

G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA.

039¹²
030

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 00030787 00000006

Folios: 162

Fecha (AMD): 2004-07-16 12:30:33

Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLET

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

11003

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. 000 30787

Solicitud de Patente

Solicitante: Schering Aktiengesellschaft

Yo, GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO, vecino de Bogotá, D. C., portador de la tarjeta profesional No. 5903, obrando como apoderado del solicitante, en la solicitud de patente de la referencia, me permito presentar los documentos mencionados a continuación, para que sean anexados al expediente correspondiente y tenidos en cuenta durante la realización del examen de patentabilidad, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

1. Una nueva memoria descriptiva para la solicitud de patente de la referencia, la cual, por un lado, ha sido adaptada a la memoria de la solicitud PCT correspondiente N° PCT/IB00/00657. Para realizar lo anterior fue necesario modificar las antiguas hojas N° 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 62, 66, 67, 68, 69, 70, 73, 74, 75, 76, 78, 79 y 158 del texto en castellano.

2. Por el otro lado, se ha corregido con el fin de enmendar errores de tipeo y de traducción (especialmente las hojas 12 a 61, 63, 64, 65, 66, 72 y 79 a 157 del texto de la memoria descriptiva originalmente presentada.

3. En dicha nueva memoria descriptiva se ha incorporado, además, el ejemplo N° 34 que se describe en la solicitud PCT/IB00/00657.

4. Un nuevo pliego reivindicatorio que se encuentra formulado de la siguiente manera:

a. la reivindicación 1 fue adaptada a la reivindicación principal de la solicitud PCT/IB00/00657, pero al final de la misma se ha incluido (en un párrafo aparte) la definición de los significados de los grupos PG que se mencionan en dicha reivindicación, a fin de cumplir con lo exigido por el examinador en el informe correspondiente al examen preliminar técnico. También cabe destacar, que en la definición del sustituyente R^{3b} se ha incluido el significado de "hidroxilo" (OH), tal como figura en la reivindicación principal de la solicitud PCT mencionada. Si bien el grupo OH no había sido originalmente reivindicado, existe el sustento necesario como para incorporarlo al nuevo pliego reivindicatorio. Tal sustento se encuentra en la página 67 de la memoria descriptiva actual, donde dice: "PG¹⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector PG..." También se avala este significado en la mayoría de los ejemplos en los cuales existe un grupo "dihidroxilo" en las posiciones 4 y 8 o 7 y 11. La presencia en la reivindicación 1 de un grupo OH en la definición de R^{3b} permite la correcta subordinación de la reivindicación 14 del nuevo pliego reivindicatorio.

b. Las reivindicaciones 2 a 8 del presente pliego reivindicatorio coinciden con las reivindicaciones originalmente presentadas (en la reivindicación 6 se han corregido algunos errores en los nombres de los compuestos originalmente reivindicados)

c. La reivindicación 9 actual coincide con la presentada al contestar el requerimiento correspondiente al examen preliminar, por lo que está dirigida a los profármacos de los compuestos de fórmula general I.

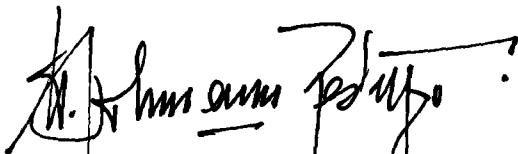
d. Las nuevas reivindicaciones 10 a 25 del presente pliego reivindicatorio corresponden a las reivindicaciones 7 a 18, 20 y 24 a 26 de la solicitud PCT correspondiente N° PCT/IB00/00657. En las reivindicaciones 23 y 24 del nuevo pliego reivindicatorio de la presente solicitud colombiana (correspondientes a las reivindicaciones 24 y 25 de la solicitud PCT) se ha corregido la definición del sustituyente R^{13a}, y en la reivindicación 24 también la definición del sustituyente R^{14a}, ya que estos sustituyentes presentaban una definición poco clara en la solicitud PCT correspondiente.

5. Finalmente el título de la invención debe ser modificado de la siguiente manera, adaptándolo también al título de la solicitud PCT/IB00/00657.

“DERIVADOS DE 6-ALQUENIL-, 6-ALQUINIL- Y 6-EPOXI-EPOTILONA, PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACIÓN Y SU EMPLEO EN PREPARADOS FARMACÉUTICOS”

De la señora Jefe,

Atentamente,

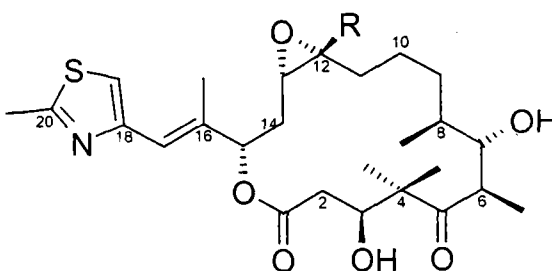


GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO
C. C. No. 2 878 023 de Bogotá
T. P. 5903

Derivados de 6-alquenil-, 6-alquinil- y 6-epoxi-epotilona, procedimientos para su preparación y su empleo en preparados farmacéuticos

MEMORIA DESCRIPTIVA

Höfle y col. describen el efecto citotóxico que tienen las sustancias naturales denominadas epotilona A (R = hidrógeno) y epotilona B (R = metilo)



epotilona A (R = H), epotilona B (R = CH₃)

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 estructu-

4
842
833

ral 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 descritos por Höfle y col. en la patente mundial n° 97/19086. Estos derivados se obtuvieron a partir de la epotilona A o B natural. Como posibles sustancias de partida para estos fines también se describen las epotilonas C y D (doble ligadura entre los átomos de carbono 12 y 13: epotilona C = desoxiepotilona A; epotilona D = desoxiepotilona B).

Nicolaou y col. describen otra síntesis de la epotilona y de los derivados de la epotilona en Angew. Chem. 1997, 109, N° 1/2, 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 epoti-

843
834

lona B.

Los derivados de la epotilona, y en parte también la epotilona C y D, también se describen en las solicitudes de patente mundial N° 99/07692, 99/02514, 99/01124, 99/67252, 98/25929, 97/19086, 98/38192, 99/22461 y 99/58534.

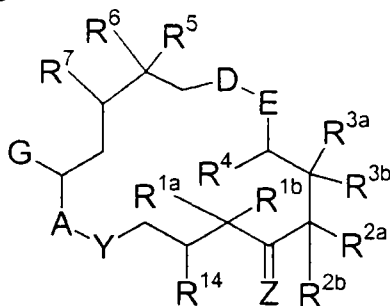
Los derivados de epotilona previamente conocidos no contienen un radical alqueniilo, alquinilo o epoxi en el átomo de carbono 6 (véase la fórmula indicada más arriba) del esqueleto de la epotilona.

Resumen de la invención

Un 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 estudio más amplio de la memoria descriptiva y de las reivindicaciones anexadas le permitirá al técnico en la materia entender otros objetos y ventajas de este invento.

El presente invento describe los nuevos derivados de la epotilona de fórmula general I



I,

en donde

R^{26a}, R^{26b} son iguales o diferentes y representan hidrógeno, alquilo (C₁₋₁₀), arilo (C₆₋₁₂), aralquilo (C₇₋₂₀), todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos, aci-

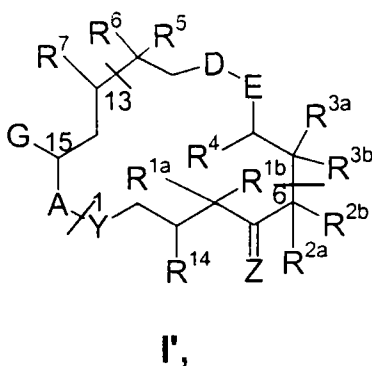
- lo(C₁₋₁₀), o, si pa o pb son >0, un grupo OR²⁷
- R²⁷ representa hidrógeno, un grupo protector PG⁶,
- R⁵ representa hidrógeno, alquilo(C₁₋₁₀), arilo (C₆₋₁₂), aralquilo(C₇₋₂₀), todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos, (CH₂)_s-T, donde
- s significa 1, 2, 3 ó 4,
- T representa OR²² o Hal
- R²² representa hidrógeno o un grupo protector PG⁴,
- R⁶, R⁷ representan individualmente un átomo de hidrógeno y juntos representan un enlace adicional o un átomo de oxígeno,
- G representa un grupo X=CR⁸, un resto arilo bi- o tricíclico,
- R⁸ representa hidrógeno, halógeno, CN, alquilo(C₁₋₁₀), arilo (C₆₋₁₂), aralquilo(C₇₋₂₀), todos los cuales pueden estar sustituidos,
- X representa un átomo de oxígeno, dos grupos alcoxi OR²³, un grupo alquilen(C₂₋₁₀)-α,ω-dioxi de cadena recta o ramificada, H/OR⁹ o un grupo CR¹⁰R¹¹, en donde
- R²³ representa un resto alquilo (C₁₋₂₀) que puede estar opcionalmente sustituido,
- R⁹ representa hidrógeno o un grupo protector PG^x,
- R¹⁰, R¹¹ son iguales o diferentes y representan hidrógeno, alquilo (C₁₋₂₀), arilo (C₆₋₁₂), aralquilo (C₇₋₂₀), todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos, o
- R¹⁰ y R¹¹, juntos, forman junto al átomo de carbono

846
837

del metileno un anillo carbocíclico de 5
a 7 miembros,

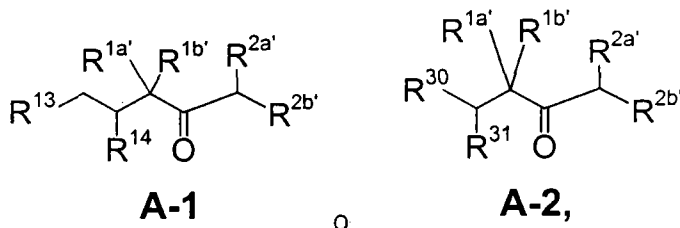
- D-E representa un grupo $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-$,
A-Y representa un grupo $\text{O}-\text{C}(=\text{O})$, $\text{O}-\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})$,
 $\text{NR}^{29}-\text{C}(=\text{O})$, $\text{NR}^{29}-\text{SO}_2$,
 R^{29} representa hidrógeno, alquilo (C_{1-10}),
Z representa un átomo de oxígeno o H/OR^{12} , en donde
 R^{12} representa hidrógeno o un grupo protec-
tor 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_f , B_f y C_f , cuyo proceso es otro aspecto del invento. 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-1 ó A-2



en donde

$\text{R}^{1a'}$, $\text{R}^{1b'}$, $\text{R}^{2a'}$ y $\text{R}^{2b'}$ 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 (C_{6-12}), aralquilo (C_{7-20}), donde cada uno de ellos puede estar opcionalmente sustituido.

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,

R^{30} representa hidrógeno

R^{31} representa hidroxilo, o

R^{30} , R^{31} juntos representan un átomo de oxígeno o un grupo alquilen(C_{2-10})- α,ω -dioxi de cadena recta o ramificada, o

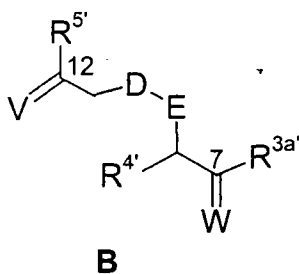
R^{30} , R^{31} representan independientemente un grupo alcoxi(C_{1-10}),

incluyendo todos los estereoisómeros y sus mezclas, y en donde los grupos de hidroxilo libre en R^{13} , R^{14} y R^{31} pueden estar eterificados o esterificados, los grupos de carbonilo libre en A-1 o A-2 y R^{13} pueden estar formando un cetel, un enoléter o pueden estar reducidos, y los grupos de ácido libre en A-1 o A-2 pueden encontrarse como sales por transformación con bases.

B_f representa un fragmento (C_{7-12}) (contando en el sentido

850
8
839

de la epotilona) de fórmula general



en donde

D, E, R^{3a'}, R^{4'}, R^{5'} tienen los significados indicados

anteriormente para D, E, R^{3a}, R⁴ y R⁵ y

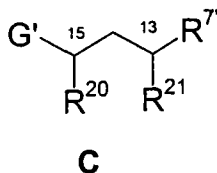
V representa un átomo de oxígeno, dos grupos de alcoxi OR¹⁷, un grupo alquilen(C₂₋₁₀)-α,ω-dioxi de cadena recta o ramificada o H/OR¹⁶,

W representa un átomo de oxígeno, dos grupos de alcoxi OR¹⁹, un grupo alquilen(C₂₋₁₀)-α,ω-dioxi de cadena recta o ramificada o H/OR¹⁸,

R¹⁶, R¹⁸ representan independientemente hidrógeno o un grupo protector PG¹,

R¹⁷, R¹⁹ representan independientemente alquilo (C₁₋₂₀).

C_f representa un fragmento (C₁₃₋₁₆) (contando en el sentido de la epotilona) de fórmula general



en donde

G' representa un grupo X=CR^{8'}-, un resto arilo bicíclico o tricíclico

R^{8'} tiene el significado indicado anteriormente en la fórmula general I para R⁸ y

R^{7'} representa un átomo de hidrógeno,

R²⁰ representa halógeno, N₃, NHR²⁹, un grupo hidroxilo,

un grupo hidroxilo protegido O-PG², un grupo amino protegido NR²⁹PG², un grupo alquilsulfonilo(C₁₋₁₀) que eventualmente puede estar perfluorado, un grupo benzoilo(C₁₋₄), nitro, cloro o bromo, un grupo NR²⁹SO₂CH₃, un grupo NR²⁹C(=O)CH₃, un grupo CH₂-C(=O)-CH₃,

R²¹ representa un grupo hidroxilo, halógeno, un grupo hidroxilo protegido OPG³, un radical halogenuro de fosfonio PPh₃⁺Hal⁻ (Ph = fenilo; Hal = F, Cl, Br, I), un radical fosfonato P(O)(OQ)₂ (Q = alquilo (C₁₋₁₀) o fenilo) o un radical fosfinóxido P(O)Ph₂ (Ph = fenilo),

X representa un átomo de oxígeno, dos grupos alcoxi OR²³, un grupo alquilen(C₂₋₁₀)-α,ω-dioxi de cadena recta o ramificada, H/OR⁹ o un grupo CR¹⁰R¹¹, en donde

R²³ representa un resto alquilo (C₁₋₂₀),

R⁹ representa hidrógeno o un grupo protector PG³,

R¹⁰, R¹¹ son iguales o diferentes y representan hidrógeno, alquilo(C₁₋₂₀), arilo (C₆₋₁₂), aralquilo (C₇₋₂₀), donde cada uno de ellos puede estar opcionalmente sustituido, o

R¹⁰ y R¹¹, 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^{2b}, R^{3a}, R⁴, R⁵, R⁸, R¹⁰, R¹¹, R^{13a}, R^{13b}, R^{14a}, R^{14b}, R^{15a}, R^{15b}, R¹⁷, R¹⁹, R²³, R^{26a}, R^{26b}, R^{28a}, R^{28b} y R²⁹ se entienden los grupos alquilo de cadena recta o ra-

853
10
841

mificada 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^{2b} , R^{3a} , R^4 , R^5 , R^8 , R^{10} , R^{11} , R^{13a} , R^{13b} , R^{14a} , R^{14b} , R^{15a} , R^{15b} , R^{17} , R^{19} , R^{23} , R^{26a} , R^{26b} , R^{28a} , R^{28b} 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, en particular, R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} , R^4 , R^5 , R^8 , R^{10} , R^{11} , R^{13a} , R^{13b} , R^{14a} , R^{14b} , R^{15a} , R^{15b} , R^{26a} , R^{26b} , R^{28a} y R^{28b} 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, benzotiazolilo, benzoxazolilo, 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}).

Por restos arilo G bíciclicos y tricíclicos se entienden restos carbocíclicos o heterocíclicos sustituidos y no sustituidos con uno o varios heteroátomos como, por ejemplo, naftilo, antrilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, quinolilo, isochinolilo, benzoxazinilo, benzofuranilo, indolilo, indazolilo, quinoxalinilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tienopiridinilo, piridopiridinilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, dihidroindolilo, que pueden estar mono o polisustituidos con halógeno, OH, O-alquilo, CO_2H , CO_2 -

85A
842

alquilo, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{CN}$, alquilo(C_{1-20}), acilo(C_{1-20}), aciloxi (C_{1-20}).

Los grupos de aralquilo en R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} , R^4 , R^5 , R^8 , R^{10} , R^{11} , R^{13a} , R^{13b} , R^{14a} , R^{14b} , R^{15a} , R^{15b} , R^{26a} , R^{26b} , R^{28a} y R^{28b} 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 polisustituídos con halógeno, OH, O-alquilo, CO_2H , CO_2 -alquilo, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{CN}$, alquilo (C_{1-20}), acilo (C_{1-20}), aciloxi (C_{1-20}).

Los grupos alcoxi que contienen los sustituyentes R^{30} , R^{31} y 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}) aroílo, así como alcoxicarbonilo(C_{1-20}). Otros grupos protectores son los conocidos en el arte previo y pueden ser usados de manera conocida.

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, tetrahidropiraniilo, te-

trahidrofuranilo, 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.

Por grupos protectores de amino se entienden los restos que son conocidos para el técnico en la materia. Entre ellos se pueden nombrar, por ejemplo, el grupo Alloc, Boc, Z, bencilo, f-Moc, Troc, Stabase o benzostabase.

Los grupos acilo PG pueden contener entre 1 y 20 átomos de carbono, siendo preferidos los grupos formilo, acetilo, propionilo, isopropionilo y pivalilo.

El índice m del grupo alquileo 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 R^{30} , R^{31} , U, 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-5,5,7,9,13-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-il)3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

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

856
844

dil) etenil) -1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7- (but-3-in-1-il) ci-
clohexadec-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-
dioxabicciclo[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-dioxabicciclo[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-dioxabicciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13R/Z,16S(E)) -4,8-dihidroxi-16- (1-metil-2- (2-
piridil) etenil) -1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7- (but-3-en-11-
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-dioxabicciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E)) -4,8-dihidroxi-16- (2- (2-piri-
dil) 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-piridil) etenil) -8,8,12,16-tetrametil-4,17-
dioxabicciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

857⁴
845

(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- (but-3-en-1-il) -3- (1-fluoro-2- (2-piridil) etenil) -8, 8, 12, 16-tetrametil-4, 17-dioxabicciclo[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-dioxabicciclo[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-dioxabicciclo[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-dioxabicciclo[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- (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-

858
846

oxaciciclopropil-1-etil(-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-

8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicciclo[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-oxaciciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

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

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

78
859
847

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

24
860
848

(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-(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-dioxabicciclo[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-bioxabicciclo[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-dioxabicciclo[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-dioxabicciclo[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-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-dioxabicyclo[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-dioxabicyclo[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-dioxabicyclo[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-dioxabicyclo[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-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[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-dioxabíciclo[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-dioxabíciclo[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-dioxabíciclo[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-(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-4,17-dioxabíciclo

[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-dioxabíciclo[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-

863
851

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-dioxabicciclo
[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-dioxabicciclo[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-dioxabicciclo[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-dioxabicciclo[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-

23
8/4
852

tetrametil-4,17-dioxabicyclo[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-dioxabicyclo[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-dioxabicyclo[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-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-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-dioxabicyclo[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-

24
865
853

en-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicciclo[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-dioxabicciclo[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-dioxabicciclo[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-dioxabicciclo[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-dioxabicciclo[14.1.0]heptadecen-5,9-diona

23
866
854

(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-dioxabicciclo[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-dioxabicciclo[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-dioxabicciclo[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-dioxabicciclo[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-te-

trametil-4,17-dioxabicciclo[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-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-dioxabicciclo[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-dioxabicciclo[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-dioxabicciclo[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-dioxabicciclo[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-dioxabicciclo[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-dioxabicciclo[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-dioxabicciclo[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-dioxabicciclo[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-dioxabicciclo[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-dioxabicciclo[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-dioxabicciclo[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-dioxabicciclo[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-dioxabicciclo[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-

870
27
858

tetrametil-4,17-dioxabicciclo[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-dioxabicciclo[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-(oxa-
ciclopropilmetil)-3-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-
8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicciclo[4.1.0]heptadecan-5,9-
diona
(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metilo-
xazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(oxaciclo-
propilmetil)-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-dioxabicciclo[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-(oxa-
ciclopropilmetil)-3-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-
8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-
diona
(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-

871³⁸
859

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-
dioxabicciclo[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-dioxabicciclo[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-dioxabicciclo[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-dioxabicciclo[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-(oxa-
ciclopropilmetil)-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,-tri-

872
860

metilen-12,16-dimetil-4,17-dioxabicciclo[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-dioxabicciclo[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-dioxabicciclo[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-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-4,17-dioxabicciclo[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-triimetilen-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-dioxabicciclo[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-trimetilen-12,16-dimetil-4,17-dioxabicciclo[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-dioxabicciclo[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-dioxabicciclo[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-dioxabicciclo[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-dioxabicciclo[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-

dioxabicciclo[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-dioxabicciclo[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-dioxabiccilo[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-

075
863

tetrametil-4,17-dioxabicyclo[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-dioxabicyclo[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-dioxabicyclo[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-dioxabicyclo[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-dioxabicyclo[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-dioxabicciclo[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-dioxabicciclo[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-dioxabicciclo[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-dioxibicciclo[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-dioxabicciclo[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-il) - 3- (1-metil-2- (quinolin-2-il) - 8, 8, 12, 16-tetrametil-4, 17-dioxabicciclo[14.1.0]heptadecan-5, 9-diona

(4S, 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-dioxabicciclo[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-dioxabicciclo[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-il) - 8, 8, 12, 16-tetrametil-4-aza-17-oxabicciclo[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-oxabicciclo[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-

878
866

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-oxabicciclo[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-

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

879
35
867

(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/S)-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-oxabicciclo[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-oxabicciclo[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-(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-aza-17-oxabicciclo[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-oxabicciclo[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-oxabicciclo[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-oxabicciclo[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-oxabicciclo[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-oxabicciclo[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,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-
aza-17-oxabicciclo[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, 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-aza-17-oxabicciclo[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, 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-aza-17-oxabicciclo[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, 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-aza-17-oxabicciclo[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, 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-aza-17-oxabicciclo[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-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-aza-17-oxabicciclo[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) -

887

870

ciclohexadec-13-2,6-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-aza-17-oxabicciclo[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,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-aza-17-oxabicciclo[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-oxabicciclo[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-(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-aza-17-oxabicciclo[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,oxabicciclo[14.1.0]heptadecan-

42
883
871

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-oxabicciclo[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-oxabicciclo[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-oxabicciclo[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-oxabicciclo[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

88A
872

(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-aza-17-oxabicciclo[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-oxabicciclo[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-oxabicciclo[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-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-oxabicciclo[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-oxabicciclo[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-(oxa-
 ciclopropilmetil)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-
 tetrametil-4-aza-17-oxabicciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona
 (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-piri-
 dil)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-oxabicciclo[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-oxabicciclo[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-oxabicciclo[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-

886
874

aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dione

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

(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-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dione

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihydroxy-16-(1-fluoro-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-aza-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dione

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-10-(but-3-en-1-yl)-3-(1-fluoro-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dione

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihydroxy-16-(1-chloro-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-aza-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dione

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-10-(but-3-en-1-yl)-3-(1-chloro-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dione

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

(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-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dione

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

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-10-(but-3-en-

887
44
875

1-il)-3-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)8,8,12,16-tetrametil-4-
aza-17-oxabicciclo[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-oxabicciclo[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-oxabicciclo[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-
oxabicciclo[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-oxabicciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-
diona
(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-

47
888
876

(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-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabici-
clo[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-oxabicciclo[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-oxabicciclo[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-oxabicciclo[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-

48
889
46
877

in-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[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-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-aza-17-oxabicyclo[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-oxabicyclo[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-oxabicyclo[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/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-aza-17,oxabicyclo[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-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

890
4
878

(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-oxabicciclo[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, oxabicciclo[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-metiltiazol-4-il) etenil) -
8, 8, 12, 16-tetrametil-4-aza-17-oxabicciclo[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-oxabicciclo[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-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-cloro-2- (2-metiltiazol-4-

il) etenil) 8,8,12,16-tetrametil-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-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-oxabicciclo[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-oxabicciclo[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-oxabicciclo[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-oxabicciclo[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

891
880

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

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

893
881

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-oxabicciclo[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-oxabicciclo[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-oxabicciclo[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-tetrametil-4-aza-17-oxabicciclo[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

894
882

(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-oxabicciclo[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-oxabicciclo[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-oxabicciclo[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-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-oxabicciclo[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-oxabicciclo[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-oxabicciclo[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-oxabicciclo[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-

oxabicciclo[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-oxabicciclo[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-oxabicciclo[14.1.0]heptadecan-

896
884

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-

oxabicciclo[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-oxabicciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,8S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-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-oxabicciclo[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-oxabicciclo[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

897
885

(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-
oxabicciclo[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-
oxabicciclo[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-
oxabicciclo[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-oxabicciclo[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-

898
59
886

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

899
56
887

(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-oxabicciclo[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- (oxa-
ciclopropilmetil) -3- (1-cloro-2- (2-metiloxazol-4-il) etenil) -
8, 8-trimetilen-12, 16-dimetil-4-aza-17-
oxabicciclo[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-en-1-il) -3- (1-metil-2- (2-piridil) etenil) -8, 8, 12, 16-
tetrametil-4, 17-dioxabicciclo[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-dioxabicciclo[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-dioxabicciclo[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- (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-dioxabicciclo[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-metil-2- (2-metiltiazol-4-il) etenil) - 8, 8, 12, 16-tetrametil-4, 17-dioxabicciclo[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- (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-dioxabicciclo[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-dioxabicciclo[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-

60
901
889

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-dioxabicciclo[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-dioxabicciclo[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-dioxabicciclo[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-dioxabicciclo[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-dioxabicciclo[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)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicciclo[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-(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-oxabicciclo[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,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-aza-1-oxabicciclo[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-oxabicciclo[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,oxabicciclo[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-oxabicciclo[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-oxabicciclo[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-oxabicciclo[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-oxabicciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

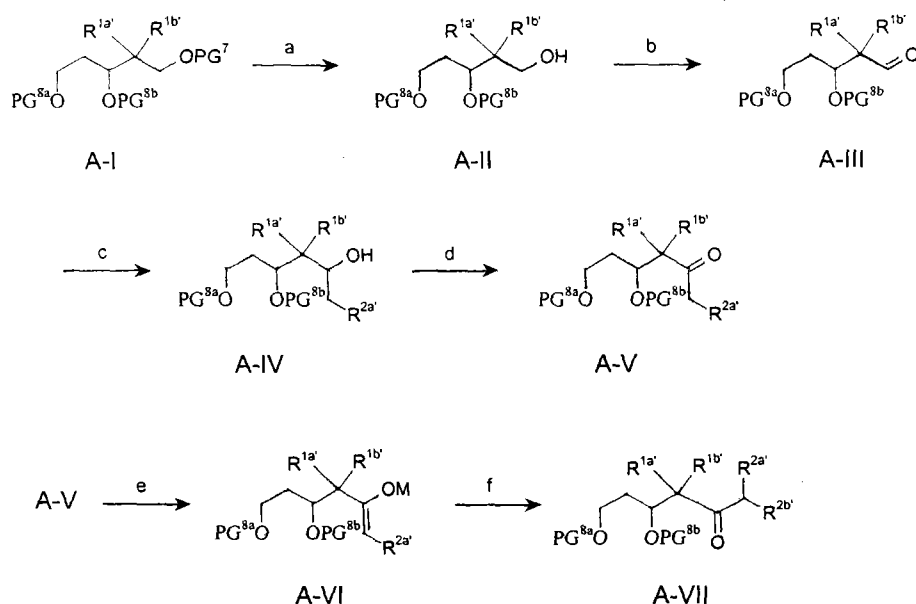
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiloxazol-

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,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-aza-17-oxabicyclo[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-(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-oxabicyclo[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 y
(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-oxabicyclo[14.1.0]hetadecan-5,9-diona.

Obtención de los fragmentos A_f:

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 $\Rightarrow$ 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, tetrahidropiraniilo, tetrahidrofuraniilo, 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

65
gob
894

conjunta un grupo $-\text{CR}^{28a}\text{R}^{28b}$, donde R^{28a} y R^{28b} pueden ser iguales o diferentes y representan hidrógeno, alquilo (C_{1-10}), arilo, aralquilo (C_{7-10}).

Se prefieren aquellos grupos $-\text{CR}^{28a}\text{R}^{28b}$ en los cuales R^{28a} y R^{28b} representan alquilo (C_{1-8}) o R^{28a} representa hidrógeno y R^{28b} representa arilo.

Particularmente preferido es un grupo $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$.

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 p.ej. el fluoruro de tetrabutilamonio, el complejo de piridina-fluoruro de hidrógeno, el fluoruro de potasio o el empleo de ácidos minerales diluídos, la utilización de cantidades catalíticas de ácidos como p. ej., 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 aldehído 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 piridinio, dicromato de piridinio, el complejo de trióxido de cromo - piridina, la oxidación de acuerdo con Swern o métodos similares, por ejemplo, empleando cloruro de oxalilo en dimetilsulfóxido, el uso de periodinanos de Dess-Martin, el empleo de óxidos de nitrógeno, como p.ej. N-óxido de N-metil-morfolino en presencia de catalizadores apropiados como, por ejemplo, perrutenato de tetrapopilamonio en disolventes inertes. Es preferida la oxida-

66
907
164
895

ción segun Swern así como con N-óxido de N-metilomorfolino bajo empleo de perrutenato de tetrapropilamonio.

Paso c ($A-III \Rightarrow A-IV$)

La reacción de los aldehidos A-III a alcoholes de la fórmula A-IV se 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 prefiere el magnesio y el cinc, como halógeno X se prefiere el cloro, el bromo y el yodo.

Paso d ($A-IV \Rightarrow A-V$):

La oxidación del alcohol secundario en A-IV a una cetona A-V se lleva a cabo bajo las condiciones mencionadas bajo el paso b). Se prefiere la oxidación con N-óxido de N-metilomorfolino bajo empleo de perrutenato de tetrapropilamonio.

Paso e ($A-V \Rightarrow A-VI$):

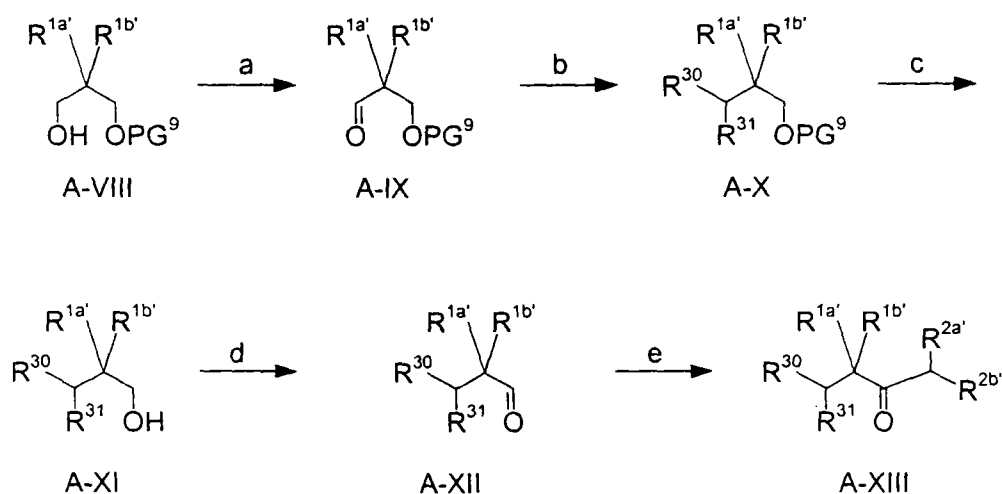
Para la introducción opcional de un resto $R^{2b'}$, que, con excepción de hidrógeno, puede tener los significados ya mencionados, la cetona de la fórmula general A-V es transformada empleando bases fuertes, como preferentemente el diisopropilamido de litio, en el enolato con M como contracción.

Paso f ($A-VI \Rightarrow A-VII$)

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, p.ej., un sulfonato de alquilo o arilo. Como halógeno X se prefiere el cloro, bromo y yodo.

Los fragmentos (partes constitutivas de síntesis) de la fórmula general A-2 pueden ser preparados tal como se describe en Angew. Chemie 1996, 108, 2976-2978. El esquema 2 muestra

otro procedimiento:



Paso a (A-VIII $\Rightarrow$ A-IX):

La oxidación del alcohol primario en A-VIII para obtener el aldehído A-IX se realiza de acuerdo con los métodos descritos para el esquema 1, paso b. Se prefiere la oxidación según Swern así como con N-óxido de N-metilmorfolino bajo empleo de perrutenato de tetrapropilamonio.

Paso b (A-IX $\Rightarrow$ A-X):

El grupo carbonilo en A-IX puede ser transformado, en caso dado, en un cetal, según los métodos conocidos para el técnico en la materia.

Paso c (A-X $\Rightarrow$ A-XI):

El grupo hidroxilo protegido por PG^9 en A-X es liberado. Como grupos protectores PG^9 entran en consideración los grupos protectores descritos para el esquema 1, paso a. Se prefieren aquellos grupos protectores que pueden ser desdoblados por acción de fluoruro, como p.ej. los restos trimetilsililo, terbutildimetilsililo, terbutildifenilsililo, tribencilsililo, triisopropilsililo. Se prefieren particularmente los restos terbutildimetilsililo, triisopropilsililo y terbutildifenilsililo.

Paso d (A-XI $\Rightarrow$ XII):

La oxidación del alcohol primario en A-IX para obtener el adehido A-XII se realiza de acuerdo con los métodos descriptos para el esquema 1, paso b. Se prefiere la oxidación según Swern, así como con N-óxido de N-metilmorfolino bajo empleo de perrutenato de tetrapropilamonio.

Paso e (A-XII $\Rightarrow$ A-XIII):

La introducción de los restos $R^{2a'}$ y/o $R^{2b'}$ y la obtención de la cetona A-XIII se realiza según descripto para el esquema 1 en los pasos c a f.

Obtención de los fragmentos B:

Los fragmentos (partes constitutivas de síntesis) de la fórmula general B_f pueden ser preparados por métodos conocidos, tal como se describe en el documento WO 99/07692.

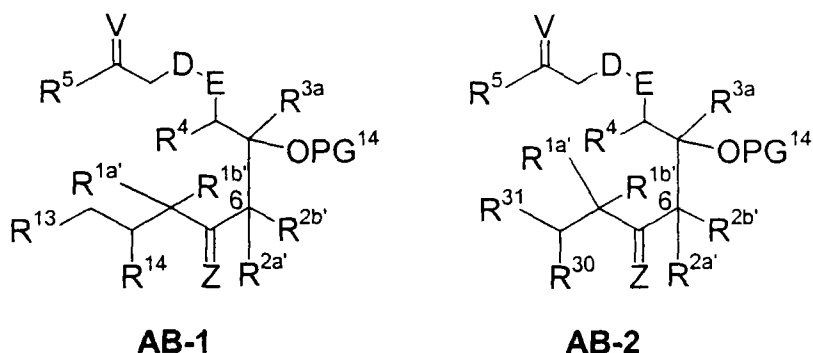
Obtención de los fragmentos C_f :

Los fragmentos (partes constitutivas de síntesis) de la fórmula general C_f pueden ser preparados tal como se describe en los documentos DE 197 51 200.3, DE 199 07 480.1 y WO 99/07692, así como en PCT/EP00/01333 y en el ejemplo 21.

La obtención de los fragmentos A_f , B_f y C_f y su ciclación para I puede llevarse a cabo 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 principio 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_f , B_f y C_f , con las que pueden obtenerse, dado el caso, en forma modificada para el caso de la sustitución en

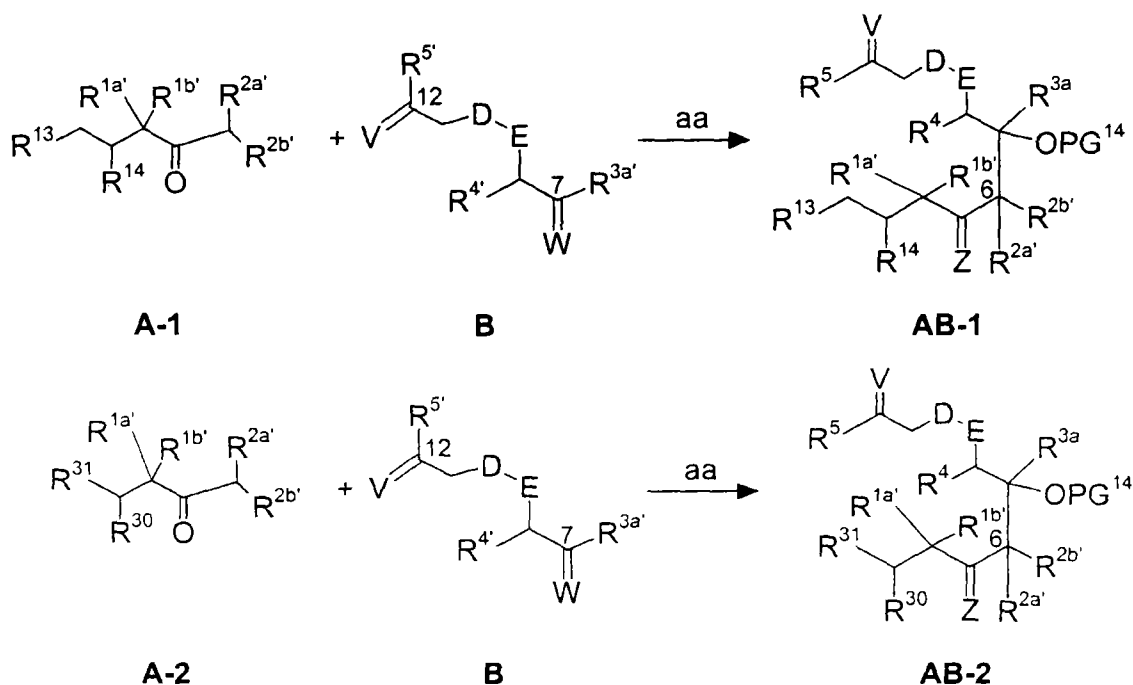
el átomo de carbono 6 de acuerdo con el invento, otros de los aquí reivindicados compuestos de la fórmula general I. Partes constitutivas de síntesis de la fórmula general C_f, en los que está presente como R⁸ un átomo de halógeno, en particular un átomo de fluor, cloro o bromo, son objeto de las solicitudes DE 199 07 480.1 así como de la PCT/EP00/01333.

Los fragmentos de la fórmula general AB



donde R^{1a'}, R^{1b'}, R^{2a'}, R^{2b'}, R^{3a}, R⁴, R⁵, R¹³, R¹⁴, R³⁰, R³¹, V y Z tienen los significados mencionados y PG¹⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector PG, son obtenidos a partir de los mencionados fragmentos A_f y B_f según el procedimiento mostrado en el esquema 3.

Esquema 3

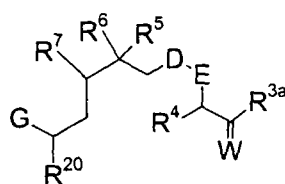


70
68
gH
899

Paso aa ($A_f + B_f \Rightarrow AB$) :

El compuesto B_f , 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_f . El enolato se prepara por reacción con bases fuertes como, por ejemplo, diisopropilamido de litio, hexametildisilazano de litio, a bajas temperaturas.

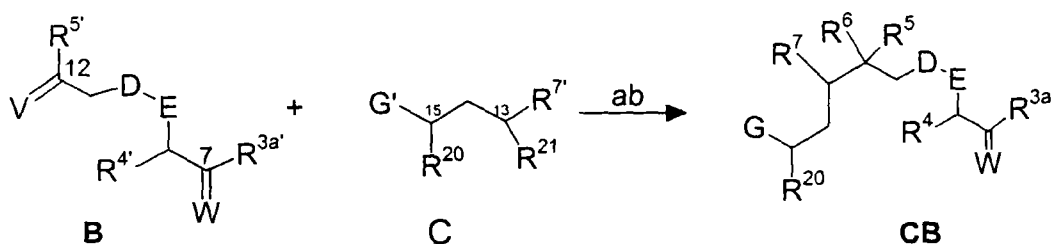
Los fragmentos de la fórmula general BC



BC,

en los que R^{3a} , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{20} , D, E, G y W tienen los significados mencionados, se preparan a partir de los fragmentos B_f y C_f descriptos anteriormente, con el procedimiento mostrado en el esquema 4.

Esquema 4

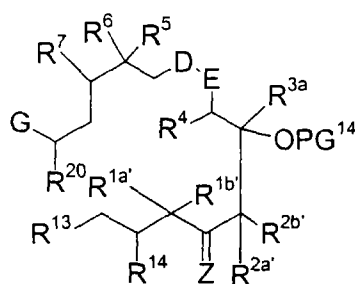


Paso ab ($B_f + C_f \Rightarrow BC$) :

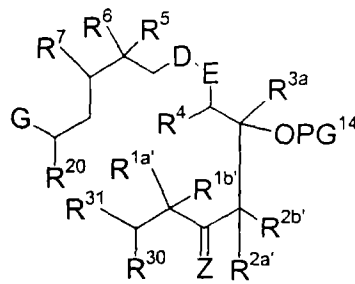
El compuesto C, en el que R^{21} representa una sal de Wittig y donde los grupos carbonilo adicionales eventualmente presentes se encuentran protegidos, se desprotona con una base adecuada tal como, por ejemplo, el n-butil-litio, diisopropilamido de litio, terbutóxido de potasio, hexametildisilaziduro de litio o sodio y se hace reaccionar con un compues-

to B_f , en el cual V representa oxígeno y W representa dos grupos alcoxi 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 ($AB + C_f$)



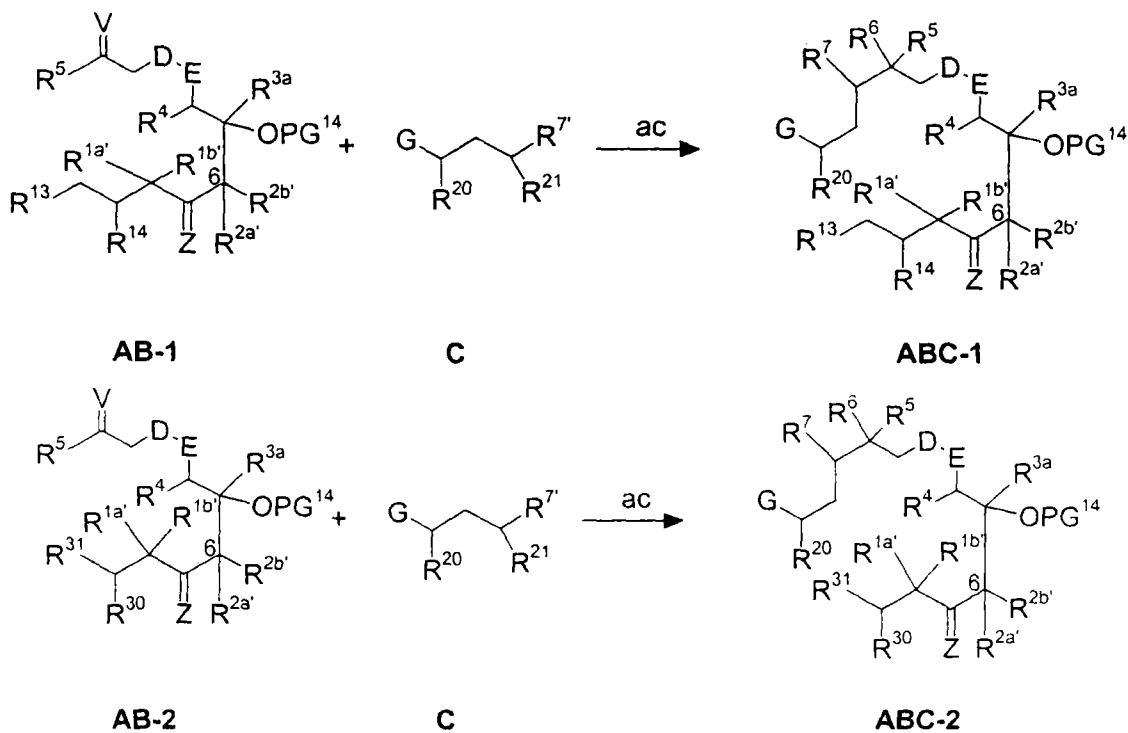
ABC-1



ABC-2,

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} , R^{30} , R^{31} , D, E, G 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 5 y esquema 6, a partir de los fragmentos AB y C descriptos anteriormente.

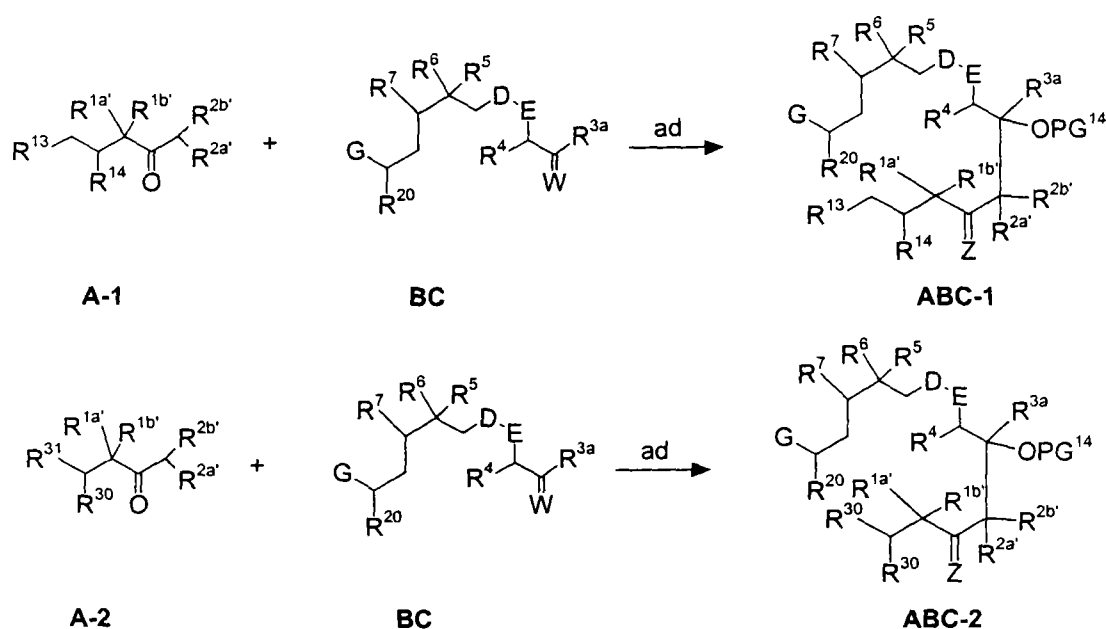
Esquema 5



paso ac ($AB + C_f \Rightarrow ABC$) :

El compuesto C_E , 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, diisopropilamido de litio, terbutóxido de potasio, hexametildisilazido de litio o sodio, y se hace reaccionar con un compuesto AB, donde V representa un átomo de oxígeno.

Esquema 6



Paso ad ($A + BC \Rightarrow ABC$):

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 reacción de bases fuertes tales como, p.ej. diisopropilamido de litio, hexametildisilazano de litio, a bajas temperaturas.

Paso ae ($ABC-1 \Rightarrow I$):

Los compuestos ABC-1, en los cuales R^{13} representa un ácido carbónico CO_2H y R^{20} representa un grupo hidroxilo o un gru-

po amino, se hace transforman en compuestos de fórmula I, en los cuales A-Y representa un grupo O-(C=O) o un grupo NR²⁹-C(=O), empleando para ello los métodos de formación de macrólidos o macrolactamas superiores que son conocidos para el técnico en la materia. Se prefiere emplear para la formación de lactonas el método descrito 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,p.ej., la trietilamina, la 4-dimetilaminopiridina, el hidruro sódico. Para la formación de lactamas se prefiere,p.ej., la reacción del aminoácido (R¹³ un ácido carboxílico CO₂H y R²⁰ un grupo NHR²⁹) con difenilfosforilazida en presencia de una base.

Paso af (ABC-1 $\Rightarrow$ I):

Los compuestos ABC-1, en los cuales R¹³ representa un grupo CH₂OH y R²⁰ representa un grupo hidroxilo, se pueden transformar en compuestos de fórmula I, en los cuales A-Y representa un grupo O-CH₂, empleando preferentemente trifenilfosfina y azodiésteres tales como,p.ej., el azodicarboxilato de dietilo

Los compuestos ABC, en los cuales R¹³ representa un grupo CH₂Hal o CH₂OSO₂alquilo o CH₂OSO₂arilo o CH₂OSO₂aralquilo y R²⁰ representa un grupo hidroxilo, se pueden ciclar para formar compuestos de fórmula I, en los cuales A-Y representa un grupo O-CH₂, por desprotonación con bases adecuadas tales como, p.ej., el hidruro sódico, n-butil-litio, la 4-dimetilaminopiridina, la base de Hünig, los hexametildisilazanos.

Paso ag (ABC-2 $\Rightarrow$ I):

Los compuestos ABC-2, en los cuales R³⁰ y R³¹ representan juntos un átomo de oxígeno y R²⁰ representa un grupo NR²⁹SO₂CH₃, se pueden ciclar para formar la sulfonamida I, en la cual A-Y

representa un grupo $\text{NR}^{29}\text{SO}_2$, empleando para ello bases fuertes tales como, p.ej., el diisopropilamidu de litio, el hexametildisilazano de litio, a bajas temperaturas.

Paso ah ($\text{ABC}-2 \Rightarrow \text{I}$):

Los compuestos $\text{ABC}-2$, en los cuales R^{30} y R^{31} representan juntos un átomo de oxígeno y R^{20} representa un grupo $\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$, se pueden ciclar para formar la lactona I, en la cual A-Y representa un grupo $\text{O}-\text{C}(=\text{O})$, empleando para ello bases fuertes tales como, p.ej., el diisopropilamidu de litio, el alcalihexametildisilazano, a bajas temperaturas.

Paso ah ($\text{ABC}-2 \Rightarrow \text{I}$):

Los compuestos $\text{ABC}-2$, en los cuales R^{30} y R^{31} representan juntos un átomo de oxígeno y R^{20} representa un grupo $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$, se pueden ciclar para forma una lactona I, en la cual A-Y representa un grupo $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})$, empleando para ello bases fuertes tales como, p.ej. el diisopropilamidu de litio, hexametildisilazanos de metal alcalino, a bajas temperaturas.

Incorporación de la función nitrógeno para R^{20}

El grupo amino NHR^{29} puede ser introducido en la etapa del fragmento C_f , del fragmento BC o del fragmento ABC, de acuerdo con los métodos conocidos para el técnico en la materia. Se prefiere la preparación a partir de la azida ($\text{R}^{20}=\text{N}_3$) que puede ser transformada, de acuerdo con métodos conocidos para el técnico en la materia, empleando preferentemente una fosfina tal como, p.ej. trifenilfosfina, en la fosfaimina que luego es transformada, en presencia de agua, en la amina ($\text{R}^{20} = \text{NHR}^{29}$) que, dado el caso, debe ser protegida para el posterior desarrollo de la reacción. La incorporación de la azida puede realizarse empleando la reacción de Mitsunobu en presencia de

azidas metálicas, preferentemente azida de sodio o de cinc,o por sustitución de un grupo saliente adecuado como,p.ej.,un átomo de cloro,bromo o yodo, un grupo alquilsulfoniloxi, un grupo alquilsulfoniloxi perfluorado, un grupo arilsulfoniloxi o un grupo aralquilsulfoniloxi, por azidas.

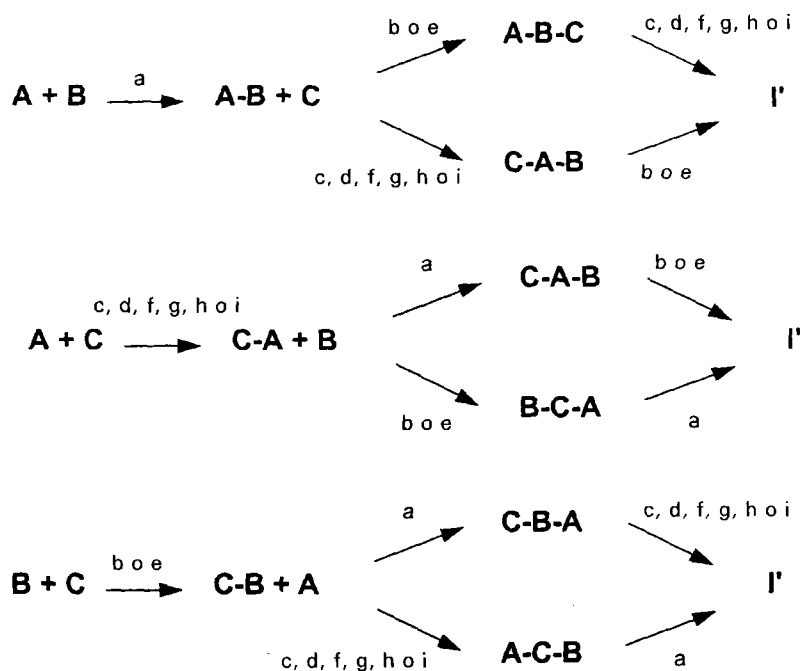
La funcionalización flexible de las partes constitutivas A_f, B_f y C_f que se han descripto anteriormente también garanti-za una secuencia de enlace que lleva a la obtención de ABC y que se desvía de los procedimientos descriptos más arriba. Es-tos procedimientos se resumen en la tabla que se indica a con-tinuación:

Posibilidades de enlace	Métodos de enlace de a hasta e	Condiciones previas
A _f + B _f → A _f -B _f	a: aldol (ver esquema 1)	Z = W = oxígeno
B _f + C _f → B _f -C _f	b: Wittig (igual que el esquema 2)	U = oxígeno y R ²¹ = sal de Wittig o fosfinóxido o fosfonato
	e: Mc Murry	U = V = oxígeno
A _f + C _f → A _f -C _f	c: esterificación (por ejemplo, cloruro de 2.4.6-triclorobenzoílo y 4-dimetilaminopiridina)	R ¹³ = CO ₂ R ^{13b} o COHal y R ²⁰ = hidrógeno
	d: esterificación (p.ej. Mitsunobu)	R ¹³ = CH ₂ OH y R ²⁰ = hidroxilo o OSO ₂ -alquilo o OSO ₂ -arilo o OSO ₂ -aralquilo
	f: formación de amida (por ej. con (PhO) ₂ P(O)N ₃ en presencia de una base en un disolvente inerte	R ¹³ = CO ₂ R ^{13b} o COHal y R ²⁰ = NHR ²⁹
	g: cetalización por reacción aldólica con una base fuerte	R ²⁰ = CH ₂ C(=O)CH ₃ y R ³⁰ ,R ³¹ = oxígeno
	h: formación de sulfonamida en presencia de una base fuerte	R ²⁰ = NR ²⁹ SO ₂ CH ₃ y R ³⁰ ,R ³¹ = oxígeno
	i: formación de amida en presencia de una base fuerte	R ²⁰ = NR ²⁹ C(=O)CH ₃ y R ³⁰ ,R ³¹ = oxígeno

Las partes constitutivas A_f, B_f y C_f se enlazan conforme a estos procedimientos tal como se indica en el esquema 7:

Esquema 7

917
4
905



Los grupos hidroxilo libres en I, A_f, B_f, C_f, 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 estos compuestos 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. Por consiguiente, los compuestos son útiles para el tratamiento de enfermedades o condiciones asociadas con el crecimiento, la di-

visión y/o la proliferación 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, incluyendo los compuestos de este invento, son particularmente apropiadas para el tratamiento de tumores malignos. Entre los campos de aplicación se pueden nombrar, p.ej., la terapia de los carcinomas de ovario, estómago, colon, adenocarcinomas, carcinoma de mama, pulmón, cabeza y cuello, del melanoma maligno, de la leucemia aguda linfocítica y mielocítica, en particular de los tumores asociados con estas enfermedades. 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, p.ej., la psoriasis, la esclerosis múltiple o la artritis. Los compuestos del invento se utilizan de manera análoga a la de los derivados de epotilona conocidos que se han mencionado más arriba, pero con las ventajas que se mencionan más arriba y más adelante. Tal como en el caso de las epotilonas conocidas, los nuevos compuestos pueden ser administrados de manera análoga y para fines análogos a los de las drogas conocidas tales como el Taxol, pero modificados a fin de aprovechar sus propiedades particularmente ventajosas frente a estas últimas. Para evitar la proliferación celular descontrolada sobre implantes medicinales y para mejorar la tolerancia a estos últimos, estos compuestos, o las formulaciones farmacéuticas que los contienen, pueden ser incorporados, en principio, sobre o dentro de los materiales poliméricos empleados para estos casos. Los compuestos del invento

78
919
907

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, p.ej., 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, p.ej. 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, p.ej., mifepristona, onapristona, o las del tipo de los anti-estrógenos tales como, p.ej., el tamoxifeno, o las del tipo de los antiandrógenos tales como, p.ej., 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, p.ej., los inhibidores de la proteína-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.

En otra realización del invento, los compuestos del invento pueden encontrarse en forma de clatratos de α -, β -, o γ -ciclodextrina o encapsulados en liposomas.

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,

80
92 78
909

granulados, supositorios, implantes, 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 contiene 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 indican en la continuación ayudan a ilustrar el invento con más detalle, pero sin limitarlo a ellos.

Al presente texto se incorpora, a título de referencia, la descripción completa de todas las solicitudes, patentes y publicaciones citadas más arriba y más adelante, así como la de las correspondientes solicitudes de patente alemana N° 19921086.1, presentada el 30 de abril de 1999, y 19954228.7, presentada el 4 de noviembre de 1999.

Ejemplos

Se considera que el técnico en la materia, valiéndose de la descripción precedente, puede utilizar el presente invento

81
922
910

en su máxima extensión. Las realizaciones preferidas que se indican a continuación deben, por lo tanto, ser consideradas meramente ilustrativas y no limitativas de lo que resta de la descripción.

De ahora en adelante, y en los ejemplos que siguen, todas las temperaturas están sin corregir y en grados Celsius; y todas las partes y los porcentajes son en peso, salvo indicación contraria.

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-(tetrahydro-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 1:

Ejemplo 1a

(3RS,4S)-4-(2-metil-3-hidroxi-8-(trimetilsilil)-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 descrito en el documento DE 197 51 200.3, en 10 ml de tetrahidrofurano anhidro, se mezcla de a partes, bajo atmósfera de argón, con la solución de, en total, 50 mol de bromuro de 5-trimetilsilil-pent-4-in-1-il-magnesio 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

87
923
80
911

sulfato de sodio. El residuo obtenido después de filtrar y remover 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, los cuales pueden ser separados por cromatografía, 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.

$^1\text{H-NMR}$ (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 en 200 ml de diclorometano anhidro se mezcla mediante un tamiz molecular (4A, aprox. 20 esferas), 4,01 g de N-óxido de N-metilmorfolino, 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.

$^1\text{H-NMR}$ (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-

92A
912

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-in-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano (B)

La solución de 1,33 ml diisopropilamino en 35 ml de tetrahidrofurano anhidro 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-butilitio en n-hexano y se agita 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 solución 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 descrito en el documento DE 197 51 200.3, en 35 ml de tetrahidrofurano y se vierte después de una hora en una solución saturada de cloruro de amonio. Se diluye con agua, se extrae varias veces con acetato de etilo, los extractos orgánicos unidos se lavan con una solución de cloruro de sodio saturada, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra por evaporación al vacío. 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 partida 2,40 g (3,39 mmol, 38%) del compuesto A del título, así como 1,52 g (2,15 mmol, 24% del diastereómero B

¹H-NMR (CDCl₃) 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

925
82
913

(4H) ppm.

$^1\text{H-NMR}$ (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-trimetilsilil)-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 anhidro 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 bicarbonato de sodio, se separa la fase orgánica y se seca sobre sulfato de sodio. Después de filtrar y retirar el disolvente, se cromatografía el residuo 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.

$^1\text{H-NMR}$ (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

gib
914

acuerdo con el ejemplo 1d, en 25 ml de tetrahidrofurano anhidro, 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 bicarbonato 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 aíslan 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 aíslan después del tratamiento y la purificación, 1,14 g (2,38 mmol, 91% del compuesto del título al estado de aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (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-dimetiletetil)silil]oxil]-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

997
84
915

La suspensión de 2,87 g (3,57 mmol) de yoduro de (5E,3S)-[3-[[[(1,1-dimetiletil)difenilsilil]oxi]-4-metil-5-(2-piridil)-pent-4-en-1-il]trifenil-fosfonio, que se ha preparado de manera análoga al procedimiento descrito en el documento DE 197 51 200.3, en 11 ml de tetrahidrofurano anhidro, se mezcla a 0°C en una atmósfera de argón seco, con 2,72 ml de una solución 1,6 M de n-butilitio 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 vacío. Después de cromatografiar sobre columna 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.

¹H-NMR (CDCl₃): 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-(tetrahydro-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 mg (550 micromol) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 1g y se aísla después de tratar y purificar, 256 mg (401 micromol, 73%) del compuesto del título al estado de aceite incoloro.

g28
9/16

ro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,88-2,48$ (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-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 (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 descrito 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.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) de A: $\delta = 0,13$ (9H), $0,86-2,52$ (36H), $1,08$ (9H),

930
917

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.

$^1\text{H-NMR}$ (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.

$^1\text{H-NMR}$ (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.

Ejemplo 1h; variante II(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 $^1\text{H-NMR}$ es idéntico al descrito 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 cromatografía 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.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,90+0,92$ (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 1l

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-1,3,7,15-tetrakis-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxil]-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 anhidro, se enfria a -78°C, en una atmósfera de argón seco, se hace reaccionar con 2,14 ml de 2,6-lutidina, 2,41 ml del éster terbutildimetilsilílico del ácido trifluorometanosulfónico, se deja calentar durante 2 horas a 0°C y se agita por dos horas. Se vierte sobre una solución saturada de bicarbonato 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.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = -0,01-0,12$ (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[[di-metil(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 mezcla 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 bicarbonato de sodio y se extrae varias veces con diclorometano. Los extractos orgánicos unidos se secan sobre sulfato de sodio y se concentran al vacío. 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.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,01-0,13$ (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 anhidro a -70°C en una atmósfera de argón seco, se mezcla con 209 microlitros de sulfóxido de dimetilo y con la solución de 814 mg (950 micromoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 1m, en 6,3 ml de diclorometano anhidro 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 bicarbonato de sodio. Se separa la fase orgánica, la fase acuosa se extrae varias veces con n-hexano, los extractos orgánicos unidos se lavan con agua y se secan sobre sulfato de magnesio. El residuo obtenido luego de la filtración y extracción de disolventes, se sigue haciendo reaccionar sin purificar.

Ejemplo 1o

Ácido (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)-heptadeca-12,16-dienoico (A) y ácido (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)-heptadeca-12,16-dienoico (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 mezcla con 1,19 ml de una solución estandarizada 8N de ácido cromosulfúrico y se agita 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 remover 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.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) de A: $\delta = -0,02-0,15$ (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.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) de B: $\delta = -0,01-0,19$ (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

Ácido (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)-heptadeca-12,16-dienoico

De manera análoga al ejemplo 1e se hacen reaccionar 298 mg (342 micromoles) del compuesto A obtenido de acuerdo con el ejemplo 1o y se aislan, después del tratamiento, 294 mg (máx. 342 micromoles) del compuesto del título como producto crudo que sigue siendo transformado sin ser purificado.

Ejemplo 1q

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-bis-[[dimetil(1,1-dimetiletil)s-ilil]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 anhidro y 30 ml de tolueno, se mezcla 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 tolueno y se agita durante 0,5 horas a 23°C. Se concentra por evaporación, 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.

¹H-NMR (CDCl₃): 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 1r

(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 anhidro se hace reaccionar en una atmósfera de argón seco y de a porciones, con un total de 0,57 ml de un complejo HF-piridina y

936
923

se agita durante 24 horas a 23°C. Se vierte en solución saturada de bicarbonato de sodio, se extrae varias veces con diclorometano y se secan los extractos orgánicos unidos sobre sulfato de sodio. Después de filtrar y extraer los diluyentes, se purifica el residuo obtenido por cromatografía sobre gel de sílice con una mezcla de n-hexano y acetato de etilo. Se aíslan 9,1 mg (17,9 micromoles, 66%) del compuesto del título al estado de aceite incoloro, así como mg de monosililéter.

¹H-NMR (CDCl₃): 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-(but-3-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-(but-3-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 hidrogena 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

937
93
924

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.

$^1\text{H-NMR}$ (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 2b

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

Análogamente al ejemplo 1, se hacen reaccionar 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.

$^1\text{H-NMR}$ (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.

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-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

Ejemplo 3a

Ácido (3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-15-hidroxi-3,7-bis-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-4,4,8,12,16-pentametil-5-oxo-

928
4
925

17-(2-piridil)-6-(but-3-in-1-il)-heptadeca-12,16-dienoico

Análogamente al ejemplo 1e, se hacen reaccionar 234 mg (269 micromoles) del compuesto B obtenido de acuerdo con el ejemplo 1°, 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-dimetil-etil)silil]oxil]-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

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.

$^1\text{H-NMR}$ (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 3c

(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-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

Análogamente al ejemplo 1, se hacen reaccionar 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.

$^1\text{H-NMR}$ (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),

939⁹¹
926

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-(but-3-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A)

y (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[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

¹H-NMR (CDCl₃) 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),

940
927

8,55 (1H) ppm.

$^1\text{H-NMR}$ (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-(but-3-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona (A) y (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[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 aíslan, después de tratar y purificar, 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.

$^1\text{H-NMR}$ (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.

$^1\text{H-NMR}$ (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-(but-3-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona (A) y
(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona (B)

Análogamente al ejemplo 4, se hacen reaccionar 14 mg (27 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.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) de A (o B): $\delta = 0,93$ (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.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) de B (o A): $\delta = 0,96$ (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-tetrametil-7-(but-3-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 micromo-

100
929

les, 29%) del compuesto del título, al estado de espuma incolora.

$^1\text{H-NMR}$ (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-(but-3-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona (A) y
(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[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 aíslan, 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.

$^1\text{H-NMR}$ (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.

$^1\text{H-NMR}$ (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), 2,49-2,60 (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.

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 descrito en el documento DE 197 51 200.3, con bromuro de but-3-en-1-il-magnesio 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 reaccionar 3,84 g (15,8 micromoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 9a y se aísla, después de tratar y purificar, 3,0 g (12,5 mmoles, 79%) del compuesto del título, al estado de aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃): 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-dimetil-etil)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-dieno, obtenido de forma análoga al procedimiento descrito 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.

¹H-NMR (CDCl₃) 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.

¹H-NMR (CDCl₃) 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-dimetiletil)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-ona

Análogamente al ejemplo 1k, se reaccionan 1,33 g (1,97 mmoles) del compuesto A obtenido de acuerdo con el ejemplo 9c y se aislan, después de tratar y purificar, 1,02 g (1,60 mmoles, 81%) del compuesto del título, al estado de aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (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-metiltiazol-4-il)-6-(prop-2-en-1-il)-heptadeca-12,16-dien-5-on

Análogamente al ejemplo 1l, se reaccionan 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.

$^1\text{H-NMR}$ (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

104
g46
933

se aislan, después de tratar y purificar, 1,19 g (1,37 mmoles, 93%) del compuesto del título, al estado de aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (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

Ácido (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)-heptadeca-12,16-dienoico (A) y ácido (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)-heptadeca-12,16-dienoico (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 aislan, 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

949
934

incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) de A: $\delta = -0,02-0,15$ (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.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) de B: $\delta = -0,03-0,15$ (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

Ácido (3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-3,7-bis-[[dimetil(1,1-dimetil-etil)silil]oxi]-15-hidrox-4,4,8,12,16-pentametil-17-(2-metiltiazol-4-il)-5-oxo-6-(prop-2-en-1-il)-heptadeca-12,16-dienoico

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-dimetil-etil)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 in-

106
948
935

coloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = -0,10$ (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 9k

(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.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,03$ (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-dioxabicyclo[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-dioxabicyclo[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 etilendia-

mintetracetato 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 oxona y 41 mg de bicarbonato 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 remover el disolvente, se purifica el residuo obtenido por cromatografía de capa fina a escala analítica. En calidad de fase móvil se emplea una mezcla de n-hexano y acetato de 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.

¹H-NMR (CDCl₃) 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.

¹H-NMR (CDCl₃) 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-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

Ejemplo 11a

Ácido (3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-3,7-bis-[[dimetil(1,1-dimetil-

950
937

etil)silil]oxi]-15-hidroxi-4,4,8,12,16-pentametil-17-(2-metil-tiazol-4-il)-5-oxo-6-(prop-2-en-1-il)-heptadeca-12,16-dienoico
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 el ejemplo 11a y se obtienen, después de tratar y purificar, 114 mg (0,15 mmoles, 59%) del compuesto del título, al estado de aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=0,05$ (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 11c

(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 mi-

189
951
107
938

cromoles, 71%) del compuesto del título, al estado de aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta =$ 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-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[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-dioxabicyclo[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.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) de A (o B): $\delta =$ 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.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) de B (o A): $\delta =$ 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.

Ejemplo 13

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

Ejemplo 13a

(3RS,4S)-4-(2-metil-3-hidroxi-8-(trimetilsili)-hept-6-in-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano

Análogamente al ejemplo 1a, se hacen reaccionar 7,0 g (37 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 descrito en el documento DE 197 51 200.3, con bromuro de 4-trimetilsilil-but-3-in-1-il-magnesio y se obtienen, después de tratar y purificar, 4,9 g (15,7 mmoles, 42%) del compuesto del título, al estado de aceite incoloro.

Ejemplo 13b

(4S)-4-(2-metil-3-oxo-8-(trimetilsili)-hept-6-in-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano

Análogamente al ejemplo 1b, se hacen reaccionar 4,87 g (15,6 mmoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 13a y se obtienen, después de tratar y purificar, 4,10 mg (13,2 mmoles, 85%) del compuesto del título, al estado de aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,13 (9H), 1,08 (3H), 1,13 (3H), 1,32 (1H), 1,34 (3H), 1,41 (3H), 1,61 (1H), 2,45 (2H), 2,73 (2H), 3,84 (1H), 3,96 (1H), 4,02 (1H) ppm.

Ejemplo 13c

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-[[dimetil(1,1-dimetil-etil)silil]oxi]-5-hidroxi-2,6,10,14-tetrametil-3-oxo-15-(2-piridil)-4-(4-(trimetilsilil)-prop-2-in-1-il)-pentadec-2-il)-

953
940

2,2-dimetil-[1,3]dioxano (A) y (4S(4S,5R,6Ss,10E/Z,13S, 14E))-
4-(13-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-5-hidroxi-
2,6,10,14-tetrametil-3-oxo-15-(2-piridil)-4-(4-(trimetilsilil)-prop-2-in-1-il)-pentadec-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano
(B)

Análogamente al compuesto 1c, se hacen reaccionar 2,74 g (8,82 mmoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 13b, con 3,02 g (7,27 mmoles) de (2S,6E/Z,9S,10E)-2,6,10-trimetil-9-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-1-oxo-11-(2-piridil)-undeca-6,10-dieno, que se ha obtenido de manera análoga al procedimiento descrito en el documento DE 197 51 200.3 y se obtienen, después de tratar y purificar, junto con un 50% de material de salida, 1,62 g (2,2 mmoles, 31%) del compuesto A del título, así como 0,50 g (0,69 mmoles, 9% del compuesto B del título, al estado de aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃) de A: δ= 0,00-0,20 (15H), 0,83-0,95 (12H), 1,00-1,80 (20H), 1,60+1,68 (3H), 1,90-2,10 (1H), 2,05 (3H), 2,28 (2H), 2,41 (1H), 2,55 (1H), 3,03+3,09 (1H), 3,46 (1H), 3,52 (1H), 3,78-4,20 (4H), 5,18 (1H), 6,49 (1H), 7,09 (1H), 7,23 (1H), 7,63 (1H), 8,60 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) de B: δ= 0,00-0,20 (15H), 0,86-1,00 (12H), 1,00-1,76 (19H), 1,61+1,70 (3H), 1,90-2,10 (2H), 2,06 (3H), 2,29 (2H), 2,53 (2H), 3,04 (1H), 3,43 (1H), 3,61 (1H), 3,80-4,18 (4H), 5,18 (1H), 6,48 (1H), 7,09 (1H), 7,23 (1H), 7,62 (1H), 8,59 (1H) ppm.

Ejemplo 13d

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-15-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-1,3,7-trihidroxi-4,4,8,12,16-pentametil-17-(2-piridil)-6-(3-trimetilsilil)-prop-2-in-1-il)-heptadeca-12,16-

954
94/

dien-5-on

Análogamente al ejemplo 1k, se hacen reaccionar 2,25 g (3,10 mmoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 13c y se obtienen, después de tratar y purificar, junto con material de salida, 1,31 g (1,91 mmoles, 62%) del compuesto del título al estado de aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta =$ 0,00-0,19 (9H), 0,85-0,98 (12H), 1,03-2,43 (25H), 1,60+1,69 (3H), 2,00+2,02 (3H), 2,69 (1H), 3,01+3,10 (1H), 3,31-3,60 (3H), 3,84 (2H), 4,02-4,26 (2H), 5,10+5,26 (1H), 6,41 (1H), 7,13 (1H), 7,32 (1H), 7,68 (1H), 8,61 (1H) ppm.

Ejemplo 13e

(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-(3-(trimetilsilil)-prop-2-in-1-il)-pentadeca-12,16-dien-5-on

Análogamente al ejemplo 11, se hacen reaccionar 1,49 g (2,17 mmoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 13d y se obtienen, después de tratar y purificar, 1,95 g (1,90 mmoles, 87%) del compuesto del título, al estado de aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta =$ 0,00-0,18 (33H), 0,86-0,98 (39H), 1,01-1,73 (7H), 1,08 (3H), 1,26 (3H), 1,61+1,69 (3H), 1,90-2,09 (2H), 2,05 (3H), 2,29 (2H), 2,51 (2H), 3,29 (1H), 3,53-3,71 (2H), 3,79 (1H), 3,89 (1H), 4,11 (1H), 5,17 (1H), 6,48 (1H), 7,09 (1H), 7,23 (1H), 7,61 (1H), 8,60 (1H) ppm.

Ejemplo 13f

(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-(3-(trimetilsilil)-prop-2-in-1-il)-heptadeca-12,16-dien-5-on

955¹³
942

Análogamente al ejemplo 1m, se hacen reaccionar 195 g (1,89 mmoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 13e y se obtienen, después de tratar y purificar, 1,56 g (1,71 mmoles, 90%) del compuesto del título, al estado de aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,00-0,17 (27H), 0,86-0,99 (30H), 1,07-1,78 (8H), 1,11 (3H), 1,26 (3H), 1,60+1,69 (3H), 1,90-2,09 (2H), 2,04 (3H), 2,29 (2H), 2,48 (1H), 2,68 (1H), 3,27 (1H), 3,66 (2H), 3,80 (1H), 4,11 (2H), 5,18 (1H), 6,49 (1H), 7,09 (1H), 7,22 (1H), 7,62 (1H), 8,60 (1H) ppm.

Ejemplo 13g

(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-(3-trimetilsilil)-prop-2-in-1-il)-heptadeca-12,16-dienal

Análogamente al ejemplo 1n, se hacen reaccionar 1,56 g (1,71 mmoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 13f y se obtienen, después de tratar, 1,61g (máx.1,71 mmoles) del compuesto del título, al estado de aceite amarillo, que se emplean para la siguiente reacción sin purificación previa.

Ejemplo 13h

Ácido (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-(3-(trimetilsilil)-prop-2-in-1-il)-heptadeca-12,16-dienoico (A) y ácido (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-(3-(trimetilsilil)-prop-2-in-1-il)-heptadeca-12,16-dienoico (B)

La solución de 1,51 g (máx. 1,60 mmoles) del compuesto obteni-

gsb
112
943

do de acuerdo con el ejemplo 13g, en 57 ml de terbutanol se hacen reaccionar con 47 ml de 2-metil-2-butenol, se enfría a 2°C, se mezcla con 12,9 ml de agua, 685 mg de dihidrogenofosfonato de sodio, 1,16 g de clorito sódico, se calienta a 23°C y se agita durante 3 horas. Se vierte en una solución saturada de tiosulfato de sodio, se diluye con agua y se extrae repetidas veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se secan sobre sulfato de sodio y se purifica el residuo resultante de la filtración y remoción del disolvente mediante cromatografía sobre gel de sílice finamente dividido con un sistema de gradientes de n-hexano y acetato de etilo. Se obtienen 749 mg (807 μ moles, 50%) del compuesto A del título, así como 579 mg (623 μ moles, 39% del compuesto B del título, al estado de aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) de A: δ = -0,02-0,17 (27H), 0,76-1,72 (6H), 0,88 (27H), 0,94 (3H), 1,10 (3H), 1,29 (3H), 1,69 (3H), 1,91-2,60 (7H), 2,02 (3H), 2,91 (1H), 3,39 (1H), 3,81 (1H), 4,11 (1H), 4,31 (1H), 5,18 (1H), 6,51 (1H), 7,09 (1H), 7,23 (1H), 7,62 (1H), 8,60 (1H) ppm.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) de B: δ = 0,00-0,17 (27H), 0,80-0,98 (30H), 0,98-1,68 (6H), 1,08 (3H), 1,30 (3H), 1,60 (3H), 1,83-2,85 (8H), 2,05 (3H), 3,39 (1H), 3,79 (1H), 4,11 (1H), 4,30 (1H), 5,18 (1H), 6,48 (1H), 7,08 (1H), 8,22 (1H), 7,62 (1H), 8,60 (1H) ppm.

Ejemplo 13i

Ácido (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-(prop-2-in-1-il)-heptadeca-12,16-dienoico

De manera análoga al ejemplo 1e se hacen reaccionar 726 mg (782 μ moles) del compuesto obtenido de acuerdo con el

951
944

ejemplo 13h y se obtienen, después de tatar, 657 mg (máx. 782 micromoles) del compuesto del título, que se emplean para la siguiente reacción sin purificación.

Ejemplo 13j

(4S,7R,8S,9S,13Z,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-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

Análogamente al ejemplo 1q, se hacen reaccionar 657 mg (máx. 782 micromoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 13i y se obtienen, después de tratar y purificar, 300 mg (414 micromoles, 53%) del compuesto del título, al estado de aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = -0,08 (3H), 0,10 (3H), 0,15 (3H), 0,19 (3H), 0,81-2,20 (8H), 0,86 (9H), 0,95 (9H), 1,02 (3H), 1,14 (3H), 1,23 (3H), 1,68 (3H), 2,14 (3H), 2,33-2,82 (6H), 3,12 (1H), 4,06 (1H), 4,11 (1H), 5,02 (1H), 5,19 (1H), 6,58 (1H), 7,11 (1H), 7,26 (1H), 7,63 (1H), 8,59 (1H) ppm.

Ejemplo 13k

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

Análogamente al ejemplo 1, se hacen reaccionar 140 mg (193 micromoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 13j y se obtienen, después de tratar y purificar, 52 mg (105 micromoles, 54%) del compuesto del título, al estado de aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,08 (3H), 1,10 (3H), 1,20-1,92 (6H), 1,42 (3H), 1,68 (3H), 2,02 (1H), 2,08 (3H), 2,22-2,72 (7H), 2,86 (1H), 3,43 (1H), 3,78 (1H), 4,37 (1H), 4,54 (1H), 5,12 (1H),

958
114
945

5,20 (1H), 6,61 (1H), 7,13 (1H), 7,30 (1H), 7,69 (1H), 8,55 (1H) ppm.

Ejemplo 14

(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 14a

Ácido (3S,6R,7S,8S,12E,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-(prop-2-in-1-il)-heptadeca-12,16-dienoico

Análogamente al ejemplo 1e, se hacen reaccionar 534 mg (575 micromoles) del compuesto B obtenido de acuerdo con el ejemplo 13h y se obtienen, después de tratar, 434 mg (máx. 585 micromoles) del compuesto del título, que se emplean para la siguiente reacción sin purificación previa.

Ejemplo 14b

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

Análogamente al ejemplo 1q, se hacen reaccionar 434 mg (máx. 585 micromoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 14a y se obtienen, después de tratar y purificar, 382 mg (527 micromoles, 90%) del compuesto del título, al estado de aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,04 (3H), 0,07-0,12 (9H), 0,85 (9H), 0,88 (9H), 0,93 (3H), 1,00-2,20 (8H), 1,14 (3H), 1,22 (3H), 1,58 (3H), 2,00 (1H), ,12 (3H), 2,44-2,62 (5H), 3,19 (1H), 3,91 (1H), 4,41 (1H), 5,19 (1H), 5,29 (1H), 6,53 (1H), 7,09 (1H),

959
946

7,18 (1H), 7,62 (1H), 8,59 (1H) ppm.

Ejemplo 14c

(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

De manera análoga al ejemplo 1, se hacen reaccionar 110 mg (152 micromoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 14b y se obtienen, después de tratar y purificar, 48 mg (97 micromoles, 64%) del compuesto del título, al estado de aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,89-1,80 (5H), 1,01 (3H), 1,06 (3H), 1,35 (3H), 1,61 (3H), 1,93 (1H), 2,00 (1H), 2,10 (3H), 2,17 (1H), 2,38-2,66 (6H), 3,58 (1H), 3,79 (2H), 3,88 (1H), 4,44 (1H), 5,10 (1H), 5,40 (1H), 6,59 (1H), 7,13 (1H), 7,33 (1H), 7,68 (1H), 8,56 (1H) ppm.

Ejemplo 15

(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 15a

(4S,7R,8S,9S,13Z,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-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona (A) y (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(RS))-4,8-bis-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-16-(1-metil-2-(2-piridil)etil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona (B)

La solución de 150 mg (207 micromoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 13j, en 16 ml de acetato de etilo se

hace reaccionar con una cantidad catalítica de paladio sobre sulfato de bario, 153 microlitros de piridina y se hidrogena a 23° C en atmósfera de hidrógeno. Después filtrar y extraer el diluyente, el resto es purificado por cromatografía sobre gel de sílice finamente dividido, con un sistema de gradientes de n-hexano y acetato de etilo. Se obtienen, junto con el material de partida, 66 mg (91 micromoles, 44%) del compuesto A del título, así como 64mg (88 micromoles, 42%) del compuesto B del título, al estado de aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃) de A: δ= -0,09 (3H), 0,07 (3H), 0,11 (6H), 0,78-1,82 (7H), 0,84 (9H), 0,92 (9H), 0,98 (3H), 1,09 (3H), 1,18 (3H), 1,67 (3H), 2,06-2,82 (7H), 2,13 (3H), 3,11 (1H), 4,05 (1H), 4,85-5,03 (3H), 5,18 (1H), 5,78 (1H), 6,57 (1H), 7,09 (1H), 7,25 (1H), 7,62 (1H), 8,59 (1H) ppm.

Ejemplo 15b

(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

Análogamente al ejemplo 1, se hacen reaccionar 65,6 mg (90 mmoles) del compuesto A obtenido de acuerdo con el ejemplo 15a y se obtienen, después de tratar y purificar, 24,6 mg (49 micromoles, 55%) del compuesto del título, al estado de aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 1,05 (6H), 1,19-1,89 (5H), 1,32 (3H), 1,69 (3H), 2,05 (3H), 2,13-2,57 (6H), 2,64 (1H), 2,82 (1H), 3,33 (1H), 3,71 (2H), 4,34 (1H), 4,62 (1H), 5,01 (1H), 5,05 (1H), 5,12 (1H), 5,19 (1H), 5,75 (1H), 6,60 (1H), 7,12 (1H), 7,29 (1H), 7,68 (1H), 8,52 (1H) ppm.

Ejemplo 16

961¹⁷⁹
948

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

Ejemplo 16a

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-bis-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-16-(1-metil-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

Análogamente al ejemplo 15a, se hacen reaccionar 114 g (157 micromoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 14b y se obtienen, después de tratar y purificar, 68 mg (94 micromoles, 60%) del compuesto del título, al estado de aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,04 (3H), 0,08 (3H), 0,10 (3H), 0,13 (3H), 0,83-0,98 (24H), 1,11 (3H), 1,15-1,96 (6H), 1,20 (3H), 2,08-2,65 (7H), 2,14 (3H), 3,03 (1H), 3,88 (1H), 4,31 (1H), 4,98 (1H), 5,02 (1H), 5,22 (1H), 5,29 (1H), 5,79 (1H), 6,54 (1H), 7,09 (1H), 7,20 (1H), 7,62 (1H), 8,60 (1H) ppm.

Ejemplo 16b

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

Análogamente al ejemplo 1, se hacen reaccionar 67,7 mg (93 micromoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 16a y se obtienen, después de tratar y purificar, 36,8 mg (74 micromoles, 80%) del compuesto del título, al estado de aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,96-2,66 (13H), 0,99 (6H), 1,28 (3H), 1,62 (3H), 2,10 (3H), 3,49 (1H), 3,72 (1H), 4,01 (2H), 4,43 (1H), 4,91-5,13 (3H), 5,39 (1H), 5,71 (1H), 6,58 (1H), 7,12 (1H),

170
961
949

7,34 (1H), 7,66 (1H), 8,53 (1H) ppm.

Ejemplo 17

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

Análogamente al ejemplo 10, se hacen reaccionar 36 mg (74 micromoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 16 y se obtienen, después de tratar y purificar, 12 mg (22 micromoles, 30%) de una mezcla de dos diastereómeros A y B, así como 20 mg (37 micromoles, 50%) de una mezcla de dos diastereómeros C y D del compuesto del título, al estado de aceite incoloro.

Espectometría de masas (FAB): m/e= 546 (M⁺+1)

Ejemplo 18

(1S,3S(E),7S,10R (R o S)11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-(2,3-epoxiprop-1-il)-3-(1-metil-2-(2-N-óxido-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona (A) y (1R,3S(E),7S, 10R (R o S),11S,12S,16S)-7,11-dihidroxi-10-(2,3-epoxiprop-1-il)-3-(1-metil-2-(2-N-óxido-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona (B)

A la solución de 20 mg (37 micromoles) de una mezcla de acuerdo con los compuestos C y D del ejemplo 17, en 3,1 ml de triclorometano libre de agua se le agrega con tamiz molecular (A4), 789 ml de isopropanol, 14,2 mg de perrutenato de tetrapropilamono y se agita durante 5 horas a 55°C, en una atmósfera de argón seco. Se concentra y purifica el producto bruto obtenido por cromatografía de capa fina a escala analítica. En

963
950

calidad de fase móvil se emplea una mezcla de etanol y acetato de etilo, como eluyente se emplea una mezcla de diclorometano y etanol. Se obtienen 4,6 mg (8,7 micromoles, 23%) del compuesto A o B del título, así como 3,3, mg (6,2 micromoles, 17%) del compuesto B o A del título, al estado de aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) de A o B: δ = 0,96 (3H), 1,06 (3H), 1,12-2,03 (11H), 1,22 (3H), 1,30 (3H), 2,11 (3H), 2,22 (1H), 2,58 (2H), 2,76 (1H), 3,44 (1H), 3,52 (1H), 3,73-3,91 (2H), 4,08-4,21 (2H), 4,47 (1H), 5,59 (1H), 6,59 (1H), 7,11 (1H), 7,23 (1H), 7,63 (1H), 8,59 (1H) ppm.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) de B o A: δ = 0,96 (3H), 1,05 (3H), 1,11-1,96 (9H), 1,23 (3H), 1,31 (3H), 2,12 (3H), 2,19-2,35 (3H), 2,50-2,66 (2H), 2,78 (1H), 3,50-3,69 (3H), 3,93 (1H), 4,16 (1H), 4,25 (1H), 4,41 (1H), 5,59 (1H), 6,60 (1H), 7,12 (1H), 7,22 (1H), 7,64 (1H), 8,59 (1H) ppm.

Ejemplo 19

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

Análogamente al ejemplo 18, se hacen reaccionar 6,3 mg (12 micromoles) de los compuestos A y B obtenidos de acuerdo con el ejemplo 17 y se obtienen, después de tratar y purificar, 2,4 mg (4,5 micromoles, 38%) de una mezcla de compuestos del título, al estado de aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,95-2,22 (11H), 1,01 (3H), 1,10 (3H), 1,27 (3H), 1,31 (3H), 2,11 (3H), 2,34 (1H), 2,45-2,57 (2H), 2,90 (1H), 3,39-3,87 (4H), 4,01-4,37 (3H), 5,49 (1H), 6,62 (1H),

96A
951

7,13 (1H), 7,24 (1H), 7,66 (1H), 8,58 (1H) ppm.

Ejemplo 20

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(R o S))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona (A) y (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(S o R))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona (B)

Análogamente al ejemplo 1, se hacen reaccionar 7,0 mg (9,6 micromoles) de los compuestos B obtenidos de acuerdo con el ejemplo 15a y se obtienen, después de tratar y purificar, 1,4 mg (2,8 micromoles, 29%) del compuesto A del título, así como 1,7 mg (3,4 micromoles, 35%) del compuesto B del título, al estado de aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃) de A: δ= 0,88 (1H), 0,92 (3H), 1,04 (3H), 1,07 (3H), 1,18-2,57 (14H), 1,30 (3H), 1,68 (3H), 2,91 (1H), 3,17 (1H), 3,28 (1H), 3,68 (1H), 4,47 (1H), 4,91-5,10 (4H), 5,70 (1H), 7,13-7,22 (2H), 7,68 (2H), 8,46 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) de B: δ= 1,00 (6H), 1,05 (3H), 1,10-2,59 (15H), 1,33 (3H), 1,63 (3H), 2,93 (1H), 3,11 (1H), 3,28 (1H), 3,63 (1H), 4,44 (1H), 4,91-5,12 (4H), 5,79 (1H), 6,39 (1H), 7,18 (2H), 7,67 (1H), 8,46 (1H) ppm.

Ejemplo 21

(4S,7R,8S,9S,13Z,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

Ejemplo 21a

(2E/Z)-3-(2-metil-benzoxazol-5-il)-2-propenoato de etilo

La suspensión de 58 g (346 mmoles) de 5-cloro-2-metilbenzo-

965
952

xazol, 200 ml de dimetilformamida, 57 g de yoduro de sodio y 16,2 bromuro de níquel II, se calienta durante 4 horas a 150°C. Después de enfriar la mezcla, se agregan 42 ml de estilester de ácido acrílico, 53 ml de trietilamina, 998 mg de tris-(dibencilidenacetona)-dipaladio (0), 36,4g de trifenilfosfina y se calienta durante 3 días a 150°C. Se vierte la mezcla enfriada en agua, se acidifica y se extrae reiteradas veces con acetato de etilo. Los extractos reunidos se lavan con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y el residuo obtenido después de filtrar y remover el disolvente, se purifica por cromatografía sobre gel de sílice finamente dividido con un sistema de gradientes de n-hexano y acetato de etilo. Se obtienen 6,4 g (28 mmoles, 8%) del compuesto del título como sólido cristalino.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,33 (3H), 2,64 (3H), 4,28 (2H), 6,42 (1H), 7,47 (2H), 7,78 (1H), 7,81 (1H) ppm.

Ejemplo 21b

(2-metil-benzoxazol-5-il)-carbaldehído

La solución de 9,5 g (41 mmoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 21a, en ml de tetrahidrofurano se hace reaccionar con ml de agua, ml de una solución al 2,5% de tetróxido de osmio en terbutanol, g de peridato de sodio y se agita durante 6 horas a 23°C. Se vierte sobre una solución saturada de tiosulfato de sodio y se extrae repetidas veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lavan con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se purifica el resto obtenido después de filtrar y extraer el diluyente, por cromatografía de gel de sílice finamente dividido, con un sistema de gradientes de n-

953

hexano y acetato de etilo. Se obtienen 4,86 g (30 mmoles, 74%) del compuesto del título como sólido cristalino.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2,69 (3H), 7,60 (1H), 7,90 (1H), 8,16 (1H), 10,08 (1H) ppm.

Ejemplo 21c

(3RS)-3-(2-metil-benzoxazol-5-il)-1-[(4S,5R)-4-metil-5-fenil-oxazolidin-2-on-3-il]-3-hidroxipropil-1-ona

A la solución de 14,1 ml de diisopropilamina en 670 ml tetrahydrofurano libre de agua se le agregan, de a gotas, a -30°C y en atmósfera de argón seco, 50 ml de una solución 2,4 molar de n-butillitio en n-hexano, se agita durante 20 minutos y se enfría a -70°C y se hace reaccionar, dentro del lapso de 4,5 horas, con la solución de 19,8 g (4S,5R)-3-acetil-4-metil-5-feniloxazolidin-2-ona en 670 ml de tetrahydrofurano. Después de una hora se agrega de a gotas, dentro del lapso de 1,5 horas, la solución de 4,86 g (30,1 mmoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 21b en 175 ml de tetrahydrofurano y se agita durante 1 hora a -70°C . Se vierte sobre una solución saturada de cloruro de amonio, se extrae repetidas veces con acetato de etilo, se lavan los extractos orgánicos reunidos con una solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. El resto obtenido después de filtrar y extraer el diluyente es purificado por cromatografía sobre gel de sílice finamente dividido con un sistema de gradientes de n-hexano y acetato de etilo. Se obtienen 11,3 g (29,7 mmoles, 98%) del compuesto del título, al estado de aceite incoloro.

Ejemplo 21d

(3S)-3-(2-metil-benzoxazol-5-il)-1-[(4S,5R)-4-metil-5-fenil-

125
969
954

oxazolidin-2-on-3-il]-3-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-
propil-1-ona (A) y (3R)-3-(2-metil-benzoxazol-5-il)-1-
[(4S,5R)-4-metil-5-fenil-oxazolidin-2-on-3-il]-3-
[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-propil-1-ona (B)

La solución de 12,5 g (32,8 mmoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 21c en 110 ml de diclorometano libre de agua, se enfría bajo una atmósfera de argón seco, a -70°C, se hace reaccionar con 7,8 ml de 2,6 lutidina, 13,9 ml de terbutildimetilsililéster del ácido trifluormetanosulfónico y se agita durante 1 hora. Se vierte sobre una solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio, se extrae repetidas veces con diclorometano, se lavan los extractos orgánicos reunidos con una solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre un sulfato de sodio. El resto obtenido después de filtrar y extraer el diluyente, es separado por cromatografía sobre gel de sílice finamente dividido, con un sistema de gradientes de n-hexano, acetato de etilo y etanol. Se obtienen 8,9 g (18,0 mmoles, 55%) del compuesto A del título como sólido cristalino, así como 2,9 g (5,9 mmoles, 18%) del compuesto B del título, al estado de aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) de A: $\delta = -0,19$ (3H), $0,02$ (3H), $0,82$ (9H), $0,88$ (3H), $2,61$ (3H), $3,19$ (1H), $3,51$ (1H), $4,69$ (1H), $5,36$ (1H), $5,55$ (1H), $7,21-7,44$ (7H), $7,64$ (1H) ppm.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) de B: $\delta = -0,19$ (3H), $0,04$ (3H), $0,85$ (9H), $0,88$ (3H), $2,63$ (3H), $3,04$ (1H), $3,67$ (1H), $4,77$ (1H), $5,39$ (1H), $5,63$ (1H), $7,21-7,46$ (7H), $7,67$ (1H) ppm.

Ejemplos 21e

(3S)-3-(2-metil-benzoxazol-5-il)-3-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-propionato de etilo

126
968
955

La solución de 13,9 g (28,2 mmoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 21d, en 140 ml de etanol anhidro, se hace reaccionar a 23°C bajo una atmósfera de argón seco, con 7,1 ml de tetraetilato de titanio y se calienta durante 3 horas a 85°C. Se concentra y purifica el residuo obtenido por cromatografía de gel de sílice finamente dividido con un sistema de gradientes de n-hexano y acetato de etilo. Se obtienen 10,1 g (27,8 mmoles, 99%) del compuesto del título, al estado de aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = -0,20 (3H), 0,02 (3H), 0,82 (9H), 1,26 (3H), 2,55 (1H), 2,62 (3H), 2,76 (1H), 4,12 (2H), 5,26 (1H), 7,29 (1H), 7,40 (1H), 7,62 (1H) ppm.

Ejemplo 21f

(3S)-3-(2-metil-benzoxazol-5-il)-3-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-propan-1-ol

La solución de 10,1 g (27,8 mmoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 21 e, en ml diclorometano libre de agua se enfía bajo una atmósfera de argón seco, a -78°C, se hace reaccionar con 58 ml de una solución 1,2 molar de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno y se agita por otra hora. Se mezcla con 16 ml de isopropanol, 32 ml de agua, se deja calentar a 23°C y se agita el tiempo necesario, hasta que se haya formado un precipitado de granos finos. Después de filtrar y extraer el diluyente, se obtienen 7,2 g (22,4 mmoles, 81%) del compuesto del título, al estado de aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = -0,18 (3H), 0,07 (3H), 0,89 (9H), 1,97 (2H), 2,35 (1H), 2,66 (3H), 3,73 (2H), 5,06 (1H), 7,28 (1H), 7,42 (1H), 7,60 (1H) ppm.

Ejemplo 21g

127
969
956

(3S)-3-(2-metil-benzoxazol-5-il)-3-[[dimetil(1,1-dimetil-etil)silil]oxi]-1-yodo-propano

La solución de 2,83 g de trifenilfosfina en 40 ml de diclorometano libre de agua, se hace reaccionar a 23°C bajo una atmósfera de argón seco, con 737 mg de imidazol, 2,71 g de yodo y se agrega, de a gotas y bajo enfriamiento, la solución de 2,65 g (8,2 mmol) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 21f en 30 ml de diclorometano. Se agita durante 1 hora y se purifica directamente por cromatografía sobre gel de sílice finamente dividido con un sistema de gradientes de n-hexano y acetato de etilo. Se obtienen 2,3 g (5,3 mmoles, 65%) del compuesto del título, al estado de aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = -0,20 (3H), 0,06 (3H), 0,85 (9H), 2,10 (1H), 2,21 (1H), 2,61 (3H), 3,11 (1H), 3,23 (1H), 4,82 (1H), 7,22 (1H), 7,39 (1H), 7,59 (1H) ppm.

Ejemplo 21h

Yoduro de (3S)-3-(2-metil-benzoxazol-5-il)-3-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-propano-1-trifenilfosfonio

2,3 g (5,3 mmol) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 21g se mezclan con 2,9 ml de etildiisopropilamina, 17,5 g de trifenilfosfina y se calienta durante 4 horas a 85°C. El residuo aceitoso se purifica por cromatografía sobre gel de sílice finamente dividido con un sistema de gradientes de n-hexano y acetato de etilo. Se obtienen 3,3 g (4,8 mmoles, 89%) del compuesto del título como sólido cristalino.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = -0,19 (3H), 0,12 (3H), 0,84 (9H), 1,89 (1H), 2,09 (1H), 2,60 (3H), 3,41 (1H), 4,06 (1H), 5,37 (1H), 7,38 (1H), 7,49 (1H), 7,59 (1H), 7,62-7,84 (15H) ppm.

Ejemplo 21i

128
970
957

(2S,6E/Z,9S)-9-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-9-(2-metil-benzoxazol-5-il)-1-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2,6-dimetil-non-6-en

La solución de 2,3 g (3,3 mmoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 21h en 15 ml de tetrahidrofurano anhidro, se hace reaccionar, bajo una atmósfera de argón seco y a 0°C, con 5 ml de una solución 1,0 molar de hexametildisilazano de sodio en tetrahidrofurano. Luego se agrega, de a gotas, la solución de 513 mg (2,25 mmoles) de (2S)-2-metil-6-oxo-heptano-1-(tetrahidropirano-2-iloxi), que se preparó de forma análoga al procedimiento descrito en el documento De 197 51 200.3, en 15 ml de tetrahidrofurano, se deja calentar a 23°C y reaccionar durante otras 3 horas. Se vierte sobre una solución saturada de cloruro de amonio, se extrae repetidas veces con acetato de etilo, se lavan los extractos orgánicos reunidos con una solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. El resto obtenido luego de filtrar y extraer el diluyente, se separa por cromatografía sobre gel de sílice finamente dividido con un sistema de gradientes de n-hexano y acetato de etilo. Se obtienen 506 mg (1,0 mmoles, 44%) del compuesto del título, al estado de aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= -0,15 (3H), 0,01 (3H), 0,80-0,92 (12H), 1,02 (1H), 1,19-1,97 (12H), 1,46+1,62 (3H), 2,21-2,48 (2H), 2,60 (3H), 3,10+3,19 (1H), 3,40-3,61 (2H), 3,82 (1H), 4,53 (1H), 4,69 (1H), 5,11(1H), 7,22(1H), 7,37(1H), 7,57(1H) ppm.

Ejemplo 21j

(2S,6E/Z,9S)-9-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-9-(2-metil-benzoxazol-5-il)-1-hidroxi-2,6-dimetil-non-6-eno

129
971
958

Análogamente al ejemplo 1k se hacen reaccionar 447 mg (0,87 mmoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 21i y se obtienen, luego de tratar y purificar, 298 mg (0,69 mmoles, 79%) del compuesto del título, al estado de aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = -0,12$ (3H), $0,01$ (3H), $0,82-0,92$ (12H), $1,01$ (1H), $1,16-1,67$ (4H), $1,44+1,63$ (3H), $1,83-1,98$ (2H), $2,18$ (1H), $2,33$ (1H), $2,44$ (1H), $2,62$ (3H), $3,31-3,53$ (2H), $4,71$ (1H), $5,07+5,13$ (1H), $7,24+7,29$ (1H), $7,39$ (1H), $7,53+7,58$ (1H) ppm.

Ejemplo 21k

(2S,6E/Z,9S)-9-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-9-(2-metil-benzoxazol-5-il)-1-oxo-2,6-dimetil-non-6-eno

Análogamente al ejemplo 1n, se hacen reaccionar 272 mg (0,63 mmoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 21j y se obtienen, luego de tratar y purificar, 236 mg (0,55 mmoles, 87%) del compuesto del título, al estado de aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = -0,16$ (3H), $0,01$ (3H), $0,84$ (9H), $1,02+1,05$ (3H), $1,13-2,50$ (9H), $1,44+1,61$ (3H), $2,61$ (3H), $4,71$ (1H), $5,13$ (1H), $7,21$ (1H), $7,37$ (1H), $7,55$ (1H), $9,54$ (1H) ppm

Ejemplo 21l

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S))-4-(13-[[1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-4-(prop-2-en-1-il)-13-(2-metil-benzoxazol-5-il)-3-oxo-5-hidroxi-2,6,10-trimetil-tridec-10-en-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano (A) y (4S(4S,5R,6S,10E/Z,13S))-4-(13-[[1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-4-(prop-2-en-1-il)-13-(2-metil-benzoxazol-5-il)-3-oxo-5-hidroxi-2,6,10-trimetil-tridec-10-en-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano (B)

Análogamente al ejemplo 1c, se hacen reaccionar, 236 mg (0,55

130
992
959

mmoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 21k, con 433 mg (1,80 mmoles) de (4S)-4-(2-metil-3-oxo-hept-6-en-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano, que se ha preparado de forma análoga al procedimiento descrito en el documento DE 197 51 200.3 y se obtienen, luego de tratar y purificar, junto con el material de partida, 221 mg (0,33 mmoles, 60%) del compuesto A del título, así como 72 mg (0,11 mmoles, 20%) del compuesto B del título, al estado de aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃) de A: δ= -0,13 (3H), 0,01 (3H), 0,78-0,88 (12H), 0,96 (3H), 1,04 (1H), 1,11-2,52 (12H), 1,23 (3H), 1,31 (3H), 1,39 (3H), 1,47+1,64 (3H), 2,62 (3H), 2,90+2,98 (1H), 3,32 (1H), 3,47 (1H), 3,87 (1H), 3,97 (1H), 4,13 (1H), 4,70 (1H), 4,98 (1H), 5,03 (1H), 5,12 (1H), 5,71 (1H), 7,22 (1H), 7,38 (1H), 7,56 (1H) ppm.

Ejemplo 21m

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S)-15-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-6-(prop-2-en-1-il)-1,3,7-trihidroxil-4,4,8,12-tetrametil-15-(2-metil-benzoxazol-5-il)-pentadec-12-en-5-ona

Análogamente al ejemplo 1k, se hacen reaccionar 221 mg (0,33 mmoles) del compuesto A obtenido de acuerdo con el ejemplo 21l y se obtienen, luego de tratar y purificar, 163 mg (0,26 mmoles, 78%) del compuesto del título, al estado de aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= -0,15 (3H), 0,01 (3H), 0,79-0,90 (12H), 1,05 (3H), 1,17-2,59 (13H), 1,20+1,24 (3H), 1,43+1,62 (3H), 2,62+2,64 (3H), 2,81+3,07 (1H), 3,25-3,70 (3H), 3,86 (2H), 2,83 (2H), 4,08 (2H), 4,68 (1H), 4,92-5,19 (3H), 5,69 (1H), 7,25+7,29 (1H), 7,39 (1H), 7,48+7,52 (1H) ppm.

Ejemplo 21n

131
973
960

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S)-6-(prop-2-en-1-il)-1,3,7,15-tetrakis-
[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-4,4,8,12-tetrametil-15-
(2-metil-benzoxazol-5-il)-pentadec-12-en-5-ona

Análogamente al ejemplo 1l, se hacen reaccionar 163 mg (0,26 mmoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 21m y se obtienen, luego de tratar y purificar 236 mg (0,24 mmoles, 93%) del compuesto del título, al estado de aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = -0,06 (3H), -0,04-0,08 (21H), 0,79-0,93 (39H), 0,96-1,66 (7H), 0,01 (3H), 1,17 (3H), 1,47+1,62 (3H), 1,88 (2H), 2,18-2,52 (4H), 2,61 (3H), 3,11 (1H), 3,53 (1H), 3,63 (1H), 3,73 (1H), 3,84 (1H), 4,68 (1H), 4,91 (1H), 4,97 (1H), 5,12 (1H), 5,72 (1H), 7,21 (1H), 7,36 (1H), 7,56 (1H) ppm.

Ejemplo 21o

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S)-1-hidroxi-6-(prop-2-en-1-il)-3,7,15-tris-[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-4,4,8,12-tetrametil-15-(2-metil-benzoxazol-5-il)-pentadec-12-en-5-ona

Análogamente al ejemplo 1m, se hacen reaccionar 236 mg (0,24 mmoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo y se obtiene, luego de tratar y purificar, 146 mg (0,17 mmoles, 71%) del compuesto del título, al estado de aceite incoloro.

Ejemplo 21p

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S)-5-oxo-6-(prop-2-en-1-il)-3,7,15-tris-[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-4,4,8,12-tetrametil-15-(2-metil-benzoxazol-5-il)-pentadec-12-enal

Análogamente con el ejemplo 1n, se hacen transformar 146 mg (0,17 mmoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 21o y se obtienen, luego de tratar y purificar, 143 mg (0,17 mmoles, 98%) del compuesto del título, al estado de aceite incoloro.

130
97A
961

Ejemplo 21q

Ácido (3S,6R,7S,8S,12Z,15S)-5-oxo-6-(prop-2-en-1-il)-3,7,15-tris-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-4,4,8,12-tetrametil-15-(2-metil-benzoxazol-5-il)-pentadec-12-enoico (A) y ácido (3S,6R,7S,8S,12E,15S)-5-oxo-6-(prop-2-en-1-il)-3,7,15-tris-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-4,4,8,12-tetrametil-15-(2-metil-benzoxazol-5-il)-pentadec-12-enoico (B)

La solución de 143 mg (0,17 mmoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 21p, en 5 ml de terbutanol, se hace reaccionar a 0°C con la solución de 1,1 ml de 2-metil-2-butenol en 3,6 ml de tetrahidrofurano, 1,3 ml de agua, 67 mg de fosfato diácido de sodio, 117 mg de clorito sódico y se agita durante 2 horas. Se vierte sobre una solución saturada de tiosulfato de sodio, se extrae repetidas veces con acetato de etilo, se lavan los extractos orgánicos reunidos con una solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido luego de filtrar y remover el disolvente, se separa por cromatografía sobre gel de sílice finamente dividido con un sistema de gradientes de n-hexano y acetato de etilo. Se obtienen 58 mg (66 micromoles, 39%) del compuesto A del título, así como 52 mg (60 micromoles, 35%) del compuesto B del título, al estado de aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) de A: δ = -0,13 (3H), -0,02 (6H), 0,04 (6H), 0,12 (3H), 0,80-0,92 (27H), 0,96 (3H), 1,06 (3H), 1,09-1,96 (7H), 1,15 (3H), 1,70 (3H), 2,13-2,60 (7H), 2,62 (3H), 3,20 (1H), 3,66 (1H), 4,43 (1H), 4,72 (1H), 4,92 (1H), 4,99 (1H), 5,26 (1H), 5,70 (1H), 7,34 (1H), 7,40 (1H), 7,89 (1H) ppm.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) de B: δ = -0,11 (3H), 0,02 (6H), 0,07 (3H), 0,10 (3H), 0,16 (3H), 0,86-0,94 (30H), 0,90-2,05 (8H), 1,12 (3H),

945
962

1,19 (3H), 1,39 (3H), 2,23-2,60 (6H), 2,63 (3H), 3,21 (1H), 3,79 (1H), 4,36 (1H), 4,68 (1H), 4,98 (1H), 5,01 (1H), 5,10 (1H), 5,77 (1H), 7,36 (1H), 7,41 (1H), 7,54 (1H) ppm.

Ejemplo 21r

Ácido (3S,6E,7S,8S,12Z,15S)-15-hidroxi-5-oxo-6-(prop-2-en-1-il)-3,7-bis-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-4,4,8,12-tetrametil-15-(2-metil-benzoxazol-5-il)-pentadec-12-enoico

Análogamente al ejemplo 1p se hacen reaccionar 58 mg (66 micromoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 21q y se obtienen, luego de tratar, 52 mg (máx. 66 micromoles) del compuesto del título, que se emplean directamente para la reacción siguiente, sin purificación previa.

Ejemplo 21s

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-bis-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-16-(2-metil-benzoxazol-5-il)-7-(prop-2-en-1-il)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

Análogamente al ejemplo 1q, se hacen reaccionar 52 mg (máx. 66 micromoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 21r y se obtienen, luego de tratar y purificar, 42 mg (57 micromoles, 86%) del compuesto del título, al estado de aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = -0,08 (3H), 0,09 (6H), 0,14 (3H), 0,77-1,88 (7H), 0,85 (9H), 0,93 (9H), 1,01 (3H), 1,09 (3H) 1,15 (3H), 1,71 (3H), 2,10-2,75 (6H), 2,62 (3H), 2,91 (1H), 3,11 (1H), 4,00 (1H), 4,92 (1H), 4,99 (1H), 5,19 (1H), 5,57 (1H), 5,79 (1H), 7,32 (1H), 7,44 (1H), 7,68 (1H) ppm.

Ejemplo 21t

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

976
963

13-en-2,6-diona

Análogamente al ejemplo 1, se hacen reaccionar 42 mg (57 micromoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 21s y se obtienen, luego de tratar y purificar, 19 mg (37 micromoles, 65%) del compuesto del título, al estado de aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,02 (3H), 1,08 (3H), 1,14-1,97 (6H), 1,22 (3H), 1,70 (3H), 2,22-2,60 (7H), 2,62 (3H), 2,78-2,95 (2H), 3,36 (1H), 3,78 (1H), 4,10 (1H), 5,03 (1H), 5,09 (1H), 5,19 (1H), 5,76 (1H), 5,85 (1H), 7,28 (1H), 7,43 (1H), 7,63 (1H) ppm.

Ejemplo 22

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

Ejemplo 22a

Ácido (3S,6R,7S,8S,12E,15S)-15-hidroxi-5-oxo-6-(prop-2-en-1-il)-3,7-bis-[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-4,4,8,12-tetrametil-15-(2-metilbenzoxazol-5-il)-pentadec-12-enoico

Análogamente al ejemplo 1p, se hacen reaccionar 52 mg (60 micromoles) del compuesto B obtenido de acuerdo con el ejemplo 21q y se obtienen, luego de tratar, 46 mg (máx. 60 micromoles) del compuesto del título, que se emplea directamente para la reacción siguiente, sin purificación previa.

Ejemplo 22b

(4S,7R,8S,9S,13E,6S)-4,8-bis-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-16-(2-metil-benzoxazol-5-il)-7-(prop-2-en-1-il)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

Análogamente al ejemplo 1q, se hacen reaccionar 46 mg (máx. 60 micromoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo

977
964

22a y se obtiene, luego de tratar y purificar, 32 mg (43 micromoles, 73%) del compuesto del título, al estado de aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,03-0,11$ (12H), 0,89 (9H), 0,91 (9H), 0,94-1,96 (6H), 0,98 (3H), 1,12 (3H), 1,21 (3H), 1,59 (3H), 2,10-2,76 (7H), 2,63 (3H), 3,08 (1H), 3,91 (1H), 4,31 (1H), 5,02 (1H), 5,07 (1H), 5,29 (1H), 5,79 (1H), 5,89 (1H), 7,30 (1H), 7,42 (1H), 7,62 (1H) ppm.

Ejemplo 22c

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

Análogamente al ejemplo 1, se hacen reaccionar 32 mg (43 micromoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 22b y se obtienen, luego de tratar y purificar, 15 mg (29 micromoles, 68%) del compuesto del título, al estado de aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,99$ (3H), 1,02 (3H), 1,27 (3H), 1,38-1,99 (6H), 1,64 (3H), 2,18 (1H), 2,23-2,76 (6H), 2,62 (3H), 3,34 (1H), 3,49 (2H), 3,75 (1H), 4,32 (1H), 4,96-5,08 (3H), 5,73 (1H), 5,98 (1H), 7,23 (1H), 7,42 (1H), 7,67 (1H) ppm.

Ejemplo 23

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

Ejemplo 23a

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14Z))-4-(13-[[1,1-dimetiletil)dime-tilsilil]oxi]-4-(prop-2-in-1-il)-14-fluoro-15-(2-metiltiazol-4-il)-3-oxo-5-hidroxi-2,6,10-trimetil-pentadeca-10,14-dien-2-

978
965

il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano (A) y (4S(4S,5R,6S,10E/Z,13S,14Z))-4-(13-[[1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-4-(prop-2-in-1-il)-fluoro-15-(2-metiltiazol-4-il)-3-oxo-5-hidroxi-2,6,10-trimetil-pentadeca-10,14-dien-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano (B)

Análogamente al ejemplo 1c, se hacen reaccionar 2,89g (6,57 mmoles) de (2S,6E/Z,9S,10Z)-9-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-10-fluoro-11-(2-metil-4-tiazolil)-2,6-dimetilundeca-6,10-dienal que se ha obtenido por analogía con el procedimiento descrito en el documento DE 199 07 480.1, con 5,09g (16,4 mmoles) de (4S)-4-(2-metil-3-oxo-7-trimetilsili-hept-6-in-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano, que se ha obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento DE 197 51 200.3 y se obtiene, luego de tratar y purificar, junto con el material de partida, 3,26 g (4,35 mmoles, 66%) del compuesto A del título, así como 602 mg (0,80 mmoles, 12% del compuesto B del título, al estado de aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) de A: δ = 0,03-0,13 (15H), 0,82-0,92 (12H), 0,97-2,08 (12H), 1,06 (3H), 1,30 (6H), 1,38 (3H), 1,58+1,65 (3H), 2,33-2,47 (3H), 2,55 (1H), 2,70 (3H), 3,44 (1H), 3,52 (1H), 3,80-4,28 (2H), 5,13 (1H), 6,03 (1H), 7,32 (1H) ppm.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) de B: δ = 0,05-0,65 (15H), 0,88-0,99 (12H), 1,02-1,73 (8H), 1,18 (6H), 1,32 (3H), 1,41 (3H), 1,60+1,69 (3H), 1,90-2,08 (2H), 2,33-2,58 (4H), 2,70 (3H), 3,43 (1H), 3,60 (1H), 3,79-4,26 (4H), 5,18 (1H), 6,05 (1H), 7,33 (1H) ppm.

Ejemplo 23b

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-15-[[1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-6-(3-(trimetilsilil)-prop-2-in-1-il)-16-fluoro-1,3,7-

g49
185
966

trihidroxi-4,4,8,12-tetrametil-17-(2-metiltiazol-4-il)-
heptadeca-12,16-dien-5-ona

Análogamente al ejemplo 1k, se hacen reaccionar 3,26 g (4,35 mmoles) del compuesto A obtenido de acuerdo con el ejemplo 23a y se obtienen, luego de tratar y purificar, junto con el material de partida, 2,44 g (3,43 mmoles, 79%), del compuesto del título, al estado de aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,03-0,15 (15H), 0,85-0,95 (12H), 0,98-2,08 (8H), 1,14 (3H), 1,26 (3H), 1,58+1,67 (3H), 2,31-2,49 (3H), 2,59-2,76 (2H), 2,72 (3H), 2,89 (1H), 3,06 (1H), 3,42 (1H), 3,47-3,58 (2H), 3,88 (2H), 4,08-4,22 (2H), 5,11+5,18 (1H), 5,98 (1H), 7,33 (1H) ppm.

Ejemplo 23c

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-16-fluoro-1,3,7,15-tetrakis-
[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-6-(3-(trimetilsilil)-
prop-2-in-1-il)-4,4,8,12-tetrametil-17-(2-metiltiazol-4-il)-
heptadeca-12,16-dien-5-ona

Análogamente al ejemplo 11, se hacen reaccionar 2,77 g (3,90 mmoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 23b y se obtienen, luego de tratar y purificar, 3,48 g (3,31 mmoles, 85%) del compuesto del título, al estado de aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,00-0,15 (33H), 0,83-0,97 (39H), 1,00-1,75 (7H), 1,07 (3H), 1,27 (3H), 1,60+1,68 (3H), 1,88-2,03 (2H), 2,31-2,48 (2H), 2,51 (2H), 2,70 (3H), 3,29 (1H), 3,52-3,71 (2H), 3,29 (1H), 3,89 (1H), 4,19 (1H), 5,15 (1H), 6,06 (1H), 7,33 (1H) ppm.

Ejemplo 23d

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-16-fluoro-1-hidroxi-3,7,15-tris-
[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-6-(3-(trimetilsilil)-

990
967

prop-2-in-1-il)-4,4,8,12-tetrametil-17-(2-metiltiazol-4-il)-
heptadeca-12,16-dien-5-ona

Análogamente al ejemplo 1m, se hacen reaccionar 3,48 g (3,31 mmoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 23c y se obtienen, luego de tratar y purificar, 2,36 g (2,51 mmoles, 76%) del compuesto del título al estado de aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta =$ 0,00-0,18 (27H), 0,83-0,99 (30H), 1,01-1,80 (7H), 1,12 (3H), 1,27 (3H), 1,60+1,68 (3H), 1,86-2,07 (3H), 2,83-2,52 (3H), 2,64 (1H), 2,70 (3H), 3,26 (1H), 3,66 (2H), 3,80 (1H), 4,10 (1H), 4,20 (1H), 5,16 (1H), 6,06 (1H), 7,32 (1H) ppm.

Ejemplo 23e

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-16-fluoro-5-oxo-3,7,15-tris-
[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-6-(3-trimetilsilil)-prop-
2-in-1-il)-4,4,8,12-tetrametil-17-(2-metiltiazol-4-il)-
heptadeca-12,16-dienal

Análogamente al ejemplo 1n, se hacen reaccionar 2,36 g (2,51 mmoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 23d y se obtienen, luego de tratar y purificar, 2,25 g (2,40 mmoles, 96%) del compuesto del título, al estado de aceite incoloro.

Ejemplo 23f

Ácido (3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16Z)-16-fluoro-5-oxo-3,7,15-tris-
[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-6-(3-(trimetilsilil)-
prop-2-in-1-il)-4,4,8,12-tetrametil-17-(2-metiltiazol-4-il)-
heptadeca-12,16-dienoico (A) y ácido (3S,6R,7S,8S,12E,15S,
16Z)-16-fluoro-5-oxo-3,7,15-tris-[[(1,1-dimetil-etil)dime-
tilsilil]oxi]-6-(3-(trimetilsilil)-prop-2-in-1-il)-4,4,8,12-
tetrametil-17-(2-metiltiazol-4-il)-heptadeca-12,16-dienoico
(B)

134
981
968

Análogamente al ejemplo 22q, se hacen reaccionar 2,25 g (2,40 mmoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 23e y se obtienen, luego de tratar y purificar, 960 mg (1,01 mmol, 42%) del compuesto A del título, así como 937 mg (0,98 mmoles, 41% del compuesto B del título, al estado de aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) de A: $\delta = -0,02-0,17$ (27H), 0,89 (27H), 0,94 (3H), 1,08-1,67 (6H), 1,18 (3H), 1,22 (3H), 1,70 (3H), 1,89 (1H), 2,12 (1H), 2,28-2,53 (5H), 2,61 (1H), 2,69 (3H), 3,31 (1H), 3,71 (1H), 4,20 (1H), 4,38 (1H), 5,18 (1H), 6,40 (1H), 7,36 (1H) ppm.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) de B: $\delta = -0,01-0,18$ (27H), 0,84-0,97 (30H), 1,00-1,55 (6H), 1,20 (3H), 1,23 (3H), 1,59 (3H), 1,82-2,05 (2H), 2,25-2,60 (4H), 2,65 (1H), 2,70 (3H) 3,33 (1H), 3,76 (1H), 4,16 (1H), 4,38 (1H), 5,13 (1H), 6,12 (1H), 7,38 (1H) ppm.

Ejemplo 23g

Ácido (3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16Z)-16-fluoro-5-oxo-3,7-bis-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-15-hidroxi-6-(prop-2-in-1-il)-4,4,8,12-tetrametil-17-(2-metiltiazol-4-il)-heptadeca-12,16-dienoico

Análogamente al ejemplo 1e, se hacen reaccionar 960 mg (1,01 mmoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 23f, y se obtienen, luego de tratar, 898 mg (máx. 1,01 mmol) del compuesto del título, que se emplea directamente para la reacción siguiente, sin purificación previa.

Ejemplo 23h

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-bis-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-16-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil-7-(prop-2-in-1-il)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

140
981
969

Análogamente al ejemplo 1q, se hacen reaccionar varias porciones, en total 896 mg (máx. 1,01 mmoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 23g y se obtienen, luego de tratar y purificar, 480 mg (0,64 mmol, 64%) del compuesto del título, al estado de aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = -0,10 (3H), 0,12 (3H), 0,15 (3H), 0,19 (3H), 0,80-1,83 (6H), 0,85 (9H), 0,94 (9H), 1,01 (3H), 1,18 (3H), 1,23 (3H), 1,68 (3H), 2,08 (1H), 2,22-2,89 (7H), 2,69 (3H), 3,09 (1H), 4,00-4,12 (2H), 5,07-5,21 (2H), 6,13 (1H), 7,36 (1H) ppm.

Ejemplo 23i

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

Análogamente al ejemplo 1, se hacen reaccionar 60 mg (80 micromoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 23h y se obtienen, luego de tratar y purificar, 28 mg (54 micromoles, 67%) del compuesto del título, al estado de aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,05 (3H); 1,11 (3H), 1,18-1,42 (3H), 1,38 (3H), 1,56-1,97 (3H), 1,90 (3H), 2,05 (1H), 2,28 (1H), 2,33-2,66 (6H), 2,69 (3H), 2,79 (1H), 3,30 (1H), 3,38 (1H), 3,79 (1H), 4,21 (1H), 5,12 (1H), 5,46 (1H), 6,19 (1H), 7,36 (1H) ppm.

Ejemplo 24

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

Ejemplo 24a

Ácido (3S,6R,7S,8S,12E,15S,16Z)-16-fluoro-5-oxo-3,7-bis-

983
970

[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-15-hidroxi-6-(prop-2-in-1-il)-4,4,8,12-tetrametil-17-(2-metiltiazol-4-il)-heptadeca-12,16-dienoico

Análogamente al ejemplo 1e, se hacen reaccionar 937 mg (0,98 mmoles) del compuesto B obtenido de acuerdo con el ejemplo 23f y se obtienen, luego de tratar, 914 mg (máx. 0,98 mmoles) del compuesto del título, que se emplea directamente para la reacción siguiente, sin purificación previa.

Ejemplo 24b

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-bis-[[dimetil(1,1-dimetil-etil)silil]oxi]-16-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-7-(prop-2-in-1-il)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

Análogamente al ejemplo 1q, se hacen reaccionar 914 mg (máx. 0,98 mmoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 24a y se obtienen, luego de tratar y purificar, 451 mg (603 micromoles, 62%) del compuesto del título, al estado de aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,02-0,12 (12H), 0,79-1,73 (5H), 0,89 (18H), 0,96 (3H), 1,12 (3H), 1,22 (3H), 1,58 (3H), 1,91 (1H), 2,01 (1H), 2,11 (1H), 2,39-2,80 (6H), 2,69 (3H), 3,15 (1H), 3,91 (1H), 4,33 (1H), 5,17 (1H), 5,42 (1H), 6,12 (1H), 7,36 (1H) ppm.

Ejemplo 24c

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

Análogamente al ejemplo 1, se hacen reaccionar, 451 mg (603 micromoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo

470
984
971

24b y se obtienen, luego de tratar y purificar, 170 mg (327 micromoles, 54% del compuesto del título, al estado de aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta =$ 0,86 (1H), 1,00 (3H), 1,03 (3H), 1,26-2,23 (7H), 1,33 (3H), 1,60 (3H), 2,41-2,62 (6H), 2,69 (3H), 3,59 (1H), 4,02-4,19 (2H), 4,39 (1H), 5,11 (1H), 5,54 (1H), 6,17 (1H), 7,37 (1H) ppm.

Ejemplo 25

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-(1-fluoro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-10-(prop-2-in-1-il)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona (A) y
(1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-dihidroxi-3-(1-fluoro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-10-(prop-2-in-1-il)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona (B)

La solución de 50mg (96 micromoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 23, en 4,5 ml de acetonitrilo, se hacen reaccionar a 0°C con 554 microlitros de una solución acuosa 0,1M de tetraacetato de etilendiamina, 638 microlitros de trifluoroacetona, 260 mg de hidrogenocarbonato de sodio, 150 mg de oxona y se agita durante 1,5 horas, a 23°C. Se mezcla con una solución de tiosulfato de sodio, se extrae repetidas veces con acetato de etilo, se lavan los extractos orgánicos reunidos con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se purifica el residuo por cromatografía de capa fina a escala analítica. En calidad de fase móvil se emplea una mezcla de diclorometano e isopropanol, como eluyente se emplea una mezcla de diclorometano y metanol. Se obtienen 29 mg (54 micromoles, 56%) del compuesto A del título, así como 9 mg (17 micromoles, 18%) del compuesto B del título,

143
985
972

al estado de aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) de A: δ = 1,01 (3H), 1,08 (3H), 1,22-1,81 (7H), 1,28 (3H), 1,39 (3H), 2,01 (1H), 2,04 (1H), 2,19 (1H), 2,40-2,76 (5H), 2,69 (3H), 2,91 (1H), 3,60 (1H), 3,80 (1H), 4,19 (1H), 4,31 (1H), 5,70 (1H), 6,23 (1H), 7,38 (1H) ppm.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) de B: δ = 0,97 (3H), 1,08 (3H), 1,19-1,96 (8H), 1,25 (3H), 1,42 (3H), 1,99 (1H), 2,28 (1H), 2,42-2,62 (4H), 2,70 (3H), 2,98 (1H), 3,04 (1H), 3,49 (1H), 3,62 (1H), 4,04 (1H), 4,23 (1H), 5,80 (1H), 6,21 (1H), 7,38 (1H) ppm.

Ejemplo 26

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-dihidroxi-3-(1-fluoro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-10-(prop-2-in-1-il)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona (A) y (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-(1-fluoro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-10-(prop-2-in-1-il)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona (B) y (1SR,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16SR)-7,11-dihidroxi-3-(1-fluoro-2-(2-metil-4-(N-óxido)-tiazolil)etenil)-10-(prop-2-in-1-il)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona (C)

Análogamente al ejemplo 25, se hacen reaccionar 80 mg (154 micromoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 24 y se obtienen, luego de tratar y purificar, 21 mg (39 micromoles, 25%) del compuesto A del título, 31 mg (58 micromoles, 38%) del compuesto B del título, así como 3 mg (6 micromoles, 4%) del compuesto C del título, al estado de aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) de A o B: δ = 0,96 (3H), 1,08 (3H), 1,18-1,85 (7H), 1,22 (3H), 1,38 (3H), 1,99 (1H), 2,09 (1H), 2,20 (1H), 2,40 (1H), 2,51-2,72 (3H), 2,68 (3H), 2,99 (1H), 3,13 (1H),

144
g86
973

3,53 (1H), 3,75 (1H), 3,82 (1H), 4,30 (1H), 5,66 (1H), 6,21 (1H), 7,37 (1H) ppm.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) de B o A: δ = 0,93 (3H), 1,04 (3H), 1,11-1,81 (7H), 1,28 (3H), 1,41 (3H), 1,99 (1H), 2,06-2,23 (2H), 2,43 (1H), 2,51-2,72 (4H), 2,69 (3H), 2,87 (1H), 3,55 (1H), 3,85 (1H), 4,19 (1H), 4,31 (1H), 5,66 (1H), 6,24 (1H), 7,39 (1H) ppm.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) de C: δ = 0,95+0,99 (3H), 1,08+1,10 (3H), 1,13-2,77 (14H), 1,22+1,26 (3H), 1,45+1,51 (3H), 2,59 (3H), 2,95 (1H), 3,52-3,86 (2H), 4,13+5,41 (1H), 4,43-4,70 (2H), 5,63+5,72 (1H), 6,56+6,59 (1H), 7,41+7,46 (1H) ppm.

Ejemplo 27

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

Ejemplo 27a

4-(2-metiloxazolil)-carbaldehído

La solución de 36,6 g (236 mmoles) de 4-(2-metiloxazolil)-carboxilato de etilo en 795 ml de diclorometano anhidro se enfría bajo una atmósfera de argón seco a -78°C , se hace reaccionar con 378 ml de una solución 1,0 molar de hidruro de diisobutilaluminio en n-hexano y se agita todavía durante 1 hora. Se mezcla con 96 ml de isopropanol, 160 ml de agua, se calienta a 23°C y se agita el tiempo necesario hasta que se forme un precipitado de granos finos. Después de filtrar y remover el disolvente, se obtienen 24,7 g (22 mmoles, 94%) del compuesto del título, al estado de aceite levemente amarillo.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2,53 (3H), 8,17 (1H), 9,90 (1H) ppm.

Ejemplo 27b

(2Z)-3-(2-metiloxazol-4-il)-2-fluoro-2-propenoato de etilo (A)

145
987
93
974

y (2E)-3-(2-metiloxazol-4-il)-2-fluoro-2-propenoato de etilo
(B)

A 19,1 g de una dispersión de hidruro de sodio al 55% en 224 ml de etilenglicoldimetileter anhidro se agrega, de a gotas, bajo una atmósfera de argón seco y a 0°C, la solución de 106 g 2-fluoro-2-fosfonoacetato de trietilo en 224 ml de etilenglicoldimetileter y se agita durante una hora. A continuación de hace reaccionar con la solución de 26,4 (238 mmol) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 27a, en 224 ml de etilenglicoldimetileter y se deja calentar durante una hora a 23°C. Se vierte sobre una solución saturada de cloruro de amonio, se extrae repetidas veces con acetato de etilo, se lavan los extractos orgánicos reunidos con una solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de filtrar y retirar el disolvente se purifica por cromatografía sobre gel de sílice finamente dividido, en un sistema de gradientes de n-hexano y acetato de etilo. Se obtienen 4,8 g (125 mmol, (52%) del compuesto A del título como sólido cristlino, así como 12,5 g (63 mmoles, 26% del compuesto B del título, al estado de aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) de A: δ = 1,37 (3H), 2,49 (3H), 4,32 (2H), 6,91 (1H), 7,94 (1H) ppm.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) de B: δ = 1,38 (3H), 2,47 (3H), 4,36 (2H), 6,75 (1H), 8,53 (1H) ppm.

Ejemplo 27c

(2Z)-3-(2-metiloxazol-4-il)-2-fluoro-2-propenoato de etilo

La solución de 24,4 g (123 mmoles) del compuesto B obtenido de acuerdo con el ejemplo 27b, en 130 ml de tolueno anhidro se mezcla con 5,3 ml de tiofenol y se agta durante 2 días bajo

988
975

una atmósfera de argón seco, a 23°C. Se vierte en una solución de soda cáustica al 5%, se extrae repetidas veces con acetato de etilo, se lavan los extractos orgánicos reunidos con agua, con solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de magnesio. El residuo obtenido luego de filtrar y retirar el disolvente, se purifica por cromatografía sobre gel de sílice finamente dividido con un sistema de gradientes de n-hexano y acetato de etilo. Se obtienen 19,5 g (98 mmol, 80%) del compuesto del título en forma de sólido cristalino.

Ejemplo 27d

(2Z)-3-(2-metiloxazol-4-il)-2-fluoro-2-propenal

La solución de 26,2 g (131 mmoles) del compuesto A obtenido de acuerdo con los ejemplos 27b o 3c, en 380 ml tolueno anhidro, se enfría bajo una atmósfera de argón seco a -78°C, se hace reaccionar con 180 ml de una solución 1,2M de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno y se agita durante 8 horas. Se mezcla con agua, se extrae repetidas veces con acetato de etilo, se lavan los extractos orgánicos reunidos con una solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. Después de filtrar y remover el disolvente, se obtienen 20,1 g (128 mmoles, 98% del compuesto del título, al estado de aceite incoloro, que se emplea para la siguiente reacción sin purificación previa.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ = 2,51 (3H), 6,69 (1H), 8,07 (1H), 9,32 (1H) ppm.

Ejemplo 27e

(3S,4Z)-5-(2-metiloxazol-4-il)-1-[(4S,5R)-4-metil-5-fenil-oxazolidin-2-on-3-il]-3-hidroxi-4-fluoro-4-penteno-1-ona (A) y
(3R,4Z)-5-(2-metiloxazol-4-il)-1-[(4S,5R)-4-metil-5-fenil-oxazolidin-2-on-3-il]-3-hidroxi-4-fluoro-4-penteno-1-ona (B)

989
976

A una solución de 45,8 mmol de diisopropilamina en 2 l de tetrahydrofurano libre de agua se agregan, de a gotas, a -30°C y bajo una atmósfera de argón seco, 136 ml de una solución 2,4 molar de n-butilitio en n-hexano, se agita durante 20 minutos, se enfria a -70°C y se hace reaccionar, dentro del lapso de 4 horas con la solución de 64,2 g de (4S,5R)-3-acetil-4-metil-5-feniloxazolidin-2-ona en 1 l de tetrahydrofurano. Después de una hora se agrega, de a gotas, en el lapso de 2 horas, la solución de 15,1 g (97,6 mmol) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 27d, en 650 ml de tetrahydrofurano y se agita durante 16 horas a 70°C . Se vierte sobre una solución saturada de cloruro de amonio, se extrae repetidas veces con acetato de etilo, se lavan los extractos orgánicos reunidos con una solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido luego de filtrar y remover el disolvente, se separa mediante repetida cromatografía sobre gel de sílice finamente dividido con un sistema de gradientes de n-hexano, acetato de etilo y etanol. Se obtienen 19,9 g (53 mmol, 54%) del compuesto A del título, como sólido cristalino, así como 8,2 g (22 mmol, 22%) del compuesto B del título al estado de espuma incolora.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) de A: $\delta = 0,92$ (3H), $2,47$ (3H), $3,33$ (1H), $3,50$ (1H), $3,70$ (1H), $4,73-4,88$ (2H), $5,71$ (1H), $5,97$ (1H), $7,26-7,48$ (5H), $7,75$ (1H) ppm.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) de B: $\delta = 0,93$ (3H), $2,48$ (3H), $3,40$ (2H), $4,73-4,90$ (2H), $5,70$ (1H), $5,98$ (1H), $7,24-7,49$ (5H), $7,76$ (1H) ppm.

Ejemplo 27f

(3S,4Z)-5-(2-metiloxazol-4-il)-1-[(4S,5R)-4-metil-5-fenil-oxazolidin-2-on-3-il]-3-[[dimetil(1,1-dimetiletil)si-lil]oxi]-4-

990
16
977

fluoro-4-penten-1-ona

Análogamente al ejemplo 11, se hacen reaccionar 16,2 g (43,5 mmoles) del compuesto A obtenido de acuerdo con el ejemplo 27e y se obtienen, luego de tratar y purificar, 15,9 g (32,5 mmoles, 75%) del compuesto del título al estado de aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,11 (6H), 0,88 (9H), 0,90 (3H), 2,46 (3H), 3,24 (1H), 3,52 (1H), 4,77 (1H), 4,89 (1H), 5,66 (1H), 5,83 (1H), 7,23-7,48 (5H), 7,74 (1H) ppm.

Ejemplo 27g

(3S,4Z)-5-(2-metiloxazol-4-il)-3-[[dimetil(1,1-dimetil-etil)silil]oxi]-4-fluoro-4-pentenoato de etilo

Análogamente al ejemplo 22a se hacen reaccionar 15,6 g (32 mmoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 27f y se obtienen, luego de tratar y purificar, 11,4 (32 mmoles, 98%) del compuesto del título, al estado de aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,08 (6H), 0,88 (9H), 1,26 (3H), 2,43 (3H), 2,67 (2H), 4,13 (2H), 4,71 (1H), 5,80 (1H), 7,72 (1H) ppm.

Ejemplo 27h

(3S,4Z)-5-(2-metiloxazol-4-il)-3-[[dimetil(1,1-dimetil-etil)silil]oxi]-4-fluoro-4-penten-1-ol

Análogamente al ejemplo 22f, se hacen reaccionar 11,4 (31,9 mmoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 27g y se obtienen, luego de tratar y purificar, 9,16 g (29 mmoles, 91%) del compuesto del título, al estado de aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,07 (3H), 0,10 (3H), 0,90 (9H), 1,94 (2H), 2,08 (1H), 2,43 (3H), 3,73 (1H), 3,80 (1H), 4,49 (1H), 5,80 (1H), 7,71 (1H) ppm.

Ejemplo 27i

991
978

(3S,4Z)-5-(2-metiloxazol-4-il)-3-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-1-yodo-4-fluoro-4-penteno

Análogamente al ejemplo 22g, se hacen reaccionar 7,16 g (22,7 mmoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 27h y se obtienen, luego de tratar y purificar, 8,06 g (18,9 mmoles, 83% del compuesto del título, al estado de aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,09 (3H), 0,15 (3H), 0,91 (9H), 2,20 (2H), 2,46 (3H), 3,23 (2H), 4,33 (1H), 5,80 (1H), 7,73 (1H) ppm.

Ejemplo 27j

Yoduro de (3S,4Z)-5-(2-metiloxazol-4-il)-3-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-4-fluoro-4-penteno-1-trifenilfosfonio

Análogamente al ejemplo 22h, se hacen reaccionar 8,06 g (18,9 mmoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 27i y se obtienen, luego de tratar y purificar, 10,7 g (15,6 mmoles, 82%) del compuesto del título, al estado de aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,10 (3H), 0,18 (3H), 0,87 (9H), 1,97 (1H), 2,10 (1H), 2,42 (3H), 3,48 (1H), 3,97 (1H), 4,86 (1H), 5,93 (1H), 7,63-7,88 (16H) ppm.

Ejemplo 27k

(2S,6E/Z,9S,10Z)-9-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-10-fluoro-11-(2-metiloxazol-4-il)-1-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2,6-dimetil-undeca-6,10-dieno

Análogamente al ejemplo 22i, se hacen reaccionar 3,20 g (14,0 mmoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 27j y se obtienen, luego de tratar y purificar, 3,53 g (6,9 mmoles, 49%) del compuesto del título al estado de aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,08 (6H), 0,84-0,97 (12H), 1,09 (1H), 1,22-2,04 (12H), 1,59+1,68 (3H), 2,30-2,49 (2H), 2,44 (3H), 3,06-3,27 (1H), 3,42-3,62 (2H), 3,86 (1H), 4,19 (1H), 4,55 (1H),

150
ggg
4
979

5,12 (1H), 5,73 (1H), 7,71 (1H) ppm.

Ejemplo 27l

(2S,6E/Z,9S,10Z)-9-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-10-fluoro-11-(2-metiloxazol-4-il)-1-hidroxi-2,6-dimetil-undeca-6,10-dieno

Análogamente al ejemplo 1k, se hacen reaccionar 3,48 g (6,83 mmoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 27k y se obtienen, luego de tratar y purificar, 2,28 g (5,36 mmoles, 78%) del compuesto del título, al estado de aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,08 (6H), 0,83-0,94 (12H), 1,03 (1H), 1,21-1,70 (5H), 1,58+1,68 (3H), 1,91-2,05 (2H), 2,27-2,50 (2H), 2,44 (3H), 3,37-3,52 (2H), 4,19 (1H), 5,12 (1H), 5,72 (1H), 7,72 (1H) ppm.

Ejemplo 27m

(2S,6E/Z,9S,10Z)-9-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-10-fluoro-11-(2-metiloxazol-4-il)-2,6-dimetil-undeca-6,10-dienal

Análogamente al ejemplo 1n, se hacen reaccionar 2,28 g (5,36 mmoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 27l y se obtienen, luego de tratar y purificar, 2,27 g (5,36 mmoles, 100%) del compuesto del título, al estado de aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,06 (6H), 0,90 (9H), 1,03+1,08 (3H), 1,21-1,46 (4H), 1,57+1,66 (3H), 2,00 (2H), 2,21-2,42 (3H), 2,45 (3H), 4,19 (1H), 5,14 (1H), 5,73 (1H), 7,71 (1H), 9,59 (1H) ppm.

Ejemplo 27 n

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14Z))-4-(13-[[[(1,1-dimetiletil)dime-tilsilil]oxi]-4-(prop-2-in-1-il)-14-fluoro-15-(2-metiloxazol-4-il)-3-oxo-5-hidroxi-2,6,10-trimetil-pentadeca-10,14-dien-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano (A) y (4S(4S,5R,6S, 10E/Z,13S, 14Z))-4-(13-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-4-(prop-2-in-

993
980

1-il)-14-fluoro-15-(2-metiloxazol-4-il)-3-oxo-5-hidroxi-
2,6,10-trimetil-pentadeca-10,14-dien-2-il)-2,2-dimetil-
[1,3]dioxano (B)

Análogamente al ejemplo 1c, se hacen reaccionar 1,87 g (4,41 mmoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 27m con (4S)-4-(2-metil-3-oxo-7-trimetilsilil-hept-6-in-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano, que se ha preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento DE 197 51 200.3 y se obtienen, luego de tratar y purificar, junto con el material de partida, 1,37 g (1,87 mmoles, 42%) del compuesto A del título, así como 190 mg (0,26 mmoles, 6%) del compuesto B del título, al estado de aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃) de A: δ= 0,02-0,16 (15H), 0,81-0,93 (12H), 0,97-1,78 (13H), 1,06 (3H), 1,39 (3H), 1,58+1,67 (3H), 1,91-2,08 (2H), 2,30-2,48 (3H), 2,44 (3H), 2,55 (1H), 3,03 (1H), 3,45 (1H), 3,52 (1H), 3,88 (1H), 3,99 (1H), 4,08-4,23 (2H), 5,12 (1H), 5,72 (1H), 7,72 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) de B: δ= 0,01-0,12 (15H), 0,82-1,73 (18H), 0,89 (9H), 1,17 (3H), 1,40 (3H), 1,58+1,67 (3H), 1,88-2,05 (2H), 2,28-2,57 (3H), 2,42 (3H), 3,41 (1H), 3,59 (1H), 3,79-4,05 (3H), 4,18 (1H), 5,11 (1H), 5,72 (1H), 7,70 (1H) ppm.

Ejemplo 27o

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-15-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-6-(3-(trimetilsilil)-prop-2-in-1-il)-16-fluoro-1,3,7-trihidroxi-4,4,8,12-tetrametil-17-(2-metiloxazol-4-il)-heptadeca-12,16-dien-5-ona

Análogamente al ejemplo 1k, se hacen reaccionar 2,16 g (2,94 mmoles) del compuesto A obtenido de acuerdo con el ejemplo 27n y se obtienen, luego de tratar y purificar, 1,47 g (2,12

994
981

mmoles, 72%) del compuesto del título al estado de aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,03$ (6H), $0,15$ (9H), $0,85-0,95$ (12H), $0,98-1,80$ (7H), $1,15$ (3H), $1,27$ (3H), $1,57+1,66$ (3H), $1,90-1,08$ (2H), $2,30-2,45$ (3H), $2,49+2,51$ (3H), $2,58-2,72$ (2H), $2,90+3,03$ (1H), $3,37-3,72$ (3H), $3,88$ (2H), $4,07-4,22$ (2H), $5,11$ (1H), $5,63+5,70$ (1H), $7,71$ (1H) ppm.

Ejemplo 27p

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-16-fluoro-1,3,7,15-tetrakis-
[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-6-(3-(trimetilsilil)-
prop-2-in-1-il)-4,4,8,12-tetrametil-17-(2-metiloxazol-4-il)-
heptadeca-12,16-dien-5-ona

Análogamente al ejemplo 11, se hacen reaccionar 1,47 g (2,12 mmoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 27o y se obtienen, luego de tratar y purificar, 2,13 g (2,05 mmoles, 97%) del compuesto del título, al estado de aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,00-0,15$ (33H), $0,83-0,98$ (39H), $1,00-1,72$ (7H), $1,07$ (3H), $1,26$ (3H), $1,59+1,67$ (3H), $1,94$ (2H), $2,27-2,43$ (2H), $2,43$ (3H), $2,51$ (2H), $3,28$ (1H), $3,52-3,71$ (2H), $3,78$ (1H), $3,88$ (1H), $4,18$ (1H), $5,12$ (1H), $5,73$ (1H), $7,71$ (1H) ppm.

Ejemplo 27q

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-16-fluoro-1-hidroxi-3,7,15-tris-
[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-6-(3-(trimetilsilil)-
prop-2-in-1-il)-4,4,8,12-tetrametil-17-(2-metiloxazol-4-il)-
heptadeca-12,16-dien-5-ona

Análogamente al ejemplo 1m, se hacen reaccionar 2,13 g (2,05 mmoles) del compuesto de acuerdo con el ejemplo 27p y se obtienen, luego de tratar y purificar, 1,47 g (1,60 mmoles, 78%)

995
982

del compuesto del título, al estado de aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta =$ 0,00-0,15 (27H), 0,83-0,98 (30H), 1,02-1,77 (7H), 1,10 (3H), 1,27 (3H), 1,59+1,68 (3H), 1,89-2,07 (3H), 2,30-2,52 (3H), 2,45 (3H), 1,68 (1H), 3,27 (1H), 3,60-3,71 (2H), 3,79 (1H), 4,05-4,23 (2H), 5,13 (1H), 5,73 (1H), 7,70 (1H) ppm.

Ejemplo 27r

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-16-fluoro-5-oxo-3,7,15-tris-
[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-6-(3-(trimetilsilil)-
prop-2-il-1-il)-4,4,8,12-tetrametil-17-(2-metiloxazol-4-il)-
heptadeca-12,16-dienal

Análogamente al ejemplo 1n, se hacen reaccionar 1,47 g (1,60 mmoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 27q y se obtienen, luego de tratar, 1,62 g (máx. 1,60 mmoles) del compuesto del título, al estado de aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) de una muestra purificada: $\delta =$ -0,01-0,11 (27H), 0,83-0,98 (30H), 1,00-1,56 (5H), 1,11 (3H), 1,28 (3H), 1,59+1,68 (3H), 1,88-2,02 (2H), 2,29-2,50 (4H), 2,43 (3H), 2,58-2,71 (2H), 3,26 (1H), 3,78 (1H), 4,18 (1H), 4,50 (1H), 5,12 (1H), 5,73 (1H), 7,71 (1H), 9,77 (1H) ppm.

Ejemplo 27s

Ácido (3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16Z)-16-fluoro-5-oxo-3,7,15-tris-
[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-6-(3(trimetilsilil)-prop-
2-in-1-il)-4,4,8,12-tetrametil-17-(2-metiloxazol-4-il)-
heptadeca-12,16-dienoico (A) y

ácido (3S,6R,7S,8S,12E,15S,16Z)-16-fluoro-5-oxo-3,7,15-tris-
[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-6-(3-(trimetilsilil)-
prop-2-in-1-il)-4,4,8,12-tetrametil-17-(2-metiloxazol-4-il)-
heptadeca-12,16-dienoico (B)

454
996
983

Análogamente al ejemplo 22q, se hacen reaccionar 1,60 g (máx. 1,60 mmoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 27r y se obtienen, luego de tratar y purificar, 601 mg (642 micromoles, 40%) del compuesto A del título, así como 500 mg (534 micromoles, 33%) del compuesto B del título, al estado de aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) de A: $\delta = -0,04-0,19$ (27H), 0,89 (27H), 0,96 (3H), 1,05-2,53 (13H), 1,19 (3H), 1,26 (3H), 1,69 (3H), 2,46 (3H), 2,63 (1H), 3,32 (1H), 3,71 (1H), 4,16 (1H), 4,39 (1H), 5,18 (1H), 6,08 (1H), 7,73 (1H) ppm.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) de B: $\delta = -0,02-0,18$ (27H), 0,90 (30H), 0,99-2,67 (14H), 1,21 (6H), 1,58 (3H), 2,46 (3H), 3,32 (1H), 3,74 (1H), 4,13 (1H), 4,36 (1H), 5,10 (1H), 5,79 (1H), 7,72 (1H) ppm.

Ejemplo 27t

Ácido (3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16Z)-16-fluoro-5-oxo-3,7-bis-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-15-hidroxi-6-(prop-2-in-1-il)-4,4,8,12-tetrametil-17-(2-metiloxazol-4-il)-heptadeca-12-16-dienoico

Análogamente al ejemplo 1e, se hacen reaccionar 601 mg (642 micromoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 27s y se obtienen, luego de tratar, 657 mg (máx. 642 micromoles) del compuesto del título como producto crudo, que se emplea para la siguiente reacción, sin purificación previa.

Ejemplo 27u

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-bis-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-16-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-7-(prop-2-in-1-il)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

Análogamente al ejemplo 1q, se hacen reaccionar 657 mg (máx.

155
984

642 micromoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 27 u y se obtienen, luego de tratar y purificar, 91 mg (124 micromoles, 19%) del compuesto del título, al estado de aceite incoloro.

Ejemplo 27v

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

Análogamente al ejemplo 1, se hace reaccionar 91mg (124 micromoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 27u y se obtienen, luego de tratar y purificar, 45 mg (89 micromoles, 73%) del compuesto del título, al estado de aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,05$ (3H), $1,10$ (3H), $1,20-1,42$ (4H), $1,37$ (3H), $1,58-1,94$ (2H), $1,69$ (3H), $2,04$ (1H), $2,20-2,84$ (8H), $2,45$ (3H), $3,20$ (1H), $3,38$ (1H), $3,78$ (1H), $4,20$ (1H), $5,11$ (1H), $5,43$ (1H), $5,90$ (1H), $7,73$ (1H) ppm.

Ejemplo 28

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

Ejemplo 28a

Ácido (3S,6R,7S,8S,12E,15S,16Z)-16-fluoro-5-oxo-3,7-bis-[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-15-hidroxi-6-(prop-2-in-1-il)-4,4,8,12-tetrametil-17-(2-metiloxazol-4-il)-heptadeca-12,16-dienoico

Análogamente al ejemplo 1e, se hacen reaccionar 500 mg (534 micromoles) del compuesto B obtenido de acuerdo con el ejemplo 27f y se obtienen, luego de tratar, 517mg (máx. 534 micromo-

156
998
985

les) del compuesto del título como producto crudo, que se emplea directamente para otra reacción, sin purificación previa.

Ejemplo 28b

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-bis-[[dimetil(1,1-dimetil-etil)silil]oxi]-16-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-7-(prop-2-in-1-il)-1,oxa-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

Análogamente al ejemplo 1q, se hacen reaccionar 517 mg (534 micromoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 28a y se obtienen, luego de tratar y purificar, 128mg (175 micromoles, 33%) del compuesto del título, al estado de aceite incoloro.

Ejemplo 28c

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

Análogamente al ejemplo 1, se hacen reaccionar 128 mg (175 micromoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 28b, y se obtienen, luego de tratar y purificar, 54 mg (107 micromoles, 61%) del compuesto del título, al estado de aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta =$ 0,89 (1H), 0,98 (3H), 1,02 (3H), 1,20-2,23 (7H), 1,33 (3H), 1,59 (3H), 2,40-2,61 (6H), 2,42 (3H), 3,57 (1H), 3,77 (1H), 3,82 (1H), 3,87 (1H), 4,33 (1H), 5,08 (1H), 5,53 (1H), 5,87 (1H), 7,72 (1H) ppm.

Ejemplo 29

(4S,7R,8S,9S,13Z,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

157
999
986

Análogamente al ejemplo 21, a partir 5-cloro-2-metilbenzotiazol se obtienen 41,4 mg del compuesto del título, al estado de aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,04$ (3H), $1,07$ (3H), $1,24$ (3H), $1,72$ (3H), $1,3-1,8$ (3H), $1,89$ (1H), $2,26-2,63$ (7H), $2,84$ (3H), $2,90$ (2H), $3,36$ (1H), $3,78$ (1H), $4,12$ (1H), $5,05$ (1H), $5,07$ (1H), $5,19$ (1H), $5,76$ (1H), $5,88$ (1H), $7,34$ (1H), $7,80$ (1H), $7,95$ (1H) ppm.

Ejemplo 30

(4S,7R,8S,9S,13E,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

Análogamente al ejemplo 22, a partir de 5-cloro-2-metilbenzotiazol se obtienen 108,2 mg del compuesto del título, al estado de aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,00$ (3H), $1,05$ (3H), $1,24$ (3H), $1,66$ (3H), $1,5-1,97$ (3H), $1,75-1,99$ (2H), $2,09-2,58$ (7H), $2,79$ (1H), $2,83$ (3H), $3,56$ (1H), $3,80$ (1H), $3,86$ (1H), $4,08$ (1H), $4,49$ (1H), $4,93$ (1H), $5,00$ (1H), $5,01$ (1H), $5,73$ (1H), $6,03$ (1H), $7,28$ (1H), $7,77$ (1H), $8,00$ (1H) ppm.

Ejemplo 31

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-10(prop-2-en-1-il)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona (A) y (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-dihidroxi-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-10-(prop-2-en-1-il)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona (B)

Análogamente al ejemplo 10, a partir de 25,0 mg del compuesto del título preparado de acuerdo con el ejemplo 29, se obtienen 13,6 mg del compuesto A del título y 4,5 mg del compuesto B

del título.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) del compuesto A del título: $\delta = 0,98$ (3H), 1,02 (3H), 1,23 (3H), 1,32 (3H), 1,2-1,8- (7H), 2,18 (2H), 2,27 (1H), 2,43-2,69 (4H), 2,84 (3H), 2,93 (1H), 3,60 (1H), 3,69 (1H), 4,21 (1H), 4,44 (1H), 5,02 (1H), 5,06 (1H), 5,72 (1H), 6,19 (1H), 7,36 (1H), 7,82 (1H), 7,94 (1H) ppm.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) del compuesto B del título: $\delta = 0,98$ (3H), 1,00 (3H), 1,31 (3H), 1,34 (3H), 1,1-1,75 (6H), 1,83 (1H), 2,0-2,65 (6H), 2,84 (3H), 3,03 (1H), 3,06 (1H), 3,28-3,43 (2H), 4,03 (1H), 4,31 (1H), 4,98 (1H), 5,03 (1H), 5,75 (1H), 6,27 (1H), 7,36 (1H), 7,81 (1H), 7,97 (1H) ppm.

Ejemplo 32

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-dihidroxi-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-10-(prop-2-en-1-il)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona (A) y
(1R,3S(Z)7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-10-(prop-2-en-1-il)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona (B)

Análogamente al ejemplo 10, de 60,0 mg del compuesto del título obtenido de acuerdo con el ejemplo 30, se obtienen 17,7 mg del compuesto A del título 14,6 mg del compuesto B del título por purificación de placas con una mezcla de cloruro de metileno/acetato de etilo en proporción 6:4.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) del compuesto A del título: $\delta = 0,96$ (3H), 1,01 (3H), 1,31 (3H), 1,38 (3H), 1,2-1,9 (7H), 2,01-2,15 (1H), 2,21-2,35 (3H), 2,46-2,65 (3H), 2,83 (3H), 2,93 (1H), 3,47 (1H), 3,83 (1H), 4,20-4,34 (2H), 5,02 (1H), 5,07 (1H), 5,79 (1H), 5,13 (1H), 7,36 (1H), 7,81 (1H), 7,96 (1H) ppm.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) del compuesto B del título: $\delta = 1,01$ (3H), 1,04

159
1001
988

(3H), 1,14 (3H), 1,33 (3H), 1,1-1,75 (6H), 2,05-2,37 (4H), 2,42-2,65 (3H), 2,84 (3H), 2,88 (1H), 3,03 (1H), 3,42 (1H), 3,49 (1H), 3,79 (1H), 4,26 (1H), 5,02 (1H), 5,06 (1H), 5,74 (1H), 6,12 (1H), 7,32 (1H), 7,80 (1H), 7,94 (1H) ppm.

Ejemplo 33

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-dihidroxi-3-(2-metil-benzoxazol-5-il)-10-(prop-2-en-1-il)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona (A) y
(1R,3S(Z)7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-(2-metil-benzoxazol-5-il)-10-(prop-2-en-1-il)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona (B)

Análogamente al ejemplo 10, se hacen reaccionar 20 mg (39 micromoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 21 y se obtienen, luego de tratar y purificar, 11,2 mg (21 micromoles, 54%) del compuesto A del título, así como 2,9 mg (5,5 micromoles, 14%) del compuesto B del título, al estado de aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) de A: δ = 0,98 (3H), 1,02 (3H), 1,19-1,78 (7H), 1,22 (3H), 1,30 (3H), 2,15 (2H), 2,28 (1H), 2,33-2,60 (4H), 2,64 (3H), 2,92 (1H), 3,58 (1H), 3,69 (1H), 4,18 (1H), 4,29 (1H), 5,01 (1H), 5,08 (1H), 5,72 (1H), 6,14 (1H), 7,31 (1H), 7,47 (1H), 7,64 (1H) ppm.

Ejemplo 34

Actividad in vitro de los derivados de epotilona sobre líneas de células de tumor humano

a) Valores de IC_{50} para la inhibición del crecimiento de líneas de células de carcinoma de mama MCF-7 humano y líneas de células de carcinoma NCL/ADR resistente a múltiples fármacos, de derivados de epotilona con insaturación en 13Z en el ensayo de

violeta cristal en comparación con el Taxol.

Tabla 1:

Compuesto	MCF-7	NCl/ADR	Selectividad*
Taxol	3.5	> 100	> 28.6
Ejemplo 1	30	75	2.5
Ejemplo 2	25	70	2.8
Ejemplo 9	17	41	2.4
Ejemplo 13	34	n.d.	
Ejemplo 15	25	n.d.	
Ejemplo 21	32	n.d.	
Ejemplo 23	11	62	5.6
Ejemplo 27	25	41	1.6

*Selectividad = $IC_{50} - (NCl/ADR) : IC_{50} (MCF-7)$; n.d.: no determinado aún

Los compuestos del invento tienen una eficacia significativamente mayor en comparación con el Taxol. Todos los compuestos de la invención que han sido ensayados muestran un efecto sobre la línea de células NCl/ADR, resistente a múltiples fármacos, que no exhibe el Taxol.

b) Valores de IC_{50} [nM] para la inhibición del crecimiento de líneas de células de carcinoma de mama MCF-7 humano y líneas de células de carcinoma NCl/ADR resistente a múltiples fármacos, de derivados de epotilona que llevan un grupo 13,14- α -epóxido, el cual ha sido formado a partir del doble enlace de configuración 13-Z, en el ensayo de violeta cristal en comparación con el Taxol.

Tabla 2:

Compuesto	MCF-7	NCl/ADR	Selectividad*
Taxol	3.5	>100	>29
Ejemplo 4A	1.3	9.1	7.0
Ejemplo 5A	3.1	3.8	1.2

#61
1003
990

Ejemplo 10A	1.2	3.6	3.0
Ejemplo 25	2.3	11	4.8

$$\text{Selectividad} = \text{IC}_{50} - (\text{NCl/ADR}) : \text{IC}_{50} (\text{MCF-7})$$

A diferencia del Taxol, todos los compuestos del invento muestran un efecto sobre la línea de células NCl/ADR resistente a múltiples fármacos.

c) Valores de IC_{50} [nM] para la inhibición del crecimiento de líneas de células de carcinoma de mama MCF-7 humano y líneas de células de carcinoma NCl/ADR resistente a múltiples fármacos, de derivados de epotilona que llevan un grupo 13,14-epóxido, el cual ha sido formado a partir del doble enlace de configuración 13-E, en el ensayo de violeta cristal en comparación con el Taxol.

Tabla 3:

Compuesto	MCF-7	NCl/ADR	Selectividad*
Taxol	3.5	>100	>29
Ejemplo 6A o B	4.3	68	15.8
Ejemplo 12A o B	40	61	1.5
Ejemplo 12B o A	4.8	53	11.0
Ejemplo 26A o B	18	60	3.3

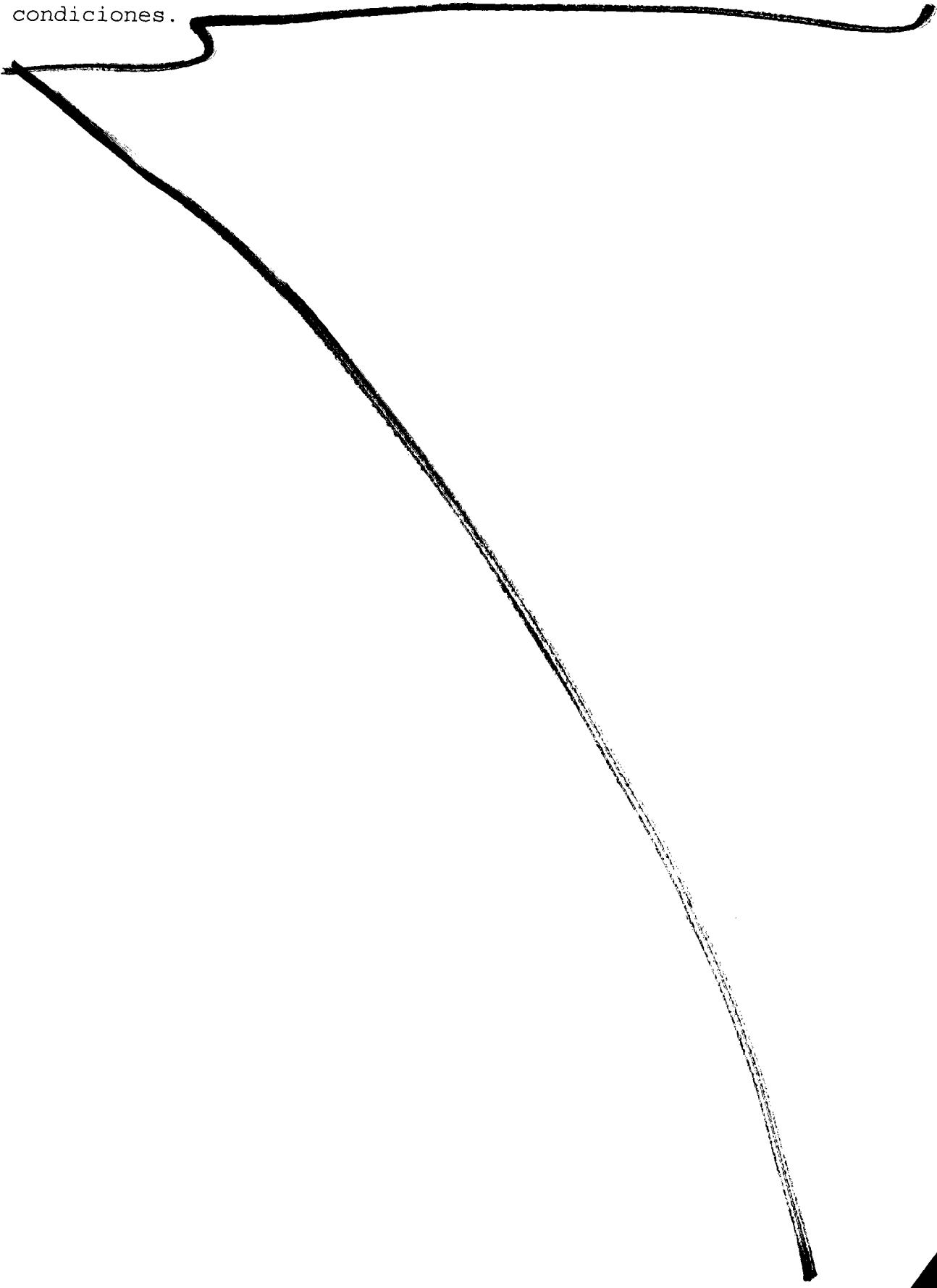
$$\text{Selectividad} = \text{IC}_{50} - (\text{NCl/ADR}) : \text{IC}_{50} (\text{MCF-7})$$

A diferencia del Taxol, todos los compuestos muestran un efecto sobre la línea de células NCl/ADR resistente a múltiples fármacos.

Los ejemplos precedentes pueden ser repetidos con un éxito similar si se sustituyen los reactivos y/o las condiciones de operación de este invento, que se describen en forma genérica o específica, por aquéllos y/o aquéllas empleados/as en los ejemplos precedentes.

162
1004
991

A partir de la descripción precedente, el técnico en la materia puede averiguar fácilmente las características esenciales de este invento y, sin apartarse del espíritu y el alcance del mismo, puede realizar diversos cambios y modificaciones del invento a fin de adaptarlo a los diversos usos y condiciones.



1005
992

375
2005-06-16

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020

Bogotá, DC, 09 de junio de 2005

Apoderado: Gustavo Hollmann Restrepo

Oficio:

ASUNTO

Radicación: 00-30787

Trámite 002

Evento 001

Actuación 430

Folios

13003

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

Documentos estudiados:

- ◆capítulo descriptivo, folios 4 a 161 y 841 a 1004;
- ◆capítulo reivindicatorio modificado, reivindicaciones 1 a 5, folios 286 a 288; reivindicaciones 6, 7 y 8, folios 162 a 211; reivindicación 9, folio 293;
- ◆1° examen de forma, folios 278 y 279;
- ◆respuesta al 1° examen de forma, folios 283 a 284;
- ◆2° examen de forma, folio 834;
- ◆solicitudes de las cuales se reivindica prioridad y la traducción exigida, folios 297 a 833 ;
- ◆ solicitud del examen de patentabilidad, folios 837 y 832 .

Objeto de la invención:

El título de la invención "DERIVADOS 6-ALQUENIL, 6-ALQUINIL- Y 6-EPOXI-EPOTILONA, PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACIÓN Y SU EMPLEO EN PREPARADOS FARMACEUTICOS".

Tienen como objeto compuestos sustituidos de 6-alquenil, 6-alquinil- y 6-epoxi-epotilona, procedimientos para su preparación y su empleo en preparados farmaceuticos y las formulaciones que comprenden.

El campo de la invención, según la Clasificación Internacional de Patentes: A61K 31/395

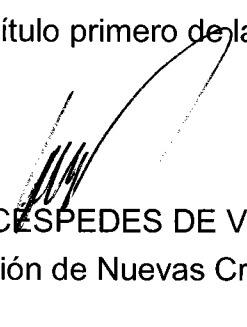
Claridad de la solicitud:

En el artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina se establece: *“Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción”*.

La reivindicación 9 no es clara, puesto que se refiere a profármacos, que es una expresión funcional, es decir, que se pretende definir compuestos por una propiedad deseada, y además dentro de la descripción no existe descrito ningún compuesto que tenga esa propiedad de profármaco de los compuestos de formula (I), esa objeción ya se había hecho y el interesado rehusó hacer la corrección, al igual que con las expresiones H/R⁹ y H/R¹².

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la circular única No. 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
15 Jul 2005

CONCEPTO TÉCNICO No.	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202012
----------------------	--------------------------------------

G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA.

1007
994

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 000 30787 00000000 Folios: 2
Fecha (HMD): 2005-07-07 16:00:10
Trámite : 002 PATENTE D 1 REGISTRADO/ 444 REPUESTA
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

11003

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. 000 30787
Solicitud de Patente
Solicitante: Schering Aktiengesellschaft

Yo, LUIS PATIÑO LEYVA, vecino de Bogotá, D. C., portador de la tarjeta profesional No. 2698, obrando como apoderado sustituto del solicitante, en la solicitud de patente de la referencia, doy respuesta al Oficio No. 13003, notificado por fijación en lista en Junio 16 de 2005, en los siguientes términos:

1. De acuerdo con nuestro poderdante retiramos la reivindicación 9, de la cual desistimos para acatar las exigencias del señor examinador.

Acompaño al presente memorial la sustitución del Poder a mi favor para este caso.

En vista de lo anterior solicito se sirva continuar con el trámite de esta solicitud de patente.

De la señora Jefe,

Atentamente


LUIS PATIÑO LEYVA
CC 2.930.616 de Bogotá
T.P. No. 2698

G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA.

1008
995

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

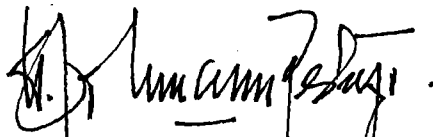
DIVISION DE SIGNOS DISTINTIVOS

E. S. D.

RE: Poder otorgado por la sociedad SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT,
domiciliada en Berlín, Alemania, a GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO y/o
LUIS PATIÑO LEYVA, con facultades para sustituir y nombrar apoderados
judiciales o extrajudiciales, aquí incluido.

Yo, GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO, vecino de Bogotá, D. C., portador de la tarjeta profesional No. 5903, atentamente manifiesto a usted que sustituyo el poder con que obro en la persona de LUIS PATIÑO LEYVA, vecino de Bogotá, D. C., portador de la tarjeta profesional No. 2698, con las mismas facultades con que me fue conferido para este caso.

Atentamente,



GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

C.C. No. 2.878.023 de Bogotá

T.P. No. 5903

Acepto la sustitución,



LUIS PATIÑO LEYVA

C.C. No. 2.930.616 de Bogotá

T.P. No. 2698

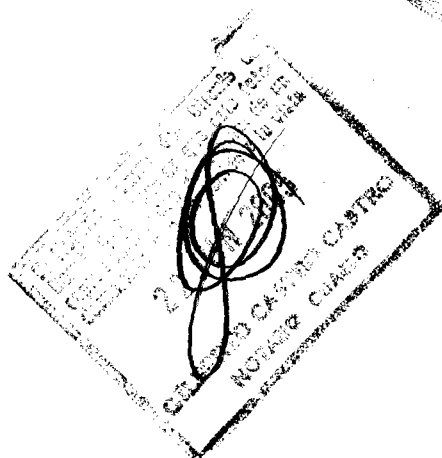
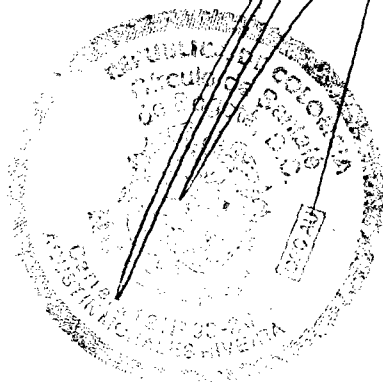


ADENTIFICACION DE FIRMAS
MEDIANTE COMPARECENCIA PERSONAL
 (Art. 84 C.C. mod. Decr. 2282 de 1929, art. 1 mod. 35)

Ante el Notario Cuarenta y Uno (41) del circulo
 de esta ciudad compareció personalmente:
Gustavo Holmann
 Identificado con C.C. **2878023**
 expedido en **3ta** y tarjeta profesio-
 naria de abogado (C.C. **50103**) del Consejo
 de la Superintendencia

[Firma]
 del notario

En Bogotá D.C. a **16 DIC. 2012**
 AUTORIZO ESTA DILIGENCIA



~~1009~~
996

2006-02-
375

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020

Bogotá, D.C., 27 de enero de 2006

Apoderado: Gustavo Hollmann Restrepo

Oficio: **1394**

REFERENCIA: Radicación No. 00-30787
Tramite 002
Evento 001
Actuación 430
Folios

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

Documentos estudiados:

- ◆Capítulo descriptivo folios 4 a 161 y 841 a 1004;
- ◆Capítulo reivindicatorio modificado, reivindicaciones 1 a 5, folios 286 a 288; reivindicaciones 6, 7 y 8, folios 162 a 211, reivindicación 9 retirada;
- ◆1° examen de forma, folios a 278 y 279;
- ◆Solicitudes de las cuales se reivindica prioridad, folios 297 a 833;
- ◆2° examen de forma folio 834;
- ◆Solicitud del examen de patentabilidad, folios 837 y 838.
- ◆Examen de patentabilidad, folios 1005 y 1006

Objeto de la invención:

La presente solicitud cuyo título es "DERIVADOS 6-ALQUINIL Y 6-EPOXI-EPOTILONA, PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACIÓN Y SU EMPLEO EN PREPARADOS FARMACEUTICOS". El objeto de la solicitud es las epotilonas sustituidas en la posición 6 con alquenil o alquenil o epoxi y las preparaciones farmacéuticas que los comprenden.

El objeto de la invención se puede clasificar según la clasificación internacional como A61K 31/395.

Reivindicaciones de uso

De acuerdo con la legislación colombiana el uso (empleo) que se reclama en la reivindicación 8 no se considera para protección por patente, como se lee en el artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina "... Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones sean de **productos o procedimientos** en todos los campos de la tecnología..."; AQUÍ NO se hace alusión al uso.

Continuando con la última parte del Artículo 14 "... (Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones sean de **productos o procedimientos** en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial." El hecho que se diga que el producto o el procedimiento tengan aplicación industrial no quiere decir que la aplicación industrial sea susceptible de patente.

Así mismo, citando **completamente** el artículo 19 este reza: " Se considerará que una **invención** (*léase producto o procedimiento*) es susceptible de aplicación industrial (*una característica de la invención*) cuando su objeto puede ser producido o utilizado en cualquier clase de industria, entendiéndose por industria la referida a cualquier actividad productiva, incluidos los servicios." Esta diciendo que una invención, producto o procedimiento, debe servir para algo. En ningún momento se dice que un uso pueda ser protegido como patente.

El artículo 16 dice: " Los productos o procedimientos (*o sea, los inventos, nótese que nunca se refieren a nada diferente*) ya patentados comprendidos en el estado de la técnica de conformidad con el Artículo 21 de la presente Decisión, no serán objeto de nueva patente por el simple hecho de atribuirse un uso distinto al originalmente comprendido por la patente inicial." Nunca se refieren a una protección para el uso, como erróneamente se podría interpretar. Se trata de no conceder nueva patente a un invento (exclusivamente productos o procedimientos) al que se le ha encontrado nueva función, pero que se trata exactamente del mismo producto o procedimiento. Es decir, sí el compuesto, aparato, etc. o método ya esta dentro del estado de la técnica, el hecho que se haya descubierto una nueva aplicación para el mismo compuesto, aparato, etc. o método, implica que no es merecedor de nueva patente, o que el nuevo uso le reestablezca la novedad. En ningún caso se dice que se esta protegiendo el uso. Simplemente se dice que el producto o procedimiento ya esta dentro del estado de la técnica y una utilización diferente no esta contemplada para permitir

conceder patente al producto o al procedimiento nuevamente.

Los usos o segundos usos no son patentables, de conformidad con la sentencia del TJAC 89-AI-2000, los usos en general no son patentables.

Claridad de la solicitud:

En el artículo 30 de la decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina se establece: *"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción"*.

-La introducción del significado de R^{3b} es materia introducida, por lo tanto no se acepta la introducción del significado OH, porque originalmente no fue presentado y simplemente se está implantando.

Evaluación de los requisitos de patentabilidad:

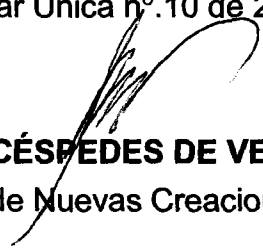
El artículo 14 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina establece que: *"Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"*.

En cumplimiento del artículo 14 de la Decisión 486, se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio. Consultada la fuente de información con que cuenta este despacho se encontraron los siguientes documentos que describen los compuestos de epotilona derivados con especial énfasis en los sustituyentes de la posición 6 que es donde se encuentra la diferencia y composiciones que usan los derivados de la presente solicitud y se encontraron WO 9907692 y WO 9838192 .

En cumplimiento del artículo 45 de la decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

1012
999

Notifíquese conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo 5° del título 1° de la Circular Única n°.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL.

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha **09 FEB. 2000**

CONCEPTO TÉCNICO No. 108	EXAMINADOR TÉCNICO Código: 202012
--------------------------	-----------------------------------