

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. 00 - 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. 1394, notificado por fijación en lista en febrero 9 de 2006, con solicitud de prorroga presentada en abril 28 de 2006, en los siguientes términos:

Reivindicaciones de uso:

Teniendo en cuenta las objeciones de la oficina de patentes relativas a la reivindicación No. 8 presentada, nos permitimos informar a su despacho que esta ha sido eliminada a fin de cumplir con lo previsto en el artículo 14 de la Decisión 486.

Capítulo Reivindicatorio:

A fin de contestar el requerimiento oficial, adjuntamos un nuevo capítulo reivindicatorio con las siguientes modificaciones:

En la reivindicación 1 se modificó la definición del sustituyente R^{3b} de la siguiente manera: " R^{3b} representa OPG^{14} , siendo PG^{14} hidrógeno o un grupo protector PG" (PG se encuentra claramente definido al final de la reivindicación 1)

Esta definición se encuentra perfectamente sustentada en la página 67 de la memoria descriptiva donde dice: " PG^{14} representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector PG...". Además, la definición de $R^{3b} = OH$ encuentra sustento en la gran mayoría de los compuestos ejemplificados en la memoria descriptiva, es decir, en aquéllos compuestos en donde existe un grupo "dihidroxi" en las posiciones 4 y 8 o 7 y 11. Más precisamente, los compuestos del invento que presentan un grupo "4,8-dihidroxi" o "7,11-dihidroxi" (en este último caso cabe recordar que la numeración es diferente debido a que los sustituyentes R^6 y R^7 representan juntos un átomo de oxígeno) son aquéllos en donde los sustituyentes R^{14} y R^{3b} significan OH.

Por consiguiente, la nueva definición del sustituyente R^{3b} no implica una ampliación del alcance original de la solicitud de patente, dado que dicha definición se encuentra perfectamente avalada por la memoria descriptiva originalmente presentada. Según el Artículo 30 que cita la examinadora en su informe, "las reivindicaciones deben ser

1016²
1003

claras y concisas y deben estar enteramente sustentadas por la descripción". La nueva definición del sustituyente R^{3b} cumple ampliamente con los requisitos exigidos en dicho Artículo 30.

Se enmendaron las reivindicaciones 3 y 4 de manera de hacerlas coincidir con las reivindicaciones 3 y 4 de la correspondiente solicitud internacional No. PCT/IB00/00657 (de hecho, la reivindicación 4 original estaba incompleta y, por consiguiente, no era clara).

Al final de la reivindicación 6, como último compuesto de la lista, se agregó el nombre del compuesto "(1S,3S,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". Este nombre pertenece al compuesto (A) del ejemplo 31 de la presente memoria descriptiva.

Se eliminó la antigua reivindicación 8 de uso a fin de cumplir con lo establecido en el Artículo 14 de la Decisión 486.

Se incorporaron dos nuevas reivindicaciones N° 24 y 25 referidas a los fragmentos A-1 divulgados en la página 6 de la memoria descriptiva y al compuesto del ejemplo 9b), respectivamente. Este último compuesto 9b) es un fragmento intermedio (de fórmula A-1) en la obtención del compuesto del ejemplo 31(A) que se incorporó a la lista de compuestos de la reivindicación 6.

Asimismo se acompaña la hoja No. 155 de la memoria descriptiva en la que se corrigieron los nombres de los compuestos 31(A) y 31(B) que se mencionan en el título del ejemplo 31. Más precisamente, se eliminó la referencia (Z) del nombre de estos compuestos. Se trata de la corrección de un error obvio que no tenía sentido desde el punto de vista químico, ya que estos compuestos no presentan ningún doble enlace en la cadena lateral ubicada en posición 3. El párrafo corregido está resaltado en color verde a fin de que puedan ubicarlo e incorporar la corrección en la página que corresponda según su formateo y numeración de hojas.

Finalmente la examinadora solicita que se compare la presente solicitud con los inventos divulgados en los documentos D1 (WO 9907692) y D2 (WO 9838192) citados en el informe a fin de justificar la existencia de novedad y actividad inventiva del presente invento. Para ello, se presenta a continuación una explicación que también fue presentada ante la Oficina Internacional de Patentes, la cual finalmente reconoció la novedad y la actividad inventiva del objeto a patentar (véase el informe relativo al Examen Preliminar Internacional que se adjunta al presente escrito).

La diferencia entre los compuestos del documento D1 y los del presente invento se encuentra principalmente en la sustitución en posición 6 del anillo de epotilona. Los compuestos del D1 presentan sustituyente saturados en posición 6, mientras que los compuestos del presente invento exhiben sustituyentes diferentes, en particular, sustituyentes insaturados tales como el alquenilo y el alquinilo y también un grupo oxacicloalquilo. Por consiguiente, la nueva reivindicación 1 que se acompaña es novedosa frente a D1.

En los que respecta al documento antepuesto D2, cabe destacar que dicho documento se refiere a un procedimiento para introducir un sustituyente particular en las

G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA.

1017
1004

posiciones 16 y 17 del anillo de epotilona. Este tema no pertenece al presente invento, por lo que la presente solicitud de patente también es novedosa frente a D2.

A fin de avalar la existencia de actividad inventiva en el objeto del presente invento se acompaña copia y traducción de la declaración firmada por el Dr. Ulrich Uklar (incluye ensayos de actividad). Esta declaración fue presentada ante la Oficina Internacional de Patentes con el fin de contestar la opinión escrita emitida por esta oficina el 30 de enero de 2001. Esta declaración fue aceptada por el examinador de la WIPO, el cual emitió un Informe Preliminar Internacional favorable que se adjunta al presente escrito (junto con su traducción al castellano).

De la señora Jefe,

Atentamente,



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

N/Ref. 11003

1019
1006

- R^{3a} representa hidrógeno o alquilo (C_{1-10}), arilo (C_{6-12}) o aralquilo (C_{7-20}), cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido,
- R^{3b} representa OPG^{14} , siendo PG^{14} hidrógeno o un grupo protector,
- R^{14} representa hidrógeno, OR^{14a} o Hal, donde R^{14a} representa hidrógeno, SO_2 -alquilo, SO_2 -arilo o SO_2 -aralquilo,
- R^4 representa hidrógeno, alquilo (C_{1-10}), arilo (C_{6-12}) o aralquilo (C_{7-20}), cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; Hal; OR^{25} o CN,
- R^{25} representa hidrógeno, un grupo protector PG^5 ,
- R^{26a} , R^{26b} son iguales o diferentes y representan hidrógeno; alquilo (C_{1-10}), arilo (C_{6-12}) o aralquilo (C_{7-20}), cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; acilo (C_{1-10}), o, si p_a o p_b son >0 , un grupo OR^{27}
- R^{27} representa hidrógeno, un grupo protector PG^6 ,
- R^5 representa hidrógeno, alquilo (C_{1-10}), arilo (C_{6-12}), aralquilo (C_{7-20}), cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; o $(CH_2)_s-T$, donde
- s significa 1, 2, 3 ó 4,
- T representa OR^{22} o Hal
- R^{22} representa hidrógeno o un grupo protector PG^4 ,
- R^6 , R^7 representan individualmente un átomo de hidrógeno, o juntos representan un enlace adicional o un átomo de oxígeno,
- G representa un grupo $X=CR^8$ o un resto arilo bi- o tri-cíclico,
- R^8 representa hidrógeno; halógeno; CN; o un grupo alqui-

- lo(C₁₋₁₀), arilo (C₆₋₁₂), aralquilo(C₇₋₂₀), cada uno de los cuales puede estar sustituido,
- 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 PG^x,
- R¹⁰, R¹¹ son iguales o diferentes y representan hidrógeno; un resto alquilo (C₁₋₂₀), arilo (C₆₋₁₂) o aralquilo (C₇₋₂₀), cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, o
- R¹⁰ y R¹¹, juntos, forman junto al átomo de carbono del metileno contiguo un anillo carbocíclico de 5 a 7 miembros,
- D-E representa un grupo -CH₂-CH₂-, -O-CH₂-,
- A-Y representa un grupo O-C(=O), O-CH₂, CH₂C(=O), NR²⁹-C(=O) o NR²⁹-SO₂,
- R²⁹ representa hidrógeno o alquilo (C₁₋₁₀),
- Z representa un átomo de oxígeno o H/OR¹², en donde
- R¹² representa hidrógeno o un grupo protector PG^z,
- Hal representa halógeno, y
- PG^x, PG^z,
- PG⁴, PG⁵,
- PG⁶, PG representan un grupo protector elegido del grupo formado por el silicio sustituido con alquilo y/o

arilo, alquilo (C_{1-20}), cicloalquilo (C_{4-7}) cuyo anillo puede contener adicionalmente un átomo de oxígeno, arilo, aralquilo (C_{7-20}), acilo (C_{1-20}), aroílo y alcoxycarbonilo (C_{1-20}).

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

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

4.- Compuestos de la fórmula general I, de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizados porque** G es un grupo $X = CR^8$, siendo R^8 un átomo de halógeno o un grupo nitrilo.

5.- Compuestos de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizados porque** R^8 es un átomo de flúor.

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

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

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

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

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

8
1022
165
1009

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-1-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-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-(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-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-

1023⁴
1010

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-
oxaciclopropil-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-

1024¹⁰
1011

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-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,16RS) -7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il) -3-(1-cloro-2-(2-piridil) etenil) -8,8,12,16-tetrametil-

1025
1012

4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dione

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

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

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

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

(4S,7R,8S,9S,13E/S,16S(E))-4,8-dihydroxy-16-(1-fluoro-2-(2-pyridyl)vinyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dione

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

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihydroxy-16-(1-chloro-2-(2-pyridyl)vinyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dione

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

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

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

1026¹⁸⁹
1013

ciclopropilmetil)-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-(oxaciciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciciclopropilmetil)-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-(oxaciciclopropilmetil)ciclohexadec-13-en-2,6-diona (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciciclopropilmetil)-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-oxaciciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciciclopropilmetil)-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-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-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

1027¹³
170
1014

(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-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-(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-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-(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-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-(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-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-(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-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-(but-3-

1028
1015

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-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-(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-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-(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-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-(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-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-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicciclo

1029⁷
1016

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

11
1030
1017

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

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S) - 7, 11-dihidroxi-10- (prop-2-en-1-il) - 3- (1-metil-2- (2-metiltiazol-4-il) etenil-, 8, 12, 16-tetrametil-4, 17-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-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-dioxabicciclo[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-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- (prop-2-en-1-il) ciclohexadec-13-en-2, 6-diona

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12R, 16R/S) - 7, 11-dihidroxi-10- (prop-2-en-1-il) - 3- (1-cloro-2- (2-metiltiazol-4-il) etenil-8, 8, 12, 16-tetrametil-4, 17-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- (oxaci-

1031
1018

clopropilmetil)-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-dioxabici-
clo[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-dioxabici-
clo[14.1.0]heptadecen-5,9-diona
(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-
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-dioxabici-
clo[14.1.0]heptadecen-5,9-diona
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-
metiloxazol-4-il)-etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-
in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona
(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-

18
1032
1019

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

1033¹⁹
176
1020

(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-dioxabici-
clo[14.1.0]heptadecen-5,9-diona
(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona
(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabici-
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-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-

1035²¹
1022

in-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-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-
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-dioxabicyclo[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-dioxabicyclo[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-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-
metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-
en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona
(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10(prop-2-en-
1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12, 16-
tetrametil-4,17-dioxabicyclo[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-(oxaciclopropilmetil) -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-metiloxazol-4-il) etenil) -1-oxa-5, 5, 9, 13-tetrametil-7-(oxaciclopropilmetil) -ciclohexadec-13-en-2, 6-diona

(1S, R, 3S(E), 7S, 10R(RS), 11R, 12S, 16R/S) -7, 11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil) -3-(2-(2-metiloxazol-4-il) etenil) -8, 8, 12, 16-tetrametil-4, 17-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-(oxaciclopropilmetil) -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-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) ete-

1037
1024

nil)-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-(oxaciclopropilmetil)-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-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-

1038
1025

(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-trimetilen-9,13-dimetil-7- (oxaciclopropilmetil) -ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S) -7,11-dihidroxi-10- (oxaciclopropilmetil) -3- (1-fluoro-2- (2-metiltiazol-4-il) etenil) -8,8-trimetilen-12,16-dimetil-4,17-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-

1039²⁵
1026

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-
(0xaciclopropilmetil)-3-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8-
trimetilen-12,16-dimetil-4,17-dioxabicciclo[14.1.0]heptadecan-

96
1040
1027

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-(oxa-ciclopropilmetil)-3-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,-trimetilen-12,16-dimetil-4,17-dioxabici-clo[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-tetrametil-4,17-dioxabicciclo[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

27
1041
1028

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

1042
1029

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-

28
1043¹⁴⁶
1030

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

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

1044²⁰
1031

1-il)-3-(1-metil-2-(2-metil-benzoxazol-5-il)-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-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-oxabicyclo[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-oxabicyclo[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-oxabicyclo[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-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-

1045³¹
1032

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-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-(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-

1047³³
190
1034

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

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-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-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-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-13-2,6-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)-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-piri-
dil)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-
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

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

256
1050
1037

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-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-oxabicyclo[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-oxabicyclo[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-oxabicyclo[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-oxabicyclo[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-

37
1051
194
1038

(oxaciclopropilmetil)-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-(oxaciclopropil-
metil)-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-(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-(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-(oxaciclopropil-
metil)-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-
aza-17-oxabicciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

1052³⁸
1039

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

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,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-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-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-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-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-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-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

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

1053²⁷
196
1040

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-(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-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-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-in-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-(prop-2-
in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona
(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-
in-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-
tetrametil-4-aza-17-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-
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-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-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-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-
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,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-(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-

1056⁴²
1043

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

1057
206
1044

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

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

1058
1045

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-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-

48
1059
202
1046

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

(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-

48
1062
1049

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-

(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

1063⁴¹⁸
206
1050

(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-

il)etenil)-8,8,-trimetilen-12,16-dimetil-4-aza-17-oxabi-
ciclo[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

1065
218
1052

(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-
(oxaciclopropilmetil) -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

1066
1053

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

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

(1S, 3S, 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.

7.- Preparados farmacéuticos **caracterizados porque** contienen por lo menos un compuesto de la fórmula general I, de

1071
214
1058

acuerdo con la reivindicación 1, así como un vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

8.- Un compuesto de fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** Z es oxígeno.

9.- Un compuesto de fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** R^{1a} y R^{1b} forman juntos un grupo trimetileno.

10.- Un compuesto de fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** R^{2a} representa hidrógeno.

11.- Un compuesto de fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** R^{2a} representa hidrógeno y R^{2b} representa alilo, 2-propinilo, 3-butinilo o 3-butenilo.

12.- Un compuesto de fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** R^{3a} y R^{3b}, juntos, son H/OH.

13.- un compuesto de fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** R⁴ representa metilo, etilo, propilo, n-butilo, isobutilo, terbutilo o bencilo.

14.- Un compuesto de fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** R⁵ representa H, alquilo (C₁₋₅) o (CH₂)_s-T, donde T representa OH, F o Cl y s es 1 ó 2.

15.- Un compuesto de fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** G representa un radical heteroarilo bicíclico con al menos un átomo de nitrógeno en el anillo bicíclico.

16.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, **caracterizado porque** G representa un radical 2-metilbenzoxazol-5-ilo o 2-metilbenzotiazol-5-ilo.

17.- Un compuesto de fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** G representa un grupo X=CR⁸,

en el que R^8 representa alquilo (C_{1-4}), hidrógeno, F, Cl o Br; y X representa $CR^{10}R^{11}$, en donde uno de R^{10} y R^{11} representa hidrógeno y el otro representa un radical arilo heterocíclico.

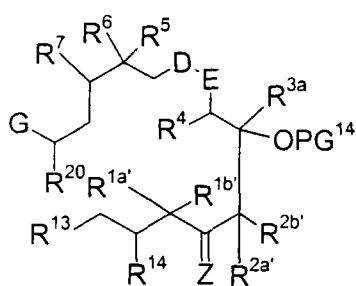
18.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, **caracterizado porque** el radical arilo heterocíclico es 2-metiltiazol-4-ilo o 2-piridilo.

19.- Un compuesto de fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** -A-Y- representa $-O-C(=O)$ o $-NR^{29}-C(=O)$, en donde R^{29} representa hidrógeno o alquilo (C_{1-3}).

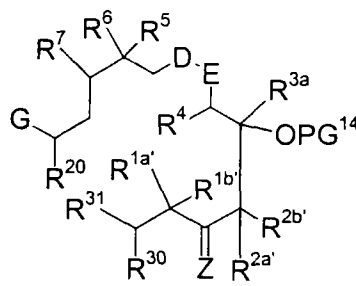
20.- Un preparado de acuerdo con la reivindicación 7, en forma de una unidad de dosificación que contiene 0,1-100 mg del compuesto de fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1.

21.- Un método para preparar un compuesto de fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** comprende:

ciclar un compuesto de fórmula ABC-1 o ABC-2



ABC-1



ABC-2,

en la cual

R^{14} , Z, R^{3a} , R^4 , D, E, R^5 , R^6 , R^7 y G tienen el significado indicado en la reivindicación 1,

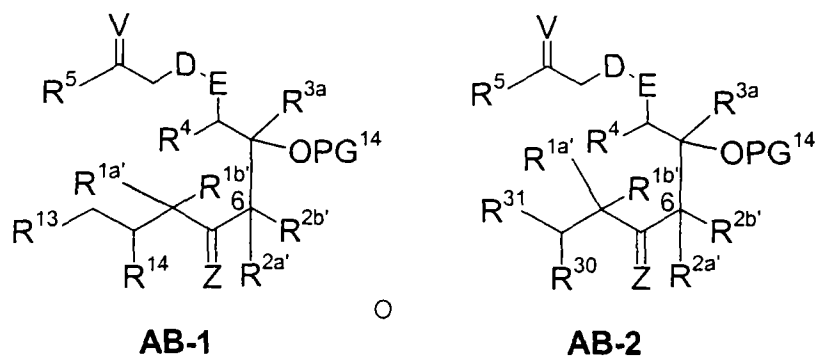
$R^{1a'}$, $R^{1b'}$, $R^{2a'}$ y $R^{2b'}$ tienen los significados indicados para R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} y R^{2b} en la reivindicación 1,

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

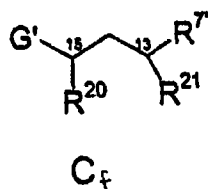
- R^{13a} representa hidrógeno, SO_2 -alquilo, SO_2 -arilo, SO_2 -aralquilo o, junto con R^{14a} , un grupo $-(CH_2)_o-$ o un grupo $CR^{15a}R^{15b}$,
- R^{13b} representa hidrógeno, alquilo (C_{1-20}), arilo (C_{6-12}), aralquilo (C_{7-20}), donde cada uno puede estar opcionalmente sustituido,
- R^{15a} , R^{15b} son iguales o diferentes y representan hidrógeno, alquilo (C_{1-10}), arilo, alralquilo (C_{7-20}), o juntos representan un grupo $-(CH_2)_q-$,
- PG^{14} es hidrógeno o un grupo protector,
- R^{20} representa halógeno, N_3 , NHR^{29} , un grupo hidroxilo, un grupo hidroxilo protegido $O-PG^2$, un grupo amino protegido $NR^{29}PG^2$, un grupo alquil(C_{1-10})sulfoniloxi que eventualmente puede estar perfluorado, un grupo benzoiloxi eventualmente sustituido con alquilo (C_{1-4}), nitro, cloro o bromo, un grupo $NR^{29}SO_2CH_3$, un grupo $NR^{29}C(=O)CH_3$, un grupo $CH_2-C(=O)-CH_3$,
- 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}).

22.- El método de acuerdo a la reivindicación 21, **caracterizado porque** el compuesto ABC-1 o ABC-2 se prepara por reacción de un intermediario AB-1 o AB-2

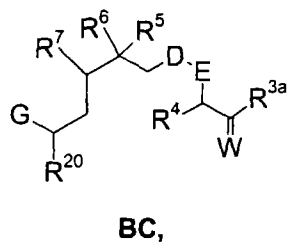
1074
1061



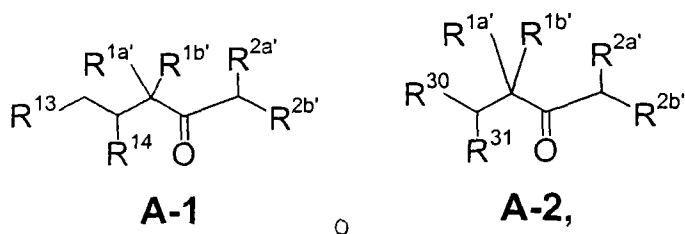
con el fragmento C_f,



o por reacción del intermediario BC



con el fragmento A-1 o A-2



en donde

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

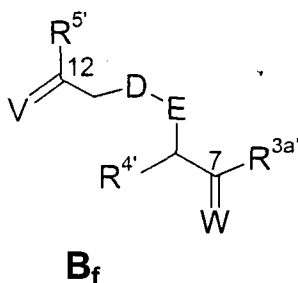
W representa un átomo de oxígeno, dos grupos alcoxi OR¹⁹, un grupo alquilen(C₂₋₁₀)-α,ω-dioxi de cadena recta o ramificada o H/OR¹⁸,

- G' representa un grupo $C=CR^{8'}$ -, un radical arilo bicíclico o tricíclico,
- R^{8'} tiene el significado indicado anteriormente en la fórmula general I para R⁸,
- R^{7'} representa un átomo de hidrógeno,
- R^{13a} representa hidrógeno, SO₂-alquilo, SO₂-arilo o SO₂-aralquilo o, junto con R^{14a}, un grupo $-(CH_2)_o-$ o un grupo $CR^{15a}R^{15b}$,
- R^{13b} representa hidrógeno, alquilo (C₁₋₂₀), arilo (C₆₋₁₂), aralquilo (C₇₋₂₀), donde cada uno puede estar opcionalmente sustituido,
- R^{15a}, R^{15b} son iguales o diferentes y representan hidrógeno, alquilo (C₁₋₁₀), arilo, aralquilo (C₇₋₂₀), o juntos representan un grupo $-(CH_2)_q-$,
- X representa un átomo de oxígeno, dos grupo alcoxi OR²³, un grupo alquilen(C₂₋₁₀)- α,ω -dioxi de cadena recta o ramificada, H/OR⁹ o un grupo $CR^{10}R^{11}$, en donde
- R²³ representa un radical alquilo (C₁₋₂₀),
- R⁹ representa hidrógeno o un grupo protector PG³,
- R¹⁰, R¹¹ son iguales o diferentes y representan hidrógeno, un resto alquilo (C₁₋₂₀), arilo (C₆₋₁₂) o aralquilo (C₇₋₂₀), cada uno de los cuales puede estar eventualmente sustituido, o
- R¹⁰ y R¹¹, juntos forman, junto al átomo de carbono del metileno contiguo, un anillo carbocíclico de 5 a 7 miembros,

- R^{21} representa un grupo hidroxilo, halógeno, un grupo hidroxilo protegido OPG^3 , un radical de halogenuro de fosfonio $PPh_3^+Hal^-$ (Ph = fenilo; Hal = F, Cl, Br, I), un radical fosfonato $P(O)(OQ)_2$ (Q = alquilo (C_{1-10}) o fenilo) o un radical fosfinóxido $P(O)Ph_2$ (Ph = fenilo),
- $R^{14'}$ representa hidrógeno, OR^{14a} , Hal, OSO_2R^{14b} ,
- R^{14a} representa hidrógeno, SO_2 -alquilo, SO_2 -arilo, SO_2 -aralquilo o, junto con R^{13a} , un grupo $-(CH_2)_o-$ o un grupo $CR^{15a}R^{15b}$,
- R^{14b} representa hidrógeno, alquilo (C_{1-20}), arilo (C_{6-12}), aralquilo (C_{7-20}), donde cada uno puede estar opcionalmente sustituido,
- o es 2 a 4,
- q es 3 a 6, y

las demás variables tienen el significado indicado más arriba.

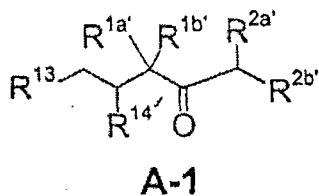
23.- El método de acuerdo con la reivindicación 22, **caracterizado porque** los intermediarios AB-1 y AB-2 se preparan por reacción de los fragmentos A-1, A-2 o C_f con el fragmento B_f



en donde $R^{3a'}$, $R^{4'}$ y $R^{5'}$ tienen los significados indicados para R^{3a} , R^4 y R^5 , respectivamente.

24.- Fragmentos para la preparación de un intermediario AB-1, de acuerdo con la reivindicación 23, o de un intermedia-

rio ABC-1, de acuerdo con la reivindicación 22, caracterizados por la fórmula A-1



en la cual

$\text{R}^{1a'}$, $\text{R}^{1b'}$, $\text{R}^{2a'}$ y $\text{R}^{2b'}$ tienen los significados indicados

en la reivindicación 1 para R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} y R^{2b} ,

R^{13} representa $\text{CH}_2\text{OR}^{13a}$, $\text{CH}_2\text{-Hal}$, CHO , $\text{CO}_2\text{R}^{13b}$, COHal ,

R^{14} representa hidrógeno, OR^{14a} , Hal , $\text{OSO}_2\text{R}^{14b}$,

R^{13a} , R^{14a} representan hidrógeno, $\text{SO}_2\text{-alquilo}$, $\text{SO}_2\text{-arilo}$,

$\text{SO}_2\text{-aralquilo}$ o juntos representan un grupo $-(\text{CH}_2)_o$.

o juntos representan un grupo $\text{CR}^{15a}\text{R}^{15b}$,

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 $-(\text{CH}_2)_q-$,

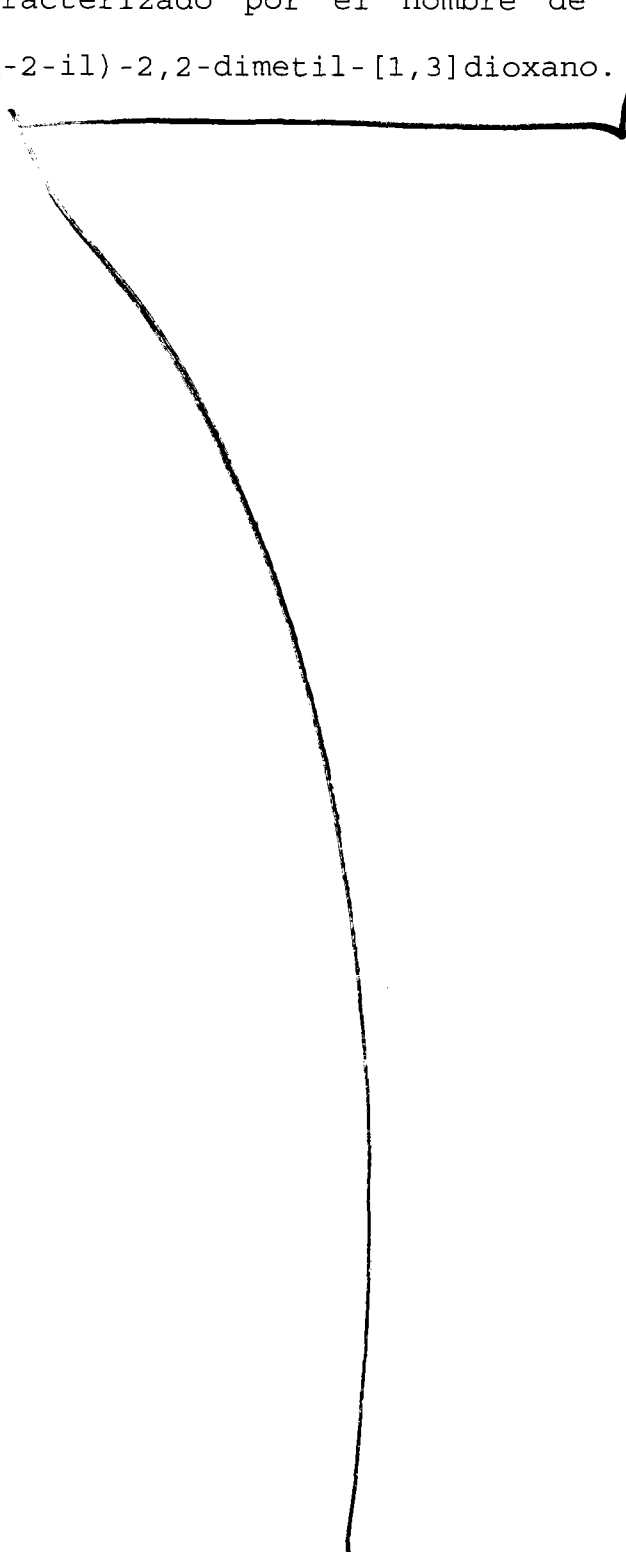
o es un número del 2 al 4,

q es un número del 3 al 6,

incluyendo todos los estereoisómeros y sus mezclas, y en donde los grupos de hidroxilo libre en R^{13} , R^{14} y R^{31} pueden estar

eterificados o esterificados; los grupos de carbonilo libre pueden estar formando un cetral, un enoléter o pueden estar reducidos; y los grupos de ácido libre pueden ser transformados en sus sales con bases.

25.- Un fragmento de acuerdo con la reivindicación 24, caracterizado por el nombre de (4S)-4-(2-metil-3-oxo-hept-6-en-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano.

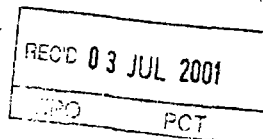


EPO - DG 1

09.08.2001

PATENT COOPERATION TREATY

PCT



(39)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference SCH 1751 WO		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/B00/00657	International filing date (day/month/year) 01/05/2000	Priority date (day/month/year) 30/04/1999	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D493/04			
Applicant SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT et al.			
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets.			
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the report II ☐ Priority III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☒ Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 23/11/2000		Date of completion of this report 29.06.2001	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465		Authorized officer Helps, I Telephone No. +49 89 2399 8209 	

1080
1067

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/IB00/00657

I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*):

Description, pages:

1-214 as originally filed

Claims, No.:

1-26 as originally filed

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
☐ the claims, Nos.:
☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)):

67
1081
1068

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/IB00/00657

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims 1-26
	No: Claims
Inventive step (IS)	Yes: Claims 1-26
	No: Claims
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims 1-20, 23-26
	No: Claims 21, 22 see below

2. Citations and explanations
see separate sheet

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:
see separate sheet

68
1082
1069

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/IB00/00657

V. CITATIONS AND EXPLANATIONS

The following document is cited in this report.

WO-A-99 07672 (A)

The novel feature of the epothilone derivatives of claim 1 is the alkenyl, alkynyl or oxacycloalkyl group present at the 6-position of the epothilone ring. The dependent claims 2-18, as well as claims 19 and 20 drawn to pharmaceutical compositions containing compounds of claim 1, claims 21 and 22 drawn to methods of treatment using compounds of claim 1, claim 23 drawn to a prodrug of a compound of claim 1, and claims 24-26 drawn to processes for the preparation of compounds of claim 1 are therefore novel by consequence. Claims 1-26 therefore meet the Novelty requirements of Article 33(2) PCT.

The closest prior art, document (A), describes epothilone derivatives which are substituted at the 6-position by alkyl or benzyl groups. The Applicant has submitted comparative tests which show that the presently claimed compounds with alkenyl or alkynyl substituents at the 6-position have improved cell proliferation inhibiting activity and better sensitivity to the NCI/ADR cell line than the corresponding prior art compounds with alkyl groups at the 6-position (see Annex to letter of 25.5.2001). Inventive step (Article 33(3) PCT) is recognised because the problem of providing cell proliferation inhibitors has been credibly solved in a non obvious manner.

For the assessment of the present claims 21 and 22 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

VIII CERTAIN OBSERVATIONS ON THE INTERNATIONAL APPLICATION

Claim 6 does not meet the conciseness requirements of Article 6 PCT in view of the

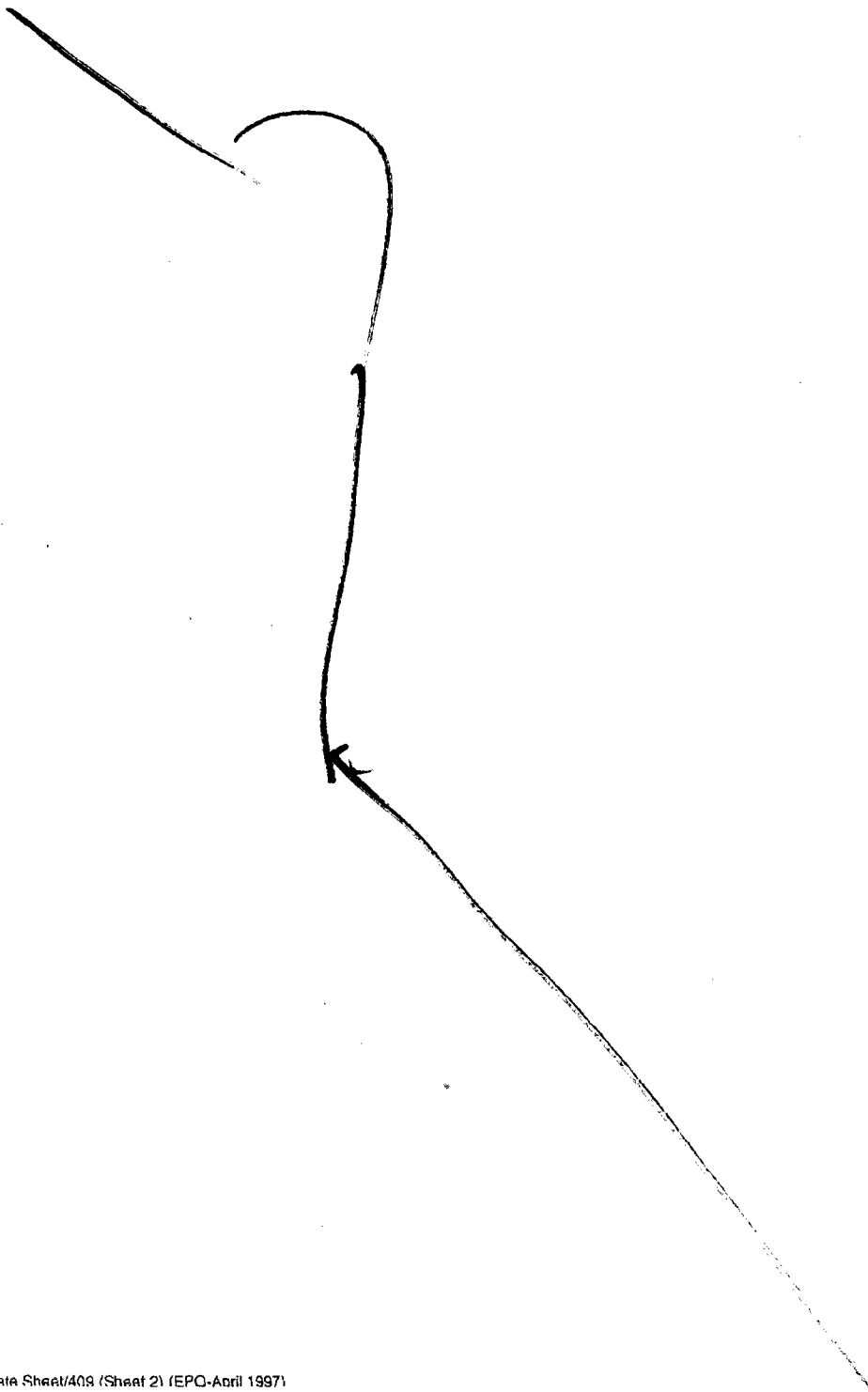
1083⁶⁹
1070

INTERNATIONAL PRELIMINARY

International application No. PCT/IB00/00657

EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET

very long list of compounds disclosed therein.



70
~~1084~~
1071

1) Traducción del informe de examen preliminar internacional adjuntado por el cliente

Informe relativo al Examen Preliminar Internacional

I. Base del informe

Memoria descriptiva: páginas 1 a 214 originalmente presentadas

Reivindicaciones: 1 a 26 originalmente presentadas

V. Manifestación de argumentos conforme al Artículo 35(2) respecto de la novedad, actividad inventiva y aplicación industrial

1. Manifestación

Novedad: Sí: reivindicaciones 1 a 26
No: --

Nivel inventivo: Sí: reivindicaciones 1 a 26
No: --

Aplicación industrial: Sí: reivindicaciones 1-20,
23-26
No: reivindicaciones 21, 22
(ver más adelante)

2. Citas y explicaciones (traducción de los argumentos que se encuentran en la hoja aparte)

En este informe se cita el siguiente documento:

WO-A-99 07672 (A)

La característica novedosa de los derivados de epotilona de la reivindicación 1 es el grupo alquenilo, alquinilo u

1085
1072

oxaciccloalquilo que se encuentra en la posición 6 del anillo de epotilona. En consecuencia, las reivindicaciones dependientes No. 2 a 18, y también las reivindicaciones 19 y 20 dirigidas a las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la reivindicación 1, las reivindicaciones 21 y 22 dirigidas a los métodos de tratamiento que emplean los compuestos de la reivindicación 1, la reivindicación 23 que define un profármaco de un compuesto de la reivindicación 1, y las reivindicaciones 24 a 26 dirigidas a los procedimientos para preparar los compuestos de la reivindicación 1 también son novedosas. Por consiguiente, las reivindicaciones 1 a 26 cumplen con el requisito de novedad establecido en el Artículo 33(2) PCT.

El arte previo más cercano (el documento A) describe derivados de epotilona sustituidos con grupos alquilo o bencilo en la posición 6. El solicitante presentó ensayos comparativos que demuestran que los compuestos reivindicados con sustituyentes de alquenilo o alquinilo en la posición 6 exhiben una actividad inhibitora mejorada de la proliferación celular y una mayor sensibilidad por la línea de células NCl/ADR que los compuestos correspondientes del arte previo con grupos alquilo en la posición 6. Se reconoce el mérito inventivo (Artículo 33(3) PCT) porque el problema de proporcionar inhibidores de la proliferación celular ha sido resuelto en forma creíble y

72
1086
1073

de manera tal que no resulte obvia para el técnico versado en la materia.

Para la evaluación de la aplicación industrial de las reivindicaciones 21 y 22 no existe un criterio único entre los estado contratantes PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. Por ejemplo, la Oficina Europea de Patentes no reconoce aplicación industrial para el objeto de reivindicaciones dirigidas al uso de un compuesto en tratamientos médicos, pero permite, sin embargo, la concesión de reivindicaciones dirigidas al primer uso de un compuesto conocido en un tratamiento médico y de reivindicaciones dirigidas al uso de tal compuesto para la elaboración de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

VII. Observaciones respecto de la solicitud internacional (traducción de los argumentos que se encuentran en la hoja aparte)

La reivindicación 6 no cumple con el requisito de concisión establecido en el Artículo 6 PCT en vista de la lista tan extensa de compuestos que se describe en dicha reivindicación.

1087²³
1074

Our File No.: SCH 1751 WO

IN THE WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION (WIPO)
PCT Receiving Section

International Application No. PCT/IB00/00657	International Filing Date 01 May 2000	Priority Date Claimed 30 April 1999
---	--	--

Title of Invention
6-Alkenyl-, 6-Alkynyl- and 6-Epoxy-Epothilone Derivatives, Process for Their Production,
and Their Use in Pharmaceutical Preparations

Applicant(s)
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT et al.

International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20
Switzerland

DECLARATION

Sir:

I, Ulrich Klar, being duly warned, declare that:

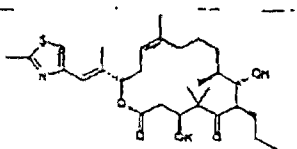
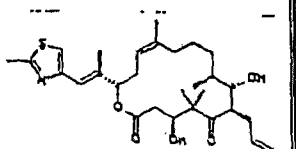
I am an inventor identified in the above-captioned application and am familiar with the invention described therein and with the grounds alleged for lack of inventive step made against the claims of the application in the Written Opinion mailed January 30, 2001, from the International Preliminary Examining Authority.

The following experiments were conducted by me or under my supervision to show the advantage of an unsaturated substituent at the 6-position of the epothilone compounds compared to the prior art compounds which have saturated substituents. The data unexpectedly demonstrate that the compounds with unsaturated substituents generally have better activity (i.e., lower IC_{50}) in more tumor cell lines and better sensitivity to the multi-drug-resistant cell line NCI/ADR compared to MCF-7 than the corresponding compounds with saturated substitution at the 6-position.

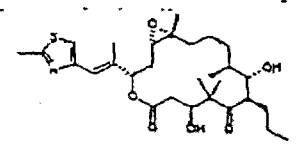
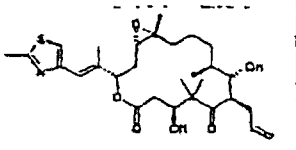
1088²⁴
1075

Our File No.: SCH 1751 WO

Comparison of the 6-Propyl Group with the 6-Propenyl Group

IC ₅₀ [nM]		
MCF-7	38	17
NCI/ADR	76	41
A 431	24	34
MaTu	36	23
MaTu/ADR	48	38
BT-549	38	35

The proliferation is better inhibited in 5 of 6 tumor cell lines by the compound with a 6-propenyl group than by the compound with a 6-propyl group.

IC ₅₀ [nM]		
MCF-7	3.4	2.5
NCI/ADR	4.3	3.8
A 431	1.5	2.3
MaTu	1.7	1.2

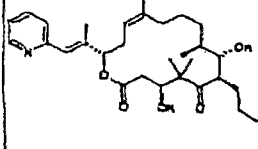
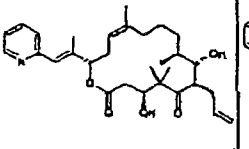
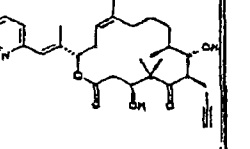
25
1089
1076

Our File No.: SCH 1751 WO

MaTu/ADR	3.8	3.9
BT-549	2.1	1.3

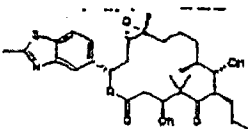
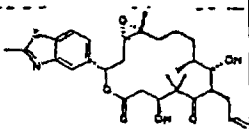
The proliferation is better inhibited in 4 of 6 tumor cell lines by the compound with a 6-propenyl group than by the compound with a 6-propyl group.

The relative sensitivity of the multi-drug-resistant cell line NCI/ADR compared to the breast cancer cell line MCF-7

IC ₅₀ [nM]			
MCF-7	26	25	34
NCI/ADR	81	46	53
Ratio of MCF7:NCI/ADR	0.32	0.54	0.64

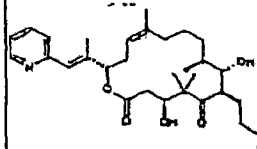
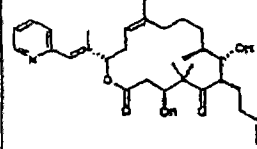
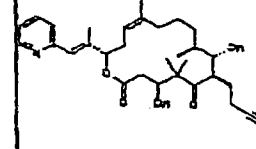
The relative sensitivity of the multi-drug-resistant cell line NCI/ADR compared to the breast cancer cell line MCF-7, expressed by the MCF7:NCI/ADR quotients of the IC₅₀ values of these two cell lines, is higher by 69% or 100% for the compounds with a 6-propenyl group and 6-propinyl group in comparison to the compound with a 6-propyl group.

76
1090
1077

IC ₅₀ [nM]		
MCF-7	0.44	0.45
NCI/ADR	0.90	0.55
Ratio of MCF7:NCI/ADR	0.49	0.82

The relative sensitivity of the multi-drug-resistant cell line NCI/ADR compared to breast-cancer cell line MCF-7, expressed by the MCF7:NCI/ADR quotients of the IC₅₀ values of these two cell lines, is higher by 67% for the compound with a 6-propenyl group in comparison to the compound with a 6-propyl group.

Comparison of the 6-Butyl Group with the 6-Butenyl Group and the 6-Butinyl Group:

IC ₅₀ [nM]			
MCF-7	33	25	30
NCI/ADR	>100	70	75
Ratio of MCF7:NCI/ADR	<0.3	0.36	0.4

The proliferation especially of the multi-drug-resistant cell line NCI/ADR is better inhibited by the compounds with a 6-butenyl group and 6-butinyl group than by the compound with a 6-butyl group. The relative sensitivity of the multi-drug-resistant cell line NCI/ADR

77
1091
1078

Our File No.: SCH 1751 WO

compared to breast-cancer-cell line MCF-7, expressed by the quotients of the IC_{50} values of MCF7:NCI/ADR to the IC_{50} values of these two cell lines, is higher by more than 20% or 33% for the compounds with a 6-butenyl-group and 6-butenyl group in comparison to the compound with a 6-butyl group.

I hereby declare that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed true.

Ulrich Klar 05/27/01

Ulrich Klar

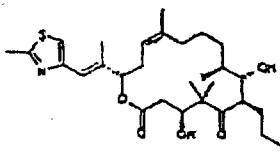
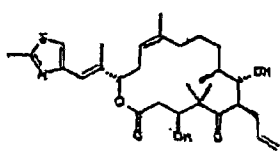
Date

78
1079
1092

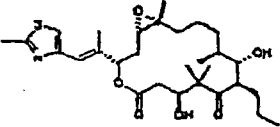
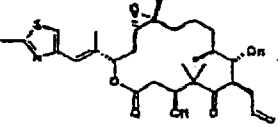
Declaración firmada por el Dr. Ulrich Klar

Los experimentos que se indican a continuación apuntan a demostrar las ventajas de un sustituyente insaturado en la posición 6 de los compuestos de epotilona frente a los compuestos del arte previo que tienen sustituyentes saturados. Los datos demuestran sorprendentemente que los compuestos con sustituyentes insaturados presentan generalmente una actividad superior (es decir, valores más bajos de IC₅₀) en más líneas de células tumorales y una sensibilidad mayor por la línea de células multiresistente NCI/ADR frente a la línea de células MCF-7 que los correspondientes compuestos con una sustitución saturada en la posición 6.

Comparación entre el grupo 6-propilo y el grupo 6-propenilo

IC ₅₀ [nM]		
MCF-7	38	17
NCI/ADR	76	41
A 431	24	34
MaTu	36	23
MaTu/ADR	48	38
BT-549	38	35

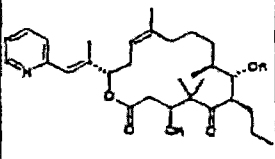
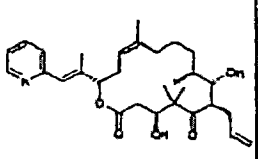
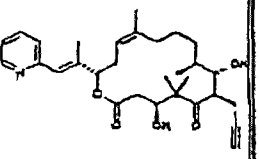
El compuesto con un grupo 6-propenilo muestra una inhibición mejor de la proliferación en 5 de las 6 líneas de células tumorales que el compuesto con un grupo 6-propilo.

IC ₅₀ [nM]		
MCF-7	3.4	2.5
NCI/ADR	4.3	3.8
A 431	1.5	2.3
MaTu	1.7	1.2
MaTu/ADR	3.8	3.9
BT-549	2.1	1.3

El compuesto con un grupo 6-propenilo muestra una inhibición mejor de la proliferación en 4 de las 6 líneas de células tumorales que el compuesto con un grupo 6-propilo.

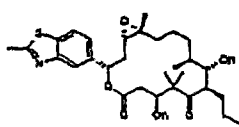
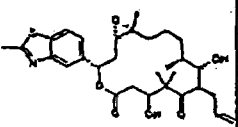
Sensibilidad relativa de la línea de células multiresistente NCI/ADR en comparación con la línea de células de cáncer de mama MCF-7

80
~~1094~~
1081

IC ₅₀ [nM]			
MCF-7	26	25	34
NCI/ADR	81	46	53
Relación de MCF7:NCI/ADR	0.32	0.54	0.64

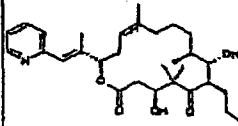
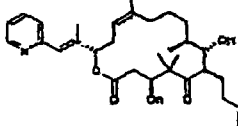
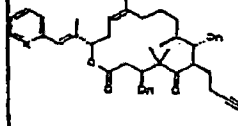
La sensibilidad relativa de la línea de células multiresistente NCI/ADR en comparación con la línea de células de cáncer de mama MCF-7, expresada mediante los cocientes MCF-7:NCI/ADR de los valores de IC₅₀ de estas dos líneas de células, es un 69% o un 100% mayor para los compuestos con un grupo 6-propenilo y un grupo 6-propinilo que para el compuesto que presenta un grupo 6-propilo.

81
1095
1082

IC ₅₀ [nM]		
MCF-7	0.44	0.45
NCI/ADR	0.90	0.55
Relación de MCF7:NCI/ADR	0.49	0.82

La sensibilidad relativa de la línea de células multiresistente NCI/ADR en comparación con la línea de células de cáncer de mama MCF-7, expresada mediante los cocientes MCF-7:NCI/ADR de los valores de IC₅₀ de estas dos líneas de células, es un 67% mayor para el compuesto con un grupo 6-propenilo que para el compuesto con un grupo 6-propilo.

Comparación del grupo 6-butilo con el grupo 6-butenilo y 6-butinilo

IC ₅₀ [nM]			
MCF-7	33	25	30
NCI/ADR	>100	70	75
Relación de MCF7:NCI/ADR	<0.3	0.36	0.4

89
1096
1083

Los compuestos con un grupo 6-butenilo y un grupo 6-butinilo muestran una inhibición especialmente mejor de la proliferación de la línea de células multiresistente NCl/ADR que el compuesto con un grupo 6-butilo. La sensibilidad relativa de la línea de células multiresistente NCl/ADR en comparación con la línea de células de cáncer de mama MCF-7, expresada mediante los cocientes MCF-7:NCl/ADR de los valores de IC_{50} de estas dos líneas de células, es mayor en más del 20% o del 33% para los compuestos con un grupo 6-butenilo y un grupo 6-butinilo que para el compuesto que presenta un grupo 6-butilo.

1097 1084

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): δ = 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-metilbenzotiazol-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): δ = 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,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-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,7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-dihidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-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

1098
1085

325
2005-07-18

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

Radicación No.00-30787

Clasificación Internacional de Patentes: A61K31/395

Concepto Técnico N°:

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el artículo 48 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 nuevamente modificado, folios 1018 a 1078;
- ◆1° examen de forma, folios 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 a 1006 y 1009 a 1012;
- ◆Repuesta técnica al examen de patentabilidad, folios 1013 a 1097

Objeto de la invención:

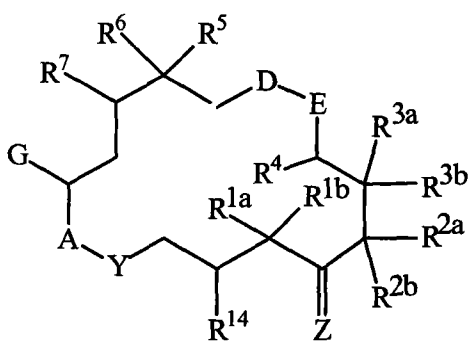
La presente solicitud cuyo título es "DERIVADOS 6-ALQUINIL Y 6-EPOXI-EPOTILONA, PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACIÓN Y SU EMPLEO EN PREPARADOS FARMACEUTICOS". El objeto de la solicitud es las epotilonas sustituidas en la posición 6 con alquenil o alquinil o epoxi y las preparaciones farmacéuticas que los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

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

Evaluación de la novedad:

El artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina dispone que: *"Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica"*

La solicitud en estudio se refiere a compuestos que tienen la fórmula (I):



Con los significado de los sustituyes tal como se definen en las reivindicaciones.

Las anterioridades más cercanos del estado de la técnica muestran compuestos parecidos, pero no iguales a los compuestos reclamados en la solicitud en estudio; derivados 6-alquinil, alquenil y 6-epoxi-epotilona de la formula escrita arriba, de los archivos con que cuenta esta oficina y en las bases de datos a que tiene se tiene acceso, anteriores a la fecha de prioridad reclamada. Por lo cual se considera que los compuestos de la presente solicitud son nuevos, entonces cumple con el requisito exigido en el artículo en referencia.

Evaluación del Nivel Inventivo:

El art. 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece: *“Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.”*

No se encontró ningún compuesto peptídico similar y que presentara la solución técnica, para el problema planteado en la solicitud en estudio, o sea, compuestos con actividad mejoradas propiedades citotóxicas para el tratamiento contra tumores, que quedan comprendidos dentro de la misma formula general arriba descrita y presentaran la mismo solución técnica al problema planteado, entonces esta oficina considera que la invención tiene nivel inventivo, cumpliendo con el requisito del art. 16.

Evaluación de la Aplicación Industrial:

El art. 19 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece: *“Se considerará que una invención es susceptible de aplicación industrial, cuando su*

1100
1087

por industria, la referida a cualquier actividad productiva, incluidos los servicios.”
Los compuestos de la presente solicitud son susceptibles de la producción por los procesos de síntesis descritos, en las cantidades requeridas por la industria farmacéutica, por lo tanto se considera que tiene aplicación industrial.

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Conceder** el privilegio solicitado para las reivindicaciones 1 a 25, folios 1018 a 1078.

De acuerdo a la materia concedida el título debe estar acorde y por lo tanto debe quedar así: "Derivados 6-alquenilo o alquinilo-epotilona y metodo de obtención"

Bogotá, D. C., 18 de julio de 2005.

CONCEPTO TÉCNICO No. 1178	JEFE DE DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202012
------------------------------	---------------------------------------	---