48-2,61(3H, m), 3,73-3,82(1H, m), 4,06(1H, t, J=6Hz), 4,79-4,86(1H, m), 4,96-5,02(1H, m), 5,04(1H, d, J=10Hz), 5,05(1H, d, J=11Hz), 5,56(1H, dd, J=10,15Hz), 5,57(1H, dd, J=9,15Hz), 5,69(1H, dd, J=10,15Hz), 6,09(1H, d, J=11Hz), 6,23(1H, dd, J=11,15Hz); FAB-MS m/z 679(M+Na)⁺.

Compuesto B22-2

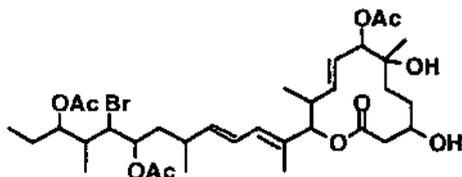
45 Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0,86(3H, t, J=7Hz), 0,90(3H, d, J=7Hz), 1,03(3H, d, J=7Hz), 1,06(3H, d, J=7Hz), 1,17(3H, s), 1,34-1,71(7H, m), 1,72(3H, d, J=1,1Hz), 1,79-1,87(1H, m), 1,99-2,08(1H, m), 2,02(3H, s), 2,037(3H, s), 2,040(3H, s), 2,05(3H, s), 2,26-2,35(1H, m), 2,53-2,68(3H, m), 4,06(1H, t, J=6Hz) 4,95-

5,02(2H, m), 4,96-5,03(1H, m), 4,98(1H, d, J=11Hz), 5,02(1H, d, J=10Hz), 5,566(1H, dd, J=10,15Hz), 5,572(1H, dd, J=8,15Hz), 5,71(1H, dd, J=10,15Hz), 6,09(1H, d, J=11Hz), 6,22(1H, dd, J=11,15Hz); FAB-MS m/z 699(M+H)⁺.

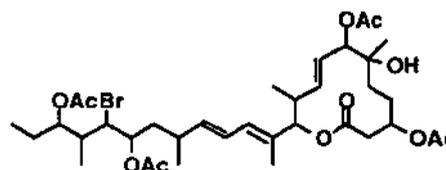
Ejemplo B23 (8E,12E,14E)-7,18,21-Triacetoxi-19-bromo-3,6-dihidroxi-6,10,12,16,20-pentametiltricoso-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B23-1) y (8E,12E,14E)-3,7,18,21-tetraacetoxi-19-bromo-6-hidroxi-6,10,12,16,20-pentametiltricoso-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B23-2)

5

Compuesto B23-1



Compuesto B23-2



10

15

Una disolución de (8E,12E,14E)-7-acetoxi-19-bromo-3,6,18,21-tetrahidroxi-6,10,12,16,20-pentametiltricoso-8,12,14-trien-11-olida (17,0 mg, 27,5 μ moles) en diclorometano (0,4 ml) se enfrió hasta -20°C , y se le añadieron dimetilaminopiridina (1,8 mg, 14,7 μ moles) y trietilamina (30 μ l, 216 μ moles). Después de agitar durante alrededor de 5 min., se añadió gota a gota anhídrido acético (5 μ l, 52,9 μ moles), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante alrededor de una hora. Posteriormente, se añadió gota a gota anhídrido acético (3 μ l, 31,7 μ moles), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante alrededor de una hora. Se añadió metanol (1 ml) a la disolución de la reacción, y después de que la temperatura se elevó hasta la temperatura ambiente, la mezcla se concentró. El producto bruto resultante se purificó mediante HPLC preparativa (SHISEIDO Capcell pak C18, 10 mm I.D. \times 250 mm, acetonitrilo:agua = 50:50-60:40, 4,0 ml/min.) para obtener el Compuesto del título B23-1 (5,90 mg, 8,41 μ moles, 30,6%) y el Compuesto B23-2 (3,91 mg, 5,26 μ moles, 19,1%) como aceites incoloros, respectivamente.

Compuesto B23-1

20

Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0,86(3H, t, J=8Hz), 0,89(3H, d, J=7Hz), 1,05(3H, d, J=7Hz), 1,06(3H, d, J=7Hz), 1,18(3H, s), 1,30-1,41(2H, m), 1,53-1,78(4H, m), 1,73(3H, d, J=0,7Hz), 1,89-1,90(1H, m), 1,93-2,02(1H, m), 2,03(3H, s), 2,04(3H, s), 2,05(3H, s), 2,25-2,37(1H, m), 2,50-2,62(3H, m), 3,74-3,82(1H, m), 4,16(1H, t, J=6Hz), 4,80-4,85(1H, m), 4,94(1H, ddd, J=2,6, 10Hz), 5,04(1H, d, J=10Hz), 5,05(1H, d, J=11Hz), 5,56(1H, dd, J=10,15Hz), 5,58(1H, dd, J=8,15Hz), 5,69(1H, dd, J=10,15Hz), 6,09(1H, d, J=11Hz), 6,23(1H, dd, J=11,15Hz); FAB-MS m/z 723(M+Na)⁺.

25

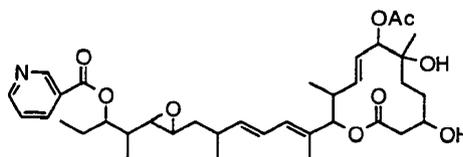
Compuesto B23-2

30

Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0,86(3H, t, J=7Hz), 0,91(3H, d, J=7Hz), 1,05(3H, d, J=7Hz), 1,06(3H, d, J=7Hz), 1,17(3H, s), 1,35-1,77(7H, m), 1,73(3H, d, J=1,1Hz), 1,82-1,91(1H, m), 1,95-2,04(1H, m), 2,03(3H, s), 2,038(3H, s), 2,043(3H, s), 2,05(3H, s), 2,25-2,36(1H, m), 2,54-2,68(3H, m), 4,16(1H, t, J=6Hz), 4,79-4,85(2H, m), 4,94(1H, ddd, J=2,6, 10Hz), 4,99(1H, d, J=11Hz), 5,02(1H, d, J=10Hz), 5,58(1H, dd, J=8,15Hz), 5,57(1H, dd, J=10,15Hz), 5,71(1H, dd, J=10,15Hz), 6,10(1H, d, J=11Hz), 6,23(1H, dd, J=11,15Hz); FAB-MS m/z 743(M+H)⁺.

Ejemplo B29 (8E,12E,14E)-7-Acetoxi-3-6-dihidroxi-6,10,12,16,20-pentametil-21-nicotinoxi-18,19-epoxitricoso-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B29)

Compuesto B29



35

El compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro mediante el método sintético similar como en el Ejemplo B25, usando ácido nicotínico como el sustituyente en la posición 21.

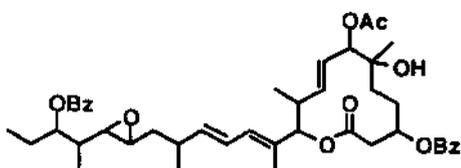
40

Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0,86(3H, d, J=6,8Hz), 0,94(3H, t, J=7,2Hz), 1,01(3H, d, J=6,8Hz), 1,04(3H, d, J=6,8Hz), 1,18(3H, s), 1,24-1,84(9H, m), 1,72(3H, d, J=1,2Hz), 2,06(3H, s), 2,40-2,48(1H, m), 2,51(2H, d, J=4,0Hz), 2,50-2,59(1H, m), 2,62(1H, dd, J=2,4, 8,4Hz), 2,75(1H, dt, J=2,0, 5,6Hz), 3,72-3,83(1H, m), 5,03(1H, d, J=10,8Hz), 5,04(1H, d, J=10,0Hz), 5,17-5,24(1H, m), 5,55(1H, dd, J=9,6, 15,2Hz), 5,60(1H, dd, J=8,8, 14,8Hz), 5,69(1H, dd, J=9,6, 15,2Hz), 6,06(1H, d, J=9,6Hz), 6,29(1H, dd, J=11,2, 14,4Hz), 7,59(1H, ddd, J=1,2, 4,8, 8,0Hz), 8,41(1H, ddd, J=1,6, 1,6, 8,0Hz), 8,76(1H, dd, J=1,6, 4,8Hz), 9,13(1H, dd, J=0,8, 2,0Hz); ESI-MS m/z 664(M+Na)⁺.

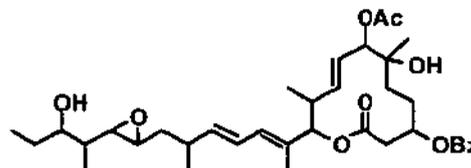
Ejemplo B30 (8E,12E,14E)-7-Acetoxi-3-21-dibenzoiloxi-6-hidroxi-6,10,12,16,20-pentametil-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B30-1), (8E,12E,14E)-7-acetoxi-3-benzoiloxi-6,21-dihidroxi-6,10,12,16,20-pentametil-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B30-2), y (8E,12E,14E)-7-acetoxi-21-benzoiloxi-3,6-dihidroxi-6,10,12,16,20-pentametil-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B30-3)

5

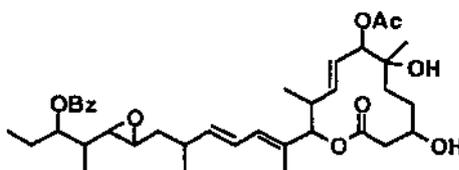
Compuesto B30-1



Compuesto B30-2



Compuesto B30-3



Una disolución de (8E,12E,14E)-7-acetoxi-3,6,21-trihidroxi-6,10,12,16,20-pentametil-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (55,6 mg, 103,6 μ moles) en diclorometano (1,0 ml) se enfrió con hielo, seguido de adición de dimetilaminopiridina (40,0 mg, 327,4 μ moles). Después de agitar durante alrededor de 30 min., se le añadió cloruro de benzoilo (19,0 μ l, 163,5 μ moles), y la temperatura se elevó hasta la temperatura ambiente. Después de agitar durante 2,5 horas, la disolución de la reacción se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se lavó con agua purificada (2 ml) por dos veces y con salmuera (2 ml). La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y después se concentró. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía de capa fina (acetato de etilo, MERCK Silicagel 60 F254, 0,5 mm) para obtener el Compuesto del título B30-1 (15,0 mg, 20,1 μ moles, 19,4%), el Compuesto B30-2 (24,8 mg, 38,7 μ moles, 37,4%) y el Compuesto B30-3 (3,8 mg, 5,9 μ moles, 5,7%) como aceites incoloros, respectivamente.

Compuesto B30-1

Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0,89 (3H, d, J=7Hz), 0,92(3H, t, J=7Hz), 0,98(3H, d, J=7Hz), 1,01(3H, d, J=7Hz), 1,20(3H, s), 1,32-1,41(1H, m), 1,42-1,51(1H, m), 1,53-1,68(3H, m), 1,70-1,82(4H, m), 1,73(3H, d, J=0,7Hz), 2,06(3H, s), 2,35-2,47(1H, m), 2,55-2,78(5H, m), 5,02(1H, d, J=11Hz), 5,06(1H, d, J=10Hz), 5,08-5,15(1H, m), 5,17(1H, dt, J=5,7Hz), 5,57(1H, dd, J=9,15Hz), 5,62(1H, dd, J=10,15Hz), 5,74(1H, dd, J=10,15Hz), 6,08(1H, d, J=11Hz), 6,28(1H, dd, J=10,15Hz), 7,43-7,50(4H, m), 7,58-7,62(2H, m), 7,99-8,02(2H, m), 8,03-8,08(2H, m); FAB-MS m/z 745(M+H) $^+$.

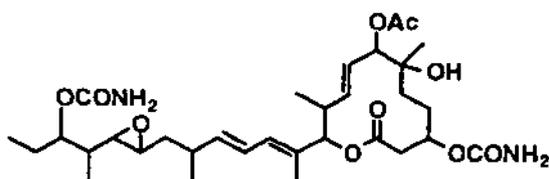
Compuesto B30-2

Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0,89(3H, d, J=7Hz), 0,90(3H, d, J=7Hz), 0,93(3H, t, J=8Hz), 1,06(3H, d, J=7Hz), 1,14-1,21(1H, m), 1,20(3H, s), 1,41-1,54(4H, m), 1,59-1,68(2H, m), 1,68-1,80(2H, m), 1,75(3H, s), 2,06(3H, s), 2,40-2,50(1H, m), 2,56-2,72(2H, m), 2,64(1H, dd, J=2,8Hz), 2,69(1H, dd, J=3,15Hz), 2,76(1H, dd, J=4,15Hz), 3,50(1H, dt, J=4,8Hz), 5,03(1H, d, J=11Hz), 5,06(1H, d, J=10Hz), 5,03-5,14(1H, m), 5,62(1H, dd, J=10,15Hz), 5,66(1H, dd, J=8,15Hz), 5,74(1H, dd, J=10,15Hz), 6,11(1H, d, J=11Hz), 6,32(1H, dd, J=10,15Hz), 7,43-7,50(2H, m), 7,58-7,62(1H, m), 8,03-8,08(2H, m); FAB-MS m/z 639(M-H) $^-$.

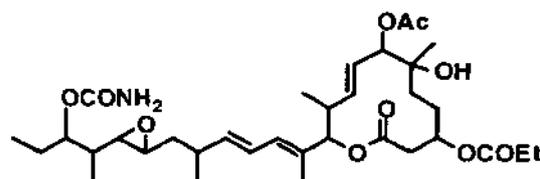
Compuesto B30-3

Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0,86 (3H, d, J=7Hz), 0,92(3H, t, J=8Hz), 0,99(3H, d, J=7Hz), 1,02(3H, d, J=7Hz), 1,18(3H, s), 1,33-1,44(3H, m), 1,54-1,70 (4H, m), 1,72(3H, d, J=1,1Hz), 1,72-1,84(2H, m), 2,06(3H, s), 2,48-2,50(1H, m), 2,51(2H, d, J=3Hz), 2,50-2,62(1H, m), 2,60(1H, dd, J=2,7Hz), 2,74(1H, dt, J=2,6Hz), 3,72-3,80(1H, m), 5,03(1H, d, J=11Hz), 5,04,(1H, d, J=10Hz), 5,18(1H, dt, J=5,7Hz), 5,55(1H, dd, J=10,15Hz), 5,57(1H, dd, J=8,15Hz), 5,69(1H, dd, J=10,15Hz), 6,05(1H, d, J=11Hz), 6,28(1H, dd, J=11,15Hz), 7,46-7,53(2H, m), 7,59-7,65(1H, m), 7,99-8,05(2H, m); FAB-MS m/z 641(M+H) $^+$.

Ejemplo B33 (8E,12E,14E)-7-Acetoxi-3,21-dicarbamoiloxi-6-hidroxi-6,10,12,16,20-pentametil-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B33-1) y (8E,12E,14E)-7-acetoxi-21-carbamoiloxi-3-etilcarboxi-6-hidroxi-6,10,12,16,20-pentametil-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B33-2)



Compuesto B33-1



Compuesto B33-2

Se disolvió (8E,12E,14E)-7-acetoxi-6-hidroxi-6,10,12,16,20-pentametil-3,21-di(4-nitro-fenilcarboxi)-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (42,2 mg, 48,7 μ moles) en etanol (1,0 ml), seguido de la adición de amoníaco acuoso al 28% (40 μ l) con enfriamiento con hielo. La temperatura se elevó hasta la temperatura ambiente, y la mezcla se agitó toda la noche. La disolución de la reacción se concentró, y el producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía de capa fina (MERCK Silicagel 60 F254, 0,5 mm, disolución reveladora; acetato de etilo:hexano = 5:1) para obtener el Compuesto del título B33-2 (6,0 mg, 9,2 μ moles, 18,9%) y el Compuesto B33-1 (9,2 mg, 14,8 μ moles, 30,4%) como aceites incoloros, respectivamente.

10 Compuesto B33-1

Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0,88(3H, d, J=8Hz), 0,89(3H, t, J=7Hz), 0,90(3H, d, J=7Hz), 1,07(3H, d, J=7Hz), 1,17(3H, s), 1,35-1,52(4H, m), 1,55-1,73(5H, m), 1,74(3H, d, J=0,7Hz), 2,05(3H, s), 2,41-2,50(1H, m), 2,54-2,67(3H, m), 2,58(1H, dd, J=2,8Hz), 2,72(1H, dt, J=2,6Hz), 4,67-4,74(2H, m), 4,99(1H, d, J=11Hz), 5,01(1H, d, J=10Hz), 5,55(1H, dd, J=10,15Hz), 5,66(1H, dd, J=8,15Hz), 5,71(1H, dd, J=10,15Hz), 6,08(1H, d, J=11Hz), 6,32(1H, dd, J=11,15Hz); FAB-MS m/z 623(M+H) $^+$.

15

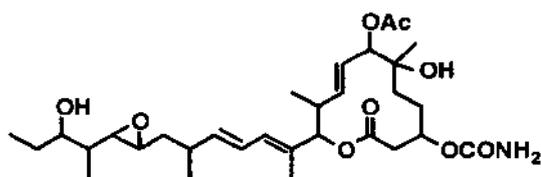
Compuesto B33-2

Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0,88(3H, d, J=8Hz), 0,89(3H, t, J=7Hz), 0,90(3H, d, J=7Hz), 1,07(3H, d, J=7Hz), 1,18(3H, s), 1,27(3H, t, J=7Hz), 1,37-1,70(9H, m), 1,74(3H, s), 2,05(3H, s), 2,41-2,50(1H, m), 2,54-2,64(3H, m), 2,69-2,76(2H, m), 4,16(2H, q, J=7Hz), 4,68-4,73(2H, m), 4,98(1H, d, J=11Hz), 5,02(1H, d, J=10Hz), 5,57(1H, dd, J=10,15Hz), 5,66(1H, dd, J=8,15Hz), 5,71(1H, dd, J=10,15Hz), 6,09(1H, d, J=11Hz), 6,31(1H, dd, J=11,15Hz); FAB-MS m/z 652(M+H) $^+$.

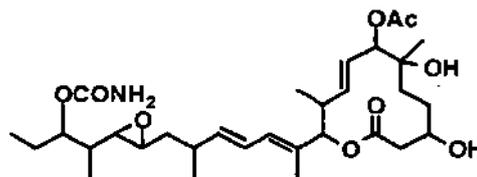
20

Ejemplo B35 (8E,12E,14E)-7-Acetoxi-3-carbamoiloxi-6,21-dihidroxi-6,10,12,16,20-pentametil-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B35-1) y (8E,12E,14E)-7-acetoxi-21-carbamoiloxi-3,6-dihidroxi-6,10,12,16,20-pentametil-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B35-2)

25 Compuesto B35-1



Compuesto B35-2



Una disolución de (8E,12E,14E)-7-acetoxi-3,6,21-trihidroxi-6,10,12,16,20-pentametil-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (105 mg, 195,6 μ moles) en diclorometano (4,0 ml) se enfrió con hielo, seguido de la adición de dimetilaminopiridina (34,1 mg, 279,1 μ moles) y trietilamina (165 μ l, 1,18 mmoles). Después de agitar durante alrededor de 20 min., se le añadió cloroforniato de 4-nitrofenilo (123,0 mg, 610,2 μ moles), y la temperatura se elevó hasta la temperatura ambiente, y la disolución se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (40 ml), y se lavó con una disolución acuosa de bicarbonato de sodio saturado (4 ml) por tres veces, con agua purificada (4 ml) y con salmuera (4 ml). La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y después se concentró. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (MERCK Silicagel 60, 63 hasta 200 μ m, eluato; hexano:acetato de etilo = 3:2 hasta 1:1) y cromatografía de capa fina (MERCK Silicagel 60 F254, 0,5 mm, disolución reveladora; acetato de etilo:hexano = 4:1) para obtener (8E,12E,14E)-7-acetoxi-6,21-dihidroxi-6,10,12,16,20-pentametil-3-(4-nitrofenilcarboxi)-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (8,2 mg, 11,7 μ moles, 6,0%) y (8E,12E,14E)-7-acetoxi-3,6-dihidroxi-6,10,12,16,20-pentametil-21-(4-nitrofenilcarboxi)-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (10,9 mg, 15,5 μ moles, 7,9%). La (8E,12E,14E)-7-acetoxi-6,21-dihidroxi-6,10,12,16,20-pentametil-3-(4-nitrofenilcarboxi)-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida resultante se disolvió en tetrahidrofurano (0,5 ml), y se le añadió amoníaco acuoso al 28% (20 μ l), seguido de agitación durante 21,5 horas. La disolución de la reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml), y se lavó con agua purificada (4 ml) dos veces y con salmuera (4 ml). La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía de capa fina (MERCK Silicagel 60 F254,

30

35

40

0,5 mm, disolución reveladora; acetato de etilo) para obtener el Compuesto del título B35-1 (6,8 mg, 11,7 μ moles, 100,0%) como un aceite incoloro. Posteriormente, se disolvió (8E,12E,14E)-7-acetoxi-3,6-dihidroxi-6,10,12,16,20-pentametil-21-(4-nitrofenilcarboxi)-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida en tetrahidrofurano (0,5 ml), se añadió amoníaco acuoso al 28% (20 μ l), y la mezcla se agitó durante 21,5 horas. La disolución de la reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con agua purificada (4 ml) dos veces y con salmuera (4 ml). La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y después se concentró. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía de capa fina (MERCK Silicagel 60 F254, 0,5 mm, disolución reveladora; acetato de etilo) para obtener el Compuesto del título B35-2 (8,0 mg, 13,8 μ moles, 89,0%) como un aceite incoloro.

Compuesto B35-1

Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0,88(3H, d, J=7Hz), 0,89(3H, d, J=7Hz), 0,93(3H, t, J=7Hz), 1,08(3H, d, J=7Hz), 1,17(3H, s), 1,17-1,24(1H, m), 1,37-1,55(5H, m), 1,56-1,72(3H, m), 1,74(3H, d, J=1,1Hz), 2,05(3H, s), 2,42-2,51(1H, m), 2,51-2,63(3H, m), 2,65(1H, dd, J=2,8Hz), 2,72(1H, dt, J=2,6Hz), 3,50(1H, dt, J=4,8Hz), 4,66-4,73(1H, m), 5,00(1H, d, J=11Hz), 5,01(1H, d, J=10Hz), 5,55(1H, dd, J=10,15Hz), 5,66(1H, dd, J=8,15Hz), 5,71(1H, dd, J=10,15Hz), 6,08(1H, d, J=11Hz), 6,32(1H, dd, J=10,15Hz); FAB-MS m/z 580 (M+H) $^+$.

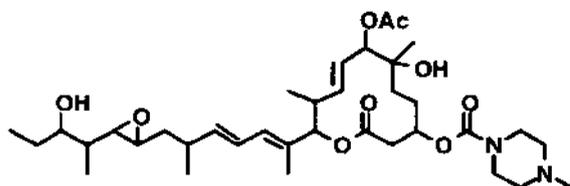
Compuesto B35-2

Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0,87(3H, d, J=7Hz), 0,89(3H, t, J=7Hz), 0,90(3H, d, J=7Hz), 1,07(3H, d, J=7Hz), 1,18(3H, s), 1,33-1,52(4H, m), 1,55-1,67(5H, m), 1,74(3H, d, J=1,1Hz), 2,05(3H, s), 2,42-2,52(1H, m), 2,52(2H, d, J=4Hz), 2,52-2,60(1H, m), 2,58(1H, dd, J=2,5Hz), 2,72(1H, dt, J=2,6Hz), 3,74-3,80(1H, m), 4,70(1H, dt, J=6,7Hz), 5,03(1H, d, J=12Hz), 5,04(1H, d, J=10Hz), 5,56(1H, dd, J=10,15Hz), 5,65(1H, dd, J=8,15Hz), 5,69(1H, dd, J=10,15Hz), 6,08(1H, d, J=11Hz), 6,31(1H, dd, J=10,15Hz); FAB-MS m/z 580(M+H) $^+$.

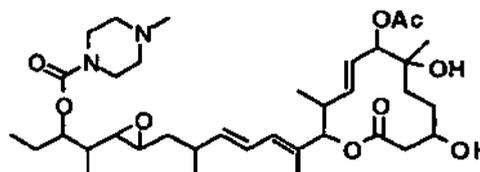
Ejemplo B36 (8E,12E,14E)-7-Acetoxi-3-((4-metilpiperazin-1-il)carbonil)oxi-6,21-dihidroxi-6,10,12,16,20-pentametil-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B36-1) y (8E,12E,14E)-7-acetoxi-21-((4-metilpiperazin-1-il)carbonil)oxi-3,6-dihidroxi-6,10,12,16,20-pentametil-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B36-2)

25

Compuesto B36-1



Compuesto B36-2



El Compuesto del título B36-1 (un aceite incoloro) y el Compuesto B36-2 (un aceite incoloro) se sintetizaron mediante el método similar como en el Ejemplo B35.

Compuesto B36-1

Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0,88(3H, d, J=5,1Hz), 0,89(3H, d, J=5,5Hz), 0,94(3H, t, J=7,3Hz), 1,07(3H, d, J=7,0Hz), 1,18(3H, s), 1,15-1,22(1H, m), 1,34-1,55(5H, m), 1,57-1,72(3H, m), 1,73(3H, d, J=1,1Hz), 2,05(3H, s), 2,30(3H, s), 2,35-2,51(5H, m), 2,52-2,63(3H, m), 2,65(1H, dd, J=2,2, 8,1Hz), 2,72(1H, dt, J=2,2, 5,9Hz), 3,45-3,55(4H, m), 3,55-3,69(1H, m), 4,71-4,80(1H, m), 4,97(1H, d, J=10,6Hz), 5,02(1H, d, J=9,5Hz), 5,56(1H, dd, J=9,9, 15,0Hz), 5,66(1H, dd, J=8,4, 15,0Hz), 5,71(1H, dd, J=9,9, 15,0Hz), 6,09(1H, d, J=10,6Hz), 6,32(1H, dd, J=10,6, 15,0Hz); ESI-MS m/z 663(M+H) $^+$, 685(M+Na) $^+$.

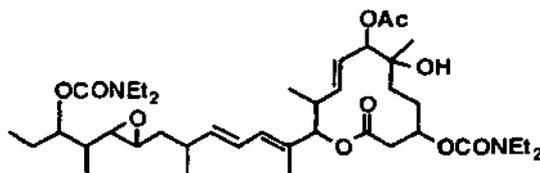
Compuesto B36-2

Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0,87(3H, d, J=6,6Hz), 0,89(3H, t, J=7,3Hz), 0,90(3H, d, J=7,0Hz), 1,07(3H, d, J=7,0Hz), 1,18(3H, s), 1,33-1,69(9H, m), 1,74(3H, d, J=1,1Hz), 2,05(3H, s), 2,30(3H, s), 2,38-2,60(6H, m), 2,51(2H, d, J=3,7Hz), 2,55(1H, dd, J=2,2, 7,7Hz), 2,71(1H, dt, J=2,2, 5,9Hz), 3,44-3,53(4H, m), 3,74-3,80(1H, m), 4,75-4,83(1H, m), 5,03(1H, d, J=10,6Hz), 5,04(1H, d, J=9,5Hz), 5,55(1H, dd, J=9,5, 15,0Hz), 5,65(1H, dd, J=8,1, 15,0Hz), 5,69(1H, dd, J=9,5, 15,0Hz), 6,08(1H, d, J=11,0Hz), 6,31(1H, dd, J=11,0, 15,0Hz); ESI-MS m/z 663(M+H) $^+$, 685 (M+Na) $^+$.

Ejemplo B38 (8E,12E,14E)-7-Acetoxi-3,21-bis(dietilcarbamoiloxi)-6-hidroxi-6,10,12,16,20-pentametil-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B38)

45

Compuesto B38

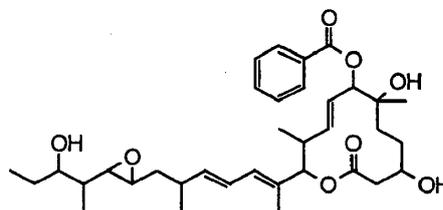


Se disolvió (8E,12E,14E)-7-acetoxi-6-hidroxi-6,10,12,16,20-pentametil-3,21-di(4-nitro-fenilcarboxi)-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (12,6 mg) en tetrahidrofurano (0,5 ml), y se le añadió dietilamina (20 μ l), seguido de agitación durante 21,0 horas. La disolución de la reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml), y se lavó con agua purificada (4 ml) dos veces y con salmuera (4 ml). La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y después se concentró. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía de capa fina (MERCK Silicagel 60 F254, 0,5 mm, disolución reveladora; acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (10,7 mg, 14,5 μ moles, 100,0%) como un aceite incoloro.

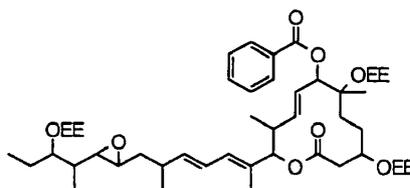
Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0,88(3H, d, J=7Hz), 0,89(3H, t, J=7Hz), 0,91(3H, d, J=7Hz), 1,07(3H, d, J=7Hz), 1,06-1,18(12H, m), 1,18(3H, s), 1,35-1,55(4H, m), 1,56-1,73(5H, m), 1,73(3H, d, J=0,7Hz), 2,06(3H, s), 2,40-2,51(1H, m), 2,55(1H, dd, J=2,8Hz), 2,53-2,60(2H, m), 2,63(1H, dd, J=4,15Hz), 2,71(1H, dt, J=2,6Hz), 3,25-3,32(8H, m), 4,70-4,83(2H, m), 4,97(1H, d, J=11Hz), 5,03(1H, d, J=10Hz), 5,56(1H, dd, J=10,15Hz), 5,65(1H, dd, J=9,15Hz), 5,72(1H, dd, J=10,15Hz), 6,09(1H, d, J=11Hz), 6,31(1H, dd, J=11,15Hz); FAB-MS m/z 735(M+H) $^+$.

Ejemplo B41 (8E,12E,14E)-7-Benzoiloxi-3,6,21-trihidroxi-6,10,12,16,20-pentametil-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B41)

Compuesto B41

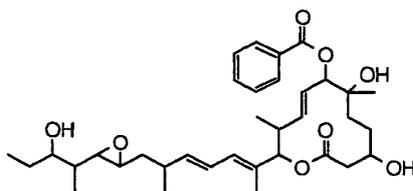


(8E,12E,14E)-7-Benzoiloxi-3,6,21-tri(1-etoxietoxi)-6,10,12,16,20-pentametil-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida



Se añadió LiHMDS (disolución tetrahidrofuránica 1,0 M, 81 μ l, 81 μ moles) gota a gota a una disolución de (8E,12E,14E)-3,6,21-tri(1-etoxietoxi)-7-hidroxi-6,10,12,16,20-pentametil-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (10 mg, 14 μ moles) en tetrahidrofurano (1 ml) a -40°C en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a la misma temperatura durante 15 min., se le añadió gota a gota una disolución de cloruro de benzoilo (17,8 mg, 125 μ moles) en tetrahidrofurano (0,4 ml), y la mezcla se agitó a 0°C durante 7 horas. Se añadieron acetato de etilo y agua a la disolución de la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se evaporó. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (gel de sílice Kanto 60N, 40 hasta 50 μ m; acetato de etilo-hexano = 1:4) para obtener el compuesto del título (6,1 mg, 54%) como un aceite incoloro.

(8E,12E,14E)-7-Benzoiloxi-3,6,21-trihidroxi-6,10,12,16,20-pentametil-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida

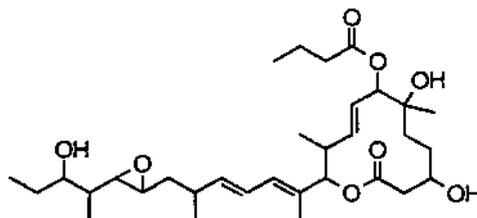


Se añadió p-toluenosulfonato de piridinio (2 mg, 7,5 μ moles) a una disolución de (8E,12E,14E)-7-benzoiloxi-3,6,21-tri(1-etoxietoxi)-6,10,12,16,20-pentametil-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (6,1 mg, 7,48 μ moles) en metanol (1 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una hora. La disolución de la reacción se evaporó, se añadieron acetato de etilo, agua y una disolución acuosa de bicarbonato de sodio saturado al residuo resultante, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se evaporó. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de capa fina (MERCK Silica gel 60 F254, 0,2 mm, disolución reveladora; acetato de etilo-hexano = 2:1) para obtener el compuesto del título (3,3 mg, 74%) como un aceite incoloro.

Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0,88(3H, d, J=6,8Hz), 0,89(3H, d, J=6,8Hz), 0,93(3H, t, J=7,6Hz), 1,08(3H, d, J=6,8Hz), 1,13-1,23(1H, m), 1,25(3H, s), 1,40-1,55(5H, m), 1,58-1,74(3H, m), 1,75(3H, s), 2,43-2,64(4H, m), 2,65(1H, dd, J=2,4, 7,6Hz), 2,71(1H, dd, J=2,4, 6,0Hz), 3,50(1H, dt, J=4,4, 8,8Hz), 3,78-3,84(1H, m), 5,08(1H, d, J=10,4Hz), 5,29(1H, d, J=9,6Hz), 5,66(1H, dd, J=8,8, 15,2Hz), 5,69(1H, dd, J=10,0, 15,2Hz), 5,82(1H, dd, J=9,6, 15,2Hz), 6,10(1H, d, J=10,4Hz), 6,32(1H, dd, J=10,8, 15,2Hz), 7,47(2H, t, J=7,6Hz), 7,60(1H, t, J=7,6Hz), 8,12(2H, d, J=7,6Hz); ESI-MS m/z 621(M+Na) $^+$.

Ejemplo B42 (8E,12E,14E)-7-Butiloxi-3,6,21-trihidroxi-6,10,12,16,20-pentametil-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B42)

Compuesto 42

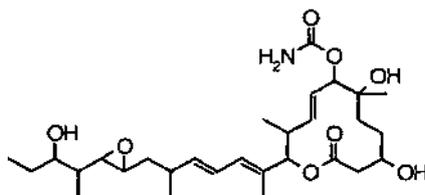


Usando (8E,12E,14E)-3,6,21-tri(1-etoxietoxi)-7-hidroxi-6,10,12,16,20-pentametil-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida como material de partida, el compuesto del título se sintetizó mediante el método similar como en el Ejemplo B39.

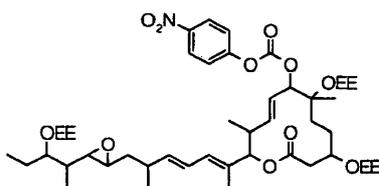
Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0,87(3H, d, J=6,8Hz), 0,90(3H, d, J=7,2Hz), 0,93(6H, t, J=7,2Hz), 1,08(3H, d, J=6,8Hz), 1,18(3H, s), 1,19-1,70(11H, m), 1,74(3H, d, J=0,8Hz), 2,32(2H, dt, J=2,4, 9,6Hz), 2,42-2,60(2H, m), 2,52(2H, d, J=3,2Hz), 2,65(1H, dd, J=2,0, 8,0Hz), 2,72(1H, dt, J=2,0, 5,6Hz), 3,50(1H, dt, J=4,4, 4,4Hz), 3,74-3,84(1H, m), 5,05(1H, d, J=10,4Hz), 5,06(1H, d, J=9,6Hz), 5,57(1H, dd, J=9,6, 15,2Hz), 5,65(1H, dd, J=8,4, 14,8Hz), 5,69(1H, dd, J=10,0, 15,2Hz), 6,09(1H, d, J=11,2Hz), 6,32(1H, dd, J=11,6, 14,8Hz) ESI-MS m/z 587(M+Na) $^+$.

Ejemplo B44 (8E,12E,14E)-7-Carbamoiloxi-3,6,21-trihidroxi-6,10,12,16,20-pentametil-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B44)

Compuesto B44

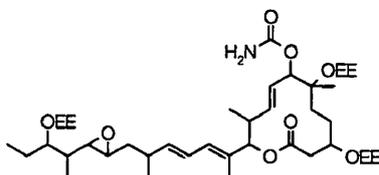


(8E,12E,14E)-3,6,21-Tri(1-etoxietoxi)-6,10,12,16,20-pentametil-7-(4-nitrofenoxi)carboxi-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida



Se añadió gota a gota una disolución de cloroformiato de 4-nitrofenilo (62 mg, 300 μ moles) en una disolución de (8E,12E,14E)-3,6,21-tri(1-etoxi-2-etoxi)-7-hidroxi-6,10,12,16,20-pentametil-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (35 mg, 49,2 μ moles), trietilamina (61 mg, 600 μ moles) y dimetilaminopiridina (4 mg, 30 μ moles) en diclorometano (2,5 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2,5 horas en atmósfera de nitrógeno. Se añadieron acetato de etilo, agua y disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, después la capa orgánica se lavó con agua. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se evaporó para dar el compuesto del título bruto (92,2 mg) como un aceite amarillo. Éste se usó para la reacción siguiente sin purificación.

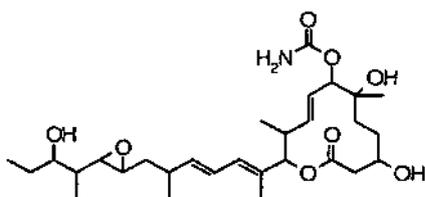
(8E,12E,14E)-7-Carbamoiloxi-3,6,21-tri(1-etoxi-2-etoxi)-6,10,12,16,20-pentametil-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida



Se añadió gota a gota una disolución de amoníaco acuoso al 28% (20 μ l, 300 μ moles) a una disolución de la (8E,12E,14E)-3,6,21-tri(1-etoxi-2-etoxi)-6,10,12,16,20-pentametil-7-(4-nitrofenoxi)carboxi-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida bruta (10 mg, alrededor de 5,3 μ moles) en tetrahidrofurano (1,5 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se evaporó. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de capa fina (MERCK Silica gel 60 F254, 0,2 mm, disolución reveladora; acetato de etilo-hexano, 1:1) para dar el compuesto del título (3,6 mg, 90%, 2 etapas) como un aceite incoloro.

(8E,12E,14E)-7-Carbamoiloxi-3,6,21-trihidroxi-6,10,12,16,20-pentametil-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B44)

Compuesto B44

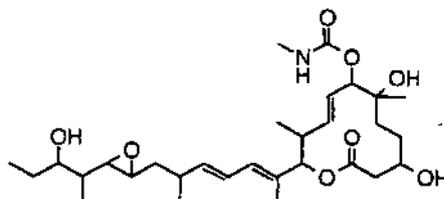


Se añadió p-toluenosulfonato de piridinio (1,2 mg, 4,8 μ moles) a una disolución de (8E,12E,14E)-7-carbamoiloxi-3,6,21-tri(1-etoxi-2-etoxi)-6,10,12,16,20-pentametil-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (3,6 mg, 4,77 μ moles) en metanol (1 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se evaporó, se añadieron acetato de etilo, agua y una disolución acuosa de bicarbonato de sodio saturado al residuo resultante, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se evaporó. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de capa fina (MERCK Silica gel 60 F254, 0,2 mm, disolución reveladora; metanol-diclorometano, 1:29) para dar el compuesto del título (1,9 mg, 74%) como un aceite incoloro.

Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0,89(3H, d, J=6,8Hz), 0,90(3H, d, J=6,8Hz), 0,93(3H, t, J=7,6Hz), 1,08(3H, d, J=6,8Hz), 1,14-1,23(4H, m), 1,32-1,67(8H, m), 1,74(3H, d, J=0,8Hz), 2,41-2,62(4H, m), 2,65(1H, dd, J=2,4, 8,4Hz), 2,72(1H, dt, J=2,4, 6,0Hz), 3,51(1H, dt, J=4,8, 8,8Hz), 3,74-3,80(1H, m), 4,85-4,89(1H, m), 5,04(1H, d, J=10,8Hz), 5,54(1H, dd, J=10,0, 15,2Hz), 5,65(1H, dd, J=8,4, 15,2Hz), 5,69(1H, dd, J=10,0, 15,2Hz), 6,09(1H, d, J=9,6Hz), 6,32(1H, dd, J=10,8, 14,8Hz); ESI-MS m/z 560(M+Na) $^+$

Ejemplo B45 (8E,12E,14E)-3,6,21-Trihidroxi-6,10,12,16,20-pentametil-7-N-metilcarbamoiloxi-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B45)

Compuesto B45

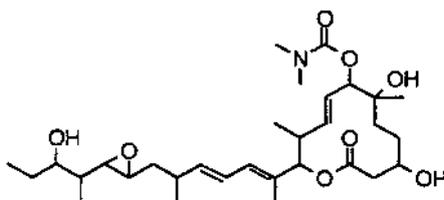


El compuesto del título (un aceite incoloro) se sintetizó mediante el método similar como en el Ejemplo B44.

5 Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0,88(3H, d, J=6,8Hz), 0,90(3H, d, J=6,8Hz), 0,93(3H, t, J=7,6Hz), 1,08(3H, d, J=6,8Hz), 1,14-1,23(4H, m), 1,31-1,67(8H, m), 1,74(3H, d, J=0,8Hz), 2,42-2,61(4H, m), 2,65(1H, dd, J=2,4, 6,8Hz), 2,68-2,75(4H, m), 3,51(1H, dt, J=4,8, 8,8Hz), 3,74-3,80(1H, m), 4,87-4,91(1H, m), 5,04(1H, d, J=10,8Hz), 5,55(1H, dd, J=9,6, 15,2Hz), 5,65(1H, dd, J=8,8, 15,2Hz), 5,68(1H, dd, J=9,6, 15,2Hz), 6,09(1H, d, J=10,8Hz), 6,32(1H, dd, J=10,8, 15,2Hz); ESI-MS m/z 574(M+Na)⁺.

10 **Ejemplo B46 (8E,12E,14E)-3,6,21-Trihidroxi-6,10,12,16,20-pentametil-7-N,N-dimetilcarbamoi-oxi-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B46)**

Compuesto B46

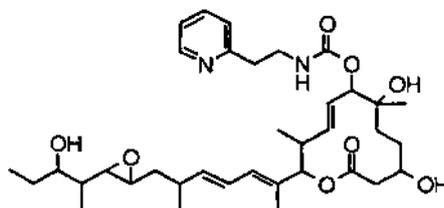


El compuesto del título (un aceite incoloro) se sintetizó mediante el método similar como en el Ejemplo B44.

15 Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0,88(3H, d, J=6,4Hz), 0,90(3H, d, J=6,8Hz), 0,93(3H, t, J=7,6Hz), 1,08(3H, d, J=6,8Hz), 1,14-1,23(4H, m), 1,33-1,68(8H, m), 1,74(3H, d, J=1,2Hz), 2,42-2,61(4H, m), 2,65(1H, dd, J=2,0, 8,4Hz), 2,72(1H, dt, J=2,4, 6,0Hz), 2,89(3H, s), 2,98(3H, s), 3,51(1H, dt, J=4,4, 8,4Hz), 3,75-3,81(1H, m), 4,91(1H, d, J=9,6Hz), 5,04(1H, d, J=10,8Hz), 5,55(1H, dd, J=10,0, 15,2Hz), 5,65(1H, dd, J=8,4, 15,2Hz), 5,72(1H, dd, J=10,0, 15,2Hz), 6,09(1H, d, J=11,2Hz), 6,32(1H, dd, J=10,8, 14,8Hz); ESI-MS m/z 588(M+Na)⁺.

20 **Ejemplo B47 (8E,12E,14E)-3,6,21-Trihidroxi-6,10,12,16,20-pentametil-7-N-(2-(2-piridil)etil)carbamoi-oxi-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B47)**

Compuesto B47

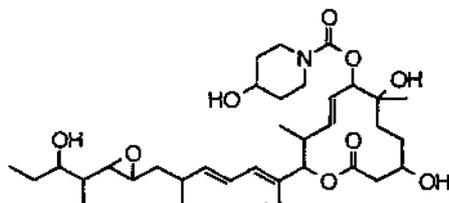


El compuesto del título (un aceite incoloro) se sintetizó mediante el método similar como en el Ejemplo B44.

25 Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0,88(3H, d, J=6,8Hz), 0,90(3H, d, J=6,8Hz), 0,93(3H, t, J=7,6Hz), 1,08(3H, d, J=6,4Hz), 1,14-1,24(4H, m), 1,28-1,67(8H, m), 1,74(3H, s), 2,42-2,61(4H, m), 2,65(1H, dd, J=2,0, 8,4Hz), 2,72(1H, dt, J=2,4, 6,0Hz), 2,96(2H, t, J=7,2Hz), 3,42-3,54(3H, m), 3,74-3,80(1H, m), 4,84-4,90(1H, m), 5,04(1H, d, J=10,8Hz), 5,53(1H, dd, J=9,6, 15,2Hz), 5,65(1H, dd, J=8,4, 14,8Hz), 5,67(1H, dd, J=9,6, 15,2Hz), 6,09(1H, d, J=10,8Hz), 6,32(1H, dd, J=10,8, 15,2Hz), 7,26(1H, dd, J=5,2, 7,2Hz), 7,31(1H, d, J=7,6Hz), 7,75(1H, dt, J=1,6, 7,6Hz), 8,45(1H, d, J=4,8Hz); ESI-MS m/z 665(M+Na)⁺.

30 **Ejemplo B48 (8E,12E,14E)-3,6,21-Trihidroxi-7-((4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil)oxi-6,10,12,16,20-pentametil-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B48)**

Compuesto B48

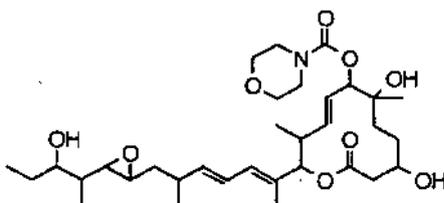


El compuesto del título (un aceite incoloro) se sintetizó mediante el método similar como en el Ejemplo B44.

5 Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0,89(3H, d, J=6,4Hz), 0,90(3H, d, J=6,8Hz), 0,93(3H, t, J=7,6Hz), 1,08(3H, d, J=6,8Hz), 1,14-1,23(4H, m), 1,30-1,67(10H, m), 1,74(3H, s), 1,79-1,86(2H, m), 2,42-2,62(4H, m), 2,65(1H, dd, J=2,0, 8,4Hz), 2,72(1H, dt, J=2,0, 6,0Hz), 2,99-3,23(2H, m), 3,51(1H, dt, J=4,4, 8,8Hz), 3,74-4,13(4H, m), 4,92(1H, d, J=9,6Hz), 5,05(1H, d, J=10,8Hz), 5,57(1H, dd, J=10,0, 15,2Hz), 5,65(1H, dd, J=8,4, 14,8Hz), 5,71(1H, dd, J=9,6, 14,8Hz), 6,09(1H, d, J=10,4Hz), 6,32(1H, dd, J=10,8, 14,8Hz); ESI-MS m/z 644(M+Na) $^+$.

10 **Ejemplo B49 (8E,12E,14E)-3,6,21-Trihidroxi-6,10,12,16,20-pentametil-7-((morfolin-4-il)carbonil)oxi-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B49)**

Compuesto B49

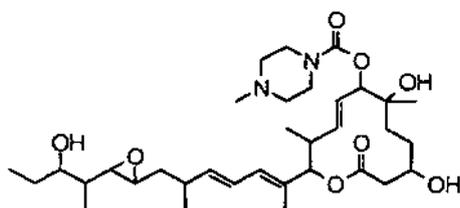


El compuesto del título (un aceite incoloro) se sintetizó mediante el método similar como en el Ejemplo B44.

15 Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0,89(3H, d, J=6,5Hz), 0,90(3H, d, J=7,2Hz), 0,93(3H, t, J=7,6Hz), 1,08(3H, d, J=6,8Hz), 1,14-1,23(4H, m), 1,30-1,67(8H, m), 1,74(3H, s), 2,42-2,61(4H, m), 2,65(1H, dd, J=2,4, 8,4Hz), 2,72(1H, dt, J=2,4, 6,0Hz), 3,35-3,68(9H, m), 3,75-3,81(1H, m), 4,95(1H, d, J=9,6Hz), 5,04(1H, d, J=10,8Hz), 5,57(1H, dd, J=9,6, 15,2Hz), 5,65(1H, dd, J=8,4, 14,8Hz), 5,71(1H, dd, J=9,6, 15,2Hz), 6,09(1H, d, J=10,8Hz), 6,32(1H, dd, J=10,8, 14,8Hz); ESI-MS m/z 630(M+Na) $^+$.

20 **Ejemplo B50 (8E,12E,14E)-3,6,21-Trihidroxi-6,10,12,16,20-pentametil-7-((4-metilpiperazin-1-il)carbonil)oxi-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B50)**

Compuesto B50

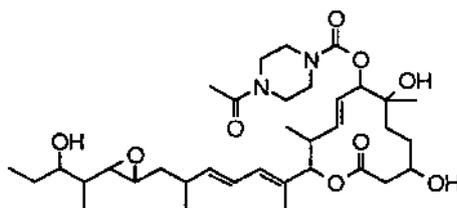


El compuesto del título (un aceite incoloro) se sintetizó mediante el método similar como en el Ejemplo B44.

25 Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0,89(3H, d, J=6,4Hz), 0,90(3H, d, J=6,8Hz), 0,93(3H, t, J=7,6Hz), 1,08(3H, d, J=6,8Hz), 1,14-1,23(4H, m), 1,31-1,67(8H, m), 1,74(3H, s), 2,30(3H, s), 2,37-2,62(8H, m), 2,65(1H, dd, J=2,0, 8,4Hz), 2,72(1H, dt, J=2,0, 6,0Hz), 3,39-3,71(5H, m), 3,75-3,81(1H, m), 4,93(1H, d, J=9,6Hz), 5,04(1H, d, J=10,4Hz), 5,57(1H, dd, J=10,0, 15,2Hz), 5,65(1H, dd, J=8,4, 15,2Hz), 5,71(1H, dd, J=9,6, 14,8Hz), 6,09(1H, d, J=10,0Hz), 6,32(1H, dd, J=10,8, 14,8Hz); ESI-MS m/z 621(M+H) $^+$.

30 **Ejemplo B51 (8E,12E,14E)-7-((4-Acetilpiperazin-1-il)carbonil)oxi-3,6,21-trihidroxi-6,10,12,16,20-pentametil-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B51)**

Compuesto B51

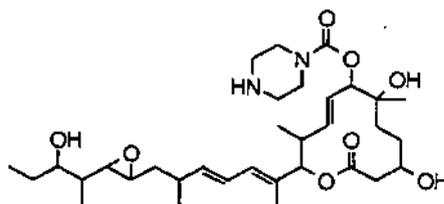


El compuesto del título (un aceite incoloro) se sintetizó mediante el método similar como en el Ejemplo B44.

Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0,88(3H, d, J=6,8Hz), 0,90(3H, d, J=7,2Hz), 0,93(3H, t, J=7,6Hz), 1,08(3H, d, J=6,8Hz), 1,14-1,23(4H, m), 1,32-1,68(8H, m), 1,74(3H, d, J=1,2Hz), 2,12(3H, s), 2,41-2,62(4H, m), 2,65(1H, dd, J=2,4, 8,4Hz), 2,71(1H, dt, J=2,0, 6,0Hz), 3,35-3,72(9H, m), 3,74-3,82(1H, m), 4,96(1H, d, J=9,6Hz), 5,04(1H, d, J=10,4Hz), 5,58(1H, dd, J=9,6, 15,2Hz), 5,65(1H, dd, J=8,4, 14,8Hz), 5,72(1H, dd, J=9,6, 15,2Hz), 6,09(1H, d, J=10,8Hz), 6,32(1H, dd, J=10,8, 14,8Hz); ESI-MS m/z 671(M+Na) $^+$.

Ejemplo B52 (8E,12E,14E)-3,6,21-Trihidroxi-6,10,12,16,20-pentametil-7-((piperazin-1-il)carbonil)oxi-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B52)

Compuesto B52

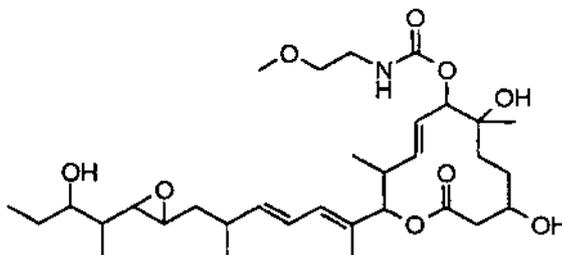


El compuesto del título (un aceite incoloro) se sintetizó mediante el método similar como en el Ejemplo B44.

Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0,89(3H, d, J=6,8Hz), 0,90(3H, d, J=6,8Hz), 0,93(3H, t, J=7,6Hz), 1,08(3H, d, J=6,8Hz), 1,11-1,23(4H, m), 1,26-1,67(8H, m), 1,74(3H, s), 2,42-2,62(4H, m), 2,65(1H, dd, J=2,0, 8,4Hz), 2,69-2,81(5H, m), 3,36-3,69(5H, m), 3,75-3,82(1H, m), 4,94(1H, d, J=9,6Hz), 5,04(1H, d, J=10,8Hz), 5,57(1H, dd, J=10,0, 15,2Hz), 5,66(1H, dd, J=8,8, 15,6Hz), 5,71(1H, dd, J=9,6, 15,2Hz), 6,09(1H, d, J=10,8Hz), 6,32(1H, dd, J=10,8, 14,8Hz); ESI-MS m/z 607(M+H) $^+$.

Ejemplo B53 (8E,12E,14E)-3,6,21-Trihidroxi-7-(N-(2-metoxietil)carbamoiloxi)-6,10,12,16,20-pentametil-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B53)

Compuesto B53



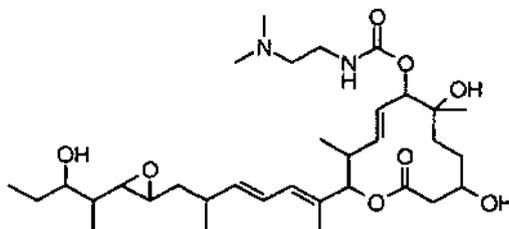
El compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro mediante el método similar como en el Ejemplo B44.

Compuesto B53

Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 500MHz) δ (ppm): 0,90(3H, d, J=6,5Hz), 0,91(3H, d, J=7,0Hz), 0,94(3H, t, J=8,0Hz), 1,09(3H, d, J=7,0Hz), 1,16-1,26(1H, m), 1,21(3H, s), 1,28-1,68(8H, m), 1,75(3H, s), 2,42-2,62(4H, m), 2,66(1H, dd, J=2,5, 8,5Hz), 2,73(1H, dt, J=2,0, 6,0Hz), 3,25-3,32(2H, m), 3,34(3H, m), 3,44(2H, t, J=5,5Hz), 3,48-3,51(1H, m), 3,74-3,82(1H, m), 4,90(1H, d, J=9,5Hz), 5,05(1H, d, J=10,5Hz), 5,56(1H, dd, J=10,0, 15,0Hz), 5,62-5,76(2H, m), 6,09(1H, d, J=10,0Hz), 6,32(1H, dd, J=11,0, 15,0Hz); ESI-MS m/z 618(M+Na) $^+$.

Ejemplo B54 (8E,12E,14E)-7-(N-(2-Dimetilamino)etil)carbamoiloxi-3,6,21-trihidroxi-6,10,12,16,20-pentametil-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B54)

Compuesto B54



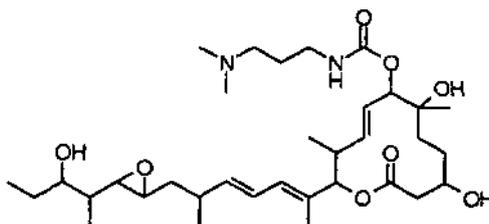
5 El compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro mediante el método similar como en el Ejemplo B44.

Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 500MHz) δ (ppm): 0,89(3H, d, J=7,5Hz), 0,90(3H, d, J=7,5Hz), 0,94(3H, t, J=7,5Hz), 1,09(3H, d, J=7,0Hz), 1,16-1,26(1H, m), 1,21(3H, s), 1,28-1,68(8H, m), 1,75(3H, s), 2,26(6H, s), 2,44(2H, t, J=6,5Hz), 2,44-2,62(4H, m), 2,67(1H, dd, J=2,0, 8,5Hz), 2,73(1H, dt, J=2,0, 6,0Hz), 3,25(2H, t, J=6,0Hz), 3,48-3,54(1H, m), 3,75-3,82(1H, m), 4,90(1H, d, J=10,0Hz), 5,05(1H, d, J=11,0Hz), 5,63-5,74(2H, m), 6,09(1H, d, J=10,5Hz), 6,32(1H, dd, J=11,0, 15,0Hz); ESI-MS m/z 609(M+H)⁺.

10

Ejemplo B55 (8E,12E,14E)-7-(N-(3-Dimetilamino)propil)carbamoiloxi-3,6,21-trihidroxi-6,10,12,16,20-pentametil-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B55)

Compuesto B55



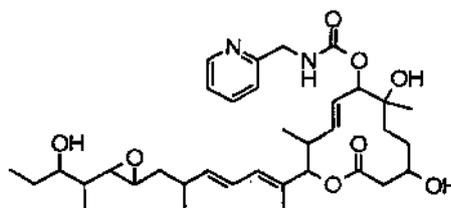
15 El compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro mediante el método similar como en el Ejemplo B44.

Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 500MHz) δ (ppm): 0,89(3H, d, J=7,0Hz), 0,91(3H, d, J=7,0Hz), 0,94(3H, t, J=7,0Hz), 1,09(3H, d, J=7,0Hz), 1,16-1,72(11H, m), 1,21(3H, s), 1,75(3H, s), 2,24(6H, s), 2,36(2H, t, J=8,0Hz), 2,42-2,62(4H, m), 2,66(1H, dd, J=2,0, 8,0Hz), 2,73(1H, dt, J=2,0, 9,0Hz), 3,14(2H, t, J=7,0Hz), 3,48-3,55(1H, m), 3,75-3,82(1H, m), 4,90(1H, d, J=10,5Hz), 5,05(1H, d, J=10,5Hz), 5,64-5,74(2H, m), 6,09(1H, d, J=10,5Hz), 6,32(1H, dd, J=11,0, 15,0Hz); ESI-MS m/z 623(M+H)⁺.

20

Ejemplo B56 (8E,12E,14E)-3,6,21-Trihidroxi-6,10,12,16,20-pentametil-7-N-(2-piridilmetil)carbamoiloxi-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B56)

Compuesto B56



25 El compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro mediante el método similar como en el Ejemplo B44.

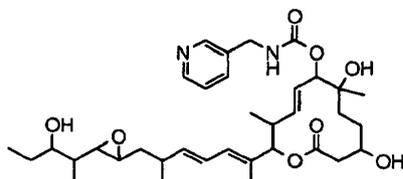
Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0,88(3H, d, J=7,2Hz), 0,89(3H, d, J=7,2Hz), 0,94(3H, t, J=7,6Hz), 1,08(3H, d, J=6,8Hz), 1,16-1,64(9H, m), 1,23(3H, s), 1,74(3H, s), 2,40-2,60(2H, m), 2,52(2H, d, J=4,0Hz), 2,64(1H, dd, J=2,4, 8,4Hz), 2,72(1H, dt, J=2,4, 5,6Hz), 3,43-3,52(1H, m), 3,70-3,81(1H, m), 4,40(2H, s), 4,95(1H, d, J=9,2Hz), 5,04(1H, d, J=10,8Hz), 5,56(1H, dd, J=9,2, 15,6Hz), 5,65(1H, dd, J=8,8, 15,2Hz), 5,73(1H, dd, J=10,4, 15,2Hz),

6,08(1H, d, J=10,8Hz), 6,32(1H, dd, J=11,2, 15,2Hz), 7,29(1H, t, J=5,6Hz), 7,37(1H, d, J=8,0Hz), 7,80(1H, t, J=8,0Hz), 8,47(1H, d, J=5,6Hz); ESI-MS m/z 629(M+H)⁺, 651(M+Na)⁺.

Ejemplo B57 (8E,12E,14E)-3,6,21-Trihidroxi-6,10,12,16,20-pentametil-7-N-(3-piridilmetil)carbamoiloxi-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B57)

5

Compuesto B57



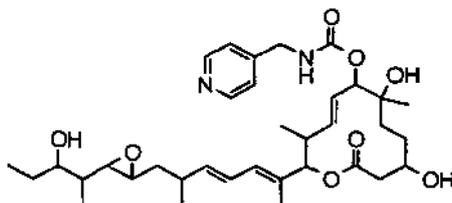
El compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro mediante el método similar como en el Ejemplo B44.

Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0,87(3H, d, J=6,8Hz), 0,90(3H, d, J=6,8Hz), 0,93(3H, t, J=7,2Hz), 1,08(3H, d, J=6,8Hz), 1,17-1,66(9H, m), 1,21(3H, s), 1,74(3H, s), 2,40-2,60(2H, m), 2,52(2H, d, J=3,6Hz), 2,65(1H, dd, J=2,4, 8,4Hz), 2,72(1H, dt, J=2,4, 6,0Hz), 3,43-3,54(1H, m), 3,72-3,82(1H, m), 4,33(2H, s), 4,92(1H, d, J=9,2Hz), 5,04(1H, d, J=10,8Hz), 5,55(1H, dd, J=10,0, 15,2Hz), 5,65(1H, dd, J=8,4, 14,8Hz), 5,70(1H, dd, J=9,6, 15,6Hz), 6,08(1H, d, J=10,8Hz), 6,32(1H, dd, J=10,8, 14,8Hz), 7,39(1H, dd, J=5,2, 8,0Hz), 7,77(1H, d, J=7,6Hz), 8,42(1H, d, J=4,8Hz), 8,47(1H, brs); ESI-MS m/z 651(M+Na)⁺.

Ejemplo B58 (8E,12E,14E)-3,6,21-Trihidroxi-6,10,12,16,20-pentametil-7-N-(4-piridilmetil)carbamoiloxi-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B58)

15

Compuesto B58



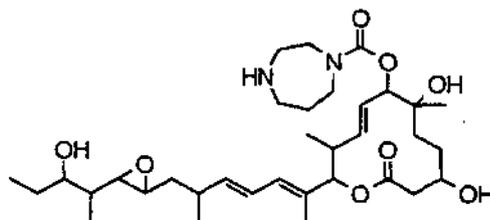
El compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro mediante el método similar como en el Ejemplo B44.

Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0,88(3H, d, J=7,2Hz), 0,89(3H, d, J=6,8Hz), 0,94(3H, t, J=7,6Hz), 1,08(3H, d, J=6,4Hz), 1,15-1,66(9H, m), 1,23(3H, s), 1,74(3H, s), 2,46-2,62(4H, m), 2,65(1H, dd, J=2,0, 8,4Hz), 2,72(1H, dt, J=2,4, 6,0Hz), 3,46-3,55(1H, m), 3,72-3,82(1H, m), 4,35(2H, s), 4,93(1H, d, J=9,6Hz), 5,04(1H, d, J=10,8Hz), 5,56(1H, dd, J=9,6, 15,2Hz), 5,65(1H, dd, J=8,4, 14,8Hz), 5,72(1H, dd, J=9,6, 15,2Hz), 6,09(1H, d, J=11,2Hz), 6,32(1H, dd, J=10,8, 14,8Hz), 7,34(2H, d, J=5,2Hz), 8,45(2H, dd, J=1,6, 4,8Hz); ESI-MS m/z 629(M+H)⁺, 651(M+Na)⁺.

Ejemplo B61 (8E,12E,14E)-3,6,21-Trihidroxi-6,10,12,16,20-pentametil-7-((homopiperazin-1-il)carbonil)oxi-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B61)

25

Compuesto B61



El compuesto del título (un aceite incoloro) se sintetizó mediante el método similar como en el Ejemplo B44.

Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0,89(3H, d, J=6,8Hz), 0,90(3H, d, J=6,8Hz), 0,93(3H, t, J=7,6Hz), 1,08(3H, d, J=6,8Hz), 1,14-1,25(4H, m), 1,34-1,68(8H, m), 1,74(3H, d, J=0,8Hz), 1,77-1,86(2H, m), 2,41-2,63(4H, m), 2,65(1H, dd, J=2,4, 8,4Hz), 2,72(1H, dt, J=2,4, 6,0Hz), 2,73-2,94(4H, m), 3,41-3,68(5H, m), 3,75-3,82(1H, m),

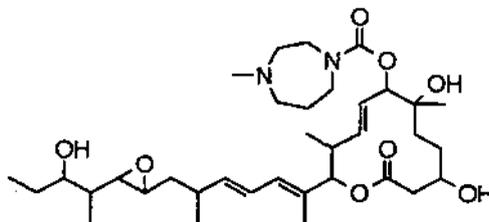
30

4,94(1H, d, J=9,6Hz), 5,05(1H, d, J=10,4Hz), 5,57(1H, dd, J=10,0, 15,2Hz), 5,65(1H, dd, J=8,4, 15,2Hz), 5,72(1H, dd, J=10,0, 15,2Hz), 6,09(1H, d, J=10,8Hz), 6,32(1H, dd, J=10,8, 14,8Hz); ESI-MS m/z 621(M+H)⁺.

Ejemplo B62 (8E,12E,14E)-3,6,21-Trihidroxi-6,10,12,16,20-pentametil-7-((4-metilhomopiperazin-1-il)carbonil)oxi-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B62)

5

Compuesto B62



El compuesto del título (un aceite incoloro) se sintetizó mediante el método similar como en el Ejemplo B44.

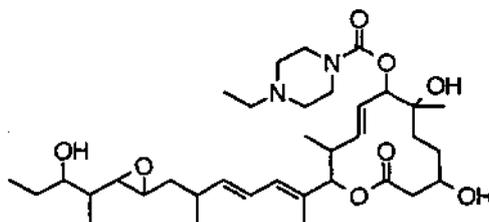
Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0,79(3H, d, J=6,4Hz), 0,80(3H, d, J=7,2Hz), 0,84(3H, t, J=7,6Hz), 0,98(3H, d, J=6,8Hz), 1,05-1,16(4H, m), 1,24-1,58(8H, m), 1,65(3H, d, J=0,8Hz), 1,76-1,84(2H, m), 2,25(3H, s), 2,33-2,58(9H, m), 2,62(1H, dt, J=2,4, 6,0Hz), 3,37-3,46(3H, m), 3,48-3,58(2H, m), 3,66-3,72(1H, m), 4,85(1H, d, J=9,6Hz), 4,95(1H, d, J=10,8Hz), 5,48(1H, dd, J=9,6, 15,2Hz), 5,56(1H, dd, J=8,4, 15,2Hz), 5,63(1H, dd, J=9,6, 15,2Hz), 6,00(1H, d, J=10,8Hz), 6,23(1H, dd, J=10,8, 14,8Hz); ESI-MS m/z 635(M+H)⁺.

10

Ejemplo B65 (8E,12E,14E)-3,6,21-Trihidroxi-6,10,12,16,20-pentametil-7-((4-etilpiperazin-1-il)carbonil)oxi-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B65)

15

Compuesto B65



El compuesto del título (un aceite incoloro) se sintetizó mediante el método similar como en el Ejemplo B44.

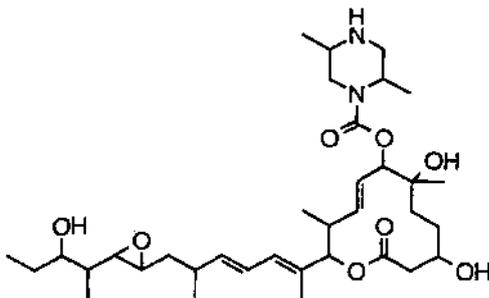
Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0,89(3H, d, J=6,4Hz), 0,90(3H, d, J=6,8Hz), 0,93(3H, t, J=7,6Hz), 1,08(3H, d, J=6,8Hz), 1,11(3H, t, J=7,2Hz), 1,14-1,23(4H, m), 1,33-1,67(8H, m), 1,74(3H, d, J=1,2Hz), 2,40-2,63(10H, m), 2,65(1H, dd, J=2,4, 8,4Hz), 2,72(1H, dt, J=2,4, 6,0Hz), 3,40-3,72(5H, m), 3,75-3,81(1H, m), 4,93(1H, d, J=10,0Hz), 5,04(1H, d, J=10,4Hz), 5,57(1H, dd, J=9,6, 15,2Hz), 5,65(1H, dd, J=8,4, 15,2Hz), 5,71(1H, dd, J=9,6, 15,2Hz), 6,09(1H, d, J=10,8Hz), 6,32(1H, dd, J=10,8, 14,8Hz); ESI-MS m/z 635(M+H)⁺.

20

Ejemplo B67 (8E,12E,14E)-3,6,21-Trihidroxi-6,10,12,16,20-pentametil-7-((2,5-dimetilpiperazin-1-il)carbonil)oxi-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B67)

25

Compuesto B67

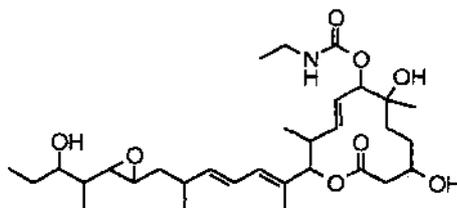


El compuesto del título (un aceite incoloro) se sintetizó mediante el método similar como en el Ejemplo B44.

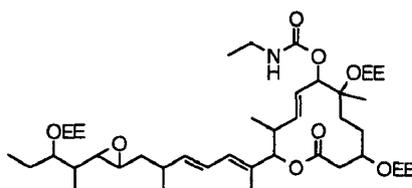
Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0,88(3H, d, $J=6,4\text{Hz}$), 0,90(3H, d, $J=6,8\text{Hz}$), 0,93(3H, t, $J=7,6\text{Hz}$), 1,08(3H, d, $J=6,8\text{Hz}$), 1,11-1,26(10H, m), 1,34-1,68(8H, m), 1,74(3H, d, $J=0,8\text{Hz}$), 2,42-2,62(5H, m), 2,65(1H, dd, $J=2,4, 8,4\text{Hz}$), 2,72(1H, dt, $J=2,4, 6,0\text{Hz}$), 3,04-3,36(2H, m), 3,24-3,30(1H, m), 3,51(1H, dt, $J=4,4, 8,8\text{Hz}$), 3,65-3,73(1H, m), 3,75-3,82(1H, m), 4,18-4,28(1H, m), 4,88-5,00(1H, m), 5,05(1H, d, $J=10,8\text{Hz}$), 5,57(1H, dt, $J=10,0, 15,2\text{Hz}$), 5,65(1H, dd, $J=8,4, 14,8\text{Hz}$), 5,71(1H, dt, $J=9,6, 15,2\text{Hz}$), 6,09(1H, d, $J=10,8\text{Hz}$), 6,32(1H, dd, $J=10,8, 14,8\text{Hz}$); ESI-MS m/z 635($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo B68 (8E,12E,14E)-7-N-Etilcarbamoiloxi-3,6,21-trihidroxi-6,10,12,16,20-pentametil-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B68)

Compuesto B68



(8E,12E,14E)-3,6,21-Tris(1-etoietoxi)-7-N-etilcarbamoiloxi-6,10,12,16,20-pentametil-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida

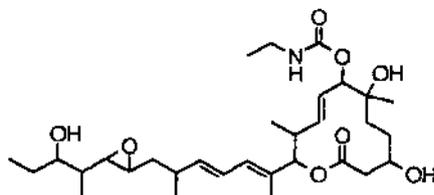


Se añadieron cloruro cuproso (I) (13 mg, 0,13 mmoles) y etil isocianato (16 mg, 0,23 mmoles) a una disolución de (8E,12E,14E)-3,6,21-tris(1-etoietoxi)-7-hidroxi-6,10,12,16,20-pentametil-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (16 mg, 0,023 mmoles) en diclorometano (2,5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (gel de sílice Kanto 60N, esférica, neutra, 40 hasta 100 μm , eluato: acetato de etilo:hexano = 50:50) para dar el compuesto del título (11 mg, 61%) como un aceite incoloro.

ESI-MS m/z 781($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

(8E,12E,14E)-7-N-Etilcarbamoiloxi-3,6,21-trihidroxi-6,10,12,16,20-pentametil-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B68)

Compuesto B68



Se añadió p-toluenosulfonato de piridinio (17 mg, 0,069 mmoles) a una disolución de (8E,12E,14E)-3,6,21-tris(1-etoietoxi)-7-N-etilcarbamoiloxi-6,10,12,16,20-pentametil-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (11 mg, 0,014 mmoles) en metanol (1,5 ml) a temperatura ambiente, seguido de agitación a la misma temperatura durante una hora. La mezcla de reacción se diluyó con 1,5 ml de acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (gel de sílice Kanto 60N, esférica, neutra, 40 hasta 100 μm , eluato: acetato de etilo) para dar el compuesto del título (6,0 mg, 61%) como un aceite incoloro.

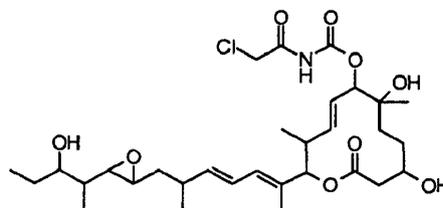
Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0,89(3H, d, $J=7,2\text{Hz}$), 0,90(3H, d, $J=6,8\text{Hz}$), 0,93(3H, t, $J=7,2\text{Hz}$), 1,08(3H, d, $J=6,8\text{Hz}$), 1,10(3H, t, $J=7,2\text{Hz}$), 1,18-1,66(9H, m), 1,20(3H, s), 1,74(3H, s), 2,40-2,61(2H, m), 2,52(2H, d, $J=4\text{Hz}$), 2,65(1H, dd, $J=2,4, 8,4\text{Hz}$), 2,72(1H, dt, $J=2,4, 5,6\text{Hz}$), 3,12(2H, q, $J=7,2\text{Hz}$), 3,51(1H, dt, $J=4,4, 4,4\text{Hz}$),

3,74-3,82(1H, m) 4,88(1H, m), 5,04(1H, d, J=10,8Hz), 5,55(1H, dd, J=10, 15,2Hz), 5,62-5,72(2H, m), 6,09(1H, d, J=10,8Hz), 6,32(1H, dd, J=10,8, 15,2Hz); ESI-MS m/z 588(M+Na)⁺.

Ejemplo B69 (8E,12E,14E)-7-(N-Cloroacetil)carbamoiloxi-3,6,21-trihidroxi-6,10,12,16,20-pentametil-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B69)

5

Compuesto B69



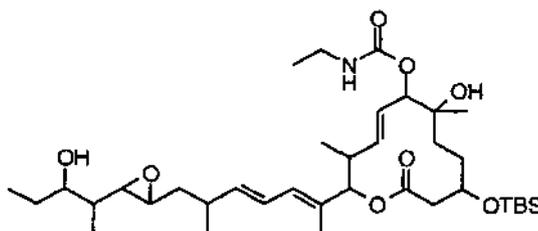
Usando cloroacetil isocianato, el compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro mediante el método similar como en el Ejemplo B68.

10 Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 500MHz) δ (ppm): 0,90(3H, d, J=6,5Hz), 0,90(3H, d, J=7,0Hz), 0,94(3H, t, J=7,5Hz), 1,09(3H, d, J=7,0Hz), 1,16-1,21(4H, m), 1,32-1,68(8H, m), 1,75(3H, s), 2,42-2,64(4H, m), 2,66(1H, dd, J=2,0, 6,0Hz), 3,48-3,56(1H, m), 3,74-3,84(1H, m), 4,44(2H, s), 5,01(1H, d, J=9,5Hz), 5,06(1H, d, J=10,0Hz), 5,60-5,70(2H, m), 5,73(1H, dd, J=10,0, 15,0Hz), 6,10(1H, d, J=11,0Hz), 6,33(1H, dd, J=11,0, 15,0Hz); ESI-MS m/z 636(M+Na)⁺.

Ejemplo B70 (8E,12E,14E)-3-(t-Butildimetilsiloxi)-7-(N-etil)carbamoiloxi-3,6,21-trihidroxi-6,10,12,16,20-pentametil-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B70)

15

Compuesto B70



20 El 7-acetoxi del compuesto obtenido en el Ejemplo B11 se solvolizó mediante el método similar como en el compuesto B12. Después, usando etilamina, se convirtió en el resto 7-(N-etil)carbametoxi mediante el método similar como en el Ejemplo B44, y después el grupo etoxietilo se desprotegió mediante el método similar como en el Ejemplo B44 para dar el compuesto del título como un aceite incoloro.

25 Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 500MHz) δ (ppm): 0,09(3H, s), 0,10(3H, s), 0,88-0,97(18H, m), 1,09(3H, d, J=7,5Hz), 1,12(3H, d, J=7,5Hz), 1,20(3H, s), 1,20-1,26(1H, m), 1,27-1,72(8H, m), 1,73(3H, s), 2,38(1H, dd, J=4,0, 13,0Hz), 2,42-2,64(3H, m), 2,66(1H, d, J=8,0Hz), 2,73(1H, t, J=6,0Hz), 3,08-3,20(2H, m), 3,48-3,56(1H, m), 3,88-3,96(1H, m), 4,88(1H, d, J=11,0Hz), 4,90(1H, d, J=11,0Hz), 5,56(1H, dd, J=10,0, 15,0Hz), 5,64-5,84(2H, m), 6,11(1H, d, J=11,0Hz), 6,32(1H, dd, J=11,0, 15,0Hz); ESI-MS m/z 702(M+Na)⁺.

Ejemplo B71 (8E,12E,14E)-7-Acetoxi-3,6-dihidroxi-6,10,12,16,20-pentametil-21-oxo-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (11107C)

30 Una disolución de Compuesto B10-2 (37 mg, 57 μmoles) obtenido en el Ejemplo B10 en cloroformo (5 ml) se añadió a una suspensión de reactivo de Dess-Martin (72 mg, 170 μmoles) en cloroformo (2,5 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una hora. Una disolución acuosa de tiosulfato de sodio al 10% se añadió a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó vigorosamente. Después, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (gel de sílice Kanto 60N, esférica, neutra, 40 hasta 100 μm, eluato; hexano:acetato de etilo = 2:1 hasta 1:1) para dar un 3-t-butildimetilsiloxi-21-ceto compuesto (30 mg, 81%). Una disolución del 3-t-butildimetilsiloxi-21-ceto compuesto resultante (25 mg, 39 μmoles) en tetrahydrofurano (100 μl) se añadió a una mezcla de ácido trifluoroacético:tetrahydrofurano:agua = 1:10:5 (2 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. Después de que se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción, la capa orgánica se lavó con una disolución acuosa de bicarbonato de sodio saturado y con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se evaporó. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (gel de sílice Kanto 60N, esférica, neutra, 40 hasta 100 μm, eluato; hexano:acetato de etilo = 1:3) para dar un aceite incoloro (11,1 mg,

35

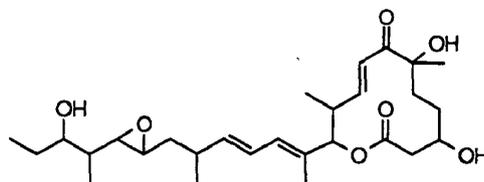
40

54%). Se confirmó mediante TLC y HPLC que este producto era idéntico a 11107C obtenido a partir del caldo cultivado de microbiana.

Ejemplo B72 (8E,12E,14E)-3,6,21-Trihidroxi-7-oxo-6,10,12,16,20-pentametil-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B72)

5

Compuesto B72

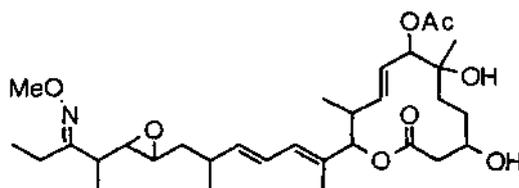


Una disolución de (8E,12E,14E)-3,6,21-tri(1-etoxietoxi)-7-hidroxi-6,10,12,16,20-pentametil-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (10 mg, 14 μ moles) obtenida en el Ejemplo B39 en cloroformo (0,5 ml) se añadió a una suspensión de reactivo de Dess-Martin (60 mg, 140 μ moles) en cloroformo (2 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en una disolución acuosa de tiosulfato de sodio, y la mezcla se agitó vigorosamente. Después, se le añadió acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó. El residuo resultante se disolvió en 2 ml de metanol, y se le añadió p-toluenosulfonato de piridinio (3 mg, 11 μ moles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 20 horas. El disolvente se eliminó, y el residuo resultante se disolvió en acetato de etilo. La mezcla se lavó con una disolución acuosa de bicarbonato de sodio saturado y con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de capa fina (MERCK Silica gel 60 F254, 0,2 mm, disolución reveladora; hexano:acetato de etilo = 1:5) y HPLC preparativa (Shiseido CAPCELL PAK C₁₈, 10 mm I.D. x 250mm, eluato; acetonitrilo:agua = 20:80-80:20) para dar el compuesto del título (0,11 mg, 2%) como un aceite incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 500MHz) δ (ppm): 0,91(3H, d, J=7,5Hz), 0,94(3H, t, J=7,5Hz), 0,96(3H, d, J=7,0Hz), 1,10(3H, d, J=7,0Hz), 1,10-1,26(2H, m), 1,29(3H, m), 1,30-1,56(4H, m), 1,58-1,72(2H, m), 1,78(3H, s), 1,77-1,86(1H, m), 2,31(1H, dd, J=8,0, 14,0Hz), 2,44-2,54(1H, m), 2,64-2,76(4H, m), 3,48-3,56(1H, m), 4,13-4,20(1H, m), 5,05(1H, d, J=10,5Hz), 5,69(1H, dd, J=9,0, 15,0Hz), 6,11(1H, d, J=11,0Hz), 6,28(1H, dd, J=10,5, 15,5Hz), 6,34(1H, dd, J=11,0, 15,0Hz), 7,03(1H, d, J=15,5Hz); ESI-MS m/z 515(M+Na)⁺.

Ejemplo B74 (8E,12E,14E)-7-Acetoxi-3,6-dihidroxi-21-metoxiimino-6,10,12,16,20-pentametil-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B74)

Compuesto B74

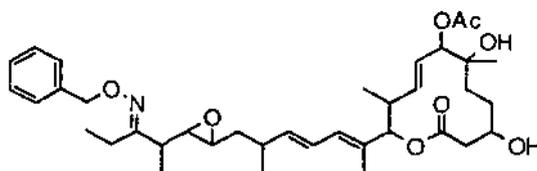


Una disolución de metoxihidroxiilamina (1,2 mg, 0,014 mmoles) en piridina (0,5 ml) se añadió a una disolución de (8E,12E,14E)-7-acetoxi-3,6,21-trihidroxi-6,10,12,16,20-pentametil-21-oxo-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (5,0 mg, 0,0093 mmoles) en piridina (0,5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía de capa fina (MERCK Silica gel 60 F254, 0,2 mm, disolución reveladora; acetato de etilo) para dar el compuesto del título (2,2 mg, 42%) como un aceite incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0,87(3H, d, J=6,4Hz), 1,03(3H, d, J=7,4Hz), 1,05-1,10(6H, m), 1,18(3H, s), 1,26-1,70(6H, m), 1,74(3H, s), 2,06(3H, s), 2,20-2,32(2H, m), 2,42-2,60(3H, m), 2,52(2H, d, J=4,0Hz), 2,70-2,88(2H, m), 3,73-3,80(1H, m), 3,78(3H, s), 5,04(2H, d, J=10,0Hz), 5,56(1H, dd, J=10,0, 15,2Hz), 5,66(1H, dd, J=8,4, 16,4Hz), 5,69(1H, dd, J=9,2, 15,6Hz), 6,09(1H, d, J=10,8Hz), 6,32(1H, dd, J=12,8, 14,8Hz); ESI-MS m/z 586(M+Na)⁺.

Ejemplo B75 (8E,12E,14E)-7-Acetoxi-21-benziloxiimino-3,6-dihidroxi-6,10,12,16,20-pentametil-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B75)

Compuesto B75



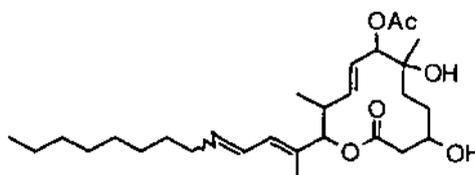
El compuesto del título (un aceite incoloro) se sintetizó mediante el método similar como en el Ejemplo B74.

- 5 Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0,85(3H; t, $J=6,8\text{Hz}$), 1,03-1,15(10H, m), 1,18(3H, s), 1,32-1,47(3H, m), 1,52-1,68(3H, m), 1,71-1,74 (3H, m), 2,06(3H, s), 2,10-2,37(2H, m), 2,38-2,61(4H, m), 2,66-2,91(2H, m), 3,74-3,81(1H, m), 4,99-5,06(4H, m), 5,51-5,73(3H, m), 6,02-6,11(1H, 6,24-6,35(1H, m), 7,23-7,34 (5H, m); ESI-MS m/z 662($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

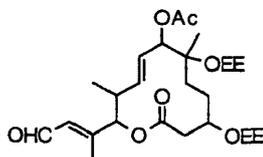
Ejemplo B76 (8E,12E)-7-Acetoxi-3,6-dihidroxi-6,10,12-trimetiltricososa-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B76)

10

Compuesto B76



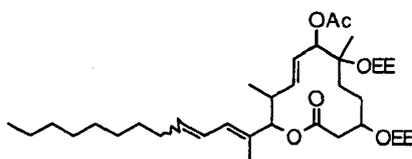
(8E,12E)-7-Acetoxi-3,6-bis(1-etoxietoxi)-6,10,12-trimetil-14-oxotetradeca-8,12-dien-11-olida



- 15 Una disolución de tetraóxido de osmio (4,9 mg, 0,13 mmoles) en piridina (1,2 ml) se añadió a (8E,12E,14E)-7-acetoxi-3,6,21-tris(1-etoxietoxi)-6,10,12,16,20-pentametil-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (18 mg, 0,024 mmoles) a -10°C . La mezcla se agitó a la misma temperatura durante una hora. Una disolución acuosa de NaHSO_3 se añadió a la mezcla de reacción, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1N y con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó, para dar un compuesto diólico bruto (14 mg, 71%) como un aceite incoloro. El producto bruto
- 20 resultante se usó para la reacción siguiente sin purificación. Se añadieron tetraacetato de plomo (41 mg, 0,092 mmoles) y carbonato de potasio (18 mg, 0,13 mmoles) a una disolución del compuesto diólico bruto (15 mg, 0,018 mmoles) en tolueno (1,0 ml) a temperatura ambiente, seguido de agitación a la misma temperatura durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 15 ml de acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel
- 25 de sílice (gel de sílice Kanto 60N, esférica, neutra, 40 hasta 100 μm , eluato; hexano:acetato de etilo = 50:50) para dar el compuesto del título (5,4 mg, 57%) como un aceite incoloro.

Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0,95(3H, d, $J=6,8\text{Hz}$), 1,12-1,36(15H, m), 1,38-1,78(4H, m), 2,04(3H, s), 2,19(3H, s), 2,46-2,68(3H, m), 3,46-3,90(5H, m), 4,74-5,23(4H, m), 5,58(1H, dd, $J=10,0, 15,6\text{Hz}$), 5,74-5,86(1H, m), 6,02(1H, d, $J=7,6\text{Hz}$), 10,03(1H, d, $J=7,6\text{Hz}$); ESI-MS m/z 535($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

- 30 (8E,12E)-7-Acetoxi-3,6-bis(1-etoxietoxi)-6,10,12-trimetiltricososa-8,12,14-trien-11-olida



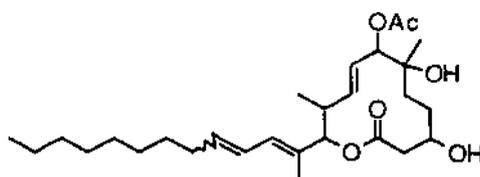
Una disolución 1,57 M de n-BuLi en hexano (0,17 ml) se añadió gota a gota a una disolución de diisopropilamina (31 mg, 0,36 mmoles) en tetrahidrofurano (1,8 ml) a -78°C , seguido de agitación a la misma temperatura durante 20 min.

A la disolución resultante, se añadió una disolución de 1,3-benzotiazol-2-ilnonilsulfona (44 mg, 0,14 mmoles) en tetrahidrofurano (1 ml) a -78°C, seguido de agitación a la misma temperatura durante 30 min. Se añadieron 0,6 ml de la disolución resultante (que corresponde a 8,8 mg, 0,027 mmoles del anión de 1,3-benzotiazol-2-ilnonilsulfona) a una disolución de (8E,12E)-7-acetoxi-3,6-bis(1-etoxietoxi)-6,10,12-trimetil-14-oxotetradeca-8,12-dien-11-olida (6,9 mg, 0,013 mmoles) en tetrahidrofurano (0,5 ml) a -78°C. La temperatura de la disolución resultante se elevó gradualmente (durante una hora 50 min.) hasta la temperatura ambiente con agitación. Se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, y la mezcla se diluyó posteriormente con acetato de etilo. Después, la mezcla se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (gel de sílice Kanto 60N, esférica, neutra, 40 hasta 100 µm, eluato; hexano:acetato de etilo = 80:20) para dar el compuesto del título (3,2 mg, 38%) como un aceite amarillo pálido.

ESI-MS m/z 645 (M+Na)⁺.

(8E,12E)-7-Acetoxi-3,6-dihidroxi-6,10,12-trimetil-tricosa-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto 76)

Compuesto 76

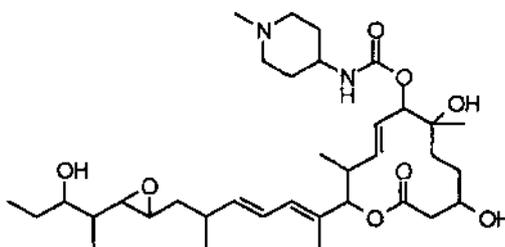


Se añadió p-toluenosulfonato de piridinio (13 mg, 0,051 mmoles) a una disolución de (8E,12E)-7-acetoxi-3,6-bis(1-etoxietoxi)-6,10,12-trimetil-tricosa-8,12,14-trien-11-olida (3,2 mg, 0,0051 mmoles) en metanol (1 ml) a temperatura ambiente, seguido de agitación a la misma temperatura durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 1 ml de acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía de capa fina (MERCK Silica gel 60 F254, 0,25 mm, disolución reveladora; hexano:acetato de etilo = 1:2) para dar el compuesto del título (1,2 mg, 49%) como un aceite amarillo pálido.

Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0,85-0,92(6H, m), 1,18(3H, s), 1,20-1,65(16H, m), 1,73(3H, d, J=4Hz), 2,06(3H, s), 2,07-2,23(2H, m), 2,50-2,62(3H, m), 3,75-3,82(1H, m), 5,02-5,12(2H, m), 5,50-5,62(1H, m), 5,62-5,80(2H, m), 6,04-6,43 (2H, m); ESI-MS m/z 501 (M+Na)⁺.

Ejemplo B79 (8E,12E,14E)-3,6,21-Trihidroxi-6,10,12,16,20-pentametil-7-N-(1-metilpiperidin-4-il)carbamoiloxi-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B79)

Compuesto B77

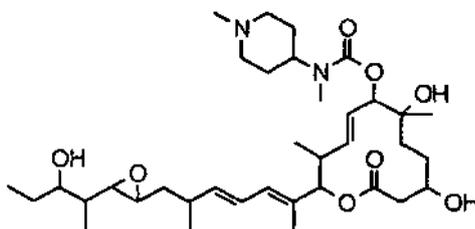


El compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro mediante el método similar como en el Ejemplo B44.

Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 500MHz) δ (ppm): 0,89(3H, d, J=7,0Hz), 0,89(3H, d, J=8,0Hz), 0,94(3H, t, J=7,0Hz), 1,07(3H, d, J=7,0Hz), 1,14-1,24(1H, m), 1,20(3H, s), 1,26-1,68(10H, m), 1,74(3H, s), 1,84-1,94(2H, m), 2,10-2,20(2H, m), 2,28(3H, s), 2,40-2,64(4H, m), 2,66(1H, dd, J=2,0, 8,0Hz), 2,73(1H, dt, J=2,5, 6,0Hz), 2,78-2,88(2H, m), 3,30-3,46(1H, br), 3,48-3,55(1H, m), 3,74-3,82(1H, m), 4,89(1H, d, J=10,0Hz), 5,05(1H, d, J=11,0Hz), 5,55(1H, dd, J=9,5, 15,0Hz), 5,62-5,74(2H, m), 6,09(1H, d, J=11,0Hz), 6,31(1H, dd, J=11,0, 15,0Hz); ESI-MS m/z 635(M+H)⁺.

Ejemplo B80 (8E,12E,14E)-3,6,21-Trihidroxi-6,10,12,16,20-pentametil-7-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)carbamoiloxi-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B80)

Compuesto B80

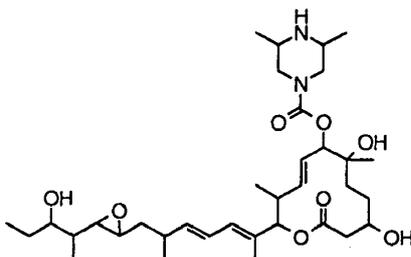


El compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro mediante el método similar como en el Ejemplo B44.

- 5 Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0,88(3H, d, $J=6,4\text{Hz}$), 0,90(3H, d, $J=6,8\text{Hz}$), 0,93(3H, t, $J=7,6\text{Hz}$), 1,08(3H, d, $J=6,8\text{Hz}$), 1,14-1,22(4H, m), 1,33-1,68(10H, m), 1,74(3H, s), 1,74-1,87(2H, m), 2,06-2,21(2H, m), 2,28(3H, s), 2,42-2,62(4H, m), 2,65(1H, dd, $J=2,4, 8,4\text{Hz}$), 2,72(1H, dt, $J=2,4, 6,0\text{Hz}$), 2,84(3H, br-s), 2,87-2,97(2H, m), 3,51(1H, dt, $J=4,4, 8,4\text{Hz}$), 3,75-3,81(1H, m), 3,87-4,14(1H, m), 4,95(1H, d, $J=9,6\text{Hz}$), 5,05(1H, d, $J=10,8\text{Hz}$), 5,56(1H, dd, $J=10,0, 15,2\text{Hz}$), 5,65(1H, dd, $J=8,4, 14,8\text{Hz}$), 5,72(1H, dd, $J=9,6, 14,8\text{Hz}$), 6,09(1H, d, $J=10,0\text{Hz}$), 6,32(1H, dd, $J=10,8, 14,8\text{Hz}$); ESI-MS m/z 649(M+H) $^+$.
- 10

Ejemplo B81 (8E,12E,14E)-3,6,21-Trihidroxi-6,10,12,16,20-pentametil-7-((3,5-dimetilpiperazin-1-il)carbonil)oxi-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B81)

Compuesto B81



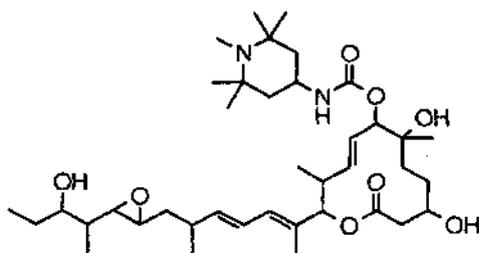
- 15 El compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro mediante el método similar como en el Ejemplo B44.

Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0,88(3H, d, $J=6,4\text{Hz}$), 0,90(3H, d, $J=6,8\text{Hz}$), 0,93(3H, t, $J=7,6\text{Hz}$), 1,05-1,10(9H, m), 1,14-1,22(4H, m), 1,33-1,68(8H, m), 1,74(3H, d, $J=0,8\text{Hz}$), 2,30-2,62(6H, m), 2,65(1H, dd, $J=2,4, 8,4\text{Hz}$), 2,66-2,77(3H, m), 3,51(1H, dt, $J=4,4, 8,4\text{Hz}$), 3,75-3,81(1H, m), 3,90-4,02(1H, m), 4,15-4,28(1H, m), 4,88-4,99(1H, m), 5,04(1H, d, $J=10,4\text{Hz}$), 5,57(1H, dd, $J=10,0, 15,2\text{Hz}$), 5,65(1H, dd, $J=8,4, 15,2\text{Hz}$), 5,71(1H, dd, $J=9,6, 15,2\text{Hz}$), 6,09(1H, d, $J=10,0\text{Hz}$), 6,32(1H, dd, $J=10,8, 15,2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 635(M+H) $^+$.

20

Ejemplo B82 (8E,12E,14E)-3,6,21-Trihidroxi-6,10,12,16,20-pentametil-7-N-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)carbamoiloxi-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida (Compuesto B82)

Compuesto B82



- 25 El compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro mediante el método similar como en el Ejemplo B44.

Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0,89(3H, d, $J=6,8\text{Hz}$), 0,90(3H, d, $J=6,8\text{Hz}$), 0,93(3H, t, $J=7,6\text{Hz}$), 1,06-1,80(34H, m), 2,27(3H, s), 2,42-2,61(4H, m), 2,65(1H, dd, $J=2,4, 8,4\text{Hz}$), 2,72(1H, dt, $J=2,4, 6,0\text{Hz}$), 3,51(1H, dt, $J=4,4, 8,4\text{Hz}$), 3,74-3,83(2H, m), 4,87-4,92(1H, m), 5,05(1H, d, $J=10,8\text{Hz}$), 5,55(1H, dd, $J=10,0, 15,2\text{Hz}$), 5,65(1H,

dd, J=8,4, 14,8Hz), 5,69(1H, dd, J=9,6, 14,8Hz), 6,09(1H, d, J=10,8Hz), 6,32(1H, dd, J=11,2, 14,8Hz); ESI-MS m/z 691(M+H)⁺.

Ejemplo C1 Acción supresora de la producción de VEGF de 11107A-G en célula de glioma humana U251

5 Célula de glioma humana U251 cultivada en medio de Eagle modificado de DULBECCO (DMEM; fabricado por SIGMA Co., Ltd.) que contiene 10% de suero fetal de ternera, penicilina (100 unidades/ml) y estreptomina (100 µg/ml) se dispuso en placas de 96 pocillos a 4×10^4 células/pocillo. Después de cultivar a 37°C toda la noche en una incubadora de CO₂ (5% de CO₂), los medios se retiraron, y se cargaron 180 µl de la disolución de incubación mencionada anteriormente. Después de añadir 20 µl de la disolución de incubación mencionada anteriormente que contiene el compuesto de ensayo diluido con una sucesión de 3 veces, se incubaron en una incubadora con poco oxígeno (2% de O₂) durante 18 horas. Sus sobrenadantes se midieron mediante un kit de ELISA (Immunobiology Research Institute).

10 Se determinó la concentración a la que la cantidad de VEGF expresado mediante estimulación con bajo oxígeno se suprimió hasta 50% (valor de IC₅₀), y los resultados se muestran en la Tabla 9. Como se muestra en la Tabla, 11107B suprimió muy fuertemente la producción de VEGF, y 11107C y 11107D le siguieron en fortaleza a 11107B. Las actividades de 11107F y 11107G fueron muy débiles.

Compuesto	Acción supresora de la producción de VEGF: IC ₅₀ (ng/ml)
11107 B	0,8
11107 C	3,0
11107 D	3,2
11107 E	36,3
11107 A	111

Ejemplo C2 Acción supresora de la producción de VEGF de 11107B en diversas células de carcinoma

20 Célula de cáncer de colon humano WiDr, célula de cáncer de próstata humano PC3, célula de cáncer de colon humano DU145 y célula de cáncer de colon humano HT1080, que se cultivaron en medio Eagle modificado de DULBECCO (fabricado por DMEM SIGMA Co., Ltd.) que contiene 10% de suero fetal de ternera, penicilina (100 unidades/ml) y estreptomina (100 µg/ml) se dispensaron en placas de 96 pocillos a 3×10^4 células/pocillo. Después de cultivar a 37°C toda la noche en una incubadora de CO₂ (5% de CO₂), los medios se retiraron, y se cargaron 180 µl de la disolución de incubación mencionada anteriormente. Después de añadir 20 µl de la disolución de incubación mencionada anteriormente que contiene el compuesto de ensayo diluido con una sucesión de 3 veces, se incubaron en una incubadora con poco oxígeno (2% de CO₂) durante 18 horas. Sus sobrenadantes se midieron mediante un kit de ELISA (Immunobiology Research Institute).

25 Se determinó la concentración a la que la cantidad de VEGF expresado mediante estimulación con poco oxígeno se suprimió hasta 50% (valor de IC₅₀), y los resultados se muestran en la Tabla 10. 11107B suprimió la producción de VEGF de la forma más fuerte, y 11107C y 11107D le siguieron en fortaleza a 11107B. 11107B mostró el efecto supresor de la producción de VEGF a todas las células usadas para el experimento.

Diversas células cancerosas	Acción supresora de la producción de VEGF: IC ₅₀ (ng/ml)
W Dr	0,65
PC 3	0,71
DU-145	1,05
HT 1080	1,89

Ejemplo C3 Acción supresora de la proliferación de cáncer sólido de 11107B

35 A fin de estudiar la acción supresora de la proliferación de cáncer sólido de 11107B in vivo, se transplantó célula BSY-1 de cáncer de mama humano a los lados del cuerpo subcutáneo de ratones. Los animales se agruparon de manera que la media de los volúmenes de los grupos respectivos se hizo uniforme, cuando alcanzó alrededor de

100 mm³. El grupo de control estaba formado por 10 ratones, y los grupos a los que se les administró 11107B estaban formados por 5 ratones. Se administró 11107B a los grupos de administración de 11107B una vez mediante inyección intravenosa de manera que fuese 10 mg/kg, y se administró vehículo al grupo de control. Se midieron los volúmenes tumorales en el quinto día, octavo día, 12^o día y 15^o día, y los volúmenes tumorales relativos se determinaron ajustando el volumen tumoral al inicio de la administración como 1. Los resultados se muestran en la Tabla 11.

Como se muestra en la Tabla, 11107B mostró el efecto de suprimir el tumor sólido mediante una única administración.

Días después de la administración	1	5	8	12	15
Grupo de control	1	1,79	2,05	2,54	2,59
Grupo de 11107B	1	1,08	1,28	1,40	1,70

10 **Ejemplo C4 Construcción de sistema informador para identificar un compuesto que suprime la transcripción de VEGF**

(1) Construcción de vector informador que refleja la transcripción a partir del promotor de VEGF

A fin de preparar un sistema informador que refleja la transcripción a partir del promotor de VEGF, se clonó la secuencia del promotor de VEGF, y se insertó en un vector secretor de fosfatasa alcalina (PLAP) para construir el vector informador.

A fin de obtener la región promotora de VEGF humano, se clonó el genoma de VEGF a partir de la librería de fagos. Los cebadores de la PCR que tienen las secuencias descritas en los Números de Secuencias 1 y 2 se diseñaron basándose en ADNc de VEGF (número de acceso GenBank: X62568), y se obtuvo un fragmento que tiene alrededor de 340 pb al llevar a cabo la PCR. Se identificó la librería de fagos del genoma humano (librería genómica humana, Clontech Co.) usando ésta como una sonda para obtener pUC18-VEGFA que contiene alrededor de 5,4 kb de la región flanqueante de 5' de VEGF. El pUC18-VEGFA se escindió mediante KpnI/NheI, la región del promotor de VEGF de alrededor de 2,3 kb obtenida se insertó en el sitio de multiclonación KpnI/NheI del vector secretor de fosfatasa alcalina (PLAP) (Goto et al, Mol. Pharmacol., 49, 860-873, 1996), y de este modo se construyó el vector VEGF-PLAP.

El vector VEGF-PLAP se introdujo en la célula U251 cultivada en el medio de Eagle modificado de DULBECCO (DMEM; fabricado por SIGMA Co., Ltd.) que contiene 10% de suero fetal de ternera, y se cultivó en presencia de 1 mg/ml de G418 (Merck Co.) para establecer un clon estable resistente a G418 (célula U251/1-8).

Se confirmó que la célula U251/1-8 segregó PLAP bajo poco oxígeno (incubadora de 2% de O₂) de la misma manera como en el informe (Cell. Mol. Biol. Res. 40, 35-39, 1994), y fue un sistema informador que refleja la transcripción a partir del promotor de VEGF. La identificación del compuesto que suprime la producción de VEGF que se indujo mediante estimulación con poco oxígeno se llevó a cabo más abajo usando el clon.

Ejemplo C5 Actividad supresora de la transcripción de VEGF de diversos análogos y derivados de 11107

A fin de eliminar la influencia de fosfatasas alcalinas en suero, se enjuagó dos veces a la célula U251/1-8 con la cantidad adecuada de PBS (disolución salina tamponada con fosfato), se diluyó en el medio DMEM que contiene 10% de suero en el que se inactivaron las fosfatasas alcalinas mediante el tratamiento de 60°C durante 20 min., y se dispensó en placas de 96 pocillos a 4 x 10⁴ células/180 µl.

Tras cultivar toda la noche a 37°C en una incubadora de CO₂ (5% de CO₂), se añadieron 20 µl de la disolución de incubación mencionada anteriormente que contiene el compuesto de ensayo diluido con una sucesión de 3 veces, y después se incubó en una incubadora con poco oxígeno (2% de CO₂) durante 18 horas. Con respecto a la actividad de PLAP en los sobrenadantes del cultivo, se añadieron 10 µl de los sobrenadantes a 50 µl de disolución tampón 0,28 M de Na₂CO₃-NaHCO₃ (pH 10,0, 8,0 mM de MgSO₄), y finalmente se añadieron 50 µl de sustrato de fosfatasa alcalina (LUMISTEIN, Genomescience Co.). Después de hacer reaccionar durante 1 hora, la actividad de fosfatasa alcalina de la PLAP se midió detectando la luminiscencia química mediante un lector de microplacas (Perkin-Elmer Co.).

La actividad de PLAP bajo oxígeno habitual se ajustó como 0%, la actividad de PLAP de la célula que se trató con poco oxígeno se ajustó como 100%, y la concentración supresora de la actividad de PLAP en un 50% se ajustó como el valor de IC50 de PLAP.

Se midieron los valores de IC50 de la actividad supresora de la transcripción de VEGF de análogos de 11107 obtenidos en los Ejemplos A1 a A82, y como resultado, los valores de IC50 de 11107B, 11107C, 11107D, 11107E,

11107H, 11107I, 11107J, 11107K, 11107L, 11107M, 11107N, 11107P, 11107Q, 11107R, 11107T, 11107U, 11107W, 11107X, 11107Y, 11107Z, 11107AB, 11107AD, 11107AE, 11107AJ, 11107AL, 11107AM, 11107AN, 11107AP, 11107AQ, 11107AW, 11107AX, 11107AY, 11107AZ, 11107BF, 11107BG, 11107BH y 11107BI estuvieron dentro de un intervalo de 1 a 100 nM, y mostraron actividad supresora de la transcripción de VEGF.

- 5 Además, se midieron los valores de IC50 de la actividad supresora de la transcripción de VEGF de los derivados de 11107 obtenidos en los Ejemplos B1 a B58, y como resultado, los valores de IC50 de los Compuestos B1-1, B1-2, B2-1, B2-2, B3-1, B3-2, B8-1, B8-2, B8-4, B8-5, B9, B16-1, B18-1, B18-3, B20-2, B21-2, B21-3, B21-4, B23-1, B29, B30-2, B30-3, B33-1, B33-2, B35-1, B35-2, B36-2, B41, B42, B43-1, B43-2, B44, B45, B46, B47, B48, B49, B50, B51, B52, B53, B54, B55, B56, B57, B58, B61, B62, B65, B67, B69, B74, B75, B79, B80, B81, B82 estaban dentro de un intervalo de 0,5 a 100 nM, y mostraron actividad supresora de la transcripción de VEGF.

Específicamente, los valores de IC50 se muestran en la Tabla a continuación.

Análogos y derivados	Actividad supresora de la transcripción de VEGF (IC 50:nM)
11107B	1,8
11107C	8,2
11107D	6,6
11107H	3,1
11107J	5,9
11107K	2,7
11107AM	2,6
11107BH	2,6
Compuesto B 20-2	1,6

Ejemplo C6 Actividad supresora del crecimiento de 11107B frente a diversas células de cáncer

(1) Actividad supresora del crecimiento de 11107B frente a célula de leucemia

- 15 Célula megacariocítica de sangre humana Dami, célula linfoblástica aguda humana MOLT 4, célula mielogenosa crónica humana K562, linfoma histiocítico humano U937 y linfoma de ratón p388 cultivadas en RPMI 1640 (fabricado por SIGMA Co., Ltd.) que contiene 10% de suero fetal de ternera se dispensaron en placas de 96 pocillos a 2×10^3 células/180 μ l, y se cultivaron a 37°C toda la noche en una incubadora de CO₂ (5% de CO₂). Después, se añadieron 20 μ l de la disolución de incubación mencionada anteriormente que contiene 11107B diluido con una sucesión de 2 veces, y se cultivó posteriormente en una incubadora de CO₂ durante 3 días.

- 25 Se añadieron 20 μ l de reactivo Alamar Blue (Biosource Co.) a la célula cultivada, y la actividad de fluorescencia (ex 530 nm/em 590 nm) se midió mediante un lector de microplacas (ARBO, Perkin-Elmer Co.) después de 3 a 5 horas. El crecimiento celular del control al que no se añadió el compuesto se establece como 100%, y se determinó la concentración a la que se suprimió en un 50%. Como se muestra en la Tabla, 11107B mostró actividad supresora del crecimiento frente a un amplio intervalo de células de leucemia.

Cepa celular	Actividad supresora de la multiplicación IC 50 (nM)
D am i	12
MOLT4	1,5
U937	1,1
K562	2,1
p388	2

(2) Actividad supresora del crecimiento de 11107B frente a diversas células de cáncer

Célula de cáncer de pulmón humano H460, célula de glioma humano U251, célula de cáncer de mama humano

BSY-1 y MDA-MB435, célula de cáncer de próstata humano PC-3 y DU145, célula de cáncer ovárico humano OVCAR-3, y célula de cáncer de colon humano WiDr y célula de melanoma de ratón B16, cultivadas en DMEM (fabricado por SIGMA Co., Ltd.) que contiene 10% de suero fetal de ternera, se dispensaron en placas de 96 pocillos a 2×10^3 células/180 μ l, y se cultivaron a 37°C toda la noche en una incubadora de CO₂ (5% de CO₂). Después, se añadieron 20 μ l de la disolución de incubación mencionada anteriormente que contiene compuestos de ensayo diluidos con una sucesión de 2 veces, y se cultivó adicionalmente en una incubadora de CO₂ durante 3 días.

Se añadieron 20 μ l de reactivo Alamar Blue (Biosource Co.) a las células cultivadas, y tras 3 a 5 horas, se midió la actividad de fluorescencia (ex 530 nm/em 590 nm) mediante un lector de microplacas (ARBO, Perkin-Elmer Co.). El crecimiento celular del control al que no se añadió el compuesto se estableció como 100%, y se determinó la concentración a la que se suprimió en un 50%. Los valores de IC50 para las estirpes celulares estudiadas fueron 0,9 a 2,9 nM, y 11107B mostró la actividad supresora del crecimiento frente a un amplio intervalo de especies cancerosas.

Ejemplo C7 Acción supresora del crecimiento de cáncer sólido de diversos análogos y derivados de 11107

A fin de estudiar la acción supresora del crecimiento de cáncer sólido de diversos análogos y derivados de 11107 *in vivo*, se transplantaron células de cáncer de colon humano WiDr a los lados del cuerpo subcutáneo de ratones. Los animales se agruparon de manera que la media de los volúmenes de los grupos respectivos se hicieran uniformes, cuando alcanzaron alrededor de 100 mm³. El grupo de control estaba formado por 10 ratones, y los grupos a los que se les administraron análogos y derivados de 11107 estaban formados por 5 ratones. Se administraron diversos análogos y derivados de 11107 a los grupos de administración durante cinco días mediante inyección intravenosa de manera que fuesen 0,625 mg, 2,5 mg y 10 mg/kg/día, y se administró vehículo al grupo de control. Se midieron los volúmenes tumorales en el día decimoquinto y en el día decimosexto, y las relaciones de los volúmenes tumorales relativas (T/C%) se determinaron estableciendo el volumen tumoral del grupo del control como 1. Entre los análogos y derivados de 11107 estudiados, 11107B, 11107D, 11107BH y los Compuestos B20-2, B50, B52, B54 y B55 mostraron el efecto de suprimir el incremento en el volumen tumoral, y las relaciones de volúmenes tumorales relativas (T/C%) frente al grupo de control estuvieron dentro de un intervalo de 1 a 50%.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Eisai Co., Ltd.
 <120> Nueva sustancia bioactiva
 <130> 99 507
 <150> JP 2001/25458
 <151> 2001-02-01
 <160> 2
 <170> PatentIn version 3.4
 <210> 1
 <211> 30
 <212> ADN
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Cebador de PCR
 <400> 1
 atgaacttc tgctgtcttg ggtgcattgg 30
 <210> 2
 <211> 29
 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>

<223> Cebador de PCR

<400> 2

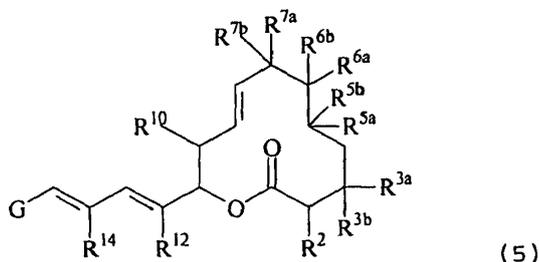
ctggccttgg tgaggtttgt accgcataa 29

5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por

(a) la fórmula (5), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato de ellos,



5 en la que en la fórmula (5),

R^2 , R^{10} , R^{12} , y R^{14} son iguales o diferentes los unos de los otros y cada uno representa hidrógeno o metilo;

R^{3a} , R^{3b} , R^{5a} , R^{5b} , R^{6a} , y R^{6b} son iguales o diferentes los unos de los otros y cada uno representa

(1) hidrógeno,

(2) hidroxilo,

10 (3)

<1> alquilo de C_{1-22} ,

<2> alcoxi de C_{1-22} ,

<3> $ArCH_2O-$ (en el que Ar representa arilo de C_{6-14} o heteroarilo de 5 miembros a 14 miembros que puede tener sustituyentes),

15 <4> aciloxi de C_{2-22} ,

<5> aciloxi de C_{3-22} insaturado,

<6> $-OCOR^{CO}$ (en el que R^{CO} representa (i) arilo de C_{6-14} , (ii) heteroarilo de 5 miembros a 14 miembros, (iii) alcoxi de C_{1-22} , (iv) alcoxi de C_{2-22} insaturado, (v) ariloxi de C_{6-14} o (vi) heteroariloxi de 5 miembros a 14 miembros, pudiendo tener cada uno sustituyentes),

20 <7> alquil C_{1-22} -sulfoniloxi,

<8> bencenosulfoniloxi o

<9> $-OSiR^{s1}R^{s2}R^{s3}$ (en el que R^{s1} , R^{s2} y R^{s3} son iguales o diferentes los unos de los otros y cada uno representa metilo, etilo, i-propilo, t-butilo o fenilo,

(4) halógeno o

25 (5) $-R^M-NR^{N1}R^{N2}$ (en el que R^M representa un enlace sencillo o $-CO-O-$; y R^{N1} y R^{N2} son 1) idénticos o diferentes el uno del otro y cada uno representa <1> hidrógeno o <2> (i) alquilo de C_{1-22} , (ii) alquilo de C_{3-22} insaturado, (iii) acilo de C_{2-22} , (iv) acilo de C_{3-22} insaturado, (v) arilo de C_{6-14} , (vi) heteroarilo de 5 miembros a 14 miembros, (vii) bencilo, (viii) alquil C_{1-22} -sulfonilo o (ix) bencenosulfonilo, pudiendo tener cada uno sustituyentes, o 2) $NR^{N1}R^{N2}$ pueden estar unidos juntos para representar un anillo heterocíclico no aromático que contiene nitrógeno de 3 miembros a 14 miembros que puede tener sustituyentes);

30 R^{7a} y R^{7b} son

(1) diferente el uno del otro, y cada uno representa

1) hidrógeno,

2) $-OR^H$ (en el que R^H es hidrógeno, metilo o acetilo),

35 3) $-OR^D$ (en el que R^D representa

(i) alquilo de C_{1-22} (con la condición de que en caso de metilo, tenga siempre sustituyentes),

- (ii) $-\text{CH}_2\text{Ar}$,
- (iii) acilo de C_{3-22} ,
- (iv) acilo de C_{3-22} insaturado,
- (v) $-\text{COR}^{\text{CO}}$,
- (vi) alquil C_{1-22} -sulfonilo,
- (vii) bencenosulfonilo o
- (viii) $-\text{SiR}^{\text{S1}}\text{R}^{\text{S2}}\text{R}^{\text{S3}}$ o

4) $-\text{R}^{\text{M}}-\text{NR}^{\text{N1}}-\text{R}^{\text{N2}}$, o

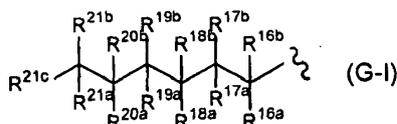
(2) R^{7a} y R^{7b} pueden estar unidos juntos para representar <1> una estructura de cetona ($=\text{O}$) o representa una estructura de oxima ($=\text{NOR}^{\text{OX}}$; en el que R^{OX} representa <1> alquilo de C_{1-22} , <2> alquilo de C_{3-22} insaturado, <3> arilo de C_{6-14} , <4> heteroarilo de 5 miembros a 14 miembros o <5> bencilo, pudiendo tener cada uno sustituyentes);

además, R^{3a} y R^{3b} pueden estar unidos juntos para representar una estructura de cetona ($=\text{O}$) o una estructura de oxima ($=\text{NOR}^{\text{OX}}$);

además, R^{6a} o R^{6b} pueden estar unidos juntos para representar un anillo de espirooxirano o exometileno;

además, cualquiera de R^{6a} o R^{6b} y cualquiera de R^{7a} o R^{7b} pueden estar unidos juntos para formar un anillo de 1,3-dioxolano;

G está representado por



{en la que R^{16a} y R^{16b} son iguales o diferentes los unos de los otros y cada uno representa hidrógeno, metilo o hidroxilo;

R^{17a} , R^{17b} , R^{18a} , R^{18b} , R^{19a} , R^{19b} , R^{20a} , y R^{20b} son iguales o diferentes los unos de los otros y cada uno representa

- (1) hidrógeno,
- (2) metilo,
- (3) $-\text{OR}^{\text{H1}}$ (en el que R^{H1} es hidrógeno o acetilo) o
- (5) halógeno

R^{21a} y R^{21b} son iguales o diferentes los unos de los otros y cada uno representa

- (1) hidrógeno,
- (2) metilo,
- (3) $-\text{OR}^{\text{H}}$,
- (4) $-\text{OR}^{\text{D1}}$, (en el que R^{D1} representa

(i) alquilo de C_{1-22} , en el que el grupo alquilo se selecciona de un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo,

(ii) $-\text{CH}_2\text{Ar}$, en el que el grupo arilo se selecciona de un grupo fenilo, un grupo indenilo, un grupo 1-naftilo, un grupo 2-naftilo,

(iii) acilo de C_{3-22} , en el que el grupo acilo se selecciona de un grupo propionilo, un grupo butirilo, un grupo isobutirilo,

(v) $-\text{COR}^{\text{CO1}}$, (en el que R^{CO1} representa (i) arilo de C_{6-14} , en el que el grupo arilo se selecciona de un grupo fenilo, un grupo indenilo, un grupo 1-naftilo, un grupo 2-naftilo,

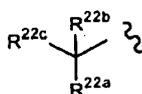
(ii) heteroarilo de 5 miembros a 14 miembros, en el que el heteroarilo se selecciona de un grupo piridilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo)

(vi) alquil C₁₋₂₂-sulfonilo, en el que el grupo alquilo se selecciona de un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo,

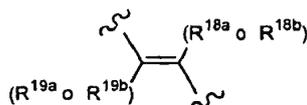
5 (vii) benzenosulfonilo)

(5) halógeno

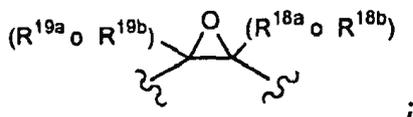
10 (6) -R^M-NR^{N11}R^{N22} (en e que R^M representa un enlace sencillo o -CO-O-; y R^{N11} y R^{N22} son 1) idénticos o diferentes el uno del otro y cada uno representa <1> hidrógeno o <2> (i) alquilo de C₁₋₂₂, en el que el grupo alquilo se selecciona de un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, o 2) NR^{N11}R^{N22} pueden estar unidos juntos para representar un anillo heterocíclico no aromático que contiene nitrógeno de 3 miembros a 14 miembros que se selecciona de un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo, un grupo imidazolinilo, un grupo pirazolidinilo, un grupo imidazolidinilo, un grupo morfolinilo, un grupo tiomorfolinilo, que pueden tener sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo de C₁₋₈, un grupo alqueno de a C₂₋₈, un grupo alquinilo de C₂₋₈, un grupo alcoxi de C₁₋₈); y R^{21c} significa



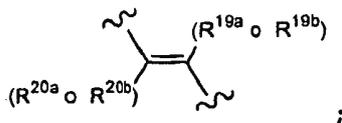
(en la que R^{22a}, R^{22b}, y R^{22c} son iguales o diferentes los unos de los otros y cada uno representa <1> hidrógeno, <2> metilo, <3> hidroxilo, <4> -OR^H, <5> -OR^D, <6> -R^M-NR^{N1}R^{N2} o <7> halógeno.); además, cualquiera de R^{18a} o R^{18b} y cualquiera de R^{19a} o R^{19b} pueden formar juntos un enlace sencillo para representar la estructura parcial



o pueden estar enlazados con un oxígeno para representar la estructura parcial

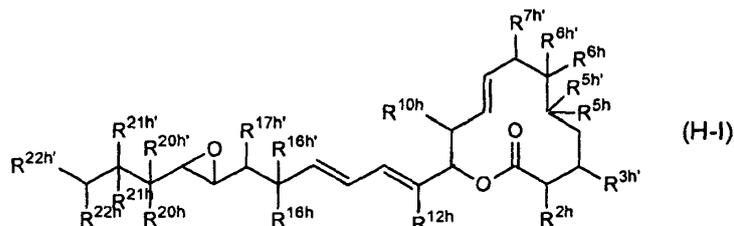


además, cualquiera de R^{19a} o R^{19b} y cualquiera de R^{20a} o R^{20b} pueden formar juntos un enlace sencillo para representar



además, R^{21a} y R^{21b} pueden estar unidos juntos para representar <1> una estructura de cetona (=O) o representar <2> una estructura de oxima (=NOR^{OX})},

(b) la fórmula (H-I), una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un hidrato de ellas,



30 en la que en la fórmula (H-I), R^{2h}, R^{5h}, R^{6h}, R^{10h}, R^{12h} y R^{22h} son iguales o diferentes los unos de los otros y cada uno representa

(1) hidrógeno,

- (2) metilo,
- (3) hidroximetilo o
- (4) aciloxi C₂₋₈-metilo;

R^{3h'}, R^{5h'}, R^{6h'}, R^{7h'} y R^{22h'} son iguales o diferentes los unos de los otros y cada uno representa

- 5
- (1) hidrógeno,
 - (2) hidroxilo,
 - (3) metoxi o
 - (4) acil C₂₋₈-oxi;

10 en la que en la fórmula (H-I), R^{16h'}, R^{20h'} y R^{21h'} son iguales o diferentes los unos de los otros y representan cada uno

- (1) hidrógeno, o
- (2) metilo;

R^{16h'}, R^{17h'}, y R^{20h'} son iguales o diferentes los unos de los otros y cada uno representa

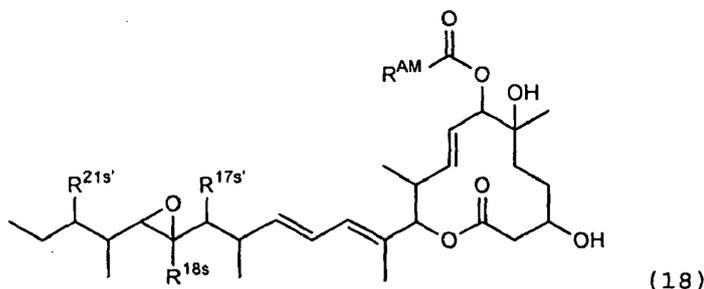
- 15
- (1) hidrógeno,
 - (2) hidroxilo o
 - (4) acil C₂₋₈-oxi, en el que el acilo se selecciona de un grupo acetilo, y un grupo propionilo;

R^{21h'} representa

- 20
- (1) hidrógeno,
 - (2) hidroxilo,
 - (3) metoxi o
 - (4) acil C₂₋₈-oxi, en el que el acilo se selecciona de un grupo acetilo, y un grupo propionilo, un grupo butirilo, y un grupo isobutirilo;

25 R^{5h} y R^{5h'} pueden estar unidos juntos para formar una estructura de cetona (=O); R^{21h} y R^{21h'} pueden estar unidos juntos para formar una estructura de cetona (=O); y R^{6h} y R^{6h'} pueden estar unidos juntos para formar una estructura de espirooxirano,

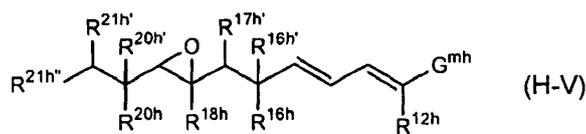
(c) la fórmula (18), una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un hidrato de ellas,



30 en la que en la fórmula (18), R^{17s'} representa hidrógeno o hidroxilo; R^{18s} representa hidrógeno o metilo; R^{21s'} representa hidroxilo o metoxi; y R^{AM} representa -NR^{am1}R^{am2} (en el que R^{am1} y R^{am2} son (1) idénticos o diferentes el uno del otro y cada uno representa 1) hidrógeno, o 2) <1> alquilo de C₁₋₂₂, <2> cicloalquilo de C₃₋₈, <3> alquilo de C₃₋₂₂ insaturado, <4> acilo de C₂₋₂₂, <5> acilo de C₃₋₂₂ insaturado, <6> arilo de C₆₋₁₄, <7> cicloalqueno de C₃₋₈, <8> heteroarilo de 5 miembros a 14 miembros, <9> aralquilo, <10> heteroaralquilo, <11> alquil C₁₋₂₂-sulfonilo, <12> benzenosulfonilo, <13> azetidín-2-ilo, <14> pirrolidín-3-ilo, <15> piperazín-4-ilo o <16> homopiperazín-4-ilo, pudiendo tener cada uno sustituyentes, o (2) -NR^{am1}R^{am2} están unidos juntos para

35 representar un anillo heterocíclico no aromático que contiene nitrógeno de 3 miembros a 14 miembros opcionalmente sustituido),

(d) la fórmula (H-V), una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un hidrato de ellas.



en la que en la fórmula (H-V), R^{12h} , R^{16h} , y R^{20h} son iguales o diferentes los unos de los otros y representan cada uno

(1) hidrógeno, o

5 (2) metilo;

R^{16h} , R^{17h} , y R^{20h} son iguales o diferentes los unos de los otros y cada uno representa

(1) hidrógeno,

(2) hidroxilo

(4) acil C_{2-8} -oxi, en el que el acilo se selecciona de un grupo acetilo, y un grupo propionilo;

10 $R^{21h'}$ representa

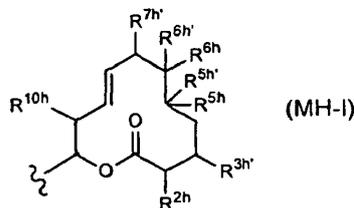
(1) hidrógeno,

(2) hidroxilo,

(3) metoxi o

15 (4) acil C_{2-8} -oxi, en el que el acilo se selecciona de un grupo acetilo, un grupo propionilo, un grupo butirilo, y un grupo isobutirilo;

R^{18h} representa hidrógeno o metilo; $R^{21h'}$ representa metilo o etilo; y G^{mh} está representado por la fórmula:



(en la que R^{2h} , R^{5h} , R^{6h} , y R^{10h} son iguales o diferentes los unos de los otros y representan cada uno

(1) hidrógeno,

20 (2) metilo,

(3) hidroximetilo o

(4) acil C_{2-8} -oximetilo;

R^{3h} , R^{5h} , R^{6h} , y R^{7h} son iguales o diferentes los unos de los otros y cada uno representa

(1) hidrógeno,

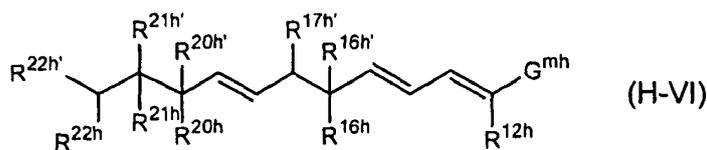
25 (2) hidroxilo,

(3) metoxi o

(4) acil C_{2-8} -oxi;

R^{5h} y $R^{5h'}$ pueden estar unidos juntos para formar una estructura de cetona ($=O$); y R^{6h} y $R^{6h'}$ pueden estar unidos juntos para formar una estructura de espirooxirano; o

30 (e) la fórmula (H-VI), una sal farmacéuticamente aceptable de ella o un hidrato de ellas

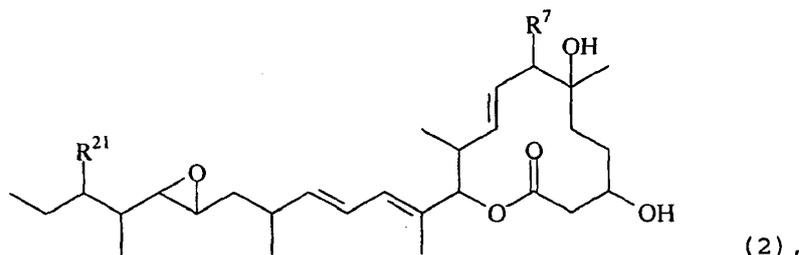


en la que en la fórmula, R^{12h} , R^{16h} , $R^{16h'}$, $R^{17h'}$, R^{20h} , $R^{20h'}$, R^{21h} , $R^{21h'}$, R^{22h} y $R^{22h'}$ tienen los mismos significados que en las definiciones en la fórmula (H-I) anterior; G^{mh} tiene el mismo significado que en la definición en la fórmula (H-V) anterior; y

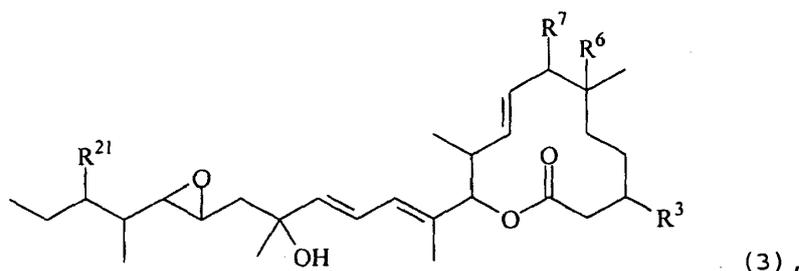
5 en el que los sustituyentes presentes opcionalmente citados anteriormente se seleccionan del grupo que consiste en un grupo alquilo de C_{1-8} , un grupo alquenoilo de C_{2-8} , un grupo alquinoilo de C_{2-8} , un grupo arilo de C_6-14 , un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi de C_{1-8} , un grupo acilo de C_{1-8} , un grupo acil C_{2-8} -oxi, un grupo alquenoil C_{2-8} -oxicarbonilo, un grupo alquinoil C_{2-8} -oxicarbonilo, un grupo alcoxi C_{1-8} -carbonilo, un átomo de halógeno, un grupo hidroxycarbonilo, un grupo tiol, un grupo alquil C_{1-8} -tio, un grupo alquil C_{1-8} -sulfóxido, un grupo alquil C_{1-8} -sulfonilo, un grupo alquil C_{1-8} -sulfoniloxi, un grupo hidroxisulfonilo, un grupo nitrilo, un grupo nitro, un grupo nitroso, un grupo amino, un grupo N-alquil C_{1-8} -amino, un grupo N,N-di(alquil C_{1-8})amino, un grupo N-alquenoil C_{2-8} -amino, un grupo N,N-di(alquenoil C_{2-8})amino, un grupo N-alquinoil C_{2-8} -amino, un grupo N,N-di(alquinoil C_{2-8})amino, un grupo N-arilamino, un grupo N-heteroarilamino, un grupo N-alquil C_{1-8} -N-arilamino, un grupo N-alquil C_{1-8} -N-heteroarilamino, un grupo aralquiloxi, un grupo heteroariloxi, un grupo alquil C_{1-8} -sulfonilamino, un grupo alquenoil C_{2-8} -sulfonilamino, un grupo alquinoil C_{2-8} -sulfonilamino, un grupo N-alquil C_{1-8} -carbamoilo, un grupo N-alquenoil C_{2-8} -carbamoilo, un grupo N,N-di(alquinoil C_{2-8})carbamoilo, y un grupo acil C_{2-8} -amino,

con la condición de que

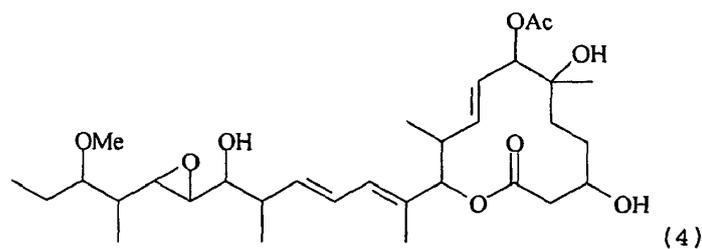
20 (cláusula 1 restringida) cuando el compuesto mencionado anteriormente esté representado por la siguiente fórmula (2):



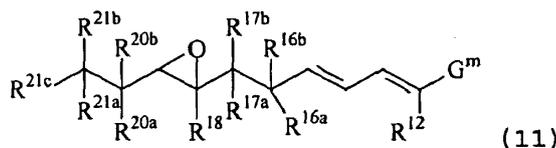
al menos uno de R^7 y R^{21} sea hidroxilo, acetoxi o metoxi; (cláusula 2 restringida) cuando el compuesto mencionado anteriormente esté representado por la siguiente fórmula (3):



25 R^7 sea hidroxilo o acetoxi; y R^3 , R^6 y R^{21} sean OH; y (cláusula 3 restringida) se excluye un compuesto representado por la fórmula (4).

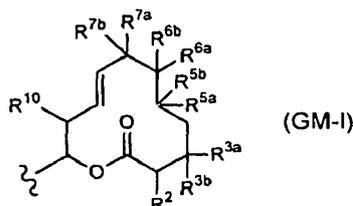


2. Un compuesto según la reivindicación 1 representado por la fórmula (11), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato de ellos.



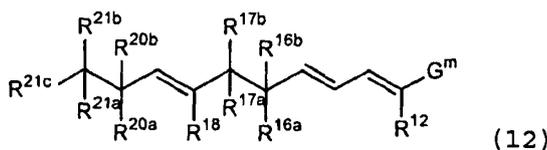
en la fórmula (11), R^{12} , R^{16a} , R^{16b} , R^{17a} , R^{17b} , R^{20a} , R^{20b} , R^{21a} , R^{21b} y R^{21c} tienen los mismos significados que en las definiciones en la fórmula 5 de la reivindicación 1; R^{18} representa hidrógeno o metilo; y

G^m está representado por (1)



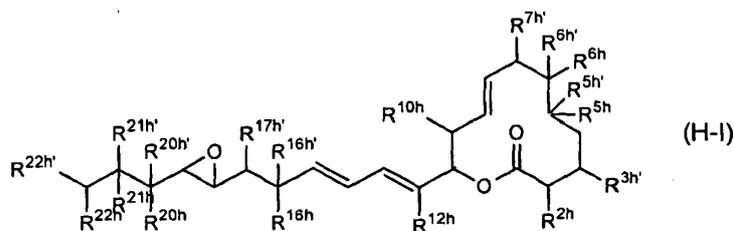
5 (en la que R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^{5a} , R^{5b} , R^{6a} , R^{6b} , R^{7a} , R^{7b} y R^{10} tienen los mismos significados que en las definiciones en la fórmula 5 de la reivindicación 1).

3. Un compuesto según la reivindicación 1 representado por la fórmula (12), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato de ellos.



10 en la fórmula (12), R^{12} , R^{16a} , R^{16b} , R^{17a} , R^{17b} , R^{20a} , R^{20b} , R^{21a} , R^{21b} y R^{21c} tienen los mismos significados que en las definiciones en la fórmula 5 de la reivindicación 1; y R^{18} y G^m tienen los mismos significados que en las definiciones en la fórmula 11 de la reivindicación 2.

15 4. Un compuesto según la reivindicación 1 representado por la fórmula (H-I), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato de ellos.



en la fórmula (H-I), R^{2h} , R^{5h} , R^{6h} , R^{10h} , R^{12h} , R^{16h} , R^{20h} , R^{21h} y R^{22h} así como

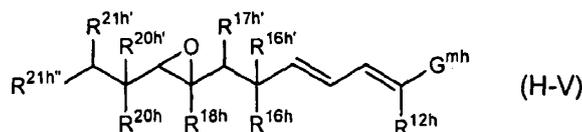
R^{3h} , R^{5h} , R^{6h} , R^{7h} , R^{16h} , R^{17h} , R^{20h} , R^{21h} y R^{22h} son como se definen en la realización (b) de la reivindicación 1.

20 5. Un compuesto representado por la fórmula (H-1) según la reivindicación 4, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato de ellos, que se selecciona del grupo que consiste en un compuesto en el que R^{2h} es hidrógeno, R^{3h} es hidroxilo, tanto R^{5h} como $R^{5h'}$ son hidrógeno, R^{6h} es metilo, $R^{6h'}$ es hidroxilo, R^{7h} es hidroxilo, todos de R^{10h} , R^{12h} y R^{16h} son metilo, tanto R^{16h} como R^{17h} son hidrógeno, R^{20h} es metilo, $R^{20h'}$ es hidrógeno, R^{21h} es hidroxilo, tanto R^{21h} como R^{22h} son hidrógeno y R^{22h} es metilo;

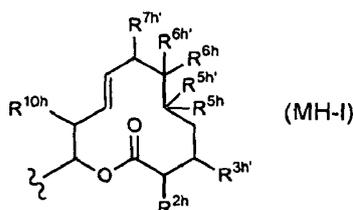
25 un compuesto en el que R^{2h} es hidrógeno, R^{3h} es hidroxilo, tanto R^{5h} como $R^{5h'}$ son hidrógeno, R^{6h} es metilo, $R^{6h'}$ es hidroxilo, R^{7h} es acetoxilo, todos de R^{10h} , R^{12h} y R^{16h} son metilo, tanto R^{16h} como R^{17h} son hidrógeno, R^{20h} es metilo, $R^{20h'}$ es hidrógeno, R^{21h} es hidroxilo, tanto R^{21h} como R^{22h} son hidrógeno, y R^{22h} es metilo;

30 un compuesto en el que R^{2h} es hidrógeno, R^{3h} es hidroxilo, tanto R^{5h} como $R^{5h'}$ son hidrógeno, R^{6h} es metilo, $R^{6h'}$ es hidroxilo, R^{7h} es acetoxilo, todos de R^{10h} , R^{12h} y R^{16h} son metilo, tanto R^{16h} como R^{17h} son hidrógeno, R^{20h} es metilo, $R^{20h'}$ es hidrógeno, tanto R^{21h} como $R^{21h'}$ están unidos juntos para formar una estructura de cetona, R^{22h} es hidrógeno y R^{22h} es metilo;

- un compuesto en el que R^{2h} es hidrógeno, R^{3h} es hidroxilo, todos de R^{5h} , $R^{5h'}$ y R^{6h} son hidrógeno, $R^{6h'}$ es acetoxi, R^{7h} es hidroxilo, todos de R^{10h} , R^{12h} y R^{16h} son metilo, tanto $R^{16h'}$ como $R^{17h'}$ son hidrógeno, R^{20h} es metilo, $R^{20h'}$ es hidrógeno, $R^{21h'}$ es hidroxilo, tanto R^{21h} como $R^{22h'}$ son hidrógeno, y R^{22h} es metilo;
- 5 un compuesto en el que R^{2h} es metilo, R^{3h} es hidroxilo, tanto R^{5h} como $R^{5h'}$ son hidrógeno, R^{6h} es metilo, $R^{6h'}$ es hidroxilo, R^{7h} es hidroxilo, todos de R^{10h} , R^{12h} y R^{16h} son metilo, tanto $R^{16h'}$ como $R^{17h'}$ son hidrógeno, R^{20h} es metilo, $R^{20h'}$ es hidrógeno, $R^{21h'}$ es hidroxilo, tanto R^{21h} como $R^{22h'}$ son hidrógeno, y R^{22h} es metilo;
- un compuesto en el que R^{2h} es metilo, R^{3h} es hidroxilo, tanto R^{5h} como $R^{5h'}$ son hidrógeno, R^{6h} es metilo, $R^{6h'}$ es hidroxilo, R^{7h} es acetoxi, todos de R^{10h} , R^{12h} y R^{16h} son metilo, tanto $R^{16h'}$ como $R^{17h'}$ son hidrógeno, R^{20h} es metilo, $R^{20h'}$ es hidrógeno, $R^{21h'}$ es hidroxilo, tanto R^{21h} como $R^{22h'}$ son hidrógeno, y R^{22h} es metilo;
- 10 un compuesto en el que R^{2h} es hidrógeno, R^{3h} es hidroxilo, R^{5h} es hidrógeno, $R^{5h'}$ es hidroxilo, R^{6h} es metilo, $R^{6h'}$ es hidrógeno, R^{7h} es acetoxi, todos de R^{10h} , R^{12h} y R^{16h} son metilo, tanto $R^{16h'}$ como $R^{17h'}$ son hidrógeno, R^{20h} es metilo, $R^{20h'}$ es hidrógeno, $R^{21h'}$ es hidroxilo, tanto R^{21h} como $R^{22h'}$ son hidrógeno, y R^{22h} es metilo;
- un compuesto en el que R^{2h} es hidrógeno, R^{3h} es hidroxilo, todos de R^{5h} , $R^{5h'}$, R^{6h} y $R^{6h'}$ son hidrógeno, R^{7h} es hidroxilo, todos de R^{10h} , R^{12h} y R^{16h} son metilo, tanto $R^{16h'}$ como $R^{17h'}$ son hidrógeno, R^{20h} es metilo, $R^{20h'}$ es hidrógeno, $R^{21h'}$ es hidroxilo, tanto R^{21h} como $R^{22h'}$ son hidrógeno, y R^{22h} es metilo;
- 15 un compuesto en el que R^{2h} es hidrógeno, R^{3h} es hidroxilo, tanto R^{5h} como $R^{5h'}$ son hidrógeno, R^{6h} y $R^{6h'}$ están unidos juntos para formar una estructura de espirooxirano, R^{7h} es acetoxi, todos de R^{10h} , R^{12h} y R^{16h} son metilo, tanto $R^{16h'}$ como $R^{17h'}$ son hidrógeno, R^{20h} es metilo, $R^{20h'}$ es hidrógeno, $R^{21h'}$ es hidroxilo, tanto R^{21h} como $R^{22h'}$ son hidrógeno, y R^{22h} es metilo;
- 20 un compuesto en el que R^{2h} es hidrógeno, R^{3h} es hidroxilo, tanto R^{5h} como $R^{5h'}$ son hidrógeno, R^{6h} y $R^{6h'}$ están unidos juntos para formar una estructura de espirooxirano, R^{7h} es hidroxilo, todos de R^{10h} , R^{12h} y R^{16h} son metilo, tanto $R^{16h'}$ como $R^{17h'}$ son hidrógeno, R^{20h} es metilo, $R^{20h'}$ es hidrógeno, $R^{21h'}$ es hidroxilo, tanto R^{21h} como $R^{22h'}$ son hidrógeno, y R^{22h} es metilo;
- un compuesto en el que R^{2h} es hidrógeno, R^{3h} es hidroxilo, tanto R^{5h} como $R^{5h'}$ son hidrógeno, R^{6h} es metilo, $R^{6h'}$ es acetoxi, R^{7h} es acetoxi, todos de R^{10h} , R^{12h} y R^{16h} son metilo, tanto $R^{16h'}$ como $R^{17h'}$ son hidrógeno, R^{20h} es metilo, $R^{20h'}$ es hidrógeno, $R^{21h'}$ es hidroxilo, tanto R^{21h} como $R^{22h'}$ son hidrógeno, y R^{22h} es metilo;
- 25 un compuesto en el que R^{2h} es hidrógeno, R^{3h} es hidroxilo, tanto R^{5h} como $R^{5h'}$ son hidrógeno, R^{6h} es metilo, $R^{6h'}$ es hidroxilo, R^{7h} es acetoxi, todos de R^{10h} , R^{12h} y R^{16h} son metilo, $R^{16h'}$ es hidroxilo, $R^{17h'}$ es hidrógeno, R^{20h} es metilo, $R^{20h'}$ es hidrógeno, $R^{21h'}$ y R^{21h} están unidos juntos para formar una estructura de cetona, $R^{22h'}$ es hidrógeno, y R^{22h} es metilo;
- 30 un compuesto en el que R^{2h} es hidrógeno, R^{3h} es hidroxilo, tanto R^{5h} como $R^{5h'}$ son hidrógeno, R^{6h} es metilo, $R^{6h'}$ es hidroxilo, R^{7h} es acetoxi, todos de R^{10h} , R^{12h} y R^{16h} son metilo, tanto $R^{16h'}$ como $R^{17h'}$ son hidrógeno, R^{20h} es metilo, $R^{20h'}$ es hidrógeno, $R^{21h'}$ es hidrógeno, tanto R^{21h} como $R^{22h'}$ son hidroxilo, y R^{22h} es metilo;
- un compuesto en el que R^{2h} es hidrógeno, R^{3h} es hidroxilo, R^{5h} es hidrógeno, $R^{5h'}$ es hidroxilo, R^{6h} es metilo, $R^{6h'}$ es hidroxilo, R^{7h} es acetoxi, todos de R^{10h} , R^{12h} y R^{16h} son metilo, tanto $R^{16h'}$ como $R^{17h'}$ son hidrógeno, R^{20h} es metilo, $R^{20h'}$ es hidrógeno, $R^{21h'}$ es hidrógeno, tanto R^{21h} como $R^{22h'}$ son hidroxilo, y R^{22h} es metilo;
- 35 un compuesto en el que R^{2h} es hidrógeno, R^{3h} es hidroxilo, tanto R^{5h} como $R^{5h'}$ son hidrógeno, R^{6h} es metilo, $R^{6h'}$ es hidroxilo, R^{7h} es acetoxi, todos de R^{10h} , R^{12h} y R^{16h} son metilo, tanto $R^{16h'}$ como $R^{17h'}$ son hidrógeno, R^{20h} es metilo, $R^{20h'}$ es hidrógeno, $R^{21h'}$ es hidrógeno, tanto R^{21h} como $R^{22h'}$ son hidroxilo, y R^{22h} es metilo;
- un compuesto en el que R^{2h} es hidrógeno, R^{3h} es hidroxilo, tanto R^{5h} como $R^{5h'}$ son hidrógeno, R^{6h} es metilo, $R^{6h'}$ es hidroxilo, R^{7h} es hidroxilo, tanto R^{10h} y R^{16h} son metilo, todos de R^{12h} , $R^{16h'}$, y $R^{17h'}$, son hidrógeno, R^{20h} es metilo, $R^{20h'}$ es hidrógeno, $R^{21h'}$ es hidroxilo, tanto R^{21h} como $R^{22h'}$ son hidrógeno, y R^{22h} es metilo; y
- 40 un compuesto en el que R^{2h} es hidrógeno, R^{3h} es hidroxilo, tanto R^{5h} como $R^{5h'}$ están unidos juntos para formar una estructura de cetona, R^{6h} es metilo, $R^{6h'}$ es hidroxilo, R^{7h} es acetoxi, todos de R^{10h} , R^{12h} y R^{16h} son metilo, tanto $R^{16h'}$ como $R^{17h'}$ son hidrógeno, R^{20h} es metilo, $R^{20h'}$ es hidrógeno, $R^{21h'}$ es hidroxilo, tanto R^{21h} como $R^{22h'}$ son hidrógeno, y R^{22h} es metilo.
6. Un compuesto según la reivindicación 1 representado por la fórmula (H-V), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato de ellos.
- 45

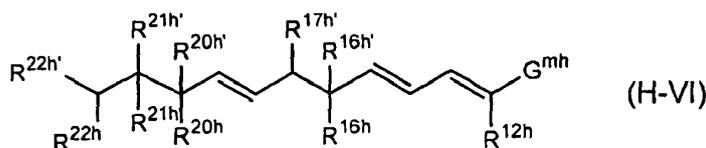


en la fórmula (H-V), R^{12h} , R^{16h} , $R^{16h'}$, $R^{17h'}$, R^{20h} , $R^{20h'}$ y $R^{21h'}$ tienen los mismos significados que en las definiciones en la fórmula (H-I) de la reivindicación 4; R^{18h} representa hidrógeno o metilo; R^{21h} representa metilo o etilo; y G^{mh} está representado por la fórmula:



(en la que R^{2h} , R^{3h} , R^{5h} , R^{6h} , R^{7h} , y R^{10h} tienen los mismos significados que en las definiciones en la fórmula (H-I) de la reivindicación 4).

7. Un compuesto según la reivindicación 1 representado por la fórmula (H-VI), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato de ellos.

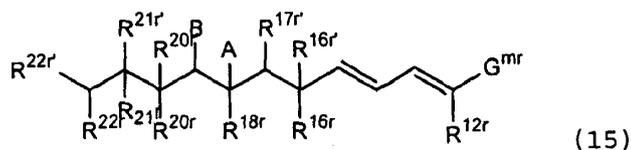


en la fórmula, R^{12h} , R^{16h} , $R^{16h'}$, $R^{17h'}$, R^{20h} , $R^{20h'}$, R^{21h} , $R^{21h'}$, R^{22h} y $R^{22h'}$ tienen los mismos significados que en las definiciones en la fórmula (H-I) de la reivindicación 1; G^{mh} tiene el mismo significado que en la definición en la fórmula (H-V) de la reivindicación 6.

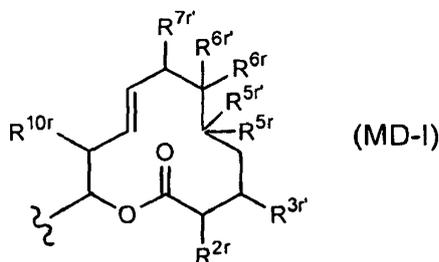
8. Un compuesto representado por la fórmula (H-VI) según la reivindicación 7, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato de ellos, que se selecciona del grupo que consiste en un compuesto en el que G^{mh} está representado por la fórmula (MH-I), R^{2h} es hidrógeno, R^{3h} es hidrógeno, R^{5h} como $R^{5h'}$ son hidrógeno, R^{6h} es metilo, $R^{6h'}$ es hidroxilo, R^{7h} es acetoxi, todos de R^{10h} , R^{12h} y R^{16h} son metilo, tanto $R^{16h'}$ como $R^{17h'}$ son hidrógeno, R^{20h} es metilo, tanto $R^{20h'}$ como R^{21h} son hidrógeno, tanto $R^{21h'}$ como R^{22h} son hidroxilo, y R^{22h} es metilo; y

- un compuesto en el que G^{mh} está representado por la fórmula (MH-I), R^{2h} es hidrógeno, R^{3h} es hidroxilo, tanto R^{5h} como $R^{5h'}$ son hidrógeno, R^{6h} es metilo, $R^{6h'}$ es hidroxilo, R^{7h} es acetoxi, todos de R^{10h} , R^{12h} y R^{16h} son metilo, tanto $R^{16h'}$ como $R^{17h'}$ son hidrógeno, R^{20h} es metilo, todos de $R^{20h'}$, R^{21h} y R^{22h} son hidrógeno, $R^{21h'}$ es hidroxilo, y R^{22h} es metilo.

9. Un compuesto según la reivindicación 1 representado por la fórmula (15), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato de ellos.



en la fórmula (15), G^{mr} está representado por la fórmula:



(en la que R^{2r} , R^{10r} , R^{12r} , R^{16r} y $R^{16r'}$ son iguales o diferentes los unos de los otros y cada uno representa hidrógeno o metilo;

R^{3r} , R^{5r} , $R^{5r'}$, R^{6r} y $R^{6r'}$ son iguales o diferentes los unos de los otros y cada uno representa

- 1) hidrógeno,
- 2) metilo,
- 3) $-OR^h$ (en el que R^h es <1> hidrógeno, <2> metilo o <3> acetilo),

- 4) -OR^D (en el que R^D representa
- <1> alquilo de C₁₋₂₂,
 - <2> -CH₂Ar,
 - <3> acilo de C₃₋₂₂,
 - 5 <4> acilo de C₃₋₂₂ insaturado,
 - <5> -COR^{CO},
 - <6> alquil C₁₋₂₂-sulfonilo,
 - <7> bencenosulfonilo o
 - <8> -SiR^{s1}R^{s2}R^{s3})
- 10 5) halógeno o
- 6) -R^M-NR^{N1}R^{N2} (Ar, R^{CO}, R^{s1}, R^{s2}, R^{s3}, R^M, R^{N1} y R^{N2} tienen los mismos significados que en las definiciones de la fórmula 5 de la reivindicación 1);
- R^{7r} representa
- (1) hidrógeno,
 - 15 (2) -OR^H (en el que R^H es hidrógeno o acetilo),
 - (3) -OR^D (en el que R^D representa
 - 1) alquilo de C₁₋₂₂ (con la condición de que en caso de metilo, tenga siempre sustituyentes),
 - 2) -CH₂Ar,
 - 3) acilo de C₃₋₂₂,
 - 20 4) acilo de C₃₋₂₂ insaturado,
 - 5) -COR^{CO},
 - 6) alquil C₁₋₂₂-sulfonilo,
 - 7) bencenosulfonilo o
 - 8) SiR^{s1}R^{s2}R^{s3}) o
- 25 (4) -R^M-NR^{N1}R^{N2} (R^{CO}, R^{s1}, R^{s2}, R^{s3}, R^M, R^{N1} y R^{N2} tienen los mismos significados que en las definiciones de la fórmula 5 de la reivindicación 1); además, R^{6r} o R^{6r} pueden estar unidos juntos para representar una estructura de espirooxirano o una estructura de exo-metileno; además, cualquiera de R^{6r} o R^{6r}, y R^{7r} pueden estar unidos juntos para representar un anillo de 1,3-dioxolano),
- 30 en la que R^{17r}, R^{18r}, R^{20r}, R^{20r}, R^{21r}, R^{21r}, R^{22r} y R^{22r} son iguales o diferentes los unos de los otros y cada uno representa un grupo dentro del alcance de las definiciones correspondientes de la reivindicación 1, fórmula (5) seleccionado de
- 1) hidrógeno,
 - 2) metilo,
 - 3) -OR^H (en el que R^H representa <1> hidrógeno, <2> metilo o <3> acetilo),
 - 35 4) -OR^D (en el que R^D representa
 - <1> alquilo de C₁₋₂₂ (con la condición de que en caso de metilo, tenga siempre sustituyentes),
 - <2> -CH₂Ar,
 - <3> acilo de C₃₋₂₂,
 - <4> acilo de C₃₋₂₂ insaturado,

- <5> -COR^{CO},
- <6> alquil C₁₋₂₂-sulfonilo,
- <7> bencenosulfonilo, o
- <8> -SiR^{s1}R^{s2}R^{s3}, pudiendo tener cada uno sustituyentes),

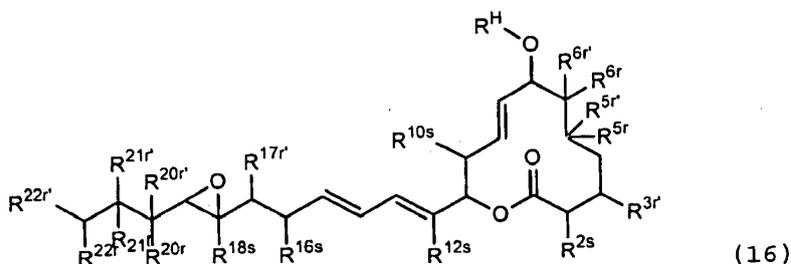
5) halógeno o

6) -R^M-NR^{N1}R^{N2} (Ar, R^{CO}, R^{s1}, R^{s2}, R^{s3}, R^M, R^{N1} y R^{N2} tienen los mismos significados que en las definiciones en la fórmula 5 de la reivindicación 1);

además, R^{21r} y R^{21r'} pueden estar unidos juntos para representar <1> una estructura de cetona (=O) o una estructura de oxima (=NOR^{OX}: en el que R^{OX} tiene el mismo significado que en la definición en la fórmula 5 de la reivindicación 1);

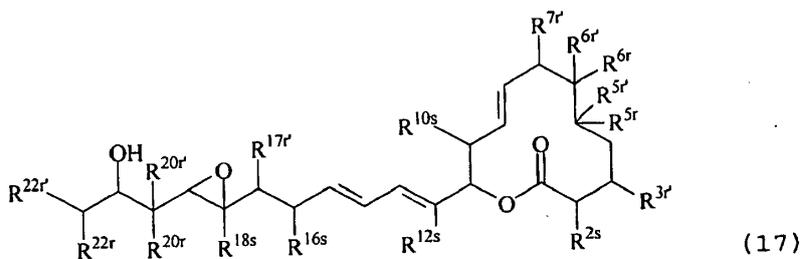
cuando uno cualquiera de A y B es 1) halógeno, el otro es 1) hidroxilo, o 2) acil C₂-oxi.

10. Un compuesto según la reivindicación 1 representado por la fórmula (16), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato de ellos.



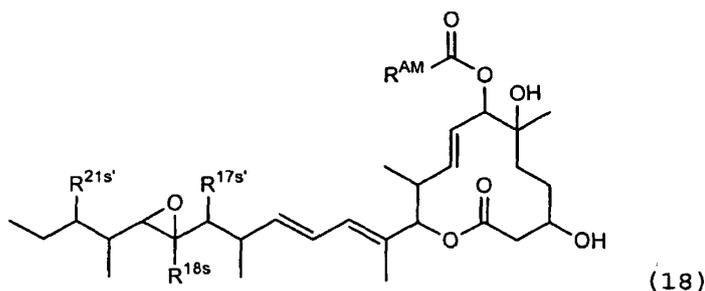
en la fórmula (16), R^{3r}, R^{5r}, R^{5r'}, R^{6r}, R^{6r'}, R^H, R^{17r}, R^{20r}, R^{20r'}, R^{21r}, R^{21r'}, R^{22r} y R^{22r'} tienen los mismos significados que en las definiciones en la fórmula 15 de la reivindicación 9; y R^{2s}, R^{10s}, R^{12s}, R^{16s} y R^{18s} son iguales o diferentes los unos de los otros y cada uno representa hidrógeno o metilo.

11. Un compuesto según la reivindicación 1 representado por la fórmula (17), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato de ellos.



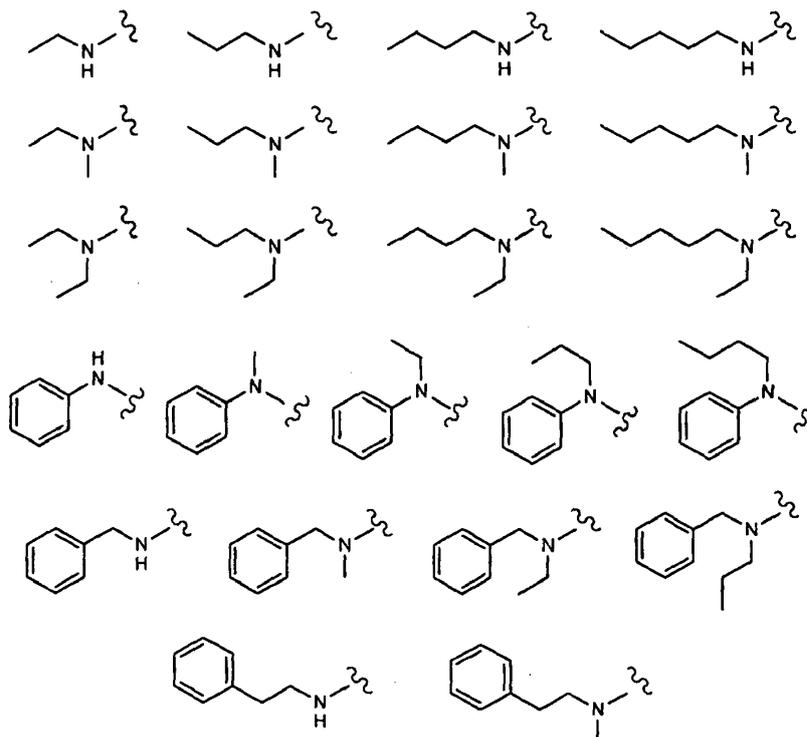
en la fórmula (17), R^{3r}, R^{5r}, R^{5r'}, R^{6r}, R^{6r'}, R^{7r}, R^{17r}, R^{20r}, R^{20r'}, R^{22r} y R^{22r'} tienen los mismos significados que en las definiciones en la fórmula 15 de la reivindicación 9; y R^{2s}, R^{10s}, R^{12s}, R^{16s} y R^{18s} tienen los mismos significados que en las definiciones en la fórmula 16 de la reivindicación 10.

12. Un compuesto según la reivindicación 1 representado por la fórmula (18), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato de ellos.



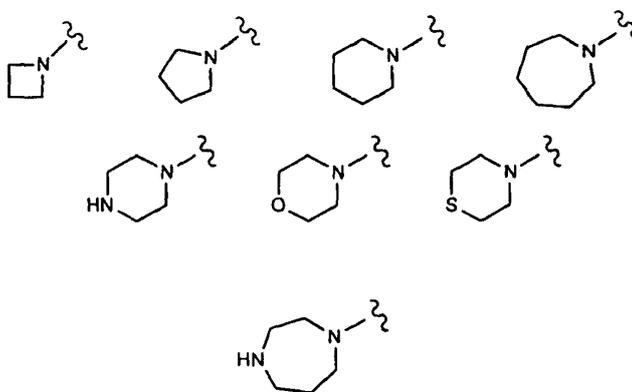
en la fórmula (18), R^{17s} representa hidrógeno o hidroxilo; R^{18s} representa hidrógeno o metilo; R^{21s} representa hidroxilo o metoxi; y R^{AM} representa $-NR^{am1}R^{am2}$ (en el que R^{am1} y R^{am2} son (1) idénticos o diferentes el uno del otro y cada uno representa 1) hidrógeno, o 2) <1> alquilo de C_{1-22} , <3> alquilo de C_{3-22} insaturado, <4> acilo de C_{2-22} , <5> acilo de C_{3-22} insaturado, <6> arilo de C_{6-14} , <8> heteroarilo de 5 miembros a 14 miembros, <9> bencilo, <11> alquil C_{1-22} -sulfonilo, <12> bencenosulfonilo, o (2) $-NR^{am1}R^{am2}$ están unidos juntos para representar un anillo heterocíclico no aromático que contiene nitrógeno de 3 miembros a 14 miembros opcionalmente sustituido).

13. Un compuesto representado por la fórmula (18) de la reivindicación 12, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato de ellos, que se selecciona del grupo de compuestos que consisten en (1) un compuesto en el que R^{AM} está representado por



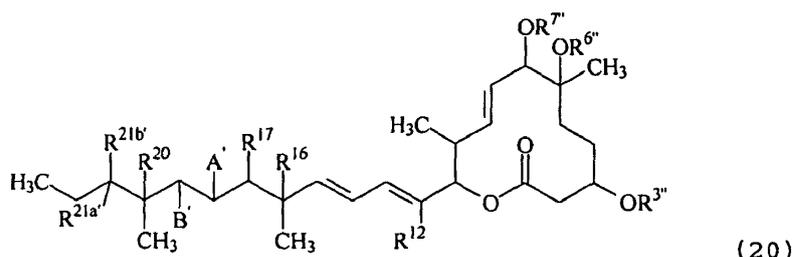
o, y que además puede tener opcionalmente uno a cuatro sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino, N-metilamino, N-etilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino, N-etil-N-metilamino,; y

(3) un compuesto en el que R^{AM} está representado por



y además, que puede tener opcionalmente uno o dos sustituyentes seleccionados de metilo, etilo, n-propilo, hidroxilo, amino, N-metilamino, N-etilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino, N-etil-N-metilamino.

14. Un compuesto según la reivindicación 1 representado por la fórmula (20), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato de ellos.

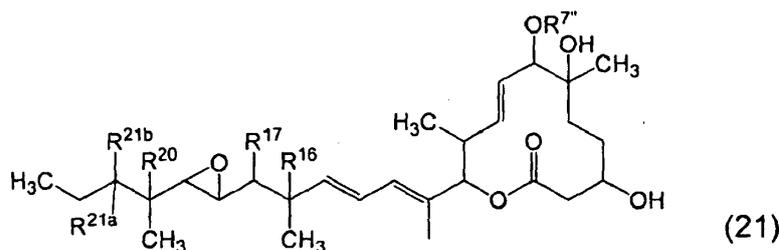


en la fórmula (20), A' y B' están unidos juntos con oxígeno para representar una estructura de epoxi, o uno cualquiera de ellos representa hidroxilo y el otro representa uno cualquiera de cloro, bromo, hidroxilo; R^{21a'} y R^{21b'} están unidos juntos con oxígeno para representar una estructura de cetona, o uno cualquiera de ellos representa hidrógeno y el otro representa uno cualquiera de hidroxilo, metoxi y -OR^m; R^{3'}, R^{6'} y R^{7'} son iguales o diferentes los unos de los otros y cada uno representa hidrógeno, acetilo o -R^m; R¹⁶ representa hidrógeno o hidroxilo; R¹⁷ y R²⁰ son iguales o diferentes los unos de los otros y cada uno representa hidrógeno, hidroxilo o -OR^m; R¹² representa metilo (en el que R^m representa un grupo dentro del alcance de las definiciones correspondientes de la reivindicación 1, fórmula (5), seleccionado de alquilo de C₁-C₈, acilo de C₂-C₈, R^{bn}CH₂, R^{bn}CO o Rⁿ¹Rⁿ²NCO; R^{bn} representa arilo de C₆-C₁₀ o heteroarilo de C₅-C₁₄ que puede tener opcionalmente uno o más sustituyentes descritos más abajo, Rⁿ¹ y Rⁿ² son iguales o diferentes los unos de los otros y cada uno representa hidrógeno, alquilo de C₁-C₈, bencilo que puede tener opcionalmente uno o más sustituyentes descritos más abajo, o Rⁿ¹, y Rⁿ² están unidos juntos para representar pirrolidina, piperidina, piperazina, piperazina N-sustituida o morfolina;

El sustituyente descrito aquí es un grupo dentro del alcance de las definiciones correspondientes de la reivindicación 1, seleccionado de lo siguiente:

- a) alquilo de C₁-C₈, alcoxi de C₁-C₈, acilo de C₂-C₈,
- b) fluoro, cloro, bromo, yodo,
- c) ácido carboxílico, ácido sulfónico, éster del ácido carboxílico, carboxamida que puede tener opcionalmente sustituyentes en el nitrógeno,
- d) nitro, amino, amino N-monosustituido, amino N,N-disustituido,
- e) un grupo hidroxilo, mercaptano, alquil C₁-C₈-tio, alquil C₁-C₈-sulfóxido, alquil C₁-C₈-sulfona.

15. Un compuesto según la reivindicación 1 representado por la fórmula (21), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato de ellos.



en la fórmula (21), R^{7''} representa hidrógeno o acetilo; R¹⁶, R¹⁷ y R²⁰ son iguales o diferentes los unos de los otros y cada uno representa hidrógeno o hidroxilo; R^{21a} y R^{21b} están unidos juntos con oxígeno para representar una estructura de cetona, o uno cualquiera de ellos representa hidroxilo o metoxi y el otro representa hidrógeno.

16. El compuesto según la reivindicación 15, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato de ellos, en el que en la fórmula (21), R^{3''}, R^{6''} y R¹⁷ son hidrógeno; R^{7''} es hidrógeno o acetilo; R¹⁶ y R²⁰ son iguales o diferentes los unos de los otros y cada uno representa hidrógeno o hidroxilo; R^{21a} y R^{21b} están unidos juntos con oxígeno, o uno cualquiera de ellos representa hidroxilo y el otro es hidrógeno.

17. El compuesto según la reivindicación 15, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato de ellos, en el que en la fórmula (21), R^{3''}, R^{6''} y R¹⁷ son hidrógeno; R^{7''} es acetilo; R¹⁶ y R¹⁷ son iguales o diferentes los unos de los otros y cada uno representa hidrógeno o hidroxilo; R^{21a} y R^{21b} están unidos juntos con oxígeno, o uno cualquiera de ellos representa hidroxilo y el otro es hidrógeno.

18. El compuesto según la reivindicación 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato de ellos, que se selecciona del grupo que consiste en un compuesto en el que R^{3''}, R^{6''}, R^{7''}, R¹⁷, R²⁰ y R^{21a} son hidrógeno; R¹⁶ y R^{21b} son hidroxilo,

- un compuesto en el que R^{3^*} , R^{6^*} , R^{7^*} , R^{16} , R^{17} y R^{21a} son hidrógeno; R^{20} y R^{21b} son hidroxilo,
- un compuesto en el que R^{3^*} , R^{6^*} , R^{7^*} , R^{16} , R^{17} , R^{20} y R^{21a} son hidrógeno; R^{21b} es hidroxilo,
- un compuesto en el que R^{3^*} , R^{6^*} , R^{16} , R^{17} y R^{21a} son hidrógeno; R^{20} y R^{21b} son hidroxilo; R^{7^*} es acetilo,
- un compuesto en el que R^{3^*} , R^{6^*} , R^{17} , R^{20} y R^{21a} son hidrógeno; R^{16} y R^{21b} son hidroxilo; R^{7^*} es acetilo,
- 5 un compuesto en el que R^{3^*} , R^{6^*} , R^{16} , R^{17} y R^{20} son hidrógeno; R^{21a} y R^{21b} están unidos juntos con oxígeno; R^{7^*} es acetilo, y
- un compuesto en el que R^{3^*} , R^{6^*} , R^{16} , R^{17} , R^{20} y R^{21a} son hidrógeno; R^{21b} es hidroxilo; R^{7^*} es acetilo.
19. Un medicamento que comprende al menos un compuesto seleccionado de compuestos según las reivindicaciones 1 a 18, una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un hidrato de ellos como ingrediente activo.
- 10
20. Al menos un compuesto seleccionado de compuestos según las reivindicaciones 1 a 18 para uso en un método para prevenir o tratar una enfermedad contra la cual es eficaz el control de la expresión génica, prevenir o tratar una enfermedad contra la cual es eficaz la acción supresora de la producción de VEGF, prevenir o tratar una enfermedad contra la cual es eficaz un efecto antiangiogénico, tratar hematoma, suprimir metástasis del cáncer, tratar enfermedad angiogénica de la retina, tratar retinopatía diabética, tratar enfermedad inflamatoria, tratar aterosclerosis, tratar cáncer sólido o tratar leucemia.
- 15
21. Al menos un compuesto seleccionado de compuestos según las reivindicaciones 1 a 18 para uso como un agente antiangiogénico o un agente antitumoral.
22. El compuesto para uso según la reivindicación 20, en el que la enfermedad antiinflamatoria es osteoartritis, artritis reumatoide, psoriasis o reacción de hipersensibilidad retrasada.
- 20
23. El compuesto para uso según la reivindicación 20, en el que el cáncer sólido es cáncer de pulmón, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer ovárico, cáncer de colon o melanoma.
24. Un procedimiento de producción del compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un hidrato de ellos, que comprende cultivar *Streptomyces* sp. Mer. 11107, FERM P-18144 o su variante en un medio de cultivo nutritivo, recoger el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 a partir de la disolución de cultivo, y llevar a cabo diversas síntesis de modificación usando los compuestos obtenidos como material de partida para obtener sus derivados.
- 25