G. HOLLMANN RESTREPO
Abogados Ltda.

839
433

11003
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00030787 00000005
Fecha (AMD): 2003-03-22 16:21:11
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACI

Re: **Expediente No. 00 030787**
Solicitud de patente referente a: "DERIVADOS DE 6-ALQUILO- Y 6-ALQUINILO-EPOTILONA, LOS PROCEDIMIENTOS PARA PREPARARLOS Y SU EMPLEO EN PRODUCTOS FARMACEUTICOS".
Titular: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT.

Yo, GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO, vecino de Bogotá, D.C., portador de la tarjeta profesional No. 5903, obrando como apoderado en este negocio, digo a usted lo siguiente:

1. Que la solicitud de patente de la referencia fue publicada en la Gaceta de Propiedad Industrial No. 526 de 31 de marzo de 2003.

2. Que estando dentro del término de seis (6) meses a que hace referencia el artículo 44 de la Decisión 486 solicito que se examine si la invención solicitada es patentable.

3. Acompaño el recibo No. 69,106, por la suma de $335.000.oo, correspondientes a las tasas para la práctica del examen sobre patentabilidad.

Señor Superintendente,

GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO
C.C. No. 2.878.023 de Bogotá
T.P. No. 5903
mm.

~~446~~
~~187~~ 436

REIVINDICACIONES

1.- Derivados de la epotil...

838
434

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Folios: 2 Radicacion : 00036787 00003865
Fecha (AMD): 2003-09-22 15:21:11
538 PETICION Tramite : 002 PATENTES I ... REGISTRO
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS SOLICIT

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 69,106
FECHA : SEPTIEMBRE 22 DE 2003

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
GUSTAVO HOLLMAN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	8810707	19/09/2003	4,243,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	85 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	335,000.00
		TOTAL : $	335,000.00

SON: TRESCIENTOS TREINTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

pa, pb son iguales o diferentes y representan 0 a 3,

R^{3a} representa hidrógeno, alquilo (C_{1-10}), arilo, aralquilo (C_{7-20}),

R^{14} representa hidrógeno, OR^{14a}, Hal,

R^{3b} representa OPG^{14},

R^4 representa hidrógeno, alquilo (C_{1-10}), arilo, aralquilo (C_{7-20}), Hal, OR^{25}, CN,

R^{25} representa hidrógeno, un grupo protector PG^5,

R^{26a}, R^{26b} son iguales o diferentes y representan hidrógeno, alquilo(C_{1-10}), arilo, aralquilo(C_{7-20}), acilo(C_{1-10}), o, si pa o pb son >0, un grupo OR^{27}

R^{27} representa hidrógeno, un grupo protector PG^6,

R^5 representa hidrógeno, alquilo(C_{1-10}), arilo, aralquilo(C_{7-20}), $(CH_2)_s$-T, donde

s significa 1, 2, 3 ó 4,

T representa OR^{22} o Hal

R^{22} representa hidrógeno o PG^4,

R^6, R^7 representan individualmente un átomo de hidrógeno y juntos representan un enlace adicional o un átomo de oxígeno

G representa un grupo $X=CR^8$, un resto alquilo bi- o tricíclico

R^8 representa hidrógeno, halógeno, CN, alquilo (C_{1-10}), arilo, aralquilo(C_{7-20}), todos los cuales pueden estar sustituidos,

X representa un átomo de oxígeno, dos grupos alcoxi OR^{23}, un grupo alquilen(C_{2-10})-α,ω-dioxi de cadena recta o ramificada, H/OR^{9} o un grupo $CR^{10}R^{11}$, en donde

R^{23} representa un resto alquilo (C_{1-20}),

R^{9} representa hidrógeno o un grupo protector PG^{x},

R^{10}, R^{11} son iguales o diferentes y representan hidrógeno, alquilo (C_{1-20}), arilo, aralquilo (C_{7-20}), o

R^{10} y R^{11}, juntos, forman junto al átomo de carbono del metileno un anillo carbocíclico de 5 a 7 miembros,

D-E representa un grupo $-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-$,

A-Y representa un grupo $O-C(=O)$, $O-CH_2$, $CH_2C(=O)$, $NR^{29}-C(=O)$, $NR^{29}-SO_2$,

R^{29} representa hidrógeno, alquilo (C_{1-10}),

Z representa un átomo de oxígeno o H/OR^{12}, en donde

R^{12} representa hidrógeno o un grupo protector PG^{z}

Hal representa halógeno, preferentemente fluor, cloro, bromo o yodo.

2.- Compuestos de la fórmula general I, de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizados** porque R^{2a} representa un átomo de hidrógeno.

3.- Compuestos de la fórmula general I, de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizados** porque R^{1a} y R^{1b} representan independientemente un grupo metilo o forman juntos un grupo trimetileno.

4.- Compuestos de la fórmula general I, de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizados** porque R^{8} es un átomo de halógeno o un grupo nitrilo.

5.- Compuestos de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizados porque R^{8} es un átomo de fluor.

6.- Compuestos de la fórmula general I, de acuerdo con la reivindicación 1, a saber

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,7,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16(2-2-piridil)etenil)1-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)3-(2-(2-piridil)eteil)8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-

il)ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-inl-1-il)3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13R/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metilo-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1l-il)ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1R/S,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-e-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z, 16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-e-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-(but-3-en-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-ioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-e-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)3-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R*RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-ethil(-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(e),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridiletenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fjuoro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-

il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-inl-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16RS)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/S,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-bioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z),16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-(2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-(oxacyclopropylmetil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-bioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z),16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-bioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(oxaciclopropilmetil)ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11r,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-bioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-bioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametilmetil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11r,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,59,13-tetrametil-7-(but-3-

in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-bioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-bioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-20-(but-3-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-

en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-bioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,59,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-bioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-eteil)-3-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo [14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3(-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo [14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-prop-2-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-

tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z),16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil—7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z),16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E)-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il(ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil-,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7.11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-

tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxy-16-(1-fluor-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil-8,8,12,16,tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12R,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7.11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-

(oxaciclopropilmetil)-3-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecen-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7.11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecen-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecen-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)-etenil-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecen-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-

in-1-il)ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecen-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)-etenil)-1-oxa-5,5,9.13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecen-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidro-10-(but-3-en-1-il)-3-1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/A,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-

en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(e),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecen-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)-etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil(-3-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-

metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(2-(20metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecen-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-

tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10(prop-2-in-1-il)-3-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13e/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)-etenil)-

8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13e/z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10(prop-2-en-1-il)-3-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10(prop-2-en-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-dloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,913-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1s/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-

(oxaciclopropilmetil)-3-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[4.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S,R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,15R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-14-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-

piridil)etenil)-1-oxa-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,-trimetilen-12,16-dimetil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(-prop-2-in-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)-etenil)-8,8,-trimetilen-12,16-dimetil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(e),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il(-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,-trimetilen-12,16-dimetil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13e/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,-trimetilen-12,16-dimetil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R.S)-7,11-dihidroxi-10(prop-2-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,-trimetilen-12,16-dimetil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,-trimetilen-9,13-dimetil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)-etenil-8,8.-trimetilen-12,16-dimetil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(prop-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,-trimetilen-12,16-dimetil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5-dimetilen-9,13-dimetil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-

il)etenil)-8,8,trimetilen-12,16-dimetil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8-trimetiln-12,16-dimetil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16r/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,-trimetilen-12,16-dimetil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,-trimetilen-12,16-dimetil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,-trimetilen-12,16-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(Rs),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(0xaciclopropilmetil)-3-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8-trimetilen-12,16-dimetil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(Rs),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,-trimetilen-12,16-dimetil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13e/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-metil-benzoxazol-5-il)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metil-benzoxazol-5-il)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-metil-benzoxazol-5-il)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-l)-ciclohexadec-13-en,2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10(prop-2-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metil-benzoxazol-5-il)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicilo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-metil-benzoxazol-5-il)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metil-benzoxazol-5-il)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-metil-benzoxazol-5-il)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metil-benzoxazol-5-il)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-metil-benzoxazol-5-il)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(3-metil-but-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metil-benzoxazol-5-il)-

8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,8S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metil-benzotiazol-5-il)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metil-benzotiazol-5-il)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E.Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-1-oxa-5,5,9.13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metil-benzotiazol-5-il)8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-

il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metil-benzotiazol-5-il)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(3-metil-but-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3s(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metil-benzotiazol-5-il)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(e))-4,8-dihidroxi-16-(quinolin-2-il)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-metil-2-(quinolin-2-il)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxibiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(quinolin-2-il)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-metil-2-(quinolin-2-il)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(quinolin-

2-il)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12R,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il0-3-(1-metil-2-(quinolin-2-il)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

($s,7R,8S,9S,13R/Z,16S(e))-4,8-dihidroxi-16-(quinolin-2-il)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-metil-2-(quinolin-2-il)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(e))-4,8-dihidroxi-18-(quinolin-2-il)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(3-metil-but-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(1-metil-2-(quinolin-2-il)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-metil-benzoxazol-5-il)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metil-benzoxazol-5-il0-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo]14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-metil-

benzoxazol-5-il)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metil-benzoxazol-5-il)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-metil-benzoxazol-5-il)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/r,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metil-benzoxazol-5-il)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-metil-benzoxazol-5-il)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10(but-3-in-1-il)3-(1-metil-2-(2-metil-benzoxazol-5-il)-8,8,12,16-tetrametill-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-metil-benzoxazol-5-il)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(3-metil-but-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R.S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metil-benzoxazol-5-il)-

8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-1-aza-5,5,9.13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metil-benzotiazol-5-il)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14..1.0]heptadecan-5,9-diona

($s,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metil-benzotiazol-5-il)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/R)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metilbenzotiazol-5-il)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-

il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1il)-3-(1-metil-2-(2-metil-benzotiazol-5-il)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9?S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-1-aza-5,5,9.13-tetrametil-7-(3-metil-but-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-*3-metil-but-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metil-benzotiazol-5-il)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(quinolin-2-il)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-metil-2-(quinolin-2-il)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(quinolin-1-il)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-metil-2-(quinolin-2-il)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(quinolin-

2-il)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-metil-2-(quinolin-2-il)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(quinolin-2-il)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S9E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)3-(1-metil-2-(quinolin-2-il)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(quinolin-2-il)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(3-metil-but-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(e),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(1-metil-2-(quinolin-2-il)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-

ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(2-(2-piridil(etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-2(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(2-(20piridil)etenil)-8,812,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3s(E),7S,10R(Rs),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17,oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,14E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-

piridil)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-prop-2-in-1-il-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S.R,3S(e),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E.Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16S/R)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-

il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-)1-fluoro-2-(2-pridil)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-1-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-piridil)etenil)-1.aza-5,5,9,13-tetrametil-7-

(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10.(oxaciclopropilmetil)-3-(2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,15E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2.piridil)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-19-(but-3-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-

metiltiazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-

metiltiazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11,dihidroxi-10-(but-3-en-1-il-)-3-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8, 12, 16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9.13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,19-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-2n-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16S/R)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-

in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-1,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-

en-1-il)-3-(1.metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17,oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)-etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,8-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-)oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-

(oxaciclopropilmetil)-3-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17,oxabiciclo[4.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(2-(2-metiltiazol4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(oxacicloproplmetil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-

metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)-etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,14-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-19-(but-3-in-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)-etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(bt-3-en-1-il)-3-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,12-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-

oxaciclopropil-1-etil)-3-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-ttrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-

n-1-il)3-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-l)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11,dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-

en-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)3-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(Rs),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-

(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5,-trimetilen-9,13-dimetil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)8,8,-trimetilen-12-16-dimetil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,8S.13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cluoro-2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5,-trimetilen-9,13-dimetil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,-trimetilen-12,16-dimetil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-1-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5,-trimetilen-9,13-dimetil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10(prop-2-en-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,-trimetilen-12,16-dimetil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)1-aza-5,5,-trimetilen-9,13-dimetil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,trimetilen-12,16-dimetil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10r,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,-trimetilen-12,16-dimetil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,-trimetilen-9,13-dimetil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,-trimetilen-12,16-dimetil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,-trimetilen-9,13-dimetil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-

en-1-il)-3-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)8,8,-trimetilen-12,16-dimetil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)1-aza-5,5,-trimetilen-9,13-dimetil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,-trimetilen-12,16-dimeti,-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,8S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,-trimetilen-9,13-dimetil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil-8,8-trimetilen-12,16-dimetil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil-8,8-trimetil-12,16-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(e))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-

metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8-trimetilen-12,16-dimetil-4-aza-17-oxabici-clo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(prop-2-en1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,trimetilen-12,16-dimetil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,(Rs),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,-trimetilen-12,16-dimetil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]hetadecan-5,9-diona

(4S,7R(Rs),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-

il)etenil)-8,8,trimetilen-12,16-dimetil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16s(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(3-metil-but-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10r,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-3n-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(3-metil-but-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(3-metil-but-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/E¿Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(3-metil-but-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(1-cloro-2-)2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-)2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(3-metil-but-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-)1-metil2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan,5,9-diona

(4S,7R,8S,9,S13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(3-metil-but-2-en-1-il)--ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(3-metil-but-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11,dihidroxi-10(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(3-metil-but-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(3-metil-but-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(3-metil-but-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(3-metil-but-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-

but-2-en-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-)1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(3-metil-but-2-en-1-il)ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-iridil)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(3-metil-but-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)eenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2,2(2piridil)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(3-metil-but-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(3-metil-but-2-

en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16.R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-1-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(3-metil-but-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(3-metil-but-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17,oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(3-metil-but-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-

5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(3-metil-but-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(3-metil-but-2-en-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-i-)-3-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(3-metil-but-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7-11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(3-metil-but-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12D,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(rS,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(3-metil-but-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(3-metil-but-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabiciclo[14.1.0]hetadecan-5,9-diona

7.- Preparados farmacéuticos **caracterizados** porque contienen por lo menos un compuesto de la fórmula general I, de acuerdo con la reivindicación 1, así como un vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

8.- Empleo de los compuestos de la fórmula general I, de acuerdo con la reivindicación 1 para preparar medicamentos.

9.- Formulaciones profármaco de los compuestos de la fórmula general 1, **caracterizadas** porque liberan in vivo un componente de sustancia activa bioactiva de la fórmula general I.

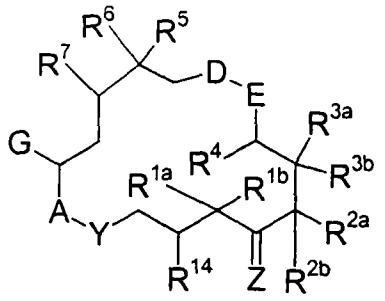
~~240~~

~~501~~

251 500

RESUMEN

El presente invento describe los nuevos derivados de 6-alquenil- y 6-alquinil-epotilona de la fórmula general I



I,

en la que R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^{3a}, R^{3b}, R^4, R^5, R^6, R^7, A, Y, D, E, G, Y y Z tienen los significados indicados en la memoria descriptiva.

Los nuevos compuestos interactúan con la tubulina, estabilizando la microtubulina formada. Son capaces de influir específicamente sobre la fase de división celular y son apropiados para el tratamiento de tumores malignos tales como por ejemplo, los carcinomas de ovario, estómago, cólon, adenocarcinomas, carcinoma de mama, pulmón, cabeza y cuello, melanoma maligno, la leucemia agua linfocítica y mielocítica. También son apropiados paa la terapia contra la angiogénesis, así como para el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas (psoriasis, artritis). Para evitar las excrecencias celulares descontroladas sobre implantes medicinales y para mejorar la tolerancia a estos últimos, estos

compuestos pueden ser incorporados sobre o dentro de los materiales poliméricos empleados para estos casos. Los compuestos pueden ser empleados solos o en combinación con otros principios activos y sustancias de este tipo que se emplean en la terapia de los tumores, con el fin de lograr efectos sinérgicos o magnificados.

Ref. 11003 359

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

7 502

Expediente n/o [redacted]

Bescheinigung

Die SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT in Berlin/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"6-Alkenyl- und 6-Alkinyl-Epothilon-Derivate, Verfahren zu deren Herstellung sowie ihre Verwendung in pharmazeutischen Präparaten"

am 4. November 1999 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig die Symbole C 07 D und A 61 P der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 3. Mai 2000
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

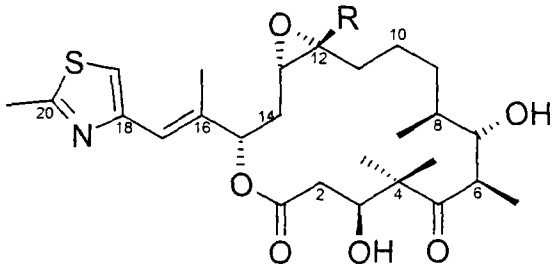
Faust

Aktenzeichen: 199 54 228.7

A 9161
06.90
11/98
(EDV-L)

6-Alkenyl- und 6-Alkinyl-Epothilon-Derivate, Verfahren zu deren Herstellung sowie ihre Verwendung in pharmazeutischen Präparaten

Von Höfle et al. wird die cytotoxische Wirkung der Naturstoffe Epothilon A (R = Wasserstoff) und Epothilon B (R = Methyl)



Epothilon A (R = H), Epothilon B ($R=CH_3$)

z.B. in Angew. Chem. 1996, 108, 1671-1673, beschrieben. Wegen der in-vitro-Selektivität gegenüber Brust- und Darmzelllinien und ihrer im Vergleich zu Taxol deutlich höheren Aktivität gegen P-Glycoprotein-bildende, multiresistente Tumorlinien sowie ihre gegenüber Taxol verbesserten physikalischen Eigenschaften, z.B eine um den Faktor 30 höhere Wasserlöslichkeit, ist diese neuartige Strukturklasse für die Entwicklung eines Arzneimittels zur Therapie maligner Tumoren besonders interessant.

Die Naturstoffe sind sowohl chemisch als auch metabolisch für eine Arzneimittelentwicklung nicht ausreichend stabil. Zur Beseitigung dieser Nachteile sind Modifikationen an dem Naturstoff nötig. Derartige Modifikationen sind nur auf totalsynthetischem Wege möglich und setzen Synthesestrategien voraus, die eine breite Modifikation des Naturstoffes ermöglichen. Ziel der Strukturveränderungen ist es auch, die therapeutische Breite zu erhöhen. Dies kann durch eine Verbesserung der Selektivität der Wirkung und/oder eine Erhöhung der Wirkstärke und/oder eine Reduktion unerwünschter toxischer Nebenwirkungen, wie sie in Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1998, 95, 9642-9647 beschrieben sind, erfolgen.

Die Totalsynthese von Epothilon A ist von Schinzer et al. in Chem. Eur. J. 1996, 2, No. 11, 1477-1482 und in Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 5, S. 543-544) beschrieben.

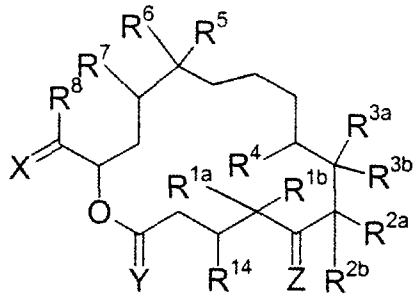
Epothilon-Derivate wurden bereits von Höfle et al. in der WO 97/19086 beschrieben. Diese Derivate wurden ausgehend vom natürlichen Epothilon A oder B hergestellt.

Eine weitere Synthese von Epothilon und Epothilonderivaten wurde von Nicolaou et al. in Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 1/2, S. 170 - 172 beschrieben. Die Synthese von Epothilon A und B und einiger Epothilon-Analoga wurde in Nature, Vol. 387, 1997, S. 268-272, die Synthese von Epothilon A und seinen Derivaten in J. Am. Chem. Soc., Vol. 119, No. 34, 1997, S. 7960 - 7973 sowie die Synthese von Epothilon A und B und einiger Epothilon-Analoga in J. Am. Chem. Soc., Vol. 119, No. 34, 1997, S. 7974 - 7991 ebenfalls von Nicolaou et al. beschrieben.

Ebenfalls Nicolaou et al. beschreiben in Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 19, S. 2181-2187 die Herstellung von Epothilon A-Analoga mittels kombinatorischer Festphasensynthese. Auch einige Epothilon B-Analoga sind dort beschrieben.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht darin, neue Epothilon-Derivate zur Verfügung zu stellen, die sowohl chemisch als auch metabolisch für eine Arzneimittelentwicklung ausreichend stabil sind und die hinsichtlich ihrer therapeutischen Breite, ihrer Selektivität der Wirkung und/oder unerwünschter toxischer Nebenwirkungen und/oder ihrer Wirkstärke den natürlichen Derivaten überlegen sind.

Die vorliegende Erfindung beschreibt die neuen Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I,

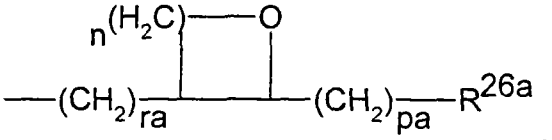


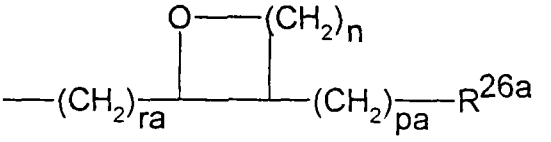
I,

worin

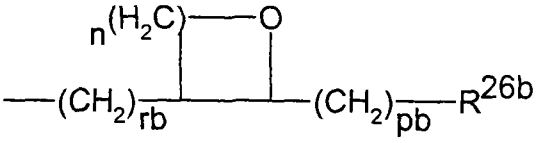
R^{1a}, R^{1b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C_1-C_{10}-Alkyl, Aryl, C_7-C_{20}-Aralkyl, oder gemeinsam eine $-(CH_2)_m-$Gruppe mit m = 1, 2, 3, 4 oder 5, eine $-(CH_2)-O-(CH_2)-$Gruppe,

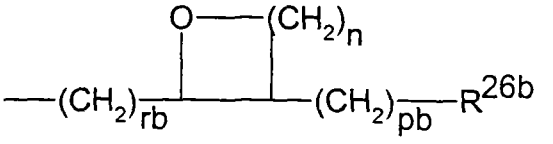
R^{2a} Wasserstoff, C_1-C_{10}-Alkyl, Aryl, C_7-C_{20}-Aralkyl, $-(CH_2)_{ra}-C\equiv C-(CH_2)_{pa}-R^{26a}$, $-(CH_2)_{ra}-C=C-(CH_2)_{pa}-R^{26a}$





R^{2b} $-(CH_2)_{rb}-C\equiv C-(CH_2)_{pb}-R^{26b}$, $-(CH_2)_{rb}-C=C-(CH_2)_{pb}-R^{26b}$,





ra, rb gleich oder verschieden sind und 0 bis 4,

pa, pb gleich oder verschieden sind und 0 bis 3,

n 0 bis 5

R^{3a} Wasserstoff, C_1-C_{10}-Alkyl, Aryl, C_7-C_{20}-Aralkyl,

R^{14} Wasserstoff, OR^{14a}, Hal,

R^{3b} OPG^{14},

R^4 Wasserstoff, C_1-C_{10}-Alkyl, Aryl, C_7-C_{20}-Aralkyl, Hal, OR^{25}, CN,

R^{25} Wasserstoff, eine Schutzgruppe PG^5,

R^{26a}, R^{26b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C_1-C_{10}-Alkyl, Aryl, C_7-C_{20}-Aralkyl, C_1-C_{10}-Acyl, oder, falls pa bzw. pb >0 sind, eine Gruppe OR^{27},

R^{27} Wasserstoff, eine Schutzgruppe PG^6,

R^5 Wasserstoff, C_1-C_{10}-Alkyl, Aryl, C_7-C_{20}-Aralkyl, $(CH_2)_s$-A

wobei s für 1, 2, 3 oder 4,

A für OR^{22} oder Hal,

R^{22} für Wasserstoff oder PG^4 stehen,

R^6, R^7 je ein Wasserstoffatom, gemeinsam eine zusätzliche Bindung oder ein Sauerstoffatom,

R^8 Wasserstoff, Halogen, CN, C_1-C_{20}-Alkyl, Aryl, C_7-C_{20}-Aralkyl, die alle substituiert sein können,

X ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR^{23}, eine C_2-C_{10}-Alkylen-α,ω-dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann, H/OR^9 oder eine Gruppierung $CR^{10}R^{11}$,

wobei

R^{23} für einen C_1-C_{20}-Alkylrest,

R^9 für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^X,

R^{10}, R^{11} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, einen C_1-C_{20}-Alkyl-, Aryl-, C_7-C_{20}-Aralkylrest oder R^{10} und R^{11} zusammen mit dem Methylenkohlenstoffatom gemeinsam für einen 5- bis 7-gliedrigen carbocyclischen Ring

stehen,

Y ein Sauerstoffatom oder zwei Wasserstoffatome,

Z ein Sauerstoffatom oder H/OR^{12},

wobei

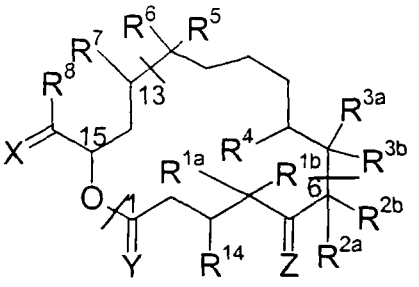
R^{12} Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^Z

ist,

Hal Halogen, vorzugsweise Fluor, Chlor, Brom oder Iod,

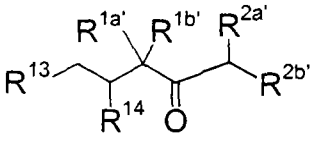
bedeuten.

Die Darstellung der neuen Epothilon-Derivate basiert auf der Verknüpfung dreier Teilfragmente A, B und C. Die Schnittstellen liegen wie in der allgemeinen Formel I' angedeutet.



I,

A bedeutet ein C_1-C_6-Fragment (Epothilon-Zählweise) der allgemeinen Formel



A,

worin

$R^{1a'}$, $R^{1b'}$, $R^{2a'}$ und $R^{2b'}$ die bereits für R^{1a}, R^{1b}, R^{2a} und R^{2b} genannten Bedeutungen haben und

R^{13} CH_2OR^{13a}, CH_2-Hal, CHO, CO_2R^{13b}, COHal,

R^{14} Wasserstoff, OR^{14a}, Hal, OSO_2R^{14b},

R^{13a}, R^{14a} Wasserstoff, SO_2-Alkyl, SO_2-Aryl, SO_2-Aralkyl oder gemeinsam eine

$-(CH_2)_o$-Gruppe oder gemeinsam eine $CR^{15a}R^{15b}$-Gruppe,

R^{13b}, R^{14b} Wasserstoff, C_1-C_{20}-Alkyl, Aryl, C_1-C_{20}-Aralkyl,

R^{15a}, R^{15b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C_1-C_{10}-Alkyl, Aryl, C_7-C_{20}-Aralkyl, oder gemeinsam eine $-(CH_2)_q$-Gruppe,

o 2 bis 4,

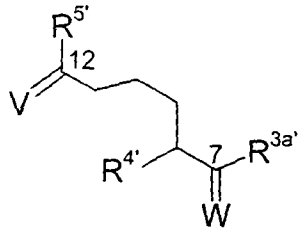
q 3 bis 6,

einschließlich aller Stereoisomeren sowie deren Gemische

bedeuten sowie

freie Hydroxylgruppen in R^{13} und R^{14} verethert oder verestert, freie Carbonylgruppen in A und R^{13} ketalisiert, in einen Enolether überführt oder reduziert sowie freie Säuregruppen in A in deren Salze mit Basen überführt sein können.

B steht für ein C_7-C_{12}-Fragment (Epothilon-Zählweise) der allgemeinen Formel



B

worin

$R^{3a'}$, $R^{4'}$ und $R^{5'}$ die bereits für R^{3a}, R^4 und R^5 genannten Bedeutungen haben, und

V ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR^{17}, eine C_2-C_{10}-Alkylen-α,ω-dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann oder H/OR^{16},

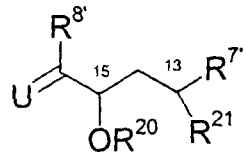
W ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR^{19}, eine C_2-C_{10}-Alkylen-α,ω-dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann oder H/OR^{18},

R^{16}, R^{18} unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^1,

R^{17}, R^{19} unabhängig voneinander C_1-C_{20}-Alkyl,

bedeuten.

C steht für ein C13-C16-Fragment (Epothilon-Zählweise) der allgemeinen Formel



C

worin

$R^{8'}$ die bereits in der allgemeinen Formel I für R^8 genannte Bedeutung hat und

$R^{7'}$ ein Wasserstoffatom,

R^{20} ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG^2,

R^{21} eine Hydroxygruppe, Halogen, eine geschützte Hydroxygruppe OPG^3, ein Phosphoniumhalogenidrest $PPh_3^+Hal^-$ (Ph = Phenyl; Hal = F, Cl, Br,

I), ein Phosphonatrest $P(O)(OQ)_2$ (Q = C_1-C_{10}-Alkyl oder Phenyl) oder ein Phosphinoxidrest $P(O)Ph_2$ (Ph = Phenyl),

U ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR^{23}, eine C_2-C_{10}-Alkylen-α,ω-dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann, H/OR^9 oder eine Gruppierung $CR^{10}R^{11}$,

wobei

R^{23} für einen C_1-C_{20}-Alkylrest,

R^9 für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^3,

R^{10}, R^{11} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, einen C1-C20-Alkyl-, Aryl-, C7-C20-Aralkylrest oder R10 und R11 zusammen mit dem Methylenkohlenstoffatom gemeinsam für einen 5- bis 7-gliedrigen carbocyclischen Ring stehen,

bedeuten.

Als Alkylgruppen R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{3a}, R^4, R^5, R^8, R^{10}, R^{11}, R^{13b}, R^{14b}, R^{15a}, R^{15b}, R^{17}, R^{19}, R^{23}, R^{24}, R^{26a}, R^{26b} und R^{28} sind gerad- oder verzweigtkettige Alkylgruppen mit 1-20 Kohlenstoffatomen zu betrachten, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Heptyl, Hexyl, Decyl.

Die Alkylgruppen R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{3a}, R^4, R^5, R^8, R^{10}, R^{11}, R^{13b}, R^{14b}, R^{15a}, R^{15b}, R^{17}, R^{19}, R^{23}, R^{24}, R^{26a}, R^{26b} und R^{28} können perfluoriert oder substituiert sein durch 1-5 Halogenatome, Hydroxygruppen, C_1-C_4-Alkoxygruppen, C_6-C_{12}-Arylgruppen (die durch 1-3 Halogenatome substituiert sein können).

Als Arylrest R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{3a}, R^4, R^5, R^8, R^{10}, R^{11}, R^{13b}, R^{14b}, R^{15a}, R^{15b}, R^{24}, R^{26a}, R^{26b} und R^{28} kommen substituierte und unsubstituierte carbocyclische oder heterocyclische Reste mit einem oder mehreren Heteroatomen wie z.B. Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl, Pyridyl, Pyrazolyl, Pyrimidinyl, Oxazolyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Chinolyl, Thiazolyl, die einfach oder mehrfach substituiert sein können durch Halogen, OH, O-Alkyl, CO_2H, CO_2-Alkyl, $-NH_2$, $-NO_2$, $-N_3$, -CN, C_1-C_{20}-Alkyl, C_1-C_{20}-Acyl, C_1-C_{20}-Acyloxy-Gruppen, in Frage.

Die Aralkylgruppen in R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{3a}, R^4, R^5, R^8, R^{10}, R^{11}, R^{13b}, R^{14b}, R^{15a}, R^{15b}, R^{24}, R^{26a}, R^{26b} und R^{28} können im Ring bis 14 C-Atome, bevorzugt 6 bis 10 und in der Alkylkette 1 bis 8, bevorzugt 1 bis 4 Atome enthalten. Als Aralkylreste kommen beispielweise in Betracht Benzyl, Phenylethyl, Naphthylmethyl, Naphthylethyl, Furylmethyl, Thienylethyl, Pyridylpropyl. Die Ringe können einfach oder mehrfach substituiert sein durch Halogen, OH, O-Alkyl, CO_2H, CO_2-Alkyl, $-NO_2$, $-N_3$, -CN, C_1-C_{20}-Alkyl, C_1-C_{20}-Acyl, C_1-C_{20}-Acyloxy-Gruppen.

Die in X in der allgemeinen Formel I enthaltenen Alkoxygruppen sollen jeweils 1 bis 20 Kohlenstoffatome enthalten, wobei Methoxy-, Ethoxy- Propoxy- Isopropoxy- und t-Butyloxygruppen bevorzugt sind.

Als Vertreter für die Schutzgruppen PG sind Alkyl- und/oder Aryl-substituiertes Silyl, C_1-C_{20}-Alkyl, C_4-C_7-Cycloalkyl, das im Ring zusätzlich ein Sauerstoffatom enthalten kann, Aryl, C_7-C_{20}-Aralkyl, C_1-C_{20}-Acyl sowie Aroyl zu nennen.

Als Alkyl-, Silyl- und Acylreste für die Schutzgruppen PG kommen die dem Fachmann bekannten Reste in Betracht. Bevorzugt sind aus den entsprechenden Alkyl- und Silylethern leicht abspaltbare Alkyl- bzw. Silylreste, wie beispielsweise der Methoxymethyl-, Methoxyethyl, Ethoxyethyl-, Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuranyl-, Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-, Benzyl, para-Nitrobenzyl-, para-Methoxybenzyl-Rest sowie Alkylsulfonyl- und Arylsulfonylreste. Als Acylreste kommen z.B. Formyl, Acetyl, Propionyl, Isopropionyl, Pivalyl-, Butyryl oder Benzoyl, die mit Amino- und/oder Hydroxygruppen substituiert sein können, in Frage.

Die Acylgruppen PG^x bzw. PG^z in R^9, R^{12}, R^{26a} und R^{26b} können 1 bis 20 Kohlenstoffatome enthalten, wobei Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Isopropionyl und Pivalylgruppen bevorzugt sind.

Der Index m in der aus R^{1a} und R^{1b} gebildeten Alkylengruppe steht vorzugsweise für 1, 2, 3 oder 4.

Die für V, W und X mögliche C_2-C_{10}-Alkylen-α,ω-dioxygruppe ist vorzugsweise eine Ethylenketal- oder Neopentylketalgruppe.

Die nachstehend genannten Verbindungen sind erfindungsgemäß bevorzugt:

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylen-9,13-dimethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9-trimethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-16-ethyl-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-en-1-yl)-3-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-en-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-en-1-yl)-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(2-oxacyclopropyl-1-ethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(2-oxacyclopropyl-1-ethyl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(2-oxacyclopropyl-1-ethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(2-oxacyclopropyl-1-ethyl)-3-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(2-oxacyclopropyl-1-ethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(2-oxacyclopropyl-1-ethyl)-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(2-oxacyclopropyl-1-ethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(2-oxacyclopropyl-1-ethyl)-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

~~45~~
~~523~~
516

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(oxacyclopropylmethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(oxacyclopropylmethyl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(oxacyclopropylmethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(oxacyclopropylmethyl)-3-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(oxacyclopropylmethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(oxacyclopropylmethyl)-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(oxacyclopropylmethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(oxacyclopropylmethyl)-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-chlor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-en-1-yl)-3-(2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-en-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-en-1-yl)-3-(1-chlor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(2-oxacyclopropyl-1-ethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(2-oxacyclopropyl-1-ethyl)-3-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(2-oxacyclopropyl-1-ethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(2-oxacyclopropyl-1-ethyl)-3-(2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(2-oxacyclopropyl-1-ethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(2-oxacyclopropyl-1-ethyl)-3-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(2-oxacyclopropyl-1-ethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(2-oxacyclopropyl-1-ethyl)-3-(1-chlor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(1-chlor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-chlor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(oxacyclopropylmethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(oxacyclopropylmethyl)-3-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(oxacyclopropylmethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(oxacyclopropylmethyl)-3-(2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(oxacyclopropylmethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(oxacyclopropylmethyl)-3-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(oxacyclopropylmethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(oxacyclopropylmethyl)-3-(1-chlor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-en-1-yl)-3-(2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-en-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-en-1-yl)-3-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(2-oxacyclopropyl-1-ethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(2-oxacyclopropyl-1-ethyl)-3-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(2-oxacyclopropyl-1-ethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(2-oxacyclopropyl-1-ethyl)-3-(2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(2-oxacyclopropyl-1-ethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(2-oxacyclopropyl-1-ethyl)-3-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(2-oxacyclopropyl-1-ethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(2-oxacyclopropyl-1-ethyl)-3-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(oxacyclopropylmethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(oxacyclopropylmethyl)-3-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(oxacyclopropylmethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(oxacyclopropylmethyl)-3-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylen-9,13-dimethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylen-9,13-dimethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylen-9,13-dimethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylen-9,13-dimethyl-7-(oxacyclopropylmethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(oxacyclopropylmethyl)-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylen-9,13-dimethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylen-9,13-dimethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylen-9,13-dimethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylen-9,13-dimethyl-7-(oxacyclopropylmethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(oxacyclopropylmethyl)-3-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylen-9,13-dimethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylen-9,13-dimethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylen-9,13-dimethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylen-9,13-dimethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylen-9,13-dimethyl-7-(oxacyclopropylmethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(oxacyclopropylmethyl)-3-(2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

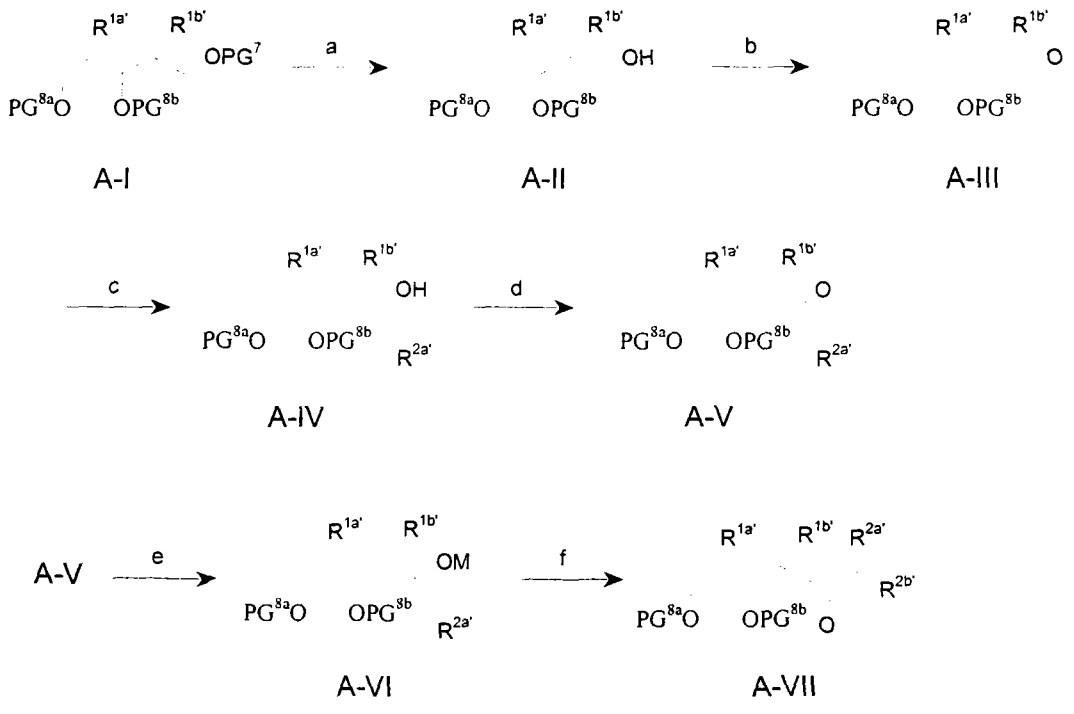
(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylen-9,13-dimethyl-7-(oxacyclopropylmethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(oxacyclopropylmethyl)-3-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

Darstellung der Teilfragmente A:

Die Teilfragmente (Synthesebausteine) der allgemeinen Formel A lassen sich ausgehend von den in WO 99/07692 beschriebenen Vorstufen wie beispielsweise A-I herstellen. Dies wird beispielhaft in Schema 1 weiter ausgeführt

Schema 1



Schritt a (A-I ⇒ A-II):

Die durch PG^7 in A-I geschützte Hydroxylgruppe wird freigesetzt. Als Schutzgruppe PG^7 kommen die, dem Fachmann bekannten Schutzgruppen wie z.B. der Methoxymethyl-, Methoxyethyl, Ethoxyethyl-, Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuranyl-, Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-, Benzyl, para-Nitrobenzyl-, para-Methoxybenzyl-, Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Isopropionyl-, Pivalyl-, Butyryl- oder Benzoylrest in Frage.

Eine Übersicht befindet sich z.B. in "Protective Groups in Organic Synthesis" Theodora W. Green, John Wiley and Sons).

Bevorzugt sind solche Schutzgruppen, die unter Einwirkung von Fluorid gespalten werden können, wie z.B. der Trimethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-Rest.

Besonders bevorzugt ist der tert.-Butyldimethylsilyl-, der Triisopropylsilyl- und der tert.-Butyldiphenylsilyl-Rest.

Als Schutzgruppen PG^{8a} und PG^{8b} kommen die bereits für PG^7 genannten Gruppen sowie gemeinsam eine $-CR^{28a}R^{28b}-$ -Gruppe, worin R^{28a} und R^{28b} gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, C_1-C_{10}-Alkyl, Aryl, C_7-C_{20}-Aralkyl bedeuten, in Frage.

Bevorzugt sind solche $-CR^{28a}R^{28b}-$ -Schutzgruppen, worin R^{28a} und R^{28b} C_1-C_8-Alkyl oder R^{28a} Wasserstoff und R^{28b} Aryl bedeuten.

Besonders bevorzugt ist eine $-C(CH_3)_2-$ -Gruppe.

Die Schutzgruppe PG^7 wird nach den dem Fachmann bekannten Verfahren gespalten. Handelt es sich um einen Silylether, so eignet sich für die Spaltung die Umsetzung mit Fluoriden wie beispielsweise Tetrabutylammoniumfluorid, dem Fluorwasserstoff-Pyridin-Komplex, Kaliumfluorid oder die Anwendung verdünnter Mineralsäuren, die Verwendung von katalytischen Mengen Säuren wie z.B. para-Toluolsulfonsäure, para-Toluolsulfonsäure-pyridiniumsalz, Camphersulfonsäure in alkoholischen Lösungen, vorzugsweise in Ethanol oder Isopropanol.

Schritt b (A-II $\Rightarrow$ A-III):

Die Oxidation des primären Alkohols in A-II zum Aldehyd A-III erfolgt nach den, dem Fachmann bekannten Methoden. Beispielsweise genannt sei die Oxidation mit Pyridiniumchlorochromat, Pyridiniumdichromat, Chromtrioxid-Pyridin-Komplex, die Oxidation nach Swern oder verwandter Methoden z.B. unter Verwendung von Oxalylchlorid in Dimethylsulfoxid, die Verwendung des Dess-Martin-Periodinans, die Verwendung von Stickstoffoxiden wie z.B. N-Methyl-morpholino-N-oxid in Gegenwart geeigneter Katalysatoren wie z.B. Tetrapropylammoniumperruthenat in inerten Lösungsmitteln. Bevorzugt ist die Oxidation nach Swern sowie mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat.

Schritt c (A-III ⇒ A-IV):

Die Umsetzung der Aldehyde A-III zu Alkoholen der Formel A-IV erfolgt mit metallorganischen Verbindungen der theoretischen Formel M-$CH_2R^{2a'}$, worin M für Indium, ein Alkalimetall, vorzugsweise Lithium oder ein zweiwertiges Metall MX, worin X ein Halogen repräsentiert und der Rest $R^{2a'}$ die oben genannten Bedeutungen aufweist. Als zweiwertiges Metall ist bevorzugt Magnesium und Zink, als Halogen X ist bevorzugt Chlor, Brom und Iod.

Schritt d (A-IV ⇒ A-V):

Die Oxidation des sekundären Alkohols in A-IV zum Keton A-V erfolgt nach den, unter Schritt b) genannten Bedingungen. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat.

Schritt e (A-V ⇒ A-VI):

Zur optionalen Einführung eines Restes $R^{2b'}$, der außer Wasserstoff die bereits genannten Bedeutungen besitzen kann, wird das Keton der allgemeinen Formel A-V unter Verwendung starker Basen wie vorzugsweise Lithiumdiisopropylamid in das Enolat mit M in der Bedeutung des Gegenkations überführt.

Schritt f (A-VI ⇒ A-VII):

Das Enolat der Formel A-VI wird mit einer Verbindung der allgemeinen Formel X-$R^{2b'}$, worin X ein Halogen oder eine sonstige Abgangsguppe wie beispielsweise ein Alkyl- oder Arylsulfonat repräsentiert, umgesetzt. Als Halogen X ist bevorzugt Chlor, Brom und Iod.

Darstellung der Teilfragmente B:

Die Teilfragmente (Synthesebausteine) der allgemeinen Formel B lassen sich wie in WO 99/07692 beschrieben herstellen.

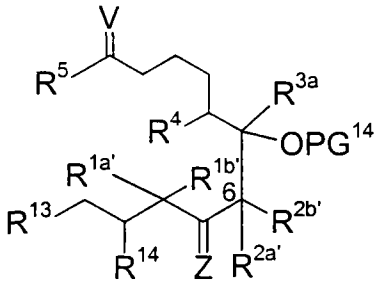
Darstellung der Teilfragmente C:

36
537

Die Teilfragmente (Synthesebausteine) der allgemeinen Formel C lassen sich wie in DE 197 51 200.3, DE 199 07 480.1 und WO 99/07692 beschrieben herstellen.

Darstellung der Teilfragmente ABC und deren Zyklisierung zu I erfolgt ebenfalls analog wie in WO 99/07692 für zahlreiche Epothilon-Derivate beschrieben ist, mit der Abweichung, daß in den bekannten Derivaten in 6-Position kein ungesättigter Rest steht. WO 99/07692 belegt schon die allgemeine Anwendbarkeit des nachfolgend für die erfindungsgemäßen Verbindungen beschriebenen Syntheseprinzips. Außerdem gehen aus WO 99/07692 zahlreiche Synthesebausteine der allgemeinen Formeln A, B und C hervor, mit denen, gegebenenfalls in modifizierter Form im Falle der erfindungsgemäßen Substitution am Kohlenstoffatom 6, sich weitere der hier beanspruchten Verbindungen der allgemeinen Formel I erhalten lassen. Synthesebausteine der allgemeinen Formel C, in denen als R^8 ein Halogenatom, insbesondere ein Fluoratom, vorhanden ist, sind Gegenstand der DE 199 07 480.1.

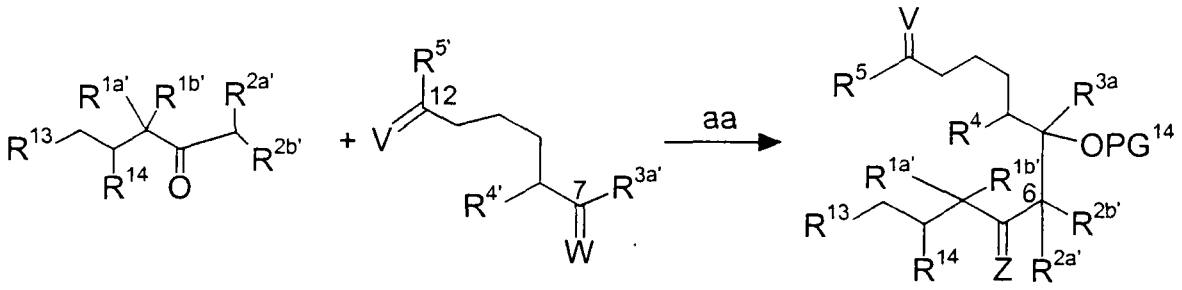
Teilfragmente der allgemeinen Formel AB



AB,

worin $R^{1a'}$, $R^{1b'}$, $R^{2a'}$, $R^{2b'}$, R^{3a}, R^4, R^5, R^{13}, R^{14}, V und Z die bereits genannten Bedeutungen haben und PG^{14} ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG darstellt, werden aus den zuvor genannten Fragmenten A und B nach dem in Schema 2 gezeigten Verfahren erhalten.

Schema 2

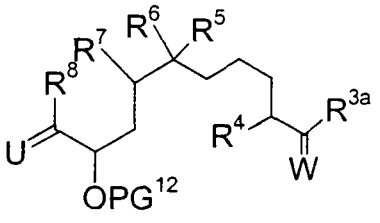


A **B** **AB**

Schritt aa (A + B ⇒ AB):

Die Verbindung B, worin W die Bedeutung eines Sauerstoffatomes hat und eventuell vorhandene zusätzliche Carbonylgruppen geschützt sind, wird mit dem Enolat einer Carbonylverbindung der allgemeinen Formel A alkyliert. Das Enolat wird durch Einwirkung starker Basen wie z.B. Lithiumdiisopropylamid, Lithiumhexamethyldisilazan bei niedrigen Temperaturen hergestellt.

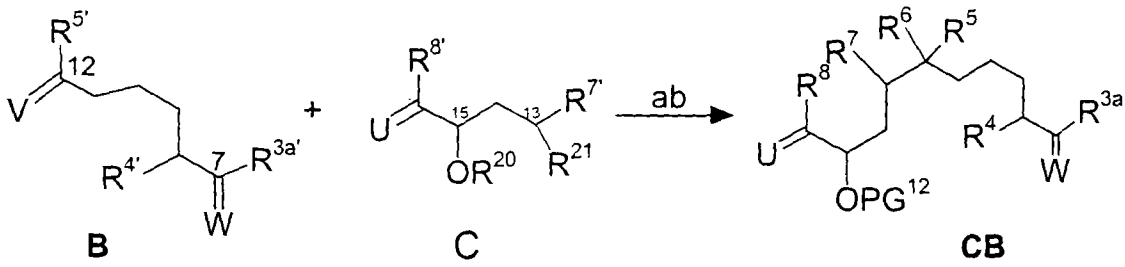
Teilfragmente der allgemeinen Formel BC



BC,

worin R^{3a}, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, U und W die bereits genannten Bedeutungen haben und PG^{12} ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG darstellt, werden aus den zuvor beschriebenen Fragmenten B und C nach dem in Schema 3 gezeigten Verfahren erhalten.

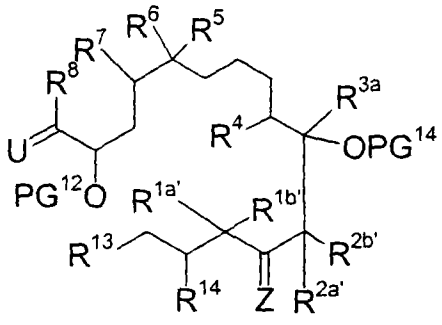
Schema 3



Schritt ab (B + C ⇒ BC):

Die Verbindung C, in der R^{21} die Bedeutung eines Wittigsalzes hat und eventuell vorhandene zusätzliche Carbonylgruppen geschützt sind, wird durch eine geeignete Base wie z.B. n-Butyllithium, Lithiumdiisopropylamid, Kalium-tert.butanolat, Natrium- oder Lithium-hexamethyldisilazid deprotoniert und mit einer Verbindung B, worin V die Bedeutung von Sauerstoff und W die Bedeutung zweier Alkoxygruppen OR^{19}, einer C_2-C_{10}-Alkylen-α,ω-dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann oder H/OR^{18} hat, umsetzt.

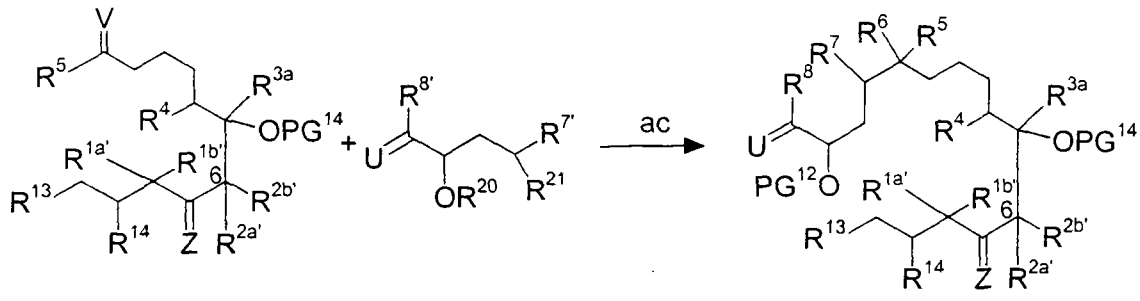
Teilfragmente der allgemeinen Formel ABC (AB + C)



ABC,

worin $R^{1a'}$, $R^{1b'}$, $R^{2a'}$, $R^{2b'}$, R^{3a}, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^{13}, R^{14}, E, U und Z die bereits genannten Bedeutungen haben und PG^{14} ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG darstellt, werden aus den zuvor beschriebenen Fragmenten AB und C nach dem in Schema 4 und Schema 5 gezeigten Verfahren erhalten.

Schema 4

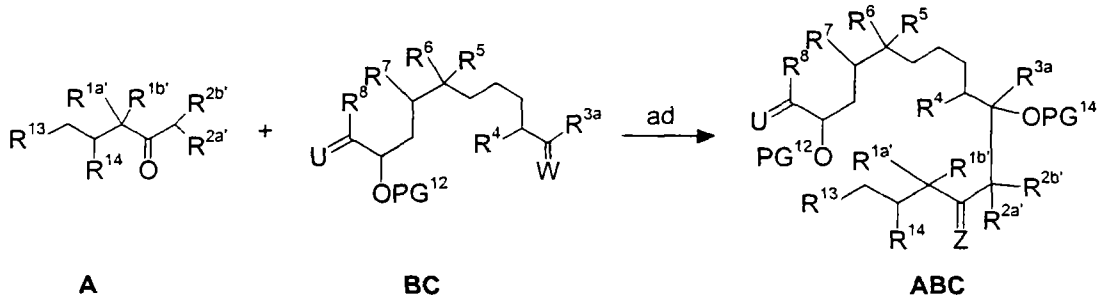


AB **C** **ABC**

Schritt ac (AB + C ⇒ ABC):

Die Verbindung C, in der R^{21} die Bedeutung eines Wittigsalzes hat und eventuell vorhandene zusätzliche Carbonylgruppen geschützt sind, wird durch eine geeignete Base wie z.B. n-Butyllithium, Lithiumdiisopropylamid, Kalium-tert.butanolat, Natrium- oder Lithium-hexamethyldisilazid deprotoniert und mit einer Verbindung AB, worin V die Bedeutung eines Sauerstoffatomes hat, umgesetzt.

Schema 5



A **BC** **ABC**

Schritt ad (A+BC ⇒ ABC):

Die Verbindung BC, worin W die Bedeutung eines Sauerstoffatomes hat und eventuell vorhandene zusätzliche Carbonylgruppen geschützt sind, wird mit dem Enolat einer Carbonylverbindung der allgemeinen Formel A alkyliert. Das Enolat wird durch Einwirkung starker Basen wie z.B. Lithiumdiisopropylamid, Lithiumhexamethyldisilazan bei niedrigen Temperaturen hergestellt.

Schritt ae (ABC ⇒ I):

Die Verbindungen ABC, in denen R^{13} eine Carbonsäure CO_2H und PG^{12} ein Wasserstoffatom darstellt, setzt man nach den, dem Fachmann bekannten Methoden für die Bildung großer Macrolide zu Verbindungen der Formel I, in denen Y die Bedeutung eines Sauerstoffatomes besitzt, um. Bevorzugt wird die in "Reagents for Organic Synthesis, Vol. 16, p 353" beschriebene Methode unter Verwendung von 2,4,6-Trichlorbenzoesäurechlorid und geeigneten Basen wie z.B. Triethylamin, 4-Dimethylaminopyridin, Natriumhydrid.

Schritt af (ABC ⇒ I):

Die Verbindungen ABC, in denen R^{13} eine Gruppe CH_2OH und PG^{12} ein Wasserstoffatom darstellt, lassen sich vorzugsweise unter Verwendung von Triphenylphosphin und Azodiestern wie beispielsweise Azodicarbonsäurediethylester zu Verbindungen der Formel I, in denen Y die Bedeutung zweier Wasserstoffatome hat, umsetzen.

Die Verbindungen ABC, in denen R^{13} eine Gruppe CH_2-Hal oder CH_2OSO_2Alkyl oder CH_2OSO_2Aryl oder CH_2OSO_2Aralkyl und PG^{12} ein Wasserstoffatom darstellt, lassen sich nach Deprotonierung mit geeigneten Basen wie beispielsweise Natriumhydrid, n-Buthyllithium, 4-Dimethylaminopyridin, Hünig-Base, Alkylihexamethyldisilazanen zu Verbindungen der Formel I, in denen Y die Bedeutung zweier Wasserstoffatome hat, zyklisieren.

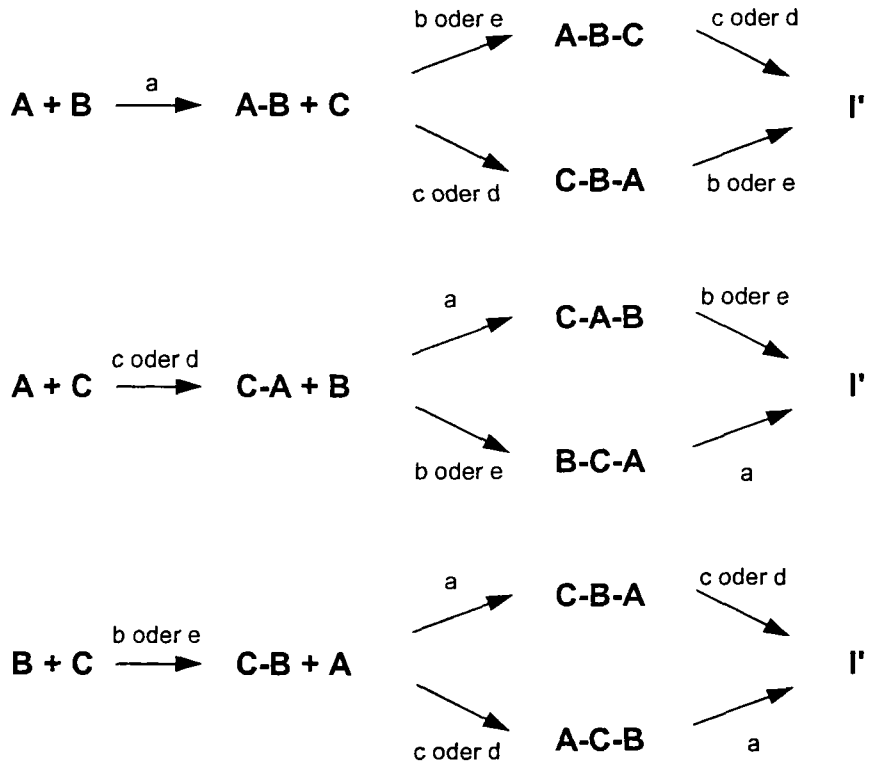
Die flexible Funktionalisierung der beschriebenen Bausteine A, B und C gewährleistet auch eine von dem oben beschriebenen Verfahren abweichende Verknüpfungsreihenfolge, die zu den Bausteinen ABC führt. Diese Verfahren sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

Verknüpfungs-möglichkeiten	Verknüpfungs-methoden a bis e	Voraussetzungen
A + B ⇒ A-B	a: Aldol (siehe Schema 2)	Z = W = Sauerstoff

B + C ⇒ B-C	b: Wittig (analog Schema 3) e: McMurry	U = Sauerstoff und R^{21} = Wittigsalz, Phosphinoxid oder Phosphonat U = V = Sauerstoff
A + C ⇒ A-C	c: Veresterung (z. B. 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid und 4-Dimethylamino-pyridin) d: Veretherung (z.B. nach Mitsunobu)	R^{13} = CO_2R^{13b} oder COHal und R^{20} = Wasserstoff R^{13} = CH_2OH und R^{20} = Wasserstoff oder SO_2-Alkyl oder SO_2-Aryl oder SO_2-Aralkyl

Nach diesen Verfahren lassen sich die Bausteine A, B und C, wie in Schema 6 angegeben, verknüpfen:

Schema 6



Freie Hydroxylgruppen in **I, A, B, C, AB, BC, ABC** können durch Veretherung oder Veresterung, freie Carbonylgruppen durch Ketalisierung, Enoletherbildung oder Reduktion weiter funktionell abgewandelt sein.

Die Erfindung betrifft alle Stereoisomeren dieser Verbindungen und auch deren Gemische.

Die Erfindung betrifft weiterhin alle Prodrugformulierungen dieser Verbindungen, d.h. alle Verbindungen, die *in vivo* eine bioaktive Wirkstoffkomponente der allgemeinen Formel I freisetzen.

43
554
544

Biologische Wirkungen und Anwendungsbereiche der neuen Derivate:

Die neuen Verbindungen der Formel I sind wertvolle Pharmaka. Sie interagieren mit Tubulin, indem sie gebildete Mikrotubuli stabilisieren und sind somit in der Lage, die Zellteilung phasenspezifisch zu beeinflussen. Dies betrifft vor allem schnell wachsende, neoplastische Zellen, deren Wachstum durch interzelluläre Regelmechnismen weitgehend unbeeinflußt ist. Wirkstoffe dieser Art sind prinzipiell geeignet zur Behandlung maligner Tumoren. Als Anwendungsbereich seien beispielweise genannt die Therapie von Ovarial-, Magen-, Colon-, Adeno-, Brust-, Lungen-, Kopf- und Nacken-Karzinomen, dem malignen Melanom, der akuten lymphozytären und myelocytären Leukämie. Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich aufgrund ihrer Eigenschaften prinzipiell zur Anti-Angiogenese-Therapie sowie zur Behandlung chronischer entzündlicher Erkrankungen wie beispielsweise der Psoriasis, der multiplen Sklerose oder der Arthritis. Zur Vermeidung unkontrollierter Zellwucherungen an sowie der besseren Verträglichkeit von medizinischen Implantaten lassen sie sich prinzipiell in die hierfür verwendeten polymeren Materialien auf- bzw. einbringen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können alleine oder zur Erzielung additiver oder synergistischer Wirkungen in Kombination mit weiteren in der Tumortherapie anwendbaren Prinzipien und Substanzklassen verwendet werden.

Als Beispiele seien genannt die Kombination mit

- Platinkomplexen wie z.B. Cisplatin, Carboplatin,
- interkalierenden Substanzen z.B. aus der Klasse der Anthracycline wie z.B. Doxorubicin oder aus der Klasse der Antrapyrazole wie z.B. CI-941,
- mit Tubulin interagierenden Substanzen z.B. aus der Klasse der Vinka-Alkaloide wie z.B. Vincristin, Vinblastin oder aus der Klasse der Taxane wie z.B. Taxol, Taxotere oder aus der Klasse der Makrolide wie z.B. Rhizoxin oder andere Verbindungen wie z.B. Colchicin, Combretastatin A-4, Discodermolid und seine Analoga,
- DNA Topoisomeraseinhibitoren wie z.B. Camptothecin, Etoposid, Topotecan, Teniposid,
- Folat- oder Pyrimidin-Antimetaboliten wie z.B. Lometrexol, Gemcitubin,

- DNA alkylierenden Verbindungen wie z.B. Adozelesin, Dystamycin A,
- Inhibitoren von Wachstumsfaktoren (z.B. von PDGF, EGF, TGFb, EGF) wie z.B. Somatostatin, Suramin, Bombesin-Antagonisten,
- Inhibitoren der Protein Tyrosin Kinase oder der Protein Kinasen A oder C wie z.B. Erbstatin, Genistein, Staurosporin, Ilmofosin, 8-Cl-cAMP,
- Antihormonen aus der Klasse der Antigestagene wie z.B. Mifepriston, Onapriston oder aus der Klasse der Antiöstrogene wie z.B. Tamoxifen oder aus der Klasse der Antiandrogene wie z.B. Cyproteronacetat,
- Metastasen inhibierenden Verbindungen z.B. aus der Klasse der Eicosanoide wie z.B. PGI_2, PGE_1, 6-Oxo-PGE_1 sowie deren stabiler Derivate (z.B. Iloprost, Cicaprost, Misoprostol).
- Inhibitoren onkogener RAS-Proteine, welche die mitotische Signaltransduktion beeinflussen wie beispielsweise Inhibitoren der Farnesyl-Protein-Transferase,
- natürlichen oder künstlich erzeugten Antikörpern, die gegen Faktoren bzw. deren Rezeptoren, die das Tumorwachstum fördern, gerichtet sind wie beispielsweise der erbB2-Antikörper.

Die Erfindung betrifft auch Arzneimittel auf Basis der pharmazeutisch verträglichen, d.h. in den verwendeten Dosen nicht toxischen Verbindungen der allgemeinen Formel I, gegebenenfalls zusammen mit den üblichen Hilfs- und Trägerstoffen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können nach an sich bekannten Methoden der Galenik zu pharmazeutischen Präparaten für die enterale, percutane, parenterale oder lokale Applikation verarbeitet werden. Sie können in Form von Tabletten, Dragees, Gelkapseln, Granulaten, Suppositorien, Implantaten, injizierbaren sterilen wäßrigen oder öligen Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen, Salben, Cremes und Gelen verabreicht werden.

Der oder die Wirkstoffe können dabei mit den in der Galenik üblichen Hilfsstoffen wie z.B. Gummiarabikum, Talk, Stärke, Mannit, Methylcellulose, Laktose, Tensiden wie Tweens oder Myrj, Magnesiumstearat, wäßrigen oder

nicht wäßrigen Trägern, Paraffinderivaten, Netz-, Dispergier-, Emulgier-, Konservierungsmitteln und Aromastoffen zur Geschmackskorrektur (z.B. etherischen Ölen) gemischt werden.

Die Erfindung betrifft somit auch pharmazeutische Zusammensetzungen, die als Wirkstoff zumindest eine erfindungsgemäße Verbindung enthalten. Eine Dosiseinheit enthält etwa 0,1-100 mg Wirkstoff(e). Die Dosierung der erfindungsgemäßen Verbindungen liegt beim Menschen bei etwa 0,1-1000 mg pro Tag.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung, ohne sie darauf einschränken zu wollen:

46
547

Beispiel 1

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

Herstellung von (4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-Hydroxy-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-2,6,10,14-tetramethyl-3-oxo-15-(2-pyridyl)-4-(but-3-in-1-yl)-undec-6-in-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan; Variante I:

Beispiel 1a

(3RS,4S)-4-(2-Methyl-3-hydroxy-8-(trimethylsily)-oct-7-in-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

Die Lösung von 6,33 g (34 mmol) (4S)-4-(2-Methyl-1-oxo-prop-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan, das man in Analogie zu den in DE 197 51 200.3 beschriebenen Verfahren hergestellt hat, in 10 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man portionsweise unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit der Lösung von insgesamt 50 mmol 5-Trimethylsilyl-pent-4-in-1-yl-magnesiumbromid in Tetrahydrofuran, läßt auf 60°C erwärmen und rührt 1,5 Stunden. Man gießt auf Wasser und extrahiert mehrfach mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Extrakte wäscht man mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 6,22 g (19 mmol, 56%) der chromatographisch trennbaren 3R- und 3S- Epimeren der Titelverbindung sowie 1,35 g (4S)-4-(2-Methyl-1-hydroxy-prop-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan jeweils als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ= 0,14 (9H), 0,73+0,88 (3H), 0,91 (3H), 1,28-1,93 (12H), 2,21-2,33 (2H), 3,40-3,72 (2H), 3,80-4,03 (3H) ppm.

Beispiel 1b

(4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-8-(trimethylsily)-oct-7-in-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

Die Lösung von 6,22 g (19 mmol) eines Gemisches der nach Beispiel 1a dargestellten Verbindungen in 200 ml wasserfreiem Dichlormethan versetzt man mit Molekularsieb (4A, ca. 20 Kugeln), 4,01 g N-Methylmorpholino-N-oxid, 335

mg Tetrapropylammoniumperruthenat und rührt 16 Stunden bei 23°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon. Man engt ein und reinigt das erhaltene Rohprodukt durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 5,17 g (15,9 mmol, 84%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ= 0,15 (9H), 1,07 (3H), 1,13 (3H), 1,28-1,36 (1H), 1,33 (3H), 1,41 (3H), 1,53-1,81 (3H), 2,22 (2H), 2,62 (2H), 3,85 (1H), 3,97 (1H), 4,06 (1H) ppm.

Beispiel 1c

(4S(4R,5S,6S,10RS))-4-(5-Hydroxy-2,6-dimethyl-3-oxo-4-(4-(trimethylsily)-but-3-in-1-yl)-10-[[diphenyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-undec-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (A) und (4S(4S,5R,6S,10RS))-4-(5-Hydroxy-2,6-dimethyl-3-oxo-4-(4-(trimethylsily)-but-3-in-1-yl)-10-[[diphenyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-undec-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (B)

Die Lösung von 1,33 ml Diisopropylamin in 35 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -30°C, versetzt mit 4,28 ml einer 2,4 molaren Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan und rührt noch 15 Minuten. Bei -78°C tropft man die Lösung von 2,87 g (8,84 mmol) der nach Beispiel 1c dargestellten Verbindung in 35 ml Tetrahydrofuran zu und läßt 1 Stunde reagieren. Anschließend versetzt man langsam mit der Lösung von 3,93 g (10,3 mmol) (2S,6RS)-2-Methyl-6-(tert.-butyl-diphenylsilyloxy)-heptanal, das man in Analogie zu den in DE 197 51 200.3 beschriebenen Verfahren hergestellt hat, in 35 ml Tetrahydrofuran und gießt nach 1 Stunde in gesättigte Ammoniumchloridlösung. Man verdünnt mit Wasser, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat werden neben Ausgangsmaterial 2,40 g (3,39 mmol, 38%) der Titelverbindung A sowie 1,52 g (2,15 mmol, 24%) des Diastereomeren B erhalten.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) von A: δ= 0,16 (9H), 0,83 (3H), 1,00 (3H), 1,02 (3H), 1,04 (9H), 1,10-1,77 (10H), 1,28 (3H), 1,31 (3H), 1,37 (3H), 1,83-2,03 (2H), 2,19-2,38 (2H), 3,52 (1H), 3,62 (1H), 3,78-3,92 (2H), 3,98 (1H), 4,23 (1H), 7,30-7,46 (6H), 7,67 (4H) ppm.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) von B: δ= 0,13 (9H), 0,86+0,92 (3H), 0,95-1,77 (16H), 1,03 (9H), 1,21+1,25 (3H), 1,32 (3H), 1,40 (3H), 1,88-2,09 (2H), 2,26 (1H), 2,39 (1H), 3,29-3,54 (2H), 3,77-3,90 (2H), 3,96 (1H), 4,18 (1H), 7,31-7,46 (6H), 7,67 (4H) ppm.

Beispiel 1d

(4S(4R,5S,6S,10RS))-4-(2,6-Dimethyl-3-oxo-4-(4-trimethylsily-but-3-in-1-yl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-10-[[diphenyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-undec-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

Die Lösung von 2,35 g (3,32 mmol) der nach Beispiel 1c dargestellten Verbindung A in 55 ml wasserfreiem Dichlormethan versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 3,04 ml 3,4-Dihydro-2H-pyran, 0,67 g p-Toluolsulfonsäure und rührt 48 Stunden bei 23°C. Man gießt in eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, trennt die organische Phase ab und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an feinem Kieselgel mit einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 2,29 g (2,89 mmol, 87%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ= 0,05 (9H), 0,88-2,15 (28H), 1,03 (9H), 1,41 (3H), 1,59 (3H), 2,21-2,48 (1H), 3,31-4,53 (9H), 7,30-7,45 (6H), 7,69 (4H) ppm.

Beispiel 1e

(4S(4R,5S,6S,10RS))-4-(2,6-Dimethyl-10-hydroxy-3-oxo-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-4-(but-3-in-1-yl)-undec-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

Die Lösung von 2,48 g (3,13 mmol) der nach Beispiel 1d dargestellten Verbindung in 25 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 12,5 ml einer 1 molaren Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran und rührt 4 Stunden bei 23°C. Man versetzt mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert

mehrfach mit Ethylacetat, wäscht mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 1,41 g (2,93 mmol, 94%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

Beispiel 1f

(4S(4R,5S,6S,10RS))-4-(2,6-Dimethyl-3,10-dioxo-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-4-(but-3-in-1-yl)-undec-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

In Analogie zu Beispiel 1b setzt man 1,27 g (2,63 mmol) der nach Beispiel 1e dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,14 g (2,38 mmol, 91%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ= 0,95-2,48 (29H), 0,98+1,01 (3H), 1,42 (3H), 2,13 (3H), 3,29-3,47 (2H), 3,64-4,04 (4H), 4,20+4,32 (1H), 4,39+4,50 (1H) ppm.

Beispiel 1g

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-[[Diphenyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-2,6,10,14-tetramethyl-3-oxo-15-(2-pyridyl)-4-(but-3-in-1-yl)-pentadec-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

Die Suspension von 2,87 g (3,57 mmol) (5E,3S)-[3-[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-pyridyl)-pent-4-en-1-yl]-triphenyl-phosphoniumiodid, das man in Analogie zu den in DE 197 51 200.3 beschriebenen Verfahren hergestellt hat, in 11 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man bei 0°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 2,72 ml einer 1,6 M Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan und läßt auf 23°C erwärmen. Zu der roten Lösung tropft man langsam die Lösung von 1,14 g (2,38 mmol) der nach Beispiel 1f dargestellten Verbindung in 11 ml Tetrahydrofuran, läßt 2 Stunden rühren, gießt auf gesättigte Ammmoniumchloridlösung und extrahiert mehrfach mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Extrakte trocknet man über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat werden neben 20% Ausgangsmaterial 860 mg (0,98 mmol, 41%) der Titelverbindung erhalten.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ= 0,82-2,41 (41H), 1,05 (9H), 2,00 (3H), 3,23-3,45 (2H), 3,60-4,02 (3H), 4,08-4,51 (3H), 4,92-5,24 (1H), 6,16-6,76 (1H), 6,92-7,08 (2H), 7,21-7,43 (6H), 7,49-7,72 (5H), 8,55 (1H) ppm.

Beispiel 1h ; Variante I(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-Hydroxy-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-2,6,10,14-tetramethyl-3-oxo-15-(2-pyridyl)-4-(but-3-in-1-yl)-pentadec-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

In Analogie zu Beispiel 1b setzt man 482 mg (550 µmol) der nach Beispiel 1g dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 256 mg (401 µmol, 73%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ= 0,88-2,48 (35H), 1,42 (3H), 1,64+1,72 (3H), 2,08 (3H), 3,29-3,47 (2H), 3,64-4,04 (4H), 4,12-4,35 (2H), 4,41+4,51 (1H), 5,20 (1H), 6,59 (1H), 7,09 (1H), 7,23 (1H), 7,63 (1H), 8,60 (1H) ppm.

Herstellung von (4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-Hydroxy-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-2,6,10,14-tetramethyl-3-oxo-15-(2-pyridyl)-4-(but-3-in-1-yl)-pentadec-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan; Variante II:

Beispiel 1i

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-[[Diphenyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-5-hydroxy-2,6,10,14-tetramethyl-3-oxo-15-(2-pyridyl)-4-(4-(trimethylsilyl)-but-3-in-1-yl)-pentadec-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (A) und (4S(4S,5R,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-[[Diphenyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-5-hydroxy-2,6,10,14-tetramethyl-3-oxo-15-(2-pyridyl)-4-(4-(trimethylsilyl)-but-3-in-1-yl)-pentadec-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (B)

In Analogie zu Beispiel 1c setzt man 2,85 g (8,78 mmol) der nach Beispiel 1b dargestellten Verbindung mit 3,62 g (6,71 mmol) (2S,6E/Z,9S,10E)-2,6,10-Trimethyl-9-[[diphenyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-1-oxo-11-(2-pyridyl)-undeca-6,10-dien, das man in Analogie zu den in DE 197 51 200.3 beschriebenen Verfahren hergestellt hat, um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung neben Ausgangsmaterial 1,28 g (1,48 mmol, 22%) der Titelverbindung A sowie 1,73 g (2,00 mmol, 30%) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) von A: δ= 0,13 (9H), 0,86-2,52 (36H), 1,08 (9H), 1,42+1,58 (3H), 2,01 (3H), 3,32-4,85 (9H), 5,00 (1H), 6,23 (1H), 6,97-7,09 (2H), 7,21-7,45 (6H), 7,57 (1H), 7,61-7,75 (4H), 8,56 (1H) ppm.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) von B: δ= 0,12 (9H), 0,77-2,53 (36H), 1,08 (9H), 1,38+1,62 (3H), 2,00 (3H), 3,23-4,86 (9H), 5,02 (1H), 6,23 (1H), 6,96-7,09 (2H), 7,19-7,47 (6H), 7,53-7,76 (5H), 8,57 (1H) ppm.

Beispiel 1j

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-[[Diphenyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-2,6,10,14-tetramethyl-3-oxo-15-(2-pyridyl)-4-(4-(trimethylsilyl)-but-3-in-1-yl)-undec-6-in-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

In Analogie zu Beispiel 1d setzt man 1,16 g (1,34 mmol) der nach Beispiel 1i dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,12 g (1,18 mmol, 88%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ= 0,13 (9H), 0,86-2,52 (39H), 1,08 (9H), 2,01 (3H), 3,32-4,85 (9H), 5,00 (1H), 6,22 (1H), 6,96-7,09 (2H), 7,21-7,44 (6H), 7,56 (1H), 7,61-7,75 (4H), 8,56 (1H) ppm.

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-Hydroxy-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-2,6,10,14-tetramethyl-3-oxo-15-(2-pyridyl)-4-(but-3-in-1-yl)-undec-6-in-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

In Analogie zu Beispiel 1e setzt man 1,12 g (1,18 mmol) der nach Beispiel 1j dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 654 mg (1,03 mmol, 87%) der Titelverbindung als farbloses Öl. Das ^{1}H-NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit dem unter Beispiel 1h, Variante I beschriebenen.

Beispiel 1k

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-1,3,7,15-Tetrahydroxy-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-pyridyl)-6-(but-3-in-1-yl)-heptadeca-12,16-dien-5-on

Die Lösung von 654 mg (1,03 mmol) der nach Beispiel 1h dargestellten Verbindung in 27 ml wasserfreiem Ethanol versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 588 mg p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat und rührt 3

Stunden bei 23°C. Nach Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an feinem Kieselgel mit einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 484 mg (942 µmol, 91%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ= 0,90+0,92 (3H), 1,07 (3H), 1,11-2,16 (14H), 1,29 (3H), 1,63+1,42 (3H), 2,00+2,02 (3H), 2,20-2,60 (4H), 2,98 (1H), 3,48-3,67 (2H), 3,78-3,93 (2H), 4,06-4,23 (3H), 5,16+5,24 (1H), 6,52+6,57 (1H), 7,11 (1H), 7,30 (1H), 7,66 (1H), 8,58 (1H) ppm.

Beispiel 1l

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-1,3,7,15-Tetrakis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-pyridyl)-6-(but-3-in-1-yl)-heptadeca-12,16-dien-5-on

Die Lösung von 673 mg (1,31 mmol) der nach Beispiel 1k dargestellten Verbindung in 37 ml wasserfreiem Dichlormethan kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -78°C, versetzt mit 2,14 ml 2,6-Lutidin, 2,41 ml Trifluormethansulfonsäure-tert.butyldimethylsilylester, läßt innerhalb von 2 Stunden auf 0°C erwärmen und rührt noch 2 Stunden. Man gießt in gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung und extrahiert mehrfach mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Extrakte trocknet man über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat isoliert man 1,11 g (1,29 mmol, 99%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ= -0,01-0,12 (24H), 0,82-2,33 (55H), 1,08 (3H), 1,22 (3H), 1,60+1,68 (3H), 2,05 (3H), 3,22 (1H), 3,51-3,73 (2H), 3,81 (1H), 3,92 (1H), 4,11 (1H), 5,18 (1H), 6,47 (1H), 7,08 (1H), 7,22 (1H), 7,61 (1H), 8,59 (1H) ppm.

Beispiel 1m

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-1-Hydroxy-3,7,15-tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-pyridyl)-6-(but-3-in-1-yl)-heptadeca-12,16-dien-5-on

Die Lösung von 1,10 mg (1,13 mmol) der nach Beispiel 1l dargestellten Verbindung in einem Gemisch aus 14 ml Dichlormethan und 14 ml Methanol

versetzt man bei 23°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 312 mg Campher-10-sulfonsäure und rührt 2 Stunden. Man gießt in eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung und extrahiert mehrfach mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Extrakte trocknet man über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat isoliert man 814 mg (950 µmol, 84%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ= 0,01-0,13 (18H), 0,83-2,33 (47H), 1,12 (3H), 1,23 (3H), 1,61+1,68 (3H), 2,05 (3H), 3,28 (1H), 3,68 (2H), 3,84 (1H), 4,02-4,18 (2H), 5,18 (1H), 6,48 (1H), 7,08 (1H), 7,22 (1H), 7,61 (1H), 8,60 (1H) ppm.

Beispiel 1n

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-3,7,15-Tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-5-oxo-17-(2-pyridyl)-6-(but-3-in-1-yl)-heptadeca-12,16-dienal

Die Lösung von 0,129 ml Oxalylchlorid in 6,3 ml wasserfreiem Dichlormethan kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -70°C, versetzt mit 209 µl Dimethylsulfoxid, der Lösung von 814 mg (950 µmol) der nach Beispiel 1m dargestellten Verbindung in 6,3 ml wasserfreiem Dichlormethan und rührt 0,5 Stunden. Anschließend versetzt man mit 646 µl Triethylamin, läßt 1 Stunde bei -30°C reagieren und versetzt mit n-Hexan und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige noch mehrfach mit n-Hexan extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand setzt man ohne Reinigung weiter um.

Beispiel 1o

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-3,7,15-Tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-5-oxo-17-(2-pyridyl)-6-(but-3-in-1-yl)-heptadeca-12,16-diensäure (A) und (3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-3,7,15-Tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-5-oxo-17-(2-pyridyl)-6-(but-3-in-1-yl)-heptadeca-12,16-diensäure (B)

Die Lösung von 852 mg (max. 950 µmol) der nach Beispiel 1n dargestellten Verbindung in 23 ml Aceton kühlt man auf -30°C, versetzt mit 1,19 ml einer standardisierten, 8N Chromschwefelsäurelösung und rührt 1 Stunde. Man gießt in ein Gemisch aus Wasser und Diethylether, wäscht die organische Phsse mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug reinigt man den Rückstand durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 298 mg (342 µmol, 36% bezogen auf Edukt in Beispiel 1l) der Titelverbindung A sowie 234 mg (269 µmol, 28% bezogen auf Edukt in Beispiel 1l) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) von A: δ= -0,02-0,15 (18H), 0,81-0,99 (30H), 1,05-2,3 (15H), 1,12 (3H), 1,24 (3H), 1,71 (3H), 1,92 (3H), 2,38 (1H), 2,51 (1H), 3,27 (1H), 3,80 (1H), 4,17 (1H), 4,43 (1H), 5,23 (1H), 6,67 (1H), 7,18 (1H), 7,36 (1H), 7,72 (1H), 8,62 (1H) ppm.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) von B: δ= -0,01-0,19 (18H), 0,80-0,96 (30H), 1,00-2,45 (16H), 1,13 (3H), 1,27 (3H), 1,57 (3H), 1,94 (3H), 2,54 (1H), 3,28 (1H), 3,88 (1H), 4,13 (1H), 4,40 (1H), 5,12 (1H), 6,49 (1H), 7,18 (1H), 7,38 (1H), 7,71 (1H), 8,62 (1H) ppm.

Beispiel 1p

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-15-Hydroxy-3,7-bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-5-oxo-17-(2-pyridyl)-6-(but-3-in-1-yl)-heptadeca-12,16-diensäure

In Analogie zu Beispiel 1e setzt man 298 mg (342 µmol) der nach Beispiel 1o dargestellten Verbindung A um und isoliert nach Aufarbeitung 294 mg (max. 342 µmol) der Titelverbindung als Rohprodukt, das man ohne Reinigung weiter umsetzt.

Beispiel 1q

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

Die Lösung von 294 mg (max. 342 µmol) der nach Beispiel 1p dargestellten Verbindung in einem Gemisch aus 2,6 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran und 30 ml Toluol versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 284 µl Triethylamin, 268 µl 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid und rührt 20 Minuten. Man tropft diese Lösung innerhalb von 4,5 Stunden zu der Lösung von 434 mg 4-Dimethylaminopyridin in 132 ml Toluol und rührt 0,5 Stunden bei 23°C nach. Man engt ein, nimmt in wenig Dichlormethan auf und reinigt durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 136 mg (184 µmol, 54%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ= -0,08 (3H), 0,13 (9H), 0,80-2,32 (12H), 0,85 (9H), 0,94 (9H), 0,99 (3H), 1,15 (3H), 1,24 (3H), 1,68 (3H), 2,13 (3H), 2,47 (1H), 2,59-2,89 (3H), 3,11 (1H), 4,00 (1H), 4,06 (1H), 5,00 (1H), 5,18 (1H), 6,57 (1H), 7,10 (1H), 7,26 (1H), 7,63 (1H), 8,60 (1H) ppm.

Beispiel 1

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

Die Lösug von 20 mg (27 µmol) der nach Beispiel 1p dargestellten Verbindung in 2 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon portionsweise mit insgesamt 0,57 ml HF-Pyridin-Komplex und rührt bei 23°C 24 Stunden. Man gießt in gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Dichlormethan und trocknet die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug reinigt man den erhaltenen Rückstand durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 9,1 mg (17,9 µmol, 66%) der Titelverbindung als farbloses Öl sowie mg Monosilylether.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ= 1,09 (6H), 1,19-2,12 (11H), 1,38 (3H), 6,9 (3H), 2,06 (3H), 2,21-2,41 (3H), 2,50 (1H), 2,63 (1H), 2,68 (1H), 3,53 (1H), 3,70 (1H), 4,42 (1H), 4,59 (1H), 5,12 (1H), 5,22 (1H), 6,61 (1H), 7,13 (1H), 7,29 (1H), 7,68 (1H), 8,53 (1H) ppm.

Beispiel 2

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

Beispiel 2a

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

Die Lösung von 25 mg (34 µmol) der nach Beispiel 1q dargestellten Verbindung in 3 ml Ethanol versetzt man mit 25 µl Pyridin, einer katalytischen Menge von Palladium auf Bariumsulfat (10%ig) und hydriert unter 1 Atmosphäre Wasserstoff. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug reinigt man den Rückstand durch Chromatographie an einer analytischen Dünnschichtplatte. Als Laumittel dient ein Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 13 mg (18 µmol, 52%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ= -0,10 (3H), 0,06 (3H), 0,11 (6H), 0,80-2,20 (11H), 0,83 (9H), 0,92 (9H), 0,98 (3H), 1,12 (3H), 1,19 (3H), 1,67 (3H), 2,12 (3H), 2,43 (1H), 2,55-2,82 (3H), 3,07 (1H), 4,00 (1H), 4,03 (1H), 4,90-5,03 (3H), 5,18 (1H), 5,72 (1H), 6,57 (1H), 7,09 (1H), 7,25 (1H), 7,62 (1H), 8,59 (1H) ppm.

Beispiel 2

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

In Analogie zu Beispiel 1 setzt man 10,3 mg (14 µmol) der nach Beispiel 2a dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 5,7 mg (11 µmol, 80%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ= 1,04 (3H), 1,09 (3H), 0,25-2,38 (13H), 1,36 (3H), 1,70 (3H), 2,07 (3H), 2,48 (1H), 2,63 (1H), 2,74 (1H), 3,31 (1H), 3,69 (1H), 4,38 (1H), 4,61 (1H), 4,97 (1H), 5,02 (1H), 5,11 (1H), 5,19 (1H), 5,77 (1H), 6,60 (1H), 7,13 (1H), 7,29 (1H), 7,68 (1H), 8,54 (1H) ppm.

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

Beispiel 3a

(3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-15-Hydroxy-3,7-bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-5-oxo-17-(2-pyridyl)-6-(prop-2-in-1-yl)-heptadeca-12,16-diensäure

In Analogie zu Beispiel 1e setzt man 234 mg (269 µmol) der nach Beispiel 1o dargestellten Verbindung B um und isoliert nach Aufarbeitung 229 mg (max. 269 µmol) der Titelverbindung als Rohprodukt, das man ohne Reinigung weiter umsetzt.

Beispiel 3b

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

In Analogie zu Beispiel 1q setzt man 229 mg (max. 269 µmol) der nach Beispiel 3a dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 112 mg (152 µmol, 56%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ= 0,05 (3H), 0,11 (6H), 0,15 (3H), 0,80-2,30 (33H), 1,13 (3H), 1,21 (3H), 1,62 (3H), 2,16 (3H), 2,40-2,72 (4H), 3,10 (1H), 3,91 (1H), 4,46 (1H), 5,22 (1H), 5,30 (1H), 6,56 (1H), 7,09 (1H), 7,20 (1H), 7,62 (1H), 8,60 (1H) ppm.

Beispiel 3

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

In Analogie zu Beispiel 1 setzt man 72 mg (98 µmol) der nach Beispiel 3b dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 32 mg (63 µmol, 64%) der Titelverbindung als farblosen Schaum.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ= 1,00 (3H), 1,04 (3H), 1,30-2,71 (16H), 1,32 (3H), 1,61 (3H), 2,10 (3H), 3,63 (1H), 3,70 (1H), 3,86 (1H), 3,99 (1H), 4,48 (1H), 5,10 (1H), 5,41 (1H), 6,58 (1H), 7,13 (1H), 7,33 (1H), 7,68 (1H), 8,54 (1H) ppm.

Beispiel 4

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)

Die Lösung von 5 mg (10 µmol) der nach Beispiel 1 dargestellten Verbindung in 1 ml Dichlormethan versetzt man unter einer Atmospäre aus trockenem Argon bei –20°C mit 11,3 µl einer 20%igen Lösung von Trifluoessigsäure in Dichlormethan und 5,6 mg m-Chlorperbenzoesäure (60%ig). Man rührt 18 Stunden bei –18°C, gießt auf gesättigte Natriumthiosulfatlösung, extrahiert mehrfach mit Dichlormethan, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit Natriumhydrogencarbonatlösung, gesättigter Natriumchlorid-lösung und trocknet über Magnesiumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an einer analytischen Dünnschichtplatte. Als Lauf- und Elutionsmittel dient ein Gemisch aus Dichlormethan und Ethanol. Isoliert werden 1,3 mg (2,5 µmol, 25%) der Titelverbindung A (oder B) sowie 2,0 mg (3,8 µmol, 39%) der Titelverbindung B (oder A) jeweils als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) von A (oder B): δ= 1,01 (3H), 1,07 (3H), 1,23-2,20 (13H), 1,30 (3H), 1,46 (3H), 2,10 (3H), 2,26 (1H), 2,40 (1H), 2,58 (1H), 2,82 (1H), 2,97 (1H), 3,63 (2H), 4,39 (1H), 5,22 (1H), 5,47 (1H), 6,61 (1H), 7,15 (1H), 7,28 (1H), 7,69 (1H), 8,55 (1H) ppm.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) von B (oder A): δ= 0,98 (3H), 1,08 (3H), 1,27-2,19 (13H), 1,32 (3H), 1,43 (3H), 2,12 (3H), 2,30 (1H), 2,48 (1H), 2,70 (1H), 2,96 (1H), 3,15 (1H),

3,47 (1H), 3,57 (1H), 4,01 (1H), 4,49 (1H), 5,50 (1H), 6,67 (1H), 7,12 (1H), 7,27 (1H), 7,66 (1H), 8,58 (1H) ppm.

Beispiel 5

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)

In Analogie zu Beispiel 4 setzt man 6,6 mg (13 µmol) der nach Beispiel 2 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,4 mg (2,7 µmol, 20%) der Titelverbindung A (oder B) sowie 0,9 mg (1,7 µmol, 13%) der Titelverbindung B (oder A) jeweils als farblosen Schaum.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) von A (oder B): δ= 1,00 (3H), 1,07 (3H), 1,21-2,05 (12H), 1,30 (3H), 1,40 (3H), 2,10 (3H), 2,16 (1H), 2,38 (1H), 2,57 (1H), 2,81 (1H), 2,97 (1H), 3,44 (1H), 3,63 (1H), 4,38 (1H), 4,98 (1H), 5,02 (1H), 5,28 (1H), 5,45 (1H), 5,77 (1H), 6,62 (1H), 7,18 (1H), 7,31 (1H), 7,71 (1H), 8,56 (1H) ppm.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) von B (oder A): δ= 0,94 (3H), 1,05 (3H), 1,18-2,17 (13H), 1,30 (3H), 1,38 (3H), 2,12 (3H), 2,48 (1H), 2,62 (1H), 2,95 (1H), 3,28 (1H), 3,30 (1H), 3,50 (1H), 3,96 (1H), 4,41 (1H), 4,95 (1H), 5,00 (1H), 5,52 (1H), 5,25 (1H), 6,73 (1H), 7,18 (1H), 7,33 (1H), 7,71 (1H), 8,58 (1H) ppm.

Beispiel 6

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)

In Analogie zu Beispiel 4 setzt man 14 mg (27 µmol) der nach Beispiel 3 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 7,8

mg (15 µmol, 55%) der Titelverbindung A (oder B) sowie 4,7 mg (9 µmol, 33%) der Titelverbindung B (oder A) jeweils als farblosen Schaum.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) von A (oder B): δ= 0,93 (3H), 1,04 (3H), 1,23-2,19 (13H), 1,29 (3H), 1,42 (3H), 2,13 (3H), 2,28 (1H), 2,48-2,65 (2H), 2,71 (1H), 2,89 (1H), 3,57 (1H), 3,83 (1H), 4,36 (1H), 4,47 (1H), 5,51 (1H), 6,63 (1H), 7,12 (1H), 7,28 (1H), 7,67 (1H), 8,57 (1H) ppm.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) von B (oder A): δ= 0,96 (3H), 1,10 (3H), 1,21-2,18 (13H), 1,26 (3H), 1,40 (3H), 2,10 (3H), 2,29 (1H), 2,61 (2H), 2,86 (1H), 2,99 (1H), 3,58 (1H), 3,79 (2H), 4,37 (1H), 5,46 (1H), 6,61 (1H), 7,12 (1H), 7,26 (1H), 7,66 (1H), 8,57 (1H) ppm.

Beispiel 7

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

In Analogie zu Beispiel 2a setzt man 14 mg (27 µmol) der nach Beispiel 3 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 4,1 mg (8 µmol, 29%) der Titelverbindung als farblosen Schaum.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ= 0,98 (3H), 1,02 (3H), 1,30 (3H), 1,36-2,68 (16H), 1,61 (3H), 2,09 (3H), 3,43 (1H), 3,70 (1H), 4,17 (1H), 4,45 (1H), 4,94 (1H), 5,00 (1H), 5,09 (1H), 5,39 (1H), 5,72 (1H), 6,58 (1H), 7,12 (1H), 7,35 (1H), 7,67 (1H), 8,52 (1H) ppm.

Beispiel 8

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)

In Analogie zu Beispiel 4 setzt man 4,1 mg (8 µmol) der nach Beispiel 7 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,7 mg (3,2 µmol, 40%) der Titelverbindung A (oder B) sowie 0,4 mg (0,8 µmol, 9%) der Titelverbindung B (oder A) jeweils als farblosen Schaum.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) von A (oder B): δ= 0,91 (3H), 1,02 (3H), 1,13-2,17 (15H), 1,28 (3H), 1,38 (3H), 2,11 (3H), 2,53 (2H), 2,87 (1H), 2,96 (1H), 3,38 (1H), 3,78 (1H), 4,35 (1H), 4,37 (1H), 4,95 (1H), 5,00 (1H), 5,50 (1H), 5,76 (1H), 6,64 (1H), 7,12 (1H), 7,30 (1H), 7,67 (1H), 8,57 (1H) ppm.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) von B (oder A): δ= 0,92 (3H), 1,09 (3H), 1,18-2,13 (15H), 1,26 (3H), 1,38 (3H), 2,08 (3H), 2,49-2,60 (2H), 2,85-2,99 (2H), 3,39 (1H), 3,72 (1H), 3,89 (1H), 4,28 (1H), 4,92-5,06 (2H), 5,45 (1H), 5,76 (1H), 6,60 (1H), 7,12 (1H), 7,26 (1H), 7,68 (1H), 8,57 (1H) ppm.

Beispiel 9

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

Beispiel 9a

(3RS,4S)-4-(2-Methyl-3-hydroxy-hept-6-en-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

In Analogie zu Beispiel 1a setzt man 5,5 g (30 mmol) (4S)-4-(2-Methyl-1-oxo-prop-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan, das man in Analogie zu den in DE 197 51 200.3 beschriebenen Verfahren hergestellt hat, mit Prop-2-en-1-yl-magnesiumbromid um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 3,84 g (15,8 mmol, 53%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

Beispiel 9b

(4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-hept-6-en-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

In Analogie zu Beispiel 1b setzt man 3,84 g (15,8 mmol) der nach Beispiel 9a dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 3,0 g (12,5 mmol, 79%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ=1,07 (3H), 1,14 (3H), 1,33 (4H), 1,41 (3H), 1,62 (1H), 2,29 (2H), 2,60 (2H), 3,86 (1H), 3,97 (1H), 4,05 (1H), 4,96 (1H), 5,02 (1H), 5,81 (1H) ppm.

Beispiel 9c

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-5-hydroxy-2,6,10,14-tetramethyl-3-oxo-15-(2-methylthiazol-4-yl)-4-(prop-2-en-1-yl)-pentadec-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (A) und (4S(4S,5R,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-5-hydroxy-2,6,10,14-tetramethyl-3-oxo-15-(2-methylthiazol-4-yl)-4-(prop-2-en-1-yl)-pentadec-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (B)

In Analogie zu Beispiel 1c setzt man 2,07 g (8,61 mmol) der nach Beispiel 9b dargestellten Verbindung mit 2,01 g (4,61 mmol) (2S,6E/Z,9S,10E)-2,6,10-Trimethyl-9-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-1-oxo-11-(2-methylthiazol-4-yl)-undeca-6,10-dien, das man in Analogie zu den in DE 197 51 200.3 beschriebenen Verfahren hergestellt hat, um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung neben Ausgangsmaterial 995 mg (1,47 mmol, 32%) der Titelverbindung A sowie 784 mg (1,16 mmol, 25%) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) von A: δ= 0,01 (3H), 0,07 (3H), 0,85 (3H), 0,90 (9H), 0,98 (3H), 1,00-2,33 (12H), 1,23 (3H), 1,33 (3H), 1,39 (3H), 1,60+1,67 (3H), 2,00 (3H), 2,46 (1H), 2,72 (3H), 2,99 (1H), 3,34 (1H), 3,49 (1H), 3,87 (1H), 3,98 (1H), 4,09 (1H), 4,13 (1H), 4,98 (1H), 5,03 (1H), 5,13 (1H), 5,71 (1H), 6,44 (1H), 6,93 (1H) ppm.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) von B: δ= 0,00 (3H), 0,03 (3H), 0,88 (9H), 0,94 (3H), 1,03-1,72 (7H), 1,08 (3H), 1,17 (3H), 1,31 (3H), 1,39 (3H), 1,60+1,68 (3H), 1,89-2,08 (2H), 1,99 (3H), 2,17-2,51 (4H), 2,71 (3H), 2,74+2,87 (1H), 3,31 (1H), 3,57 (1H), 3,84 (1H), 3,95 (1H), 4,03-4,17 (2H), 4,98 (1H), 5,03 (1H), 5,13 (1H), 5,73 (1H), 6,46 (1H), 6,92 (1H) ppm.

Beispiel 9d

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-15-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-1,3,7-trihydroxy-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-methylthiazol-4-yl)-6-(prop-2-en-1-yl)-heptadeca-12,16-dien-5-on

In Analogie zu Beispiel 1k setzt man 1,33 g (1,97 mmol) der nach Beispiel 9c dargestellten Verbindung A um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,02 g (1,60 mmol, 81%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ= 0,01 (3H), 0,07 (3H), 0,89 (12H), 1,00-2,38 (12H), 1,04+1,07 (3H), 1,23+1,25 (3H), 1,60+1,68 (3H), 1,97+1,99 (3H), 2,52 (1H), 2,67-2,89 (1H), 2,73+2,77 (3H), 3,01 (1H), 3,33 (1H), 3,40-3,53 (1H), 3,74-3,93 (3H), 4,03-4,19 (2H), 5,00 (1H), 5,06 (1H), 5,10+5,20 (1H), 5,71 (1H), 6,42 (1H), 6,93 (1H) ppm.

Beispiel 9e

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-1,3,7,15-Tetrakis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-methylthiazol-4-yl)-6-(prop-2-en-1-yl)-heptadeca-12,16-dien-5-on

In Analogie zu Beispiel 1l setzt man 1,02 g (1,60 mmol) der nach Beispiel 9d dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,46 g (1,49 mmol, 93%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ= 0,00-0,11 (24H), 0,83-0,98 (39H), 1,01-1,62 (8H), 1,07 (3H), 1,20 (3H), 1,59+1,67 (3H), 1,97 (1H), 2,00 (3H), 2,19-2,34 (3H), 2,48 (1H), 2,72 (3H), 3,13 (1H), 3,57 (1H), 3,67 (1H), 3,78 (1H), 3,87 (1H), 4,09 (1H), 4,93 (1H), 4,99 (1H), 5,15 (1H), 5,77 (1H), 6,46 (1H), 6,91 (1H) ppm.

Beispiel 9f

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-1-Hydroxy-3,7,15-tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-methylthiazol-4-yl)-6-(prop-2-en-1-yl)-heptadeca-12,16-dien-5-on

In Analogie zu Beispiel 1m setzt man 1,45 g (1,48 mmol) der nach Beispiel 9e dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,19 g (1,37 mmol, 93%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ= -0,01-0,14 (18H), 0,82-0,97 (30H), 1,04-1,70 (7H), 1,09 (3H), 1,19 (3H), 1,59+1,68 (3H), 1,84-2,08 (3H), 2,00 (3H), 2,18-2,36 (3H), 2,47 (1H), 2,71 (3H), 3,13 (1H), 3,66 (2H), 3,80 (1H), 4,04 (1H), 4,10 (1H), 4,96 (1H), 5,01 (1H), 5,14 (1H), 5,77 (1H), 6,46 (1H), 6,92 (1H) ppm.

Beispiel 9g

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-3,7,15-Tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-methylthiazol-4-yl)-5-oxo-6-(prop-2-en-1-yl)-heptadeca-12,16-dienal

In Analogie zu Beispiel 1n setzt man 1,18 g (1,37 mmol) der nach Beispiel 9f dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung 1,25 g (max. 1,37 mmol) der Titelverbindung als gelbes Öl, das man ohne Reinigung weiter umsetzt.

Beispiel 9h

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-3,7,15-Tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-methylthiazol-4-yl)-5-oxo-6-(prop-2-en-1-yl)-heptadeca-12,16-diensäure (A) und (3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-3,7,15-Tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-methylthiazol-4-yl)-5-oxo-6-(prop-2-en-1-yl)-heptadeca-12,16-diensäure (B)

In Analogie zu Beispiel 1o setzt man 1,25 g (max. 1,37 mmol) der nach Beispiel 9g dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 302 mg (0,34 mmol, 25%) der Titelverbindung A sowie 230 mg (0,26 mmol, 19%) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) von A: δ= -0,02-0,15 (18H), 0,82-0,97 (30H), 1,05-2,53 (14H), 1,12 (3H), 1,17 (3H), 1,70 (3H), 1,96 (3H), 2,71 (3H), 3,17 (1H), 3,72 (1H), 4,16 (1H), 4,37 (1H), 4,94 (1H), 4,99 (1H), 5,20 (1H), 5,73 (1H), 6,66 (1H), 6,93 (1H) ppm.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) von B: δ= -0,03-0,15 (18H), 0,81-0,95 (30H), 1,01-2,50 (13H), 1,12 (3H), 1,18 (3H), 1,57 (3H), 1,95 (3H), 2,60 (1H), 2,70 (3H), 3,22 (1H), 3,79 (1H), 4,08 (1H), 4,32 (1H), 4,94 (1H), 5,00 (1H), 5,11 (1H), 5,74 (1H), 6,46 (1H), 6,93 (1H) ppm.

Beispiel 9i

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-3,7-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-15-hydroxy-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-methylthiazol-4-yl)-5-oxo-6-(prop-2-en-1-yl)-heptadeca-12,16-diensäure

In Analogie zu Beispiel 1e setzt man 302 mg (0,34 mmol) der nach Beispiel 9h dargestellten Verbindung A um und isoliert nach Aufarbeitung 296 mg (max.

0,34 mmol) der Titelverbindung als blass gelbes Öl, das man ohne Reinigung weiter umsetzt.

Beispiel 9j

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-16-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

In Analogie zu Beispiel 1q setzt man 296 mg (max. 0,34 mmol) der nach Beispiel 9i dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 166 mg (0,22 mmol, 65%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ= -0,10 (3H), 0,09 (3H), 0,11 (3H), 0,13 (3H), 0,86 (9H), 0,80-2,85 (13H), 0,94 (9H), 1,00 (3H), 1,10 (3H), 1,20 (3H), 1,68 (3H), 2,10 (3H), 2,71 (3H), 3,11 (1H), 4,01 (2H), 4,85-5,03 (3H) 5,16 (1H), 5,78 (1H), 6,57 (1H), 6,98 (1H) ppm.

Beispiel 9

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

In Analogie zu Beispiel 1 setzt man 25 mg (34 µmol) der nach Beispiel 9j dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 10 mg (19 µmol, 57%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ= 1,03 (3H), 1,05 (3H), 1,20-2,74 (14H), 1,30 (3H), 1,69 (3H), 2,07 (3H), 2,69 (3H), 3,33 (1H), 3,69 (1H), 3,72 (1H), 4,23 (1H), 5,02 (1H), 5,07 (1H), 5,12 (1H), 5,21 (1H), 5,76 (1H), 6,57 (1H), 6,96 (1H) ppm.

Beispiel 10

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)

Die Lösung von 8,0 mg (15,5 µmol) der nach Beispiel 9 dargestellten Verbindung in 1 ml Acetonitril versetzt man mit 89 µl einer 1M Lösung von Natriumethylendiamin-tetracetat, kühlt auf 0°C und versetzt mit 148 µl 1,1,1-Trifluoraceton sowie einem Gemisch aus 22 mg Oxon und 41 mg Natriumhydrogencarbonat. Man läßt 5 Stunden reagieren, gießt auf Natriumthiosulfatlösung und extrahiert mehrfach mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Extrakte wäscht man mit gesättigter Natriumchloridlösung und reinigt den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand durch Chromatographie an einer analytischen Dünnschichtplatte. Als Laufmittel dient ein Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 3,2 mg (6 µmol, 39%) der Titelverbindung A sowie 1,0 mg (2 µmol, 12%) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) von A: δ= 1,00 (3H), 1,02 (3H), 1,21-1,82 (7H), 1,29 (3H), 1,36 (3H), 1,95-2,06 (2H), 2,11 (3H), 2,30 (1H), 2,40 (1H), 2,48-2,62 (2H), 2,72 (3H), 2,81 (2H), 3,50 (1H), 3,69 (1H), 4,27 (1H), 4,52 (1H), 5,01 (1H), 5,06 (1H), 5,46 (1H), 5,72 (1H), 6,59 (1H), 6,99 (1H) ppm.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) von B: δ= 0,96 (3H), 1,00 (3H), 1,20-1,91 (8H), 1,29 (3H), 1,34 (3H), 2,04 (1H), 2,09 (3H), 2,33 (1H), 2,42-2,61 (3H), 2,76 (3H), 2,93 (1H), 2,96 (1H), 3,38 (1H), 3,68 (1H), 3,99 (1H), 4,29 (1H), 4,98 (1H), 5,01 (1H), 5,57 (1H), 5,74 (1H), 6,69 (1H), 7,01 (1H) ppm.

Beispiel 11

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

Beispiel 11a

(3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-3,7-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-15-hydroxy-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-methylthiazol-4-yl)-5-oxo-6-(prop-2-en-1-yl)-heptadeca-12,16-diensäure

In Analogie zu Beispiel 1e setzt man 230 mg (0,26 mmol) der nach Beispiel 9h dargestellten Verbindung B um und isoliert nach Aufarbeitung 214 mg (max.

0,26 mmol) der Titelverbindung als blass gelbes Öl, das man ohne Reinigung weiter umsetzt.

Beispiel 11b

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-16-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

In Analogie zu Beispiel 1q setzt man 214 mg (max. 0,26 mmol) der nach Beispiel 11a dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 114 mg (0,15 mmol, 59%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ= 0,05 (3H), 0,08 (3H), 0,10 (3H), 0,13 (3H), 0,82-0,94 (21H), 1,12 (3H), 1,15-2,62 (13H), 1,21 (3H), 1,59 (3H), 2,11 (3H), 2,71 (3H), 3,03 (1H), 3,87 (1H), 4,30 (1H), 4,99 (1H), 5,03 (1H), 5,21 (1H), 5,28 (1H), 5,79 (1H), 6,51 (1H), 6,91 (1H) ppm.

Beispiel 11

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

In Analogie zu Beispiel 1 setzt man 15 mg (20 µmol) der nach Beispiel 11b dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 7,3 mg (14 µmol, 71%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ= 0,80-2,62 (13H), 0,99 (3H), 1,01 (3H), 1,26 (3H), 1,60 (3H), 2,04 (3H), 2,69 (3H), 3,49 (1H), 3,73 (1H), 4,01 (1H), 4,12 (1H), 4,42 (1H), 4,94-5,10 (3H), 5,37 (1H), 5,71 (1H), 6,56 (1H), 6,99 (1H) ppm.

Beispiel 12

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)

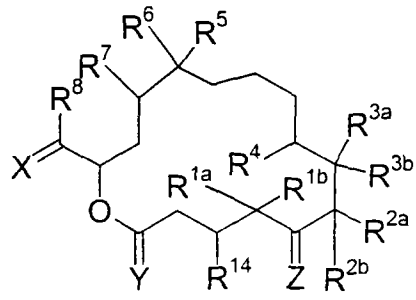
In Analogie zu Beispiel 10 setzt man 7,3 mg (14 µmol) der nach Beispiel 11 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 2,3 mg (4,3 µmol, 31%) der Titelverbindung A (oder B) sowie 2,0 mg (3,7 µmol, 27%) der Titelverbindung B (oder A) jeweils als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) von A (oder B): δ= 0,90-2,34 (10H), 0,95 (3H), 1,01 (3H), 1,29 (3H), 1,38 (3H), 2,10 (3H), 2,47-2,62 (3H), 2,72 (3H), 2,88 (2H), 3,48 (1H), 3,80 (1H), 4,19 (1H), 4,32 (1H), 5,02 (1H), 5,07 (1H), 5,48 (1H), 5,77 (1H), 6,63 (1H), 7,00 (1H) ppm.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) von B (oder A): δ= 0,97 (3H), 1,06 (3H), 1,20-2,12 (9H), 1,25 (3H), 1,34 (3H), 2,08 (3H), 2,28 (1H), 2,46-2,62 (3H), 2,72 (3H), 2,92 (2H), 3,40 (1H), 3,68 (1H), 3,75 (1H), 4,28 (1H), 5,01 (1H), 5,06 (1H), 5,44 (1H), 5,72 (1H), 6,62 (1H), 6,99 (1H) ppm.

Patentansprüche

1. Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I,

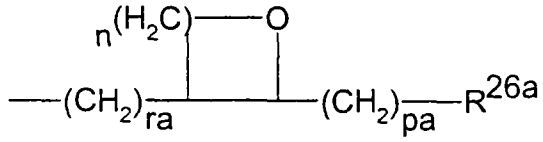


I,

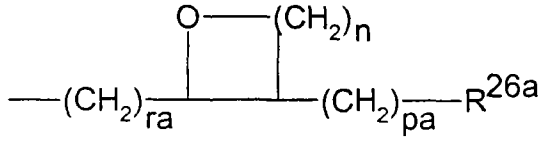
worin

R^{1a}, R^{1b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C_1-C_{10}-Alkyl, Aryl, C_7-C_{20}-Aralkyl, oder gemeinsam eine $-(CH_2)_m$-Gruppe mit m = 1, 2, 3, 4 oder 5, eine $-(CH_2)-O-(CH_2)-$Gruppe,

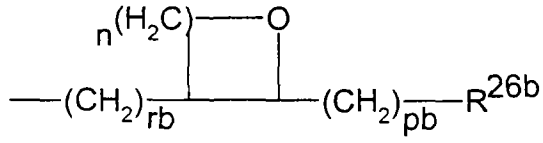
R^{2a} Wasserstoff, C_1-C_{10}-Alkyl, Aryl, C_7-C_{20}-Aralkyl, $-(CH_2)_{ra}-C\equiv C-(CH_2)_{pa}-R^{26a}$, $-(CH_2)_{ra}-C=C-(CH_2)_{pa}-R^{26a}$

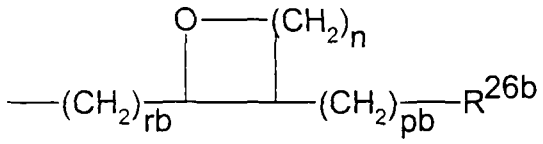


,



R^{2b} $-(CH_2)_{rb}-C\equiv C-(CH_2)_{pb}-R^{26b}$, $-(CH_2)_{rb}-C=C-(CH_2)_{pb}-R^{26b}$,





ra, rb gleich oder verschieden sind und 0 bis 4,

pa, pb gleich oder verschieden sind und 0 bis 3,

n 0 bis 5

R^{3a} Wasserstoff, C_1-C_{10}-Alkyl, Aryl, C_7-C_{20}-Aralkyl,

R^{14} Wasserstoff, OR^{14a}, Hal,

R^{3b} OPG^{14},

R^4 Wasserstoff, C_1-C_{10}-Alkyl, Aryl, C_7-C_{20}-Aralkyl, Hal, OR^{25}, CN,

R^{25} Wasserstoff, eine Schutzgruppe PG^5,

R^{26a}, R^{26b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C_1-C_{10}-Alkyl, Aryl, C_7-C_{20}-Aralkyl, C_1-C_{10}-Acyl, oder, falls pa bzw. pb >0 sind, eine Gruppe OR^{27},

R^{27} Wasserstoff, eine Schutzgruppe PG^6,

R^5 Wasserstoff, C_1-C_{10}-Alkyl, Aryl, C_7-C_{20}-Aralkyl, $(CH_2)_s$-A

wobei s für 1, 2, 3 oder 4,

A für OR^{22} oder Hal,

R^{22} für Wasserstoff oder PG^4 stehen,

R^6, R^7 je ein Wasserstoffatom, gemeinsam eine zusätzliche Bindung oder ein Sauerstoffatom,

R^8 Wasserstoff, Halogen, CN, C_1-C_{20}-Alkyl, Aryl, C_7-C_{20}-Aralkyl, die alle substituiert sein können,

X ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR^{23}, eine C_2-C_{10}-Alkylen-α,ω-dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann, H/OR^9 oder eine Gruppierung $CR^{10}R^{11}$,

wobei

R^{23} für einen C_1-C_{20}-Alkylrest,

R^9 für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^x,

R^{10}, R^{11} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, einen C_1-C_{20}-Alkyl-, Aryl-, C_7-C_{20}-Aralkylrest oder R^{10} und R^{11} zusammen

71
~~571~~
572

mit dem Methylenkohlenstoffatom gemeinsam für einen 5- bis 7-gliedrigen carbocyclischen Ring

stehen,

Y ein Sauerstoffatom oder zwei Wasserstoffatome,

Z ein Sauerstoffatom oder H/OR^{12},

wobei

R^{12} Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^{z}

ist,

Hal Halogen, vorzugsweise Fluor, Chlor, Brom oder Iod,

bedeuten.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R^{2a} für ein Wasserstoffatom steht.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R^{1a} und R^{1b} jeweils für eine Methylgruppe stehen oder gemeinsam eine Trimethylengruppe bilden.

4. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R^{8} ein Halogenatom oder eine Nitrilgruppe ist.

5. Verbindungen nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß R^{8} ein Fluoratom ist.

6. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, nämlich

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylen-9,13-dimethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9-trimethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-16-ethyl-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion.

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-en-1-yl)-3-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-en-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-en-1-yl)-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(2-oxacyclopropyl-1-ethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(2-oxacyclopropyl-1-ethyl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(2-oxacyclopropyl-1-ethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

576
~~574~~
577

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(2-oxacyclopropyl-1-ethyl)-3-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(2-oxacyclopropyl-1-ethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(2-oxacyclopropyl-1-ethyl)-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(2-oxacyclopropyl-1-ethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(2-oxacyclopropyl-1-ethyl)-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

77
578

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(oxacyclopropylmethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(oxacyclopropylmethyl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(oxacyclopropylmethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(oxacyclopropylmethyl)-3-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(oxacyclopropylmethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(oxacyclopropylmethyl)-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(oxacyclopropylmethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(oxacyclopropylmethyl)-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-chlor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-en-1-yl)-3-(2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-en-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-en-1-yl)-3-(1-chlor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(2-oxacyclopropyl-1-ethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(2-oxacyclopropyl-1-ethyl)-3-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(2-oxacyclopropyl-1-ethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(2-oxacyclopropyl-1-ethyl)-3-(2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(2-oxacyclopropyl-1-ethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(2-oxacyclopropyl-1-ethyl)-3-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(2-oxacyclopropyl-1-ethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(2-oxacyclopropyl-1-ethyl)-3-(1-chlor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(1-chlor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-chlor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(oxacyclopropylmethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(oxacyclopropylmethyl)-3-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(oxacyclopropylmethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(oxacyclopropylmethyl)-3-(2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(oxacyclopropylmethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(oxacyclopropylmethyl)-3-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(oxacyclopropylmethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(oxacyclopropylmethyl)-3-(1-chlor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-en-1-yl)-3-(2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-en-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-en-1-yl)-3-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(2-oxacyclopropyl-1-ethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(2-oxacyclopropyl-1-ethyl)-3-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(2-oxacyclopropyl-1-ethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(2-oxacyclopropyl-1-ethyl)-3-(2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(2-oxacyclopropyl-1-ethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(2-oxacyclopropyl-1-ethyl)-3-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(2-oxacyclopropyl-1-ethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(2-oxacyclopropyl-1-ethyl)-3-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(oxacyclopropylmethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(oxacyclopropylmethyl)-3-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(oxacyclopropylmethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(oxacyclopropylmethyl)-3-(2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(oxacyclopropylmethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(oxacyclopropylmethyl)-3-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(oxacyclopropylmethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(oxacyclopropylmethyl)-3-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylen-9,13-dimethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylen-9,13-dimethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylen-9,13-dimethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

92
593

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylen-9,13-dimethyl-7-(oxacyclopropylmethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(oxacyclopropylmethyl)-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(*E*))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylen-9,13-dimethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylen-9,13-dimethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylen-9,13-dimethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylen-9,13-dimethyl-7-(oxacyclopropylmethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(oxacyclopropylmethyl)-3-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylen-9,13-dimethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylen-9,13-dimethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylen-9,13-dimethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylen-9,13-dimethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylen-9,13-dimethyl-7-(oxacyclopropylmethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(oxacyclopropylmethyl)-3-(2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylen-9,13-dimethyl-7-(oxacyclopropylmethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(oxacyclopropylmethyl)-3-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

7. Pharmazeutische Präparate, enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 sowie einen pharmazeutisch verträglichen Träger.

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylen-9,13-dimethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylen-9,13-dimethyl-7-(oxacyclopropylmethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(oxacyclopropylmethyl)-3-(2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

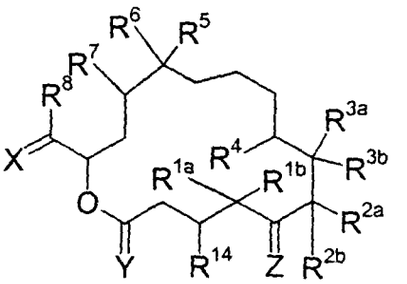
(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylen-9,13-dimethyl-7-(oxacyclopropylmethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(oxacyclopropylmethyl)-3-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

7. Pharmazeutische Präparate, enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 sowie einen pharmazeutisch verträglichen Träger.

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung beschreibt die neuen 6-Alkenyl- und 6-Alkinyl-Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I



I,

worin

R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{3a}, R^{3b}, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, X, Y und Z die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen haben.

Die neuen Verbindungen interagieren mit Tubulin, indem sie gebildete Mikrotubuli stabilisieren. Sie sind in der Lage, die Zellteilung phasenspezifisch zu beeinflussen und sind zur Behandlung maligner Tumoren geeignet, beispielsweise Ovarial-, Magen-, Colon-, Adeno-, Brust-, Lungen-, Kopf- und Nacken-Karzinome, malignes Melanom, akute lymphozytäre und myelocytäre Leukämie. Außerdem sind sie zur Anti-Angiogenese-Therapie sowie zur Behandlung chronischer entzündlicher Erkrankungen (Psoriasis, Arthritis) geeignet. Zur Vermeidung unkontrollierter Zellwucherungen an sowie der besseren Verträglichkeit von medizinischen Implantaten lassen sie sich in polymere Materialien auf- bzw. einbringen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können alleine oder zur Erzielung additiver oder synergistischer Wirkungen in Kombination mit weiteren in der Tumortherapie anwendbaren Prinzipien und Substanzklassen verwendet werden.

598

REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA

CERTIFICACION

La SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT en Berlin/Alemania ha presentado ante la Oficina Alemana de Patentes y Marcas el 4 de noviembre de 1999 una solicitud de patente con la denominación:

"Derivados 6-alquenil- y 6-alquinil-epotilona, procedimientos para su preparación así como su empleo en productos farmacéuticos"

La pieza adjunta es una reproducción fiel y exacta de los originales de esta solicitud de patente.

La solicitud ha recibido en la Oficina Alemana de patentes provisoriamente los símbolos C 07 D y A 61 P de la Clasificación Internacional de patentes.

Munich, el 3 de mayo de 2000

Oficina Alemana de Patentes y Marcas

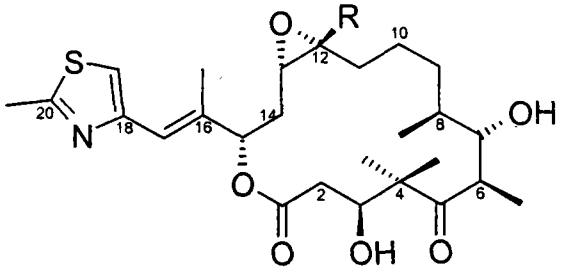
El Presidente

Por Autorización - firmado: Faust

N° de Acta: 199 54 228.7

DERIVADOS 6-ALQUENILO- Y 6-ALQUINILO-EPOTILONA, LOS PROCEDIMIENTOS PARA PREPARARLOS ASÍ COMO SU EMPLEO EN PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

Höfle y col. describen el efecto citotóxico que tienen las sustancias naturales denominandas epotilona A (R = hidrógeno) y epotilona B (R = metilo)



epotilona A (R = H), epotilona B (R = CH_3)

en, por ejemplo, Angew. Chem. 1996, 108, págs. 1671 a 1673. Esta nueva clase de estructura ha despertado un interés particular para el desarrollo de un medicamento destinado a la terapia de tumores malignos debido a su selectividad in-vitro frente a las líneas de células mamarias e intestinales y a su actividad marcadamente superior a la del taxol contra las líneas de células tumorales multiresistentes y formadoras de glicoproteína P, y también debido a sus propiedades físicas que son mejores que las del taxol ya que, por ejemplo, presenta una solubilidad aumentada en un factor de 30.

Las sustancias naturales no son suficientemente estables desde el punto de vista químico ni metabólico para el desarrollo de medicamentos. Para superar estos

inconvenientes hay que modificar el compuesto natural. Tales modificaciones pueden ser llevadas a cabo sólo por vía totalmente sintética y requieren de estrategias de síntesis que permiten una modificación amplia de la sustancia natural. La modificación estructural también tiene como objetivo ampliar el espectro terapéutico. Esto se puede lograr a través de un mejoramiento en la selectividad del efecto y/o un aumento de la eficacia y/o una reducción de efectos secundarios tóxicos indeseados, tal como se describen en Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1998, 95, págs. 9642 a 9647.

Schinzer y col. describen la síntesis completa de la epotilona A en Chem. Eur. J. 1996, 2, N° 11, págs. 1477 a 1482 y en Angew. Chem. 1997, 109, N° 5, págs. 543 a 544).

Los derivados de la epotilona ya fueron descriptos por Höfle y col. en la patente mundial n° 97/19086. Estos derivados se obtuvieron a partir de la epotilona A o B natural.

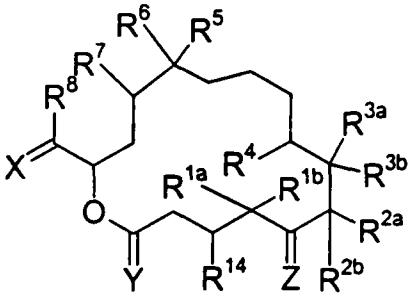
Nicolaou y col. describen otra síntesis de la epotilona y de los derivados de la epotilona en Angew. Chem. 1997, 109, N° ½, págs. 170 - 172. Nicolaou y col también describen la síntesis de epotilona A y B y de algunos análogos de la epotilona en Nature, vol. 387, 1997, págs.268 a 272, la síntesis de la epotilona A y sus derivados en J.Am.Chem.Soc., vol. 119, N° 34, 1997, págs. 7960 a 7973, y la síntesis de epotilona A y B y de algunos análogos de la epotilona en J.

Am. Soc., vol. 119, N° 34, 1997, págs. 7974 - 7991.

Nicolaou y col. también describen en Angew. Chem. 1997, 109, N° 19, págs. 2181 a 2187 la preparación de análogos de la epotilona A por medio de la síntesis combinatorial en fase sólida. Aquí también se describen algunos análogos de la epotilona B.

El objetivo del presente invento es proporcionar nuevos derivados de la epotilona que sean suficientemente estables desde el punto de vista químico y también metabólico como para incorporarse al desarrollo de medicamentos y que superen a los derivados naturales en lo que respecta a la amplitud de su espectro terapéutico, a su selectividad de acción y/o a sus efectos secundarios tóxicos indeseados y/o a su eficacia.

El presente invento describe los nuevos derivados de la epotilona de fórmula general I



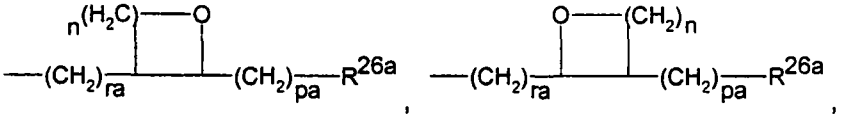
I

en donde

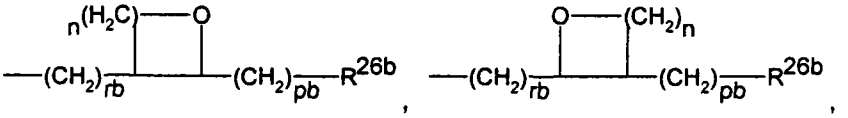
R^{1a}, R^{1b} son iguales o diferentes y representan hidrógeno,

alquilo (C_{1-10}), arilo, aralquilo (C_{7-20}), o juntos representan un grupo $-(CH_2)_m$ con m = 1, 2, 3, 4 ó 5, un grupo $-(CH_2)-O-(CH_2)$

R^{2a} representa hidrógeno, alquilo(C_{1-10}), arilo, aralquilo (C_{7-20}), $-(CH_2)_{ra}-C\equiv C-(CH_2)_{pa}-R^{26a}$, $-(CH_2)_{ra}-C=C-(CH_2)_{pa}-R^{26a}$,



R^{2b} $-(CH_2)_{rb}-C\equiv C-(CH_2)_{pb}-R^{26b}$, $-(CH_2)_{rb}-C=C-(CH_2)_{pb}-R^{26b}$,



ra, rb son iguales o diferentes y representan 0 a 4,

pa, pb son iguales o diferentes y representan son 0 a 3,

n es 0 a 5,

R^{3a} representa hidrógeno, alquilo (C_{1-10}), arilo, aralquilo (C_{7-20}),

R^{14} representa hidrógeno, OR^{14a}, Hal,

R^{3b} representa OPG^{14},

R^4 representa hidrógeno, alquilo (C_{1-10}), arilo, aralquilo (C_{7-20}), Hal, OR^{25}, CN,

R^{25} representa hidrógeno, un grupo protector PG^5,

R^{26a}, R^{26b} son iguales o diferentes y representan hidrógeno, alquilo(C_{1-10}), arilo, aralquilo(C_{7-20}), acilo(C_{1-10}), o, si pa o pb son >0, un grupo OR^{27}

R^{27} representa hidrógeno, un grupo protector PG^6,

R^5 representa hidrógeno, alquilo(C_{1-10}), arilo, aralquilo(C_{7-20}), $(CH_2)_s$-A, donde

s significa 1, 2, 3 ó 4,

A representa OR^{22} o Hal

R^{22} representa hidrógeno o PG^4,

R^6, R^7 representan individualmente un átomo de hidrógeno y juntos representan un enlace adicional o un átomo de oxígeno

R^8 representa hidrógeno, halógeno, CN, alquilo(C_{1-10}), arilo, aralquilo(C_{7-20}), todos los cuales pueden estar sustituidos,

X representa un átomo de oxígeno, dos grupos alcoxi OR^{23}, un grupo alquilen(C_{2-10})-α,ω-dioxi de cadena recta o ramificada, H/OR^9 o un grupo $CR^{10}R^{11}$,

en donde

R^{23} representa un resto alquilo (C_{1-20}),

R^9 representa hidrógeno o un grupo protector PG^x,

R^{10}, R^{11} son iguales o diferentes y representan hidrógeno, alquilo (C_{1-20}), arilo, aralquilo (C_{7-20}), o

R^{10} y R^{11}, juntos, forman junto al átomo de carbono del metileno un anillo carbocíclico de 5 a 7 miembros,

~~611~~ ~~603~~
604

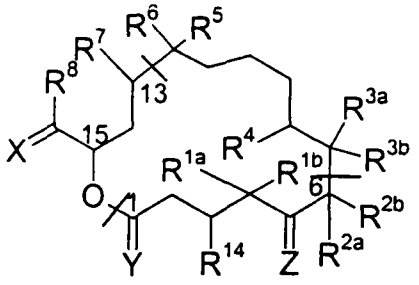
Y representa un átomo de oxígeno o dos átomos de hidrógeno

Z representa un átomo de oxígeno o H/OR^{12}, en donde

R^{12} representa hidrógeno o un grupo protector PG^z

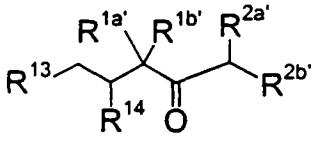
Hal representa halógeno, preferentemente fluor, cloro, bromo o yodo.

La obtención de los nuevos derivados de la epotilona se basa en el enlace de tres fragmentos A, B y C. Los lugares de corte se indican en la fórmula general I'.



I

A representa un fragmento (C_{1-6}) (contando en el sentido de la epotilona) de fórmula general



A

en donde

$R^{1a'}$, $R^{1b'}$, $R^{2a'}$ y $R^{2b'}$ tienen los significados indicados anteriormente para R^{1a}, R^{1b}, R^{2a} y R^{2b} y

R^{13} representa CH_2OR^{13a}, CH_2-Hal, CHO, CO_2R^{13b}, COHal,

R^{14} representa hidrógeno, OR^{14a}, Hal, OSO_2R^{14b},

R^{13a}, R^{14a} representan hidrógeno, SO_2-alquilo, SO_2-arilo, SO_2-aralquilo o juntos representan un grupo $-(CH_2)_o$ o juntos representan un grupo $CR^{15a}R^{15b}$,

R^{13b}, R^{14b} representan hidrógeno, alquilo (C_{1-20}), arilo, aralquilo (C_{7-20}),

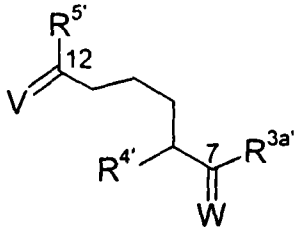
R^{15a}, R^{15b} son iguales o distintos y representan hidrógeno, alquilo (C_{1-10}), arilo, aralquilo (C_{7-20}), o juntos representan un grupo $-(CH_2)_q-$,

o es un número del 2 al 4,

q es un número del 3 al 6,

incluyendo todos los estereoisómeros y sus mezclas, y en donde los grupos de hidroxilo libre en R^{13} y R^{14} pueden estar eterificados o esterificados, los grupos de carbonilo libre en A y R^{13} pueden estar formando un cetal, un enoléter o pueden estar reducidos, y los grupos de ácido libre en A pueden encontrarse como sales por transformación con bases.

B representa un fragmento (C_{7-12}) (contando en el sentido de la epotilona) de fórmula general



B

en donde

$R^{3a'}$, $R^{4'}$, $R^{5'}$ tienen los significados indicados anteriormente para R^{3a}, R^4 y R^5 y

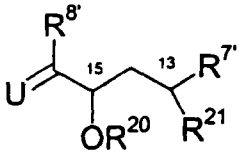
V representa un átomo de oxígeno, dos grupos de alcoxi OR^{17}, un grupo alquilen(C_{2-10})-α,ω-dioxi de cadena recta o ramificada o H/OR^{16},

W representa un átomo de oxígeno, dos grupos de alcoxi OR^{19}, un grupo alquilen(C_{2-10})-α,ω-dioxi de cadena recta o ramificada o H/OR^{18},

R^{16}, R^{18} representan independientemente hidrógeno o un grupo protector PG^1,

R^{17}, R^{19} representan independientemente alquilo (C_{1-20}).

C representa un fragmento (C_{13-16}) (contando en el sentido de la epotilona) de fórmula general



C

en donde

$R^{8'}$ tiene el significado indicado anteriormente en

la fórmula general I para R^8 y

$R^{7'}$ representa un átomo de hidrógeno,

P^{20} representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector PG^2

R^{21} representa un grupo hidroxilo, halógeno, un grupo hidroxilo protegido OPG^3, un radical halogenuro de fosfonio $PPh_3^+Hal^-$ (Ph = fenilo; Hal = F, Cl, Br, I), un radical fosfonato $P(O)(OQ)_2$ (Q = alquilo (C_{1-10}) o fenilo) o un radical fosfinóxido $P(O)Ph_2$ (Ph = fenilo),

U representa un átomo de oxígeno, dos grupos alcoxi OR^{23}, un grupo alquilen(C_{2-10})-α,ω-dioxi de cadena recta o ramificada, H/OR^9 o un grupo $CR^{10}R^{11}$,

en donde

R^{23} representa un resto alquilo (C_{1-20}),

R^9 representa hidrógeno o un grupo protector PG^3,

R^{10}, R^{11} son iguales o diferentes y representan hidrógeno, alquilo (C_{1-20}), arilo, aralquilo (C_{7-20}), o

R^{10} y R^{11}, juntos, forman junto al átomo de carbono del metileno un anillo carbocíclico de 5 a 7 miembros.

Por grupos alquilo R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{3a}, R^4, R^5, R^8, R^{10}, R^{11},

R^{13b}, R^{14b}, R^{15a}, R^{15b}, R^{17}, R^{19}, R^{23}, R^{24}, R^{26a}, R^{26b} y R^{28} se entienden los grupos alquilo de cadena recta o ramificada y de 1 a 20 átomos de carbono tales como, por ejemplo, el metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terbutilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, heptilo, hexilo, decilo.

Los grupos alquilo R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{3a}, R^{4}, R^{5}, R^{8}, R^{10}, R^{11}, R^{13b}, R^{14b}, R^{15a}, R^{15b}, R^{17}, R19, R^{23}, R^{24}, R^{26a}, R^{26b} y R^{28} pueden estar perfluorados o sustituidos con 1 a 5 átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos alcoxi (C_{1-4}), grupos arilo (C_{6-12}) (que pueden estar sustituidos con 1 a 3 átomos de halógeno).

Por restos de arilo R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{3a}, R^{4}, R^{5}, R^{8}, R^{10}, R^{11}, R^{13b}, R^{14b}, R^{15a}, R^{15b}, R^{24}, R^{26a}, R^{26b} y R^{28} se entienden los restos carbocíclicos o heterocíclicos sustituidos o no sustituidos que contienen uno o varios heteroátomos tales como, por ejemplo, fenilo, naftilo, furilo, tienilo, piridilo, pirazolilo, pirimidinilo, oxazolilo, piridazinilo, pirazinilo, quinolilo, tiazolilo, los cuales pueden estar mono o polisustituidos con halógeno, OH, O-alquilo, CO_2H, CO_2-alquilo, $-NH_2$, $-NO_2$, $-N_3$, -CN, alquilo (C_{1-20}), acilo (C_{1-20}), aciloxi (C_{1-20}).

Los grupos de aralquilo en R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{3a}, R^{4}, R^{5}, R^{8}, R^{10}, R^{11}, R^{13b}, R^{14b}, R^{15a}, R^{24}, R^{15b}, R^{26a}, R^{26b} y R^{28} pueden contener hasta 14, preferentemente 6 a 10 átomos de C en el

anillo, y 1 a 8, preferentemente 1 a 4 átomos de C en la cadena alquílica. Entre los restos de aralquilo se pueden nombrar, por ejemplo, el bencilo, feniletilo, naftilmetilo, naftiletilo, furilmetilo, tieniletilo, piridilpropilo. Los anillos pueden estar mono o polisustituidos con halógeno, OH, O-alquilo, CO_2H, CO_2-alquilo, $-NO_2$, $-N_3$, -CN, alquilo (C_{1-20}), acilo (C_{1-20}), aciloxi (C_{1-20}).

Los grupos alcoxi que contiene el sustituyente X de la fórmula general I deben contener en cada caso de 1 a 20 átomos de carbono, prefiriéndose los grupos de metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y terbutiloxi.

Como representante de los grupos protectores PG se puede nombrar el sililo sustituido con alquilo y/o arilo, alquilo(C_{1-20}), cicloalquilo(C_{4-7}) en cuyo anillo puede contener adicionalmente un átomo de oxígeno, arilo, aralquilo (C_{7-20}), acilo (C_{1-20}) así como aroílo.

Por restos de alquilo, sililo y acilo para los grupos protectores PG se entienden los restos que son conocidos para el técnico en la materia. Se prefieren los restos de alquilo o sililo que se pueden escindir fácilmente de los respectivos éteres de alquilo y sililo como, por ejemplo, el resto de metoximetilo, metoxietilo, etoxietilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, trimetilsililo, trietilsililo, terbutildimetilsililo, terbutildifenilsililo, tribencilsililo, triisopropilsililo, bencilo, para-nitrobencilo, para-

metoxibencilo, y también los restos de alquilsulfonilo y arilosulfonilo. Entre los restos de acilo se pueden mencionar, por ejemplo, el formilo, acetilo, propionilo, isopropionilo, pivalilo, butirilo o benzoílo, los cuales pueden estar sustituidos con grupos amino y/o hidroxilo.

Los grupos acilo PG^x así como PG^z en R^9, R^{12}, R^{26a} y R^{26b} pueden contener entre 1 y 20 átomos de carbono, siendo preferidos los grupos formilo, acetilo, propionilo, isopropionilo y pivalilo.

El índice m del grupo alquileno formado a partir de R^{1a} y R^{1b} representa preferentemente 1, 2, 3 ó 4.

El grupo alquilen(C_{2-10})-α,ω-dioxi, que es un significado posible para V, W y X, representa preferentemente un grupo etilencetal o neopentilcetal.

El presente invento se refiere especialmente a los compuestos que se indican a continuación:

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-

metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8-trimetilen-12,16-dimetil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-13-etil-16-(1-

metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9-trimetil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-16-etil-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12-trimetil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-

~~SM 113~~

F 614

ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/S,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-bioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z),16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-(2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-bioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-(piridil)etenil-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

~~626~~ ~~118~~
22 619

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-bioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-bioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-

(oxaciclopropilmetil)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetametil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-1-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS)8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicilo[14.1.0]heptadecen-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E)))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicilo[14.1.0]heptadecen-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecen-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecen-5,9-diona

(4S,7R(RS)8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

~~631~~ ~~123~~
27 624

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-eteil)-3-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS)8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS)8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexaec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etenil)-3-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-

oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17,dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-

2-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-

2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-i-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS)8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-

(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3,(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

~~526~~ ~~498~~

~~52~~629

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il(etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il) etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0] heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)-etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil(-3-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabici-

clo[14.1.0]heptadecen-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il) etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0] heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10(prop-2-in-1-il)-3-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-

tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)-etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10(prop-2-en-1-il)-3-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10(prop-2-en-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[4.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-14-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-

dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,-trimetilen-12,16-dimetil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(-prop-2-in-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,-trimetilen-

12,16-dimetil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,-trimetilen-12,16-dimetil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,-trimetilen-12,16-dimetil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0] heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10(prop-2-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,-

trimetilen-12,16-dimetil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0] heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,-trimetilen-9,13-dimetil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)-etenil-8,8-trimetilen-12,16-dimetil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(prop-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,-trimetilen-12,16-dimetil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-

(oxaciclopropilmetil)-3-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,trimetilen-12,16-dimetil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8-trimetilen-12,16-dimetil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8-trimetilen-12,16-dimetil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,-trimetilen-12,16-dimetil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0] heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,-trimetilen-12,16-dimetil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0] heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8-trimetilen-12,16-dimetil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5-trimetilen-9,13-

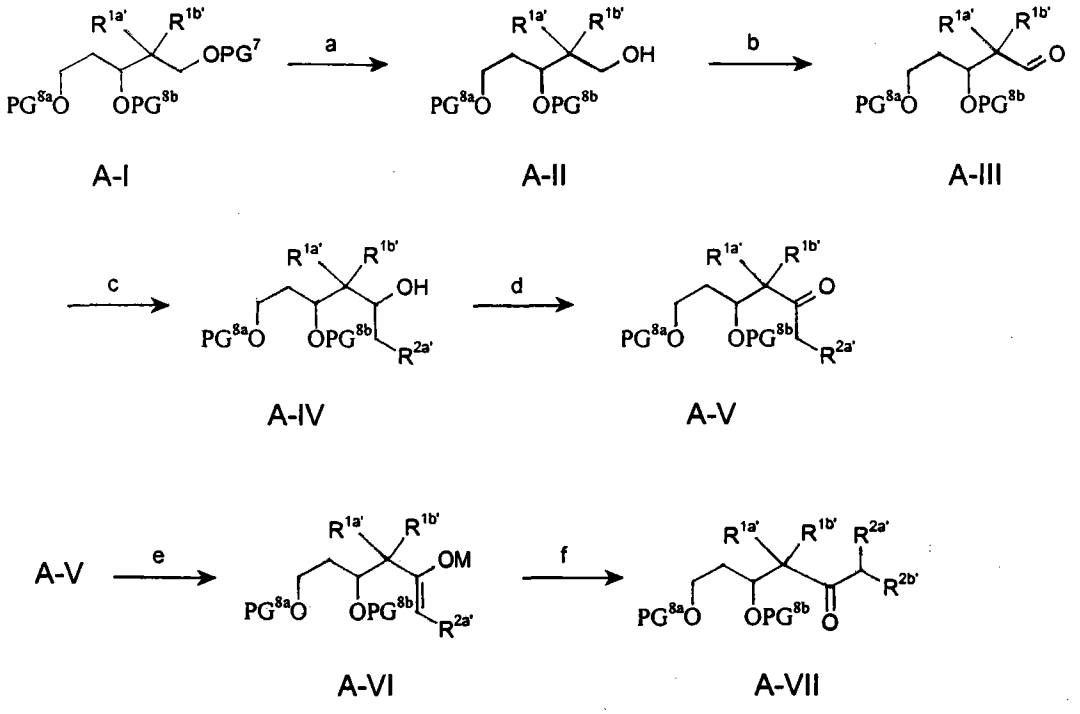
dimetil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,-trimetilen-12,16-dimetil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

Obtención de los fragmentos A:

Los fragmentos (partes constitutivas de síntesis) de la fórmula general A-1 pueden ser preparados a partir de las etapas previas descriptas en la publicación WO 99/07692, como por ejemplo A-I. Esto es representado a modo de ejemplo en el Esquema 1

Esquema 1



Paso a(A-I ⇒ A-II):

Se libera el grupo hidroxilo protegido en A-I por PG^7. Como grupo protector PG^7 pueden emplearse los grupos protectores conocidos para el técnico, como, por ejemplo, los restos metoximetilo, metoxietilo, etoxietilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, trimetilsililo, trietilsililo, terbutildimetilsililo, terbutildifenilsililo, tribencilsililo, triisopropilsililo, bencilo, para-nitrobencilo, para-metoxibencilo, formilo, acetilo, propionilo, isopropionilo, pivalilo, butirilo, benzoilo. Un panorama a este respecto puede encontrarse, por ejemplo, en "Protective Groups in Organic Synthesis" Theodora W. Green, John Wiley and Sons).

Son preferidos aquellos grupos protectores que pueden ser desdoblados por acción de fluoruros, como por ejemplo los restos trimetilsililo, terbutildimetilsililo, terbutildifenilsililo, tribencilsililo, triisopropilsililo. Son preferidos particularmente los restos terbutildimetilsililo, triisopropilsililo y terbutildifenilsililo.

Como grupos protectores PG^{8a} y PG^{8b} entran en consideración los grupos mencionados para PG^7, como así también, en forma conjunta un grupo $-CR^{28a}R^{28b}$, donde R^{28a} y R^{28b} pueden ser iguales o diferentes y representan oxígeno, alquilo(C_{1-10}), arilo, aralquilo(C_{7-10}).

Se prefieren aquellos grupos $-CR^{28a}R^{28b}$ en los cuales R^{28a} y R^{28b} representan alquilo(C_{1-8}) o R^{28a} representa oxígeno y R^{28b} representa arilo.

Particularmente preferido es un grupo $-C(CH_3)_2$.

El grupo protector PG[7] se desdobla de acuerdo con el procedimiento conocido para el versado en la materia. En el caso del eter de sililo, es apropiada para el desdoblamiento la reacción con fluoruros como por ejemplo el fluoruro de tetrabutilamonio, el complejo de piridina-fluoruro de hidrógeno, el fluoruro de potasio o el empleo de ácidos minerales rebajados, la utilización de cantidades catalíticas de ácidos como por ejemplo, el ácido para-toluenosulfónico, la sal de piridinio del ácido para-toluenosulfónico, el ácido canfosulfónico, en soluciones alcohólicas, preferentemente en etanol o isopropanol.

Paso b(A-II $\Rightarrow$ A-III):

La oxidación del alcohol primario en A-II al aldehido A-III se desarrolla de acuerdo con los métodos conocidos para el técnico versado en la materia. A modo de ejemplo se menciona la oxidación con el clorocromato de piridio, dicromato de piridio, el complejo piridinio cromotrióxido, la oxidación de acuerdo con Swern o métodos similares, por ejemplo, empleando cloruro de oxalilo en dimetilsulfóxido, la oxidación de Dess-Martin, el empleo de óxidos de nitrógeno, como p.ej. óxido de N-metil-morfolino-N en presencia de catalizadores apropiados como, por ejemplo, perrutenato de tetrapopilamonio en disolventes inertes. Es preferida la oxidación de acuerdo con Swern así como con óxido de N-

metilomorfolino-N bajo empleo de perrutenato de tetrapropilamonio.

Paso c (A-III ⇒ A-IV

La reacción de los aldehidos A-III en alcoholes de la fórmula A-IV de realiza con compuestos organometálicos de la fórmula teórica $M\text{-}CH_2R^{2a'}$, donde M representa indio, un metal alcalino, preferentemente litio o un metal bivalente MX, donde X representa un halógeno y el resto $R^{2a'}$ tiene los significados indicados. Como metal bivalente se preferie el magnesio y el cinc, como halógeno X se prefiere el cloro, el bromo y el yodo.

Paso d (A-IV ⇒ A-V):

La oxidación del alcohol secundario en A-IV a una cetona se lleva a cabo bajo las condiciones mencionadas bajo el paso b). Se prefiere la oxidación con ócido de N-metilomorfolino-N bajo empleo de perrutenato de tetrapropilamonio.

Paso e (A-V ⇒ A-VI):

Para la introducción opcional de un resto $R^{2b'}$, que, además de representar hidrógeno, puede tener los significados ya mencionados, la cetona de la fórmula general A-V es transportada empleando bases fuertes, como preferentemente la diisopropilamida de litio, al enolato con M en el significado del contracatión.

Paso f (A-VI ⇒ A-VII)

El enolato de la fórmula A-VI se hace reaccionar con un

compuesto de fórmula general X-$R^{2b'}$, donde X representa un halógeno u otro grupo saliente como, por ejemplo, un sulfonato de alquilo o arilo. Como halógeno X se prefiere el cloro, bromo y yodo.

Obtención de los fragmentos B:

Los fragmentos (partes constitutivas de síntesis) de la fórmula general B pueden ser preparados tal como se describe en el documento WO 99/07692.

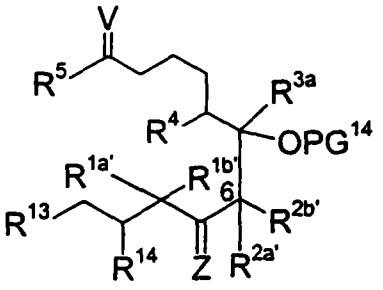
Obtención de los fragmentos C:

Los fragmentos (partes constitutivas de síntesis) de la fórmula general C pueden ser preparados tal como se describe en los documentos DE 197 51 200.3, DE 199 07 480.1 y WO 99/07692.

Los fragmentos ABC y su ciclación para I pueden obtenidos igualmente de forma análoga a lo descripto en el documento WO 99/07592 para numerosos derivados de la epotilona, con la diferencia que, en los derivados conocidos, no se encuentra un resto no saturado en posición 6. El documento WO 99/07692 ya prueba la aplicabilidad general del princicio de síntesis descripto a continuación para los compuestos de acuerdo con el invento. Además, el documento WO 99/07692 describe numerosas partes constitutivas de síntesis de fórmulas generales A, B y C, con las que pueden obtenerse, dado el caso, en forma modificada para el caso de la sustitución en el átomo de carbono 6 de acuerdo con el invento, otros de

los aquí reivindicados compuestos de la fórmula general I. Partes constitutivas de síntesis de la fórmula general C, en los que está presente como R^8 un átomo de halógeno, en particular un átomo de fluor, son objeto de la solicitud DE 199 07 480.1.

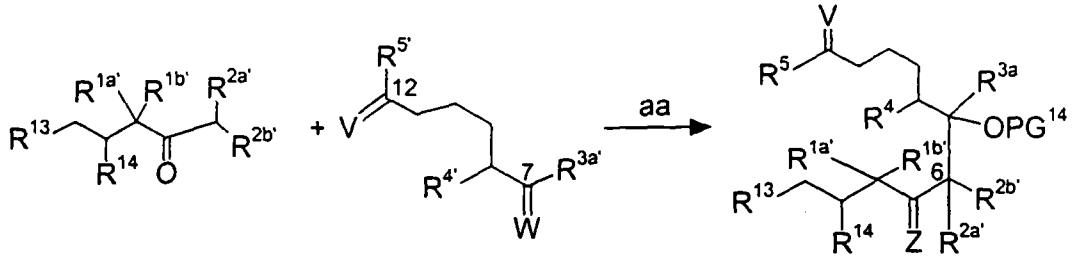
Los fragmentos de la fórmula general AB



AB

donde $R^{1a'}$, $R^{1b'}$, $R^{2a'}$, $R^{2b'}$, R^{3a}, R^4, R^5, R^{13}, R^{14}, V y Z tienen los significados mencionados y PG^{14} representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector PG, son obtenidos a partir de los mencionados fragmentos A y B según el procedimiento mostrado en el esquema 2.

Esquema 2



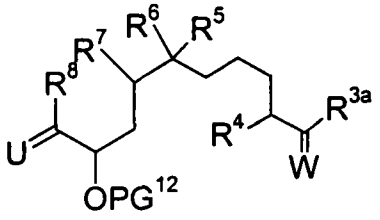
A B AB

Paso aa(A + B ⇒ AB):

El compuesto B, donde W tiene el significado de un átomo de

oxígeno y donde grupos carbonilo adicionales eventualmente presentes están protegidos, es alquilado con el enolato de un compuesto carbonilo de fórmula general A. El enolato se prepara por reacción con bases fuertes como, por ejemplo, diisopropilamiduro de litio, hexametildisilazano de litio, a bajas temperaturas.

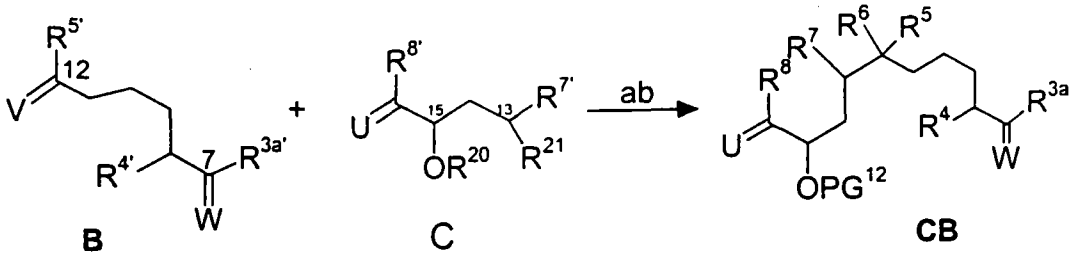
Los fragmentos de la fórmula general BC



BC

en los que R^{3a}, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, U y W tienen los significados mencionados y PG^{12} representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector PG, se preparan a partir de los fragmentos B y C descriptos anteriormente, con el procedimiento mostrado en el esquema 3.

Esquema 3

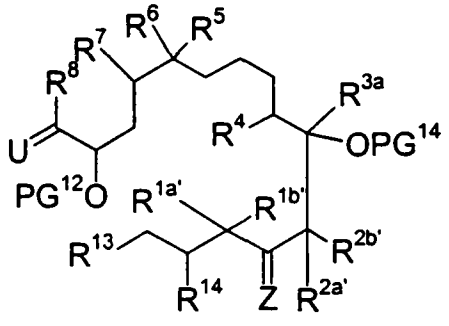


B **C** **CB**

Paso ab (B + C ⇒ BC):

El compuesto C, en el que R^{21} representa una sal de Wittig y donde los grupos carbonilo adicionales eventualmente presentes se encuentran protegidos, se desprotona con una base adecuada tal como, por ejemplo, el n-butil-litio, diisopropilamiduro de litio, terbutóxido de potasio, hexametildisilaziduro de litio o sodio y se hace reaccionar con un compuesto B, en el cual V representa oxígeno y W representa dos grupos aloxilo OR^{19}, un grupo alquilen(C_{2-10})-α,ω-dioxi de cadena recta o ramificada, o H/OR^{18}.

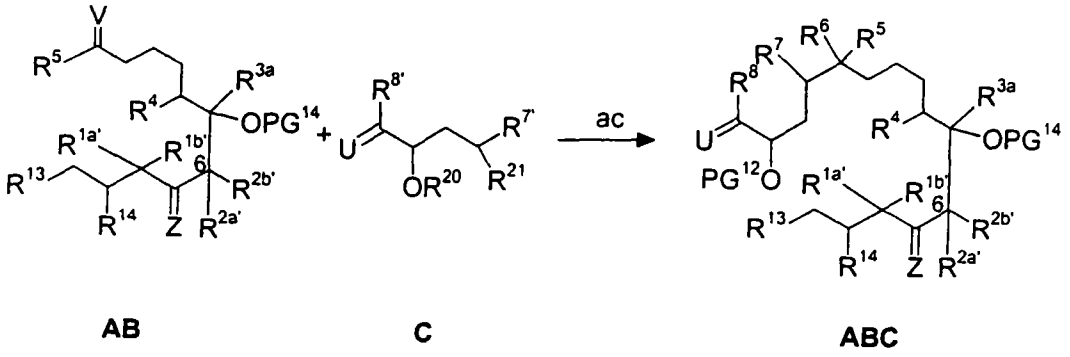
Los fragmentos de la fórmula general ABC (AB + C)



ABC

en los que $R^{1a'}$, $R^{1b'}$, $R^{2a'}$, $R^{2b'}$, R^{3a}, R^{4}, R^{5}, R^{6}, R^{7}, R^{13}, R^{14}, E, U y Z tienen los significados mencionados y PG^{14} representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector PG, se obtienen de acuerdo con el procedimiento mostrado en el esquema 4 y en el esquema 5, a partir de los fragmentos AB y C descriptos anteriormente.

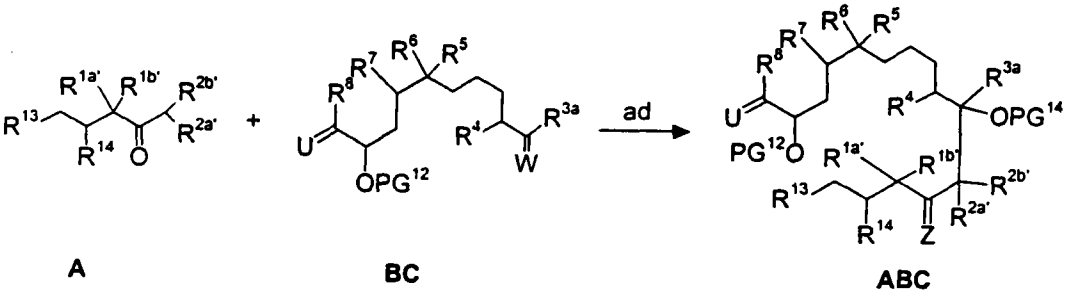
Esquema 4



paso ac (AB + C ⇒ ABC):

El compuesto C, en el cual R^{21} representa una sal de Wittig y donde los grupos carbonilo adicionales eventualmente presentes se encuentran protegidos, se desprotona con una base adecuada tal como, por ejemplo, el n-butil-litio, diisopropilamiduro de litio, terbutóxido de potasio, hexametildisilaziduro de litio o sodio, y se hace reacionar con un compuesto AB, donde V representa un átomo de oxígeno.

Esquema 5



Paso ad (A + BC ⇒ ABC):

El compuesto BC, en el que W representa un átomo de oxígeno y los grupos carbonilo adicionales eventualmente presentes se encuentran protegidos, se alquila con el enolato de un compuesto carbonilo de la fórmula general A. El enolato se obtiene por reación de bases fuertes tales como, por ejemplo diisopropilamiduro de litio, hexametildisilazano de litio, a bajas temperaturas.

Paso ae(ABC-1 ⇒ I):

Los compuestos ABC, en los cuales R^{13} representa un ácido carbónico CO_2H y PG^{12} representa un átomo de hidrógeno, se transforman en compuestos de fórmula I, en los cuales Y significa un átomo oxígeno, empleando para ello preferentemente los métodos de formación de macrólidos superiores que son conocidos para el técnico en la materia. Se prefiere emplear el método descripto en "Reagents of Organic Synthesis, Vol. 16, pág. 353", en el cual se emplea cloruro de 2,4,6-triclorobenzoílo junto con bases adecuadas tales como, por ejemplo, la trietilamina, la 4-dimetilaminopiridina, el hidruro sódico.

Paso af(ABC-1 ⇒ I):

Los compuestos ABC, en los cuales R^{13} representa un grupo CH_2OH y PG^{12} representa un átomo de hidrógeno, se pueden transformar en compuetos de fórmula I, en los cuales Y representa dos átomos de hidrógeno, empleando preferentemente trifenilfosfina y azodiésteres tales como, por ejem-

plo, el azodicarboxilato de dietilo

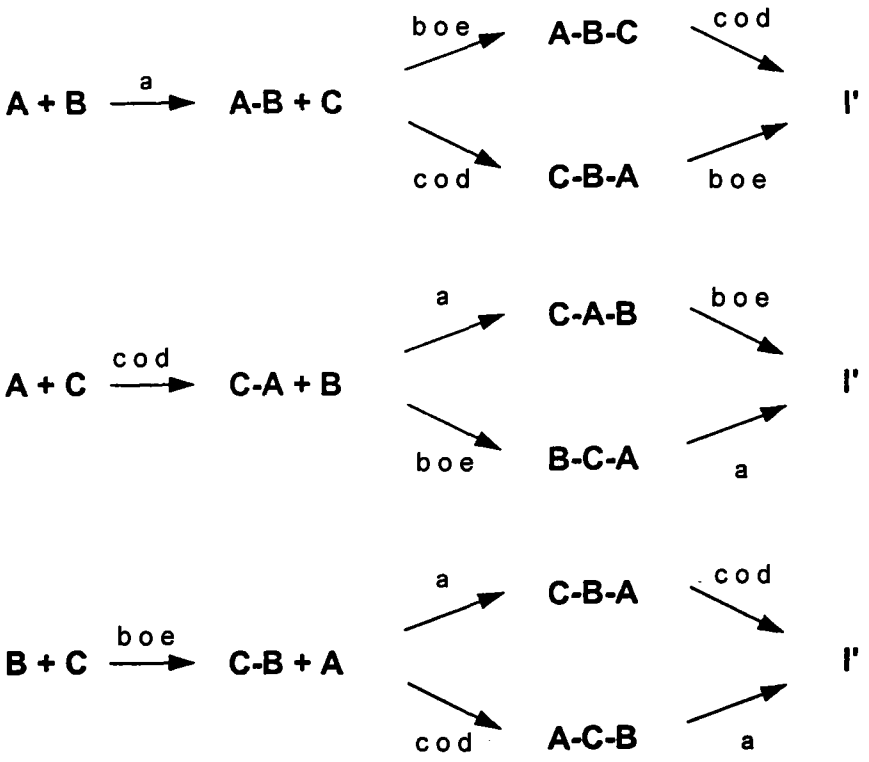
Los compuestos ABC, en los cuales R^{13} representa un grupo CH_2Hal o CH_2OSO_2alquilo o CH_2OSO_2arilo o CH_2OSO_2aralquilo y PG^{12} representa un átomo de hidrógeno, se pueden ciclar para compuestos de fórmula I, en los cuales Y representa un dos átomos de hidrógeno, por desprotonación con bases adecuadas tales como, por ejemplo, el hidruro sódico, n-butil-litio, la 4-dimetilaminopiridina, la base de Hünig, los hexametildisilazanos de metal alcalino.

La funcionalización flexible de las partes constitutivas A, B y C que se han descripto anteriormente también garantiza una secuencia de enlace que lleva a la obtención de ABC y que se desvía de los procedimientos descriptos más arriba. Estos procedimientos se resumen en la tabla que se indica a continuación:

Posibilidades de enlace	**Métodos de enlace de a hasta e**	**Condiciones previas**
A + B → A-B	a: aldol (ver esquema 2)	Z = W = oxígeno
B + C → B-C	b: Wittig (igual que el esquema 3)	U = oxígeno y R^{21} = sal de Wittig o fosfinóxido o fosfonato
	e: Mc Murry	U = V = oxígeno
A + C → A-C	c: esterificación (por ejemplo, cloruro de 2.4.6-triclorobenzoílo y 4-dimetilaminopiridina)	R^{13}= CO_2R^{13b} o COHal y R^{20}= hidrógeno
	d: esterificación (p.ej. Mitsunobu	R^{13}= CH_2OH y R^{20}= hidrogeno o SO_2-alquilo o SO_2arilo o SO_2-aralquilo

Las partes constitutivas A, B y C se enlazan conforme a estos procedimientos tal como se indica en el esquema 6:

Esquema 6



Los grupos hidroxilo libres en I, A, B, C, AB, BC, ABC pueden ser transformados posteriormente en otros grupos funcionales por eterificación o esterificación, mientras que los grupos carbonilo libres lo pueden hacer por cetalización, formación de enoles o reducción.

El presente invento se refiere a todos los estereoisómeros de los compuestos descriptos y reivindicados y también a sus mezclas.

El invento se refiere además a todas las formulaciones de profármacos de estos compuestos, es decir, a todos los compuestos que liberan in vivo un componente bioactivo de sustancia activa de acuerdo con la fórmula general I.

Efectos biológicos y campos de aplicación de los nuevos derivados:

Los nuevos compuestos de fórmula I son fármacos muy valiosos. Interactúan con la tubulina estabilizando la microtubulina formada y, por lo tanto, son capaces de influir específicamente sobre la fase de división celular. Esto afecta principalmente a las células neoplásicas que crecen rápidamente y cuyo crecimiento es considerablemente independiente de los mecanismos intracelulares de regulación. Las sustancias activas de este tipo son particularmente apropiadas para el tratamiento de tumores malignos. Entre los campos de aplicación se pueden nombrar, por ejemplo, la terapia de los carcinomas de ovario, estómago, cólon, adenocarcinomas, carcinoma de mama, pulmón, cabeza y cuello, del melanoma maligno, de la leucemia aguda linfocítica y mielocítica. Debido a sus propiedades, los compuestos del invento son apropiados principalmente para la terapia contra la angiogénesis y también para el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas tales como, por ejemplo, la psoriasis o la artritis. Para evitar las excrecencias celulares descontroladas sobre implantes medicinales y para

mejorar la tolerancia a estos últimos, estos compuestos pueden ser incorporados, en principio, sobre o dentro de los materiales poliméricos empleados para estos casos. Los compuestos del invento puede ser empleados solos o en combinación con otros principios activos y sustancias de este tipo que se emplean en la terapia de los tumores, con el fin de lograr efectos sinérgicos o magnificados.

Como ejemplos se pueden nombrar las combinaciones con

- complejos del platino tales como, por ejemplo, cisplatino o carboplatino
- sustancias intercalables tales como, por ejemplo, las del tipo de la antraciclina como, por ejemplo, la doxorubicina, o las del tipo de los antrapirazoles como, por ejemplo CI-914,
- las sustancias que interactúan con la tubulina, p. ej., las del tipo de los alcaloides Vinka tales como, p. ej., la vincristina, vinblastina, o las del tipo de los taxanos tales como, p.ej., el taxol, taxotere, o las del tipo de los macrólidos tales como, p.ej., la rizoxina, u otros compuestos tales como, p.ej. colchicina, combretastina A-4, discodermolida y sus análogos
- los inhibidores de la ADN-topoisomerasa tales como, por ejemplo, camptotecina, etoposid, topotecan, teniposid,
- los antimetabolitos del folato y la pirimidina tales como, por ejemplo, lometrexol, gemcitubina

- los compuestos alquilantes del ADN tales como, por ejemplo, adozelesina, dystamicina A,
- los inhibidores de los factores de crecimiento (p. ej., PDGF, EGF, TGFb, EGF) tales como, p.ej. la somatostatina, la suramina, los antagonistas de la bombesina,
- los inhibidores de la proteín-tirosina cinasa o de la proteína cinasa A o C tales como, por ejemplo, erbstatina, genisteína, staurosporina, ilmofosina, 8-CI-AMPc,
- las antihormonas del tipo de los antigestágenos tales como, por ejemplo, mifepristona, onapristona, o las del tipo de los antiestrógenos tales como, por ejemplo, el tamoxifeno, o las del tipo de los antiandrógenos tales como, por ejemplo, el acetato de ciproterona,
- los compuestos que inhiben la metástasis como, p.ej., los del tipo de los eicosanoides tales como, p.ej., PGI_2, PGE_1, 6-oxo-PGE_1, y sus derivados estables (p.ej., iloprost, cicaprost, misoprostol),
- los inhibidores de las proteínas RAS oncogénicas que influyen sobre la transducción mitótica de señales tales como, por ejemplo, los inhibidores de la proteín-farnesil transferasa.
- Los anticuerpos generados en forma natural o sintética que están dirigidos contra los factores o sus receptores que favorecen el crecimiento del tumor tales como, por ejemplo, el anticuerpo erbB2.

El invento también se refiere a los medicamentos a base de los compuestos de fórmula general I que son aceptables desde el punto de vista farmacéutico, es decir que no son tóxicos en las dosis empleadas, y que se encuentran eventualmente junto a aditivos y excipientes usuales.

Los compuestos del invento pueden ser elaborados en forma de preparados farmacéuticos para administración enteral, percutánea, parenteral o para aplicación local, valiéndose para ello de los métodos conocidos de la galénica. Pueden ser administrados en forma de tabletas, grageas, cápsulas de gelatina, granulados, supositorios, implantes, soluciones acuosas o aceitosas estériles e inyectables, soluciones acuosas o aceitosas estériles e inyectables, suspensiones o emulsiones, ungüentos, cremas y geles.

La o las sustancias activas se pueden mezclar con los aditivos usualmente empleados en la galénica tales como, por ejemplo, goma arábiga, talco, almidón, manitol, metilcelulosa, lactosa, agentes tensoactivos tales como Tweens o Myrj, estearato de magnesio, excipientes acuosos o no acuosos, derivados de la parafina, agentes humectantes, agentes dispersantes, agentes emulsionantes, conservantes y aromas para corregir el sabor (por ejemplo, aceites etéreos).

Por lo tanto, el invento también se refiere a las composiciones farmacéuticas que en calidad de sustancia activa contienen al menos un compuesto del invento. Una

unidad de dosificación acontiene aproximadamente 0,1 a 100 mg de sustancia(s) activa(s). La dosis de los compuestos del invento que se aplica a los seres humanos es aproximadamente de 0,1 a 1000 mg por día.

Los ejemplos que se indicana continuación ayudan a ilustrar el invento con más detalle, pero sin limitarlo a ellos.

Ejemplo 1

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

Preparación de (4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-hidroxi-5-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-2,6,10,14-tetrametil-3-oxo-15-(2-piridil)-4-(but-3-in-1-il)-undec-6-in-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano; Variante I:

Ejemplo 1a

(3RS,4S)-4-(2-metil-3-hidroxi-8-(trimetilsili)-oct-7-in-2-il)-2,2,-dimetil-[1,3]dioxano

La solución de 6,33 g (34 mmol) (4S)-4-(2-metil-1-oxo-prop-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano que ha sido preparada de forma análoga al procedimiento descripto en el documento DE 197 51 200.3, en 10 ml de tetrahidrofurano libre de agua, se mezcla de a partes, bajo atmósfera de argon, con la solución de, en total, 50 mol de bromuro de magnesio 5-trimetilsilil-pent-4-in-1-il en tetrahidrofurano, se calienta a 60°C y se

agita durante 1,5 horas. Se vierte sobre agua y se extrae varias veces con acetato de etilo. Se lavan los extractos orgánicos unificados con agua y solución de cloruro de sodio saturada y se seca sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de filtrar y extraer el disolvente, se purifica por cromatografía sobre gel de sílice fino con un sistema de gradientes de n-hexano y acetato de etilo. Se aislan 6,22 g (19 mmol, 56%) de los epimeros 3R y 3S del compuesto del título, así como 1,35 g (4S)-4-(2-metil-1-hidroxi-prop-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano, al estado de aceite incoloro.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ= 0,14 (9H), 0,73+0,88 (3H), 0,91 (3H), 1,28-1,93 (12H), 2,21-2,33 (2H), 3,40-3,72 (2H), 3,80-4,03 (3H) ppm.

Ejemplo 1b

(4S)-4-(2-metil-3-oxo-8-(trimetilsili)-oct-7-in-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano

La solución de 6,22 g (19 mmol) de una mezcla de los compuestos obtenidos de acuerdo con el ejemplo 1a em 200 ml de diclorometano libre de agua se mezcla mediante un tamiz molecular (4A, aprox. 20 esferas), 4,01 g de óxido de N-metilmorfolino-N, 335 mg de perrutenato de tetrapropilamonio y se agita durante 16 horas a 23°C en una atmósfera de argón seco. Se concentra y purifica el producto crudo mediante cromatografía sobre gel de sílice con un sistema de

gradientes de n-hexano y acetato de etilo. Se aislan 5,17 g (15,9 mmol, 84%) del compuesto del título al estado de aceite incoloro.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ= 0,15 (9H), 1,07 (3H), 1,13 (3H), 1,28-1,36 (1H), 1,33 (3H), 1,41 (3H), 1,53-1,81 (3H), 2,22 (2H), 2,62 (2H), 3,85 (1H), 3,97 (1H), 4,06 (1H) ppm.

Ejemplo 1c

(4S(4R,5S,6S,10RS))-4-(5-hidroxi-2,6-dimetil-3-oxo-4-(4-(trimetilsili)-but-3-in-1-il)-10-[[difenil(1,1-dimetil-etil)silil]oxi]-undec-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano (A) y (4S(4S,5R,6S,10RS))-4-(5-hidroxi-2,6-dimetil-3-oxo-4-(4-(trimetilsili)-but-3-in-1-il)-10-[[difenil(1,1-dimetil-etil)silil]oxi]-undec-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano (B)

La solución de 1,33 ml diisopropilamino en 35 ml de tetrahidrofurano libre de agua se enfria en una atmósfera de argon seco a -30°C, se mezcla con 4,28 ml de una solución 2,4 molar de n-butillitio en n-hexano y se aguata por 15 minutos. A -78°C se agrega de a gotas la solución de 2,87 g (8,84 mmol) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 1c en 35 ml de tetrahidrofurano y se deja reaccionar durante 1 hora. Seguidamente se mezcla lentamente con la soluci´n de 3,93 g (10,3 mmol) de (2S,6RS)-2-metil-6-(terbutil-difenilsililoxi)-heptanal, que se ha obtenido de manera análoga al procedimiento descripto en el documento DE 197 51 200.3, en 35 ml de tetrahidrofurano y se vierte después de

una hora en una solución de cloruro de amonio saturado. Se diluye con agua, se extrae varias veces con acetato de etilo, los extractos orgánicos unidos con una solució de cloruro de sodio saturada, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra al vacio. Después de una cromatografía en columna sobre gel de sílice con un sistema de gradientes de n-hexano y acetato de etilo se obtienen junto con el material de salida 2,40 g (3,39 mmol, 38%) del compuesto A del título, así como 1,52 g (2,15 mmol, 24% del diastereómero B

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de A: δ= 0,16 (9H), 0,83 (3H), 1,00 (3H), 1,02 (3H), 1,04 (9H), 1,10-1,77 (10H), 1,28 (3H), 1,31 (3H), 1,37 (3H), 1,83-2,03 (2H), 2,19-2,38 (2H), 3,52 (1H), 3,62 (1H), 3,78-3,92 (2H), 3,98 (1H), 4,23 (1H), 7,30-7,46 (6H), 7,67 (4H) ppm.

^{1}H-NMR ($CDCl^3$) de B: δ= 0,13 (9H), 0,86+0,92 (3H), 0,95-1,77 (16H), 1,03 (9H), 1,21+1,25 (3H), 1,32 (3H), 1,40 (3H), 1,88-2,09 (2H), 2,26 (1H), 2,39 (1H), 3,29-3,54 (2H), 3,77-3,90 (2H), 3,96 (1H), 4,18 (1H), 7,31-7,46 (6H), 7,67 (4H) ppm.

Ejemplo 1d

(4S(4R,5S,6S,10RS))-4-(2,6-dimetil-3-oxo-4-(4-trimetilsili-but-3-in-1-il)-5-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-10-[[difenil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-undec-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano

La solución de 2,35 g (3,32 mmol) del compuesto A preparado de acuerdo con el ejemplo 1C, en 55 ml de diclorometano libre de agua se mezcla en una atmósfera de argón seco, con 3,04 ml de 3,4-dihidro-2H-pirano, 0,67 g de ácido p-toluenosulfónico y se agita durante 48 horas a 23°C. Se vierte en una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se separa la fase orgánica y se seca sobre sulfato de sodio. Después de filtrar y retirar el disolvente, se cromatografia el resto sobre gel de sílice con una mezcla de n-hexano y acetato de etilo. Se aislan 2,29 g (2,89 mmol, 87%) del compuesto del título al estado de aceite incoloro.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ= 0,05 (9H), 0,88-2,15 (28H), 1,03 (9H), 1,41 (3H), 1,59 (3H), 2,21-2,48 (1H), 3,31-4,53 (9H), 7,30-7,45 (6H), 7,69 (4H) ppm.

Ejemplo 1e

(4S(4R,5S,6S,10RS))-4-(2,6-dimetil-10-hidroxi-3-oxo-5-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-4-(but-3-in-1-il)-undec-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano

La solución de 2,48 g (3,13 mmol) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 1d, en 25 ml de tetrahidrofurano libre de agua, se mezcla en una atmósfera de argón seco con 12,5 ml de una solución molar de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano y se agita durante 4 horas a 23°C. Se mezcla con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se extrae varias veces con acetato de etilo, se

lava con solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. El resto obtenido después de filtrar y retirar el disolvente, se purifica por cromatografía sobre gel de sílice con un sistema de gradientes de n-hexano y acetato de etilo. Se aislan 1,41 g (2,93 mmol, 94%) del compuesto del título al estado de aceite incoloro.

Ejemplo 1f

(4S(4R,5S,6S,10RS))-4-(2,6-dimetil-3,10-dioxo-5-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-4-(but-3-in-1-il)-undec-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano

De manera análoga al ejemplo 1b se hacen reaccionar 1,27 g (2,63 mmol) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 1e y se aislan después del tratamiento y la purificación, 1,14 g (2,38 mmol, 91% del compuesto del título al estado de aceite incoloro.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ= 0,95-2,48 (29H), 0,98+1,01 (3H), 1,42 (3H), 2,13 (3H), 3,29-3,47 (2H), 3,64-4,04 (4H), 4,20+4,32 (1H), 4,39+4,50 (1H) ppm.

Ejemplo 1g

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-[[difenil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-5-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-2,6,10,14-tetrametil-3-oxo-15-(2-piridil)-4-(but-3-in-1-il)-pentadec-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]-dioxano

La suspensión de 2,87 g (3,57 mmol) de (5E,3S)-[3-[[(1,1-dimetiletil)difenilsilil]oxi]-4-metil-5-(2-piridil)-pent-4-

en-1-il]trifenil-yoduro de fosfonio, que se ha preparado de manera análoga al procedimiento descripto en el documento DE 197 51 200.3, en 11 ml de tetrahidrofurano libre de agua, se mezcla a 0°C en una atmósfera de argón seco, con 2,72 ml de una solución 1,6 M de n-butillitio en n-hexano y se calienta a 23°C. A esta solución roja se le agrega lentamente de a gotas, la solución de 1,14 g (2,38 mmol) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 1F en 11 ml tetrahidrofurano, se agita durante 2 horas, se vierte sobre una solución saturada de cloruro de amonio y se extrae varias veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos unidos se secan sobre sulfato de sodio y se concentran al vacio. Después de cromatografiar sobre columba de gel de sílice con un sistema de gradientes de n-hexano y acetato de etilo, se obtienen junto con 20% del material de salida, 860 mg (0,98 mmol, 41% del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ= 0,82-2,41 (41H), 1,05 (9H), 2,00 (3H), 3,23-3,45 (2H), 3,60-4,02 (3H), 4,08-4,51 (3H), 4,92-5,24 (1H), 6,16-6,76 (1H), 6,92-7,08 (2H), 7,21-7,43 (6H), 7,49-7,72 (5H), 8,55 (1H) ppm.

Ejemplo 1h; variante I(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-hidroxi-5-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-2,6,10,14-tetrametil-3-oxo-15-(2-piridil)-4-(but-3-in-1-il)-pentadec-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano

De forma análoga al ejemplo 1b se hacen reaccionar 482 mb

(550 micromol) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 1g y se aisla despues de tratar y purificar, 256 mg (401 micromol, 73%) del compuesto del título al estado de aceite incoloro.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ= 0,88-2,48 (35H), 1,42 (3H), 1,64+1,72 (3H), 2,08 (3H), 3,29-3,47 (2H), 3,64-4,04 (4H), 4,12-4,35 (2H), 4,41+4,51 (1H), 5,20 (1H), 6,59 (1H), 7,09 (1H), 7,23 (1H), 7,63 (1H), 8,60 (1H) ppm.

Preparación de (4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-hidroxi-5-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-2,6,10,14-tetrametil-3-oxo-15-(2-piridil)-4-(but-3-in-1-il)-pentadec-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]-dioxano; variante II:

Ejemplo 1i

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-[[difenil(1,1-dimetil-etil)silil]oxi]-5-hidroxi-2,6,10,14-tetrametil-3-oxo-15-(2-piridil)-4-(4-(trimetilsilil)-but-3-in-1-il)-pentadec-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano (A) y (4S(4S,5R, 6S, 10E/Z,13S,14E))-4-(13-[[difenil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-5-hidroxi-2,6,10,14-tetrametil-3-oxo-15-(2-piridil)-4-(4-(trimetilsilil)-but-3-in-1-il)-pentadec-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano (B)

De manera análoga al ejemplo 1C, se hacen reaccionar 2,85 g (8,78 mmol) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 1b, con 3,62 g (6,71 mmol) de (2S,6E/Z,9S,10E)-2,6,10-trimetil-9-[[difenil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-1-oxo-11-(2-

piridil)-undeca-6,10-dien, que se ha preparado por analogía del procedimiento descripto en el documento DE 197 51 200.3. Después del tratar y purificar, se obtienen junto con el material de salida, 1,28 g (1,49 mmol, 22%) del compuesto A del título, así como 1,73 g (2,00 mmol, 30%) del compuesto B del título, al estado de aceite incoloro.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de A: δ= 0,13 (9H), 0,86-2,52 (36H), 1,08 (9H), 1,42+1,58 (3H), 2,01 (3H), 3,32-4,85 (9H), 5,00 (1H), 6,23 (1H), 6,97-7,09 (2H), 7,21-7,45 (6H), 7,57 (1H), 7,61-7,75 (4H), 8,56 (1H) ppm.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de B: δ= 0,12 (9H), 0,77-2,53 (36H), 1,08 (9H), 1,38+1,62 (3H), 2,00 (3H), 3,23-4,86 (9H), 5,02, (1H), 6,23 (1H), 6,96-7,09 (2H), 7,19-7,47 (6H), 7,53-7,76 (5H), 8,57 (1H) ppm.

Ejemplo 1j

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-[[difenil(1,1-dimetil-etil)silil]oxi]-5-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-2,6,10,14-tetrametil-3-oxo-15-(2-piridil)-4-(4-(trimetilsilil)-but-3-in-1-il)-undec-6-in-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano

Análogamente al ejemplo 1d, se hacen reaccionar 1,16 g (1,34 mmol) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 1i y se aislan después del tratamiento y la purificación, 1,12 g (1,18 mmol, 88%) del compuesto del título, al estado de aceite incoloro.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ= 0,13 (9H), 0,86-2,52 (39H), 1,08 (9H),

2,01 (3H), 3,32-4,85 (9H), 5,00 (1H), 6,22 (1H), 6,96-7,09 (2H), 7,21-7,44 (6H), 7,56 (1H), 7,61-7,75 (4H), 8,56 (1H) ppm.

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-hidroxi-5-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-2,6,10,14-tetrametil-3-oxo-15-(2-piridil)-4-(but-3-in-1-il)-undec-6-in-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano

De forma análoga al ejemplo 1e, se hacen reaccionar, 1,12 g (1,18 mmol) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 1j y se aisla, después del tratamiento y purificar, 654 mg (1,03 mmol, 87%) del compuesto del título, al estado de aceite incoloro. El espectro ^{1}H-NMR es idéntico al descripto para el ejemplo 1h, variante I.

Ejemplo 1k

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-1,3,7,15-tetrahidroxi-4,4,8,12,16-pentametil-17-(2-piridil)-6-(but-3-in-1-il)-heptadeca-12,16-dien-5-on

La solución de 654 mg (1,03 mmol) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 1h en 27 ml de etanol libre de agua, se hace reaccionar en atmósfera de argón seco, con 588 mg de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico y se agita durante 3 horas a 23°C. Después de separar el disolvente, se cromatografia el resto sobre gel de sílice con una mezcla de n-hexano y acetato de etilo. Se aislan 484 mg (942 mmoles, 91%) del compuesto del título, al estado de aceite incoloro. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ= 0,90+0,92 (3H), 1,07 (3H), 1,11-2,16

(14H), 1,29 (3H), 1,63+1,42 (3H), 2,00+2,02 (3H), 2,20-2,60 (4H), 2,98 (1H), 3,48-3,67 (2H), 3,78-3,93 (2H), 4,06-4,23 (3H), 5,16+5,24 (1H), 6,52+6,57 (1H), 7,11 (1H), 7,30 (1H), 7,66 (1H), 8,58 (1H) ppm.

Ejemplo 11

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-1,3,7,15-tetrakis-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-4,4,8,12,16-pentametil-17-(2-piridil)-6-(but-3-in-1-il)heptadeca-12,16-dien-5-on

La solución de 673 mg (1,31 mmol) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 1K, en 37 ml diclorometano libre de agua, se enfria a -78°C, en una atmósfera de argón seco, se hace reaccionar con 2,14 ml de 2,6-lutidin, 2,41 ml de éster terbutildimetilsililo del ácido trifluorometanosulfónico, se deja calentar durante 2 horas a 0°C y se agita por dos horas. Se vierte la solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y se extrae varias veces con diclorometano. Se secan los extractos orgánicos unidos sobre sulfato de sodio y se concentra al vacío. Después de cromatografía en columna sobre gel de sílice con el sistema de gradientes de n-hexano y acetato de etilo, se aislan 1,11 g (1,29 mmol, 99%) del compuesto del título, al estado de aceite incoloro.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ= -0,01-0,12 (24H), 0,82-2,33 (55H), 1,08 (3H), 1,22 (3H), 1,60+1,68 (3H), 2,05 (3H), 3,22 (1H), 3,51-3,73 (2H), 3,81 (1H), 3,92 (1H), 4,11 (1H), 5,18 (1H), 6,47 (1H), 7,08 (1H), 7,22 (1H), 7,61 (1H), 8,59 (1H) ppm.

Ejemplo 1m

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-1-hidroxi-3,7,15-tris[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-4,4,8,12,16-pentametil-17-(2-piridil)-6-(but-3-in-1-il)-heptadeca-12,16-dien-5-on

La solución de 1,10 mg (1,13 mmol) del compuesto obtenido de acuerdo con el compuesto 1l en una mezcla de 14 ml diclorometano y 14 ml de metanol, se reacciona a 23°C en una atmósfera de argón seco, con 312 mg ácido canfo-10-sulfónico y se agita durante 2 horas. Se vierte en una solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y se extrae varias veces con diclorometano. Los extractos orgánicos unidos se secan sobre sulfato de sodio y se concentran al vacio. Después de la cromatografía en columna sobre gel de sílice con un sistema de gradientes de n-hexano y acetato de etilo, se aislan 814 mg (950 micromoles, 84%) del compuesto del título, al estado de aceite incoloro.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ= 0,01-0,13 (18H), 0,83-2,33 (47H), 1,12 (3H), 1,23 (3H), 1,61+1,68 (3H), 2,05 (3H), 3,28 (1H), 3,68 (2H), 3,84 (1H), 4,02-4,18 (2H), 5,18 (1H), 6,48 (1H), 7,08 (1H), 7,22 (1H), 7,61 (1H), 8,60 (1H) ppm.

Ejemplo 1n

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-3,7,15-tris-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-4,4,8,12,16-pentametil-5-oxo-17-(2-piridil)-6-(but-3-in-1-il)-heptadeca-12,16-dienal

Se enfria la solución de 0,129 ml cloruro de oxalilo, en 6,3 ml de diclorometano a -70°C en una atmósfera de argón seco, se hace reaccionar con 209 microlitros de sulfóxido de dimetilo, con la solución de 814 mg (950 micromoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 1m, en 6,3 ml de diclorometano libre de agua y se agita durante 0,5 horas. A continuación se hace reaccionar con 646 microlitros de trietilamina, se deja reaccionar durante una hora a -30°C y se mezcla con n-hexano y una solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio. Se separa la fase orgánica, la fase acuosa se extrahe varias veces con n-hexano, los extractos orgánicos unidos se lavan con agua y se secan sobre sulfato de magnesio. El resto obtenido luego de la filtración y extracción de disolventes, se sigue haciendo reaccionar.

Ejemplo 1o

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-3,7,15-tris-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-4,4,8,12,16-pentametil-5-oxo-17-(2-piridil)-6-(but-3-in-1-il)-ácido-heptadeca-12,16-dieno (A) y

(3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-3,7,15-tris-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-4,4,8,12,16-pentametil-5-oxo-17-(2-piridil)-6-(but-3-in-1-il)-ácido-heptadeca-12,16-dieno (B)

La solución de 852 mg (máximo 950 micromoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 1n, en 23 ml de acetona, se enfría a -30°C, se hace reaccionar con 1,19 ml de una solución estandartizada de 8N-ácido cromosulfúrico y se agi-

ta durante 1 hora. Se vierte en una mezcla de agua y dietil-éter, se lava la fase orgánica con una solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. Después de filtrar y extraer el disolvente, se purifica el resto por cromatografía de gel de sílice con un sistema de gradientes de n-hexano y acetato de etilo. Se aislan 298 mg (342 micromoles, 36% en relación con el educto en el ejemplo 1l) del compuesto A del título, así como 234 mg (269 micromoles, 28% en relación al educto en el ejemplo 1l) del compuesto B del título, al estado de aceite incoloro.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de A: δ= -0,02-0,15 (18H), 0,81-0,99 (30H), 1,05-2,3 (15H), 1,12 (3H), 1,24 (3H), 1,71 (3H), 1,92 (3H), 2,38 (1H), 2,51 (1H), 3,27 (1H), 3,80 (1H), 4,17 (1H), 4,43 (1H), 5,23 (1H), 6,67 (1H), 7,18 (1H), 7,36 (1H), 7,72 (1H), 8,62 (1H) ppm.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de B: δ= -0,01-0,19 (18H), 0,80-0,96 (30H), 1,00-2,45 (16H), 1,13 (3H), 1,27 (3H), 1,57 (3H), 1,94 (3H), 2,54 (1H), 3,28 (1H), 3,88 (1H), 4,13 (1H), 4,40 (1H), 5,12 (1H), 6,49 (1H), 7,18 (1H) 7,38 (1H), 7,71 (1H), 8,62 (1H) ppm.

Ejemplo 1p

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-15-hidroxi-3,7-bis-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-4,4,8,12,16-pentametil-5-oxo-17-(2-piridil)-6-(but-3-in-1-il)-ácido-heptadeca-12,16-dieno

De manera análoga al ejemplo 1e se hacen reaccionar 298 mg

(342 micromoles) del compuesto A obtenido de acuerdo conel ejemplo 1o y se aislan, después del tratamiento, 294 mg (máx. 342 micromoles) del compuesto del título como producto crudo que sigue siendo reaccionado sin ser purificado.

Ejemplo 1q

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-bis-[[dimetil(1,1-dimetil-etil)silil]oxi]-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

La solución de 294 mg (máx. 342 micromoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el invento 1p en una mezcla de 2,6 ml de tetrahidrofurano libre de agua y 30 ml de toluol se hacen reaccionar en una atmósfera de argón seco, con 284 microlitros de trietilamina, 268 microlitros de cloruro de 2,4,6-triclorobenzoílo y se agita durante 20 minutos. Esta mezcla es agregada, de a gotas, en el lapso de 4,5 horas a la solución de 434 mg de 4-dimetilaminopiridina en 132 ml de toluol y se agita durante 0,5 horas a 23°C. Se concentra, se agrega un poco de diclorometano y se purifica por cromatografía sobre gel de sílice con un sistema de gradientes de n-hexano y acetato de etilo. Se aislan 136 mg (184 micromoles, 54%) del compuesto del título al estado de aceite incoloro.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ= -0,08 (3H), 0,13 (9H), 0,80-2,32 (12H), 0,85 (9H), 0,94 (9H), 0,99 (3H), 1,15 (3H), 1,24 (3H), 1,68

(3H), 2,13 (3H), 2,47 (1H), 2,59-2,89 (3H), 3,11 (1H), 4,00 (1H), 4,06 (1H), 5,00 (1H), 5,18 (1H), 6,57 (1H), 7,10 (1H), 7,26 (1H), 7,63 (1H), 8,60 (1H) ppm.

Ejemplo 1

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

La solución de 20 mg (27 micromoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 1p, en 2 ml de tetrahidrofurano libre de agua se hace reaccionar en una atmósfera de argón seco, en parte proporcional con, en total, 0,57 ml de un complejo HF-piridina y se agita durante 24 horas a 23°C. Se vierte en solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio, se extrae varias veces con diclorometano y se secan los extractos orgánicos unidos sobre sulfato de sodio. Después de fistrar y extraer los diluyentes, se purifica el resto obtenido por cromatografía sobre gel de sílice con una mezcla de n-hexano y acetato de etilo. Se aislan 9,1 mg (17,9 micromoles, 66%) del compuesto del título al estado de aceite incoloro, así como mg de monosililéter.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ= 1,09 (6H), 1,19-2,12 (11H), 1,38 (3H), 6,9 (3H), 2,06 (3H), 2,21-2,41 (3H), 2,50 (1H), 2,63 (1H), 2,68 (1H), 3,53 (1H), 3,70 (1H), 4,42 (1H), 4,59 (1H), 5,12 (1H), 5,22 (1H), 6,61 (1H), 7,13 (1H), 7,29 (1H), 7,68 (1H), 8,53 (1H) ppm.

Ejemplo 2

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

Ejemplo 2a

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-bis-[[dimetil(1,1-dimetil-etil)silil]oxi]-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-3-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

La solución de 25 mg (34 micromoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 1q, en 3 ml de etanol se hace reaccionar con 25 microlitros de piridina, una cantidad catalítica de paladio sobre sulfato de bario (al 10%) y se hidrata bajo una atmósfera de hidrógeno. Después de filtrar y extraer el diluyente, se purifica el resto por cromatografía en una placa analítica de capa fina. En calidad de fase móvil, se emplea una mezcla de n-hexano y acetato de etilo. Se aislan 13 mg (18 micromoles, 52%) del compuesto del título, al estado de aceite incoloro.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ= -0,10 3H), 0,06 (3H), 0,11 (6H), 0,80-2,20 (11H), 0,83 (9H), 0,92 (9H), 0,98 (3H), 1,12 (3H), 1,19 (3H), 1,67 (3H), 2,12 (3H), 2,43 (1H), 2,55-2,82 (3H), 3,07 (1H), 4,00 (1H), 4,03 (1H), 4,90-5,03 (3H), 5,18 (1H), 5,72 (1H), 6,57 (1H), 7,09 (1H), 7,25 (1H), 7,62 (1H), 8,59 (1H) ppm.

Ejemplo 2

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

Análogamente al ejemplo 1, se reaccionan 10,3 mg (14 micromoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 2a y se aislan después de tratar y purificar, 5,7 mg (11 micromoles, 80%) del compuesto del título, al estado de aceite incoloro.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ= 1,04 (3H), 1,09 (3H), 0,25-2,38 (13H), 1,36 (3H), 1,70 (3H), 2,07 (3H), 2,48 (1H), 2,63 (1H), 2,74 (1H), 3,31 (1H), 3,69 (1H), 4,38 (1H), 4,61 (1H), 4,97 (1H), 5,02 (1H), 5,11 (1H), 5,19 (1H), 5,77 (1H), 6,60 (1H), 7,13 (1H), 7,29 (1H), 7,68 (1H), 8,54 (1H) ppm.

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

Ejemplo 3a

(3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-15-hidroxi-3,7-bis-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-4,4,8,12,16-pentametilo-5-oxo-17-(2-piridil)-6-(prop-2-in-1-il)-ácido-heptadeca-12,16-dieno

Análogamente al ejemplo 1e, se reacionan 234 mg (269 micromoles) del compuesto B obtenido de acuerdo con el ejemplo 1o y se aislan después de tratar, 229 mg (max. 269 micromoles) del compuesto del título como producto crudo que

se sigue haciendo reaccionar sin purificar.

Ejemplo 3b

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-bis-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

Análogamente al ejemplo 1q, se hacen reaccionar 229 mg (máx. 269 micromoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 3a y se aislan, después de tratar y purificar, 112 mg (152 micromoles, 56%) del compuesto del título, al estado de aceite incoloro.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ= 0,05 (3H), 0,11 (6H), 0,15 (3H), 0,80-2,30 (33H), 1,13 (3H), 1,21 (3H), 1,62 (3H), 2,16 (3H), 2,40-2,72 (4H), 3,10 (1H), 3,91 (1H), 4,46 (1H), 5,22 (1H), 5,30 (1H), 6,56 (1H), 7,09 (1H), 7,20 (1H), 7,62 (1H), 8,60 (1H) ppm.

Ejemplo 3

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

Análogamente al ejemplo 1, se reaccionan 72 mg (98 micromoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 3b y se aislan, después de tratar y purificar, 32 mg (63 micromoles, 64%) del compuesto del título, al estado de espuma incolora.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ= 1,00 (3H), 1,04 (3H), 1,30-2,71 (16H),

1,32 (3H), 1,61 (3H), 2,10 (3H), 3,63 (1H), 3,70 (1H), 3,86 (1H), 3,99 (1H), 4,48 (1H), 5,10 (1H), 5,41 (1H), 6,58 (1H), 7,13 (1H), 7,33 (1H), 7,68 (1H), 8,54 (1H) ppm.

Ejemplo 4

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona (A)

y (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona (B)

La solución de 5mg (10 micromoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 1 en 1 ml de diclorometano se hace reaccionar en una atmósfera de argón seco, a -20°C con 11,3 microlitros de una solución al 20% de ácido trifluoroacético en diclorometano y 5,6 mg de ácido m-cloroperbenzoico (60%). Se agita durante 18 horas a -18°C, se vierte sobre una solución saturada de tiosulfato de sodio, se extrae varias veces con diclorometano, se lavan los extractos orgánicos unidos con una solución de hidrógenocarbonato de sodio, una solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de magnesio. El resto obtenido después de filtrar y extraer el diluyente se purifica por cromatografía en una placa analítica de capa fina. Como eluyente es apropiada una mezcla de diclorometano y etanol. Se obtienen 1,3 mg (2,5 micromoles, 25%) del compuesto A (o B) del título, así como

2,0 mg (3,8 micromoles, 39%) del compuesto B (o A) del título, al estado de aceite incoloro

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de A (o B): δ= 1,01 (3H), 1,07 (3H), 1,23-2,20 (13H), 1,30 (3H), 1,46 (3H), 2,10 (3H), 2,26 (1H), 2,40 (1H), 2,58 (1H), 2,82 (1H), 2,97 (1H), 3,63 (2H), 4,39 (1H), 5,22 (1H), 5,47 (1H), 6,61 (1H), 7,15 (1H), 7,28 (1H), 7,69 (1H), 8,55 (1H) ppm.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de B (o A): δ= 0,98 (3H), 1,08 (3H), 1,27-2,19 (13H), 1,32 (3H), 1,43 (3H), 2,12 (3H), 2,30 (1H), 2,48 (1H), 2,70 (1H), 2,96 (1H), 3,15 (1H), 3,47 (1H), 3,57 (1H), 4,01 (1H), 4,49 (1H), 5,50 (1H), 6,67 (1H), 7,12 (1H), 7,27 (1H), 7,66 (1H), 8,58 (1H) ppm.

Ejemplo 5

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona (A) y (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona (B)

Análogamente al ejemplo 4, se hacen reaccionar 6,6 mg (13 micromoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 2 y se aislan, después de tratar y puririficar, 1,4 mg (2,7 micromoles, 20%) del compuesto A (o B) del título, así como 0,9 mg (1,7 micromoles, 13%) del compuesto B (o A) del título, al estado de espuma incolora.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de A (o B): δ= 1,00 (3H), 1,07 (3H), 1,21-2,05 (12H), 1,30 (3H), 1,40 (3H), 2,10 (3H), 2,16 (1H), 2,38 (1H), 2,57 (1H), 2,81 (1H), 2,97 (1H), 3,44 (1H), 3,63 (1H), 4,38 (1H), 4,98 (1H), 5,02 (1H), 5,28 (1H), 5,45 (1H), 5,77 (1H), 6,62 (1H), 7,18 (1H), 7,31 (1H), 7,71 (1H), 8,56 (1H) ppm.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de B (o A): δ= 0,94 (3H), 1,05 (3H), 1,18-2,17 (13H), 1,30 (3H), 1,38 (3H), 2,12 (3H), 2,48 (1H), 2,62 (1H), 2,95 (1H), 3,28 (1h), 3,30 (1H), 3,50 (1H), 3,96 (1H), 4,41 (1H), 4,95 (1H), 5,00 (1H), 5,52 (1H), 5,25 (1H), 6,73 (1H), 7,18 (1H), 7,33 (1H), 7,71 (1H), 8,58 (1H) ppm.

Ejemplo 6

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona (A) y (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona (B)

Análogamente al ejemplo 4, se hacen reaccionar 14 mg (2y micromoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 3 y se aislan, después de tratar y purificar, 7,8 mg (14 micromoles, 55%) del compuesto A (o B) del título, así como 4,7 mg (9 micromoles,33%) del compuesto B (o A) del título, al estado de espuma incolora.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de A (o B): δ= 0,93 (3H), 1,04 (3H), 1,23-2,19

(13H), 1,29 (3H), 1,42 (3H), 2,13 (3H), 2,28 (1H), 2,48-2,65 (2H), 2,71 (1H), 2,89 (1H), 3,57 (1H), 3,83 (1H), 4,36 (1H), 4,47 (1H), 5,51 (1H), 6,63 (1H), 7,12 (1H), 7,28 (1H), 7,67 (1H), 8,57 (1H) ppm.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de B (o A): δ= 0,96 (3H), 1,10 (3H), 1,21-2,18 (13H), 1,26 (3H), 1,40 (3H), 2,10 (3H), 2,29 (1H), 2,61 (2H), 2,86 (1H), 2,99 (1H), 3,58 (1H), 3,79 (2H), 4,37 (1H), 5,46 (1H), 6,61 (1H), 7,12 (1H), 7,26 (1H), 7,66 (1H), 8,57 (1H) ppm.

Ejemplo 7

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E)-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametilo-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

Análogamente al compuesto 2a, se hacen reaccionar 14 mg (27 micromoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 3 y se aislan después de tratar y purificar, 4,1 mg (8 micromoles, 29%) del compuesto del título, al estado de espuma incolora.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ= 0,98 (3H), 1,02 (3H), 1,30 (3H), 1,36-2,68 (16H), 1,61 (3H), 2,09 (3H), 3,43 (1H), 3,70 (1H), 4,17 (1H), 4,45 (1H), 4,94 (1H), 5,00 (1H), 5,09 (1H), 5,39 (1H), 5,72 (1H), 6,58 (1H), 7,12 (1H), 7,35 (1H), 7,67 (1H), 8,52 (1H) ppm.

Ejemplo 8

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-

1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona (A) y (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona (B)

Análogamente al ejemplo 4, se reaccionan 4,1 mg (8 micromoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 7 y se aislan, después de tratar y purificar, 1,7 mg (3,2 micromoles, 40%) del compuesto A (o B) del título, así como 0,4 mg (0,8 micromoles, 9%) del compuesto B (o A del título, al estado de espuma incolora.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de A (o B): δ= 0,91 (3H), 1,02 (3H), 1,13-2,17 (15H), 1,28 (3H), 1,38 (3H), 2,11 (3H), 2,53 (2H), 2,87 (1H), 2,96 (1H), 3,38 (1H), 3,78 (1H), 4,35 (1H), 4,37 (1H), 4,95 (1H), 5,00 (1H), 5,50 (1H), 5,76 (1H), 6,64 (1H), 7,12 (1H), 7,30 (1H), 7,67 (1H), 8,57 (1H) ppm.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de B (o A): δ= 0,92 (3H), 1,09 (3H), 1,18-2,13 (15H), 1,26 (3H), 1,38 (3H), 2,08 (3H), 2,49-260 (2H), 2,85-2,99 (2H), 3,39 (1H), 3,72 (1H), 3,89 (1H), 4,28 (1H), 4,92-5,06 (2H), 5,45 (1H), 5,76 (1H), 6,60 (1H), 7,12 (1H), 7,26 (1H), 7,68 (1H), 8,57 (1H) ppm.

Ejemplo 9

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

Ejemplo 9a

(3RS,4S)-4-(2-metil-3-hidroxi-hept-6-en-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano

Análogamente al ejemplo 1a, se hacen reaccionar 5,5 mg (30 mmoles) de (4S)-4-(2-metil-1-oxo-prop-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano, que se ha preparado de manera análoga al procedimiento descripto en el documento DE 197 51 200.3, con bromuro de magnesio-prop-3-en-1-il y se aislan, después de tratar y purificar, 3,84 g (15,8 mmoles, 53%) del compuesto del título, al estado de aceite incoloro.

Ejemplo 9b

(4S)-4-(2-metil-3-oxo-hept-6-en-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano

Análogamente al ejemplo 1b, se hacen reccionar 3,84 g (15,8 micromoles) del compuesto obtenido de aduerdo con el ejemplo 9a y se aisla, después de tratar y purificar, 3,0 g (12,5 mmoles, 79%) del compuesto del título, al estado de aceite incoloro.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ= 1,07 (3H), 1,14 (3H), 1,33 (4H), 1,41 (3H), 1,62 (1H), 2,29 (2H), 2,60 (2H), 3,86 (1H), 3,97 (1H), 4,05 (1H), 4,96 (1H), 5,02 (1H), 5,81 (1H) ppm.

Ejemplo 9c

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-5-hidroxi-2,6,10,14-tetrametil-3-oxo-15-(2-metiltiazol-4-il)-4-(prop-2-en-1-il)-pentadec-2-il)-

2,2-dimetil-[1,3]dioxano (A) y (4S(4S,5R,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-5-hidroxi-2,6,10,14-tetrametil-3-oxo-15-(2-metiltiazol-4-il)-4-(prop-2-en-1-il)-pentadec-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano (B)

Análogamente al ejemplo 1c, se hacen reaccionar 2,07 g (8,61 mmoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 9b, con 2,01 g 4,61 mmoles) de (2S,6E/Z,9S,10E)-2,6,10-trimetil-9-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-1-oxo-11-(2-metiltiazol-4-il)-undeca-6,10-dien, obtenido de forma análoga al procedimiento descripto en el documento DE 197 51 200.3 y se aislan, después de tratar y purificar, junto con material saliente, 995 mg (1,47 mmoles, 32%) del compuesto A del título, así como 784 mg (1,16 mmoles, 25%) del compuesto B del título, al estado de aceite incoloro.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de A: δ= 0,01 (3H), 0,07 (3H), 0,85 (3H), 0,90 (9H), 0,98 (3H), 1,00-2,33 (12H), 1,23 (3H), 1,33 (3H), 1,39 (3H), 1,60+1,67 (3H), 2,00 (3H), 2,46 (1H), 2,72 (3H), 2,99 (1H), 3,34 (1H), 3,49 (1H), 3,87 (1H), 3,98 (1H), 4,09 (1H), 4,13 (1H), 4,98 (1H), 5,03 (1H), 5,13 (1H), 5,71 (1H), 6,44 (1H), 6,93 (1H) ppm.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de B: δ=0,00 (3H), 0,03 (3H), 0,88 (9H), 0,94 (3H), 1,03-1,72 (7H), 1,08 (3H), 1,17 (3H), 1,31 (3H), 1,39 (3H), 1,60+1,68 (3H), 1,89-2,08 (2H), 1,99 (3H), 2,17-2,51 (4H), 2,71 (3H), 2,74+2,87 (1H), 3,31 (1H), 3,57 (1H), 3,84 (1H), 3,95 (1H), 4,03-4,17 (2H), 4,98 (1H), 5,03 (1H), 5,13

(1H), 5,73 (1H), 6,46 (1H), 6,92 (1H) ppm.

Ejemplo 9d

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-15-[[dimetil(1,1-dimetil-etil)silil]oxi]-1,3,7-trihidroxi-4,4,8,12,16-pentametil-17-(2-metiltiazol-4-il)-6-(prop-2-en-1-il)-heptadeca-12,16-dien-5-on

Análogamente al ejemplo 1k, se reaccionan 1,33 g (1,97 mmoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo A y se aislan, después de tratar y purificar, 1,02 g (1,60 mmoles, 81%) del compuesto del título, al estado de aceite incoloro.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ= 0,01 (3H), 0,07 (3H), 0,89 (12H), 1,00-2,38 (12H), 1,04+1,07 (3H), 1,23+1,25 (3H), 1,60+1,68 (3H), 1,97+1,99 (3H), 2,52 (1H), 2,67-2,89 (1H), 2,73+2,77 (3H), 3,01 (1H), 3,33 (1H), 3,40-3,53 (1H), 3,74-3,93 (3H), 4,03-4,19 (2H), 5,00 (1H), 5,06 (1H), 5,10+5,20 (1H), 5,71 (1H), 6,42 (1H), 6,93 (1H) ppm.

Ejemplo 9e

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-1,3,7,15-tetrakis-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-4,4,8,12,16-pentametil-17-(2-metil-tiazol-4-il)-6-(prop-2-en-1-il)-heptadeca-12,16-dien-5-on

Análogamente al ejemplo 1l, se reacionan 1,02 g (1,60 mmoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 9d y se aislan, después de tratar y purificar, 1,46 G (1,49 mmoles, 93%) del compuesto del título, al estado de aceite

incoloro.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ= 0,00-0,11 (24H), 0,83-0,98 (39H), 1,01-1,62 (8H), 1,07 (3H), 1,20 (3H), 1,59+1,67 (3H), 1,97 (1H), 2,00 (3H), 2,19-2,34 (3H), 2,48 (1H), 2,72 (3H), 3,13 (1H), 3,57 (1H), 3,67 (1H), 3,78 (1H), 3,87 (1H), 4,09 (1H), 4,93 (1H), 4,99 (1H), 5,15 (1H), 5,77 (1H), 6,46 (1H), 6,91 (1H) ppm.

Ejemplo 9f

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-1-hidroxi-3,7,15-tris-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-4,4,8,12,16-pentametil-17-(2-metiltiazol-4-il)-6-(prop-2-en-1-il)-heptadeca-12,16-dien-5-on

Análogamente al ejemplo 1m, se hacen reaccionar 1,45 g (1,48 mmoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 9e y se aislan, después de tratar y purificar, 1,19 g (1,37 mmoles, 93%) del compuesto del título, al estado de aceite incoloro.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ= -0,01-0,14 (18H), 0,82-0,97 (30H), 1,04-1,70 (7H), 1,09 (3H), 1,19 (3H), 1,59+1,68 (3H), 1,84-2,08 (3H), 2,00 (3H), 2,18-2,36 (3H), 2,47 (1H), 2,71 (3H), 3,13 (1H), 3,66 (2H), 3,80 (1H), 4,04 (1H), 4,10 (1H), 4,96 (1H), 5,01 (1H), 5,14 (1H), 5,77 (1H), 6,46 (1H), 6,92 (1H) ppm.

Ejemplo 9g

(3S, 6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-3,7,15-tris-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-4,4,8,12,16-pentametil-17-(2-metiltiazol-

4-il)-5-oxo-6-(prop-2-en-1-il)-heptadeca-12,16-dienal

Análogamente al ejemplo 1n, se hacen reaccionar 1,18 g (1,37 mmoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 9f y se aislan, después de tratar, 1,25 g (máx. 1,37 mmoles) del compuesto del título al estado de aceite amarillo, que se sigue haciendo reaccionar sin purificar.

Ejemplo 9h

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-3,7,15-tris-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-4,4,8,12,16-pentametil-17-(2-metiltiazol-4-il)-5-oxo-6-(prop-2-en-1-il)-ácido-heptadeca-12,16-dieno (A) y (3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-3,7,15-tris-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-4,4,8,12,16-pentametil-17-(2-metiltiazol-4-il)-5-oxo-6-(prop-2-en-1-il)-ácido-heptadeca-12,16-dieno (B)

Análogamente al ejemplo 1o, se hacen reaccionar 1,25 g (máx. 1,37 mmoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 9g y se aislas, después de tratar y purificar, 302 mg (0,34 mmoles, 25%) del compuesto A del título, así como 230 mg (0,26 mmoles, 19%) del compuesto B del título, al estado de aceite incoloro.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de A: δ= -0,02-0,15 (18H), 0,82-0,97 (30H), 1,05-2,53 (14H), 1,12 (3H), 1,17 (3H), 1,70 (3H), 1,96 (3H), 2,71 (3H), 3,17 (1H), 3,72 (1H), 4,16 (1H), 4,37 (1H), 4,94 (1H), 4,99 (1H), 5,20 (1H), 5,73 (1H), 6,66 (1H), 6,93 (1H) ppm.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de B: δ= -0,03-0,15 (18H), 0,81-0,95 (30H), 1,01-2,50(13H), 1,12 (3H), 1,18 (3H), 1,57 (3H), 1,95 (3H), 2,60 (1H), 2,70 (3H), 3,22 (1H), 3,79(1H), 4,08 (1H), 4,32 (1H), 4,94 (1H), 5,00 (1H), 5,11 (1H), 5,74 (1H), 6,46 (1H), 6,93 (1H) ppm.

Ejemplo 9i

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-3,7-bis-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-15-hidroxi-4,4,8,12,16-pentametil-17-(2-metiltiazol-4-il)-5-oxo-6-(prop-2-en-1-il)-ácido-heptadeca-12,16-dieno

Análogamente al ejemplo 1e, se hacen reaccionar 302 mg (0,34 mmoles) del compuesto A obtenido de acuerdo con el ejemplo 9h y se aislan, después de tratar, 296mg (máx. 0,34 mmoles) del compuesto del título al estado de aceite levemente amarillo, que se sigue haciendo reaccionar sin purificar.

Ejemplo 9j

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-bis-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-16-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

Análogamente al ejemplo 1q se hacen reaccionar 296 mg (máx. 0,34 mmoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 9i y se aislan, después de tratar y purificar, 166 mg (0,22 mmoles, 65%) del compuesto del título, al estado de aceite incoloro.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ= -0,10 (3H), 0,09 (3H), 0,11 (3H), 0,13 (3H), 0,86 (9H), 0,80-2,85 (13H), 0,94 (9H), 1,00 (3H), 1,10 (3H), 1,20 (3H), 1,68 (3H), 2,10 (3H), 2,71 (3H), 3,11 (1H), 4,01 (2H), 4,85-5,03 (3H), 5,16 (1H), 5,78 (1H), 6,57 (1H), 6,98 (1H) ppm.

Ejemplo 9

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

Análogamente al ejemplo 1, se hacen reaccionar 25 mg (34 micromoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 9j y se aislan, después de tratar y purificar, 10 mg (19 micromoles, 57%) del compuesto del título, al estado de aceite incoloro.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ= 1,03 (3H), 1,05 (3H), 1,20-2,74 (14H), 1,30 (3H), 1,69 (3H), 2,07 (3H), 2,69 (3H), 3,33 (1H), 3,69 (1H), 3,72 (1H), 4,23 (1H), 5,02 (1H), 5,07 (1H), 5,12 (1H), 5,21 (1H), 5,76 (1H), 6,57 (1H), 6,96 (1H) ppm.

Ejemplo 10

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-metil-2-)2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona (A) y (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona (B)

La solución de 8,0 mg (15,5 micromoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 9, en 1 ml de acetonitrilo, se hace reaccionar con 89 microlitros de una solución 1M de metilendiamintetracetato de sodio, se enfría a 0°C y se mezcla con 148 microlitros de 1,1,1-trifluoracetona así como con una mezcla de 22 mg de oxon y 41 mg de hidrógenocarbonato de sodio. Se deja reaccionar durante 5 horas, se vierte sobre una solución de tiosulfato de sodio y se extrae reiteradas veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lavan con una solución saturada de cloruro de sodio y después de filtrar y extraer el diluente, se purifica el resto obtenido por cromatografía de capa fina a escala analítica. En calidad de fase móvil se emplea una mezcla de n-hexano y acetatode etilo. Se obtienen 3,2 mg (6 micromoles, 39%) del compuesto A del título, así como 1,0 mg (2 micromoles, 12%) del compuesto B del título, al estado de aceite incoloro.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de A: δ= 1,00 (3H), 1,02 (3H), 1,21-1,82 (7H), 1,29 (3H), 1,36 (3H), 1,95-2,06 (2H), 2,11 (3H), 2,30 (1H), 2,40 (1H), 2,48-2,62 (2H), 2,72 (3H), 2,81 (2H), 3,50 (1H), 3,69 (1H), 4,27 (1H), 4,52 (1H), 5,01 (1H), 5,06 (1H), 5,46 (1H), 5,72 (1H), 6,59 (1H), 6,99 (1H) ppm.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)de B: δ=0,96 (3H), 1,00 (3H), 1,20-1,91 (8H), 1,29 (3H), 1,34 (3H), 2,04 (1H), 2,09 (3H), 2,33 (1H), 2,42-2,61 (3H), 2,76 (3H), 2,93 (1H), 2,96 (1H), 3,38 (1H), 3,68

(1H), 3,99 (1H), 4,29 (1H), 4,98 (1H), 5,01(1H), 5,57 (1H), 5,74 (1h), 6,69 (1H), 7,01 (1H) ppm.

Ejemplo 11

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametilo-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

Ejemplo 11a

(3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-3,7-bis-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-15-hidroxi-4,4,8,12,16-pentametil-17-(2-metiltiazol-4-il)-5-oxo-6-(prop-2-en-1-il)-ácido-heptadeca-12,16-dieno

Análogamente al ejemplo 1e se hacen reaccionar 230 mg (0,26 mmoles) del compuesto B obtenido de acuerdo con el ejemplo 9h y se obtienen, después de tratar, 214 mg (máx. 0,26 mmoles) del compuesto del título, al estado de aceite levemente amarillo, que se emplean para la siguiente reacción sin purificación previa.

Ejemplo 11b

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-bis-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-16-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

Análogamente al ejemplo 1q, se hacen reaccionar 214 mg (máx. 0,26 mmoles) del compuesto obtenido de acuerdo con la reacción 11a y se obtienen, después de tratar y purificar,

114 mg (0,15 mmoles, 59%) del compuesto del título, al estado de aceite incoloro.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ=0,05 (3H), 0,08 (3H), 0,10 (3H), 0,13 (3H), 0,82-0,94 (21H), 1,12 (3H), 1,15-2,62 (13H), 1,21 (3H), 1,59 (3H), 2,11 (3H), 2,71 (3H), 3,03 (1H), 3,87 (1H), 4,30 (1H), 4,99 (1H), 5,03 (1H), 5,21 (1H), 5,28 (1H), 5,79 (1H), 6,51 (1H), 6,91 (1H) ppm.

Ejemplo 11

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

Análogamente al ejemplo 1, se hacen reaccionar 15 mg (20 micromoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 11b y se obtienen, después de tratar y purificar, 7,3 mg (14 micromoles, 71%) del compuesto del título, al estado de aceite incoloro.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ= 0,80-2,62 (13H), 0,99 (3H), 1,01 (3H), 1,26(3H), 1,60 (3H), 2,04 (3H), 2,69 (3H), 3,49 (1H), 3,73 (1H), 4,01 (1H), 4,12 (1H), 4,42 (1H), 4,94-5,10 (3H), 5,37 (1H), 5,71 (1H), 6,56 (1H), 6,99 (1H) ppm.

Ejemplo 12

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametilo-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona (A) y (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-

2-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona (B)

Análogamente al ejemplo 10, se hacen reaccionar 7,3 mg (14 micromoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 11 y se obtienen, después de tratar y purificar, 2,3 mg (4,3 micromoles, 31%) del compuesto A (o B) del título, así como 2,0 mg (3,7 micromoles, 27%) del compuesto B (o A) del título, al estado de aceite incoloro.

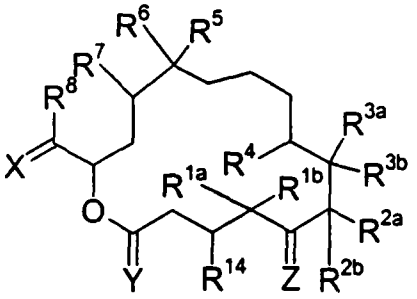
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de A (o B): δ= 0,90-2,34 (10H), 0,95 (3H), 1,01 (3H), 1,29 (3H), 1,38 (3H), 2,10 (3H), 2,47-2,62 (3H), 2,72 (3H), 2,88 (2H), 3,48 (1H), 3,80 (1H), 4,19 (1H), 4,32 (1H), 5,02 (1H), 5,07 (1H), 5,48 (1H), 5,77 (1H), 6,63 (1H), 7,00 (1H) ppm.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de B (o A): δ= 0,97 (3H), 1,06 (3H), 1,20-2,12 (9H), 1,25 (3H), 1,34 (3H), 2,08 (3H), 2,28 (1H), 2,46-2,62(3H), 2,72 (3H), 2,92 (2H), 3,40 (1H), 3,68 (1H), 3,75 (1H), 4,28 (1H), 5,01 (1H), 5,06 (1H), 5,44 (1H), 5,72 (1H), 6,62 (1H), 6,99 (1H) ppm.

~~700~~ ~~492~~
96 693

REIVINDICACIONES

1.- Derivados de la epotilona de fórmula general I

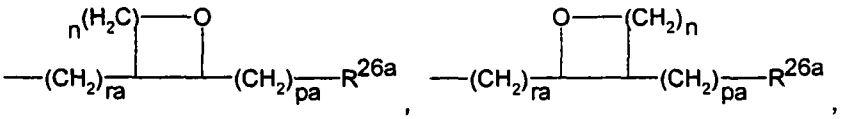


I

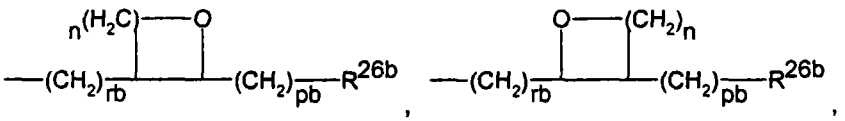
en donde

R^{1a}, R^{1b} son iguales o diferentes y representan hidrógeno, alquilo (C_{1-10}), arilo, aralquilo (C_{7-20}), o juntos representan un grupo $-(CH_2)_m$ con m = 1, 2, 3, 4 ó 5, un grupo $-(CH_2)-O-(CH_2)$

R^{2a} representa hidrógeno, alquilo (C_{1-10}), arilo, aralquilo (C_{7-20}), $-(CH_2)_{ra}-C\equiv C-(CH_2)_{pa}-R^{26a}$, $-(CH_2)_{ra}-C=C-(CH_2)_{pa}-R^{26a}$,



R^{2b} $-(CH_2)_{rb}-C\equiv C-(CH_2)_{pb}-R^{26b}$, $-(CH_2)_{rb}-C=C-(CH_2)_{pb}-R^{26b}$,



ra, rb son iguales o diferentes y representan 0 a 4,

pa, pb son iguales o diferentes y representan son 0 a 3,

n es 0 a 5,

R^{3a} representa hidrógeno, alquilo (C_{1-10}), arilo, aralquilo (C_{7-20}),

R^{14} representa hidrógeno, OR^{14a}, Hal,

R^{3b} representa OPG^{14},

R^4 representa hidrógeno, alquilo (C_{1-10}), arilo, aralquilo (C_{7-20}), Hal, OR^{25}, CN,

R^{25} representa hidrógeno, un grupo protector PG^5,

R^{26a}, R^{26b} son iguales o diferentes y representan hidrógeno, alquilo(C_{1-10}), arilo, aralquilo(C_{7-20}), acilo(C_{1-10}), o, si pa o pb son >0, un grupo OR^{27}

R^{27} representa hidrógeno, un grupo protector PG^6,

R^5 representa hidrógeno, alquilo(C_{1-10}), arilo, aralquilo(C_{7-20}), $(CH_2)_s$-A, donde

s significa 1, 2, 3 ó 4,

A representa OR^{22} o Hal

R^{22} representa hidrógeno o PG^4,

R^6, R^7 representan individualmente un átomo de hidrógeno y juntos representan un enlace adicional o un átomo de oxígeno

R^8 representa hidrógeno, halógeno, CN, alquilo (C_{1-10}), arilo, aralquilo(C_{7-20}), todos los cuales pueden estar sustituidos,

X representa un átomo de oxígeno, dos grupos alcoxi

OR^{23}, un grupo alquilen(C_{2-10})-α,ω-dioxi de cadena recta o ramificada, H/OR^9 o un grupo $CR^{10}R^{11}$, en donde

R^{23} representa un resto alquilo (C_{1-20}),

R^9 representa hidrógeno o un grupo protector PG^x,

R^{10}, R^{11} son iguales o diferentes y representan hidrógeno, alquilo (C_{1-20}), arilo, aralquilo (C_{7-20}), o

R^{10} y R^{11}, juntos, forman junto al átomo de carbono del metileno un anillo carbocíclico de 5 a 7 miembros,

Y representa un átomo de oxígeno o dos átomos de hidrógeno

Z representa un átomo de oxígeno o H/OR^{12}, en donde

R^{12} representa hidrógeno o un grupo protector PG^z

Hal representa halógeno, preferentemente fluor, cloro, bromo o yodo.

2.- Compuestos de la fórmula general I, de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizados** porque R^{2a} representa un átomo de hidrógeno.

3.- Compuestos de la fórmula general I, de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizados** porque R^{1a} y R^{1b} representan independientemente un grupo metilo o forman

juntos un grupo trimetileno.

4.- Compuestos de la fórmula general I, de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizados** porque R^8 es un átomo de halógeno o un grupo nitrilo.

5.- Compuestos de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizados porque R^8 es un átomo de fluor.

6.- Compuestos de la fórmula general I, de acuerdo con la reivindicación 1, a saber

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8-trimetilen-12,16-dimetil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-13-etil-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9-trimetil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-16-etil-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12-trimetil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-

piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-

ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/S,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-bioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z),16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-(2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-

il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-bioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-(piridil)etenil-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-bioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-bioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetametil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-1-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS)8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicilo[14.1.0]heptadecen-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)ciclohexadec-13-en-2,6-diona

206

744 710

707

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E)))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicilo[14.1.0]heptadecen-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecen-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecen-5,9-diona

(4S,7R(RS)8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-eteil)-3-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS)8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS)8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexaec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etenil)-3-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-

metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17,dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-

metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-

2-en-i-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS)8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-

metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3,(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0] heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il(etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il) etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0] heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)-etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil(-3-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecen-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)

etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0] heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10(prop-2-in-1-il)-3-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,

16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)-etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10(prop-2-en-1-il)-3-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10(prop-2-en-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[4.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-14-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-

il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0] heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,-trimetilen-12,16-dimetil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(-prop-2-in-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,-trimetilen-12,16-dimetil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,-trimetilen-

12,16-dimetil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,-trimetilen-12,16-dimetil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0] heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10(prop-2-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,-trimetilen-12,16-dimetil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0] heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,-trimetilen-9,13-dimetil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-

in-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)-etenil-8,8-trimetilen-12,16-dimetil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(prop-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,-trimetilen-12,16-dimetil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,trimetilen-12,16-dimetil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8-trimetilen-12,16-dimetil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8-trimetilen-12,16-dimetil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0] heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,-trimetilen-12,16-dimetil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0] heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,-trimetilen-12,16-dimetil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0] heptadecan-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8-trimetilen-12,16-dimetil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,-trimetilen-12,16-dimetil-4,17-dioxabiciclo [14.1.0]heptadecan-5,9-diona

7.- Preparados farmacéuticos **caracterizados** porque

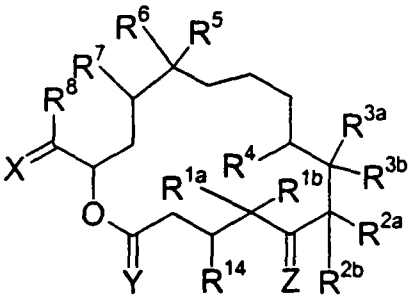
contienen por lo menos un compuesto de la fórmula general I, de acuerdo con la reivindicación 1, así como un vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

8.- Empleo de los compuestos de la fórmula general I, de acuerdo con la reivindicación 1 para preparar medicamentos.

~~229~~
~~236~~
132 / 729

RESUMEN

Nuevos derivados de 6-alquenil- y 6-alquinil-epotilona de la fórmula general I



I

en la que R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^{3a}, R^{3b}, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 , X, Y y Z tienen los significados indicados en la memoria descriptiva.

Los nuevos compuestos interactúan con la tubulina, estabilizando la microtubulina formada. Son capaces de influir específicamente sobre la fase de división celular y son apropiados para el tratamiento de tumores malignos tales como por ejemplo, los carcinomas de ovario, estómago, cólon, adenocarcinomas, carcinoma de mama, pulmón, cabeza y cuello, melanoma maligno, la leucemia agua linfocítica y mielocítica. También son apropiados paa la terapia contra la angiogénesis, así como para el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas (psoriasis, artritis). Para evitar las excrecencias celulares descontroladas sobre implantes medicinales y para mejorar la tolerancia a estos últimos, estos

compuestos pueden ser incorporados sobre o dentro de los materiales poliméricos empleados para estos casos. Los compuestos pueden ser empleados solos o en combinación con otros principios activos y sustancias de este tipo que se emplean en la terapia de los tumores, con el fin de lograr efectos sinérgicos o magnificados.

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

Bescheinigung

Die Schering Aktiengesellschaft in Berlin/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"6-Alkenyl- und 6-Alkinyl-Epothilon-Derivate, Verfahren zu deren Herstellung sowie ihre Verwendung in pharmazeutischen Präparaten"

am 30. April 1999 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig das Symbol C 07 D 493/08 der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 8. Mai 2000

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

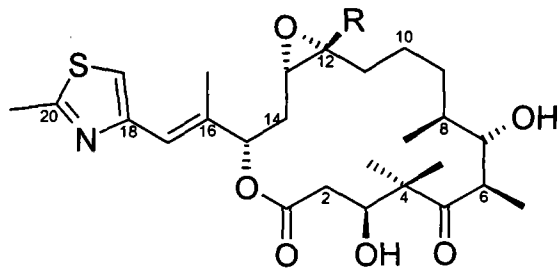
...hen: 199 21 086.1

Weinmayr

A 9161
06.90
11/98

6-Alkenyl- und 6-Alkinyl-Epothilon-Derivate, Verfahren zu deren Herstellung sowie ihre Verwendung in pharmazeutischen Präparaten

Von Höfle et al. wird die cytotoxische Wirkung der Naturstoffe Epothilon A (R = Wasserstoff) und Epothilon B (R = Methyl)



Epothilon A (R = H), Epothilon B ($R=CH_3$)

z.B. in Angew. Chem. 1996, 108, 1671-1673, beschrieben. Wegen der in-vitro-Selektivität gegenüber Brust- und Darmzelllinien und ihrer im Vergleich zu Taxol deutlich höheren Aktivität gegen P-Glycoprotein-bildende, multiresistente Tumorlinien sowie ihre gegenüber Taxol verbesserten physikalischen Eigenschaften, z.B eine um den Faktor 30 höhere Wasserlöslichkeit, ist diese neuartige Strukturklasse für die Entwicklung eines Arzneimittels zur Therapie maligner Tumoren besonders interessant.

Die Naturstoffe sind sowohl chemisch als auch metabolisch für eine Arzneimittelentwicklung nicht ausreichend stabil. Zur Beseitigung dieser Nachteile sind Modifikationen an dem Naturstoff nötig. Derartige Modifikationen sind nur auf totalsynthetischem Wege möglich und setzen Synthesestrategien voraus, die eine breite Modifikation des Naturstoffes ermöglichen. Ziel der Strukturveränderungen ist es auch, die therapeutische Breite zu erhöhen. Dies kann durch eine Verbesserung der Selektivität der Wirkung und/oder eine Erhöhung der Wirkstärke und/oder eine Reduktion unerwünschter toxischer Nebenwirkungen, wie sie in Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1998, 95, 9642-9647 beschrieben sind, erfolgen.

Die Totalsynthese von Epothilon A ist von Schinzer et al. in Chem. Eur. J. 1996, 2, No. 11, 1477-1482 und in Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 5, S. 543-544) beschrieben.

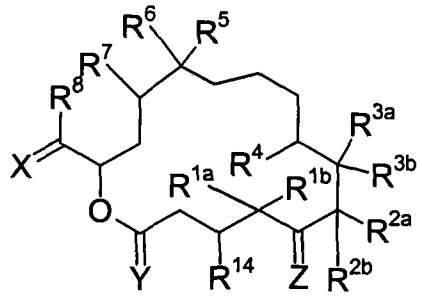
Epothilon-Derivate wurden bereits von Höfle et al. in der WO 97/19086 beschrieben. Diese Derivate wurden ausgehend vom natürlichen Epothilon A oder B hergestellt.

Eine weitere Synthese von Epothilon und Epothilonderivaten wurde von Nicolaou et al. in Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 1/2, S. 170 - 172 beschrieben. Die Synthese von Epothilon A und B und einiger Epothilon-Analoga wurde in Nature, Vol. 387, 1997, S. 268-272, die Synthese von Epothilon A und seinen Derivaten in J. Am. Chem. Soc., Vol. 119, No. 34, 1997, S. 7960 - 7973 sowie die Synthese von Epothilon A und B und einiger Epothilon-Analoga in J. Am. Chem. Soc., Vol. 119, No. 34, 1997, S. 7974 - 7991 ebenfalls von Nicolaou et al. beschrieben.

Ebenfalls Nicolaou et al. beschreiben in Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 19, S. 2181-2187 die Herstellung von Epothilon A-Analoga mittels kombinatorischer Festphasensynthese. Auch einige Epothilon B-Analoga sind dort beschrieben.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht darin, neue Epothilon-Derivate zur Verfügung zu stellen, die sowohl chemisch als auch metabolisch für eine Arzneimittelentwicklung ausreichend stabil sind und die hinsichtlich ihrer therapeutischen Breite, ihrer Selektivität der Wirkung und/oder unerwünschter toxischer Nebenwirkungen und/oder ihrer Wirkstärke den natürlichen Derivaten überlegen sind.

Die vorliegende Erfindung beschreibt die neuen Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I,



I,

worin

R^{1a}, R^{1b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C_1-C_{10}-Alkyl, Aryl, C_7-C_{20}-Aralkyl, oder gemeinsam eine $-(CH_2)_m$-Gruppe mit m = 1, 2, 3, 4 oder 5, eine $-(CH_2)-O-(CH_2)$-Gruppe,

R^{2a} Wasserstoff, C_1-C_{10}-Alkyl, Aryl, C_7-C_{20}-Aralkyl, $-(CH_2)_{ra}-C\equiv C-(CH_2)_{pa}-R^{26a}$, $-(CH_2)_{ra}-C=C-(CH_2)_{pa}-R^{26a}$

R^{2b} $-(CH_2)_{rb}-C\equiv C-(CH_2)_{pb}-R^{26b}$, $-(CH_2)_{rb}-C=C-(CH_2)_{pb}-R^{26b}$,

ra, rb gleich oder verschieden sind und 0 bis 4,

pa, pb gleich oder verschieden sind und 0 bis 3,

R^{3a} Wasserstoff, C_1-C_{10}-Alkyl, Aryl, C_7-C_{20}-Aralkyl,

R^{14} Wasserstoff, OR^{14a}, Hal,

R^{3b} OPG^{14},

R^4 Wasserstoff, C_1-C_{10}-Alkyl, Aryl, C_7-C_{20}-Aralkyl, Hal, OR^{25}, CN,

R^{25} Wasserstoff, eine Schutzgruppe PG^5,

R^{26a}, R^{26b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C_1-C_{10}-Alkyl, Aryl, C_7-C_{20}-Aralkyl, C_1-C_{10}-Acyl, oder, falls pa bzw. pb >0 sind, eine Gruppe OR^{27},

R^{27} Wasserstoff, eine Schutzgruppe PG^6,

R^5 Wasserstoff, C_1-C_{10}-Alkyl, Aryl, C_7-C_{20}-Aralkyl, $(CH_2)_s$-A

wobei s für 1, 2, 3 oder 4,

A für OR^{22} oder Hal,

R^{22} für Wasserstoff oder PG^4 stehen,

R^6, R^7 je ein Wasserstoffatom, gemeinsam eine zusätzliche Bindung oder ein Sauerstoffatom,

R^8 Wasserstoff, Halogen, CN, C_1-C_{20}-Alkyl, Aryl, C_7-C_{20}-Aralkyl, die alle substituiert sein können,

X ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR^{23}, eine C_2-C_{10}-Alkylen-α,ω-dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann, H/OR^9 oder eine Gruppierung $CR^{10}R^{11}$,

wobei

R^{23} für einen C_1-C_{20}-Alkylrest,

R^9 für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^x,

R^{10}, R^{11} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, einen C_1-C_{20}-Alkyl-, Aryl-, C_7-C_{20}-Aralkylrest oder R^{10} und R^{11} zusammen

mit dem Methylenkohlenstoffatom gemeinsam für einen 5- bis 7-gliedrigen carbocyclischen Ring

stehen,

Y ein Sauerstoffatom oder zwei Wasserstoffatome,

Z ein Sauerstoffatom oder H/OR^{12},

wobei

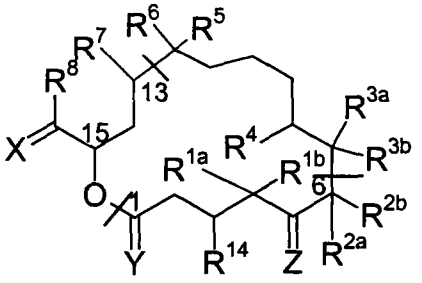
R^{12} Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^Z

ist,

Hal Halogen, vorzugsweise Fluor, Chlor, Brom oder Iod,

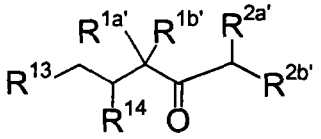
bedeuten.

Die Darstellung der neuen Epothilon-Derivate basiert auf der Verknüpfung dreier Teilfragmente A, B und C. Die Schnittstellen liegen wie in der allgemeinen Formel I' angedeutet.



I,

A bedeutet ein C_1-C_6-Fragment (Epothilon-Zählweise) der allgemeinen Formel



A,

worin

$R^{1a'}$, $R^{1b'}$, $R^{2a'}$ und $R^{2b'}$ die bereits für R^{1a}, R^{1b}, R^{2a} und R^{2b} genannten Bedeutungen haben und

R^{13} CH_2OR^{13a}, CH_2-Hal, CHO, CO_2R^{13b}, COHal,

R^{14} Wasserstoff, OR^{14a}, Hal, OSO_2R^{14b},

R^{13a}, R^{14a} Wasserstoff, SO_2-Alkyl, SO_2-Aryl, SO_2-Aralkyl oder gemeinsam eine
$-(CH_2)_o$-Gruppe oder gemeinsam eine $CR^{15a}R^{15b}$-Gruppe,

R^{13b}, R^{14b} Wasserstoff, C_1-C_{20}-Alkyl, Aryl, C_1-C_{20}-Aralkyl,

R^{15a}, R^{15b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C_1-C_{10}-Alkyl, Aryl, C_7-C_{20}-Aralkyl, oder gemeinsam eine $-(CH_2)_q$-Gruppe,

o 2 bis 4,

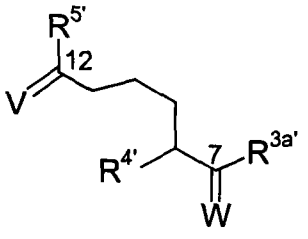
q 3 bis 6,

einschließlich aller Stereoisomeren sowie deren Gemische

bedeuten sowie

freie Hydroxylgruppen in R^{13} und R^{14} verethert oder verestert, freie Carbonylgruppen in A und R^{13} ketalisiert, in einen Enolether überführt oder reduziert sowie freie Säuregruppen in A in deren Salze mit Basen überführt sein können.

B steht für ein C_7-C_{12}-Fragment (Epothilon-Zählweise) der allgemeinen Formel



B

worin

$R^{3a'}$, $R^{4'}$ und $R^{5'}$ die bereits für R^{3a}, R^{4} und R^{5} genannten Bedeutungen haben, und

V ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR^{17}, eine C_2-C_{10}-Alkylen-α,ω-dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann oder H/OR^{16},

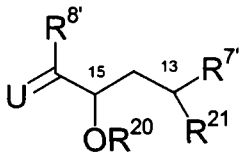
W ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR^{19}, eine C_2-C_{10}-Alkylen-α,ω-dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann oder H/OR^{18},

R^{16}, R^{18} unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^1,

R^{17}, R^{19} unabhängig voneinander C_1-C_{20}-Alkyl,

bedeuten.

C steht für ein C13-C16-Fragment (Epothilon-Zählweise) der allgemeinen Formel



C

worin

$R^{8'}$ die bereits in der allgemeinen Formel I für R^8 genannte Bedeutung hat

und

$R^{7'}$ ein Wasserstoffatom,

R^{20} ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG^2,

R^{21} eine Hydroxygruppe, Halogen, eine geschützte Hydroxygruppe OPG^3, ein Phosphoniumhalogenidrest $PPh_3^+Hal^-$ (Ph = Phenyl; Hal = F, Cl, Br, I), ein Phosphonatrest $P(O)(OQ)_2$ (Q = C_1-C_{10}-Alkyl oder Phenyl) oder ein Phosphinoxidrest $P(O)Ph_2$ (Ph = Phenyl),

U ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR^{23}, eine C_2-C_{10}-Alkylen-α,ω-dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann, H/OR^9 oder eine Gruppierung $CR^{10}R^{11}$,

wobei

R^{23} für einen C_1-C_{20}-Alkylrest,

R^9 für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^3,

R^{10}, R^{11} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, einen C_1-C_{20}-Alkyl-, Aryl-, C_7-C_{20}-Aralkylrest oder R10 und R11 zusammen mit dem Methylenkohlenstoffatom gemeinsam für einen 5- bis 7-gliedrigen carbocyclischen Ring stehen,

bedeuten.

Als Alkylgruppen R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{3a}, R^4, R^5, R^8, R^{10}, R^{11}, R^{13b}, R^{14b}, R^{15a}, R^{15b}, R^{17}, R^{19}, R^{23}, R^{24}, R^{26a}, R^{26b} und R^{28} sind gerad- oder verzweigtkettige Alkylgruppen mit 1-20 Kohlenstoffatomen zu betrachten, wie

beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Heptyl, Hexyl, Decyl.

Die Alkylgruppen R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{3a}, R^4, R^5, R^8, R^{10}, R^{11}, R^{13b}, R^{14b}, R^{15a}, R^{15b}, R^{17}, R^{19}, R^{23}, R^{24}, R^{26a}, R^{26b} und R^{28} können perfluoriert oder substituiert sein durch 1-5 Halogenatome, Hydroxygruppen, C_1-C_4-Alkoxygruppen, C_6-C_{12}-Arylgruppen (die durch 1-3 Halogenatome substituiert sein können).

Als Arylrest R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{3a}, R^4, R^5, R^8, R^{10}, R^{11}, R^{13b}, R^{14b}, R^{15a}, R^{15b}, R^{24}, R^{26a}, R^{26b} und R^{28} kommen substituierte und unsubstituierte carbocyclische oder heterocyclische Reste mit einem oder mehreren Heteroatomen wie z.B. Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl, Pyridyl, Pyrazolyl, Pyrimidinyl, Oxazolyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Chinolyl, Thiazolyl, die einfach oder mehrfach substituiert sein können durch Halogen, OH, O-Alkyl, CO_2H, CO_2-Alkyl, $-NH_2$, $-NO_2$, $-N_3$, -CN, C_1-C_{20}-Alkyl, C_1-C_{20}-Acyl, C_1-C_{20}-Acyloxy-Gruppen, in Frage.

Die Aralkylgruppen in R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{3a}, R^4, R^5, R^8, R^{10}, R^{11}, R^{13b}, R^{14b}, R^{15a}, R^{15b}, R^{24}, R^{26a}, R^{26b} und R^{28} können im Ring bis 14 C-Atome, bevorzugt 6 bis 10 und in der Alkylkette 1 bis 8, bevorzugt 1 bis 4 Atome enthalten. Als Aralkylreste kommen beispielweise in Betracht Benzyl, Phenylethyl, Naphthylmethyl, Naphthylethyl, Furylmethyl, Thienylethyl, Pyridylpropyl. Die Ringe können einfach oder mehrfach substituiert sein durch Halogen, OH, O-Alkyl, CO_2H, CO_2-Alkyl, $-NO_2$, $-N_3$, -CN, C_1-C_{20}-Alkyl, C_1-C_{20}-Acyl, C_1-C_{20}-Acyloxy-Gruppen.

Die in X in der allgemeinen Formel I enthaltenen Alkoxygruppen sollen jeweils 1 bis 20 Kohlenstoffatome enthalten, wobei Methoxy-, Ethoxy- Propoxy- Isopropoxy- und t-Butyloxygruppen bevorzugt sind.

Als Vertreter für die Schutzgruppen PG sind Alkyl- und/oder Aryl-substituiertes Silyl, C_1-C_{20}-Alkyl, C_4-C_7-Cycloalkyl, das im Ring zusätzlich ein Sauerstoffatom enthalten kann, Aryl, C_7-C_{20}-Aralkyl, C_1-C_{20}-Acyl sowie Aroyl zu nennen.

Als Alkyl-, Silyl- und Acylreste für die Schutzgruppen PG kommen die dem Fachmann bekannten Reste in Betracht. Bevorzugt sind aus den entsprechenden Alkyl- und Silylethern leicht abspaltbare Alkyl- bzw. Silylreste,

wie beispielsweise der Methoxymethyl-, Methoxyethyl, Ethoxyethyl-, Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuranyl-, Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-, Benzyl, para-Nitrobenzyl-, para-Methoxybenzyl-Rest sowie Alkylsulfonyl- und Arylsulfonylreste. Als Acylreste kommen z.B. Formyl, Acetyl, Propionyl, Isopropionyl, Pivalyl-, Butyryl oder Benzoyl, die mit Amino- und/oder Hydroxygruppen substituiert sein können, in Frage.

Die Acylgruppen PG^x bzw. PG^z in R^9, R^{12}, R^{26a} und R^{26b} können 1 bis 20 Kohlenstoffatome enthalten, wobei Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Isopropionyl und Pivalylgruppen bevorzugt sind.

Der Index m in der aus R^{1a} und R^{1b} gebildeten Alkylengruppe steht vorzugsweise für 1, 2, 3 oder 4.

Die für V, W und X mögliche C_2-C_{10}-Alkylen-α,ω-dioxygruppe ist vorzugsweise eine Ethylenketal- oder Neopentylketalgruppe.

Die nachstehend genannten Verbindungen sind erfindungsgemäß bevorzugt:

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylen-9,13-dimethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

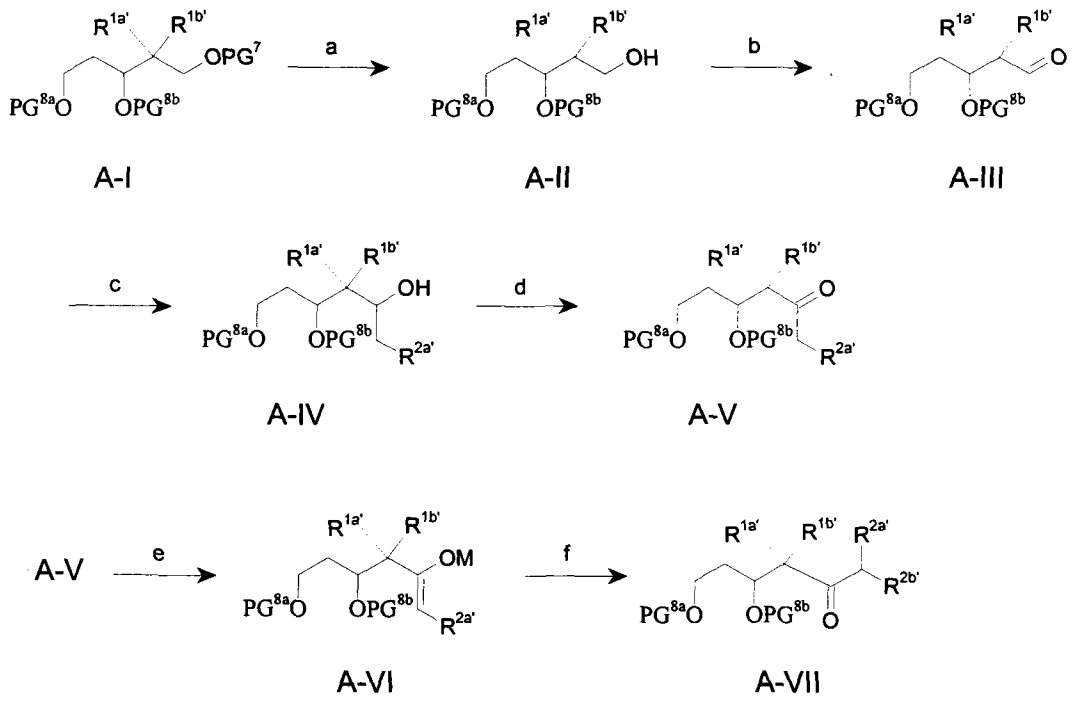
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9-trimethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-16-ethyl-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

Darstellung der Teilfragmente A:

Die Teilfragmente (Synthesebausteine) der allgemeinen Formel A lassen sich ausgehend von den in WO 99/07692 beschriebenen Vorstufen wie beispielsweise A-I herstellen. Dies wird beispielhaft in Schema 1 weiter ausgeführt

Schema 1



Schritt a (A-I ⇒ A-II):

Die durch PG^7 in A-I geschützte Hydroxylgruppe wird freigesetzt. Als Schutzgruppe PG^7 kommen die, dem Fachmann bekannten Schutzgruppen wie z.B. der Methoxymethyl-, Methoxyethyl, Ethoxyethyl-, Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuranyl-, Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-, Benzyl, para-Nitrobenzyl-, para-Methoxybenzyl-, Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Isopropionyl-, Pivalyl-, Butyryl- oder Benzoylrest in Frage.

Eine Übersicht befindet sich z.B. in "Protective Groups in Organic Synthesis" Theodora W. Green, John Wiley and Sons).

Bevorzugt sind solche Schutzgruppen, die unter Einwirkung von Fluorid gespalten werden können, wie z.B. der Trimethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-Rest.

Besonders bevorzugt ist der tert.-Butyldimethylsilyl-, der Triisopropylsilyl- und der tert.-Butyldiphenylsilyl-Rest.

Als Schutzgruppen PG^{8a} und PG^{8b} kommen die bereits für PG^7 genannten Gruppen sowie gemeinsam eine $-CR^{28a}R^{28b}-$ -Gruppe, worin R^{28a} und R^{28b} gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, C_1-C_{10}-Alkyl, Aryl, C_7-C_{20}-Aralkyl bedeuten, in Frage.

Bevorzugt sind solche $-CR^{28a}R^{28b}-$ -Schutzgruppen, worin R^{28a} und R^{28b} C_1-C_8-Alkyl oder R^{28a} Wasserstoff und R^{28b} Aryl bedeuten.

Besonders bevorzugt ist eine $-C(CH_3)_2-$ -Gruppe.

Die Schutzgruppe PG^7 wird nach den dem Fachmann bekannten Verfahren gespalten. Handelt es sich um einen Silylether, so eignet sich für die Spaltung die Umsetzung mit Fluoriden wie beispielsweise Tetrabutylammoniumfluorid, dem Fluorwasserstoff-Pyridin-Komplex, Kaliumfluorid oder die Anwendung verdünnter Mineralsäuren, die Verwendung von katalytischen Mengen Säuren wie z.B. para-Toluolsulfonsäure, para-Toluolsulfonsäure-pyridiniumsalz, Camphersulfonsäure in alkoholischen Lösungen, vorzugsweise in Ethanol oder Isopropanol.

Schritt b (A-II $\Rightarrow$ A-III):

Die Oxidation des primären Alkohols in A-II zum Aldehyd A-III erfolgt nach den, dem Fachmann bekannten Methoden. Beispielsweise genannt sei die Oxidation mit Pyridiniumchlorochromat, Pyridiniumdichromat, Chromtrioxid-Pyridin-Komplex, die Oxidation nach Swern oder verwandter Methoden z.B. unter Verwendung von Oxalylchlorid in Dimethylsulfoxid, die Verwendung des Dess-Martin-Periodinans, die Verwendung von Stickstoffoxiden wie z.B. N-Methyl-morpholino-N-oxid in Gegenwart geeigneter Katalysatoren wie z.B. Tetrapropylammoniumperruthenat in inerten Lösungsmitteln. Bevorzugt ist die Oxidation nach Swern sowie mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat.

Schritt c (A-III ⇒ A-IV):

Die Umsetzung der Aldehyde A-III zu Alkoholen der Formel A-IV erfolgt mit metallorganischen Verbindungen der theoretischen Formel M-$CH_2R^{2a'}$, worin M für Indium, ein Alkalimetall, vorzugsweise Lithium oder ein zweiwertiges Metall MX, worin X ein Halogen repräsentiert und der Rest $R^{2a'}$ die oben genannten Bedeutungen aufweist. Als zweiwertiges Metall ist bevorzugt Magnesium und Zink, als Halogen X ist bevorzugt Chlor, Brom und Iod.

Schritt d (A-IV ⇒ A-V):

Die Oxidation des sekundären Alkohols in A-IV zum Keton A-V erfolgt nach den, unter Schritt b) genannten Bedingungen. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat.

Schritt e (A-V ⇒ A-VI):

Zur optionalen Einführung eines Restes $R^{2b'}$, der außer Wasserstoff die bereits genannten Bedeutungen besitzen kann, wird das Keton der allgemeinen Formel A-V unter Verwendung starker Basen wie vorzugsweise Lithiumdiisopropylamid in das Enolat mit M in der Bedeutung des Gegenkations überführt.

Schritt f (A-VI ⇒ A-VII):

Das Enolat der Formel A-VI wird mit einer Verbindung der allgemeinen Formel X-$R^{2b'}$, worin X ein Halogen oder eine sonstige Abgangsguppe wie beispielsweise ein Alkyl- oder Arylsulfonat repräsentiert, umgesetzt. Als Halogen X ist bevorzugt Chlor, Brom und Iod.

Darstellung der Teilfragmente B:

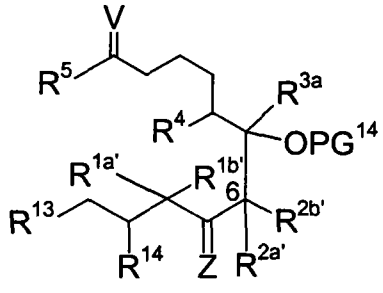
Die Teilfragmente (Synthesebausteine) der allgemeinen Formel B lassen sich wie in WO 99/07692 beschrieben herstellen.

Darstellung der Teilfragmente C:

Die Teilfragmente (Synthesebausteine) der allgemeinen Formel C lassen sich wie in DE 197 51 200.3, DE 199 07 480.1 und WO 99/07692 beschrieben herstellen.

Darstellung der Teilfragmente ABC und deren Zyklisierung zu I erfolgt ebenfalls analog wie in WO 99/07692 für zahlreiche Epothilon-Derivate beschrieben ist, mit der Abweichung, daß in den bekannten Derivaten in 6-Position kein ungesättigter Rest steht. WO 99/07692 belegt schon die allgemeine Anwendbarkeit des nachfolgend für die erfindungsgemäßen Verbindungen beschriebenen Syntheseprinzips. Außerdem gehen aus WO 99/07692 zahlreiche Synthesebausteine der allgemeinen Formeln A, B und C hervor, mit denen, gegebenenfalls in modifizierter Form im Falle der erfindungsgemäßen Substitution am Kohlenstoffatom 6, sich weitere der hier beanspruchten Verbindungen der allgemeinen Formel I erhalten lassen. Synthesebausteine der allgemeinen Formel C, in denen als R^8 ein Halogenatom, insbesondere ein Fluoratom, vorhanden ist, sind Gegenstand der DE 199 07 480.1.

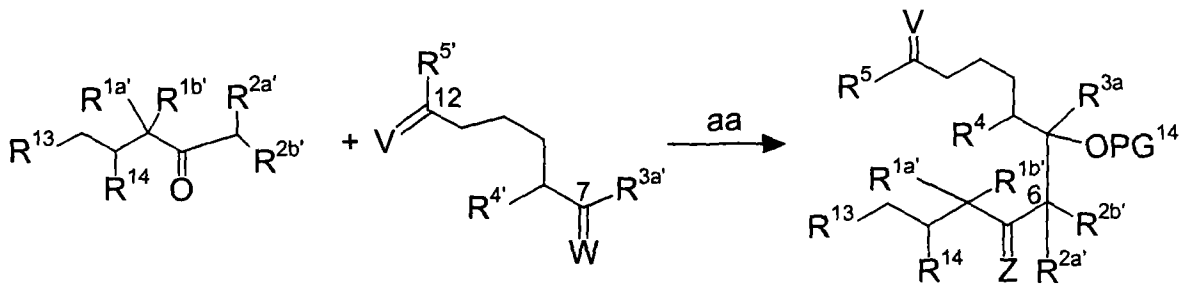
Teilfragmente der allgemeinen Formel AB



AB,

worin $R^{1a'}$, $R^{1b'}$, $R^{2a'}$, $R^{2b'}$, R^{3a}, R^4, R^5, R^{13}, R^{14}, V und Z die bereits genannten Bedeutungen haben und PG^{14} ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG darstellt, werden aus den zuvor genannten Fragmenten A und B nach dem in Schema 2 gezeigten Verfahren erhalten.

Schema 2

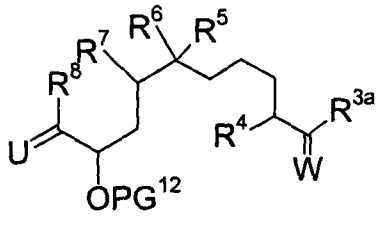


A **B** **AB**

Schritt aa (A + B ⇒ AB):

Die Verbindung B, worin W die Bedeutung eines Sauerstoffatomes hat und eventuell vorhandene zusätzliche Carbonylgruppen geschützt sind, wird mit dem Enolat einer Carbonylverbindung der allgemeinen Formel A alkyliert. Das Enolat wird durch Einwirkung starker Basen wie z.B. Lithiumdiisopropylamid, Lithiumhexamethyldisilazan bei niedrigen Temperaturen hergestellt.

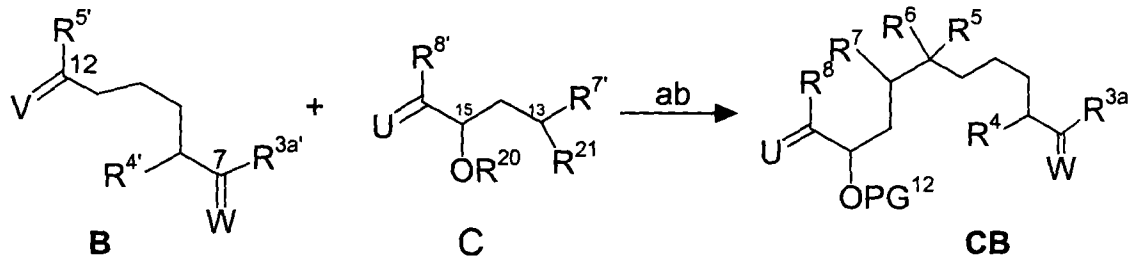
Teilfragmente der allgemeinen Formel BC



BC,

worin R^{3a}, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, U und W die bereits genannten Bedeutungen haben und PG^{12} ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG darstellt, werden aus den zuvor beschriebenen Fragmenten B und C nach dem in Schema 3 gezeigten Verfahren erhalten.

Schema 3

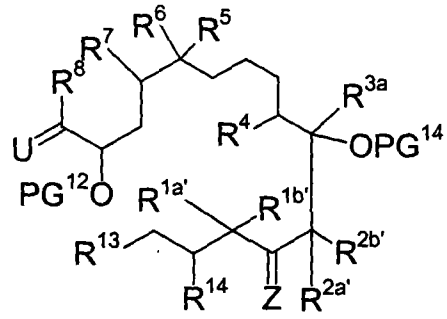


B **C** **CB**

Schritt ab (B + C ⇒ BC):

Die Verbindung C, in der R^{21} die Bedeutung eines Wittigsalzes hat und eventuell vorhandene zusätzliche Carbonylgruppen geschützt sind, wird durch eine geeignete Base wie z.B. n-Butyllithium, Lithiumdiisopropylamid, Kalium-tert.butanolat, Natrium- oder Lithium-hexamethyldisilazid deprotoniert und mit einer Verbindung B, worin V die Bedeutung von Sauerstoff und W die Bedeutung zweier Alkoxygruppen OR^{19}, einer C_2-C_{10}-Alkylen-α,ω-dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann oder H/OR^{18} hat, umsetzt.

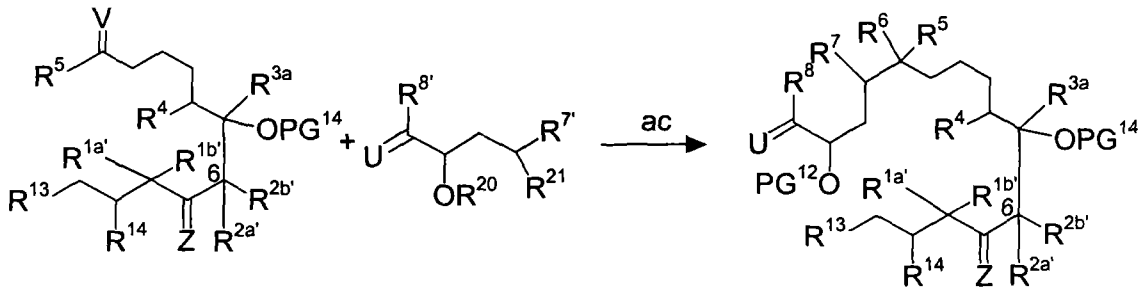
Teilfragmente der allgemeinen Formel ABC (AB + C)



ABC,

worin $R^{1a'}$, $R^{1b'}$, $R^{2a'}$, $R^{2b'}$, R^{3a}, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^{13}, R^{14}, E, U und Z die bereits genannten Bedeutungen haben und PG^{14} ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG darstellt, werden aus den zuvor beschriebenen Fragmenten AB und C nach dem in Schema 4 und Schema 5 gezeigten Verfahren erhalten.

Schema 4

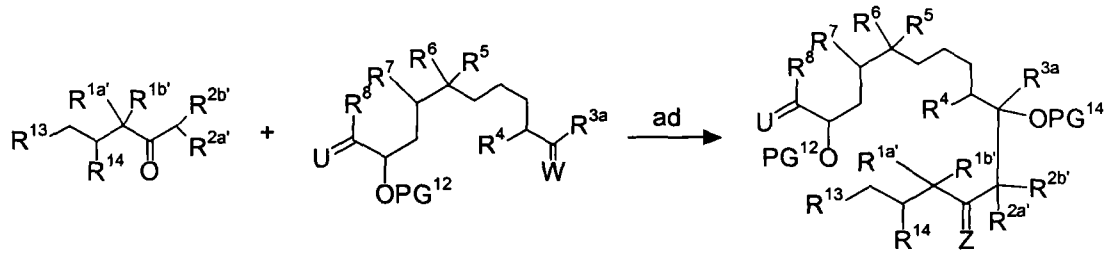


AB **C** **ABC**

Schritt ac (AB + C ⇒ ABC):

Die Verbindung C, in der R^{21} die Bedeutung eines Wittigsalzes hat und eventuell vorhandene zusätzliche Carbonylgruppen geschützt sind, wird durch eine geeignete Base wie z.B. n-Butyllithium, Lithiumdiisopropylamid, Kalium-tert.butanolat, Natrium- oder Lithium-hexamethyldisilazid deprotoniert und mit einer Verbindung AB, worin V die Bedeutung eines Sauerstoffatomes hat, umgesetzt.

Schema 5



A **BC** **ABC**

Schritt ad (A+BC ⇒ ABC):

Die Verbindung BC, worin W die Bedeutung eines Sauerstoffatomes hat und eventuell vorhandene zusätzliche Carbonylgruppen geschützt sind, wird mit dem Enolat einer Carbonylverbindung der allgemeinen Formel A alkyliert. Das Enolat wird durch Einwirkung starker Basen wie z.B. Lithiumdiisopropylamid, Lithiumhexamethyldisilazan bei niedrigen Temperaturen hergestellt.

Schritt ae (ABC ⇒ I):

Die Verbindungen ABC, in denen R^{13} eine Carbonsäure CO_2H und PG^{12} ein Wasserstoffatom darstellt, setzt man nach den, dem Fachmann bekannten Methoden für die Bildung großer Macrolide zu Verbindungen der Formel I, in denen Y die Bedeutung eines Sauerstoffatomes besitzt, um. Bevorzugt wird die in "Reagents for Organic Synthesis, Vol. 16, p 353" beschriebene Methode unter Verwendung von 2,4,6-Trichlorbenzoesäurechlorid und geeigneten Basen wie z.B. Triethylamin, 4-Dimethylaminopyridin, Natriumhydrid.

Schritt af (ABC ⇒ I):

Die Verbindungen ABC, in denen R^{13} eine Gruppe CH_2OH und PG^{12} ein Wasserstoffatom darstellt, lassen sich vorzugsweise unter Verwendung von Triphenylphosphin und Azodiestern wie beispielsweise Azodicarbonsäurediethylester zu Verbindungen der Formel I, in denen Y die Bedeutung zweier Wasserstoffatome hat, umsetzen.

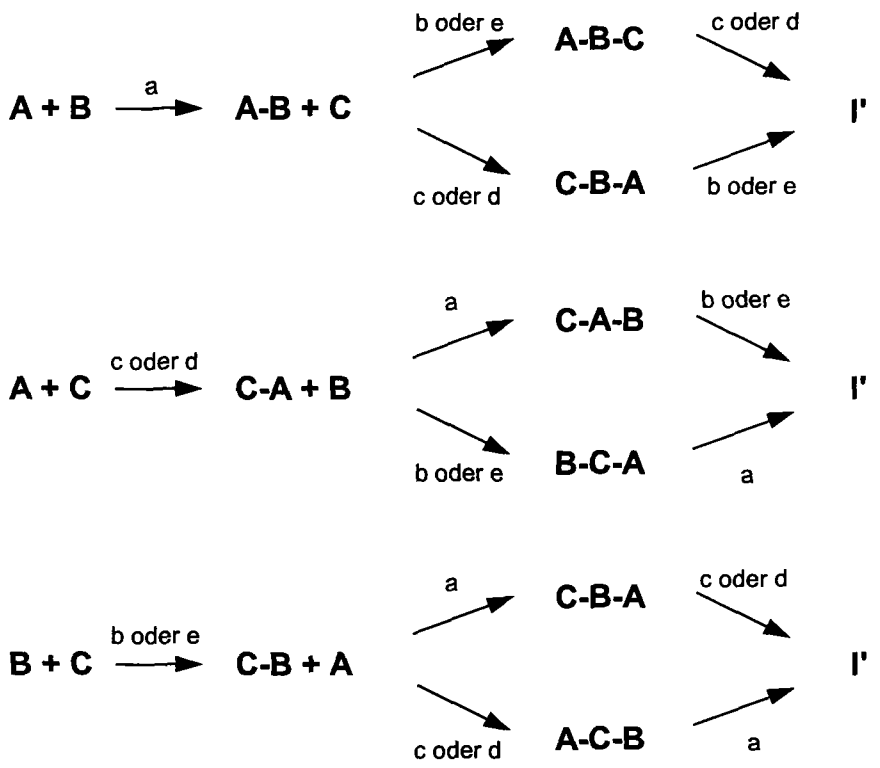
Die Verbindungen ABC, in denen R^{13} eine Gruppe CH_2-Hal oder CH_2OSO_2Alkyl oder CH_2OSO_2Aryl oder CH_2OSO_2Aralkyl und PG^{12} ein Wasserstoffatom darstellt, lassen sich nach Deprotonierung mit geeigneten Basen wie beispielsweise Natriumhydrid, n-Buthyllithium, 4-Dimethylaminopyridin, Hünig-Base, Alkylihexamethyldisilazanen zu Verbindungen der Formel I, in denen Y die Bedeutung zweier Wasserstoffatome hat, zyklisieren.

Die flexible Funktionalisierung der beschriebenen Bausteine A, B und C gewährleistet auch eine von dem oben beschriebenen Verfahren abweichende Verknüpfungsreihenfolge, die zu den Bausteinen ABC führt. Diese Verfahren sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

Verknüpfungs-möglichkeiten	Verknüpfungs-methoden a bis e	Voraussetzungen
A + B ⇒ A-B	a: Aldol (siehe Schema 2)	Z = W = Sauerstoff

Nach diesen Verfahren lassen sich die Bausteine A, B und C, wie in Schema 6 angegeben, verknüpfen:

Schema 6



Freie Hydroxylgruppen in **I, A, B, C, AB, BC, ABC** können durch Veretherung oder Veresterung, freie Carbonylgruppen durch Ketalisierung, Enoletherbildung oder Reduktion weiter funktionell abgewandelt sein.

Die Erfindung betrifft alle Stereoisomeren dieser Verbindungen und auch deren Gemische.

Die Erfindung betrifft weiterhin alle Prodrugformulierungen dieser Verbindungen, d.h. alle Verbindungen, die *in vivo* eine bioaktive Wirkstoffkomponente der allgemeinen Formel I freisetzen.

Biologische Wirkungen und Anwendungsbereiche der neuen Derivate:

Die neuen Verbindungen der Formel I sind wertvolle Pharmaka. Sie interagieren mit Tubulin, indem sie gebildete Mikrotubuli stabilisieren und sind somit in der Lage, die Zellteilung phasenspezifisch zu beeinflussen. Dies betrifft vor allem schnell wachsende, neoplastische Zellen, deren Wachstum durch interzelluläre Regelmechnismen weitgehend unbeeinflußt ist. Wirkstoffe dieser Art sind prinzipiell geeignet zur Behandlung maligner Tumoren. Als Anwendungsbereich seien beispielweise genannt die Therapie von Ovarial-, Magen-, Colon-, Adeno-, Brust-, Lungen-, Kopf- und Nacken-Karzinomen, dem malignen Melanom, der akuten lymphozytären und myelocytären Leukämie. Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich aufgrund ihrer Eigenschaften prinzipiell zur Anti-Angiogenese-Therapie sowie zur Behandlung chronischer entzündlicher Erkrankungen wie beispielsweise der Psoriasis, der multiplen Sklerose oder der Arthritis. Zur Vermeidung unkontrollierter Zellwucherungen an sowie der besseren Verträglichkeit von medizinischen Implantaten lassen sie sich prinzipiell in die hierfür verwendeten polymeren Materialien auf- bzw. einbringen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können alleine oder zur Erzielung additiver oder synergistischer Wirkungen in Kombination mit weiteren in der Tumortherapie anwendbaren Prinzipien und Substanzklassen verwendet werden.

Als Beispiele seien genannt die Kombination mit

- Platinkomplexen wie z.B. Cisplatin, Carboplatin,
- interkalierenden Substanzen z.B. aus der Klasse der Anthracycline wie z.B. Doxorubicin oder aus der Klasse der Antrapyrazole wie z.B. CI-941,
- mit Tubulin interagierenden Substanzen z.B. aus der Klasse der Vinka-Alkaloide wie z.B. Vincristin, Vinblastin oder aus der Klasse der Taxane wie z.B. Taxol, Taxotere oder aus der Klasse der Makrolide wie z.B. Rhizoxin oder andere Verbindungen wie z.B. Colchicin, Combretastatin A-4, Discodermolid und seine Analoga,
- DNA Topoisomeraseinhibitoren wie z.B. Camptothecin, Etoposid, Topotecan, Teniposid,
- Folat- oder Pyrimidin-Antimetaboliten wie z.B. Lometrexol, Gemcitubin,

- DNA alkylierenden Verbindungen wie z.B. Adozelesin, Dystamycin A,
- Inhibitoren von Wachstumsfaktoren (z.B. von PDGF, EGF, TGFb, EGF) wie z.B. Somatostatin, Suramin, Bombesin-Antagonisten,
- Inhibitoren der Protein Tyrosin Kinase oder der Protein Kinasen A oder C wie z.B. Erbstatin, Genistein, Staurosporin, Ilmofosin, 8-Cl-cAMP,
- Antihormonen aus der Klasse der Antigestagene wie z.B. Mifepriston, Onapriston oder aus der Klasse der Antiöstrogene wie z.B. Tamoxifen oder aus der Klasse der Antiandrogene wie z.B. Cyproteronacetat,
- Metastasen inhibierenden Verbindungen z.B. aus der Klasse der Eicosanoide wie z.B. PGI_2, PGE_1, 6-Oxo-PGE_1 sowie deren stabiler Derivate (z.B. Iloprost, Cicaprost, Misoprostol).
- Inhibitoren onkogener RAS-Proteine, welche die mitotische Signaltransduktion beeinflussen wie beispielsweise Inhibitoren der Farnesyl-Protein-Transferase,
- natürlichen oder künstlich erzeugten Antikörpern, die gegen Faktoren bzw. deren Rezeptoren, die das Tumorwachstum fördern, gerichtet sind wie beispielsweise der erbB2-Antikörper.

Die Erfindung betrifft auch Arzneimittel auf Basis der pharmazeutisch verträglichen, d.h. in den verwendeten Dosen nicht toxischen Verbindungen der allgemeinen Formel I, gegebenenfalls zusammen mit den üblichen Hilfs- und Trägerstoffen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können nach an sich bekannten Methoden der Galenik zu pharmazeutischen Präparaten für die enterale, percutane, parenterale oder lokale Applikation verarbeitet werden. Sie können in Form von Tabletten, Dragees, Gelkapseln, Granulaten, Suppositorien, Implantaten, injizierbaren sterilen wäßrigen oder öligen Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen, Salben, Cremes und Gelen verabreicht werden.

Der oder die Wirkstoffe können dabei mit den in der Galenik üblichen Hilfsstoffen wie z.B. Gummiarabikum, Talk, Stärke, Mannit, Methylcellulose, Laktose, Tensiden wie Tweens oder Myrj, Magnesiumstearat, wäßrigen oder

nicht wäßrigen Trägern, Paraffinderivaten, Netz-, Dispergier-, Emulgier-, Konservierungsmitteln und Aromastoffen zur Geschmackskorrektur (z.B. etherischen Ölen) gemischt werden.

Die Erfindung betrifft somit auch pharmazeutische Zusammensetzungen, die als Wirkstoff zumindest eine erfindungsgemäße Verbindung enthalten. Eine Dosiseinheit enthält etwa 0,1-100 mg Wirkstoff(e). Die Dosierung der erfindungsgemäßen Verbindungen liegt beim Menschen bei etwa 0,1-1000 mg pro Tag.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung, ohne sie darauf einschränken zu wollen:

Beispiel 1

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

Herstellung von (4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-Hydroxy-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-2,6,10,14-tetramethyl-3-oxo-15-(2-pyridyl)-4-(but-3-in-1-yl)-undec-6-in-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan; Variante I:

Beispiel 1a

(3RS,4S)-4-(2-Methyl-3-hydroxy-8-(trimethylsily)-oct-7-in-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

Die Lösung von 6,33 g (34 mmol) (4S)-4-(2-Methyl-1-oxo-prop-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan, das man in Analogie zu den in DE 197 51 200.3 beschriebenen Verfahren hergestellt hat, in 10 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man portionsweise unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit der Lösung von insgesamt 50 mmol 5-Trimethylsilyl-pent-4-in-1-yl-magnesiumbromid in Tetrahydrofuran, läßt auf 60°C erwärmen und rührt 1,5 Stunden. Man gießt auf Wasser und extrahiert mehrfach mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Extrakte wäscht man mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 6,22 g (19 mmol, 56%) der chromatographisch trennbaren 3R- und 3S- Epimeren der Titelverbindung sowie 1,35 g (4S)-4-(2-Methyl-1-hydroxy-prop-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan jeweils als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ= 0,14 (9H), 0,73+0,88 (3H), 0,91 (3H), 1,28-1,93 (12H), 2,21-2,33 (2H), 3,40-3,72 (2H), 3,80-4,03 (3H) ppm.

Beispiel 1b

(4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-8-(trimethylsily)-oct-7-in-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

Die Lösung von 6,22 g (19 mmol) eines Gemisches der nach Beispiel 1a dargestellten Verbindungen in 200 ml wasserfreiem Dichlormethan versetzt man mit Molekularsieb (4A, ca. 20 Kugeln), 4,01 g N-Methylmorpholino-N-oxid, 335

mg Tetrapropylammoniumperruthenat und rührt 16 Stunden bei 23°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon. Man engt ein und reinigt das erhaltene Rohprodukt durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 5,17 g (15,9 mmol, 84%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ= 0,15 (9H), 1,07 (3H), 1,13 (3H), 1,28-1,36 (1H), 1,33 (3H), 1,41 (3H), 1,53-1,81 (3H), 2,22 (2H), 2,62 (2H), 3,85 (1H), 3,97 (1H), 4,06 (1H) ppm.

Beispiel 1c

(4S(4R,5S,6S,10RS))-4-(5-Hydroxy-2,6-dimethyl-3-oxo-4-(4-(trimethylsily)-but-3-in-1-yl)-10-[[diphenyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-undec-6-in-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (A) und (4S(4S,5R,6S,10RS))-4-(5-Hydroxy-2,6-dimethyl-3-oxo-4-(4-(trimethylsily)-but-3-in-1-yl)-10-[[diphenyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-undec-6-in-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (B)

Die Lösung von 1,33 ml Diisopropylamin in 35 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -30°C, versetzt mit 4,28 ml einer 2,4 molaren Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan und rührt noch 15 Minuten. Bei -78°C tropft man die Lösung von 2,87 g (8,84 mmol) der nach Beispiel 1c dargestellten Verbindung in 35 ml Tetrahydrofuran zu und läßt 1 Stunde reagieren. Anschließend versetzt man langsam mit der Lösung von 3,93 g (10,3 mmol) (2S,6RS)-2-Methyl-6-(tert.-butyl-diphenylsilyloxy)-heptanal, das man in Analogie zu den in DE 197 51 200.3 beschriebenen Verfahren hergestellt hat, in 35 ml Tetrahydrofuran und gießt nach 1 Stunde in gesättigte Ammoniumchloridlösung. Man verdünnt mit Wasser, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat werden neben Ausgangsmaterial 2,40 g (3,39 mmol, 38%) der Titelverbindung A sowie 1,52 g (2,15 mmol, 24%) des Diastereomeren B erhalten.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) von A: δ= 0,16 (9H), 0,83 (3H), 1,00 (3H), 1,02 (3H), 1,04 (9H), 1,10-1,77 (10H), 1,28 (3H), 1,31 (3H), 1,37 (3H), 1,83-2,03 (2H), 2,19-2,38 (2H), 3,52 (1H), 3,62 (1H), 3,78-3,92 (2H), 3,98 (1H), 4,23 (1H), 7,30-7,46 (6H), 7,67 (4H) ppm.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) von B: δ= 0,13 (9H), 0,86+0,92 (3H), 0,95-1,77 (16H), 1,03 (9H), 1,21+1,25 (3H), 1,32 (3H), 1,40 (3H), 1,88-2,09 (2H), 2,26 (1H), 2,39 (1H), 3,29-3,54 (2H), 3,77-3,90 (2H), 3,96 (1H), 4,18 (1H), 7,31-7,46 (6H), 7,67 (4H) ppm.

Beispiel 1d

(4S(4R,5S,6S,10RS))-4-(2,6-Dimethyl-3-oxo-4-(4-(trimethylsily)-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-but-3-in-1-yl)-10-[[diphenyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-undec-6-in-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

Die Lösung von 2,35 g (3,32 mmol) der nach Beispiel 1c dargestellten Verbindung A in 55 ml wasserfreiem Dichlormethan versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 3,04 ml 3,4-Dihydro-2H-pyran, 0,67 g p-Toluolsulfonsäure und rührt 48 Stunden bei 23°C. Man gießt in eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, trennt die organische Phase ab und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an feinem Kieselgel mit einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 2,29 g (2,89 mmol, 87%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ= 0,05 (9H), 0,88-2,15 (28H), 1,03 (9H), 1,41 (3H), 1,59 (3H), 2,21-2,48 (1H), 3,31-4,53 (9H), 7,30-7,45 (6H), 7,69 (4H) ppm.

Beispiel 1e

(4S(4R,5S,6S,10RS))-4-(2,6-Dimethyl-10-hydroxy-3-oxo-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-4-(but-3-in-1-yl)-undec-6-in-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

Die Lösung von 2,48 g (3,13 mmol) der nach Beispiel 1d dargestellten Verbindung in 25 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 12,5 ml einer 1 molaren Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran und rührt 4 Stunden bei 23°C. Man versetzt mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert

mehrfach mit Ethylacetat, wäscht mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 1,41 g (2,93 mmol, 94%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

Beispiel 1f

(4S(4R,5S,6S,10RS))-4-(2,6-Dimethyl-3,10-dioxo-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-4-(but-3-in-1-yl)-undec-6-in-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

In Analogie zu Beispiel 1b setzt man 1,27 g (2,63 mmol) der nach Beispiel 1e dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,14 g (2,38 mmol, 91%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ= 0,95-2,48 (29H), 0,98+1,01 (3H), 1,42 (3H), 2,13 (3H), 3,29-3,47 (2H), 3,64-4,04 (4H), 4,20+4,32 (1H), 4,39+4,50 (1H) ppm.

Beispiel 1g

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-[[Diphenyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-2,6,10,14-tetramethyl-3-oxo-15-(2-pyridyl)-4-(but-3-in-1-yl)-undec-6-in-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

Die Suspension von 2,87 g (3,57 mmol) (5E,3S)-[3-[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-pyridyl)-pent-4-en-1-yl]-triphenyl-phosphoniumiodid, das man in Analogie zu den in DE 197 51 200.3 beschriebenen Verfahren hergestellt hat, in 11 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man bei 0°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 2,72 ml einer 1,6 M Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan und läßt auf 23°C erwärmen. Zu der roten Lösung tropft man langsam die Lösung von 1,14 g (2,38 mmol) der nach Beispiel 1f dargestellten Verbindung in 11 ml Tetrahydrofuran, läßt 2 Stunden rühren, gießt auf gesättigte Ammmoniumchloridlösung und extrahiert mehrfach mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Extrakte trocknet man über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat werden neben 20% Ausgangsmaterial 860 mg (0,98 mmol, 41%) der Titelverbindung erhalten.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ= 0,82-2,41 (41H), 1,05 (9H), 2,00 (3H), 3,23-3,45 (2H), 3,60-4,02 (3H), 4,08-4,51 (3H), 4,92-5,24 (1H), 6,16-6,76 (1H), 6,92-7,08 (2H), 7,21-7,43 (6H), 7,49-7,72 (5H), 8,55 (1H) ppm.

Beispiel 1h ; Variante I(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-Hydroxy-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-2,6,10,14-tetramethyl-3-oxo-15-(2-pyridyl)-4-(but-3-in-1-yl)-undec-6-in-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

In Analogie zu Beispiel 1b setzt man 482 mg (550 µmol) der nach Beispiel 1g dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 256 mg (401 µmol, 73%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ= 0,88-2,48 (35H), 1,42 (3H), 1,64+1,72 (3H), 2,08 (3H), 3,29-3,47 (2H), 3,64-4,04 (4H), 4,12-4,35 (2H), 4,41+4,51 (1H), 5,20 (1H), 6,59 (1H), 7,09 (1H), 7,23 (1H), 7,63 (1H), 8,60 (1H) ppm.

Herstellung von (4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-Hydroxy-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-2,6,10,14-tetramethyl-3-oxo-15-(2-pyridyl)-4-(but-3-in-1-yl)-undec-6-in-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan; Variante II:

Beispiel 1i

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-[[Diphenyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-5-hydroxy-2,6,10,14-tetramethyl-3-oxo-15-(2-pyridyl)-4-(4-(trimethylsilyl)-but-3-in-1-yl)-undec-6-in-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (A) und (4S(4S,5R,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-[[Diphenyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-5-hydroxy-2,6,10,14-tetramethyl-3-oxo-15-(2-pyridyl)-4-(4-(trimethylsilyl)-but-3-in-1-yl)-undec-6-in-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (B)

In Analogie zu Beispiel 1c setzt man 2,85 g (8,78 mmol) der nach Beispiel 1b dargestellten Verbindung mit 3,62 g (6,71 mmol) (2S,6E/Z,9S,10E)-2,6,10-Trimethyl-9-[[diphenyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-1-oxo-11-(2-pyridyl)-undeca-6,10-dien, das man in Analogie zu den in DE 197 51 200.3 beschriebenen Verfahren hergestellt hat, um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung neben Ausgangsmaterial 1,28 g (1,48 mmol, 22%) der Titelverbindung A sowie 1,73 g (2,00 mmol, 30%) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) von A: δ= 0,13 (9H), 0,86-2,52 (36H), 1,08 (9H), 1,42+1,58 (3H), 2,01 (3H), 3,32-4,85 (9H), 5,00 (1H), 6,23 (1H), 6,97-7,09 (2H), 7,21-7,45 (6H), 7,57 (1H), 7,61-7,75 (4H), 8,56 (1H) ppm.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) von B: δ= 0,12 (9H), 0,77-2,53 (36H), 1,08 (9H), 1,38+1,62 (3H), 2,00 (3H), 3,23-4,86 (9H), 5,02 (1H), 6,23 (1H), 6,96-7,09 (2H), 7,19-7,47 (6H), 7,53-7,76 (5H), 8,57 (1H) ppm.

Beispiel 1j

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-[[Diphenyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-2,6,10,14-tetramethyl-3-oxo-15-(2-pyridyl)-4-(4-(trimethylsilyl)-but-3-in-1-yl)-undec-6-in-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

In Analogie zu Beispiel 1d setzt man 1,16 g (1,34 mmol) der nach Beispiel 1i dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,12 g (1,18 mmol, 88%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ= 0,13 (9H), 0,86-2,52 (39H), 1,08 (9H), 2,01 (3H), 3,32-4,85 (9H), 5,00 (1H), 6,22 (1H), 6,96-7,09 (2H), 7,21-7,44 (6H), 7,56 (1H), 7,61-7,75 (4H), 8,56 (1H) ppm.

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-Hydroxy-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-2,6,10,14-tetramethyl-3-oxo-15-(2-pyridyl)-4-(but-3-in-1-yl)-undec-6-in-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

In Analogie zu Beispiel 1e setzt man 1,12 g (1,18 mmol) der nach Beispiel 1j dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 654 mg (1,03 mmol, 87%) der Titelverbindung als farbloses Öl. Das ^{1}H-NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit dem unter Beispiel 1h, Variante I beschriebenen.

Beispiel 1k

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-1,3,7,15-Tetrahydroxy-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-pyridyl)-6-(but-3-in-1-yl)-heptadeca-12,16-dien-5-on

Die Lösung von 654 mg (1,03 mmol) der nach Beispiel 1h dargestellten Verbindung in 27 ml wasserfreiem Ethanol versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 588 mg p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat und rührt 3

Stunden bei 23°C. Nach Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an feinem Kieselgel mit einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 484 mg (942 µmol, 91%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ= 0,90+0,92 (3H), 1,07 (3H), 1,11-2,16 (14H), 1,29 (3H), 1,63+1,42 (3H), 2,00+2,02 (3H), 2,20-2,60 (4H), 2,98 (1H), 3,48-3,67 (2H), 3,78-3,93 (2H), 4,06-4,23 (3H), 5,16+5,24 (1H), 6,52+6,57 (1H), 7,11 (1H), 7,30 (1H), 7,66 (1H), 8,58 (1H) ppm.

Beispiel 1l

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-1,3,7,15-Tetrakis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-pyridyl)-6-(but-3-in-1-yl)-heptadeca-12,16-dien-5-on

Die Lösung von 673 mg (1,31 mmol) der nach Beispiel 1k dargestellten Verbindung in 37 ml wasserfreiem Dichlormethan kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -78°C, versetzt mit 2,14 ml 2,6-Lutidin, 2,41 ml Trifluormethansulfonsäure-tert.butyldimethylsilylester, läßt innerhalb von 2 Stunden auf 0°C erwärmen und rührt noch 2 Stunden. Man gießt in gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung und extrahiert mehrfach mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Extrakte trocknet man über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat isoliert man 1,11 g (1,29 mmol, 99%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ= -0,01-0,12 (24H), 0,82-2,33 (55H), 1,08 (3H), 1,22 (3H), 1,60+1,68 (3H), 2,05 (3H), 3,22 (1H), 3,51-3,73 (2H), 3,81 (1H), 3,92 (1H), 4,11 (1H), 5,18 (1H), 6,47 (1H), 7,08 (1H), 7,22 (1H), 7,61 (1H), 8,59 (1H) ppm.

Beispiel 1m

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-1-Hydroxy-3,7,15-tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-pyridyl)-6-(but-3-in-1-yl)-heptadeca-12,16-dien-5-on

Die Lösung von 1,10 mg (1,13 mmol) der nach Beispiel 1l dargestellten Verbindung in einem Gemisch aus 14 ml Dichlormethan und 14 ml Methanol

versetzt man bei 23°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 312 mg Campher-10-sulfonsäure und rührt 2 Stunden. Man gießt in eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung und extrahiert mehrfach mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Extrakte trocknet man über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat isoliert man 814 mg (950 µmol, 84%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ= 0,01-0,13 (18H), 0,83-2,33 (47H), 1,12 (3H), 1,23 (3H), 1,61+1,68 (3H), 2,05 (3H), 3,28 (1H), 3,68 (2H), 3,84 (1H), 4,02-4,18 (2H), 5,18 (1H), 6,48 (1H), 7,08 (1H), 7,22 (1H), 7,61 (1H), 8,60 (1H) ppm.

Beispiel 1n

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-3,7,15-Tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-5-oxo-17-(2-pyridyl)-6-(but-3-in-1-yl)-heptadeca-12,16-dienal

Die Lösung von 0,129 ml Oxalylchlorid in 6,3 ml wasserfreiem Dichlormethan kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -70°C, versetzt mit 209 µl Dimethylsulfoxid, der Lösung von 814 mg (950 µmol) der nach Beispiel 1m dargestellten Verbindung in 6,3 ml wasserfreiem Dichlormethan und rührt 0,5 Stunden. Anschließend versetzt man mit 646 µl Triethylamin, läßt 1 Stunde bei -30°C reagieren und versetzt mit n-Hexan und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige noch mehrfach mit n-Hexan extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand setzt man ohne Reinigung weiter um.

Beispiel 1o

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-3,7,15-Tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-5-oxo-17-(2-pyridyl)-6-(but-3-in-1-yl)-heptadeca-12,16-diensäure (A) und (3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-3,7,15-Tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-5-oxo-17-(2-pyridyl)-6-(but-3-in-1-yl)-heptadeca-12,16-diensäure (B)

Die Lösung von 852 mg (max. 950 µmol) der nach Beispiel 1n dargestellten Verbindung in 23 ml Aceton kühlt man auf -30°C, versetzt mit 1,19 ml einer standardisierten, 8N Chromschwefelsäurelösung und rührt 1 Stunde. Man gießt in ein Gemisch aus Wasser und Diethylether, wäscht die organische Phsse mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug reinigt man den Rückstand durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 298 mg (342 µmol, 36% bezogen auf Edukt in Beispiel 1l) der Titelverbindung A sowie 234 mg (269 µmol, 28% bezogen auf Edukt in Beispiel 1l) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) von A: δ= -0,02-0,15 (18H), 0,81-0,99 (30H), 1,05-2,3 (15H), 1,12 (3H), 1,24 (3H), 1,71 (3H), 1,92 (3H), 2,38 (1H), 2,51 (1H), 3,27 (1H), 3,80 (1H), 4,17 (1H), 4,43 (1H), 5,23 (1H), 6,67 (1H), 7,18 (1H), 7,36 (1H), 7,72 (1H), 8,62 (1H) ppm.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) von B: δ= -0,01-0,19 (18H), 0,80-0,96 (30H), 1,00-2,45 (16H), 1,13 (3H), 1,27 (3H), 1,57 (3H), 1,94 (3H), 2,54 (1H), 3,28 (1H), 3,88 (1H), 4,13 (1H), 4,40 (1H), 5,12 (1H), 6,49 (1H), 7,18 (1H), 7,38 (1H), 7,71 (1H), 8,62 (1H) ppm.

Beispiel 1p

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-15-Hydroxy-3,7-bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-5-oxo-17-(2-pyridyl)-6-(but-3-in-1-yl)-heptadeca-12,16-diensäure

In Analogie zu Beispiel 1e setzt man 298 mg (342 µmol) der nach Beispiel 1o dargestellten Verbindung A um und isoliert nach Aufarbeitung 294 mg (max. 342 µmol) der Titelverbindung als Rohprodukt, das man ohne Reinigung weiter umsetzt.

Beispiel 1q

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

Die Lösung von 294 mg (max. 342 µmol) der nach Beispiel 1p dargestellten Verbindung in einem Gemisch aus 2,6 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran und 30 ml Toluol versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 284 µl Triethylamin, 268 µl 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid und rührt 20 Minuten. Man tropft diese Lösung innerhalb von 4,5 Stunden zu der Lösung von 434 mg 4-Dimethylaminopyridin in 132 ml Toluol und rührt 0,5 Stunden bei 23°C nach. Man engt ein, nimmt in wenig Dichlormethan auf und reinigt durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 136 mg (184 µmol, 54%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ= -0,08 (3H), 0,13 (9H), 0,80-2,32 (12H), 0,85 (9H), 0,94 (9H), 0,99 (3H), 1,15 (3H), 1,24 (3H), 1,68 (3H), 2,13 (3H), 2,47 (1H), 2,59-2,89 (3H), 3,11 (1H), 4,00 (1H), 4,06 (1H), 5,00 (1H), 5,18 (1H), 6,57 (1H), 7,10 (1H), 7,26 (1H), 7,63 (1H), 8,60 (1H) ppm.

Beispiel 1

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

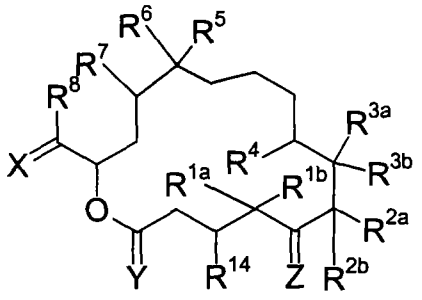
Die Lösug von 20 mg (27 µmol) der nach Beispiel 1p dargestellten Verbindung in 2 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon portionsweise mit insgesamt 0,57 ml HF-Pyridin-Komplex und rührt bei 23°C 24 Stunden. Man gießt in gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Dichlormethan und trocknet die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug reinigt man den erhaltenen Rückstand durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 9,1 mg (17,9 µmol, 66%) der Titelverbindung als farbloses Öl sowie mg Monosilylether.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ= 1,09 (6H), 1,19-2,12 (11H), 1,38 (3H), 6,9 (3H), 2,06 (3H), 2,21-2,41 (3H), 2,50 (1H), 2,63 (1H), 2,68 (1H), 3,53 (1H), 3,70 (1H), 4,42 (1H), 4,59 (1H), 5,12 (1H), 5,22 (1H), 6,61 (1H), 7,13 (1H), 7,29 (1H), 7,68 (1H), 8,53 (1H) ppm.

36
275
766

Patentansprüche

1. Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I,



I,

worin

R^{1a}, R^{1b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C_1-C_{10}-Alkyl, Aryl, C_7-C_{20}-Aralkyl, oder gemeinsam eine $-(CH_2)_m$-Gruppe mit m = 1, 2, 3, 4 oder 5, eine $-(CH_2)$-O-(CH_2)-Gruppe,

R^{2a} Wasserstoff, C_1-C_{10}-Alkyl, Aryl, C_7-C_{20}-Aralkyl, $-(CH_2)_{ra}$-C≡C-$(CH_2)_{pa}$-R^{26a}, $-(CH_2)_{ra}$-C=C-$(CH_2)_{pa}$-R^{26a}

R^{2b} $-(CH_2)_{rb}$-C≡C-$(CH_2)_{pb}$-R^{26b}, $-(CH_2)_{rb}$-C=C-$(CH_2)_{pb}$-R^{26b},

ra, rb gleich oder verschieden sind und 0 bis 4,

pa, pb gleich oder verschieden sind und 0 bis 3,

R^{3a} Wasserstoff, C_1-C_{10}-Alkyl, Aryl, C_7-C_{20}-Aralkyl,

R^{14} Wasserstoff, OR^{14a}, Hal,

R^{3b} OPG^{14},

R^4 Wasserstoff, C_1-C_{10}-Alkyl, Aryl, C_7-C_{20}-Aralkyl, Hal, OR^{25}, CN,

R^{25} Wasserstoff, eine Schutzgruppe PG^5,

R^{26a}, R^{26b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C_1-C_{10}-Alkyl, Aryl, C_7-C_{20}-Aralkyl, C_1-C_{10}-Acyl, oder, falls pa bzw. pb >0 sind, eine Gruppe OR^{27},

R^{27} Wasserstoff, eine Schutzgruppe PG^6,

R^5 Wasserstoff, C_1-C_{10}-Alkyl, Aryl, C_7-C_{20}-Aralkyl, $(CH_2)_s$-A

wobei s für 1, 2, 3 oder 4,

A für OR^{22} oder Hal,

R^{22} für Wasserstoff oder PG^4 stehen,

R^6, R^7 je ein Wasserstoffatom, gemeinsam eine zusätzliche Bindung oder ein Sauerstoffatom,

R^8 Wasserstoff, Halogen, CN, C_1-C_{20}-Alkyl, Aryl, C_7-C_{20}-Aralkyl, die alle substituiert sein können,

X ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR^{23}, eine C_2-C_{10}-Alkylen-α,ω-dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann, H/OR^9 oder eine Gruppierung $CR^{10}R^{11}$,

wobei

R^{23} für einen C_1-C_{20}-Alkylrest,

R^9 für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^x,

R^{10}, R^{11} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, einen C_1-C_{20}-Alkyl-, Aryl-, C_7-C_{20}-Aralkylrest oder R^{10} und R^{11} zusammen mit dem Methylenkohlenstoffatom gemeinsam für einen 5- bis 7-gliedrigen carbocyclischen Ring

stehen,

Y ein Sauerstoffatom oder zwei Wasserstoffatome,

Z ein Sauerstoffatom oder H/OR^{12},

wobei

R^{12} Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^z

ist,

Hal Halogen, vorzugsweise Fluor, Chlor, Brom oder Iod,

bedeuten.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R^{2a} für ein Wasserstoffatom steht.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R^{1a} und R^{1b} jeweils für eine Methylgruppe stehen oder gemeinsam eine Trimethylengruppe bilden.

4. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R^8 ein Halogenatom oder eine Nitrilgruppe ist.

5. Verbindungen nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß R^8 ein Fluoratom ist.

6. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, nämlich

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylen-9,13-dimethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9-trimethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

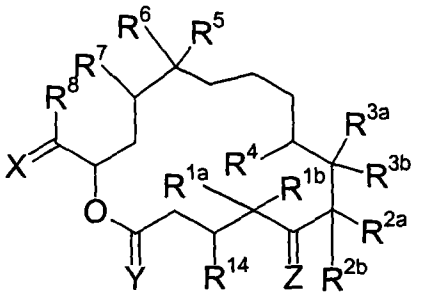
(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-16-ethyl-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion.

7. Pharmazeutische Präparate, enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 sowie einen pharmazeutisch verträglichen Träger.

8. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln.

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung beschreibt die neuen 6-Alkenyl- und 6-Alkinyl-Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I



I,

worin

R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{3a}, R^{3b}, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, X, Y und Z die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen haben.

Die neuen Verbindungen interagieren mit Tubulin, indem sie gebildete Mikrotubuli stabilisieren. Sie sind in der Lage, die Zellteilung phasenspezifisch zu beeinflussen und sind zur Behandlung maligner Tumoren geeignet, beispielsweise Ovarial-, Magen-, Colon-, Adeno-, Brust-, Lungen-, Kopf- und Nacken-Karzinome, malignes Melanom, akute lymphozytäre und myelocytäre Leukämie. Außerdem sind sie zur Anti-Angiogenese-Therapie sowie zur Behandlung chronischer entzündlicher Erkrankungen (Psoriasis, Arthritis) geeignet. Zur Vermeidung unkontrollierter Zellwucherungen an sowie der besseren Verträglichkeit von medizinischen Implantaten lassen sie sich in polymere Materialien auf- bzw. einbringen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können alleine oder zur Erzielung additiver oder synergistischer Wirkungen in Kombination mit weiteren in der Tumortherapie anwendbaren Prinzipien und Substanzklassen verwendet werden.

Expediente c/o 000307787 – Bf. IKC 3

42

1

~~279~~ 272

REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA

CERTIFICACION

La SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT en Berlin/Alemania ha presentado ante la Oficina Alemana de Patentes y Marcas el 30 de abril de 1999 una solicitud de patente con la denominación:

"Derivados 6-alquenil- y 6-alquinil-epotilona, procedimientos para su preparación y su empleo en productos farmacéuticos"

La pieza adjunta es una reproducción fiel y exacta de los originales de esta solicitud de patente.

La solicitud ha recibido en la Oficina Alemana de patentes provisoriamente el símbolo C 07 D 493/08 de la Clasificación Internacional de patentes.

Munich, el 8 de mayo de 2000

Oficina Alemana de Patentes y Marcas

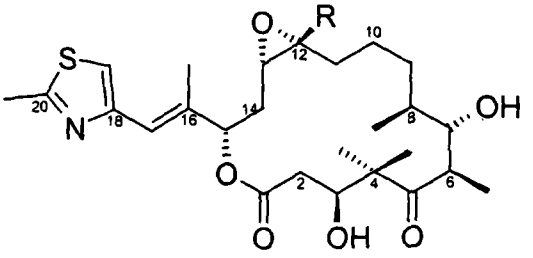
El Presidente

Por Autorización - firmado: Weihmayr

N° de Acta: 199 21 086.1

DERIVADOS 6-ALQUENILO- Y 6-ALQUINILO-EPOTILONA, LOS PROCEDIMIENTOS PARA PREPARARLOS ASÍ COMO SU EMPLEO EN PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

Höfle y col. describen el efecto citotóxico que tienen las sustancias naturales denominandas epotilona A (R = hidrógeno) y epotilona B (R = métilo)



epotilona A (R = H), epotilona B (R = CH_3)

en, por ejemplo, Angew. Chem. 1996, 108, págs. 1671 a 1673. Esta nueva clase de estructura ha despertado un interés particular para el desarrollo de un medicamento destinado a la terapia de tumores malignos debido a su selectividad in-vitro frente a las líneas de células mamarias e intestinales y a su actividad marcadamente superior a la del taxol contra las líneas de células tumorales multiresistentes y formadoras de glicoproteína P, y también debido a sus propiedades físicas que son mejores que las del taxol ya que, por ejemplo, presenta una solubilidad aumentada en un factor de 30.

Las sustancias naturales no son suficientemente estables desde el punto de vista químico ni metabólico para el desarrollo de medicamentos. Para superar estos

inconvenientes hay que modificar el compuesto natural. Tales modificaciones pueden ser llevadas a cabo sólo por vía totalmente sintética y requieren de estrategias de síntesis que permiten una modificación amplia de la sustancia natural. La modificación estructural también tiene como objetivo ampliar el espectro terapéutico. Esto se puede lograr a través de un mejoramiento en la selectividad del efecto y/o un aumento de la eficacia y/o una reducción de efectos secundarios tóxicos indeseados, tal como se describen en Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1998, 95, págs. 9642 a 9647.

Schinzer y col. describen la síntesis completa de la epotilona A en Chem. Eur. J. 1996, 2, N° 11, págs. 1477 a 1482 y en Angew. Chem. 1997, 109, N° 5, págs. 543 a 544).

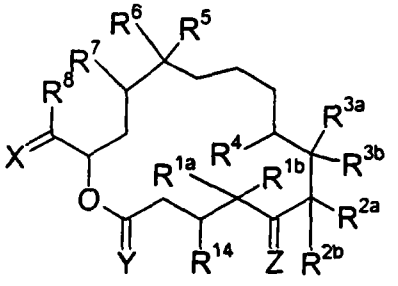
Los derivados de la epotilona ya fueron descriptos por Höfle y col. en la WO 97/19086. Estos derivados se obtuvieron a partir de la epotilona A o B natural.

Nicolaou y col. describen otra síntesis de la epotilona y de los derivados de la epotilona en Angew. Chem. 1997, 109, N° ½, págs. 170 - 172. Nicolaou y col también describen la síntesis de epotilona A y B y de algunos análogos de la epotilona en Nature, vol. 387, 1997, págs.268 a 272, la síntesis de la epotilona A y sus derivados en J.Am.Chem.Soc., vol. 119, N° 34, 1997, págs. 7960 a 7973, y la síntesis de epotilona A y B y de algunos análogos de la epotilona en J. Am. Soc., vol. 119, N° 34, 1997, págs. 7974 - 7991.

Nicolaou y col. también describen en Angew. Chem. 1997, 109, N° 19, págs. 2181 a 2187 la preparación de análogos de la epotilona A por medio de la síntesis combinatorial en fase sólida. Aquí también se describen algunos análogos de la epotilona B.

El objetivo del presente invento es proporcionar nuevos derivados de la epotilona que sean suficientemente estables desde el punto de vista químico y también metabólico como para incorporarse al desarrollo de medicamentos y que superen a los derivados naturales en lo que respecta a la amplitud de su espectro terapéutico, a su selectividad de acción y/o a sus efectos secundarios tóxicos indeseados y/o a su eficacia.

El presente invento describe los nuevos derivados de la epotilona de fórmula general I



I

en donde

R^{1a}, R^{1b} son iguales o diferentes y representan hidrógeno, alquilo (C_{1-10}), arilo, aralquilo (C_{7-20}), o juntos

representan un grupo $-(CH_2)_m$ con m = 1, 2, 3, 4 ó 5, un grupo $-(CH_2)-O-(CH_2)$

R^{2a} representa hidrógeno, alquilo(C_{1-10}), arilo, aralquilo (C_{7-20}), $-(CH_2)_{ra}-C\equiv C-(CH_2)_{pa}-R^{26a}$, $-(CH_2)_{ra}-C=C-(CH_2)_{pa}-R^{26a}$,

R^{2b} $-(CH_2)_{rb}-C\equiv C-(CH_2)_{pb}-R^{26b}$, $-(CH_2)_{rb}-C=C-(CH_2)_{pb}-R^{26b}$,

ra, rb son iguales o diferentes y representan 0 a 4,

pa, pb son iguales o diferentes y representan son 0 a 3,

R^{3a} representa hidrógeno, alquilo (C_{1-10}), arilo, aralquilo (C_{7-20}),

R^{14} representa hidrógeno, OR^{14a}, Hal,

R^{3b} representa OPG^{14},

R^4 representa hidrógeno, alquilo (C_{1-10}), arilo, aralquilo (C_{7-20}), Hal, OR^{25}, CN,

R^{25} representa hidrógeno, un grupo protector PG^5,

R^{26a}, R^{26b} son iguales o diferentes y representan hidrógeno, alquilo(C_{1-10}), arilo, aralquilo(C_{7-20}), acilo(C_{1-10}), o, si pa o pb son >0, un grupo OR^{27}

R^{27} representa hidrógeno, un grupo protector PG^6,

R^5 representa hidrógeno, alquilo(C_{1-10}), arilo, aralquilo(C_{7-20}), $(CH_2)_s$-A, donde

s significa 1, 2, 3 ó 4,

A representa OR^{22} o Hal

R^{22} representa hidrógeno o PG^4,

R^6, R^7 representan individualmente un átomo de hidrógeno

y juntos representan un enlace adicional o un átomo de oxígeno

R^8 representa hidrógeno, halógeno, CN, alquilo(C_{1-10}), arilo, aralquilo(C_{7-20}), todos los cuales pueden estar sustituidos,

X representa un átomo de oxígeno, dos grupos alcoxi OR^{23}, un grupo alquilen(C_{2-10})-α,ω-dioxi de cadena recta o ramificada, H/OR^9 o un grupo $CR^{10}R^{11}$, en donde

- R^{23} representa un resto alquilo (C_{1-20}),
- R^9 representa hidrógeno o un grupo protector PG^x,
- R^{10}, R^{11} son iguales o diferentes y representan hidrógeno, alquilo (C_{1-20}), arilo, aralquilo (C_{7-20}), o
- R^{10} y R^{11}, juntos, forman junto al átomo de carbono del metileno un anillo carbocíclico de 5 a 7 miembros,

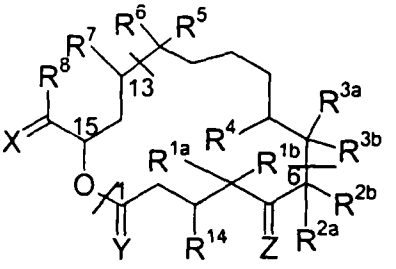
Y representa un átomo de oxígeno o dos átomos de hidrógeno

Z representa un átomo de oxígeno o H/OR^{12}, en donde

- R^{12} representa hidrógeno o un grupo protector PG^z

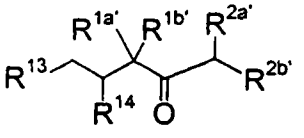
Hal representa halógeno, preferentemente fluor, cloro, bromo o yodo.

La obtención de los nuevos derivados de la epotilona se basa en el enlace de tres fragmentos A, B y C. Los lugares de corte se indican en la fórmula general I'.



I

A representa un fragmento (C_{1-6}) (contando en el sentido de la epotilona) de fórmula general



A

en donde

$R^{1a'}$, $R^{1b'}$, $R^{2a'}$ y $R^{2b'}$ tienen los significados indicados anteriormente para R^{1a}, R^{1b}, R^{2a} y R^{2b} y

R^{13} representa CH_2OR^{13a}, CH_2-Hal, CHO, CO_2R^{13b}, COHal,

R^{14} representa hidrógeno, OR^{14a}, Hal, OSO_2R^{14b},

R^{13a}, R^{14a} representan hidrógeno, SO_2-alquilo, SO_2-arilo,

SO_2-aralquilo o juntos representan un grupo $-(CH_2)_o$ o juntos representan un grupo $CR^{15a}R^{15b}$,

R^{13b}, R^{14b} representan hidrógeno, alquilo (C_{1-20}), arilo, aralquilo (C_{7-20}),

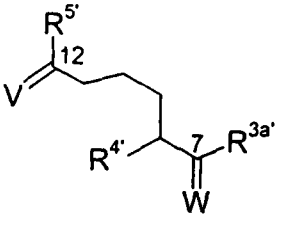
R^{15a}, R^{15b} son iguales o distintos y representan hidrógeno, alquilo (C_{1-10}), arilo, aralquilo (C_{7-20}), o juntos representan un grupo $-(CH_2)_q-$,

o es un número del 2 al 4,

q es un número del 3 al 6,

incluyendo todos los estereoisómeros y sus mezclas, y en donde los grupos de hidroxilo libre en R^{13} y R^{14} pueden estar eterificados o esterificados, los grupos de carbonilo libre en A y R^{13} pueden estar formando un cetal, un enoléter o pueden estar reducidos, y los grupos de ácido libre en A pueden encontrarse como sales por transformación con bases.

B representa un fragmento (C_{7-12}) (contando en el sentido de la epotilona) de fórmula general



B

en donde

$R^{3a'}$, $R^{4'}$, $R^{5'}$ tienen los significados indicados anteriormente

para R^{3a}, R^4 y R^5 y

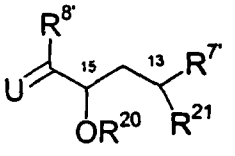
V representa un átomo de oxígeno, dos grupos de alcoxi OR^{17}, un grupo alquilen(C_{2-10})-α,ω-dioxi de cadena recta o ramificada o H/OR^{16},

W representa un átomo de oxígeno, dos grupos de alcoxi OR^{19}, un grupo alquilen(C_{2-10})-α,ω-dioxi de cadena recta o ramificada o H/OR^{18},

R^{16}, R^{18} representan independientemente hidrógeno o un grupo protector PG^1,

R^{17}, R^{19} representan independientemente alquilo (C_{1-20}).

C representa un fragmento (C_{13-16}) (contando en el sentido de la epotilona) de fórmula general



C

en donde

$R^{8'}$ tiene el significado indicado anteriormente en la fórmula general I para R^8 y

$R^{7'}$ representa un átomo de hidrógeno,

P^{20} representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector PG^2

R^{21} representa un grupo hidroxilo, halógeno, un grupo hidroxilo protegido OPG^3, un radical

halogenuro de fosfonio $PPh_3^+Hal^-$ (Ph = fenilo; Hal = F, Cl, Br, I), un radical fosfonato $P(O)(OQ)_2$ (Q = alquilo (C_{1-10}) o fenilo) o un radical fosfinóxido $P(O)Ph_2$ (Ph = fenilo),

U representa un átomo de oxígeno, dos grupos alcoxi OR^{23}, un grupo alquilen(C_{2-10})-α,ω-dioxi de cadena recta o ramificada, H/OR^9 o un grupo $CR^{10}R^{11}$,

en donde

R^{23} representa un resto alquilo (C_{1-20}),

R^9 representa hidrógeno o un grupo protector PG^3,

R^{10}, R^{11} son iguales o diferentes y representan hidrógeno, alquilo (C_{1-20}), arilo, aralquilo (C_{7-20}), o

R^{10} y R^{11}, juntos, forman junto al átomo de carbono del metileno un anillo carbocíclico de 5 a 7 miembros.

Por grupos alquilo R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{3a}, R^4, R^5, R^8, R^{10}, R^{11}, R^{13b}, R^{14b}, R^{15a}, R^{15b}, R^{17}, R^{19}, R^{23}, R^{24}, R^{26a}, R^{26b} y R^{28} se entienden los grupos alquilo de cadena recta o ramificada y de 1 a 20 átomos de carbono tales como, por ejemplo, el metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terbutilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, heptilo, hexilo, decilo.

Los grupos alquilo R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{3a}, R^{4}, R^{5}, R^{8}, R^{10}, R^{11}, R^{13b}, R^{14b}, R^{15a}, R^{15b}, R^{17}, R^{19}, R^{23}, R^{24}, R^{26a}, R^{26b} y R^{28} pueden estar perfluorados o sustituidos con 1 a 5 átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos alcoxi (C_{1-4}), grupos arilo (C_{6-12}) (que pueden estar sustituidos con 1 a 3 átomos de halógeno).

Por restos de arilo R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{3a}, R^{4}, R^{5}, R^{8}, R^{10}, R^{11}, R^{13b}, R^{14b}, R^{15a}, R^{15b}, R^{24}, R^{26a}, R^{26b} y R^{28} se entienden los restos carbocíclicos o heterocíclicos sustituidos o no sustituidos que contienen uno o varios heteroátomos tales como, por ejemplo, fenilo, naftilo, furilo, tienilo, piridilo, pirazolilo, pirimidinilo, oxazolilo, piridazinilo, pirazinilo, quinolilo, tiazolilo, los cuales pueden estar mono o polisustituidos con halógeno, OH, O-alquilo, CO_2H, CO_2-alquilo, $-NH_2$, $-NO_2$, $-N_3$, -CN, alquilo (C_{1-20}), acilo (C_{1-20}), aciloxi (C_{1-20}).

Los grupos de aralquilo en R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{3a}, R^{4}, R^{5}, R^{8}, R^{10}, R^{11}, R^{13b}, R^{14b}, R^{15a}, R^{24}, R^{15b}, R^{26a}, R^{26b} y R^{28} pueden contener hasta 14, preferentemente 6 a 10 átomos de C en el anillo, y 1 a 8, preferentemente 1 a 4 átomos de C en la cadena alquílica. Entre los restos de aralquilo se pueden nombrar, por ejemplo, el bencilo, feniletilo, naftilmetilo, naftiletilo, furilmetilo, tieniletilo, piridilpropilo. Los anillos pueden estar mono o polisustituidos con halógeno, OH, O-alquilo, CO_2H, CO_2-alquilo, $-NO_2$, $-N_3$, -CN, alquilo (C_{1-}

$_{20}$), acilo (C_{1-20}), aciloxi (C_{1-20}).

Los grupos alcoxi que contiene el sustituyente X de la fórmula general I deben contener en cada caso de 1 a 20 átomos de carbono, prefiriéndose los grupos de metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y terbutiloxi.

Como representante de los grupos protectores PG se puede nombrar el sililo sustituido con alquilo y/o arilo, alquilo(C_{1-20}), cicloalquilo(C_{4-7}) en cuyo anillo puede contener adicionalmente un átomo de oxígeno, arilo, aralquilo (C_{7-20}), acilo (C_{1-20}) así como aroílo.

Por restos de alquilo, sililo y acilo para los grupos protectores PG se entienden los restos que son conocidos para el técnico en la materia. Se prefieren los restos de alquilo o sililo que se pueden escindir fácilmente de los respectivos éteres de alquilo y sililo como, por ejemplo, el resto de metoximetilo, metoxietilo, etoxietilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, trimetilsililo, trietilsililo, terbutildimetilsililo, terbutildifenilsililo, tribencilsililo, triisopropilsililo, bencilo, para-nitrobencilo, para-metoxibencilo, y también los restos de alquilsulfonilo y arilosulfonilo. Entre los restos de acilo se pueden mencionar, por ejemplo, el formilo, acetilo, propionilo, isopropionilo, pivalilo, butirilo o benzoílo, los cuales pueden estar sustituidos con grupos amino y/o hidroxilo.

Los grupos acilo PG^x así como PG^z en R^9, R^{12}, R^{26a} y R^{26b}

pueden contener entre 1 y 20 átomos de carbono, siendo preferidos los grupos formilo, acetilo, propionilo, isopropionilo y pivalilo.

El índice m del grupo alquileno formado a partir de R^{1a} y R^{1b} representa preferentemente 1, 2, 3 ó 4.

El grupo alquilen(C_{2-10})-α,ω-dioxi, que es un significado posible para V, W y X, representa preferentemente un grupo etilencetal o neopentilcetal.

El presente invento se refiere especialmente a los compuestos que se indican a continuación:

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)8,8,12,16-

tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-

5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8-trimetilen-12,16-dimetil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

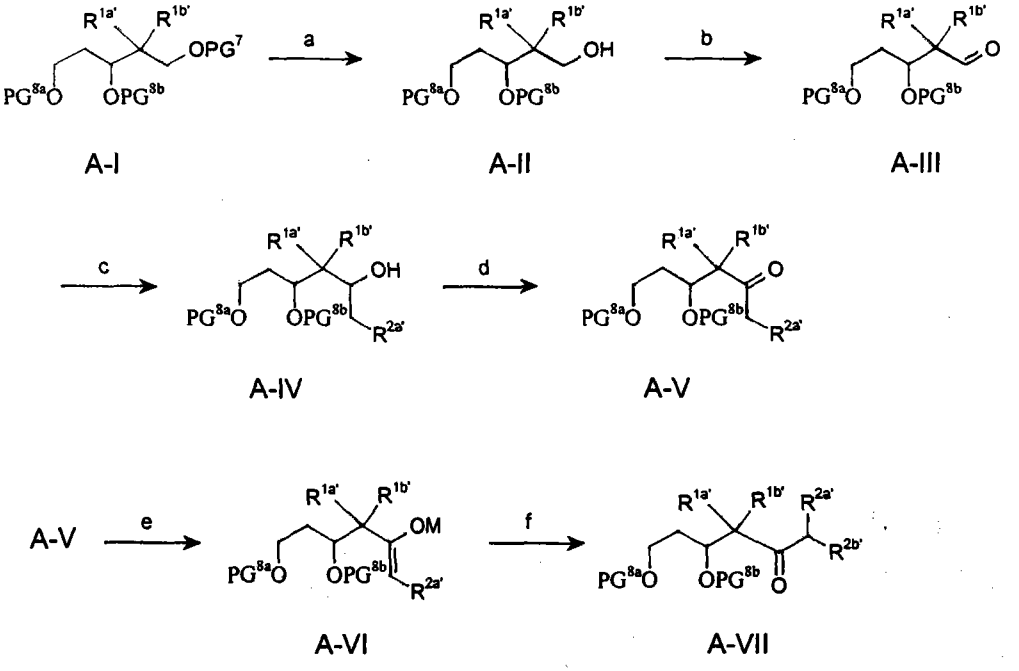
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-13-etil-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,-trimetil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-16-etil-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12-trimetil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

Obtención de los fragmentos A:

Los fragmentos (partes constitutivas de síntesis) de la fórmula general A-1 pueden ser preparados a partir de las etapas previas descriptas en la publicación WO 99/07692, como por ejemplo A-I. Esto es representado a modo de ejemplo en el Esquema 1

Esquema 1



Paso a(A-I ⇒ A-II):

Se libera el grupo hidroxilo protegido en A-I por PG^7. Como grupo protector PG^7 pueden emplearse los grupos protectores conocidos para el técnico, como, por ejemplo, los restos metoximetilo, metoxietilo, etoxietilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, trimetilsililo, trietilsililo, terbutildi-

metilsililo, terbutildifenilsililo, tribencilsililo, triisopropilsililo, bencilo, para-nitrobencilo, para-metoxibencilo, formilo, acetilo, propionilo, isopropionilo, pivalilo, butirilo, benzoilo. Un panorama a este respecto puede encontrarse, por ejemplo, en "Protective Groups in Organic Synthesis" Theodora W. Green, John Wiley and Sons).

Son preferidos aquellos grupos protectores que pueden ser desdoblados por acción de fluoruros, como por ejemplo los restos trimetilsililo, terbutildimetilsililo, terbutildifenilsililo, tribencilsililo, triisopropilsililo. Son preferidos particularmente los restos terbutildimetilsililo, triisopropilsililo y terbutildifenilsililo.

Como grupos protectores PG^{8a} y PG^{8b} entran en consideración los grupos mencionados para PG^{7}, como así también, en forma conjunta un grupo $-CR^{28a}R^{28b}$, donde R^{28a} y R^{28b} pueden ser iguales o diferentes y representan oxígeno, alquilo(C_{1-10}), arilo, aralquilo(C_{7-10}).

Se prefieren aquellos grupos $-CR^{28a}R^{28b}$ en los cuales R^{28a} y R^{28b} representan alquilo(C_{1-8}) o R^{28a} representa oxígeno y R^{28b} representa arilo.

Particularmente preferido es un grupo $-C(CH_3)_2$.

El grupo protector PG^{7} se desdobla de acuerdo con el procedimiento conocido para el versado en la materia. En el caso del eter de sililo, es apropiada para el desdoblamiento la reacción con fluoruros como por ejemplo el fluoruro de

tetrabutilamonio, el complejo de piridina-fluoruro de hidrógeno, el fluoruro de potasio o el empleo de ácidos minerales rebajados, la utilización de cantidades catalíticas de ácidos como por ejemplo, el ácido para-toluenosulfónico, la sal de piridinio del ácido para-toluenosulfónico, el ácido canfosulfónico, en soluciones alcohólicas, preferentemente en etanol o isopropanol.

Paso b(A-II ⇒ A-III):

La oxidación del alcohol primario en A-II al aldehido A-III se desarrolla de acuerdo con los métodos conocidos para el técnico versado en la materia. A modo de ejemplo se menciona la oxidación con el clorocromato de piridio, dicromato de piridio, el complejo piridinio cromotrióxido, la oxidación de acuerdo con Swern o métodos similares, por ejemplo, empleando cloruro de oxalilo en dimetilsulfóxido, la oxidación de Dess-Martin, el empleo de óxidos de nitrógeno, como p.ej. óxido de N-metil-morfolino-N en presencia de catalizadores apropiados como, por ejemplo, perrutenato de tetrapopilamonio en disolventes inertes. Es preferida la oxidación de acuerdo con Swern así como con óxido de N-metilomorfolino-N bajo empleo de perrutenato de tetra-propilamonio.

Paso c (A-III ⇒ A-IV

La reacción de los aldehidos A-III en alcoholes de la fórmula A-IV de realiza con compuestos organometálicos de la

fórmula teórica M-$CH_2R^{2a'}$, donde M representa indio, un metal alcalino, preferentemente litio o un metal bivalente MX, donde X representa un halógeno y el resto $R^{2a'}$ tiene los significados indicados. Como metal bivalente se preferie el magnesio y el cinc, como halógeno X se prefiere el cloro, el bromo y el yodo.

Paso d (A-IV ⇒ A-V):

La oxidación del alcohol secundario en A-IV a una cetona se lleva a cabo bajo las condiciones mencionadas bajo el paso b). Se prefiere la oxidación con ócido de N-metilomorfolino-N bajo empleo de perrutenato de tetrapropilamonio.

Paso e (A-V ⇒ A-VI):

Para la introducción opcional de un resto $R^{2b'}$, que, además de representar hidrógeno, puede tener los significados ya mencionados, la cetona de la fórmula general A-V es transportada empleando bases fuertes, como preferentemente la diisopropilamida de litio, al enolato con M en el significado del contracatión.

Paso f (A-VI ⇒ A-VII)

El enolato de la fórmula A-VI se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general X-$R^{2b'}$, donde X representa un halógeno u otro grupo saliente como, por ejemplo, un sulfonato de alquilo o arilo. Como halógeno X se prefiere el cloro, bromo y yodo.

Obtención de los fragmentos B:

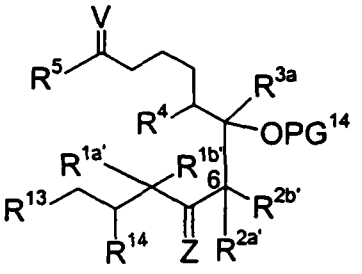
Los fragmentos (partes constitutivas de síntesis) de la fórmula general B pueden ser preparados tal como se describe en el documento WO 99/07692.

Obtención de los fragmentos C:

Los fragmentos (partes constitutivas de síntesis) de la fórmula general C pueden ser preparados tal como se describe en los documentos DE 197 51 200.3, DE 199 07 480.1 y WO 99/07692.

Los fragmentos ABC y su ciclación para I pueden obtenidos igualmente de forma análoga a lo descripto en el documento WO 99/07592 para numerosos derivados de la epotilona, con la diferencia que, en los derivados conocidos, no se encuentra un resto no saturado en posición 6. El documento WO 99/07692 ya prueba la aplicabilidad general del princicio de síntesis descripto a continuación para los compuestos de acuerdo con el invento. Además, el documento WO 99/07692 describe numerosas partes constitutivas de síntesis de fórmulas generales A, B y C, con las que pueden obtenerse, dado el caso, en forma modificada para el caso de la sustitución en el átomo de carbono 6 de acuerdo con el invento, otros de los aquí reivindicados compuestos de la fórmula general I. Partes constitutivas de síntesis de la fórmula general C, en los que está presente como R^8 un átomo de halógeno, en particular un átomo de fluor, son objeto de la solicitud DE 199 07 480.1.

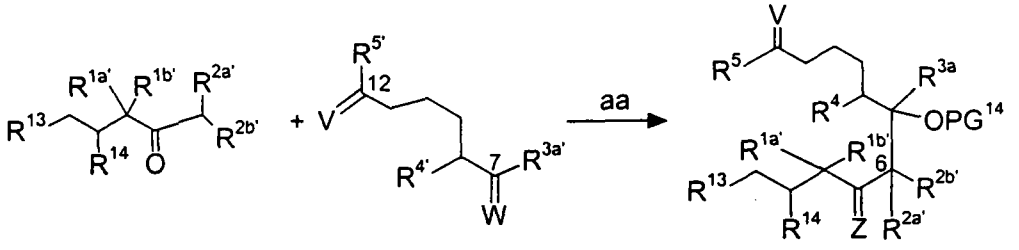
Los fragmentos de la fórmula general AB



AB

donde $R^{1a'}$, $R^{1b'}$, $R^{2a'}$, $R^{2b'}$, R^{3a}, R^4, R^5, R^{13}, R^{14}, V y Z tienen los significados mencionados y PG^{14} representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector PG, son obtenidos a partir de los mencionados fragmentos A y B según el procedimiento mostrado en el esquema 2.

Esquema 2



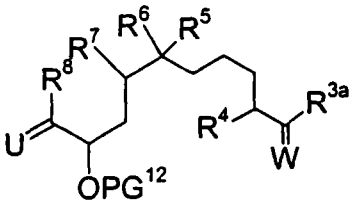
A **B** **AB**

Paso aa(A + B ⇒ AB):

El compuesto B, donde W tiene el significado de un átomo de oxígeno y donde grupos carbonilo adicionales eventualmente presentes están protegidos, es alquilado con el enolato de

un compuesto carbonilo de fórmula general A. El enolato se prepara por reacción con bases fuertes como, por ejemplo, diisopropilamiduro de litio, hexametildisilazano de litio, a bajas temperaturas.

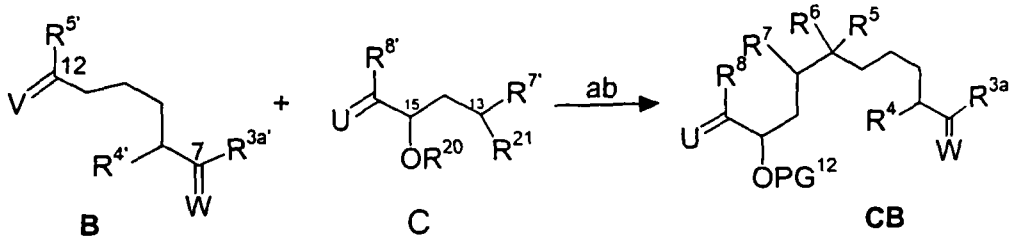
Los fragmentos de la fórmula general BC



BC

en los que R^{3a}, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, U y W tienen los significados mencionados y PG^{12} representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector PG, se preparan a partir de los fragmentos B y C descriptos anteriormente, con el procedimiento mostrado en el esquema 3.

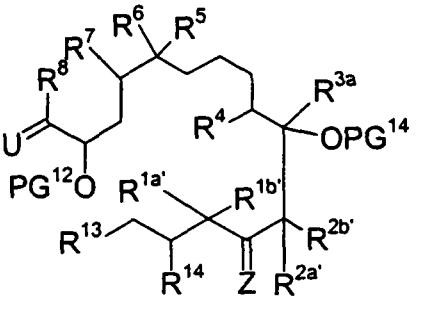
Esquema 3



Paso ab (B + C ⇒ BC):

El compuesto C, en el que R^{21} representa una sal de Wittig y donde los grupos carbonilo adicionales eventualmente presentes se encuentran protegidos, se desprotona con una base adecuada tal como, por ejemplo, el n-butil-litio, diisopropilamiduro de litio, terbutóxido de potasio, hexametildisilaziduro de litio o sodio y se hace reaccionar con un compuesto B, en el cual V representa oxígeno y W representa dos grupos aloxilo OR^{19}, un grupo alquilen(C_{2-10})-α,ω-dioxi de cadena recta o ramificada, o H/OR^{18}.

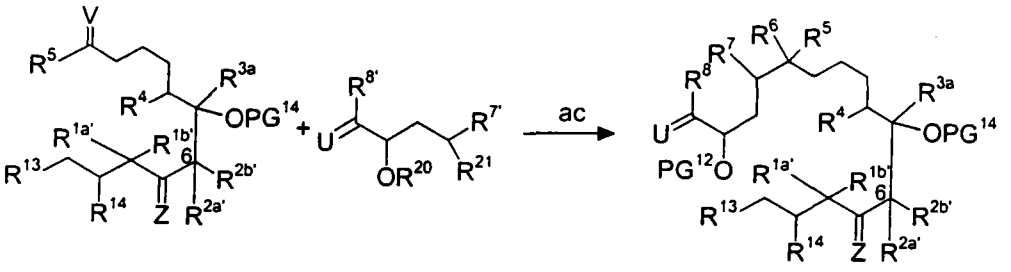
Los fragmentos de la fórmula general ABC (AB + C)



ABC

en los que $R^{1a'}$, $R^{1b'}$, $R^{2a'}$, $R^{2b'}$, R^{3a}, R^4, R^5, R^6, R^7, R^{13}, R^{14}, E, U y Z tienen los significados mencionados y PG^{14} representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector PG, se obtienen de acuerdo con el procedimiento mostrado en el esquema 4 y en el esquema 5, a partir de los fragmentos AB y C descriptos anteriormente.

Esquema 4

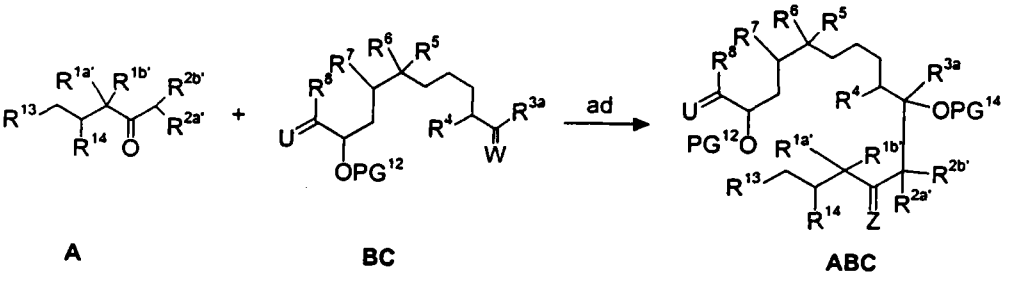


AB C ABC

paso ac (AB + C ⇒ ABC):

El compuesto C, en el cual R^{21} representa una sal de Wittig y donde los grupos carbonilo adicionales eventualmente presentes se encuentran protegidos, se desprotona con una base adecuada tal como, por ejemplo, el n-butil-litio, diisopropilamiduro de litio, terbutóxido de potasio, hexametildisilaziduro de litio o sodio, y se hace reacionar con un compuesto AB, donde V representa un átomo de oxígeno.

Esquema 5



A BC ABC

Paso ad (A + BC ⇒ ABC):

El compuesto BC, en el que W representa un átomo de oxígeno y los grupos carbonilo adicionales eventualmente presentes se encuentran protegidos, se alquila con el enolato de un compuesto carbonilo de la fórmula general A. El enolato se obtiene por reación de bases fuertes tales como, por ejemplo diisopropilamiduro de litio, hexametildisilazano de litio, a bajas temperaturas.

Paso ae(ABC-1 ⇒ I):

Los compuestos ABC, en los cuales R^{13} representa un ácido carbónico CO_2H y PG^{12} representa un átomo de hidrógeno, se transforman en compuestos de fórmula I, en los cuales Y significa un átomo oxígeno, empleando para ello preferentemente los métodos de formación de macrólidos superiores que son conocidos para el técnico en la materia. Se prefiere emplear el método descripto en "Reagents of Organic Synthesis, Vol. 16, pág. 353", en el cual se emplea cloruro de 2,4,6-triclorobenzoílo junto con bases adecuadas tales como, por ejemplo, la trietilamina, la 4-dimetilaminopiridina, el hidruro sódico.

Paso af(ABC-1 ⇒ I):

Los compuestos ABC, en los cuales R^{13} representa un grupo CH_2OH y PG^{12} representa un átomo de hidrógeno, se pueden transformar en compuetos de fórmula I, en los cuales Y representa dos átomos de hidrógeno, empleando preferentemente trifenilfosfina y azodiésteres tales como, por ejem-

plo, el azodicarboxilato de dietilo

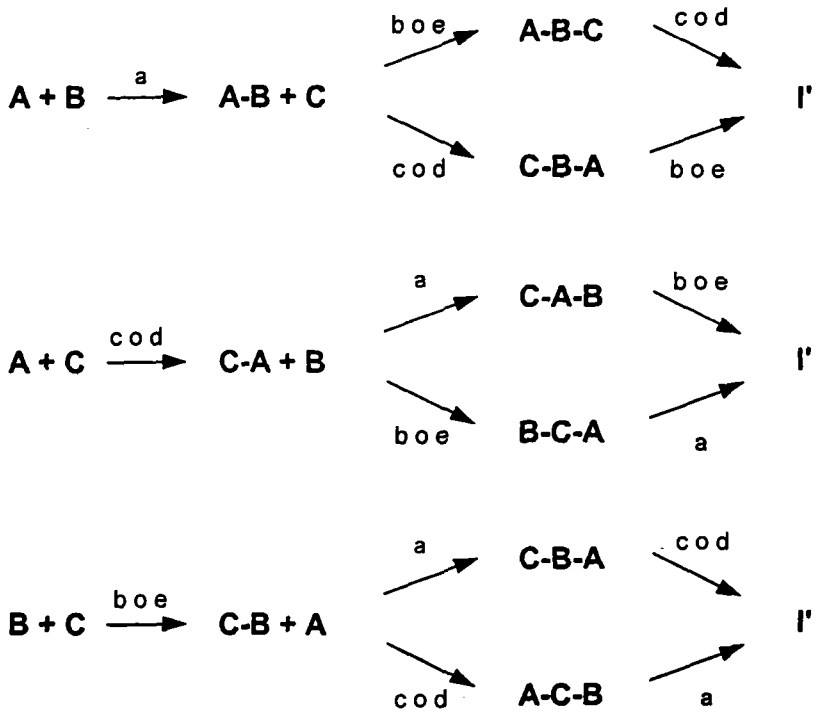
Los compuestos ABC, en los cuales R^{13} representa un grupo CH_2Hal o CH_2OSO_2alquilo o CH_2OSO_2arilo o CH_2OSO_2aralquilo y PG^{12} representa un átomo de hidrógeno, se pueden ciclar para compuestos de fórmula I, en los cuales Y representa un dos átomos de hidrógeno, por desprotonación con bases adecuadas tales como, por ejemplo, el hidruro sódico, n-butil-litio, la 4-dimetilaminopiridina, la base de Hünig, los hexametildisilazanos de metal alcalino.

La funcionalización flexible de las partes constitutivas A, B y C que se han descripto anteriormente también garantiza una secuencia de enlace que lleva a la obtención de ABC y que se desvía de los procedimientos descriptos más arriba. Estos procedimientos se resumen en la tabla que se indica a continuación:

Posibilidades de enlace	**Métodos de enlace de a hasta e**	**Condiciones previas**
A + B → A-B	a: aldol (ver esquema 2)	Z = W = oxígeno
B + C → B-C	b: Wittig (igual que el esquema 3)	U = oxígeno y R^{21} = sal de Wittig o fosfinóxido o fosfonato
	e: Mc Murry	U = V = oxígeno
A + C → A-C	c: esterificación (por ejemplo, cloruro de 2.4.6-triclorobenzoílo y 4-dimetilaminopiridina)	R^{13}= CO_2R^{13b} o COHal y R^{20}= hidrógeno
	d: esterificación (p.ej. Mitsunobu	R^{13}= CH_2OH y R^{20}= hidrogeno o SO_2-alquilo o SO_2arilo o SO_2-aralquilo

Las partes constitutivas A, B y C se enlazan conforme a estos procedimientos tal como se indica en el esquema 6:

Esquema 6



Los grupos hidroxilo libres en I, A, B, C, AB, BC, ABC pueden ser transformados posteriormente en otros grupos funcionales por eterificación o esterificación, mientras que los grupos carbonilo libres lo pueden hacer por cetalización, formación de enoles o reducción.

El presente invento se refiere a todos los estereoisómeros de los compuestos descriptos y reivindicados y también a sus mezclas.

El invento se refiere además a todas las formulaciones de profármacos de estos compuestos, es decir, a todos los compuestos que liberan in vivo un componente bioactivo de sustancia activa de acuerdo con la fórmula general I.

Efectos biológicos y campos de aplicación de los nuevos derivados:

Los nuevos compuestos de fórmula I son fármacos muy valiosos. Interactúan con la tubulina estabilizando la microtubulina formada y, por lo tanto, son capaces de influir específicamente sobre la fase de división celular. Esto afecta principalmente a las células neoplásicas que crecen rápidamente y cuyo crecimiento es considerablemente independiente de los mecanismos intracelulares de regulación. Las sustancias activas de este tipo son particularmente apropiadas para el tratamiento de tumores malignos. Entre los campos de aplicación se pueden nombrar, por ejemplo, la terapia de los carcinomas de ovario, estómago, cólon, adenocarcinomas, carcinoma de mama, pulmón, cabeza y cuello, del melanoma maligno, de la leucemia aguda linfocítica y mielocítica. Debido a sus propiedades, los compuestos del invento son apropiados principalmente para la terapia contra la angiogénesis y también para el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas tales como, por ejemplo, la psoriasis o la artritis. Para evitar las excrecencias celulares descontroladas sobre implantes medicinales y para

mejorar la tolerancia a estos últimos, estos compuestos pueden ser incorporados, en principio, sobre o dentro de los materiales poliméricos empleados para estos casos. Los compuestos del invento puede ser empleados solos o en combinación con otros principios activos y sustancias de este tipo que se emplean en la terapia de los tumores, con el fin de lograr efectos sinérgicos o magnificados.

Como ejemplos se pueden nombrar las combinaciones con

- complejos del platino tales como, por ejemplo, cisplatino o carboplatino
- sustancias intercalables tales como, por ejemplo, las del tipo de la antraciclina como, por ejemplo, la doxorubicina, o las del tipo de los antrapirazoles como, por ejemplo CI-914,
- las sustancias que interactúan con la tubulina, p. ej., las del tipo de los alcaloides Vinka tales como, p. ej., la vincristina, vinblastina, o las del tipo de los taxanos tales como, p.ej., el taxol, taxotere, o las del tipo de los macrólidos tales como, p.ej., la rizoxina, u otros compuestos tales como, p.ej. colchicina, combretastina A-4, discodermolida y sus análogos
- los inhibidores de la ADN-topoisomerasa tales como, por ejemplo, camptotecina, etoposid, topotecan, teniposid,
- los antimetabolitos del folato y la pirimidina tales como, por ejemplo, lometrexol, gemcitubina

- los compuestos alquilantes del ADN tales como, por ejemplo, adozelesina, dystamicina A,
- los inhibidores de los factores de crecimiento (p. ej., PDGF, EGF, TGFb, EGF) tales como, p.ej. la somatostatina, la suramina, los antagonistas de la bombesina,
- los inhibidores de la proteín-tirosina cinasa o de la proteína cinasa A o C tales como, por ejemplo, erbstatina, genisteína, staurosporina, ilmofosina, 8-CI-AMPc,
- las antihormonas del tipo de los antigestágenos tales como, por ejemplo, mifepristona, onapristona, o las del tipo de los antiestrógenos tales como, por ejemplo, el tamoxifeno, o las del tipo de los antiandrógenos tales como, por ejemplo, el acetato de ciproterona,
- los compuestos que inhiben la metástasis como, p.ej., los del tipo de los eicosanoides tales como, p.ej., PGI_2, PGE_1, 6-oxo-PGE_1, y sus derivados estables (p.ej., iloprost, cicaprost, misoprostol),
- los inhibidores de las proteínas RAS oncogénicas que influyen sobre la transducción mitótica de señales tales como, por ejemplo, los inhibidores de la proteín-farnesil transferasa.
- Los anticuerpos generados en forma natural o sintética que están dirigidos contra los factores o sus receptores que favorecen el crecimiento del tumor tales como, por ejemplo, el anticuerpo erbB2.

El invento también se refiere a los medicamentos a base de los compuestos de fórmula general I que son aceptables desde el punto de vista farmacéutico, es decir que no son tóxicos en las dosis empleadas, y que se encuentran eventualmente junto a aditivos y excipientes usuales.

Los compuestos del invento pueden ser elaborados en forma de preparados farmacéuticos para administración enteral, percutánea, parenteral o para aplicación local, valiéndose para ello de los métodos conocidos de la galénica. Pueden ser administrados en forma de tabletas, grageas, cápsulas de gelatina, granulados, supositorios, implantes, soluciones acuosas o aceitosas estériles e inyectables, soluciones acuosas o aceitosas estériles e inyectables, suspensiones o emulsiones, ungüentos, cremas y geles.

La o las sustancias activas se pueden mezclar con los aditivos usualmente empleados en la galénica tales como, por ejemplo, goma arábiga, talco, almidón, manitol, metilcelulosa, lactosa, agentes tensoactivos tales como Tweens o Myrj, estearato de magnesio, excipientes acuosos o no acuosos, derivados de la parafina, agentes humectantes, agentes dispersantes, agentes emulsionantes, conservantes y aromas para corregir el sabor (por ejemplo, aceites etéreos).

Por lo tanto, el invento también se refiere a las composiciones farmacéuticas que en calidad de sustancia activa contienen al menos un compuesto del invento. Una

unidad de dosificación acontiene aproximadamente 0,1 a 100 mg de sustancia(s) activa(s). La dosis de los compuestos del invento que se aplica a los seres humanos es aproximadamente de 0,1 a 1000 mg por día.

Los ejemplos que se indicana continuación ayudan a ilustrar el invento con más detalle, pero sin limitarlo a ellos.

Ejemplo 1

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

Preparación de (4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-hidroxi-5-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-2,6,10,14-tetrametil-3-oxo-15-(2-piridil)-4-(but-3-in-1-il)-undec-6-in-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano; Variante I:

Ejemplo 1a

(3RS,4S)-4-(2-metil-3-hidroxi-8-(trimetilsili)-oct-7-in-2-il)-2,2,-dimetil-[1,3]dioxano

La solución de 6,33 g (34 mmol) (4S)-4-(2-metil-1-oxo-prop-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano que ha sido preparada de forma análoga al procedimiento descripto en el documento DE 197 51 200.3, en 10 ml de tetrahidrofurano libre de agua, se mezcla de a partes, bajo atmósfera de argon, con la solución de, en total, 50 mmol de bromuro de magnesio 5-trimetilsilil-pent-4-in-1-il en tetrahidrofurano, se

calienta a 60°C y se agita durante 1,5 horas. Se vierte sobre agua y se extrae varias veces con acetato de etilo. Se lavan los extractos orgánicos unificados con agua y solución de cloruro de sodio saturada y se seca sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de filtrar y extraer el disolvente, se purifica por cromatografía sobre gel de sílice fino con un sistema de gradientes de n-hexano y acetato de etilo. Se aislan 6,22 g (19 mmol, 56%) de los epimeros 3R y 3S del compuesto del título, así como 1,35 g (4S)-4-(2-metil-1-hidroxi-prop-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano, al estado de aceite incoloro.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ= 0,14 (9H), 0,73+0,88 (3H), 0,91 (3H), 1,28-1,93 (12H), 2,21-2,33 (2H), 3,40-3,72 (2H), 3,80-4,03 (3H) ppm.

Ejemplo 1b

(4S)-4-(2-metil-3-oxo-8-(trimetilsili)-oct-7-in-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano

La solución de 6,22 g (19 mmol) de una mezcla de los compuestos obtenidos de acuerdo con el ejemplo 1a em 200 ml de diclorometano libre de agua se mezcla mediante un tamiz molecular (4A, aprox. 20 esferas), 4,01 g de óxido de N-metilmorfolino-N, 335 mg de perrutenato de tetrapropilamonio y se agita durante 16 horas a 23°C en una atmósfera de argón seco. Se concentra y purifica el producto crudo mediante cromatografía sobre gel de sílice con un sistema de

gradientes de n-hexano y acetato de etilo. Se aislan 5,17 g (15,9 mmol, 84%) del compuesto del título al estado de aceite incoloro.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ= 0,15 (9H), 1,07 (3H), 1,13 (3H), 1,28-1,36 (1H), 1,33 (3H), 1,41 (3H), 1,53-1,81 (3H), 2,22 (2H), 2,62 (2H), 3,85 (1H), 3,97 (1H), 4,06 (1H) ppm.

Ejemplo 1c

(4S(4R,5S,6S,10RS))-4-(5-hidroxi-2,6-dimetil-3-oxo-4-(4-(trimetilsili)-but-3-in-1-il)-10-[[difenil(1,1-dimetil-etil)silil]oxi]-undec-6-in-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano (A) y (4S(4S,5R,6S,10RS))-4-(5-hidroxi-2,6-dimetil-3-oxo-4-(4-(trimetilsili)-but-3-in-1-il)-10-[[difenil(1,1-dimetil-etil)silil]oxi]-undec-6-in2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano (B)

La solución de 1,33 ml diisopropilamino en 35 ml de tetrahidrofurano libre de agua se enfria en una atmósfera de argon seco a -30°C, se mezcla con 4,28 ml de una solución 2,4 molar de n-butillitio en n-hexano y se aguata por 15 minutos. A -78°C se agrega de a gotas la solución de 2,87 g (8,84 mmol) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 1c en 35 ml de tetrahidrofurano y se deja reaccionar durante 1 hora. Seguidamente se mezcla lentamente con la soluci´n de 3,93 g (10,3 mmol) de (2S,6RS)-2-metil-6-(terbutil-difenilsililoxi)-heptanal, que se ha obtenido de manera análoga al procedimiento descripto en el documento DE 197 51 200.3, en 35 ml de tetrahidrofurano y se vierte después de

una hora en una solución de cloruro de amonio saturado. Se diluye con agua, se extrae varias veces con acetato de etilo, los extractos orgánicos unidos con una solució de cloruro de sodio saturada, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra al vacio. Después de una cromatografía en columna sobre gel de sílice con un sistema de gradientes de n-hexano y acetato de etilo se obtienen junto con el material de salida 2,40 g (3,39 mmol, 38%) del compuesto A del título, así como 1,52 g (2,15 mmol, 24% del diastereómero B

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de A: δ= 0,16 (9H), 0,83 (3H), 1,00 (3H), 1,02 (3H), 1,04 (9H), 1,10-1,77 (10H), 1,28 (3H), 1,31 (3H), 1,37 (3H), 1,83-2,03 (2H), 2,19-2,38 (2H), 3,52 (1H), 3,62 (1H), 3,78-3,92 (2H), 3,98 (1H), 4,23 (1H), 7,30-7,46 (6H), 7,67 (4H) ppm.

^{1}H-NMR ($CDCl^3$) de B: δ= 0,13 (9H), 0,86+0,92 (3H), 0,95-1,77 (16H), 1,03 (9H), 1,21+1,25 (3H), 1,32 (3H), 1,40 (3H), 1,88-2,09 (2H), 2,26 (1H), 2,39 (1H), 3,29-3,54 (2H), 3,77-3,90 (2H), 3,96 (1H), 4,18 (1H), 7,31-7,46 (6H), 7,67 (4H) ppm.

Ejemplo 1d

(4S(4R,5S,6S,10RS))-4-(2,6-dimetil-3-oxo-4-(4-trimetilsili-5-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-but-3-in-1-il)-10-[[difenil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-undec-6-in-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano

La solución de 2,35 g (3,32 mmol) del compuesto A preparado de acuerdo con el ejemplo 1C, en 55 ml de diclorometano libre de agua se mezcla en una atmósfera de argón seco, con 3,04 ml de 3,4-dihidro-2H-pirano, 0,67 g de ácido p-toluenosulfónico y se agita durante 48 horas a 23°C. Se vierte en una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se separa la fase orgánica y se seca sobre sulfato de sodio. Después de filtrar y retirar el disolvente, se cromatografia el resto sobre gel de sílice con una mezcla de n-hexano y acetato de etilo. Se aislan 2,29 g (2,89 mmol, 87%) del compuesto del título al estado de aceite incoloro.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ= 0,05 (9H), 0,88-2,15 (28H), 1,03 (9H), 1,41 (3H), 1,59 (3H), 2,21-2,48 (1H), 3,31-4,53 (9H), 7,30-7,45 (6H), 7,69 (4H) ppm.

Ejemplo 1e

(4S(4R,5S,6S,10RS))-4-(2,6-dimetil-10-hidroxi-3-oxo-5-(tetrahidro-2-H-piran-2-iloxi)-4-(but-3-in-1-il)-undec-6-in-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano

La solución de 2,48 g (3,13 mmol) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 1d, en 25 ml de tetrahidrofurano libre de agua, se mezcla en una atmósfera de argón seco con 12,5 ml de una solución molar de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano y se agita durante 4 horas a 23°C. Se mezcla con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se extrae varias veces con acetato de etilo, se

lava con solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. El resto obtenido después de filtrar y retirar el disolvente, se purifica por cromatografía sobre gel de sílice con un sistema de gradientes de n-hexano y acetato de etilo. Se aislan 1,41 g (2,93 mmol, 94%) del compuesto del título al estado de aceite incoloro.

Ejemplo 1f

(4S(4R,5S,6S,10RS))-4-(2,6-dimetil-3,10-dioxo-5-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-4-(but-3-in-1-il)-undec-6-in-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano

De manera análoga al ejemplo 1b se hacen reaccionar 1,27 g (2,63 mmol) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 1e y se aislan después del tratamiento y la purificación, 1,14 g (2,38 mmol, 91% del compuesto del título al estado de aceite incoloro.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ= 0,95-2,48 (29H), 0,98+1,01 (3H), 1,42 (3H), 2,13 (3H), 3,29-3,47 (2H), 3,64-4,04 (4H), 4,20+4,32 (1H), 4,39+4,50 (1H) ppm.

Ejemplo 1g

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-[[difenil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-5-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-2,6,10,14-tetrametil-3-oxo-15-(2-piridil)-4-(but-3-in-1-il)-undec-6-in-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]-dioxano

La suspensión de 2,87 g (3,57 mmol) de (5E,3S)-[3-[[(1,1-dimetiletil)difenilsilil]oxi]-4-metil-5-(2-piridil)-pent-4-

en-1-il]trifenil-yoduro de fosfonio, que se ha preparado de manera análoga al procedimiento descripto en el documento DE 197 51 200.3, en 11 ml de tetrahidrofurano libre de agua, se mezcla a 0°C en una atmósfera de argón seco, con 2,72 ml de una solución 1,6 M de n-butillitio en n-hexano y se calienta a 23°C. A esta solución roja se le agrega lentamente de a gotas, la solución de 1,14 g (2,38 mmol) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 1F en 11 ml tetrahidrofurano, se agita durante 2 horas, se vierte sobre una solución saturada de cloruro de amonio y se extrae varias veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos unidos se secan sobre sulfato de sodio y se concentran al vacio. Después de cromatografiar sobre columba de gel de sílice con un sistema de gradientes de n-hexano y acetato de etilo, se obtienen junto con 20% del material de salida, 860 mg (0,98 mmol, 41% del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ= 0,82-2,41 (41H), 1,05 (9H), 2,00 (3H), 3,23-3,45 (2H), 3,60-4,02 (3H), 4,08-4,51 (3H), 4,92-5,24 (1H), 6,16-6,76 (1H), 6,92-7,08 (2H), 7,21-7,43 (6H), 7,49-7,72 (5H), 8,55 (1H) ppm.

Ejemplo 1h; variante I(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-hidroxi-5-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-2,6,10,14-tetrametil-3-oxo-15-(2-piridil)-4-(but-3-in-1-il)-undec-6-in-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano

De forma análoga al ejemplo 1b se hacen reaccionar 482 mb

(550 micromol) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 1g y se aisla despues de tratar y purificar, 256 mg (401 micromol, 73%) del compuesto del título al estado de aceite incoloro.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ= 0,88-2,48 (35H), 1,42 (3H), 1,64+1,72 (3H), 2,08 (3H), 3,29-3,47 (2H), 3,64-4,04 (4H), 4,12-4,35 (2H), 4,41+4,51 (1H), 5,20 (1H), 6,59 (1H), 7,09 (1H), 7,23 (1H), 7,63 (1H), 8,60 (1H) ppm.

Preparación de (4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-hidroxi-5-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-2,6,10,14-tetrametil-3-oxo-15-(2-piridil)-4-(but-3-in-1-il)-undec-6-in-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]-dioxano; variante II:

Ejemplo 1i

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-[[difenil(1,1-dimetil-etil)silil]oxi]-5-hidroxi-2,6,10,14-tetrametil-3-oxo-15-(2-piridil)-4-(4-(trimetilsilil)-but-3-in-1-il)-undec-6-in-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano (A) y (4S(4S,5R, 6S, 10E/Z,13S,14E))-4-(13-[[difenil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-5-hidroxi-2,6,10,14-tetrametil-3-oxo-15-(2-piridil)-4-(4-(trimetilsilil)-but-3-in-1-il)-undec-6-in-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano (B)

De manera análoga al ejemplo 1C, se hacen reaccionar 2,85 g (8,78 mmol) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 1b, con 3,62 g (6,71 mmol) de (2S,6E/Z,9S,10E)-2,6,10-trimetil-9-[[difenil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-1-oxo-11-(2-

piridil)-undeca-6,10-dien, que se ha preparado por analogía del procedimiento descripto en el documento DE 197 51 200.3. Después del tratar y purificar, se obtienen junto con el material de salida, 1,28 g (1,49 mmol, 22%) del compuesto A del título, así como 1,73 g (2,00 mmol, 30%) del compuesto B del título, al estado de aceite incoloro.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de A: δ= 0,13 (9H), 0,86-2,52 (36H), 1,08 (9H), 1,42+1,58 (3H), 2,01 (3H), 3,32-4,85 (9H), 5,00 (1H), 6,23 (1H), 6,97-7,09 (2H), 7,21-7,45 (6H), 7,57 (1H), 7,61-7,75 (4H), 8,56 (1H) ppm.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de B: δ= 0,12 (9H), 0,77-2,53 (36H), 1,08 (9H), 1,38+1,62 (3H), 2,00 (3H), 3,23-4,86 (9H), 5,02, (1H), 6,23 (1H), 6,96-7,09 (2H), 7,19-7,47 (6H), 7,53-7,76 (5H), 8,57 (1H) ppm.

Ejemplo 1j

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-[[difenil(1,1-dimetil-etil)silil]oxi]-5-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-2,6,10,14-tetrametil-3-oxo-15-(2-piridil)-4-(4-(trimetilsilil)-but-3-in-1-il)-undec-6-in-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano

Análogamente al ejemplo 1d, se hacen reaccionar 1,16 g (1,34 mmol) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 1i y se aislan después del tratamiento y la purificación, 1,12 g (1,18 mmol, 88%) del compuesto del título, al estado de aceite incoloro.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ= 0,13 (9H), 0,86-2,52 (39H), 1,08 (9H),

2,01 (3H), 3,32-4,85 (9H), 5,00 (1H), 6,22 (1H), 6,96-7,09 (2H), 7,21-7,44 (6H), 7,56 (1H), 7,61-7,75 (4H), 8,56 (1H) ppm.

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-hidroxi-5-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-2,6,10,14-tetrametil-3-oxo-15-(2-piridil)-4-(but-3-in-1-il)-undec-6-in-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano

De forma análoga al ejemplo 1e, se hacen reaccionar, 1,12 g (1,18 mmol) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 1j y se aisla, después del tratamiento y purificar, 654 mg (1,03 mmol, 87%) del compuesto del título, al estado de aceite incoloro. El espectro ^{1}H-NMR es idéntico al descripto para el ejemplo 1h, variante I.

Ejemplo 1k

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-1,3,7,15-tetrahidroxi-4,4,8,12,16-pentametil-17-(2-piridil)-6-(but-3-in-1-il)-heptadeca-12,16-dien-5-on

La solución de 654 mg (1,03 mmol) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 1h en 27 ml de etanol libre de agua, se hace reaccionar en atmósfera de argón seco, con 588 mg de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico y se agita durante 3 horas a 23°C. Después de separar el disolvente, se cromatografia el resto sobre gel de sílice con una mezcla de n-hexano y acetato de etilo. Se aislan 484 mg (942 mmoles, 91%) del compuesto del título, al estado de aceite incoloro. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ= 0,90+0,92 (3H), 1,07 (3H), 1,11-2,16

(14H), 1,29 (3H), 1,63+1,42 (3H), 2,00+2,02 (3H), 2,20-2,60 (4H), 2,98 (1H), 3,48-3,67 (2H), 3,78-3,93 (2H), 4,06-4,23 (3H), 5,16+5,24 (1H), 6,52+6,57 (1H), 7,11 (1H), 7,30 (1H), 7,66 (1H), 8,58 (1H) ppm.

Ejemplo 11

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-1,3,7,15-tetrakis-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-4,4,8,12,16-pentametil-17-(2-piridil)-6-(but-3-in-1-il)heptadeca-12,16-dien-5-on

La solución de 673 mg (1,31 mmol) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 1K, en 37 ml diclorometano libre de agua, se enfria a -78°C, en una atmósfera de argón seco, se hace reaccionar con 2,14 ml de 2,6-lutidin, 2,41 ml de éster terbutildimetilsililo del ácido trifluorometanosulfónico, se deja calentar durante 2 horas a 0°C y se agita por dos horas. Se vierte la solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y se extrae varias veces con diclorometano. Se secan los extractos orgánicos unidos sobre sulfato de sodio y se concentra al vacío. Después de cromatografía en columna sobre gel de sílice con el sistema de gradientes de n-hexano y acetato de etilo, se aislan 1,11 g (1,29 mmol, 99%) del compuesto del título, al estado de aceite incoloro.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ= -0,01-0,12 (24H), 0,82-2,33 (55H), 1,08 (3H), 1,22 (3H), 1,60+1,68 (3H), 2,05 (3H), 3,22 (1H), 3,51-3,73 (2H), 3,81 (1H), 3,92 (1H), 4,11 (1H), 5,18 (1H), 6,47 (1H), 7,08 (1H), 7,22 (1H), 7,61 (1H), 8,59 (1H) ppm.

Ejemplo 1m

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-1-hidroxi-3,7,15-tris[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-4,4,8,12,16-pentametil-17-(2-piridil)-6-(but-3-in-1-il)-heptadeca-12,16-dien-5-on

La solución de 1,10 mg (1,13 mmol) del compuesto obtenido de acuerdo con el compuesto 11 en una mezcla de 14 ml diclorometano y 14 ml de metanol, se reacciona a 23°C en una atmósfera de argón seco, con 312 mg ácido canfo-10-sulfónico y se agita durante 2 horas. Se vierte en una solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y se extrae varias veces con diclorometano. Los extractos orgánicos unidos se secan sobre sulfato de sodio y se concentran al vacio. Después de la cromatografía en columna sobre gel de sílice con un sistema de gradientes de n-hexano y acetato de etilo, se aislan 814 mg (950 micromoles, 84%) del compuesto del título, al estado de aceite incoloro.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ= 0,01-0,13 (18H), 0,83-2,33 (47H), 1,12 (3H), 1,23 (3H), 1,61+1,68 (3H), 2,05 (3H), 3,28 (1H), 3,68 (2H), 3,84 (1H), 4,02-4,18 (2H), 5,18 (1H), 6,48 (1H), 7,08 (1H), 7,22 (1H), 7,61 (1H), 8,60 (1H) ppm.

Ejemplo 1n

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-3,7,15-tris-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-4,4,8,12,16-pentametil-5-oxo-17-(2-piridil)-6-(but-3-in-1-il)-heptadeca-12,16-dienal

Se enfria la solución de 0,129 ml cloruro de oxalilo, en 6,3 ml de diclorometano a -70°C en una atmósfera de argón seco, se hace reaccionar con 209 microlitros de sulfóxido de dimetilo, con la solución de 814 mg (950 micromoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 1m, en 6,3 ml de diclorometano libre de agua y se agita durante 0,5 horas. A continuación se hace reaccionar con 646 microlitros de trietilamina, se deja reaccionar durante una hora a -30°C y se mezcla con n-hexano y una solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio. Se separa la fase orgánica, la fase acuosa se extrahe varias veces con n-hexano, los extractos orgánicos unidos se lavan con agua y se secan sobre sulfato de magnesio. El resto obtenido luego de la filtración y extracción de disolventes, se sigue haciendo reaccionar.

Ejemplo 1o

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-3,7,15-tris-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-4,4,8,12,16-pentametil-5-oxo-17-(2-piridil)-6-(but-3-in-1-il)-ácido-heptadeca-12,16-dieno (A) y (3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-3,7,15-tris-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-4,4,8,12,16-pentametil-5-oxo-17-(2-piridil)-6-(but-3-in-1-il)-ácido-heptadeca-12,16-dieno (B)

La solución de 852 mg (máximo 950 micromoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 1n, en 23 ml de acetona, se enfría a -30°C, se hace reaccionar con 1,19 ml de una solución estandartizada de 8N-ácido cromosulfúrico y se agi-

ta durante 1 hora. Se vierte en una mezcla de agua y dietiléter, se lava la fase orgánica con una solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. Después de filtrar y extraer el disolvente, se purifica el resto por cromatografía de gel de sílice con un sistema de gradientes de n-hexano y acetato de etilo. Se aislan 298 mg (342 micromoles, 36% en relación con el educto en el ejemplo 1l) del compuesto A del título, así como 234 mg (269 micromoles, 28% en relación al educto en el ejemplo 1l) del compuesto B del título, al estado de aceite incoloro.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de A: δ= -0,02-0,15 (18H), 0,81-0,99 (30H), 1,05-2,3 (15H), 1,12 (3H), 1,24 (3H), 1,71 (3H), 1,92 (3H), 2,38 (1H), 2,51 (1H), 3,27 (1H), 3,80 (1H), 4,17 (1H), 4,43 (1H), 5,23 (1H), 6,67 (1H), 7,18 (1H), 7,36 (1H), 7,72 (1H), 8,62 (1H) ppm.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de B: δ= -0,01-0,19 (18H), 0,80-0,96 (30H), 1,00-2,45 (16H), 1,13 (3H), 1,27 (3H), 1,57 (3H), 1,94 (3H), 2,54 (1H), 3,28 (1H), 3,88 (1H), 4,13 (1H), 4,40 (1H), 5,12 (1H), 6,49 (1H), 7,18 (1H) 7,38 (1H), 7,71 (1H), 8,62 (1H) ppm.

Ejemplo 1p

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-15-hidroxi-3,7-bis-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-4,4,8,12,16-pentametil-5-oxo-17-(2-piridil)-6-(but-3-in-1-il)-ácido-heptadeca-12,16-dieno

De manera análoga al ejemplo 1e se hacen reaccionar 298 mg

(342 micromoles) del compuesto A obtenido de acuerdo conel ejemplo 1o y se aislan, después del tratamiento, 294 mg (máx. 342 micromoles) del compuesto del título como producto crudo que sigue siendo reaccionado sin ser purificado.

Ejemplo 1q

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-bis-[[dimetil(1,1-dimetil-etil)silil]oxi]-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

La solución de 294 mg (máx. 342 micromoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el invento 1p en una mezcla de 2,6 ml de tetrahidrofurano libre de agua y 30 ml de toluol se hacen reaccionar en una atmósfera de argón seco, con 284 microlitros de trietilamina, 268 microlitros de cloruro de 2,4,6-triclorobenzoílo y se agita durante 20 minutos. Esta mezcla es agregada, de a gotas, en el lapso de 4,5 horas a la solución de 434 mg de 4-dimetilaminopiridina en 132 ml de toluol y se agita durante 0,5 horas a 23°C. Se concentra, se agrega un poco de diclorometano y se purifica por cromatografía sobre gel de sílice con un sistema de gradientes de n-hexano y acetato de etilo. Se aislan 136 mg (184 micromoles, 54%) del compuesto del título al estado de aceite incoloro.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ= -0,08 (3H), 0,13 (9H), 0,80-2,32 (12H), 0,85 (9H), 0,94 (9H), 0,99 (3H), 1,15 (3H), 1,24 (3H), 1,68

(3H), 2,13 (3H), 2,47 (1H), 2,59-2,89 (3H), 3,11 (1H), 4,00 (1H), 4,06 (1H), 5,00 (1H), 5,18 (1H), 6,57 (1H), 7,10 (1H), 7,26 (1H), 7,63 (1H), 8,60 (1H) ppm.

Ejemplo 1

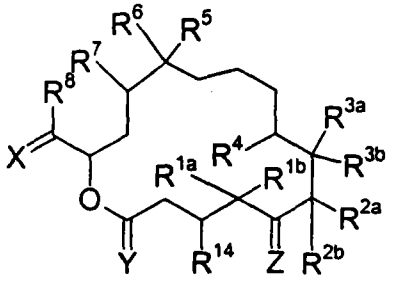
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

La solución de 20 mg (27 micromoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 1p, en 2 ml de tetrahidrofurano libre de agua se hace reaccionar en una atmósfera de argón seco, en parte proporcional con, en total, 0,57 ml de un complejo HF-piridina y se agita durante 24 horas a 23°C. Se vierte en solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio, se extrae varias veces con diclorometano y se secan los extractos orgánicos unidos sobre sulfato de sodio. Después de fistrar y extraer los diluyentes, se purifica el resto obtenido por cromatografía sobre gel de sílice con una mezcla de n-hexano y acetato de etilo. Se aislan 9,1 mg (17,9 micromoles, 66%) del compuesto del título al estado de aceite incoloro, así como mg de monosililéter.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ= 1,09 (6H), 1,19-2,12 (11H), 1,38 (3H), 6,9 (3H), 2,06 (3H), 2,21-2,41 (3H), 2,50 (1H), 2,63 (1H), 2,68 (1H), 3,53 (1H), 3,70 (1H), 4,42 (1H), 4,59 (1H), 5,12 (1H), 5,22 (1H), 6,61 (1H), 7,13 (1H), 7,29 (1H), 7,68 (1H), 8,53 (1H) ppm.

REIVINDICACIONES

1.- Derivados de la epotilona de fórmula general I



I

en donde

R^{1a}, R^{1b} son iguales o diferentes y representan hidrógeno, alquilo (C_{1-10}), arilo, aralquilo (C_{7-20}), o juntos representan un grupo $-(CH_2)_m$ con m = 1, 2, 3, 4 ó 5, un grupo $-(CH_2)-O-(CH_2)$

R^{2a} representa hidrógeno, alquilo (C_{1-10}), arilo, aralquilo (C_{7-20}), $-(CH_2)_{ra}-C\equiv C-(CH_2)_{pa}-R^{26a}$, $-(CH_2)_{ra}-C=C-(CH_2)_{pa}-R^{26a}$,

R^{2b} $-(CH_2)_{rb}-C\equiv C-(CH_2)_{pb}-R^{26b}$, $(CH_2)_{rb}-C=C-(CH_2)_{pb}-R^{26b}$,

ra, rb son iguales o diferentes y representan 0 a 4,

pa, pb son iguales o diferentes y representan son 0 a 3,

R^{3a} representa hidrógeno, alquilo (C_{1-10}), arilo, aralquilo (C_{7-20}),

R^{14} representa hidrógeno, OR^{14a}, Hal,

R^{3b} representa OPG^{14},

R^4 representa hidrógeno, alquilo (C_{1-10}), arilo, aralquilo (C_{7-20}), Hal, OR^{25}, CN,

R^{25} representa hidrógeno, un grupo protector PG^5,

R^{26a}, R^{26b} son iguales o diferentes y representan hidrógeno, alquilo(C_{1-10}), arilo, aralquilo(C_{7-20}), acilo(C_{1-10}), o, si pa o pb son >0, un grupo OR^{27}

R^{27} representa hidrógeno, un grupo protector PG^6,

R^5 representa hidrógeno, alquilo(C_{1-10}), arilo, aralquilo(C_{7-20}), $(CH_2)_s$-A, donde

s significa 1, 2, 3 ó 4,

A representa OR^{22} o Hal

R^{22} representa hidrógeno o PG^4,

R^6, R^7 representan individualmente un átomo de hidrógeno y juntos representan un enlace adicional o un átomo de oxígeno

R^8 representa hidrógeno, halógeno, CN, alquilo (C_{1-10}), arilo, aralquilo(C_{7-20}), todos los cuales pueden estar sustituidos,

X representa un átomo de oxígeno, dos grupos alcoxi OR^{23}, un grupo alquilen(C_{2-10})-α,ω-dioxi de cadena recta o ramificada, H/OR^9 o un grupo $CR^{10}R^{11}$,

en donde

R^{23} representa un resto alquilo (C_{1-20}),

R^9 representa hidrógeno o un grupo protector PG^x,

R^{10}, R^{11} son iguales o diferentes y representan hidrógeno, alquilo (C_{1-20}), arilo, aralquilo (C_{7-20}), o

R^{10} y R^{11}, juntos, forman junto al átomo de carbono del metileno un anillo carbocíclico de 5 a 7 miembros,

Y representa un átomo de oxígeno o dos átomos de hidrógeno

Z representa un átomo de oxígeno o H/OR^{12}, en donde

R^{12} representa hidrógeno o un grupo protector PG^z

Hal representa halógeno, preferentemente fluor, cloro, bromo o yodo.

2.- Compuestos de la fórmula general I, de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizados** porque R^{2a} representa un átomo de hidrógeno.

3.- Compuestos de la fórmula general I, de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizados** porque R^{1a} y R^{1b} representan independientemente un grupo metilo o forman juntos un grupo trimetileno.

4.- Compuestos de la fórmula general I, de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizados** porque R^8 es un átomo de halógeno o un grupo nitrilo.

5.- Compuestos de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizados porque R^8 es un átomo de fluor.

6.- Compuestos de la fórmula general I, de acuerdo con la reivindicación 1, a saber

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-

tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8-trimetilen-

12,16-dimetil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-13-etil-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5-trimetil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

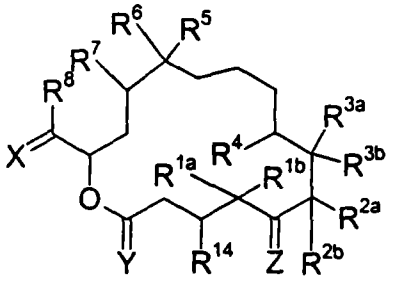
(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-16-etil-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12-trimetil-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

7.- Preparados farmacéuticos que contienen por lo menos un compuesto de la fórmula general I, de acuerdo con la reivindicación 1, así como un vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

8.- Empleo de los compuestos de la fórmula general I, de acuerdo con la reivindicación 1 para preparar medicamentos.

RESUMEN

El presente invento describe los nuevos derivados de 6-alquenil- y 6-alquinil-epotilona de la fórmula general I



I

en la que R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^{3a}, R^{3b}, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 , X, Y y Z tienen los significados indicados en la memoria descriptiva.

Los nuevos compuestos interactúan con la tubulina, estabilizando la microtubulina formada. Son capaces de influir específicamente sobre la fase de división celular y son apropiados para el tratamiento de tumores malignos tales como por ejemplo, los carcinomas de ovario, estómago, cólon, adenocarcinomas, carcinoma de mama, pulmón, cabeza y cuello, melanoma maligno, la leucemia agua linfocítica y mielocítica. También son apropiados paa la terapia contra la angiogénesis, así como para el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas (psoriasis, artritis). Para evitar las excrecencias celulares descontroladas sobre implantes medicinales y para mejorar la tolerancia a estos últimos, estos

compuestos pueden ser incorporados sobre o dentro de los materiales poliméricos empleados para estos casos. Los compuestos pueden ser empleados solos o en combinación con otros principios activos y sustancias de este tipo que se emplean en la terapia de los tumores, con el fin de lograr efectos sinérgicos o magnificados.

2do. EXAMEN DE FORMA PATENTE DE INVENCION

Folio ~~884~~

Radicación no 00- 30787

Concepto Técnico no 1230 Clasificación Internacional de Patentes: A 61 K 39/395

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 38 de la Decisión 486 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención:**

SI [✓] NO [ ] Contiene un resumen de la invención (Art.26-e).

SI [✓] NO [ ] Contiene el título o nombre de la invención (Art.27-d).

SI [✓] NO [ ] Contiene la descripción de la invención (Art.26-b).

SI ✓] NO [ ] NO ES APLICABLE [ ] Contiene los dibujos necesarios para comprender la invención (Art.26-d)

SI [✓] NO [ ] Contiene una o más reivindicaciones. (Art.26-c).

SI [ ] NO [ ] NO ES APLICABLE [✓] Han sido desarrollados los productos y/o procedimientos a partir de recursos genéticos o de sus productos derivados de los que cualquiera de los Países Miembros es país de origen. (Art. 26- h).

SI [ ] NO [ ] NO ES APLICABLE [✓]Los productos y/o procedimientos han sido obtenidos o desarrollados a partir de los conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas, afroamericanas, o locales de los países miembros, de acuerdo a lo establecido en la Decisión 391 y sus modificaciones y reglamentaciones vigentes.(Art.26-i).

SI [ ] NO [✓] La invención se refiere a un producto relativo a un material biológico. (Art.26-J).

SI [✓] NO [ ] La prioridad coincide con la materia reivindicada.

SI [✓] NO [ ] CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

OBSERVACIONES Y OTROS: SI [✓] NO [ ] ver hoja(s) anexa(s)

EXAMINADOR TÉCNICO
202045

Bogotá D. C., Septiembre 4 de 2002

Folio: ~~835~~

Concepto técnico: **1230**

Observaciones:

- Los folios 7 y 8 son reemplazados por los folios 285 y 295 respectivamente.
- La revindicación 1 folios 164, 165, 166 es reemplazada por los folios 286, 287 y 288, atendiendo a solicitud hecha en el primer examen de forma.
- La revidnicación 9 folio 216 es reemplazada en el folio 293, según solicitud hecha en el primer examen de forma.

EXAMINADOR TECNICO:
202045

Bogotá D. C., Septiembre 4, de 2002

829

Folio ~~836~~
416
2003-03-31

2020
Bogotá, D.C.

Doctor(a)
GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO
Apoderado(a)

REFERENCIA:	Radicación No.	**00 30787**
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	416
	Oficio No.	**1801**
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486 de la Comisión de la comunidad andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la misma Decisión.

Cúmplase
Dado en Bogotá, D.C., a los [illegible] 2003

ALIX CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Bogotá, D.C., 26-03-2003 El extracto de esta solicitud fue publicado en el número 526 de la Gaceta de Propiedad Industrial, de fecha 31-03-2003 El término hábil señalado por la ley expiró el 01-07-2003 y SI__NO_X_se presentaron oposiciones por parte de terceros.

202045