Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

INVENTARIO

Delegatura de Propiedad Industrial

Organizacion CSA Ltda

División de Nuevas Creaciones

PCT

NOV 17

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

PCT

21. **EXPEDIENTE No.** 05 17568

54. **TITULO** Nuevos conjugados de efectores, procedimientos para su preparación y su uso farmacéutico.

51. **CLASIFICACION INTERNACIONAL** A61K 31/427

71. **SOLICITANTE** Schering Aktiengesellschaft

DOMICILIO Berlin, Alemania

74. **APODERADO** Gustavo Hollmann Restrepo

22. **BOGOTA, D.C.,** 24 de febrero de 2005

44

(FORMA P-10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05017568 00000000 Folios: 588
Fecha (AMD): 2005-02-24 15:38:49
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

28-02-2005

① **SOLICITUD DE:**

☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capitulo I. ☒ Capitulo II.

② **SOLICITANTE (71)**	Nombre: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT Dirección: Müllerstrasse 178, 13353 Berlin, Alemania Nacionalidad o Domicilio: Berlin, Alemania Lugar de Constitución: Alemania Teléfono: Fax: E-mail:	**IDENTIFICACION** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
③ **REPRESENTANTE O APODERADO**	Nombre: GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO Dirección Cra. 11ª No. 94-76 – Of. 308 Teléfono: 6161948 Fax: 6163976 E-mail:	**IDENTIFICACION** C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☒ Cual _____ Número 2.878.023 TP 5903
④ **INVENTOR (ES) (72)**	Nombre: BERGER Markus Dirección Malplaquetstr. 35, Nacionalidad o Domicilio: 13347 Berlin, Alemania Ver folio 2	

⑤ **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/EP2003/008483 Fecha Julio 31 de 2003

Publicación Internacional No. WO 2004/012735 A2 Fecha Febrero 12 de 2004

⑥ **Titulo (54)** NUEVOS CONJUGADOS DE EFECTORES, PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACION Y SU USO FARMACEUTICO.

⑦ **Clasificación Internacional (51)** A61K 31/427 ; 47/48

⑧ **PRIORIDAD:**	(33) Pais de Origen	(32) Fecha	(31) Numero de Solicitud
SI ☒ NO ☐	Alemania	Julio 31,2002	102 34 975.4
	Alemania	Febrero 7,2003	103 05 098.1
	Estados Unidos	Marzo 5,2003	60/451,673

⑨ **Comprobante de pago No.** 05 - 12,917 **Fecha** Febrero 17, 2005

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario , ver reverso de esta página.

(10)

ANEXOS

- [X] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- [X] Documento que acredita existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona juridica.
- [X] Poderes, si fuere el caso.
- [ ] Documento de cesion del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones
- [X] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reinvidicaciones, dibujos)
- [X] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reinvidicaciones, dibujos)
- [X] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [X] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indigenas
- [ ] De ser el caso, certificado de deposito del material biologico
- [ ] Arte final 12x12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o titulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invencion de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [X] Otros **Reporte de Búsqueda Internacional.**

(11) FIGURA CARACTERISTICA

(12) Solicito la concesion de la patente,

NOMBRE: GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

FIRMA: ✓

C.C. 2.878.023 Bogotá **T.P.** 5903

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario , ver reverso de esta página.

Continuación nombre, dirección y domicilio de inventores:

Nombre	Dirección	Domicilio
SIEMEISTER Gerhard	Reimerswalder Steig 26	13503 Berlin, Alemania
KLAR Ulrich	Isegrimsteig 8A,	13503 Berlin, Alemania
WILLUDA Jörg	Platanenstr. 3,	13156 Berlin, Alemania
MENRAD Andreas	Allerstr. 7,	16515 Oranienburg, Alemania
BOSSLET Klaus	Am Kahlschlag 9,	13465 Berlin, Alemania

Otros anexos que se acompañan a la solicitud.

Copia formulario PCT/RO/101 correspondiente a la presentación de la solicitud internacional.

Copia formulario PCT/301 correspondiente a la notificación de recibo de la copia de archivo y su traducción al español.

Copia formulario PCT/IB/304 correspondiente a la notificación relativa al envío o transmisión del documento de prioridad, con su traducción al español.

Copia formulario PCT/IPEA/408 correspondiente a la opinión escrita según regla PCT 66, con su traducción al español.

Carta de los agentes Dörries Frank-Molnia & Pohlman a la Oficina Europea de Patentes en respuesta a la opinión escrita.

Texto de la memoria descriptiva en español, el cual incluye las correcciones introducidas en el texto PCT publicado.

4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 12,917
FECHA : FEBRERO 17 DE 2005

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05017568 00000000 Folios: 588
Fecha (AMD): 2005-02-24 15:38:49
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
GUSTAVO HOLLMAN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	37884310	16/02/2005	1,772,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1	TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
			TOTAL : $	443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

Ref. 56701

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Berlín, 23 de Agosto de 1999 No. 05/99

El suscrito **ENCARGADO DE LAS FUNCIONES CONSULARES DEL CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN BERLIN**, República Federal de Alemania

CERTIFICA:

1. Que el señor **GETFERDT**, quien autoriza el documento anterior, ejercía legalmente en la fecha allí indicada, las funciones del Presidente Encargado del Tribunal Regional de Berlín, y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.

2. Que tuvo a la vista las pruebas de que la Compañía **SCHERING AG** domiciliada en Berlín, República Federal de Alemania, existe legalmente, y que actualmente ejerce su objeto social de acuerdo con las leyes del respectivo país.

3. Que los señores **UWE HARTMANN y WALTER KLOSE** quienes firmaron el poder que precede, están autorizados para representarla en este acto y otorgar el certificado.

El Encargado de las Funciones Consulares no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

CONSULADO GENERAL DE COL... BERLIN

GERMAN NEIRA
Encargado de las Funciones Consulares

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE Y DERECHOS CONSULARES (107,00 U$)

GILBERTO CASTRO CASTRO NOTARIO CUARTO

Tauentzienstr. 15, 10789 Berlin
TEL 030-214 751 63 - 030-214 751 64 - FAX 030-214 751 03

PARA PATENTES, MARCAS Y LICENCIAS FARMACEUTICAS

FOR PATENTS, TRADE MARKS AND PHARMACEUTICAL LICENSES

The undersigned

acting on behalf of and representing

Company's Name

domiciled in)

Company's Domicile

hereby appoint/s

Leave blank

domiciled in Bogotá, Republic of Colombia.

as our true and legal attorneys with the necessary powers; 1) to apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining letter patents, industrial designs and models, trademark registrations, registration of commercial names as well as their assignments, extensions, renewals and changes of name; 2) to prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3) intervene as plaintiffs or defendants, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public offices or authority in any judicial, administrative or police action, such as: actions dealing with comercial names; oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and exploitations of licenses; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages; claims or remarks on patent applications, industrial designs and models; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measures or appeals related to industrial property matters.

To this effect, I (we) hereby authorize him (them) to file applications, make descriptions, amedments, protests, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and liens as provided by law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general, to take, before said authorities, pertinent steps to the above mentioned purposes and take all measures he (they) may deem convenient to protect my (our) interests, with all' other' necessary 'legal' facuulties, 'and I (we) hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to my (our) benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on my (our) behalf any actions, as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, substituting and revoking substitutions, taking notifications and appointing judicial or extrajudicial attorneys.

Signed in .....

On this day of 19

Yo(nosotros)

Dr. Uwe Hartmann y Dr. Walter Klose

obrando a nombre y representación de

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

con domicilio en

Müllerstr. 178

D-13353 Berlin / Germany

nombro(amos) a

GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO y/o

LUIS PATIÑO LEYVA

domiciliado(s) en Bogotá, República de Colombia, en

Cra. 11A No. 94-76 - Of. 308

apoderados verdaderos y legales con poder especial amplio y suficiente: 1) Para recabar de las oficinas y autoridades colombianas, administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, de dibujos y modelos industriales, registro de marcas, depósito de nombres comerciales y enseñas, así como sus traspasos, prórrogas, renovaciones y cambios de nombre; 2) elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clases; 3) intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas del nombre comercial, oposición al registro de marcas; acciones de caducidad y nulidad; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos u observaciones a solicitudes de patentes, modelos y dibujos industriales; en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad industrial.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicituudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las demás facultades necesarias, y por este documento desde ahora declaro(amos) válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en mi (nuestro beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi(nuestro) nombre lo actuado, así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, sustituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Firmado en

el de

GILBERTO CASTRO CASTRO
NOTARIO CUARTO

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

ppa. ppa.

Signature(s)
Firma(s)

CONSULAR CERTIFICATION

COMPANIES

The undersigned Consul certifies: that the preceding signature(s) reading

is (are) authentic; that the signer(s) at present fills (fill) the position of

Corporation
Company's

of

that he (they) is (are) empowered to grant this power; and that said company exists and is organized in

in accordance with the laws of

All the foregoing facts are known to the Consul due to his having examined the respective documents to which he, the Consul, attests.

Signed in

On this day of

CERTIFICACION CONSULAR

SOCIEDADES

El infrascrito Cónsul certifica: que la(s) firma(s) que antecede(n) y dice(n)

es(son) auténtica(s); que el(los) signatario(s) desempeña(n) actualmente el(los) cargo(s) de

de

que tiene(n) facultad para otorgar este poder; y que dicha compañía existe y está organizada en

conforme a las leyes de

Todos los hechos anteriores le constan, por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Firmado en

El de de 19

El Notario Cuarto del Circuito C
Bermúdez hace constar que esta fo
copia coincide con el original da en
documento fechado con
a la vista

GILBERTO CASTRO
NOTARIO CUARTO

Die vorstehenden, heute vor mir gefertigten Unterschriften der mir persönlich bekannten Prokuristen,

1. Dr. Uwe Hartmann,
2. Dr. Walter Klose,

- beide geschäftsansässig in 13353 Berlin, Müllerstraße 178 -,

beglaubige ich hiermit.

Zugleich bescheinige ich aufgrund des mir vorliegenden beglaubigten Handelsregisterauszuges zum Aktenzeichen 93 HRB 283 des Amtsgerichts Berlin-Charlottenburg vom 17. Juni 1999, daß die vorgenannten Herren als Prokuristen gemeinsam zur Vertretung der Schering Aktiengesellschaft, Berlin, berechtigt sind.

Ich habe den Beteiligten das Mitwirkungsverbot des § 3 Abs. 1 Nr. 7 BeurkG erläutert. Meine Frage, ob eine meine Mitwirkung an der Amtshandlung ausschließende Vorbefassung vorliege, wurde von den Beteiligten verneint.

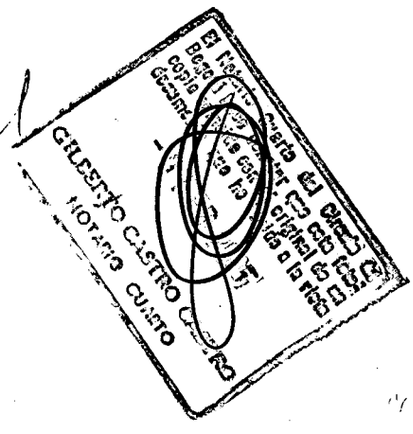
Berlin, den 11. August 1999
Urkundenrolle-Nr. 656/1999

Notarin

Kostenrechnung
§§ 141, 154 KostO
Geschäftswert: 20.000,00 DM

Beglaubigungsgebühr	§ 45 I	25,00 DM
Wegegebühr	§ 58	25,00 DM
Gebühr für Vertretungsbescheinigung	§ 150	25,00 DM
16 % Mehrwertsteuer		12,00 DM
		87,00 DM

Notarin



Die Echtheit vorstehender Unterschrift der Notarin

Elisabeth **Q u a c k**

in Berlin und die Echtheit des beigedrückten Dienstsiegels werden hiermit bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, daß die Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung gesetzlich befugt war.

Berlin, den 17. August 1999

Der Präsident des Landgerichts
Im Auftrage

Getfeudt

(G e t f e r d t)
Richterin am Landgericht

9101 E-F. 2233/99
Gebühr: 25,00 DM
gezahlt
Berlin, den 17. August 1999

Justizsekretär

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
Berlin, 23 Agosto 1999 No. 357/99
El suscrito Cónsul General de Colombis CERTIFICA:
Que Fr. Getfeudt que autoriza el presente documento ejerce legalmente en la fecha alli expresada las funciones Encargado del Presidente del Tribunal Regional de Berlin
y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.
El Cónsul no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

GERMAN NEIRA
AUX. ADMINISTRATIVO 13 PA
ENC. FUNCIONES CONSULARES

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA · BERLIN ·

El Notario Cuarto del Circulo de Bogotá hace constar que esta foto-copia coincide fielmente con el original que tuvo a la vista
- 9 FEB 2000
GILBERTO CASTRO CASTRO
NOTARIO CUARTO

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE
Y DERECHOS CONSULARES
(Veintidos dolares: 22,00 US$)

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

322057

Germán Vieira

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1999 OCT 14 P 2:47

JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFE DE BOGOTA D.C.

El [illegible] Bogotá hace constar que la copia coincide con el documento que [illegible]

GILBERTO [illegible] CUBILLOS

NOTARIO [illegible] CUBILLOS

Traducción oficial del alemán de la notarización (Registro Notarial No. 656/1999) y de la legalización de firmas correspondientes al poder de la compañía SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT domiciliada D-13353 Berlín, República Federal de Alemania.

Por medio de este documento autentico oficialmente las firmas que aparecen anteriormente, ejecutadas en presencia mía el día de hoy por los Apoderados

1. Dr. Uwe Hartmann,
2. Dr. Walter Klose,

ambos con domicilio de negocios en Müllerstrasse 178, 13353 Berlín, y conocidos personalmente por la suscrita Notaria.

Al mismo tiempo, con base en el extracto autenticado del Registro Comercial HRB 283 Acta 93 del Juzgado Municipal de Berlín- Charlottenburg fechado el 17 de Junio de 1999, certifico que los mencionados Señores en su calidad de Apoderados están autorizados para representar conjuntamente a la compañía Schering Aktiengesellschaft domiciliada en Berlín.

Yo les expliqué a los involucrados las prohibición de co-participación descrita en el Artículo 3 Inciso 1 Numeral 7 de la Ley de Certificaciones Notariales. Ellos contestaron negativamente mi pregunta acerca de si existía una prohibición que excluyera mi co-participación en este acto oficial.

Berlín, Agosto 11 de 1999
Registro Notarial No. 656/1999

Elisabeth Quack, Notaria en Berlín
(Firma y Sello Oficial)

El Notario Cuarto del Cantón Bagaces, hace constar que esta fotocopia concuerda con el original de su documento que he tenido a la vista
20 FEB 2005
GILBERTO CASTRO CASTRO
NOTARIO CUARTO

----------(continúa en la 2ª página)----------

Nota de gastos:

Artículos 141, 154 Disposición de Impuestos

Valor del negocio: 20.000,-- DM

Derechos por autenticación Artículo 45I	25,00 DM
Derechos por concepto de porte Artículo 58	25,00 DM
Derechos por Cert. de Representación Art. 150	25,00 DM
16% Impuesto sobre el Valor Agregado	12,00 DM
Total:	87,00 DM

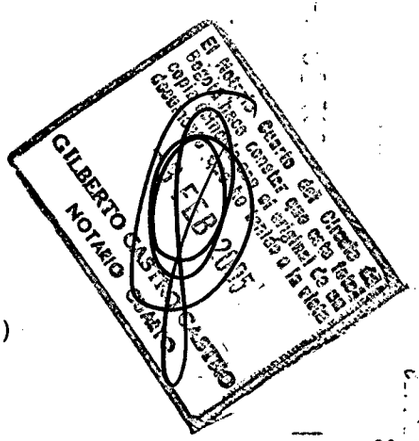
Elisabeth Quack, Notaria (firma)

Se confirma la autenticidad de la firma que aparece anteriormente, la cual pertenece a la Notaria Elisabeth Quack en Berlín, y también la autenticidad del sello oficial que aparece al lado de dicha firma. Al mismo tiempo, se certifica que la persona mencionada se encontraba legalmente autorizada para la ejecución de ese acto oficial.

Berlín, 17 de Agosto de 1999

Getferdt, Representante del Presidente Tribunal Regional

(Firma y Sello Oficial)



910 E-F. 2233/99

Impuesto: 25,00 DM pagado

Berlín, 17 de Agosto de 1999

La inspectora de Impuestos (firma ilegible)

El documento traducido del alemán fue legalizado bajo el No. 322052 y bajo el No. 322053 el 14 de Octubre de 1999 en la Oficina de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores.

ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Res. 2433 Minjusticia

(30)

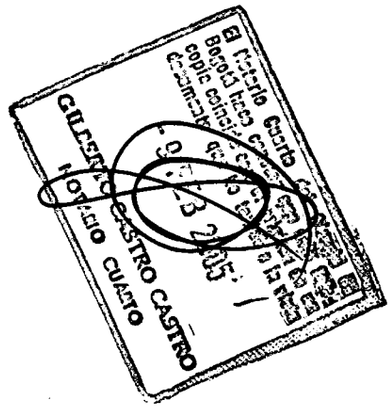
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

323271
ADOLF WATZKE
CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1999 OCT 20 : 08

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
12 February 2004 (12.02.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/012735 A2

(51) International Patent Classification[7]: A61K 31/427, C07D 417/06, 493/04, 207/40, C07C 323/24

(21) International Application Number: PCT/EP2003/008483

(22) International Filing Date: 31 July 2003 (31.07.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

102 34 975.4	31 July 2002 (31.07.2002)	DE
103 05 098.1	7 February 2003 (07.02.2003)	DE
60/451,673	5 March 2003 (05.03.2003)	US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **SCHERING AG** [DE/DE]; Müllerstrasse 178, 13353 Berlin (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **BERGER, Markus** [DE/DE]; Malplaquetstr. 35, 13347 Berlin (DE). **SIEMEISTER, Gerhard** [DE/DE]; Reimerswalder Steig 26, 13503 Berlin (DE). **KLAR, Ulrich** [DE/DE]; Isegrimsteig 8A, 13503 Berlin (DE). **WILLUDA, Jörg** [DE/DE]; Platanenstr. 3, 13156 Berlin (DE). **MENRAD, Andreas** [DE/DE]; Allerstr. 7, 16515 Oranienburg (DE). **BOSSLET, Klaus** [DE/DE]; Am Kahlschlag 9, 13465 Berlin (DE).

(74) Agent: **DÖRRIES, Ulrich, H.**; Dörries, Frank-Molnia & Pohlman, Triftstr. 13, 80538 München (DE).

(81) Designated States *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(regional)*: ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaration under Rule 4.17:

— *as to the identity of the inventor (Rule 4.17(i)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)*

Published:

— *without international search report and to be republished upon receipt of that report*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: NEW EFFECTOR CONJUGATES, PROCESS FOR THEIR PRODUCTION AND THEIR PHARMACEUTICAL USE

(57) Abstract: Conjugates of epothilones and epothilone derivatives (as effectors) with suitable biomolecules (as recognition units) are described. Their production is carried out by the effectors being reacted with suitable linkers, and the compounds that are produced are conjugated to the recognition units. The pharmaceutical use of the conjugates for treating proliferative or angiogenesis-associated processes is described.

WO 2004/012735 A2

New Effector Conjugates, Process for their Production and their Pharmaceutical Use

The development of the understanding relating to the recognition of binding regions, especially in the field of monoclonal antibodies or fragments thereof against specific tumor antigens, makes it possible to consider a selective tumor therapy by specific release of an anti-tumor active agent at the target site.

A precondition for such an approach, in which a highly active (toxic) active agent (effector) is coupled to a high-molecular, tumor-specific recognition unit, such as, for example, to an antibody, is a substantial inactivity of the conjugate, whose minimum components are represented by a recognition unit and an effector, until it has reached the target site (tumor). Arriving at the target site, the conjugate binds to the cell surface and the active ingredient, optionally after the preceding internalization of the entire complex, can be released.

The successful therapy of solid tumors, especially with monoclonal antibodies, can be limited, however, by an inadequate penetration of the antibody into the tumor as well as the heterogeneous dispersion of the corresponding tumor-associated antigens in the tumor tissue.

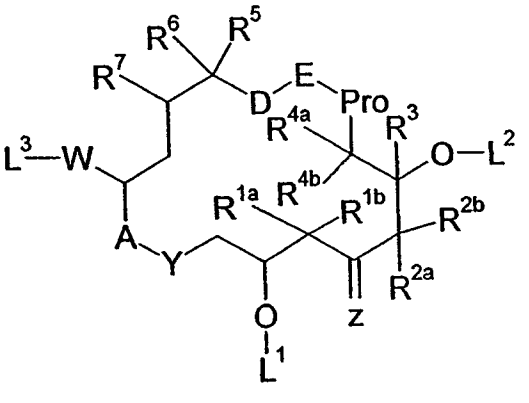
These limitations could be avoided in that the tumor-vascular system is attacked in a specific way. The growth of tumors below a volume of about 2 mm^3 depends on a neoangiogenesis. The subsequent tumor growth is based on an intact vascular system, which ensures the supply with nutrients or the removal of waste products. The selective destruction of this system should therefore result in a necrosis of the tumor. The attack on the vascular system of the tumor promises a number of advantages relative to the direct attack on the tumor itself. In comparison to tumor cells, endothelial cells are easier to access, since no tumor tissue has to be penetrated. The damage of an individual tumor vessel should result in a necrosis of thousands of tumor cells. To damage a tumor vessel, it is not necessary to kill all endothelial cells. The specific attack of endothelial cells in or close to the tumors minimizes systemic side effects. Endothelial cells are genetically very stable, so that the probability of a development of resistance against the tumor therapeutic agent is low.

Within the scope of this invention, surprisingly enough, a possibility has now been found to link the chemically very sensitive, highly-functionalized class of active agents of epothilones and analogs thereof to a high-molecular recognition unit via different linkers in different positions of the active agent.

The object of this invention is thus, *inter alia*,

1. to find a method to link highly active active agents from the structural class of the epothilones and epothilone derivatives to suitable linkers,
2. to synthesize suitable linkers,
3. to develop a method to link these epothilone-linker conjugates to recognition units, such as, for example, monoclonal antibodies or fragments thereof, to form immune conjugates that are both chemically and metabolically sufficiently stable for the development of a pharmaceutical, and that are superior to the epothilones or epothilone derivatives that are taken as a basis with respect to their therapeutic range, their selectivity of action and/or undesirable toxic side effects and/or the degree of their activity.

This invention accordingly comprises effector conjugates of general formula I



I,

in which

R^{1a}, R^{1b}, independently of one another, are hydrogen, C_1-C_{10} alkyl, aryl, aralkyl,

or together a $-(CH_2)_m$ group, in which m is 2 to 5,

R^{2a}, R^{2b}, independently of one another, are hydrogen, C_1-C_{10} alkyl, aryl, aralkyl, or together a $-(CH_2)_n$ group, in which n is 2 to 5, or C_2-C_{10}

alkenyl, or C_2-C_{10} alkynyl,

R^3 is hydrogen, C_1-C_{10} alkyl, aryl or aralkyl, and

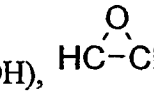
R^{4a}, R^{4b}, independently of one another, are hydrogen, C_1-C_{10} alkyl, aryl, aralkyl, or together a $-(CH_2)_p$ group, in which p is 2 to 5,

R^5 is hydrogen, C_1-C_{10} alkyl, aryl, aralkyl, CO_2H, CO_2alkyl, CH_2OH, CH_2OAlkyl, CH_2OAcyl, CN, CH_2NH_2, CH_2N(alkyl, acyl)$_{1,2}$, or CH_2Hal,

Hal is a halogen atom,

R^6, R^7 in each case are hydrogen, or together an additional bond, or together an oxygen atom, or together an NH group, or together an N-alkyl group, or together a CH_2 group, and

G is an oxygen atom or CH_2,

D-E is a group H_2C-CH_2, HC=CH, C≡C, CH(OH)-CH(OH), CH(OH)-CH_2, CH_2-CH(OH),  , O-CH_2, or, if G represents a CH_2 group, D-E is CH_2-O,

W is a group C(=X)R^8, or a bi- or tricyclic aromatic or heteroaromatic radical,

L^3 is hydrogen, or, if a radical in W contains a hydroxyl group, forms a group

O-L^4 with the latter, or, if a radical in W contains an amino group, forms a

group NR^{25}-L^4 with the latter,

R^{25} is hydrogen or C_1-C_{10} alkyl,

X is an oxygen atom, or two OR^{20} groups, or a C_2-C_{10} alkylenedioxy group

that may be straight-chain or branched, or H/OR^9, or a $CR^{10}R^{11}$ group,

R^8 is hydrogen, C_1-C_{10} alkyl, aryl, aralkyl, halogen or CN, and

R^9 is hydrogen or a protective group PG^X,

R^{10}, R^{11} in each case independently of one another, are hydrogen, C_1-C_{20} alkyl,

aryl, aralkyl, or together with a methylene carbon atom form a 5- to 7-membered carbocyclic ring,

Z can represent oxygen or H/OR^{12},

R^{12} can represent hydrogen or a protective group PG^Z,

A-Y can represent a group O-C(=O), O-CH_2, CH_2-C(=O), NR^{21}-C(=O) or NR^{21}-SO_2,

R^{20} can represent C_1-C_{20} alkyl,

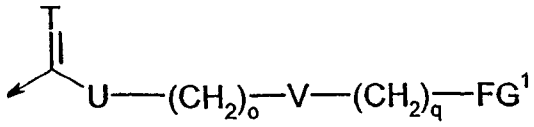
R^{21} can represent a hydrogen atom or C_1-C_{10} alkyl,

PG^X, PG^Y, and PG^Z can represent a protective group PG, and

L^1, L^2, and L^4, independently of one another, can represent hydrogen, a group C(=O)Cl, a group C(=S)Cl, a group PG^Y or a linker of general formula (III) or (IV);

provided that at least one substituent L^1, L^2 or L^4 represents a linker of general formula (III) or (IV);

the linker of general formula (III) has the following structure,



III,

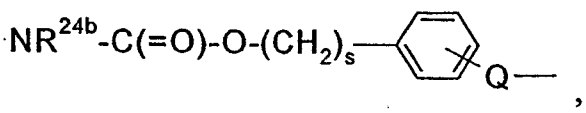
in which

T can represent oxygen or sulfur,

U can represent oxygen, CHR^{22}, CHR^{22}-NR^{23}-C(=O)-, CHR^{22}-NR^{23}-C(=S)-, O-C(=O)-CHR^{22}-NR^{23}-C(=O)-, O-C(=O)-CHR^{22}-NR^{23}-C(=S)- or NR^{24a},

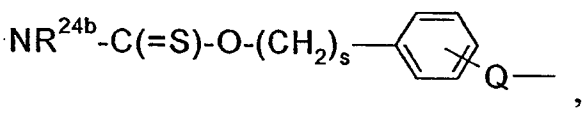
o can represent 0 to 15,

V can represent a bond, aryl, a group



,

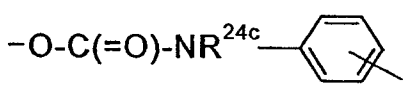
or a group



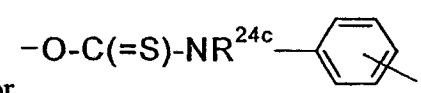
,

s can represent 0 to 4,

Q can represent a bond, O-C(=O)-NR^{24c}, O-C(=S)-NR^{24c},



, or



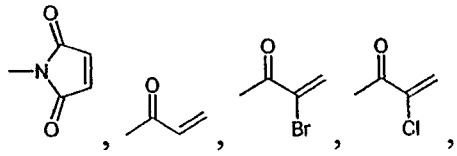
R^{22} can represent hydrogen, C_1-C_{10} alkyl, aryl or aralkyl,

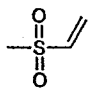
R^{23} can represent hydrogen or C_1-C_{10} alkyl,

R^{24a}, R^{24b}, and R^{24c}, independently of one another, can represent hydrogen or

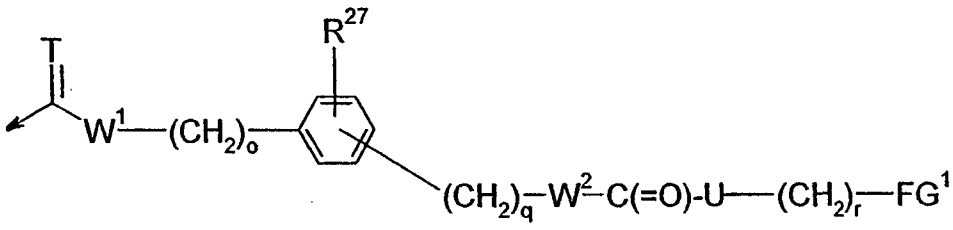
C_1-C_{10} alkyl,

q can represent 0 to 15,

FG^1 can represent C_1-C_{10} alkyl-S_3, 

 , or CO_2H; and

the linker of general formula (IV) has the following structure,



IV,

in which

T can represent oxygen or sulfur,

W^1, W^2 are the same or different and can represent oxygen or NR^{24a},

o can represent 0 to 5,

R^{22} can represent hydrogen, C_1-C_{10} alkyl, aryl or aralkyl,

R^{23} can represent hydrogen, or C_1-C_{10} alkyl,

R^{24a} can represent hydrogen or C_1-C_{10} alkyl,

R^{27} can represent halogen, CN, NO_2, CO_2R^{28}, or OR^{28},

R^{28} can represent hydrogen, C_1-C_{10} alkyl, aryl or aralkyl,

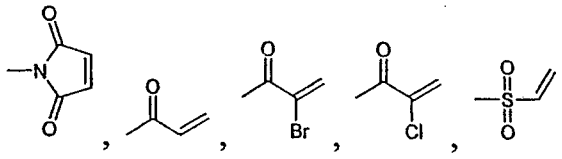
q can represent 0 to 5,

U can represent oxygen, CHR^{22}, CHR^{22}-NR^{23}-C(=O)-, CHR^{22}-NR^{23}-C(=S)-

or C_1-C_{20} alkyl,

r can represent 0 to 20,

FG^1 can represent C_1-C_{10} alkyl-S_3,

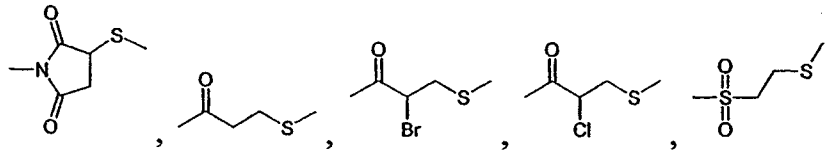


, or CO_2H,

as a single isomer or a mixture of different isomers and/or as a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In addition, the invention describes the production of effector recognition unit conjugates of general formula (I), wherein the substituents therein have the above-mentioned meanings, but at least one group FG^1 is replaced by a group FG^{2a} or FG^{2b}, wherein FG^{2a} or FG^{2b} can have the following meanings:

FG^{2a}: -S-S-,



FG^{2b}: -CONH-

and wherein a recognition unit is conjugated via a sulfur atom with the group FG^{2a}, wherein the indicated sulfur atom is a component of the recognition unit, or via an amide function of group FG^{2b}, wherein the indicated nitrogen atom is a component of the recognition unit;

wherein the recognition unit can be, for example, a peptide, a soluble receptor, a cytokine, a lymphokine, an aptamer, a spiegelmer, a recombinant protein, a framework structure, a monoclonal antibody or a fragment of a monoclonal antibody.

According to this invention, the above-mentioned effector recognition unit conjugates can comprise one or more recognition units; in this case, the recognition units that belong to a conjugate can be identical or different. It is preferred that the recognition units of a conjugate be identical.

The effector recognition unit conjugates according to the invention can be used in the form of their α-, β- or γ-cyclodextrin-clathrates or in the form of liposomal or pegylated compositions.

The conjugates according to the invention are preferably used for the treatment of diseases that are associated with proliferative processes. For example, the therapy of different tumors, the therapy of inflammatory and/or neurodegenerative diseases, such as multiple sclerosis or Alzheimer's disease, the therapy of angiogenesis-

associated diseases such as the growth of solid tumors, rheumatoid arthritis or diseases of the ocular fundus, can be mentioned.

The production of epothilones, their precursors and derivatives of general formula I is carried out according to the methods that are known to one skilled in the art, as they are described in, for example, DE 19907588, WO 98/25929, WO 99/58534, WO 99/2514, WO 99/67252, WO 99/67253, WO 99/7692, EP 99/4915, WO 00/485, WO 00/1333, WO 00/66589, WO 00/49019, WO 00/49020, WO 00/49021, WO 00/71521, WO 00/37473, WO 00/57874, WO 01/92255, WO 01/81342, WO 01/73103, WO 01/64650, WO 01/70716, US 6204388, US 6387927, US 6380394, US 02/52028, US 02/58286, US 02/62030, WO 02/32844, WO 02/30356, WO 02/32844, WO 02/14323, and WO 02/8440.

As alkyl groups R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^3, R^{4a}, R^{4b}, R^5, R^8, R^{10}, R^{11}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24a}, R^{24b}, R^{24c}, R^{25} and R^{26}, straight-chain or branched-chain alkyl groups with 1-20 carbon atoms can be considered, such as, for example, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert.-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, heptyl, hexyl, and decyl.

Alkyl groups R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^3, R^{4a}, R^{4b}, R^5, R^8, R^{10}, R^{11}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24a}, R^{24b}, R^{24c}, R^{25} and R^{26} can also be perfluorinated or substituted by 1-5 halogen atoms, hydroxy groups, C_1-C_4-alkoxy groups or C_6-C_{12}-aryl groups (which can be substituted by 1-3 halogen atoms).

As aryl radicals R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^3, R^{4a}, R^{4b}, R^5, R^8, R^{10}, R^{11}, R^{22}, R^{26} and V, substituted and unsubstituted carbocyclic or heterocyclic radicals with one or more heteroatoms, such as phenyl, naphthyl, furyl, thienyl, pyridyl, pyrazolyl, pyrimidinyl, oxazolyl, pyridazinyl, pyrazinyl, quinolyl, thiazolyl, benzothiazolyl or benzoxazolyl, which can be substituted in one or more places by halogen, OH, O-alkyl, CO_2H, CO_2-alkyl, $-NH_2$, $-NO_2$, $-N_3$, -CN, C_1-C_{20}-alkyl, C_1-C_{20}-acyl or C_1-C_{20}-acyloxy groups, are suitable. The heteroatoms can be oxidized provided that this does not cause the aromatic character to be lost, such as, for example, the oxidation of a pyridyl to a pyridyl-N-oxide.

As bicyclic and tricyclic aryl radicals W, substituted and unsubstituted, carbocyclic or heterocyclic radicals with one or more heteroatoms such as naphthyl, anthryl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, benzimidazolyl, quinolyl, isoquinolyl, benzoxazinyl, benzofuranyl, indolyl, indazolyl, quinoxalinyl, tetrahydroisoquinolinyl,

tetrahydroquinolinyl, thienopyridinyl, pyridopyridinyl, benzopyrazolyl, benzotriazolyl, or dihydroindolyl, which can be substituted in one or more places by halogen, OH, O-alkyl, CO_2H, CO_2-alkyl, $-NH_2$, $-NO_2$, $-N_3$, -CN, C_1-C_{20}-alkyl, C_1-C_{20}-acyl or C_1-C_{20}-acyloxy groups, are suitable. The heteroatoms can be oxidized provided that this does not cause the aromatic character to be lost, such as, for example, the oxidation of a quinolyl to a quinolyl-N-oxide.

The aralkyl groups in R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^3, R^{4a}, R^{4b}, R^5, R^8, R^{10}, R^{11}, R^{22} and R^{26} can contain in the ring up to 14 C atoms, preferably 6 to 10 C atoms, and in the alkyl chain 1 to 8 atoms, preferably 1 to 4 atoms. As an aralkyl radical, for example, benzyl, phenylethyl, naphthylmethyl, naphthylethyl, furylmethyl, thienylethyl or pyridylpropyl is suitable. The rings can be substituted in one or more places by halogen, OH, O-alkyl, CO_2H, CO_2-alkyl, $-NO_2$, $-N_3$, -CN, C_1-C_{20}-alkyl, C_1-C_{20}-acyl or C_1-C_{20}-acyloxy groups.

As representatives of protective groups PG, tris(C_1-C_{20} alkyl)silyl, bis(C_1-C_{20} alkyl)-arylsilyl, (C_1-C_{20} alkyl)-diarylsilyl, tris(aralkyl)-silyl, C_1-C_{20}-alkyl, C_2-C_{20}-alkenyl, C_4-C_7-cycloalkyl, which in addition can contain an oxygen atom in the ring, aryl, C_7-C_{20}-aralkyl, C_1-C_{20}-acyl, aroyl, C_1-C_{20}-alkoxycarbonyl, C_1-C_{20}-alkylsulfonyl as well as arylsulfonyl can be cited.

As alkyl-, silyl- and acyl radicals for the protective groups PG, especially the radicals that are known to one skilled in the art are considered. Preferred are the alkyl or silyl radicals that can be easily cleaved from the corresponding alkyl and silyl ethers, such as, for example, the methoxymethyl, methoxyethyl, ethoxyethyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, trimethylsilyl, triethylsilyl, tert.-butyldimethylsilyl, tert.-butyldiphenylsilyl, tribenzylsilyl, triisopropylsilyl, benzyl, para-nitrobenzyl, and para-methoxybenzyl radicals, as well as alkylsulfonyl and arylsulfonyl radicals. As an alkoxycarbonyl radical, e.g., trichloroethyloxycarbonyl (Troc) is suitable. As an acyl radical, e.g., formyl, acetyl, propionyl, isopropionyl, trichloromethylcarbonyl, pivalyl, butyryl or benzoyl, which radical can be substituted with an amino and/or hydroxy group, is suitable.

As amino protective groups PG, the radicals that are known to one skilled in the art are suitable. For example, the Alloc, Boc, Z, benzyl, f-Moc, Troc, stabase or benzostabase group can be mentioned.

As halogen atoms, fluorine, chlorine, bromine or iodine can be considered.

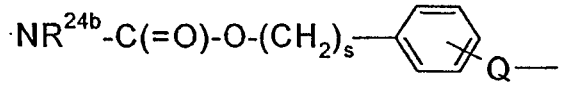
The acyl groups can contain 1 to 20 carbon atoms, formyl, acetyl, propionyl, isopropionyl and pivalyl groups being preferred.

The C_2-C_{10}-alkylene-α,ω-dioxy group that is possible for X is preferably an ethylene ketal or neopentyl ketal group.

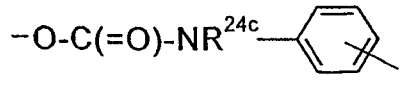
Preferred compounds of general formula I are those in which A-Y represents O-C(=O) or NR^{21}-C(=O); D-E represents an H_2C-CH_2 group; G represents a CH_2 group; Z represents an oxygen atom; R^{1a}, R^{1b} in each case represent C_1-C_{10} alkyl or together a $-(CH_2)_p$ group with p equal to 2 or 3 or 4; R^{2a}, R^{2b}, independently of one another, represent hydrogen, C_1-C_{10} alkyl, C_2-C_{10} alkenyl, or C_2-C_{10} alkynyl; R^3 represents hydrogen; R^{4a}, R^{4b}, independently of one another, represent hydrogen or C_1-C_{10} alkyl; R^5 represents hydrogen, or C_1-C_4 alkyl or CH_2OH or CH_2NH_2 or CH_2N(alkyl, acyl)$_{1,2}$ or CH_2Hal; R^6 and R^7 together represent an additional bond or together an NH group or together an N-alkyl group or together a CH_2 group or together an oxygen atom; W represents a group $C(=X)R^8$ or a 2-methylbenzothiazol-5-yl radical or a 2-methylbenzoxazol-5-yl radical or a quinolin-7-yl radical or a 2-aminomethylbenzothiazol-5-yl radical or a 2-hydroxymethylbenzothiazol-5-yl radical or a 2-aminomethylbenzoxazol-5-yl radical or a 2-hydroxymethylbenzoxazol-5-yl radical; X represents a $CR^{10}R^{11}$ group; R^8 represents hydrogen or C_1-C_4 alkyl or a fluorine atom or a chlorine atom or a bromine atom; R^{10}/R^{11} represent hydrogen/2-methylthiazol-4-yl or hydrogen/2-pyridyl or hydrogen/2-methyloxazol-4-yl or hydrogen/2-aminomethylthiazol-4-yl or hydrogen/2-aminomethyloxazol-4-yl or hydrogen/2-hydroxymethylthiazol-4-yl or hydrogen/2-hydroxymethyloxazol-4-yl.

As linkers of general formula (III), compounds are preferred in which V represents a bond or an aryl radical, o is equal to zero, and T represents an oxygen atom.

As linkers of general formula (III), in addition compounds are preferred in which V represents a bond or an aryl radical or a group

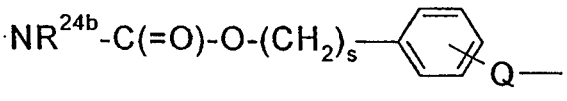


; Q represents a bond or a group

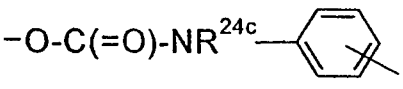


; and o is 0 to 4. Especially preferred are compounds

of general formula (III), wherein V represents a bond or a group



; Q represents a bond or a group



; o is equal to 0, 2 or 3; s is equal to 1; and T is an oxygen atom.

As linkers of general formula (IV), compounds are preferred in which o is zero to four, and q is zero to three. Especially preferred are compounds of general formula (IV), wherein o is 0, 2 or 3; W^1 is an oxygen atom; q is equal to 0; R^{22} is hydrogen, C_1 –C_3 alkyl or aralkyl; R^{23} is hydrogen or C_1 –C_3 alkyl; R^{24a} is hydrogen or C_1 –C_3 alkyl; R^{27} is fluorine, chlorine, CN, NO_2, CO_2R^{28} or OR^{28}; R^{28} is hydrogen or C_1 –C_5 alkyl; and U is oxygen, CHR^{22} or CHR^{22}–NR^{23}–C(=O)-.

As recombinant proteins for use as recognition units, for example, binding regions derived from antibodies, so-called CDRs, are suitable.

As framework structures for use as recognition units, for example, high-molecular structures that are not derived from antibodies are suitable. For example, structures of the fibronectin type 3 and of crystallins can be mentioned.

As fragments of monoclonal antibodies for use as recognition units, for example, single-chain Fv, Fab, $F(ab)_2$ as well as recombinant multimers can be mentioned.

As preferred recognition units, those are considered that are suitable for, for example, the recognition and/or diagnosis and/or therapy of solid tumors and malignant diseases of the hematopoietic system.

As recognition units that are additionally preferred, those are considered that allow a selective recognition of the disease-specific vascular system, preferably of the angiogenesis.

Table 1 cites examples of especially preferred recognition units for treating solid tumors.

TABLE 1

Tumor	Antigen Identity/ Characteristics	Monoclonal Antibodies	References
Gynecol. (GY)	CA 125' > 200 kD mucin GP	OC 125	Kabawat et al., 1983; Szymendera, 1986
Ovarian	80 Kd GP	OC 133	Masuko et al., Cancer Res, 1984
Ovarian	'SGA' 360 Kd GP	OMI	de Krester et al., 1986
Ovarian	High M_r mucin	Mo v1	Miotti et al., Cancer Res, 1985
Ovarian	High M_r mucin/ glycolipid	Mo v2	Miotti et al., Cancer Res, 1985
Ovarian	NS	3C2	Tsuji et al., Cancer Res, 1985
Ovarian	NS	4C7	Tsuji et al., Cancer Res, 1985
Ovarian	High M_r mucin	ID3	Gangopadhyay et al., 1985
Ovarian	High M_r mucin	DU-PAN-2	Lan et al., 1985
GY	7700 Kd GP	F 36/22	Croghan et al., 1984
Ovarian	'gp 68' 48 Kd GP	$4F_7/7A_{10}$	Bhattacharya et al., 1984
GY	40, 42kD GP	OV-TL3	Poels et al., 1986
GY	'TAG-72' High M_r mucin	B72.3	Thor et al., 1986

Tumor	Antigen Identity/ Characteristics	Monoclonal Antibodies	References
Ovarian	300-400 Kd GP	DF_3	Kufe et al., 1984
Ovarian	60 Kd GP	$2C_8/2F_7$	Bhattacharya et al., 1985
GY	105 Kd GP	MF 116	Mattes et al., 1984
Ovarian	38-40 kD GP	Mov18	Miotti et al., 1987
GY	'CEA' 180 Kd GP	CEA 11-H5	Wagener et al., 1984
Ovarian	CA 19-9 or GICA	CA 19-9 (1116NS 19-9)	Atkinson et al., 1982
Ovarian	'FLAP' 67 Kd GP	H17-E2	McDicken et al., 1985
Ovarian	72 Kd	791T/36	Perkins et al., 1985
Ovarian	69 Kd PLAP	$NDOG_2$	Sunderland et al., 1984
Ovarian	unknown M_r PLAP	H317	Johnson et al., 1981
Ovarian	$p185^{HER2}$	4D5, 3H4, 7C2, 6E9, 2C4, 7F3, 2H11, 3E8, 5B8, 7D3, SB8	Shepard et al., 1991
Uterus, Ovary	HMFG-2	HMFG2	Epenetos et al., 1982
GY	HMFG-2	3.14.A3	Burchell et al., 1983
Breast	330-450 Kd GP	DF3	Hayes et al., 1985
Breast	NS	NCRC-11	Ellis et al., 1984
Breast	37kD	3C6F9	Mandeville et al., 1987
Breast	NS	MBE6	Teramoto et al., 1982
Breast	NS	CLNH5	Glassy et al., 1983

Tumor	Antigen Identity/ Characteristics	Monoclonal Antibodies	References
Breast	47 Kd GP	MAC 40/43	Kjeldsen et al., 1986
Breast	High M_r GP	EMA	Sloane et al., 1981
Breast	High M_r GP	HMFG1 HFMG2	Arklie et al., 1981
Breast	NS	3.15.C3	Arklie et al., 1981
Breast	NS	M3, M8, M24	Foster et al., 1982
Breast	1 (Ma) Blood Group Ags	M18	Foster et al., 1984
Breast	NS	67-D-11	Rasmussen et al., 1982
Breast	Estrogen Receptor	D547Sp, D75P3, H222	Kinsel et al., 1989
Breast	EGF Receptor	Anti EGF	Sainsbury et al., 1985
Breast	Laminine Receptor	LR-3	Horan Hand et al., 1985
Breast	*erb* B-2 p185	TA1	Gusterson et al., 1988
Breast	NS	H59	Hendler et al., 1981
Breast	126 Kd GP	10-3D-2	Soule et al., 1983
Breast	NS	HmAB1,2	Imam et al., 1984; Schlom et al., 1985
Breast	NS	MBR 1,2,3	Menard et al., 1983
Breast	95 Kd	24-17-1	Thompson et al., 1983
Breast	100 Kd	24-17-2 (3E1-2)	Croghan et al., 1983
Breast	NS	F36/22.M7/105	Croghan et al., 1984
Breast	24 Kd	C11, G3, H7	Adams et al., 1983

Tumor	Antigen Identity/ Characteristics	Monoclonal Antibodies	References
Breast	90 Kd GP	B6-2	Colcher et al., 1981
Breast	CEA & 180 Kd GP	B1-1	Colcher et al., 1983
Breast	Colon & pancreas, mucin-like Ca 19-9	Cam 17-1	Imperial Cancer Research Technology MAb listing
Breast	Milk mucin, nuclear protein	SM3	Imperial Cancer Research Technology Mab listing
Breast	Milk mucin, nuclear protein	SM4	Imperial Cancer Research Technology Mab listing
Breast	Affinity-purified milk mucin	C-Mul (566)	Imperial Cancer Research Technology Mab listing
Breast	$P185^{HER2}$	4D5 3H4, 7C2, 6E9, 2C4, 7F3, 2H11, 3E8, 5B8, 7D3, 5B8	Shepard et al., 1991
Breast	CA 125 > 200 Kd GP	OC 125	Kabawat et al., 1985
Breast	High M_r mucin/ glycolipid	MO v2	Miotti et al., 1985
Breast	High M_r mucin	DU-PAN-2	Lan et al., 1984

Tumor	Antigen Identity/ Characteristics	Monoclonal Antibodies	References
Breast	'gp48' 48 Kd GP	$4F_7/7A_{10}$	Bhattacharya et al., 1984
Breast	300-400 Kd GP	DF_3	Kufe et al., 1984
Breast	'TAG-72' high M_r mucin	B72-3	Thor et al., 1986
Breast	'CEA' 180 Kd GP	ccccCEA 11	Wagener et al., 1984
Breast	'PLAP' 67 Kd GP	H17-E2	McDicken et al., 1985
Breast	HMFG-2 > 400 Kd GP	3-14-A3	Burchell et al., 1983
Breast	NS	FO23C5	Riva et al., 1988
Colorectal	TAG-72 High M_r mucin	B72-3	Colcher et al., 1987
Colorectal	GP37	(17-1A) 1038-17-1A	Paul et al., 1986
Colorectal	Surface GP	CO17-1A	LoBuglio et al., 1988
Colorectal	CEA	ZCE-025	Patt et al., 1988
Colorectal	CEA	AB2	Griffin et al., 1988a
Colorectal	Cell surface AG	HT-29-15	Cohn et al., 1987
Colorectal	Secretory epithelium	250-30.6	Leydem et al., 1986
Colorectal	Surface glycoprotein	44X14	Gallagher et al., 1986
Colorectal	NS	A7	Takahashi et al., 1988
Colorectal	NS	GA73-3	Munz et al., 1986
Colorectal	NS	791T/36	Farrans et al., 1982

Tumor	Antigen Identity/ Characteristics	Monoclonal Antibodies	References
Colorectal	Cell Membrane & Cytoplasmatic Ag	28A32	Smith et al., 1987
Colorectal	CEA & Vindesin	28.19.8	Corvalen, 1987
Colorectal	gp72	X MMCO-791	Byers et al., 1987
Colorectal	high M_r mucin	DU-PAN-2	Lan et al., 1985
Colorectal	high M_r mucin	ID_3	Gangopadhyay et al., 1985
Colorectal	CEA 180 Kd GP	CEA 11-H5	Wagener et al., 1984
Colorectal	60 Kd GP	$2C_8/2F_7$	Bhattacharya et al., 1985
Colorectal	CA-19-9 (or GICA)	CA-19-9 (1116NS 19-9)	Atkinson et al., 1982
Colorectal	Lewis a	PR5C5	Imperial Cancer Research Technology Mab Listing
Colorectal	Lewis a	PR4D2	Imperial Cancer Research Technology Mab Listing
Colorectal	Colon mucus	PR4D1	Imperial Cancer Research Technology Mab Listing
Melanoma	$P97^a$	4-1	Woodbury et al., 1980
Melanoma	$P97^a$	8-2 M_{17}	Brown, et al., 1981a

Tumor	Antigen Identity/ Characteristics	Monoclonal Antibodies	References
Melanoma	$P97^b$	96-5	Brown, et al., 1981a
Melanoma	$P97^c$	118-1, 133-2, (113-2)	Brown, et al., 1981a
Melanoma	$P97^c$	L_1, L_{10}, R_{10} (R_{19})	Brown et al., 1981b
Melanoma	$P97^d$	I_{12}	Brown et al., 1981b
Melanoma	$P97^e$	K_5	Brown et al., 1981b
Melanoma	P155	6-1	Loop et al., 1981
Melanoma	G_{D3} disialogan-gliosides	R24	Dippold et al., 1980
Melanoma	P210, p60, p250	5-1	Loop et al., 1981
Melanoma	P280 p440	225.28S	Wilson et al., 1981
Melanoma	GP 94, 75, 70 & 25	465.12S	Wilson et al., 1981
Melanoma	P240-P250, P450	9-2-27	Reisfeld et al., 1982
Melanoma	100, 77, 75 Kd	F11	Chee et al., 1982
Melanoma	94 Kd	376.96S	Imai et al., 1982
Melanoma	4 GP Chains	465.12S	Imai et al., 1982; Wilson et al., 1981
Melanoma	GP 74	15-75	Johnson & Reithmuller, 1982
Melanoma	GP 49	15-95	Johnson & Reithmuller, 1982

Tumor	Antigen Identity/ Characteristics	Monoclonal Antibodies	References
Melanoma	230 Kd	Mel-14	Carrel et al., 1982
Melanoma	92 Kd	Mel-12	Carrel et al., 1982
Melanoma	70 Kd	Me3-TB7	Carrel et al., 1:387, 1982
Melanoma	HMW MAA similar to 9-2-27 AG	225.28SD	Kantor et al., 1982
Melanoma	HMW MAA similar to 9-2-27 AG	763.24TS	Kantor et al., 1982
Melanoma	GP95 similar to 376-96S 465-12S	705F6	Stuhlmiller et al., 1982
Melanoma	GP125	436910	Saxton et al., 1982
Melanoma	CD41	M148	Imperial Cancer Research Technology Mab listing
Gastrointestinal (GI)	high M_r mucin	ID3	Gangopadhyay et al., 1985
Gallbladder, Pancreas, Stomach	high M_r mucin	DU-PAN-2	Lan et al., 1985
Pancreas	NS	OV-TL3	Poels et al., 1984
Pancreas, Stomach, Esophagus	'TAG-72' high M_r mucin	B72-3	Thor et al., 1986

Tumor	Antigen Identity/ Characteristics	Monoclonal Antibodies	References
Stomach	'CEA' 180 Kd GP	CEA 11-H5	Wagener et al., 1984
Pancreas	HMFG-2 > 400 Kd GP	3-14-A3	Burchell et al., 1983
GI	NS	C COLI	Lemkin et al., 1984
Pancreas, Stomach	CA 19-9 (or GICA)	CA-19-9 (1116NS 19-9) and CA50	Szymendera, 1986
Pancreas	CA125 GP	OC125	Szymendera, 1986
Lung	$p185^{HER2}$	4D5, 3H4, 7C2, 6E9, 2C4, 7F3, 2H11, 3E8, 5B8, 7D3, SB8	Shepard et al., 1991
Non-small-cell lung cancer (NSCLC)			
NSCLC	high M_r mucin/glycolipid	MO v2	Miotti et al., 1985
NSCLC	'TAG -72' high M_r mucin	B72-3	Thor et al., 1986
NSCLC	High M_r mucin	DU-PAN-2	Lan et al., 1985
NSCLC	'CEA' 180 kD GP	CEA 11-H5	Wagener et al., 1984
Malignant Glioma	Cytoplastic antigen that consists of 85HG-22 cells	MUG 8-22	Stavrou, 1990

Tumor	Antigen Identity/ Characteristics	Monoclonal Antibodies	References
Malignant Glioma	Cell surface Ag that consists of 85HG-\63 cells	MUC 2-63	Stavrou, 1990
Malignant Glioma	Cell surface Ag that consists of 86HG-39 cells	MUC 2-39	Stavrou, 1990
Malignant Glioma	Cell surface Ag that consists of 86HG-39 cells	MUG 7-39	Stavrou, 1990
Gl, Other	P53	PAb 240, PAb 246, PAb 1801	Imperial Cancer Research Technology MaB Listing
Small, Round-Cell Tumors	Neural cell adhesion molecules	ERIC-1	Imperial Cancer Research Technology MaB Listing
Medulloblas-tomas, Neuro-blastomas, Rhabdomyo-sarcomas		M148	Imperial Cancer Research Technology MaB Listing

Tumor	Antigen Identity/ Characteristics	Monoclonal Antibodies	References
Neuro-blastomas		FMH25	Imperial Cancer Research Technology MaB Listing
Kidneys & Glioblastomas	P155	6-1	Loop et al., 1981
Bladders & Laryngeal Tumors	"Ca Antigen" 350-390 kD	CA1	Ashall et al., 1982
Neuroblastoma	GD2	3F8	Cheung et al., 1986
Prostate	Gp48 48 kD GP	$4F_7/7A_{10}$	Bhattacharya et al., 1984
Prostate	60 kD GP	$2C_8/2F_7$	Bhattacharya et al., 1985
Thyroid	'CEA' 180 kD GP	CEA 11-H5	Wagener et al., 1984
Prostata	Neurocellin-2 (NC-2), TMEFF2, TENB2, tomoregulin, TMP-2	2H8, 10G6	Berlex

As especially preferred recognition units for treating hematological tumors, antibodies or antibody fragments, such as CD19, CD20, CD40, CD22, CD25, CD5, CD52, CD10, CD2, CD7, CD33, CD38, CD40, CD72, CD4, CD21, CD5, CD37 and CD30, can also be mentioned.

As especially preferred recognition units for anti-angiogenic therapy, antibodies or fragments thereof, such as VCAM, CD31, ELAM, endoglin, VEGFRI/II, $\alpha_v\beta_3$, Tie1/2, TES23 (CD44ex6), phosphatidylserine, PSMA, VEGFR/VEGF complex or ED-B-fibronectin, can be mentioned.

The compounds that are mentioned below are especially preferred according to the invention as effector elements:

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-[1-methyl-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-16-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-methyl-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-[1-methyl-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-16-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-4,8-dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-[1-methyl-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]hepta-decane-5,9-dione,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-7,11-dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]hepta-decane-5,9-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-[1-fluoro-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1-fluoro-vinyl]-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-1-fluoro-vinyl]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-fluoro-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1-fluoro-vinyl]-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-1-fluoro-vinyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-[1-chloro-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1-chloro-vinyl]-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-1-chloro-vinyl]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-chloro-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1-chloro-vinyl]-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-1-chloro-vinyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-[1-fluoro-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1-fluoro-vinyl]-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-1-fluoro-vinyl]-4,8-dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-[1-fluoro-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1-fluoro-vinyl]-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]hepta-decane-5,9-dione,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-1-fluoro-vinyl]-7,11-dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]hepta-decane-5,9-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-[1-chloro-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1-chloro-vinyl]-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-1-chloro-vinyl]-4,8-dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-[1-chloro-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1-chloro-vinyl]-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]hepta-decane-5,9-dione,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-1-chloro-vinyl]-7,11-dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]hepta-decane-5,9-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-[1-methyl-2-(2-pyridyl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-methyl-2-(2-pyridyl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-[1-methyl-2-(2-pyridyl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-[1-methyl-2-(2-pyridyl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-[1-fluoro-2-(2-pyridyl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-fluoro-2-(2-pyridyl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-[1-chloro-2-(2-pyridyl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-chloro-2-(2-pyridyl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-[1-fluoro-2-(2-pyridyl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-[1-fluoro-2-(2-pyridyl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-[1-chloro-2-(2-pyridyl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-[1-chloro-2-(2-pyridyl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-[1-methyl-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-oxazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-16-[2-(2-Aminomethyl-oxazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-methyl-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-oxazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-oxazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-[1-methyl-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-oxazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-16-[2-(2-Aminomethyl-oxazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-4,8-dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-[1-methyl-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-oxazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]hepta-decane-5,9-dione,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-oxazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-7,11-dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]hepta-decane-5,9-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-[1-fluoro-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-oxazol-4-yl)-1-fluoro-vinyl]-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-Aminomethyl-oxazol-4-yl)-1-fluoro-vinyl]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-fluoro-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-oxazol-4-yl)-1-fluoro-vinyl]-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-oxazol-4-yl)-1-fluoro-vinyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-[1-chloro-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-oxazol-4-yl)-1-chloro-vinyl]-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-Aminomethyl-oxazol-4-yl)-1-chloro-vinyl]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-chloro-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-oxazol-4-yl)-1-chloro-vinyl]-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-oxazol-4-yl)-1-chloro-vinyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-[1-fluoro-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-oxazol-4-yl)-1-fluoro-vinyl]-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-Aminomethyl-oxazol-4-yl)-1-fluoro-vinyl]-4,8-dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-[1-fluoro-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-oxazol-4-yl)-1-fluoro-vinyl]-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]hepta-decane-5,9-dione,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-oxazol-4-yl)-1-fluoro-vinyl]-7,11-dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]hepta-decane-5,9-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-[1-chloro-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-oxazol-4-yl)-1-chloro-vinyl]-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-Aminomethyl-oxazol-4-yl)-1-chloro-vinyl]-4,8-dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-[1-chloro-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-oxazol-4-yl)-1-chloro-vinyl]-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]hepta-decane-5,9-dione,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-oxazol-4-yl)-1-chloro-vinyl]-7,11-dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]hepta-decane-5,9-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-[2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-16-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-[2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-16-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-4,8-dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-[2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-7,11-dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-[2-(2-pyridyl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[2-(2-pyridyl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-[2-(2-pyridyl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-[2-(2-pyridyl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-propyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-7-propyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-propyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-propyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-10-propyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-10-propyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-butyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-7-butyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-butyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-butyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-10-butyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-10-butyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-allyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-7-allyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-allyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-allyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-10-allyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-10-allyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-prop-2-inyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-7-prop-2-inyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-prop-2-inyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-prop-2-inyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-10-prop-2-inyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-10-prop-2-inyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-but-3-enyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-7-but-3-enyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-but-3-enyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-but-3-enyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-10-but-3-enyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-10-but-3-enyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-but-3-inyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-7-but-3-inyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-but-3-inyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-but-3-inyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-10-but-3-inyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-10-but-3-inyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-propyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-7-propyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-propyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-propyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-10-propyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-10-propyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-butyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-7-butyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-butyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-butyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-10-butyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-10-butyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-allyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-7-allyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-allyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-allyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-10-allyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-10-allyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-prop-2-inyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-7-prop-2-inyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-prop-2-inyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-prop-2-inyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-10-prop-2-inyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-10-prop-2-inyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-but-3-enyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-7-but-3-enyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-but-3-enyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-but-3-enyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-10-but-3-enyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-10-but-3-enyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-but-3-inyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-7-but-3-inyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-but-3-inyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-but-3-inyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-10-but-3-inyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-10-but-3-inyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione.

In a compound of general formula (I) according to the invention that contains one of the above-mentioned elements, the hydrogen atoms in the above-mentioned elements are replaced in the positions indicated in formula (I) by radicals L^1-L^3, wherein radicals L^1-L^3 have the above-indicated meanings.

The invention also relates to linkers of general formula III^1

$$RG^1\text{——}(CH_2)_o\text{—}V\text{—}(CH_2)_q\text{—}FG^1 \qquad \mathbf{III^1},$$

in which

RG^1 can be an O=C=N group or an S=C=N group, and o, V, q and FG^1 have the meanings that are already mentioned above,

as well as linkers of general formula III^2

$$RG^2—(CH_2)_o—V—(CH_2)_q—FG^1 \quad III^2,$$

in which

RG^2 can be a Hal-C(=T)-CHR^{22} group or a Hal-C(=T)-CHR^{22}-NR^{23}-C(=T) group or an R^{26}-C(=O)-O-C(=T)-CHR^{22} group or an R^{26}-C(=O)-O-C(=T)-CHR^{22}-NR^{23}-C(=T) group; R^{26} can be C_1-C_{10} alkyl, aryl, or aralkyl, and o, V, q, T and FG^1 have the meanings that are already mentioned above,

as well as linkers of general formula III^3

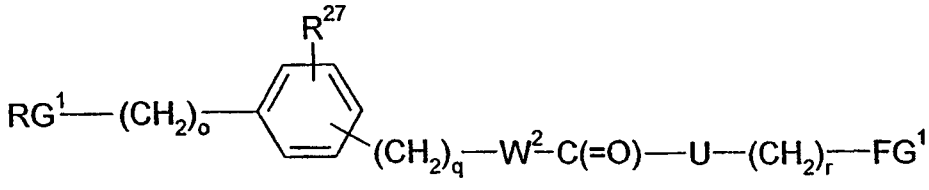
$$RG^3—(CH_2)_o—V—(CH_2)_q—FG^1 \quad III^3,$$

in which

RG^3 can be an OH group or an NHR^{24a} group or a COOH group, and o, V, q and FG^1 have the meanings that are already mentioned above;

but with the proviso that the compound 1-(4-amino-phenyl)-pyrrole-2,5-dione is not included.

The invention also relates to linkers of general formula (IV^1):

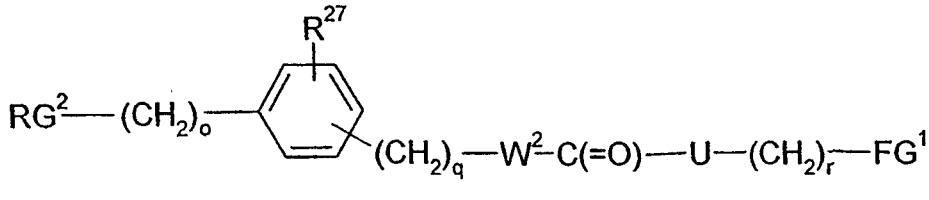


IV^1,

in which

RG^1 is an O=C=N group or an S=C=N group, and o, q, r, W^2, R^{27}, U and FG^1 have the meanings that are mentioned in claim 1;

or linkers of general formula (IV^2):

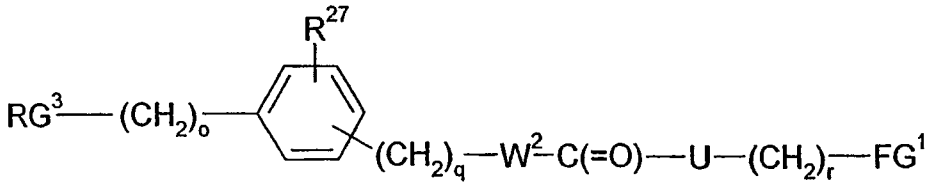


IV^2,

in which

RG^2 is a Hal-C(=T)-CHR^{22} group or a Hal-C(=T)-CHR^{22}-NR^{23}-C(=T) group or an R^{26}-C(=O)-O-C(=T)-CHR^{22} group or an R^{26}-C(=O)-O-C(=T)-CHR^{22}-NR^{23}-C(=T) group, wherein R^{26} is C_1-C_{10} alkyl, aryl, or aralkyl, and R^{22}, R^{23}, T, o, q, r, W^2, R^{27}, U and FG^1 have the meanings that are mentioned in claim 1;

or linkers of general formula (IV^3):



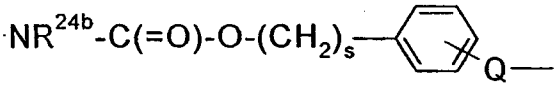
IV³

in which

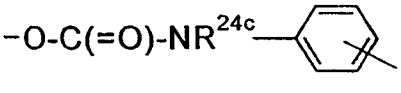
RG^3 is an OH group or an NHR^{24a} group or a COOH group, and R^{24a}, o, q, r, W^2, R^{27}, U and FG^1 have the meanings that are mentioned in claim 1.

According to the invention, linkers of general formulas III^1, III^2 or III^3 are preferred, wherein V represents a bond or an aryl radical, o is equal to zero, and T is an oxygen atom.

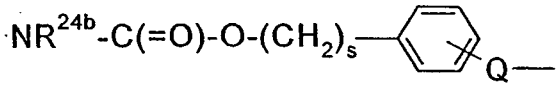
In addition, linkers of general formulas III^1, III^2 or III^3 according to the invention are preferred, in which V represents a bond or an aryl radical or a group



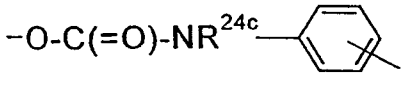
; Q represents a bond or a group



; and o is 0 to 4. Especially preferred from the above are those linkers in which V represents a bond or a group



; Q represents a bond or a group



; o is equal to 0, 2 or 3; s is equal to 1; and T is an oxygen atom.

In addition, preferred according to the invention are linkers of general formulas IV^1, IV^2 or IV^3, in which o is zero to four and q is zero to three. Especially preferred from the above are those linkers in which o is 0, 2 or 3; W^1 is an oxygen atom; q is equal to 0; R^{22} is hydrogen, C_1-C_3 alkyl or aralkyl; R^{23} is hydrogen or C_1-C_3 alkyl; R^{24a}

is hydrogen or C_1-C_3 alkyl; R^{27} is fluorine, chlorine, CN, NO_2, CO_2R^{28} or OR^{28}; R^{28} is hydrogen or C_1-C_5 alkyl; and U is oxygen, CHR^{22} or CHR^{22}-NR^{23}-C(=O).

Additionally, the invention relates to methods

to react a linker of general formula III^1 or IV^1 with a compound of general formula I, in which the condition that at least one group L^1, L^2 or L^4 represent a linker need not be met, and in which L^1 and/or L^2 and/or L^4 have the meaning of a hydrogen atom, and free hydroxyl groups and/or amino groups that are not required for the reaction optionally are protected,

to react a linker of general formula III^2 or IV^2 with a compound of general formula I, in which the condition that at least one group L^1, L^2 or L^4 represent a linker need not be met, and L^1 and/or L^2 and/or L^4 have the meaning of a hydrogen atom, and free hydroxyl groups and/or amino groups that are not required for the reaction are optionally protected, or

to react a linker of general formula III^3 or IV^3 with a compound of general formula I, in which the condition that at least one group L^1, L^2 or L^4 represent a linker need not be met, and L^1 and/or L^2 and/or L^4 have the meaning of a C(=O)Hal group or a C(=S)Hal group, and free hydroxyl groups and/or amino groups that are not required for the reaction are optionally protected.

The invention also relates to the use of a compound of general formula I, wherein the substituents have the above-mentioned meanings, but the condition that at least one substituent L^1, L^2 or L^4 represents a linker of general formula III or IV need not be met, and at least one substituent L^1, L^2 or L^4 represents hydrogen, a group C(=O)Cl, or a group C(S)Cl , in a method as described above.

The invention also relates to the use of a compound of general formula I, wherein the substituents have the above-mentioned meanings, but the condition that at least one substituent L^1, L^2 or L^4 represent a linker of general formula III or IV need not be met, and at least one substituent L^1, L^2 or L^4 represents hydrogen, a group C(=O)Cl, or a group C(S)Cl, for the production of an effector recognition unit conjugate as described above.

The invention also relates to the use of a linker of general formula III^1, III^2, III^3, IV^1, IV^2 or IV^3 for the production of an effector conjugate, as described above.

The invention also relates to the use of a linker of general formula III^1, III^2, III^3, IV^1, IV^2 or IV^3 for the production of an effector recognition unit conjugate as described above.

The invention also relates to the use of a recognition unit, as described above, in a process according to the invention for the production of an effector recognition unit conjugate, as described above.

The invention also relates to the effector recognition unit conjugates according to the invention for use as a medicament or for the production of a medicament or a pharmaceutical composition.

The invention relates finally to the use of the effector recognition unit conjugates according to the invention for the production of medicaments for the treatment of diseases that are associated with proliferative processes, such as tumors, inflammatory and/or neurodegenerative diseases, multiple sclerosis, Alzheimer's disease, or for the treatment of angiogenesis-associated diseases, such as tumor growth, rheumatoid arthritis or diseases of the ocular fundus.

Examples of the Synthesis of Linkers (L)

Example L1

(S) 2-[(3-Methyltrisulfanyl-propionyl)-methyl-amino]-propanoic acid

Example L1a

(S) 2-[(3-Acetylsulfanyl-propionyl)-methyl-amino]-propanoic acid ethyl ester

The solution of 15 g (89.5 mmol) of N-methylalanine ethyl ester-hydrochloride in 850 ml of anhydrous tetrahydrofuran is mixed at 23°C with 4.1 g of an approximately 60% sodium hydride dispersion and, after 3 hours, with 23.5 g of 3-acetylsulfanyl-propanoic acid chloride. It is allowed to react for two days, mixed with saturated sodium bicarbonate solution, and extracted several times with ethyl acetate. The combined organic extracts are washed with saturated sodium chloride solution, dried over sodium sulfate, and the residue that is obtained after filtration and removal of the solvent is purified by chromatography on fine silica gel. 17.6 g (67.3 mmol, 75%) of the title compound is isolated as a colorless oil.

Example L1b

(S) 2-[(3-Mercapto-propionyl)-methyl-amino]-propanoic acid

The solution of 17.6 g (67.3 mmol) of the compound prepared according to Example L1a in 150 ml of methanol is mixed at 23°C with 44 ml of a 5M sodium hydroxide solution, and it is stirred for 5 hours. By adding 4N hydrochloric acid, a pH of 2 is set, and it is extracted with dichloromethane. The combined organic extracts are washed with saturated sodium chloride solution and dried over sodium sulfate. The residue that is obtained after filtration and removal of the solvent (13.0 g, maximum 67.3 mmol) is further reacted without purification.

Example L1c

(S) 2-[(3-Mercapto-propionyl)-methyl-amino]-propanoic acid methyl ester

The solution of 4.53 g (maximum 23.7 mol) of the crude product, prepared according to Example L1b, in 135 ml of diethyl ether is esterified at 0°C with an ethereal solution of diazomethane. After removal of the solvent, 4.59 g (22.4 mmol,

94%) of the title compound is isolated as a pale yellow oil, which is further reacted without purification.

Example L1d

(S) 2-[(3-Methyltrisulfanyl-propionyl)-methyl-amino]-propanoic acid methyl ester

The solution of 14 g (68.2 mmol) of the compound, prepared according to Example L1c, in 180 ml of trichloromethane is added to the solution of 21 g of 2-methyldisulfanyl-isoindole-1,3-dione in 420 ml of trichloromethane, and it is stirred for 16 hours at 23°C. It is concentrated by evaporation, dissolved in dichloromethane, and stirred for 0.5 hour. Solid is filtered off, the filtrate is concentrated by evaporation, and the residue is purified by chromatography on fine silica gel. 16.2 g (57.2 mmol, 84%) of the title compound is isolated as a colorless oil.

Example L1

(S) 2-[(3-Methyltrisulfanyl-propionyl)-methyl-amino]-propanoic acid

The solution of 10 g (35.3 mmol) of the compound, prepared according to Example L1d, in 20 ml of ethanol is mixed with 1 l of phosphate puffer with a pH of 7, pig liver esterase, and it is incubated at 27°C for 46 hours. By adding a 4N hydrochloric acid, the pH is adjusted to 1, it is extracted with dichloromethane, dried over sodium sulfate, and after filtration and removal of the solvent, 8.3 g (30.8 mmol, 87%) of the title compound is isolated as a colorless oil, which is reacted without further purification.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.43+1.51 (3H), 2.55+2.63 (3H), 2.87 (2H), 2.88+3.00 (3H), 3.08-3.26 (2H), 4.63+5.19 (1H), 7.90 (1H) ppm.

Example L2

[(3-Methyltrisulfanyl-propionyl)-methyl-amino]-acetic acid

Example L2a

2-[(3-Acetylsulfanyl-propionyl)-methyl-amino]-acetic acid ethyl ester

7.13 g (46.4 mmol) of N-methylglycine ethyl ester-hydrochloride is reacted analogously to Example L1a, and 6.9 g (27.9 mmol, 60%) of the title compound is isolated as a colorless oil.

Example L2b

[(3-Mercapto-propionyl)-methyl-amino]-acetic acid

7.6 g (30.7 mmol) of the compound that is prepared according to Example L2a is reacted analogously to Example L1b, and 4.92 g (27.8 mmol, 90%) of the title compound is isolated as a colorless oil.

Example L2c

[(3-Mercapto-propionyl)-methyl-amino]-acetic acid methyl ester

4.92 g (27.8 mmol) of the compound that is prepared according to Example L2b is reacted analogously to Example L1c, and 5.01 g (26.2 mmol, 94%) of the title compound is isolated as a colorless oil.

Example L2d

[(3-Methyltrisulfanyl-propionyl)-methyl-amino]-acetic acid methyl ester

2.00 g (10.5 mmol) of the compound that is prepared according to Example L2c is reacted analogously to Example L1d, and 2.33 g (8.65 mmol, 82%) of the title compound is isolated as a colorless oil.

Example L2

[(3-Methyltrisulfanyl-propionyl)-methyl-amino]-acetic acid

2.00 g (7.83 mmol) of the compound that is prepared according to Example L2d is reacted analogously to Example L1, and 0.64 g (2.51 mmol, 32%) of the title compound is isolated as a colorless oil.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2.41+2.56 (3H), 2.61-3.27 (7H), 3.98 (2H), 4.38 (1H) ppm.

Example L3

(S) 2-[(3-Methyltrisulfanyl-propionyl)-methyl-amino]-3-phenyl-propionic acid

Example L3a

(S) 2-[(3-Acetylsulfanyl-propionyl)-methyl-amino]-3-phenyl-propanoic acid ethyl ester

7.73 g (31.7 mmol) of N-methylphenylalanine ethyl ester-hydrochloride is reacted analogously to Example L1a, and 2.3 g (6.82 mmol, 22%) of the title compound is isolated as a colorless oil.

Example L3b

(S) 2-[(3-Mercapto-propionyl)-methyl-amino]-3-phenyl-propanoic acid

1.09 g (3.23 mmol) of the compound that is prepared according to Example L3a is reacted analogously to Example L1b, and 0.744 g (2.78 mmol, 86%) of the title compound is isolated as a colorless oil.

Example L3c

(S) 2-[(3-Mercapto-propionyl)-methyl-amino]-3-phenyl-propanoic acid methyl ester

0.74 g (2.77 mmol) of the compound that is prepared according to Example L3b is reacted analogously to Example L1c, and 0.77 g (2.74 mmol, 99%) of the title compound is isolated as a colorless oil.

Example L3d

(S) 2-[(3-Methyltrisulfanyl-propionyl)-methyl-amino]-3-phenyl-propanoic acid methyl ester

0.77 g (2.74 mmol) of the compound that is prepared according to Example L3c is reacted analogously to Example L1d, and 0.72 g (2.00 mmol, 73%) of the title compound is isolated as a colorless oil.

Example L3

(S) 2-[(3-Methyltrisulfanyl-propionyl)-methyl-amino]-3-phenyl-propanoic acid

0.72 g (2.00 mmol) of the compound that is prepared according to Example L3d is reacted analogously to Example L1, and 0.49 g (1.42 mmol, 71%) of the title compound is isolated as a colorless oil.

Example L4

4-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-butanoic acid

20.0 g (193.9 mmol) of 4-aminobutyric acid is mixed with 19 g of maleic acid anhydride, 290 ml of acetic acid, and it is heated for 4 hours in an oil bath at 130°C. It is azeotropically concentrated by evaporation with repeated addition of toluene, the residue is dissolved in dichloromethane and purified by chromatography on fine silica gel. 17.1 g (93.4 mmol, 48%) of the title compound is isolated as a crystalline solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.93 (2H), 2.38 (2H), 3.60 (2H), 6.71 (2H) ppm.

Example L4a

1-(3-Isocyanato-propyl)-pyrrole-2,5-dione

5.0 g (27.3 mmol) of the compound that is prepared according to Example L4 is dissolved in 90 ml of tetrahydrofuran, mixed with 8 ml of triethylamine and 6.17 ml of phosphoric acid diphenylester azide, and it is stirred for 1.5 hours at 23°C. Then, it is mixed with 110 ml of toluene, the tetrahydrofuran is distilled off, and it is heated for 2 hours to 70°C. The crude product is purified by chromatography on fine silica gel. 1.77 g (9.82 mmol, 36%) of the title compound is isolated.

Example L5

6-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-hexanoic acid

100 g (762 mmol) of 6-aminocaproic acid is reacted analogously to Example L5, and 93.8 g (444 mmol, 58%) of the title compound is isolated as a crystalline solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.34 (2H), 1.55-1.70 (4H), 2.34 (2H), 3.51 (2H), 6.69 (2H) ppm.

Example L5a

1-(5-Isocyanato-pentyl)-pyrrole-2,5-dione

10.0 g (47.3 mmol) of the compound that is prepared according to Example L5 is reacted analogously to Example L4a, and 3.19 g (15.3 mmol, 32%) of the title compound is isolated as a colorless oil.

Example L6

11-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-undecanoic acid

10 g (49.7 mmol) of 11-aminoundecanoic acid is reacted analogously to Example L5, and 6.29 g (22.4 mmol, 45%) of the title compound is isolated as a crystalline solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.19-1.36 (12H), 1.51-1.67 (4H), 2.34 (2H), 3.49 (2H), 6.68 (2H) ppm.

Example L6a

1-(10-Isocyanato-decyl)-pyrrole-2,5-dione

5.28 g (18.8 mmol) of the compound that is prepared according to Example L6 is reacted analogously to Example L4a, and 3.37 g (12.1 mmol, 64%) of the title compound is isolated as a colorless oil.

Example L7

1-(4-Amino-phenyl)-pyrrole-2,5-dione

The solution of 21.6 g (200 mmol) of 1,4-phenylenediamine in 200 ml of tetrahydrofuran is mixed over 1.5 hours with the solution of 19.6 g of maleic acid anhydride, and it is stirred for 22 hours at 23°C. It is filtered, rewashed with tetrahydrofuran, and the filtrate is dried. 37.1 g (197 mmol, 98%) of the title compound is isolated as a crystalline solid.

^{1}H-NMR (d6-DMSO): δ = 6.28 (1H), 6.48 (1H), 6.53 (2H), 7.30 (2H), 7.50-9.00 (2H) ppm.

Example L8

1-(4-Hydroxy-phenyl)-pyrrole-2,5-dione

The suspension that consists of 5.0 g (45.8 mmol) of 4-aminophenol, 4.49 g of maleic acid anhydride and 40 ml of acetic acid is refluxed for 3 hours. It is concentrated by evaporation, residual acetic acid is removed azeotropically by repeated distillation with acetic acid, and the residue is purified by chromatography on fine silica gel. 2.83 g (15.0 mmol, 33%) of the title compound is isolated.

^{1}H-NMR (d6-DMSO): δ = 6.83 (2H), 7.09 (2H), 7.13 (2H), 9.71 (1H) ppm.

Example L9

4-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-butanoic acid 4-hydroxymethyl-2-nitro-phenyl ester

The solution of 5.0 g (29.6 mmol) of 4-hydroxymethyl-2-nitro-phenol in 250 ml of dichloromethane is mixed with 6.1 g of N,N'-dicyclohexylcarbodiimide and 2.4 ml of pyridine, and the solution of 5.5 g of the compound, prepared according to Example L4, in 250 ml of dichloromethane, is added dropwise within 15 minutes. It is stirred for one more hour at 23°C, filtered, the filtrate is concentrated by evaporation and purified by chromatography on fine silica gel. 1.73 g (5.2 mmol, 18%) of the title compound is isolated.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2.07 (3H), 2.67 (2H), 3.67 (2H), 4.79 (2H), 6.72 (2H), 7.28 (1H), 7.66 (1H), 8.10 (1H) ppm.

Example L10

6-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-hexanoic acid 4-hydroxymethyl-2-nitro-phenyl ester

Analogously to Example L9, 5.0 g (29.6 mmol) of 4-hydroxymethyl-2-nitro-phenol is reacted with 6.34 g of the compound that is prepared according to Example L5, and after working-up and purification, 3.78 g (10.4 mmol, 35%) of the title compound is isolated.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.42 (2H), 1.66 (2H), 1.88 (2H), 2.64 (2H), 3.55 (2H), 4.78 (2H), 6.69 (2H), 7.21 (1H), 7.64 (1H), 8.09 (1H) ppm.

Example L11

11-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-undecanoic acid 4-hydroxymethyl-2-nitro-phenyl ester

Analogously to Example L9, 5.0 g (29.6 mmol) of 4-hydroxymethyl-2-nitro-phenol is reacted with 8.44 g of the compound that is prepared according to Example L6, and after working-up and purification, 3.78 g (10.4 mmol, 35%) of the title compound is isolated.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.21-1.63 (14H), 1.76 (2H), 1.99 (1H), 2.63 (2H), 3.51 (2H), 4.78 (2H), 6.68 (2H), 7.21 (1H), 7.65 (1H), 8.10 (1H) ppm.

Example L12

4-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-butanoic acid 4-hydroxymethyl-phenyl ester

5.5 g (23,1 mmol) 4-tert-Butyldimethylsilanyloxymethyl-phenol, 20 mg N,N-Dimethyl-4-aminopyridine und 4.23 g (23,1 mmol) of the compound prepared according to Example L4 are dissolved in 92 ml of dichloromethane and cooled to 0°C. 4.77 g (23.1 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimide in 24 ml dichloromethane are added dropwise to the cooled solution over a period of 15 min. The mixture is stirred for 16 hours at 23°C, filtered, the filtrate is concentrated and purified by chromatography on fine silica gel. 7.18 g (17.8 mmol, 77%) 4-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-butanoic acid-4-tert-butyldimethylsilanyloxymethyl-phenyl ester are isolated. 1.42 g thereof are dissolved in 63 ml THF and 7 ml water, and 0.67g (3.52 mmol) p-toluenesulfonic acid are added at room temperature. After 16 hours, a saturated sodium bicarbonate solution is added and the mixture is extracted several times with ethyl acetate. The combined organic layers are washed with a saturated solution of sodium chloride, dried over sodium sulfate and purified by chromatography on fine silica gel. 0.43 g (1.5 mmol, 42%) of the title compound are isolated.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.71 (1H), 2.04 (2H), 2.58 (2H), 3.67 (2H), 4.68 (2H), 6.71 (2H), 7.09 (2H), 7.38 (2H) ppm.

Example L13

6-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-hexanoic acid 4-hydroxymethyl-phenyl ester

Analogously to Example L12, 4.02 g (13.8 mmol) 4-tert-butyldimethylsilanyloxymethyl- phenol are reacted with 3.56 g (13.8 mmol) of the compound prepared according to Example L5. After working-up, purification and analogous treatment with p-toluenesulfonic acid, 3,19 g (10.1 mmol, 60%) of the title compound are isolated.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.42 (2H), 1.59-1.83 (5H), 2.55 (2H), 3.55 (2H), 4.68 (2H), 6.69 (2H), 7.06 (2H), 7.38 (2H) ppm.

Example L14

11-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-undecanoic acid 4-hydroxymethyl-phenyl ester

Analogously to Example L12, 5.41 g (22.7 mmol) 4-tert-butyldimethylsilanyloxymethyl- phenol are reacted with 6.39 g (22.7 mmol) of the

compound prepared according to Example L6. After working-up, purification and analogous treatment with p-toluenesulfonic acid, 5.91 g (15.3 mmol, 67%) of the title compound are isolated.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.24-1.43 (12H), 1.57 (3H), 1.74 (2H), 2.55 (2H), 3.50 (2H), 4.69 (2H), 6.68 (2H), 7.06 (2H), 7.38 (2H) ppm.

Example L15

4-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-butanoic acid 4-hydroxymethyl-2-chloro-phenyl ester

Analogously to Example L9, 5.0 g (29.6 mmol) of 4-hydroxymethyl-2-chloro-phenol are reacted with 5.42 g of the compound prepared according to Example L4. After working-up and purification, 8.49 g (26.2 mmol, 89%) of the title compound are isolated.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2.07 (3H), 2.64 (2H), 3.67 (2H), 4.67 (2H), 6.72 (2H), 7.14 (1H), 7.27 (1H), 7.46 (1H) ppm.

Example L16

6-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-hexanoic acid 4-hydroxymethyl-2-chloro-phenyl ester

Analogously to Example L9, 5.0 g (29.6 mmol) of 4-hydroxymethyl-2-chloro-phenol are reacted with 6.24 g of the compound prepared according to Example L5. After working-up and purification, 5.11 g (14.5 mmol, 49%) of the title compound are isolated.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.43 (2H), 1.66 (2H), 1.81 (3H), 2.61 (2H), 3.55 (2H), 4.67 (2H), 6.69 (2H), 7.10 (1H), 7.26 (1H), 7.46 (1H) ppm.

Example L17

11-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-undecanoic acid 4-hydroxymethyl-2-chloro-phenyl ester

Analogously to Example L9, 4.61 g (29 mmol) 4-hydroxymethyl-2-chloro-phenol are reacted with 8.17 g of the compound prepared according to Example L6. After working-up and purification, 4.61 g (10.9 mmol, 38%) of the title compound are isolated.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ= 1.18-1.84 (17H), 2.61 (2H), 3.51 (2H), 4.67 (2H), 6.68 (2H), 7.10 (1H), 7.27 (1H), 7.46 (1H) ppm.

Example L18

1-(6-Hydroxy-hexyl)-pyrrol-2,5-dione

26 ml of a 1,0M solution of borane-tetrahydrofurane-complex in tetrahydrofurane is added to a solution of 5.0 g (23.7 mmol) of the acid prepared according to Example L5 in 50 ml of anhydrous tetrahydrofurane and the mixture is stirred for 3 hours at 23°C. The mixture is poured into a saturated solution of sodium bicarbonate, extracted several times with ethyl acetate, and the combined organic extracts are dried over sodium sulfate. After filtration and removal of the solvent, the residue is purified by chromatography. 2.53 g (12.8 mmol, 54%) of the title compound are isolated.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ= 1.24-1.65 (9H), 3.52 (2H), 3.63 (2H), 6.68 (2H) ppm.

Examples of the Synthesis of Effector-Linker Conjugates (EL)

Example EL1

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[3-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propyl]-carbamic acid-7-allyl-8-hydroxy-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-4-yl ester

Example EL1a

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-Allyl-8-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-4-hydroxy-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione

The solution of 6.0 g (7.93 mmol) of (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-allyl-4,8-bis(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione, which was produced analogously to the process that is described in WO 00/66589, in 186 ml of anhydrous dichloromethane is mixed at 0°C with 26.4 ml of a 20% solution of trifluoroacetic acid in dichloromethane, and it is stirred for 6 hours at 0°C. It is poured into saturated sodium bicarbonate solution, extracted with dichloromethane, the combined organic extracts are washed with water and dried over magnesium sulfate. The residue that is obtained after filtration and removal of the solvent is purified by chromatography on fine silica gel. 3.32 g (5.17 mmol, 65%) of the title compound is isolated as a colorless solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0.09 (3H), 0.12 (3H), 0.93 (9H), 1.00 (3H), 1.06 (3H), 1.22 (3H), 1.70 (3H), 1.03-1.77 (5H), 1.95 (1H), 2.31-2.56 (6H), 2.83 (3H), 2.87 (1H), 3.00 (1H), 3.30 (1H), 3.90 (1H), 4.09 (1H), 4.94-5.03 (2H), 5.20 (1H), 5.77 (1H), 5.88 (1H), 7.34 (1H), 7.78 (1H), 7.95 (1H) ppm.

Example EL1b

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-3-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propyl]-carbamic acid-7-allyl-8-*tert*-butyl-dimethylsilyloxy-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-4-yl ester

50 mg (78 µmol) of the compound that is prepared according to Example EL1a is dissolved in a mixture of 1.5 ml of trichloromethane and 1.5 ml of dimethylformamide, mixed with 144 mg of the linker that is prepared according to

Example L4a, 79 mg of copper(I) chloride, and it is heated for 18 hours to 70°C. The crude mixture is purified by chromatography on thin-layer plates, and 51 mg (62 µmol, 80%) of the title compound is isolated as a colorless oil.

Example EL1

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[3-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propyl]-carbamic acid-7-allyl-8-hydroxy-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-4-yl ester

The solution of 41 mg (50 µmol) of the compound, prepared according to Example 1b, in a mixture of 0.8 ml of tetrahydrofuran and 0.8 ml of acetonitrile is mixed with 310 µl of hexafluorosilicic acid, 310 µl of hydrogen fluoride-pyridine complex, and it is stirred for 23 hours at 23°C. It is poured into a 5% sodium hydroxide solution, extracted with ethyl acetate, the combined organic extracts are washed with a saturated sodium chloride solution and dried over sodium sulfate. The residue that is obtained after filtration and removal of the solvent is purified by chromatography on thin-layer plates, and 26 mg (36.7 µmol, 73%) of the title compound is isolated as a colorless foam.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0.99 (3H), 1.14 (3H), 1.17 (3H), 1.20-1.51 (3H), 1.54-1.87 (6H), 1.70 (3H), 2.22 (1H), 2.28-3.02 (9H), 2.83 (3H), 3.31 (1H), 3.45 (1H), 3.68 (1H), 4.44+4.83 (1H), 4.99 (1H), 5.03 (1H), 5.15 (1H), 5.61 (1H), 5.72 (1H), 5.91 (1H), 6.68 (2H), 7.36 (1H), 7.78 (1H), 7.90 (1H) ppm.

Example EL2

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[3-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propyl]-carbamic acid-10-allyl-11-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-7-yl ester (A) and (1R,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-[3-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propyl]-carbamic acid-10-allyl-11-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-7-yl ester (B)

The solution of 44 mg (62.2 µmol) of the compound, prepared according to Example 1, in 2.0 ml of dichloromethane is cooled to -50°C and mixed in portions over a period of 1.5 hours with a total of 1.7 ml of an approximately 0.1 M solution of dimethyl dioxiran in acetone. It is poured into a saturated sodium thiosulfate solution,

extracted with dichloromethane, and the combined organic extracts are dried over sodium sulfate. The residue that is obtained after filtration and removal of the solvent is purified by chromatography on thin-layer plates, and 22.7 mg (31.4 µmol, 50%) of title compound A as well as 7.6 mg (10.5 µmol, 17%) of title compound B are isolated in each case as a colorless foam.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) of A: δ = 1.01 (3H), 1.14 (3H), 1.16 (3H), 1.20-1.94 (8H), 1.32 (3H), 2.11-2.74 (9H), 2.82 (1H), 2.84 (3H), 3.30 (2H), 3.48 (2H), 3.68 (1H), 4.36+4.93 (1H), 4.99 (1H), 5.04 (1H), 5.54 (1H), 5.69 (1H), 6.05 (1H), 6.68 (2H), 7.32 (1H), 7.80 (1H), 7.88 (1H) ppm.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) of B: δ = 1.02 (6H), 1.26 (3H), 1.33 (1H), 1.23-2.27 (12H), 2.54-2.78 (4H), 2.82 (3H), 2.91 (1H), 3.13 (1H), 3.40 (2H), 3.66 (1H), 4.11 (1H), 4.84 (1H), 4.95 (1H), 5.01 (1H), 5.70 (1H), 5.81+5.93 (1H), 6.04+6.13 (1H), 6.69 (2H), 7.35 (1H), 7.75 (1H), 7.90+7.99 (1H) ppm.

Example EL3

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[5-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-pentyl]-carbamic acid-7-allyl-8-hydroxy-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-4-yl ester

Example EL3a

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[5-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-pentyl]-carbamic acid-7-allyl-8-*tert*-butyl-dimethylsilyloxy-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-4-yl ester

50 mg (78 µmol) of the compound that is prepared according to Example EL1a is reacted analogously to Example EL1b with the linker that is produced according to Example L5a, and after purification, 39 mg (45.9 µmol, 59%) of the title compound is isolated as a colorless oil.

Example EL3

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[5-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-pentyl]-carbamic acid-7-allyl-8-hydroxy-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-4-yl ester

84 mg (98.8 µmol) of the compound that is prepared according to Example EL3a is reacted analogously to Example EL1, and after purification, 43 mg (58.4 µmol, 59%) of the title compound is isolated as a colorless foam.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0.89 (3H), 0.96 (3H), 0.85-1.97 (17H), 1.12 (3H), 2.16-3.01 (10H), 2.82 (3H), 3.44 (1H), 3.65 (1H), 4.41+4.53 (1H), 4.98 (1H), 5.03 (1H), 5.15 (1H), 5.60 (1H), 5.71 (1H), 5.90 (1H), 6.68 (2H), 7.35 (1H), 7.77 (1H), 7.89+7.96 (1H) ppm.

Example EL4

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[5-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-pentyl]-carbamic acid-10-allyl-11-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-7-yl ester (A) and (1R,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-[5-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-pentyl]-carbamic acid-10-allyl-11-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-7-yl ester (B)

26 mg (35.3 µmol) of the compound that is prepared according to Example EL3 is reacted analogously to Example EL2, and after purification, 9.1 mg (12.1 µmol, 34%) of title compound A as well as 3.0 mg (4.0 µmol, 11%) of title compound B are isolated in each case as a colorless foam.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) of A: δ = 0.83-1.94 (15H), 0.98 (3H), 1.14 (3H), 1.16 (3H), 1.32 (3H), 2.15-2.82 (8H), 2.84 (3H), 3.44 (2H), 3.51 (1H), 3.66 (1H), 4.46 (1H), 4.99 (1H), 5.04 (1H), 5.54 (1H), 5.69 (1H), 6.06 (1H), 6.68 (2H), 7.33 (1H), 7.80 (1H), 7.89 (1H) ppm.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) of B: δ = 0.78-2.74 (23H), 1.01 (3H), 1.03 (3H), 1.33 (3H), 2.82 (3H), 2.91 (1H), 3.14 (1H), 3.39 (1H), 3.47 (2H), 3.67 (1H), 4.12 (1H), 4.49 (1H), 4.92-5.06 (2H), 5.53+5.80 (1H), 5.69 (1H), 6.11 (1H), 6.68 (2H), 7.34 (1H), 7.74+7.79 (1H), 7.89+8.02 (1H) ppm.

Example EL5

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[10-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-decyl]-carbamic acid-7-allyl-8-hydroxy-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-4-yl ester

Example EL5a

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[10-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-decyl]-carbamic acid-7-allyl-8-*tert*-butyl-dimethylsilyloxy-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-4-yl ester

50 mg (78 µmol) of the compound that is prepared according to Example EL1a is reacted analogously to Example EL1b with the linker that is produced according to Example L6a, and after purification, 56 mg (60.8 µmol, 78%) of the title compound is isolated as a colorless oil.

Example EL5

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[10-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-decyl]-carbamic acid-7-allyl-8-hydroxy-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-4-yl ester

20 mg (21.7 µmol) of the compound that is prepared according to Example EL5a is reacted analogously to Example EL1, and after purification, 10 mg (12.4 µmol, 57%) of the title compound is isolated as a colorless foam.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0.91-1.87 (22H), 0.97 (3H), 1.13 (3H), 1.17 (3H), 1.70 (3H), 2.18-2.69 (8H), 2.80 (1H), 2.82 (3H), 2.96 (1H), 3.47 (1H), 3.50 (2H), 3.66 (1H), 3.97+4.36 (1H), 4.98 (1H), 5.04 (1H), 5.16 (1H), 5.61 (1H), 5.72 (1H), 5.91 (1H), 6.68 (2H), 7.37 (1H), 7.77 (1H), 7.90+7.97 (1H) ppm.

Example EL6

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[10-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-decyl]-carbamic acid-10-allyl-11-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-7-yl ester (A) and (1R,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-[10-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-decyl]-carbamic acid-10-allyl-11-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-7-yl ester (B)

18 mg (22 µmol) of the compound that is prepared according to Example EL5 is reacted analogously to Example EL2, and after purification, 9.2 mg (11.2 µmol, 51%) of title compound A as well as 3.2 mg (3.9 µmol, 18%) of title compound B are isolated in each case as a colorless foam.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) of A: δ = 0.98 (3H), 1.14 (3H), 1.16 (3H), 1.32 (3H), 1.03-1.67 (21H), 1.71-1.94 (3H), 2.18-2.78 (9H), 2.83 (3H), 3.50 (3H), 3.66 (1H), 3.87+4.43 (1H), 4.98 (1H), 5.04 (1H), 5.53 (1H), 5.69 (1H), 6.07 (1H), 6.68 (2H), 7.33 (1H), 7.80 (1H), 7.89+7.93 (1H) ppm.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) of B: δ = 0.80-1.64 (21H), 1.01 (3H), 1.03 (3H), 1.25 (3H), 1.33 (3H), 1.79-2.25 (5H), 2.34+3.14 (1H), 2.52-2.76 (4H), 2.81 (3H), 2.91 (1H), 3.40 (1H), 3.51 (2H), 3.67+3.82 (1H), 4.13+4.26 (1H), 4.46 (1H), 4.94 (1H), 5.01 (1H), 5.70 (1H), 5.81+5.94 (1H), 6.05+6.12 (1H), 6.68 (2H), 7.36 (1H), 7.74 (1H), 7.91+8.02 (1H) ppm.

Example EL7

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[3-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propyl]-carbamic acid-7-allyl-4-hydroxy-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-8-yl ester

Example EL7a

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-Allyl-4-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-8-hydroxy-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione

The solution of 5.3 g (7.01 mmol) of (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-allyl-4,8-bis(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione, which was produced analogously to the process described in WO 00/66589, in a mixture of 85 ml of tetrahydrofuran and 85 ml of acetonitrile, is mixed with 31.7 ml of hexafluorosilicic acid, cooled to 0°C, 8.1 ml of trifluoroacetic acid is added dropwise, and it is stirred for 20 hours at 0°C. It is poured into water, neutralized by adding a saturated sodium bicarbonate solution and extracted several times with ethyl acetate. The combined organic extracts are washed with saturated sodium chloride solution, dried over sodium sulfate, and the residue that is obtained after filtration and removal of the solvent is purified by chromatography on fine silica gel. 2.82 g (4.39 mmol, 63%) of the title compound is isolated as a colorless solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = -0.09 (3H), 0.08 (3H), 0.84 (9H), 1.08 (3H), 1.10 (3H), 1.12 (3H), 1.21-1.86 (5H), 1.70 (3H), 2.15 (1H), 2.29-2.97 (8H), 2.84 (3H), 3.14 (1H),

3.96 (1H), 4.03 (1H), 4.97-5.06 (2H), 5.23 (1H), 5.61 (1H), 5.77 (1H), 7.35 (1H), 7.79 (1H), 7.93 (1H) ppm.

Example EL7b

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[3-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propyl]-carbamic acid-7-allyl-4-*tert*-butyl-dimethylsilyloxy-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-8-yl ester

100 mg (156 µmol) of the compound that is prepared according to Example EL7a is reacted analogously to Example EL1b with the linker that is produced according to Example L4a, and after purification, 121 mg (147 µmol, 94%) of the title compound is isolated as a colorless oil.

Example EL7

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[3-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propyl]-carbamic acid-7-allyl-4-hydroxy-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-8-yl ester

46 mg (56 µmol) of the compound that is prepared according to Example EL7b is reacted analogously to Example EL1, and after purification, 17 mg (24 µmol, 43%) of the title compound is isolated as a colorless foam.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0.99-1.30 (2H), 1.03 (3H), 1.07 (3H), 1.21 (3H), 1.51-1.97 (6H), 1.72 (3H), 2.27-2.61 (6H), 2.83 (3H), 2.88 (1H), 3.09 (1H), 3.14 (2H), 3.51 (1H), 3.58 (2H), 4.04 (1H), 4.96-5.04 (2H), 5.12 (1H), 5.19 (1H), 5.28 (1H), 5.75 (1H), 5.86 (1H), 6.66 (2H), 7.35 (1H), 7.78 (1H), 7.96 (1H) ppm.

Example EL8

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[3-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propyl]-carbamic acid-10-allyl-7-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-11-yl ester (A) and

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[3-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propyl]-carbamic acid-10-allyl-7-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]-heptadec-11-yl ester (B)

29 mg (41 µmol) of the compound that is prepared according to Example EL7 is reacted analogously to Example EL2, and after purification, 18 mg (24.9 µmol, 61%) of title compound A as well as 3.0 mg (4.1 µmol, 10%) of title compound B are isolated in each case as a colorless foam.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) of A: δ = 0.98 (3H), 1.05 (3H), 1.24 (3H), 1.26 (3H), 1.12-1.83 (9H), 2.12-2.46 (4H), 2.59 (2H), 2.76 (1H), 2.84 (3H), 3.14 (2H), 3.59 (3H), 3.98 (1H), 4.10 (1H), 4.95-5.02 (2H), 5.17 (2H), 5.77 (1H), 6.19 (1H), 6.70 (2H), 7.38 (1H), 7.82 (1H), 7.97 (1H) ppm.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) of B: δ = 0.96 (3H), 1.01 (3H), 1.13-1.86 (11H), 1.28 (3H), 1.32 (1H), 2.16-2.50 (6H), 2.84 (3H), 3.02 (1H), 3.15 (2H), 3.50 (1H), 3.61 (2H), 3.88 (1H), 4.19 (1H), 4.96-5.04 (2H), 5.13 (1H), 5.28 (1H), 5.78 (1H), 6.33 (1H), 6.71 (2H), 7.36 (1H), 7.81 (1H), 7.96 (1H) ppm.

Example EL9

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[5-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-pentyl]-carbamic acid-7-allyl-4-hydroxy-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-8-yl ester

Example EL9a

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[5-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-pentyl]-carbamic acid-7-allyl-4-*tert*-butyl-dimethylsilyloxy-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-8-yl ester

100 mg (156 µmol) of the compound that is prepared according to Example EL7a is reacted analogously to Example EL1b with the linker that is produced according to Example L5a, and after purification, (65.9 µmol, 42%) of the title compound is isolated as a colorless oil.

Example EL9

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[5-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-pentyl]-carbamic acid-7-allyl-4-hydroxy-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-8-yl ester

56 mg (65.9 µmol) of the compound that is prepared according to Example EL7b is reacted analogously to Example EL1, and after purification, 24.7 mg (33.6 µmol, 51%) of the title compound is isolated as a colorless foam.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0.97-1.84 (11H), 1.02 (3H), 1.07 (3H), 1.20 (3H), 1.71 (3H), 1.91 (1H), 2.27-2.57 (6H), 2.84 (3H), 2.88 (1H), 2.95 (1H), 3.16 (2H), 3.51 (3H), 4.02 (1H), 4.46+4.83 (1H), 4.94-5.03 (2H), 5.15 (1H), 5.20 (1H), 5.74 (1H), 5.84 (1H), 6.68 (2H), 7.35 (1H), 7.80 (1H), 7.96 (1H) ppm.

Example EL10

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[5-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-pentyl]-carbamic acid-10-allyl-7-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-11-yl ester (A) and (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[5-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-pentyl]-carbamic acid-10-allyl-7-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-dec-11-yl ester (B)

24.7 mg (33.6 µmol) of the compound that is prepared according to Example EL9 is reacted analogously to Example EL2, and after purification, 16.7 mg (22.2 µmol, 66%) of title compound A as well as 2.0 mg (2.7 µmol, 8%) of title compound B are isolated in each case as a colorless foam.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) of A: δ = 0.98 (3H), 1.04 (3H), 1.10-1.75 (13H), 1.23 (3H), 1.26 (3H), 2.09-2.62 (6H), 2.75 (1H), 2.84 (3H), 3.15 (2H), 3.51 (2H), 3.57 (1H), 3.99 (1H), 4.08 (1H), 4.46+4.74 (1H), 4.93-5.02 (2H), 5.18 (1H), 5.76 (1H), 6.18 (1H), 6.68 (2H), 7.38 (1H), 7.82 (1H), 7.97 (1H) ppm.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) of B: δ = 0.83-1.85 (13H), 0.95 (3H), 1.01 (3H), 1.27 (3H), 1.32 (3H), 2.17-2.49 (6H), 2.84 (3H), 3.03 (1H), 3.17 (2H), 3.48 (1H), 3.53 (2H), 3.86 (1H), 4.18 (1H), 4.66 (1H), 4.94-5.03 (2H), 5.27 (1H), 5.76 (1H), 6.33 (1H), 6.69 (2H), 7.35 (1H), 7.81 (1H), 7.96 (1H) ppm.

Example EL11

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-[3-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propyl]-carbamic acid 7-[3-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propylcarbamoyloxy]-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-methyl-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-5,9-dioxo-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadec-11-yl ester

10 mg (19.7 µmol) of (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-methyl-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-5,9-dioxo-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane is reacted analogously to Example EL1b with the linker that is produced according to Example L4a, and after purification, 7 mg (8.06 µmol, 41%) of the title compound is isolated as a colorless oil.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0.88-2.20 (13H), 1.03 (3H), 1.05 (3H), 1.10 (3H), 1.24 (3H), 1.28 (3H), 2.08 (3H), 2.63-2.85 (4H), 2.71 (3H), 2.99-3.25 (3H), 3.41-3.50 (3H), 3.62 (2H), 4.88-5.70 (5H), 6.52 (1H), 6.69 (2H), 6.71 (2H), 7.02 (1H) ppm.

Example EL12

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-Carbonic acid 7-allyl-8-hydroxy-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-4-yl ester 4-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-phenyl ester

Example EL12a

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-Chloroformic acid-7-allyl-8-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-4-yl ester

The solution of 1.0 g (1.56 mmol) of the compound, prepared according to Example EL1a, in 20 ml of dichloromethane is mixed at 0°C with the solution of 285 mg of triphosgene in 6 ml of dichloromethane, 160 µl of pyridine, and it is stirred for 2.5 hours at 23°C. It is concentrated by evaporation, the residue is dissolved in ethyl acetate, washed with water and saturated sodium chloride solution, and dried over magnesium sulfate. The residue that is obtained after filtration and removal of the solvent is purified by chromatography on fine silica gel. 1.08 g (1.53 mmol, 98%) of the title compound is isolated.

Example EL12b

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-Carbonic acid 7-allyl-8-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-4-yl ester 4-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-phenyl ester

The solution of 267 mg (370 µmol) of the compound, prepared according to Example EL12a, in 16 ml of ethyl acetate, is mixed with 51 µl of triethylamine, 700 mg of the compound that is prepared according to Example L8, and it is stirred for 16 hours at 23°C. It is poured into water, extracted several times with ethyl acetate, the combined organic extracts are washed with saturated sodium chloride solution and dried over magnesium sulfate. The residue that is obtained after filtration and removal

of the solvent is purified by chromatography on fine silica gel. 188 mg (219 µmol, 59%) of the title compound is isolated.

Example EL12

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-Carbonic acid 7-allyl-8-hydroxy-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-4-yl ester 4-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-phenyl ester

Analogously to Example EL1, 248 mg (289 µmol) of the compound that is prepared according to Example EL12a is reacted, and after working-up and purification, 149 mg (201 µmol, 69%) of the title compound is isolated.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.08 (3H), 1.14 (3H), 1.26 (3H), 1.04-1.90 (8H), 2.24-2.57 (6H), 2.68-2.99 (3H), 2.81 (3H), 3.45 (1H), 3.72 (1H), 5.02 (1H), 5.06 (1H), 5.17 (1H), 5.65 (1H), 5.74 (1H), 5.98 (1H), 6.79 (2H), 6.88 (2H), 7.21 (2H), 7.33 (1H), 7.64 (1H), 7.97 (1H) ppm.

Example EL13

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-Carbonic acid-10-allyl-11-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadec-7-yl ester 4-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-phenyl ester

Analogously to Example EL2, 144 mg (194 µmol) of the compound that is prepared according to Example EL12 is reacted, and after working-up and purification, 89 mg (117 µmol, 60%) of the title compound is isolated.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.10 (3H), 1.14 (3H), 1.27 (3H), 1.32 (3H), 1.19-1.85 (7H), 2.08-2.89 (8H), 2.81 (3H), 3.50 (1H), 3.70 (1H), 5.02 (1H), 5.07 (1H), 5.58 (1H), 5.72 (1H), 6.10 (1H), 6.81 (2H), 6.88 (2H), 7.21 (2H), 7.31 (1H), 7.68 (1H), 7.93 (1H) ppm.

Example EL14

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-Carbonic acid 7-allyl-4-hydroxy-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-8-yl ester 4-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-phenyl ester

Example EL14a

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-Chloroformic acid-7-allyl-4-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-8-yl ester

Analogously to Example EL12a, 1.0 g (1.56 mmol) of the compound that is prepared according to Example EL7a is reacted, and 1.05 g (1.49 mmol, 96%) of the title compound is isolated.

Example EL14b

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-Carbonic acid 7-allyl-4-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-8-yl ester 4-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-phenyl ester

The solution of 313 mg (0.44 mmol) of the compound, prepared according to Example EL14a, in 19 ml of ethyl acetate is mixed with 840 mg of the compound that is prepared according to Example L8, 61.5 µl of triethylamine, and it is stirred for 16 hours at 23°C. It is mixed with water, extracted several times with ethyl acetate, the combined organic extracts are washed with saturated sodium chloride solution and dried over sodium sulfate. The residue that is obtained after filtration and removal of the solvent is purified by chromatography on fine silica gel. 298 mg (348 µmol, 79%) of the title compound is isolated.

Example EL14

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-Carbonic acid 7-allyl-4-hydroxy-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-8-yl ester 4-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-phenyl ester

Analogously to Example EL1, 304 mg (355 µmol) of the compound that is prepared according to Example EL14a is reacted, and after working-up and purification, 67 mg (90 µmol, 25%) of the title compound is isolated.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.09 (3H), 1.11 (3H), 0.84-2.02 (7H), 1.27 (3H), 1.72 (3H), 2.29-2.58 (6H), 2.84 (3H), 2.89 (1H), 2.96 (1H), 3.63 (1H), 4.03 (1H), 5.06 (2H), 5.23 (2H), 5.80 (1H), 5.85 (1H), 6.86 (2H), 7.30 (2H), 7.35 (1H), 7.39 (1H), 7.80 (1H), 7.96 (1H) ppm.

Example EL15

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-Carbonic acid-10-allyl-7-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadec-11-yl ester 4-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-phenyl ester

Analogously to Example EL2, 67 mg (90 µmol) of the compound that is prepared according to Example EL14 is reacted, and after working-up and purification, 32 mg (42 µmol, 47%) of the title compound is isolated.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.05 (3H), 1.06 (3H), 1.25 (3H), 1.35 (3H), 1.21-1.90 (7H), 2.18 (2H), 2.33-2.67 (4H), 2.73 (1H), 2.85 (3H), 3.79 (1H), 4.11 (1H), 4.33 (1H), 5.02 (1H), 5.07 (1H), 5.31 (1H), 5.81 (1H), 6.27 (1H), 6.86 (2H), 7.29 (2H), 7.35-7.41 (3H), 7.83 (1H), 7.99 (1H) ppm.

Example EL16

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-*N*-[1-({4-[2-(7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-5,9-dioxo-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadec-3-yl)-propenyl]-thiazol-2-ylmethyl}-carbamoyl)-ethyl]-3-methyltrisulfanyl-*N*-methyl-propionamide

The solution of 7 mg (13 µmol) of (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-aminomethyl-thiazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione, which was produced analogously to the process described in WO 99/01124, in 0.5 ml of dichloromethane is mixed with 7 mg of the compound that is prepared according to Example L1, 0.4 mg of 4-dimethylaminopyridine and 4 mg of N,N'-dicyclohexylcarbodiimide are added, and it is stirred for 20 minutes at 23°C. Precipitated urea is filtered out, and it is purified by chromatography on a preparative thin-layer plate. 5 mg (6.5 µmol, 50%) of the title compound is isolated.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.00 (3H), 1.08 (3H), 1.17 (3H), 1.23-1.77 (5H), 1.28 (3H), 1.36 (3H), 1.39 (3H), 1.88-2.13 (3H), 2.10 (3H), 2.37 (1H), 2.49-2.66 (2H), 2.55 (3H), 2.77-2.92 (4H), 2.97 (3H), 3.16 (2H), 3.31 (1H), 3.77 (1H), 4.08 (1H), 4.19 (1H), 4.62 (1H), 4.76 (1H), 5.25 (1H), 5.45 (1H), 6.57 (1H), 7.01 (1H), 7.06 (1H) ppm.

Example EL17

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-2-[Methyl-(3-methyltrisulfanyl-propionyl)-amino]-propionic acid-4-[2-(7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-5,9-dioxo-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadec-3-yl)-propenyl]-thiazol-2-ylmethyl ester

Analogously to Example EL16, 10 mg (19 µmol) of (1S,3S(E),7S,10R,11S, 12S,16R)-7,11-dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0] heptadecane-5,9-dione, which was produced analogously to the process that is described in WO 99/01124, is reacted, and 2.2 mg (2.8 µmol, 15%) of the title compound is isolated.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.01 (3H), 1.09 (3H), 1.18 (3H), 1.27 (1H), 1.28 (3H), 1.32-1.76 (3H), 1.37 (3H), 1.47 (3H), 1.95 (1H), 2.06 (1H), 2.12 (3H), 2.38 (1H), 2.51-2.63 (2H), 2.56 (3H), 2.78-2.92 (5H), 2.97+3.01 (3H), 3.13-3.35 (3H), 3.71 (1H), 3.77 (1H), 4.00 (1H), 4.18 (1H), 5.25 (1H), 5.39 (2H), 5.45 (1H), 6.60 (1H), 7.17 (1H) ppm.

Example EL18

4-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-butanoic acid 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-allyl-8-hydroxy-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-4-yloxycarbonyloxymethyl]-2-nitro-phenyl ester

Example EL18a

4-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-butanoic acid 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-allyl-8-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-4-yloxycarbonyloxymethyl]-2-nitro-phenyl ester

Analogously to Example EL12b, 200 mg (284 µmol) of the compound that is prepared according to Example EL12a is reacted with 770 mg of the compound that is prepared according to Example L9, and after working-up and purification, 129 mg (129 µmol, 45%) of the title compound is isolated.

Example EL18

4-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-butanoic acid 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-allyl-8-hydroxy-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-4-yloxycarbonyloxymethyl]-2-nitro-phenyl ester

Analogously to Example EL1, 129 mg (129 µmol) of the compound that is prepared according to Example EL18a is reacted, and after working-up and purification, 71 mg (80 µmol, 62%) of the title compound is isolated.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0.88-2.11 (11H), 1.02 (3H), 1.14 (3H), 1.71 (3H), 2.23-2.56 (6H), 2.63-2.71 (3H), 2.74 (3H), 2.97 (1H), 3.39 (1H), 3.68 (3H), 4.58 (1H), 4.78 (1H), 5.01 (1H), 5.05 (1H), 5.18 (1H), 5.56 (1H), 5.71 (1H), 5.97 (1H), 6.73 (2H), 7.19 (1H), 7.31 (1H), 7.36 (1H), 7.75 (1H), 7.77 (1H), 7.95 (1H) ppm.

Example EL19

4-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-butanoic acid 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[10-allyl-11-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadec-7-yloxycarbonyloxymethyl]-2-nitro-phenyl ester (A) and 4-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-butanoic acid 4-(1R,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-[10-allyl-11-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadec-7-yloxycarbonyloxymethyl]-2-nitro-phenyl ester (B)

Analogously to Example EL2, 71 mg (80 µmol) of the compound that is prepared according to Example EL18 is reacted, and after working-up and purification, 41 mg (45 µmol, 57%) of title compound A as well as 12 mg (13 µmol, 17%) of title compound B are isolated.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) of A: δ = 1.04 (3H), 1.14 (3H), 1.16 (3H), 1.32 (3H), 1.34-1.84 (6H), 2.01-2.74 (12H), 2.78 (3H), 2.86 (1H), 3.44 (1H), 3.68 (3H), 4.56 (1H), 4.74 (1H), 5.01 (1H), 5.06 (1H), 5.47 (1H), 5.70 (1H), 6.07 (1H), 6.73 (2H), 7.20 (1H), 7.32 (1H), 7.36 (1H), 7.77 (1H), 7.81 (1H), 7.90 (1H) ppm.

Example EL20

6-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-hexanoic acid 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-allyl-8-hydroxy-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-4-yloxycarbonyloxymethyl]-2-nitro-phenyl ester

Example EL20a

6-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-hexanoic acid 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-allyl-8-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-4-yloxycarbonyloxymethyl]-2-nitro-phenyl ester

Analogously to Example EL12b, 243 mg (345 µmol) of the compound that is prepared according to Example EL12a is reacted with 1 g of the compound that is prepared according to Example L10, and after working-up and purification, 25 mg (24 µmol, 7%) of the title compound is isolated.

Example EL20

6-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-hexanoic acid 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-allyl-8-hydroxy-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-4-yloxycarbonyloxymethyl]-2-nitro-phenyl ester

Analogously to Example EL1, 212 mg (206 µmol) of the compound that is prepared according to Example EL20a is reacted, and after working-up and purification, 117 mg (128 µmol, 62%) of the title compound is isolated.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.01 (3H), 1.14 (6H), 1.04-2.78 (20H), 1.70 (3H), 2.74 (3H), 2.97 (1H), 3.39 (1H), 3.56 (2H), 3.68 (1H), 4.11 (1H), 4.58 (1H), 4.77 (1H), 5.00 (1H), 5.05 (1H), 5.18 (1H), 5.56 (1H), 5.71 (1H), 5.97 (1H), 6.69 (2H), 7.12 (1H), 7.29 (1H), 7.36 (1H), 7.75 (2H), 7.94 (1H) ppm.

Example EL21

6-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-hexanoic acid 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[10-allyl-11-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadec-7-yloxycarbonyloxymethyl]-2-nitro-phenyl ester (A) and 6-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-hexanoic acid 4-(1R,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-[10-allyl-11-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadec-7-yloxycarbonyloxymethyl]-2-nitro-phenyl ester (B)

Analogously to Example EL2, 117 mg (128 µmol) of the compound that is prepared according to Example EL20 is reacted, and after working-up and purification, 63 mg (68 µmol, 53%) of title compound A as well as 19 mg (20 µmol, 16%) of title compound B are isolated.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) of A: δ = 1.03 (3H), 1.14 (3H), 1.15 (3H), 1.32 (3H), 1.07-2.75 (22H), 2.77 (3H), 2.86 (1H), 3.44 (1H), 3.55 (2H), 3.69 (1H), 4.55 (1H), 4.77 (1H), 5.01 (1H), 5.06 (1H), 5.47 (1H), 5.70 (1H), 6.08 (1H), 6.70 (2H), 7.14 (1H), 7.31 (1H), 7.35 (1H), 7.76 (1H), 7.80 (1H), 7.90 (1H) ppm.

Example EL22

11-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-undecanoic acid 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-allyl-8-hydroxy-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-4-yloxycarbonyloxymethyl]-2-nitro-phenyl ester

Example EL22a

11-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-undecanoic acid 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-allyl-8-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-4-yloxycarbonyloxymethyl]-2-nitro-phenyl ester

Analogously to Example EL12b, 243 mg (345 µmol) of the compound that is prepared according to Example EL12a is reacted with 1.19 g of the compound that is prepared according to Example L11, and after working-up and purification, 171 mg (155 µmol, 45%) of the title compound is isolated.

Example EL22

11-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-undecanoic acid 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-allyl-8-hydroxy-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-4-yloxycarbonyloxymethyl]-2-nitro-phenyl ester

Analogously to Example EL1, 171 mg (155 µmol) of the compound that is prepared according to Example EL22a is reacted, and after working-up and purification, 108 mg (110 µmol, 71%) of the title compound is isolated.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.02 (3H), 1.14 (6H), 0.88-2.56 (28H), 1.70 (3H), 2.63 (2H), 2.71 (1H), 2.74 (3H), 2.98 (1H), 3.39 (1H), 3.50 (2H), 3.69 (1H), 4.58 (1H), 4.77 (1H), 5.00 (1H), 5.05 (1H), 5.17 (1H), 5.56 (1H), 5.71 (1H), 5.97 (1H), 6.68 (2H), 7.11 (1H), 7.29 (1H), 7.36 (1H), 7.75 (1H), 7.76 (1H), 7.94 (1H) ppm.

Example EL23

11-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-undecanoic acid 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[10-allyl-11-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadec-7-yloxycarbonyloxymethyl]-2-nitro-phenyl ester (A) and 11-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-

pyrrol-1-yl)-undecanoic acid 4-(1R,3S,7S,10R,11S,12S, 16S)-[10-allyl-11-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadec-7-yloxycarbonyloxymethyl]-2-nitro-phenyl ester (B)

Analogously to Example EL2, 108 mg (110 µmol) of the compound that is prepared according to Example EL22 is reacted, and after working-up and purification, 65.9 mg (65.8 µmol, 60%) of title compound A as well as 19.8 mg (20 µmol, 18%) of title compound B are isolated.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) of A: δ = 1.04 (3H), 1.14 (3H), 1.15 (3H), 1.63 (3H), 0.92-1.85 (23H), 2.10-2.81 (9H), 2.77 (3H), 2.86 (1H), 3.45 (1H), 3.51 (2H), 3.69 (1H), 4.55 (1H), 4.74 (1H), 5.01 (1H), 5.06 (1H), 5.47 (1H), 5.70 (1H), 6.08 (1H), 6.68 (2H), 7.13 (1H), 7.31 (1H), 7.35 (1H), 7.77 (1H), 7.80 (1H), 7.90 (1H) ppm.

Example EL24

4-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-butanoic acid 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-allyl-4-hydroxy-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-8-yloxycarbonyloxymethyl]-2-nitro-phenyl ester

Example EL24a

4-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-butanoic acid 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-allyl-4-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-8-yloxycarbonyloxymethyl]-2-nitro-phenyl ester

Analogously to Example EL12b, 271 mg (385 µmol) of the compound that is prepared according to Example EL14a is reacted with 1.04 g of the compound that is prepared according to Example L9, and after working-up and purification, 193 mg (193 µmol, 50%) of the title compound is isolated.

Example EL24

4-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-butanoic acid 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-allyl-4-hydroxy-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-8-yloxycarbonyloxymethyl]-2-nitro-phenyl ester

Analogously to Example EL1, 193 mg (193 µmol) of the compound that is prepared according to Example EL24a is reacted, and after working-up and purification, 107 mg (120 µmol, 62%) of the title compound is isolated.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.02 (3H), 1.07 (3H), 1.23 (3H), 0.97-2.13 (8H), 1.71 (3H), 2.28-2.54 (6H), 2.67 (2H), 2.84 (3H), 2.88 (1H), 2.95 (1H), 3.56 (1H), 3.67 (2H), 4.01 (1H), 4.93 (1H), 4.98 (1H), 5.17 (1H), 5.22 (3H), 5.70 (1H), 5.84 (1H), 6.72 (2H), 7.30 (1H), 7.34 (1H), 7.69 (1H), 7.80 (1H), 7.95 (1H), 8.13 (1H) ppm.

Example EL25

4-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-butanoic acid 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[10-allyl-7-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadec-11-yloxycarbonyloxymethyl]-2-nitro-phenyl ester (A) and 4-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-butanoic acid 4-(1R,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-[10-allyl-7-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadec-11-yloxycarbonyloxymethyl]-2-nitro-phenyl ester (B)

Analogously to Example EL2, 102 mg (115 µmol) of the compound that is prepared according to Example EL19 is reacted, and after working-up and purification, 65 mg (72 µmol, 63%) of title compound A as well as 3 mg (3.3 µmol, 3%) of title compound B are isolated.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) of A: δ = 0.97 (3H), 1.04 (3H), 1.23 (3H), 1.31 (3H), 1.10-2.75 (18H), 2.85 (3H), 3.68 (2H), 3.71 (1H), 4.09 (1H), 4.28 (1H), 4.92 (1H), 4.97 (1H), 5.20 (2H), 5.23 (1H), 5.72 (1H), 6.26 (1H), 6.72 (2H), 7.30 (1H), 7.37 (1H), 7.68 (1H), 7.83 (1H), 7.98 (1H), 8.13 (1H) ppm.

Example EL26

6-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-hexanoic acid 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-allyl-4-hydroxy-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-8-yloxycarbonyloxymethyl]-2-nitro-phenyl ester

Example EL26a

6-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-hexanoic acid 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-allyl-4-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-

benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-8-yloxycarbonyloxymethyl]-2-nitro-phenyl ester

Analogously to Example EL12b, 273 mg (387 µmol) of the compound that is prepared according to Example EL14a is reacted with 1.12 g of the compound that is prepared according to Example L10, and after working-up and purification, 69 mg (67 µmol, 17%) of the title compound is isolated.

Example EL26

6-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-hexanoic acid 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-allyl-4-hydroxy-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-8-yloxycarbonyloxymethyl]-2-nitro-phenyl ester

Analogously to Example EL1, 69 mg (67 µmol) of the compound that is prepared according to Example EL26a is reacted, and after working-up and purification, 26 mg (28 µmol, 42%) of the title compound is isolated.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0.93 (3H), 0.95 (3H), 1.16 (3H), 1.60 (3H), 0.98-2.61 (20H), 2.73 (3H), 2.77 (1H), 3.45 (3H), 3.83 (1H), 4.05 (1H), 4.83 (1H), 4.88 (1H), 5.05 (1H), 5.13 (3H), 5.62 (1H), 5.74 (1H), 6.61 (2H), 7.16 (1H), 7.26 (1H), 7.60 (1H), 7.70 (1H), 7.88 (1H), 8.03 (1H) ppm.

Example EL27

6-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-hexanoic acid 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[10-allyl-7-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadec-11-yloxycarbonyloxymethyl]-2-nitro-phenyl ester (A) and 6-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-hexanoic acid 4-(1R,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-[10-allyl-7-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadec-11-yloxycarbonyloxymethyl]-2-nitro-phenyl ester (B)

Analogously to Example EL2, 38 mg (41 µmol) of the compound that is prepared according to Example EL19 is reacted, and after working-up and purification, 14 mg (15 µmol, 37%) of title compound A as well as 2 mg (2 µmol, 5%) of title compound B are isolated.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) of A: δ = 0.96 (3H), 1.03 (3H), 1.08-1.86 (13H), 1.23 (3H), 1.30 (3H), 2.16 (2H), 2.23-2.78 (7H), 2.83 (3H), 3.54 (2H), 3.71 (1H), 4.09 (1H), 4.27

(1H), 4.91 (1H), 4.96 (1H), 5.21 (3H), 5.72 (1H), 6.25 (1H), 6.69 (2H), 7.23 (1H), 7.36 (1H), 7.67 (1H), 7.82 (1H), 7.96 (1H), 8.11 (1H) ppm.

Example EL28

11-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-undecanoic acid 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-allyl-4-hydroxy-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-8-yloxycarbonyloxymethyl]-2-nitro-phenyl ester

Example EL28a

11-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-undecanoic acid 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-allyl-4-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-8-yloxycarbonyloxymethyl]-2-nitro-phenyl ester

Analogously to Example EL12b, 273 mg (387 µmol) of the compound that is prepared according to Example EL14a is reacted with 1.34 g of the compound that is prepared according to Example L11, and after working-up and purification, 196 mg (178 µmol, 46%) of the title compound is isolated.

Example EL28

11-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-undecanoic acid 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-allyl-4-hydroxy-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-8-yloxycarbonyloxymethyl]-2-nitro-phenyl ester

Analogously to Example EL1, 196 mg (178 µmol) of the compound that is prepared according to Example EL28a is reacted, and after working-up and purification, 100 mg (101 µmol, 57%) of the title compound is isolated.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.03 (3H), 1.06 (3H), 1.23 (3H), 1.70 (3H), 0.99-1.81 (21H), 1.91 (1H), 2.27-2.53 (6H), 2.63 (2H), 2.83 (3H), 2.88 (1H), 2.95 (1H), 3.51 (2H), 3.56 (1H), 4.00 (1H), 4.92 (1H), 4.98 (1H), 5.13-5.26 (4H), 5.71 (1H), 5.83 (1H), 6.68 (2H), 7.23 (1H), 7.34 (1H), 7.67 (1H), 7.79 (1H), 7.95 (1H), 8.13 (1H) ppm.

Example EL29

11-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-undecanoic acid 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[10-allyl-7-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-

benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadec-11-yloxycarbonyloxymethyl]-2-nitro-phenyl ester (A) and 11-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-undecanoic acid 4-(1R,3S,7S,10R,11S, 12S,16S)-[10-allyl-7-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadec-11-yloxycarbonyloxymethyl]-2-nitro-phenyl ester (B)

Analogously to Example EL2, 100 mg (101 µmol) of the compound that is prepared according to Example EL19 is reacted, and after working-up and purification, 21 mg (21 µmol, 21%) of title compound A as well as 2 mg (2 µmol, 2%) of title compound B are isolated.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) of A: δ = 0.97 (3H), 1.04 (3H), 1.23 (3H), 0.84-1.84 (24H), 1.71 (3H), 2.15 (2H), 2.23-2.68 (5H), 2.71 (1H), 2.83 (3H), 3.50 (2H), 3.71 (1H), 4.09 (1H), 4.27 (1H), 4.91 (1H), 4.96 (1H), 5.19 (2H), 5.23 (1H), 5.72 (1H), 6.26 (1H), 6.68 (2H), 7.23 (1H), 7.36 (1H), 7.66 (1H), 7.83 (1H), 7.97 (1H), 8.12 (1H) ppm.

Example EL30

4-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-butanoic acid 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-allyl-8-hydroxy-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-4-yloxycarbonyloxymethyl]-phenyl ester

Example EL30a

4-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-butanoic acid 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-allyl-8-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-4-yloxycarbonyloxymethyl]-phenyl ester

Analogously to Example EL12b, 218 mg (309 µmol) of the compound prepared according to Example EL12a are reacted with 314 mg of the compound prepared according to Example L12. After working-up and purification, 103 mg (118 µmol, 35%) of the title compound are isolated.

Example EL30

4-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-butanoic acid 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-allyl-8-hydroxy-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-4-yloxycarbonyloxymethyl]-phenyl ester

Analogously to Example EL1, 103 mg (118 µmol) of the compound prepared according to Example EL30a are reacted. After working-up and purification, 13 mg (15 µmol, 13%) of the title compound are isolated.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ= 0.88-1.84 (7H), 1.00 (3H), 1.12 (3H), 1.14 (3H), 1.71 (3H), 2.04 (2H), 2.23-2.71 (8H), 2.74 (3H), 2.99 (1H), 3.40 (1H), 3.67 (3H), 4.48 (1H), 4.76 (1H), 5.00 (1H), 5.04 (1H), 5.18 (1H), 5.55 (1H), 5.71 (1H), 5.98 (1H), 6.72 (2H), 7.01 (2H), 7.08 (2H), 7.37 (1H), 7.76 (1H), 7.96 (1H) ppm.

Example EL31

4-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-butanoic acid 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S, 16R)-[10-allyl-11-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadec-7-yloxycarbonyloxymethyl]-phenyl ester

Analogously to Example EL2, 13 mg (15 µmol) of the compound prepared according to Example EL30 are reacted. After working-up and purification, 5.7 mg (6.6 µmol, 44%) of the title compound are isolated.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) of A: δ = 1.04 (3H), 1.14 (3H), 1.16 (3H), 1.32 (3H), 1.34-1.84 (6H), 2.04 (2H), 2.15-2.75 (10H), 2.78 (3H), 2.85 (1H), 3.44 (1H), 3.67 (3H), 4.48 (1H), 4.73 (1H), 5.01 (1H), 5.05 (1H), 5.47 (1H), 5.70 (1H), 6.07 (1H), 6.72 (2H), 7.02 (2H), 7.13 (2H), 7.31 (1H), 7.77 (1H), 7.93 (1H) ppm.

Example EL32

6-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-hexanoic acid 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-allyl-8-hydroxy-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-4-yloxycarbonyloxymethyl]-phenyl ester

Example EL32a

6-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-hexanoic acid 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-allyl-8-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-4-yloxycarbonyloxymethyl]-phenyl ester

Analogously to Example EL12b, 218 mg (309 µmol) of the compound prepared according to Example EL12a are reacted with 396 mg of the compound prepared according to Example L13. After working-up and purification, 157 mg (159 µmol, 51%) of the title compound are isolated.

Example EL32

6-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-hexanoic acid 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-allyl-8-hydroxy-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-4-yloxycarbonyloxymethyl]-phenyl ester

Analogously to Example EL1, 157 mg (159 µmol) of the compound prepared according to Example EL32a are reacted. After working-up and purification, 32 mg (37 µmol, 23%) of the title compound are isolated.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0.99 (3H), 1.12 (3H), 1.14 (3H), 1.04-2.84 (20H), 1.70 (3H), 2.75 (3H), 3.00 (1H), 3.40 (1H), 3.55 (2H), 3.68 (1H), 4.48 (1H), 4.76 (1H), 5.00 (1H), 5.04 (1H), 5.18 (1H), 5.55 (1H), 5.71 (1H), 5.98 (1H), 6.69 (2H), 6.98 (2H), 7.07 (2H), 7.37 (1H), 7.76 (2H), 7.96 (1H) ppm.

Example EL33

6-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-hexanoic acid 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S, 16R)-[10-allyl-11-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadec-7-yloxycarbonyloxymethyl]-phenyl ester

Analogously to Example EL2, 30 mg (34 µmol) of the compound prepared according to Example EL32 are reacted. After working-up and purification, 13 mg (15 µmol, 44%) of the title compound are isolated.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) of A: δ = 1.01 (3H), 1.13 (3H), 1.14 (3H), 1.32 (3H), 1.07-2.75 (22H), 2.78 (3H), 2.85 (1H), 3.44 (1H), 3.55 (2H), 3.69 (1H), 4.48 (1H), 4.73 (1H), 5.01 (1H), 5.05 (1H), 5.45 (1H), 5.70 (1H), 6.08 (1H), 6.69 (2H), 6.99 (2H), 7.12 (2H), 7.32 (1H), 7.77 (1H), 7.92 (1H) ppm.

Example EL34

11-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-undecanoic acid 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-allyl-8-hydroxy-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-4-yloxycarbonyloxymethyl]-phenyl ester

Example EL34a

11-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-undecanoic acid 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-allyl-8-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-4-yloxycarbonyloxymethyl]-phenyl ester

Analogously to Example EL12b, 218 mg (309 µmol) of the compound prepared according to Example EL12a are reacted with 422 mg of the compound prepared according to Example L14. After working-up and purification, 77 mg (73 µmol, 24%) of the title compound are isolated.

Example EL34

11-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-undecanoic acid 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-allyl-8-hydroxy-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-4-yloxycarbonyloxymethyl]-phenyl ester

Analogously to Example EL1, 77 mg (73 µmol) of the compound prepared according to Example EL34a are reacted. After working-up and purification, 14 mg (15 µmol, 20%) of the title compound are isolated.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0.99 (3H), 1.11 (3H), 1.14 (3H), 0.88-1.88 (22H), 1.70 (3H), 2.24-2.58 (8H), 2.67 (1H), 2.75 (3H), 3.00 (1H), 3.40 (1H), 3.51 (2H), 3.68 (1H), 4.48 (1H), 4.76 (1H), 5.00 (1H), 5.04 (1H), 5.18 (1H), 5.55 (1H), 5.71 (1H), 5.98 (1H), 6.68 (2H), 6.98 (2H), 7.07 (2H), 7.37 (1H), 7.76 (1H), 7.96 (1H) ppm.

Example EL35

11-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-undecanoic acid 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[10-allyl-11-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadec-7-yloxycarbonyloxymethyl]-phenyl ester

Analogously to Example EL2, 14 mg (15 µmol) of the compound prepared according to Example EL34 are reacted. After working-up and purification, 6 mg (6 µmol, 42%) of the title compound are isolated.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) von A: δ = 1.01 (3H), 1.14 (6H), 1.20-1.90 (26H), 2.12-2.58 (8H), 2.71 (1H), 2.77 (3H), 2.85 (1H), 3.44 (1H), 3.51 (2H), 3.69 (1H), 4.48 (1H), 4.73 (1H),

5.01 (1H), 5.05 (1H), 5.45 (1H), 5.70 (1H), 6.08 (1H), 6.68 (2H), 6.99 (2H), 7.12 (2H), 7.31 (1H), 7.77 (1H), 7.92 (1H) ppm.

Example EL36

4-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-butanoic acid 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-allyl-4-hydroxy-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-8-yloxycarbonyloxymethyl]-phenyl ester

Example EL36a

4-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-butanoic acid 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-allyl-4-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-8-yloxycarbonyloxymethyl]-phenyl ester

Analogously to Example EL12b, 330 mg (470 µmol) of the compound prepared according to Example EL14a are reacted with 544 mg of the compound prepared according to Example L12. After working-up and purification, 170 mg (178 µmol, 38%) of the title compound are isolated.

Example EL36

4-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-butanoic acid 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-allyl-4-hydroxy-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-8-yloxycarbonyloxymethyl]-phenyl ester

Analogously to Example EL1, 170 mg (178 µmol) of the compound prepared according to Example EL36a are reacted. After working-up and purification, 21 mg (24 µmol, 14%) of the title compound are isolated.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.02 (3H), 1.07 (3H), 1.22 (3H), 0.97-2.13 (8H), 1.70 (3H), 2.28-2.63 (8H), 2.84 (3H), 2.82-2.95 (2H), 3.55 (1H), 3.67 (2H), 3.97 (1H), 4.92 (1H), 4.96 (1H), 5.15 (1H), 5.16 (2H), 5.22 (1H), 5.70 (1H), 5.82 (1H), 6.68 (2H), 7.08 (2H), 7.34 (1H), 7.41 (2H), 7.79 (1H), 7.94 (1H) ppm.

Example EL37

4-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-butanoic acid 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S, 16R)-[10-allyl-7-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-

4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadec-11-yloxycarbonyloxymethyl]-2-nitro-phenyl ester (A) and

4-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-butanoic acid 4-(1R,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-[10-allyl-7-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadec-11-yloxycarbonyloxymethyl]-phenyl ester (B)

32 mg (38µmol) of the compound prepared according to Example EL36 are reacted. After working-up and purification, 10.1 mg (12 µmol, 31%) of title compound A as well as 1.2 mg (1.4 µmol, 3,7%) of title compound B are isolated.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) of A: δ = 0.96 (3H), 1.04 (3H), 1.24 (3H), 1.29 (3H), 0.90-1.78 (7H), 2.04 (2H), 2.16 (2H), 2.20-2.62 (6H), 2.72 (1H), 2.84 (3H), 3.67 (2H), 3.69 (1H), 4.07 (1H), 4.20 (1H), 4.91 (1H), 4.95 (1H), 5.14 (2H), 5.22 (1H), 5.72 (1H), 6.24 (1H), 6.71 (2H), 7.10 (2H), 7.37 (1H), 7.40 (2H), 7.88 (1H), 7.97 (1H) ppm.

Example EL38

6-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-hexanoic acid 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-allyl-4-hydroxy-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-8-yloxycarbonyloxymethyl]-phenyl ester

Example EL38a

6-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-hexanoic acid 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-allyl-4-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-8-yloxycarbonyloxymethyl]-phenyl ester

Analogously to Example EL12b, 450 mg (640 µmol) of the compound prepared according to Example EL14a are reacted with 811 mg of the compound prepared according to Example L13. After working-up and purification, 108 mg (110 µmol, 17%) of the title compound are isolated.

Example EL38

6-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-hexanoic acid 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-allyl-4-hydroxy-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-8-yloxycarbonyloxymethyl]-phenyl ester

108mg (110 µmol) of the compound prepared according to Example EL38a in 22 ml dichloromethane are mixed with 1.06 ml (2.74 mmol) of a 20% solution of trifluoroacetic acid in dichloromethane. After 16 hours the mixture is diluted with dichloromethane and poured into a saturated solution of sodium bicarbonate. The mixture is extracted several times with dichloromethane and the combined organic extracts are dried over sodium sulfate. The residue obtained by filtration and removal of the solvent is purified by chromatography on fine silica gel. 64 mg (73 µmmol, 67%) of the title compound are isolated.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.02 (3H), 1.07 (3H), 1.16 (3H), 1.70 (3H), 0.98-1.96 (12H), 2.25-2.58 (8H), 2.83 (3H), 2.90 (2H), 3.55 (3H), 3.97 (1H), 4.92 (1H), 4.96 (1H), 5.15 (1H), 5.16 (2H), 5.22 (1H), 5.70 (1H), 5.82 (1H), 6.69 (2H), 7.08 (2H), 7.34 (1H), 7.41 (2H), 7.79 (1H), 7.94 (1H) ppm.

Example EL39

6-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-hexanoic acid 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S, 16R)-[10-allyl-7-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadec-11-yloxycarbonyloxymethyl]-phenyl ester (A) und 6-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-hexanoic acid 4-(1R,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-[10-allyl-7-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadec-11-yloxycarbonyloxymethyl]-phenyl ester (B)

Analogously to Example EL2, 64 mg (73 µmol) of the compound prepared according to Example EL38 are reacted. After working-up and purification, 25 mg (28 µmol, 39%) of the title compound A as well as 5.4 mg (6.1 µmol, 8.3%) of the title compound B are isolated.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) of A: δ = 0.96 (3H), 1.04 (3H), 1.13-1.82 (13H), 1.23 (3H), 1.29 (3H), 2.15 (2H), 2.22-2.64 (6H), 2.71 (1H), 2.84 (3H), 3.54 (2H), 3.69 (1H), 4.08 (1H), 4.20 (1H), 4.91 (1H), 4.95 (1H), 5.14 (2H), 5.22 (1H), 5.72 (1H), 6.24 (1H), 6.69 (2H), 7.07 (2H), 7.37 (1H), 7.40 (2H), 7.82 (1H), 7.97 (1H) ppm.

Example EL40

11-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-undecanoic acid 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-allyl-4-hydroxy-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-8-yloxycarbonyloxymethyl]-phenyl ester

Example EL40a

11-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-undecanoic acid 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-allyl-4-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-8-yloxycarbonyloxymethyl]-phenyl ester

Analogously to Example EL12b, 450 mg (640 µmol) of the compound prepared according to Example EL14a are reacted with 992 mg of the compound prepared according to Example L14. After working-up and purification, 67 mg (63 µmol, 10%) of the title compound are isolated.

Example EL40

11-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-undecanoic acid 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-allyl-4-hydroxy-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-8-yloxycarbonyloxymethyl]-phenyl ester

Analogously to Example EL38, 67 mg (63 µmol) of the compound prepared according to Example EL40a are reacted. After working-up and purification, 23 mg (24 µmol, 38%) of the title compound are isolated.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.02 (3H), 1.07 (3H), 1.21 (3H), 1.70 (3H), 0.99-1.81 (21H), 1.91 (1H), 2.27-2.58 (8H), 2.83 (3H), 2.89 (2H), 3.50 (2H), 3.55 (1H), 3.97 (1H), 4.92 (1H), 4.96 (1H), 5.15 (1H), 5.16 (2H), 5.20 (1H), 5.70 (1H), 5.82 (1H), 6.68 (2H), 7.08 (2H), 7.34 (1H), 7.41 (2H), 7.79 (1H), 7.94 (1H) ppm.

Example EL41

11-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-undecanoic acid 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[10-allyl-7-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadec-11-yloxycarbonyloxymethyl]-phenyl ester (A) and 11-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-undecanoic acid 4-(1R,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-[10-allyl-7-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadec-11-yloxycarbonyloxymethyl]-phenyl ester (B)

Analogously to Example EL2, 33 mg (35 µmol) of the compound prepared according to Example EL40 are reacted. After working-up and purification, 13 mg (14 µmol,

38%) of the title compound A as well as 4 mg (4 µmol, 12%) of the title compound B are isolated.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) of A: δ = 0.96 (3H), 1.04 (3H), 1.23 (3H), 0.91-1.78 (27H), 2.16 (2H), 2.23-2.68 (5H), 2.71 (1H), 2.84 (3H), 3.50 (2H), 3.69 (1H), 4.07 (1H), 4.20 (1H), 4.91 (1H), 4.95 (1H), 5.14 (2H), 5.22 (1H), 5.72 (1H), 6.24 (1H), 6.68 (2H), 7.07 (2H), 7.37 (1H), 7.40 (2H), 7.82 (1H), 7.97 (1H) ppm.

Example EL42

4-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-butanoic acid 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-allyl-8-hydroxy-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-4-yloxycarbonyloxymethyl]-2-chlor-phenyl ester

Example EL42a

4-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-butanoic acid 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-allyl-8-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-4-yloxycarbonyloxymethyl]-2-chlor-phenyl ester

Analogously to Example EL12b, 329 mg (467µmol) of the compound prepared according to Example EL12a are reacted with 885 mg of the compound prepared according to Example L15. After working-up and purification, 126 mg (127 µmol, 27%) of the title compound are isolated.

Example EL42

4-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-butanoic acid 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-allyl-8-hydroxy-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-4-yloxycarbonyloxymethyl]-2-chlor-phenyl ester

Analogously to Example EL1, 126 mg (127 µmol) of the compound prepared according to Example EL42a are reacted. After working-up and purification, 79 mg (90 µmol, 71%) of the title compound are isolated.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.01 (3H), 1.13 (3H), 1.14 (3H), 1.70 (3H), 1.31-1.72 (17H), 2.75 (3H), 2.99 (1H), 3.40 (1H), 3.68 (3H), 4.49 (1H), 4.70 (1H), 5.00 (1H), 5.05 (1H), 5.18 (1H), 5.55 (1H), 5.71 (1H), 5.98 (1H), 6.72 (2H), 6.99 (1H), 7.07 (1H), 7.10 (1H), 7.36 (1H), 7.75 (1H), 7.95 (1H) ppm.

Example EL43

4-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-butanoic acid 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S, 16R)-[10-allyl-11-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadec-7-yloxycarbonyloxymethyl]-2-chlor-phenyl ester (A) and 4-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-butanoic acid 4-(1R,3S,7S,10R,11S,12S, 16S)-[10-allyl-11-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadec-7-yloxycarbonyloxymethyl]-2-chlor-phenyl ester (B)

Analogously to Example EL2, 66 mg (75 µmol) of the compound prepared according to Example EL42 are reacted. After working-up and purification, 29.4 mg (32.9µmol, 44%) of the title compound A as well as 9.7 mg (10.9 µmol, 14%) of the title compound B are isolated.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) of A: δ = 1.03 (3H), 1.13 (3H), 1.15 (3H), 1.23 (1H), 1.31 (3H), 1.34-2.74 (17H), 2.78 (3H), 2.86 (1H), 3.44 (1H), 3.67 (3H), 4.46 (1H), 4.67 (1H), 5.01 (1H), 5.05 (1H), 5.46 (1H), 5.70 (1H), 6.08 (1H), 6.72 (2H), 7.01 (1H), 7.08 (1H), 7.16 (1H), 7.31 (1H), 7.77 (1H), 7.92 (1H) ppm.

Example EL44

6-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-hexanoic acid 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-allyl-8-hydroxy-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-4-yloxycarbonyloxymethyl]-2-chloro-phenyl ester

Example EL44a

6-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-hexanoic acid 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-allyl-8-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-4-yloxycarbonyloxymethyl]-2-chloro-phenyl ester

Analogously to Example EL12b, 329 mg (467 µmol) of the compound prepared according to Example EL12a are reacted with 821 mg of the compound prepared according to Example L16. After working-up and purification, 120 mg (118 µmol, 25%) of the title compound are isolated.

Example EL44

6-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-hexanoic acid 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-allyl-8-hydroxy-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-4-yloxycarbonyloxymethyl]-2-chloro-phenyl ester

Analogously to Example EL1, 120 mg (118 µmol) of the compound prepared according to Example EL44a are reacted. After working-up and purification, 60 mg (66 µmol, 56%) of the title compound are isolated.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.01 (3H), 1.05 (1H), 1.13 (3H), 1.14 (3H), 1.33-1.89 (12H), 1.71 (3H), 2.24-2.70 (8H), 2.74 (3H), 3.00 (1H), 3.40 (1H), 3.55 (2H), 3.69 (1H), 4.49 (1H), 4.71 (1H), 5.00 (1H), 5.05 (1H), 5.18 (1H), 5.56 (1H), 5.71 (1H), 5.99 (1H), 6.70 (2H), 6.95 (1H), 7.03 (1H), 7.11 (1H), 7.37 (1H), 7.75 (1H), 7.95 (1H), ppm.

Example EL45

6-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-hexanoic acid 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S, 16R)-[10-allyl-11-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadec-7-yloxycarbonyloxymethyl]-2-chloro-phenyl ester (A) and 6-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-hexanoic acid 4-(1R,3S,7S,10R,11S,12S, 16S)-[10-allyl-11-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadec-7-yloxycarbonyloxymethyl]-2-chloro-phenyl ester (B)

Analogously to Example EL2, 60 mg (66 µmol) of the compound prepared according to Example EL44 is reacted. After working-up and purification, 32 mg (34.7 µmol, 53%) of the title compound A as well as 11 mg (11.9 µmol, 18%) of the title compound B are isolated.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) von A: δ = 1.02 (3H), 1.14 (3H), 1.15 (3H), 1.24 (1H), 1.32 (3H), 1.34-2.74 (21H), 2.77 (3H), 2.86 (1H), 3.44 (1H), 3.55 (2H), 3.69 (1H), 4.46 (1H), 4.67 (1H), 5.01 (1H), 5.05 (1H), 5.46 (1H), 5.70 (1H), 6.09 (1H), 6.69 (2H), 6.99 (1H), 7.04 (1H), 7.16 (1H), 7.32 (1H), 7.77 (1H), 7.92 (1H) ppm.

Example EL46

11-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-undecanoic acid 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-allyl-8-hydroxy-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-4-yloxycarbonyloxymethyl]-2-chloro-phenyl ester

Example EL46a

11-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-undecanoic acid 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-allyl-8-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-4-yloxycarbonyloxymethyl]-2-chloro-phenyl ester

Analogously to Example EL12b, 323 mg (459 µmol) of the compound prepared according to Example EL12a are reacted with 790 mg of the compound prepared according to Example L17. After working-up and purification, 96 mg (88 µmol, 19%) of the title compound are isolated.

Example EL46

11-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-undecanoic acid 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-allyl-8-hydroxy-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-4-yloxycarbonyloxymethyl]-2-chlor-phenyl ester

Analogously to Example EL1, 59 mg (54 µmol) of the compound prepared according to Example EL46a are reacted. After working-up and purification, 27 mg (27.7 µmol, 51%) of the title compound are isolated.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.01 (3H), 1.13 (3H), 1.15 (3H), 1.23-2.70 (31H), 1.71 (3H), 2.74 (3H), 2.99 (1H), 3.40 (1H), 3.51 (2H), 3.68 (1H), 4.49 (1H), 4.70 (1H), 5.00 (1H), 5.04 (1H), 5.18 (1H), 5.56 (1H), 5.71 (1H), 5.99 (1H), 6.68 (2H), 6.95 (1H), 7.03 (1H), 7.11 (1H), 7.36 (1H), 7.75 (1H), 7.95 (1H) ppm.

Example EL47

11-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-undecanoic acid 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[10-allyl-11-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadec-7-yloxycarbonyloxymethyl]-2-chloro-phenyl ester (A) and 11-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-undecanoic acid 4-(1R,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-[10-allyl-11-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadec-7-yloxycarbonyloxymethyl]-2-chloro-phenyl ester (B)

Analogously to Example EL2, 27 mg (27 µmol) of the compound prepared according to Example EL46 are reacted. After working-up and purification, 14 mg (14.1 µmol,

52%) of the title compound A as well as 5 mg (5.0 µmol, 19%) of the title compound B are isolated.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) of A: δ = 1.02 (3H), 1.13 (3H), 1.15 (3H), 1.19-1.84 (27H), 2.09-2.74 (8H), 2.77 (3H), 2.85 (1H), 3.44 (1H), 3.50 (2H), 3.69 (1H), 4.46 (1H), 4.67 (1H), 5.01 (1H), 5.06 (1H), 5.45 (1H), 5.70 (1H), 6.08 (1H), 6.68 (2H), 6.99 (1H), 7.04 (1H), 7.16 (1H), 7.31 (1H), 7.76 (1H), 7.91 (1H) ppm.

Example EL48

4-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-butanoic acid 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-allyl-4-hydroxy-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-8-yloxycarbonyloxymethyl]-2-chloro-phenyl ester

Example EL48a

4-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-butanoic acid 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-allyl-4-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-8-yloxycarbonyloxymethyl]-2-chloro-phenyl ester

Analogously to Example EL12b, 340 mg (482 µmol) of the compound prepared according to Example EL14a are reacted with 885 mg of the compound prepared according to Example L15. After working-up and purification, 151 mg (152 µmol, 32%) of the title compound are isolated.

Example EL48

4-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-butanoic acid 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-allyl-4-hydroxy-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-8-yloxycarbonyloxymethyl]-2-chloro-phenyl ester

Analogously to Example EL1, 151 mg (152 µmol) of the compound prepared according to Example EL48a are reacted. After working-up and purification, 46 mg (52 µmol, 34%) of the title compound are isolated.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.02 (3H), 1.07 (3H), 1.26 (3H), 1.71 (3H), 1.15-2.44 (13H), 2.51 (2H), 2.65 (2H), 2.84 (3H), 2.91 (1H), 3.55 (1H), 3.68 (2H), 3.99 (1H), 4.92 (1H), 4.98 (1H), 5.06-5.25 (4H), 5.70 (1H), 5.83 (1H), 6.72 (2H), 7.17 (1H), 7.31 (1H), 7.34 (1H), 7.49 (1H), 7.80 (1H), 7.96 (1H) ppm.

Example EL49

4-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-butanoic acid 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S, 16R)-[10-allyl-7-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadec-11-yloxycarbonyloxymethyl]-2-chloro-phenyl ester (A) and 4-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-butanoic acid 4-(1R,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-[10-allyl-7-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadec-11-yloxycarbonyloxymethyl]-2-chloro-phenyl ester (B)

Analogously to Example EL2, 46 mg (52 µmol) of the compound prepared according to Example EL48 are reacted. After working-up and purification, 6 mg (6.7 µmol, 13%) of the title compound A as well as 1 mg (1.1 µmol, 2%) of the title compound B are isolated.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) of A: δ = 0.97 (3H), 1.04 (3H), 1.24 (3H), 1.30 (3H), 1.14-2.76 (21H), 2.85 (3H), 3.68 (3H), 4.09 (1H), 4.23 (1H), 4.91 (1H), 4.97 (1H), 5.11 (2H), 5.22 (1H), 5.72 (1H), 6.25 (1H), 6.72 (2H), 7.16 (1H), 7.30 (1H), 7.37 (1H), 7.48 (1H), 7.83 (1H), 7.99 (1H) ppm.

Example EL50

6-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-hexanoic acid 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-allyl-4-hydroxy-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-8-yloxycarbonyloxymethyl]-2-chloro-phenyl ester

Example EL50a

6-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-hexanoic acid 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-allyl-4-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-8-yloxycarbonyloxymethyl]-2-chloro-phenyl ester

Analogously to Example EL12b, 340 mg (482 µmol) of the compound prepared according to Example EL14a are reacted with 848 mg of the compound prepared according to Example L16. After working-up and purification, 158 mg (155 µmol, 32%) of the title compound are isolated.

Example EL50

6-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-hexanoic acid 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-allyl-4-hydroxy-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-8-yloxycarbonyloxymethyl]-2-chloro-phenyl ester

Analogously to Example EL1, 158 mg (155 µmol) of the compound prepared according to Example EL50a are reacted. After working-up and purification, 58 mg (64 µmol, 41%) of the title compound are isolated.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.02 (3H), 1.08 (3H), 1.22 (3H), 1.71 (3H), 0.90-2.45 (17H), 2.51 (2H), 2.61 (2H), 2.83 (3H), 2.88 (1H), 3.55 (3H), 3.97 (1H), 4.92 (1H), 4.98 (1H), 5.10-5.25 (4H), 5.71 (1H), 5.83 (1H), 6.69 (2H), 7.12 (1H), 7.30 (1H), 7.34 (1H), 7.49 (1H), 7.79 (1H), 7.95 (1H) ppm.

Example EL51

6-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-hexanoic acid 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S, 16R)-[10-allyl-7-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadec-11-yloxycarbonyloxymethyl]-2-chloro-phenyl ester (A) and 6-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-hexanoic acid 4-(1R,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-[10-allyl-7-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadec-11-yloxycarbonyloxymethyl]-2-chloro-phenyl ester (B)

Analogously to Example EL2, 58 mg (64 µmol) of the compound prepared according to Example EL50 are reacted. After working-up and purification, 25 mg (27 µmol, 42%) of the title compound A as well as 7 mg (7.6 µmol, 12%) of the title compound B are isolated.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) of A: δ = 0.97 (3H), 1.04 (3H), 1.24 (3H), 1.31 (3H), 1.12-2.65 (21H), 2.72 (1H), 2.84 (3H), 3.55 (2H), 3.71 (1H), 4.08 (1H), 4.22 (1H), 4.91 (1H), 4.96 (1H), 5.12 (2H), 5.23 (1H), 5.72 (1H), 6.24 (1H), 6.69 (2H), 7.13 (1H), 7.30 (1H), 7.37 (1H), 7.48 (1H), 7.83 (1H), 7.97 (1H) ppm.

Example EL52

11-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-undecanoic acid 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-allyl-4-hydroxy-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-8-yloxycarbonyloxymethyl]-2-chloro-phenyl ester

Example EL52a

11-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-undecanoic acid 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-allyl-4-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-8-yloxycarbonyloxymethyl]-2-chloro-phenyl ester

Analogously to Example EL12b, 355 mg (476 µmol) of the compound prepared according to Example EL14a are reacted with 790 mg of the compound prepared according to Example L17. After working-up and purification, 122 mg (112 µmol, 24%) of the title compound are isolated.

Example EL52

11-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-undecanoic acid 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-allyl-4-hydroxy-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-8-yloxycarbonyloxymethyl]-2-chloro-phenyl ester

Analogously to Example EL1, 122 mg (112 µmol) of the compound prepared according to Example EL52a are reacted. After working-up and purification, 28 mg (29 µmol, 26%) of the title compound are isolated.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.02 (3H), 1.08 (3H), 1.22 (3H), 1.11-2.48 (26H), 1.71 (3H), 2.51 (2H), 2.61 (2H), 2.83 (3H), 2.89 (1H), 3.46-3.58 (3H), 3.98 (1H), 4.61 (2H), 4.92 (1H), 4.98 (1H), 5.11-5.25 (3H), 5.70 (1H), 5.83 (1H), 6.68 (2H), 7.00 (1H), 7.18 (1H), 7.29 (1H), 7.36 (1H), 7.79 (1H), 7.95 (1H) ppm.

Example EL53

11-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-undecanoic acid 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[10-allyl-7-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadec-11-yloxycarbonyloxymethyl]-2-chloro-phenyl ester (A) and 11-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-undecanoic acid 4-(1R,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-[10-allyl-7-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadec-11-yloxycarbonyloxymethyl]-2-chloro-phenyl ester (B)

Analogously to Example EL2, 28 mg (29 µmol) of the compound prepared according to Example EL52 are reacted. After working-up and purification, 6.2 mg (6.3 µmol,

22%) of the title compound A as well as 0.3 mg (0.3 µmol, 1%) of the title compound B are isolated.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) of A: δ = 0.97 (3H), 1.04 (3H), 1.23 (3H), 0.82-1.83 (25H), 2.16 (2H), 2.24-2.65 (7H), 2.72 (1H), 2.84 (3H), 3.50 (2H), 3.70 (1H), 4.08 (1H), 4.21 (1H), 4.92 (1H), 4.97 (1H), 5.11 (2H), 5.22 (1H), 5.72 (1H), 6.25 (1H), 6.67 (2H), 7.12 (1H), 7.30 (1H), 7.37 (1H), 7.49 (1H), 7.83 (1H), 7.98 (1H) ppm.

Example EL54

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-Carbonic acid 7-allyl-8-hydroxy-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-4-yl ester 4-[4-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-3-nitro-butyrylamino]-benzyl ester

Example EL54a

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-Carbonic acid 7-allyl-8-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-4-yl ester 4-amino-benzyl ester

Analogously to Example EL12b, 160 mg (227 µmol) of the compound prepared according to Example EL12a are reacted with 191 mg (4-amino-3-nitro-phenyl)-methanol. After working-up and purification, 51 mg (61 µmol, 27%) of the title compound are isolated.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0.07 (3H), 0.12 (3H), 0.92 (9H), 0.99 (3H), 1.03 (3H), 1.23 (3H), 0.85-1.74 (8H), 1.93 (1H), 2.28 (1H), 2.38 (2H), 2.49 (1H), 2.66 (1H), 2.77 (3H), 2.82 (1H), 2.97 (1H), 3.22 (1H), 3.87 (1H), 4.85-5.03 (4H), 5.22 (1H), 5.42 (1H), 5.74 (1H), 5.89 (1H), 6.10 (2H), 6.68 (1H), 7.19 (1H), 7.32 (1H), 7.73 (1H), 7.90 (1H), 7.98 (1H) ppm.

Example EL54b

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-Carbonic acid 7-allyl-8-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-4-yl ester 4-[4-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-butyrylamino]-3-nitro-benzyl ester

153 mg (837 µmol) of the compound prepared according to Example L4 are mixed with 1.82 ml thionyl chloride and refluxed for 3.5 hours. The mixture is diluted with

toluene and evaporated. A solution of 130 mg (156 µmol) of the compound prepared according to Example 54a in 6 ml dichloromethane is added, 75 µl pyridine are admixed, and the mixture is stirred at 23°C for 16 hours. It is poured into water, extracted several times with dichloromethane, the combined organic extracts are washed with water and dried over sodium sulfate. After filtration and removal of the solvent, the residue is purified by chromatography. 101 mg (101 µmol, 65%) of the title compound are isolated.

Example EL54

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-Carbonic acid 7-allyl-8-hydroxy-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-4-yl ester 4-[4-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-butyrylamino]-3-nitro-benzyl ester

Analogously to Example EL1, 101 mg (101 µmol) of the compound prepared according to Example EL54a are reacted. After working-up and purification, 62 mg (70 µmol, 69%) of the title compound are isolated.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.01 (3H), 1.14 (6H), 1.39 (2H), 1.64 (2H), 1.71 (3H), 1.80 (2H), 2.07 (2H), 2.23-2.54 (8H), 2.69 (1H), 2.77 (3H), 2.96 (1H), 3.39 (1H), 3.65 (2H), 3.69 (1H), 4.52 (1H), 4.75 (1H), 5.00 (1H), 5.05 (1H), 5.18 (1H), 5.55 (1H), 5.71 (1H), 5.98 (1H), 6.71 (2H), 7.31 (1H), 7.36 (1H), 7.77 (1H), 7.91 (1H), 7.93 (1H), 8.67 (1H), 10.28 (1H) ppm.

Example EL55

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-Carbonic acid 10-allyl-11-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadec-7-yl ester 4-[4-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-butyrylamino]-3-nitro-benzyl ester (A) and (1R,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-Carbonic acid 10-allyl-11-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadec-7-yl ester 4-[4-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-butyrylamino]-3-nitro-benzyl ester (B)

Analogously to Example EL2, 62 mg (70 µmol) of the compound prepared according to Example EL54 are reacted. After working-up and purification, 38 mg (42 µmol, 60%) of the title compound A as well as 11 mg (12 µmol, 17%) of the title compound B are isolated.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) of A: δ = 1.03 (3H), 1.13 (3H), 1.17 (3H), 1.32 (3H), 1.20-2.58 (17H), 2.70 (1H), 2.79 (3H), 2.85 (1H), 3.43 (1H), 3.65 (2H), 3.69 (1H), 4.52 (1H), 4.72 (1H), 5.01 (1H), 5.05 (1H), 5.45 (1H), 5.70 (1H), 6.07 (1H), 6.71 (2H), 7.31 (1H), 7.35 (1H), 7.78 (1H), 7.88 (1H), 7.95 (1H), 8.68 (1H), 10.28 (1H) ppm.

Example EL56

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-Carbonic acid 7-allyl-8-hydroxy-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-4-yl ester 4-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-hexanoylamino]-3-nitro-benzyl ester

Example EL56a

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-Carbonic acid 7-allyl-8-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-4-yl ester 4-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-hexanoylamino]-3-nitro-benzyl ester

Analogously to Example EL54b, 50 mg (60 µmol) of the compound prepared according to Example EL54a are reacted with the compound prepared according to Example L5. After working-up and purification, 58 mg (56 µmol, 94%) of the title compound are isolated.

Example EL56

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-Carbonic acid 7-allyl-8-hydroxy-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-4-yl ester 4-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-hexanoylamino]-3-nitro-benzyl ester

Analogously to Example EL1, 82 mg (80 µmol) of the compound prepared according to Example EL56a are reacted. After working-up and purification, 34 mg (37 µmol, 46%) of the title compound are isolated.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.01 (3H), 1.14 (6H), 1.70 (3H), 1.31-2.57 (20H), 2.69 (1H), 2.78 (3H), 2.97 (1H), 3.39 (1H), 3.54 (2H), 3.69 (1H), 4.51 (1H), 4.74 (1H), 5.00 (1H), 5.05 (1H), 5.18 (1H), 5.55 (1H), 5.78 (1H), 5.98 (1H), 6.69 (2H), 7.31 (1H), 7.36 (1H), 7.76 (1H), 7.92 (1H), 7.93 (1H), 8.71 (1H), 10.32 (1H) ppm.

Example EL57

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-Carbonic acid 10-allyl-11-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadec-7-yl ester 4-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-hexanoylamino]-3-nitro-benzyl ester (A) and (1R,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-Carbonic acid 10-allyl-11-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadec-7-yl ester 4-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-hexanoylamino]-3-nitro-benzyl ester (B)

Analogously to Example EL2, 34 mg (37 µmol) of the compound prepared according to Example EL56 are reacted. After working-up and purification, 19 mg (20.4 µmol, 55%) of the title compound A as well as 6 mg (6.4 µmol, 17%) of the title compound B are isolated.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) of A: δ = 1.02 (3H), 1.14 (3H), 1.15 (3H), 1.39 (2H), 1.70 (3H), 1.65 (2H), 1.80 (2H), 2.06 (2H), 2.23-2.55 (8H), 2.69 (1H), 2.77 (3H), 2.97 (1H), 3.39 (1H), 3.65 (2H), 3.69 (1H), 4.52 (1H), 4.75 (1H), 5.00 (1H), 5.05 (1H), 5.18 (1H), 5.55 (1H), 5.71 (1H), 5.97 (1H), 6.71 (2H), 7.31 (1H), 7.36 (1H), 7.76 (1H), 7.91 (1H), 7.93 (1H), 8.68 (1H), 10.28 (1H) ppm.

Example EL58

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-Carbonic acid 7-allyl-8-hydroxy-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-4-yl ester 4-[11-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-undecanoylamino]-3-nitro-benzyl ester

Example EL58a

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-Carbonic acid 7-allyl-8-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-4-yl ester 4-[11-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-undecanoylamino]-3-nitro-benzyl ester

Analogously to Example EL54b, 130 mg (156 µmol) of the compound prepared according to Example EL54a are reacted with the compound prepared according to Example L6. After working-up and purification, 120 mg (109 µmol, 70%) of the title compound are isolated.

Example EL58

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-Carbonic acid 7-allyl-8-hydroxy-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-4-yl ester 4-[11-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-undecanoylamino]-3-nitro-benzyl ester

Analogously to Example EL1, 120 mg (109 µmol) of the compound prepared according to Example EL58a are reacted. After working-up and purification, 89 mg (90 µmol, 83%) of the title compound are isolated.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.01 (3H), 1.13 (3H), 1.14 (3H), 1.70 (3H), 1.04-2.56 (30H), 2.69 (1H), 2.78 (3H), 2.97 (1H), 3.39 (1H), 3.50 (2H), 3.69 (1H), 4.52 (1H), 4.74 (1H), 5.01 (1H), 5.05 (1H), 5.18 (1H), 5.55 (1H), 5.71 (1H), 5.97 (1H), 6.67 (2H), 7.31 (1H), 7.36 (1H), 7.76 (1H), 7.91 (1H), 7.93 (1H), 8.72 (1H), 10.33 (1H) ppm.

Example EL59

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-Carbonic acid 10-allyl-11-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadec-7-yl ester 4-[11-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-undecanoylamino]-3-nitro-benzyl ester (A) and (1R,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-Carbonic acid 10-allyl-11-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadec-7-yl ester 4-[11-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-undecanoylamino]-3-nitro-benzyl ester (B)

Analogously to Example EL2, 89 mg (90 µmol) of the compound prepared according to Example EL58 are reacted. After working-up and purification, 45 mg (µmol, %) of the title compound A as well as 15 mg (µmol, %) of the title compound B are isolated.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) of A: δ = 1.03 (3H), 1.13 (3H), 1.16 (3H), 1.20-1.83 (26H), 2.09-2.57 (8H), 2.72 (1H), 2.79 (3H), 2.86 (1H), 3.44 (1H), 3.50 (2H), 3.69 (1H), 4.51 (1H), 4.72 (1H), 5.01 (1H), 5.05 (1H), 5.45 (1H), 5.71 (1H), 6.08 (1H), 6.68 (2H), 7.32 (1H), 7.35 (1H), 7.78 (1H), 7.88 (1H), 7.96 (1H), 8.73 (1H), 10.33 (1H) ppm.

Example EL60

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-Carbonic acid 7-allyl-8-hydroxy-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-4-yl ester 6-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-hexyl ester

Example EL60a

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-Carbonic acid 7-allyl-8-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-4-yl ester 6-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-hexyl ester

Analogously to Example EL12b, 1.25 g (1.77 mmol) of the compound prepared according to Example EL12a are reacted with 1.75 g of the compound prepared according to L18. After working-up and purification, 119 mg (138 µmol, 8%) of the title compound are isolated.

Example EL60

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-Carbonic acid 7-allyl-8-hydroxy-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-4-yl ester 6-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-hexyl ester

Analogously to Example EL1, 101 mg (117 µmol) of the compound prepared according to Example EL60a are reacted. After working-up and purification, 68 mg (91 µmol, 77%) of the title compound are isolated.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.02 (3H), 1.12-1.87 (19H), 1.70 (3H), 2.23-2.56 (6H), 2.66 (1H), 2.83 (3H), 2.97 (1H), 3.40 (2H), 3.48 (2H), 3.68 (1H), 3.75 (1H), 5.01 (1H), 5.05 (1H), 5.17 (2H), 5.51 (1H), 5.72 (1H), 5.97 (1H), 6.68 (2H), 7.35 (1H), 7.78 (1H), 7.92 (1H) ppm.

Example EL61

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-Carbonic acid 10-allyl-11-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadec-7-yl ester 6-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-hexyl ester (A) and (1R,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-Carbonic acid 10-allyl-11-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadec-7-yl ester 6-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-hexyl ester (B)

Analogously to Example EL2, 68 mg (91 µmol) of the compound prepared according to Example EL60 are reacted. After working-up and purification, 26 mg (34 µmol, 37%) of the title compound A as well as 10 mg (13 µmol, 14%) of the title compound B are isolated.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) of A: δ = 1.03 (3H), 1.14 (3H), 1.18 (3H), 1.32 (3H), 1.10-1.85 (15H), 2.11-2.43 (5H), 2.52 (1H), 2.70 (1H), 2.84 (3H), 2.86 (1H), 3.38-3.51 (4H), 3.69 (1H), 3.74 (1H), 5.01 (1H), 5.05 (1H), 5.42 (1H), 5.72 (1H), 6.07 (1H), 6.69 (2H), 7.32 (1H), 7.80 (1H), 7.90 (1H) ppm.

Example EL62

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-Carbonic acid 7-allyl-4-hydroxy-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-8-yl ester 4-[4-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-3-nitro-butyrylamino]-benzyl ester

Example EL62a

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-Carbonic acid 7-allyl-4-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-8-yl ester 4-amino-benzyl ester

Analogously to Example EL12b, 1.73 g (2.46 mmol) of the compound prepared according to Example EL14a are reacted with 2.06 g (4-amino-3-nitro-phenyl)-methanol. After working-up and purification, 420 mg (502 µmol, 20%) of the title compound are isolated.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = -0.10 (3H), 0.09 (3H), 0.84 (9H), 0.96-1.21 (2H), 1.01 (3H), 1.12 (3H), 1.15 (3H), 1.70 (3H), 1.61-1.85 (4H), 2.11 (1H), 2.29 (2H), 2.54-2.78 (3H), 2.83 (3H), 2.90 (1H), 3.31 (1H), 3.93 (1H), 4.86 (1H), 4.96 (1H), 5.04 (1H), 5.11 (1H), 5.25 (2H), 5.55 (1H), 5.72 (1H), 6.14 (2H), 6.82 (1H), 7.35 (1H), 7.43 (1H), 7.79 (1H), 7.91 (1H), 8.18 (1H) ppm.

Example EL62b

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-Carbonic acid 7-allyl-4-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-8-yl ester 4-[4-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-butyrylamino]-3-nitro-benzyl ester

Analogously to Example EL54b, 140 mg (167 µmol) of the compound prepared according to Example EL62a are reacted with the compound prepared according to Example L4. After working-up and purification, 150 mg (150 µmol, 90%) of the title compound are isolated.

Example EL62

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-Carbonic acid 7-allyl-4-hydroxy-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-8-yl ester 4-[4-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-3-nitro-butyrylamino]-benzyl ester

Analogously to Example EL1, 145 mg (145 µmol) of the compound prepared according to Example EL62a are reacted. After working-up and purification, 67 mg (76 µmol, 52%) of the title compound are isolated.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.02 (3H), 1.08 (3H), 1.22 (3H), 1.70 (3H), 1.09-2.12 (8H), 2.27-2.55 (8H), 2.83 (3H), 2.87 (2H), 3.56 (1H), 3.65 (2H), 3.99 (1H), 4.93 (1H), 4.98 (1H), 5.12-5.26 (4H), 5.71 (1H), 5.83 (1H), 6.70 (2H), 7.33 (1H), 7.67 (1H), 7.79 (1H), 7.94 (1H), 8.25 (1H), 8.79 (1H), 10.32 (1H) ppm.

Example EL63

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-Carbonic acid 10-allyl-7-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadec-11-yl ester 4-[4-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-butyrylamino]-3-nitro-benzyl ester (A) and (1R,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-Carbonic acid 10-allyl-7-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadec-11-yl ester 4-[4-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-butyrylamino]-3-nitro-benzyl ester (B)

Analogously to Example EL2, 67 mg (76 µmol) of the compound prepared according to Example EL62 are reacted. After working-up and purification, 37 mg (41 µmol, 54%) of the title compound A as well as 12 mg (13 µmol, 18%) of the title compound B are isolated.

Example EL64

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-Carbonic acid 7-allyl-4-hydroxy-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-8-yl ester 4-[4-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-3-nitro-hexanoylamino]-benzyl ester

Example EL64a

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-Carbonic acid 7-allyl-4-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-8-yl ester 4-[4-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)- hexanoylamino]-3-nitro-benzyl ester

Analogously to Example EL54b, 140 mg (167 µmol) of the compound prepared according to Example EL62a are reacted with the compound prepared according to Example L5. After working-up and purification, 155 mg (150 µmol, 90%) of the title compound are isolated.

Example EL64

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-Carbonic acid 7-allyl-4-hydroxy-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-8-yl ester 4-[4-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-3-nitro-hexanoylamino]-benzyl ester

Analogously to Example EL1, 150 mg (151µmol) of the compound prepared according to Example EL64a are reacted. After working-up and purification, 68 mg (74 µmol, 49%) of the title compound are isolated.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.02 (3H), 1.07 (3H), 1.23 (3H), 1.70 (3H), 1.16-2.54 (20H), 2.84 (3H), 2.87 (2H), 3.54 (3H), 3.98 (1H), 4.92 (1H), 4.98 (1H), 5.13-5.26 (4H), 5.71 (1H), 5.83 (1H), 6.68 (2H), 7.33 (1H), 7.67 (1H), 7.79 (1H), 7.94 (1H), 8.26 (1H), 8.82 (1H), 10.37 (1H) ppm.58

Example EL65

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-Carbonic acid 10-allyl-7-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadec-11-yl ester 4-[4-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)- hexanoylamino]-3-nitro-benzyl ester (A) and (1R,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-Carbonic acid 10-allyl-7-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadec-11-yl ester 4-[4-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-hexanoylamino]-3-nitro-benzyl ester (B)

Analogously to Example EL2, 68 mg (74 µmol) of the compound prepared according to Example EL64 are reacted. After working-up and purification, 44 mg (47 µmol, 64%) of the title compound A as well as 3 mg (3 µmol, 4%) of the title compound B are isolated.

Example EL66

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-Carbonic acid 7-allyl-4-hydroxy-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-8-yl ester 4-[4-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-3-nitro-undecanoylamino]-benzyl ester

Example EL66a

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-Carbonic acid 7-allyl-4-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-8-yl ester 4-[4-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)- undecanoylamino]-3-nitro-benzyl ester

Analogously to Example EL54b, 140 mg (167 µmol) of the compound prepared according to Example EL62a are reacted with the compound prepared according to Example L6. After working-up and purification, 165 mg (150 µmol, 90%) of the title compound are isolated.

Example EL66

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-Carbonic acid 7-allyl-4-hydroxy-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-8-yl ester 4-[4-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-3-nitro-undecanoylamino]-benzyl ester

Analogously to Example EL1, 145 mg (132 µmol) of the compound prepared according to Example EL66a are reacted. After working-up and purification, 106 mg (108 µmol, 82%) of the title compound are isolated.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.01 (3H), 1.06 (3H), 1.24 (3H), 1.70 (3H), 1.14-2.57 (30H), 2.82 (3H), 2.89 (2H), 3.50 (2H), 3.55 (1H), 4.01 (1H), 4.92 (1H), 4.99 (1H), 5.11-5.28 (4H), 5.70 (1H), 5.83 (1H), 6.69 (2H), 7.34 (1H), 7.67 (1H), 7.79 (1H), 7.96 (1H), 8.26 (1H), 8.85 (1H), 10.38 (1H) ppm.

Example EL67

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-Carbonic acid 10-allyl-7-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadec-11-yl ester 4-[4-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)- undecanoylamino]-3-nitro-benzyl ester (A) and (1R,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-Carbonic acid 10-allyl-7-hydroxy-8,8,12,16-

tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadec-11-yl ester 4-[4-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-undecanoylamino]-3-nitro-benzyl ester (B)

Analogously to Example EL2, 106 mg (108 µmol) of the compound prepared according to Example EL66 are reacted. After working-up and purification, 58 mg (58 µmol, 54%) of the title compound A as well as 6 mg (6 µmol, 6%) of the title compound B are isolated.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) of A: δ = 0.96 (3H), 1.04 (3H), 1.23 (3H), 1.31 (3H), 0.81-1.83 (23H), 2.16 (2H), 2.23-2.66 (6H), 2.71 (1H), 2.85 (3H), 3.5 (2H), 3.72 (1H), 4.08 (1H), 4.24 (1H), 4.92 (1H), 4.97 (1H), 5.15 (2H), 5.22 (1H), 5.72 (1H), 6.25 (1H), 6.68 (2H), 7.36 (1H), 7.66 (1H), 7.83 (1H), 7.97 (1H), 8.25 (1H), 8.83 (1H), 10.37 (1H) ppm.

Examples of the Synthesis of Effector-Linker Recognition Units (ELE)

Example ELE1

[3-(3-(AP39r)-Sulfanyl-2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl)-propyl]-carbamic acid-10-allyl-11-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadec-7-yl ester

Example ELE1a

Reduction of an Antibody Fragment with Terminal Cysteine

A single-strand protein that consists of the variable domains of the heavy and light antibody chains (single-chain Fv, scFv) of the amino acid sequence EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFSMSWVRQAPGKGLEWVSSISG SSGTTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKPFPYFDY WGQGTLVTVSSGDGSSGGSGGASEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSS SFLAWYQQKPGQAPRLLIYYASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAV YYCQQTGRIPPTFGQGTKVEIKGGGCA, which specifically recognizes the fibronectin domain B (ED-B) and is referred to as AP39, is used for coupling after reduction of the c-terminal cysteine.

For reduction, the solution of 661 µg of tri(2-carboxyethyl)phosphine-hydrochloride in 236 µl of PBS is mixed with the solution of 1.54 mg of AP39 in 1.12 ml of PBS, and it is incubated for 1.5 hours at 25°C. Desalination is done with a pre-equilibrated NAP-5 column at a concentration of 450 µl of AP39r and 50 µl of PBS. After elution with 1 ml of PBS, the reduced antibody fragment AP39r is isolated in a concentration of 0.7 mg/ml.

Example ELE1

(1S,3S,7S(3RS),10R,11S,12S,16R)-[3-(3-(AP39r)-Sulfanyl-2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl)-propyl]-carbamic acid-10-allyl-11-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadec-7-yl ester

22.5 µl of a 1.38 mmol solution of effector-linker conjugate A in DMSO, prepared according to Example EL2, is added to 400 µl of the solution, prepared according to Example ELE1a, of the reduced antibody fragment, mixed with 77.5 µl of PBS and incubated at 25°C for 1 hour. Desalination is done with a pre-equilibrated

NAP5 column at a concentration of 500 µl of the reaction solution. After elution with PBS, the solution of the title compound is isolated The dilution factor relative to the antibody fragment is approximately 2.5.

m/z (Calc.): 26203.1 m/z (exp.): 26218 ± 20

Example ELE2

(1S,3S,7S(3RS),10R,11S,12S,16R)-[5-(3-(AP39r)-Sulfanyl-2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl)-pentyl]-carbamic acid-10-allyl-11-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-7-yl ester

Analogously to Example ELE1, the antibody fragment that is reduced according to Example ELE1a is reacted with effector-linker conjugate A that is prepared according to Example EL4, and the solution of the title compound is isolated. The dilution factor relative to the antibody fragment is approximately 2.5.

m/z (Calc.): 26231.2 m/z (exp.): 26236 ± 20

Example ELE3

(1S,3S,7S(3RS),10R,11S,12S,16R)-[10-(3-(AP39r)-Sulfanyl-2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl)-decyl]-carbamic acid-10-allyl-11-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-7-yl ester

Analogously to Example ELE1, the antibody fragment that is reduced according to Example ELE1a is reacted with effector-linker conjugate A that is prepared according to Example EL6, and the solution of the title compound is isolated. The dilution factor relative to the antibody fragment is approximately 2.5.

m/z (Calc.): 26301.4 m/z (exp.): 26303 ± 20

Example ELE4

(1S,3S,7S,10R,11S(3RS),12S,16R)-[3-(3-(AP39r)-Sulfanyl-2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl)-propyl]-carbamic acid-10-allyl-7-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-11-yl ester

Analogously to Example ELE1, the antibody fragment that is reduced according to Example ELE1a is reacted with effector-linker conjugate A that is prepared according to Example EL8, and the solution of the title compound is isolated. The dilution factor relative to the antibody fragment is approximately 2.5.

m/z (Calc.): 26203.2 m/z (exp.): 26206 ± 20

Example ELE5

(1S,3S,7S,10R,11S(3RS),12S,16R)-[5-(3-(AP39r)-Sulfanyl-2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl)-pentyl]-carbamic acid-10-allyl-7-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-11-yl ester

Analogously to Example ELE1, the antibody fragment that is reduced according to Example ELE1a is reacted with effector-linker conjugate A that is prepared according to Example EL10, and the solution of the title compound is isolated. The dilution factor relative to the antibody fragment is approximately 2.5.

m/z (Calc.): 26231.2 m/z (exp.): 26225 ± 20

Example ELE6

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-[3-(3-(AP39r)-Sulfanyl-2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl)-propyl]-carbamic acid-7-[3-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propylcarbamoyloxy]-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-methyl-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-5,9-dioxo-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadec-11-yl ester (A) and

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-[3-(3-(AP39r)-Sulfanyl-2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl)-propyl]-carbamic acid-11-[3-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propylcarbamoyloxy]-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-methyl-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-5,9-dioxo-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadec-7-yl ester (B)

Analogously to Example ELE1, the antibody fragment that is reduced according to Example ELE1a is reacted with the effector-linker conjugate that is prepared according to Example EL11, and the solution of the title compounds is isolated. The dilution factor relative to the antibody fragment is approximately 2.5.

m/z (Calc.): 26347.3 m/z (exp.): 26358 ± 20

Example ELE7

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-*N*-[1-({4-[2-(7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-5,9-dioxo-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadec-3-yl)-propenyl]-thiazol-2-ylmethyl}-carbamoyl)-ethyl]-3-(AP39r)-disulfanyl-*N*-methyl-propionamide

Analogously to Example ELE1, the antibody fragment that is reduced according to Example ELE1a is reacted with effector-linker conjugate A that is

prepared according to Example EL16, and the solution of the title compound is isolated. The dilution factor relative to the antibody fragment is approximately 2.5.

m/z (Calc.): 26173 m/z (exp.): 26174 ± 20

Example ELE8

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-2-[Methyl-(3-(AP39r)-disulfanyl-propionyl)-amino]-propionic acid-4-[2-(7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-5,9-dioxo-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadec-3-yl)-propenyl]-thiazol-2-ylmethyl ester

Analogously to Example ELE1, the antibody fragment that is reduced according to Example ELE1a is reacted with effector-linker conjugate A that is prepared according to Example EL17, and the solution of the title compound is isolated. The dilution factor relative to the antibody fragment is approximately 2.5.

m/z (Calc.): 26174 m/z (exp.): 26163 ± 20

Example ELE9

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-Carbonic acid-10-allyl-11-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadec-7-yl ester 4-(3-(AP39r)-sulfanyl-2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl ester

Analogously to Example ELE1, the antibody fragment that is reduced according to Example ELE1a is reacted with effector-linker conjugate A that is prepared according to Example EL13, and the solution of the title compound is isolated. The dilution factor relative to the antibody fragment is approximately 2.5.

m/z (Calc.): 26238 m/z (exp.): 26224 ± 20

Example ELE10

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-Carbonic acid-10-allyl-7-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadec-11-yl ester 4-(3-(AP39r)-sulfanyl-2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl ester

Analogously to Example ELE1, the antibody fragment that is reduced according to Example ELE1a is reacted with effector-linker conjugate A that is prepared according to Example EL15, and the solution of the title compound is isolated. The dilution factor relative to the antibody fragment is approximately 2.5.

m/z (Calc.): 26238 m/z (exp.): 26243 ± 20

Example ELE11

4-(3-(AP39r)-Sulfanyl-2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl)-butanoic acid 4-(1S,3S,7S,10R,11S, 12S,16R)-[10-allyl-11-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadec-7-yloxycarbonyloxymethyl]-2-nitro-phenyl ester

Analogously to Example ELE1, the antibody fragment that is reduced according to Example ELE1a is reacted with effector-linker conjugate A that is prepared according to Example EL19, and the solution of the title compound is isolated. The dilution factor relative to the antibody fragment is approximately 2.5.

m/z (Calc.): 26383 m/z (exp.): 26377 ± 20

Example ELE12

4-(3-(AP39r)-Sulfanyl-2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl)-butanoic acid 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[10-allyl-7-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadec-11-yloxycarbonyloxymethyl]-2-nitro-phenyl ester

Analogously to Example ELE1, the antibody fragment that is reduced according to Example ELE1a is reacted with effector-linker conjugate A that is prepared according to Example EL25, and the solution of the title compound is isolated. The dilution factor relative to the antibody fragment is approximately 2.5.

m/z (Calc.): 26383 m/z (exp.): 26381 ± 20

Example ELE13

6-(3-(AP39r)-sulfanyl-2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl)-hexanoic acid 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S, 16R)-[10-allyl-11-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadec-7-yloxycarbonyloxymethyl]-2-nitro-phenyl ester

Analogously to Example ELE1, the antibody fragment that is reduced according to Example ELE1a is reacted with the effector-linker conjugate A that is prepared

according to Example EL21, and the solution of the title compound is isolated. The dilution factor relative to the antibody fragment is approximately 2.5.
m/z (Calc.) : 26411 m/z (exp.): 26384 ± 30
m/z (Calc.) : 25673 m/z (exp.): 25657 ± 20 (6-(3-(AP39r)-sulfanyl-2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl)-hexanoic acid fragment)

Example ELE14
11-(3-(AP39r)-sulfanyl-2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl)-undecanoic acid 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S, 16R)-[10-allyl-11-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadec-7-yloxycarbonyloxymethyl]-2-nitro-phenyl ester
Analogously to Example ELE1, the antibody fragment that is reduced according to Example ELE1a is reacted with the effector-linker conjugate A that is prepared according to Example EL23 and the solution of the title compound is isolated. The dilution factor relative to the antibody fragment is approximately 2.5.
m/z (Calc.) : 26482 m/z (exp.): 26477 ± 20
m/z (Calc.) : 25744 m/z (exp.): 26752 ± 20 (11-(3-(AP39r)-sulfanyl-2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl)-undecanoic acid fragment)

Example ELE15
6-(3-(AP39r)-sulfanyl-2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl)-hexanoic acid 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S, 16R)-[10-allyl-7-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadec-11-yloxycarbonyloxymethyl]-2-nitro-phenyl ester
Analogously to Example ELE1, the antibody fragment that is reduced according to Example ELE1a is reacted with the effector-linker conjugate A that is prepared according to Example EL27 and the solution of the title compound is isolated. The dilution factor relative to the antibody fragment is approximately 2.5.
m/z (Calc.) : 26411 m/z (exp.): 26398 ± 20
m/z (Calc.) : 25673 m/z (exp.): 25665 ± 20 (6-(3-(AP39r)-sulfanyl-2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl)-hexanoic acid fragment)

Example ELE16

11-(3-(AP39r)-sulfanyl-2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl)-undecanoic acid 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S, 16R)-[10-allyl-7-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadec-11-yloxycarbonyloxymethyl]-2-nitro-phenyl ester

Analogously to Example ELE1, the antibody fragment that is reduced according to Example ELE1a is reacted with the effector-linker conjugate A that is prepared according to Example EL29 and the solution of the title compound is isolated. The dilution factor relative to the antibody fragment is approximately 2.5.

m/z (Calc.) : 26482 m/z (exp.): 26491 ± 20

m/z (Calc.) : 25744 m/z (exp.): 25757 ± 20 (11-(3-(AP39r)-sulfanyl-2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl)-undecanoic acid fragment)

Example ELE17

4-(3-(AP39r)-sulfanyl-2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl)-butanoic acid 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S, 16R)-[10-allyl-11-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadec-7-yloxycarbonyloxymethyl]-phenyl ester

Analogously to Example ELE1, the antibody fragment that is reduced according to Example ELE1a is reacted with the effector-linker conjugate A that is prepared according to Example EL31 and the solution of the title compound is isolated. The dilution factor relative to the antibody fragment is approximately 2.5.

m/z (Calc.) : 26338 m/z (exp.): 26304 ± 30

Example ELE18

6-(3-(AP39r)-sulfanyl-2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl)-hexanoic acid 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S, 16R)-[10-allyl-11-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadec-7-yloxycarbonyloxymethyl]-phenyl ester

Analogously to Example ELE1, the antibody fragment that is reduced according to Example ELE1a is reacted with the effector-linker conjugate A that is prepared according to Example EL33 and the solution of the title compound is isolated. The dilution factor relative to the antibody fragment is approximately 2.5.

m/z (Calc.) : 26366 m/z (exp.): 26347 ± 30

Example ELE19

11-(3-(AP39r)-sulfanyl-2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl)-undecanoic acid 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S, 16R)-[10-allyl-11-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadec-7-yloxycarbonyloxymethyl]-phenyl ester

Analogously to Example ELE1, the antibody fragment that is reduced according to Example ELE1a is reacted with the effector-linker conjugate A that is prepared according to Example EL35 and the solution of the title compound is isolated. The dilution factor relative to the antibody fragment is approximately 2.5.

m/z (Calc.) : 26437 m/z (exp.): 26412 ± 30

Example ELE20

4-(3-(AP39r)-sulfanyl-2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl)-butanoic acid 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S, 16R)-[10-allyl-7-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadec-11-yloxycarbonyloxymethyl]-2-nitro-phenyl ester

Analogously to Example ELE1, the antibody fragment that is reduced according to Example ELE1a is reacted with the effector-linker conjugate A that is prepared according to Example EL37 and the solution of the title compound is isolated. The dilution factor relative to the antibody fragment is approximately 2.5.

m/z (Calc.) : 26338 m/z (exp.): 26338 ± 20

Example ELE21

6-(3-(AP39r)-sulfanyl-2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl)-hexanoic acid 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S, 16R)-[10-allyl-7-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadec-11-yloxycarbonyloxymethyl]-phenyl ester

Analogously to Example ELE1, the antibody fragment that is reduced according to Example ELE1a is reacted with the effector-linker conjugate A that is prepared according to Example EL39 and the solution of the title compound is isolated. The dilution factor relative to the antibody fragment is approximately 2.5.

m/z (Calc.) : 26366 m/z (exp.): 26384 ± 30

Example ELE22

11-(3-(AP39r)-sulfanyl-2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl)-undecanoic acid 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S, 16R)-[10-allyl-7-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadec-11-yloxycarbonyloxymethyl]-phenyl ester

Analogously to Example ELE1, the antibody fragment that is reduced according to Example ELE1a is reacted with the effector-linker conjugate A that is prepared according to Example EL41 and the solution of the title compound is isolated. The dilution factor relative to the antibody fragment is approximately 2.5.

m/z (Calc.) : 26437 m/z (exp.): 26421 ± 30

Example ELE23

4-(3-(AP39r)-sulfanyl-2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl)-butanoic acid 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S, 16R)-[10-allyl-11-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadec-7-yloxycarbonyloxymethyl]-2-chloro-phenyl ester

Analogously to Example ELE1, the antibody fragment that is reduced according to Example ELE1a is reacted with the effector-linker conjugate A that is prepared according to Example EL43 and the solution of the title compound is isolated. The dilution factor relative to the antibody fragment is approximately 2.5.

m/z (Calc.) : 26373 m/z (exp.): 26358 ± 20

m/z (Calc.) : 25645 m/z (exp.): 25627 ± 20 (4-(3-(AP39r)-sulfanyl-2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl)-butanoic acid fragment)

Example ELE24

6-(3-(AP39r)-sulfanyl-2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl)-hexanoic acid 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S, 16R)-[10-allyl-11-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadec-7-yloxycarbonyloxymethyl]-2-chloro-phenyl ester

Analogously to Example ELE1, the antibody fragment that is reduced according to Example ELE1a is reacted with the effector-linker conjugate A that is prepared

according to Example EL45 and the solution of the title compound is isolated. The dilution factor relative to the antibody fragment is approximately 2.5.
m/z (Calc.) : 26401 m/z (exp.): 26395 ± 20

Example ELE25
11-(3-(AP39r)-sulfanyl-2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl)-undecanoic acid 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S, 16R)-[10-allyl-11-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadec-7-yloxycarbonyloxymethyl]-2-chlor-phenyl ester
Analogously to Example ELE1, the antibody fragment that is reduced according to Example ELE1a is reacted with the effector-linker conjugate A that is prepared according to Example EL47 and the solution of the title compound is isolated. The dilution factor relative to the antibody fragment is approximately 2.5.
m/z (Calc.) : 26471 m/z (exp.): 26463 ± 20

Example ELE26
4-(3-(AP39r)-sulfanyl-2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl)-butanoic acid 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S, 16R)-[10-allyl-7-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadec-11-yloxycarbonyloxymethyl]-2-chloro-phenyl ester
Analogously to Example ELE1, the antibody fragment that is reduced according to Example ELE1a is reacted with the effector-linker conjugate A that is prepared according to Example EL49 and the solution of the title compound is isolated. The dilution factor relative to the antibody fragment is approximately 2.5.
m/z (Calc.) : 26373 m/z (exp.): 26341 ± 30

Example ELE27
6-(3-(AP39r)-sulfanyl-2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl)-hexanoic acid 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S, 16R)-[10-allyl-7-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadec-11-yloxycarbonyloxymethyl]-2-chlor-phenyl ester
Analogously to Example ELE1, the antibody fragment that is reduced according to Example ELE1a is reacted with the effector-linker conjugate A that is prepared

according to Example EL51 and the solution of the title compound is isolated. The dilution factor relative to the antibody fragment is approximately 2.5.
m/z (Calc.) : 26401 m/z (exp.): 26391 ± 20

Example ELE28
11-(3-(AP39r)-sulfanyl-2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl)-undecanoic acid 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S, 16R)-[10-allyl-7-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadec-11-yloxycarbonyloxymethyl]-2-chlor-phenyl ester
Analogously to Example ELE1, the antibody fragment that is reduced according to Example ELE1a is reacted with the effector-linker conjugate A that is prepared according to Example EL53 and the solution of the title compound is isolated. The dilution factor relative to the antibody fragment is approximately 2.5.
m/z (Calc.) : 26471 m/z (exp.): 26466 ± 20

Example ELE29
(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-Carbonic acid 10-allyl-11-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadec-7-yl ester 4-[4-(3-(AP39r)-sulfanyl-2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl)-butyrylamino]-3-nitro-benzyl ester
Analogously to Example ELE1, the antibody fragment that is reduced according to Example ELE1a is reacted with the effector-linker conjugate A that is prepared according to Example EL55 and the solution of the title compound is isolated. The dilution factor relative to the antibody fragment is approximately 2.5.
m/z (Calc.) : 26337 m/z (exp.): ± 20

Example ELE30
(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-Carbonic acid 10-allyl-11-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadec-7-yl ester 4-[6-(3-(AP39r)-sulfanyl-2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl)-hexanoylamino]-3-nitro-benzyl ester
Analogously to Example ELE1, the antibody fragment that is reduced according to Example ELE1a is reacted with the effector-linker conjugate A that is prepared

according to Example EL57 and the solution of the title compound is isolated. The dilution factor relative to the antibody fragment is approximately 2.5.
m/z (Calc.) : 26365 m/z (exp.): ± 20

Example ELE31
(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-Carbonic acid 10-allyl-11-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadec-7-yl ester 4-[11-(3-(AP39r)-sulfanyl-2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl)-undecanoylamino]-3-nitro-benzyl ester
Analogously to Example ELE1, the antibody fragment that is reduced according to Example ELE1a is reacted with the effector-linker conjugate A that is prepared according to Example EL59 and the solution of the title compound is isolated. The dilution factor relative to the antibody fragment is approximately 2.5.
m/z (Calc.) : 26436 m/z (exp.): ± 20

Example ELE32
(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-Carbonic acid 10-allyl-11-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadec-7-yl ester 6-(3-(AP39r)-sulfanyl-2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl)-hexyl ester
Analogously to Example ELE1, the antibody fragment that is reduced according to Example ELE1a is reacted with the effector-linker conjugate A that is prepared according to Example EL61 and the solution of the title compound is isolated. The dilution factor relative to the antibody fragment is approximately 2.5.
m/z (Calc.) : 26246 m/z (exp.): ± 20

Example ELE33
4-(3-(2H8-Ab)x-sulfanyl-2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl)-butanoic acid 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S, 16R)-[10-allyl-7-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadec-11-yloxycarbonyloxymethyl]-2-nitro-phenyl ester
100 µl of a solution of the thionylated antibody prepared according to Example ELE33a (about 3 nmol, about 6 thiol groups) are mixed with 42.3 µl of a 1.1 mM

solution of the effector-linker conjugate A prepared according to Example EL25 in PBS, and the mixture is incubated at 23°C for 1 hour. Desalination is performed by using a pre-equilibrated NAP5 column with a loading of 150 µl of the reaction solution. After elution with PBS, the solution of the title compound is isolated. The loading factor x of antibody 2H8-A in relation to effector-linker is about 1:4 to 1:5.

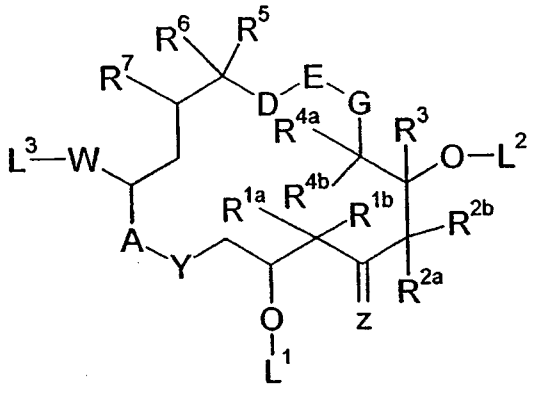
Example ELE33a

Thionylation of a complete immunoglobuline (IgG), e.g., the 2H8 antibody

For the introduction of thionyl groups an amine-free solution of the 2H8 antibody in phosphate buffer having a concentration in the range of about 1-10 mg/ml at a pH of 7.2 is mixed with the 10- to 100-fold excess of 2-iminothiolane and is allowed to react for 1 hour at 23 °C. The number of the introduced thiol groups is 1 to about 15 depending on the excess of reagent.

Claims:

1. Effector conjugate of general formula (I):



I,

in which

R^{1a}, R^{1b}, independently of one another, are hydrogen, C_1-C_{10} alkyl, aryl, aralkyl, or together a $-(CH_2)_m$ group, in which m is 2 to 5,

R^{2a}, R^{2b}, independently of one another, are hydrogen, C_1-C_{10} alkyl, aryl, aralkyl, or together a $-(CH_2)_n$ group, in which n is 2 to 5, or C_2-C_{10} alkenyl, or C_2-C_{10} alkynyl,

R^3 is hydrogen, C_1-C_{10} alkyl, aryl or aralkyl, and

R^{4a}, R^{4b}, independently of one another, are hydrogen, C_1-C_{10} alkyl, aryl, aralkyl, or together a $-(CH_2)_p$ group, in which p is 2 to 5,

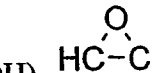
R^5 is hydrogen, C_1-C_{10} alkyl, aryl, aralkyl, CO_2H, CO_2alkyl, CH_2OH, CH_2Oalkyl, CH_2Oacyl, CN, CH_2NH_2, CH_2N(alkyl, acyl)$_{1,2}$, or CH_2Hal,

Hal is a halogen atom,

R^6, R^7 in each case are hydrogen, or together an additional bond, or together an

oxygen atom, or together an NH group, or together an N-alkyl group, or together a CH_2 group, and

G is an oxygen atom or CH_2,

D-E is a group H_2C-CH_2, HC=CH, C≡C, CH(OH)-CH(OH), CH(OH)-CH_2, CH_2-CH(OH),  , O-CH_2, or, if G represents a CH_2 group, D-E is

CH_2-O,

W is a group C(=X)R^8, or a bicyclic or tricyclic aromatic or heteroaromatic radical,

L^3 is hydrogen, or, if a radical in W contains a hydroxyl group, forms a group O-L^4 with the latter, or, if a radical in W contains an amino group, forms a group NR^{25}-L^4 with the latter,

R^{25} is hydrogen or C_1-C_{10} alkyl,

X is an oxygen atom, or two OR^{20} groups, or a C_2-C_{10} alkylenedioxy group that may be straight or branched, or H/OR^9, or a $CR^{10}R^{11}$ group,

R^8 is hydrogen, C_1-C_{10} alkyl, aryl, aralkyl, halogen or CN, and

R^9 is hydrogen or a protective group PG^X,

R^{10}, R^{11}, in each case independently of one another, are hydrogen, C_1-C_{20} alkyl, aryl, aralkyl, or together with a methylene carbon atom form a 5- to 7-membered carbocyclic ring,

Z can represent oxygen or H/OR^{12},

R^{12} can represent hydrogen or a protective group PG^Z,

A-Y can represent a group O-C(=O), O-CH_2, CH_2-C(=O), NR^{21}-C(=O) or NR^{21}-SO_2,

R^{20} can represent C_1-C_{20} alkyl,

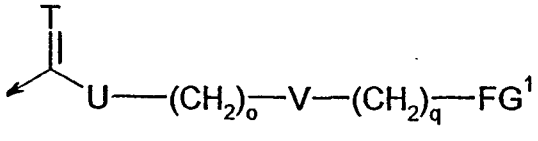
R^{21} can represent a hydrogen atom or C_1-C_{10} alkyl,

PG^X, PG^Y, and PG^Z can represent a protective group PG, and

L^1, L^2, and L^4, independently of one another, can represent hydrogen, a group C(=O)Cl, a group C(=S)Cl, a group PG^Y or a linker of general formula (III) or (IV);

provided that at least one substituent L^1, L^2 or L^4 represents a linker of general formula (III) or (IV);

the linker of general formula (III) has the following structure,



III,

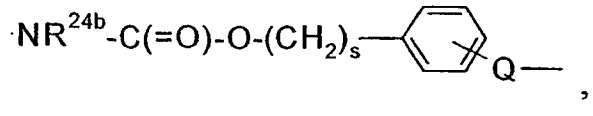
in which

T can represent oxygen or sulfur,

U can represent oxygen, CHR^{22}, CHR^{22}-NR^{23}-C(=O)-, O-C(=O)-CHR^{22}-NR^{23}-C(=O)-, O-C(=O)-CHR^{22}-NR^{23}-C(=S)-, CHR^{22}-NR^{23}-C(=S)- or NR^{24a},

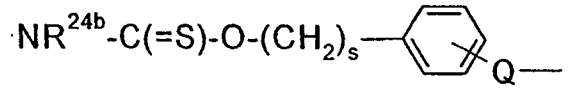
o can represent 0 to 15,

V can represent a bond, aryl, a group



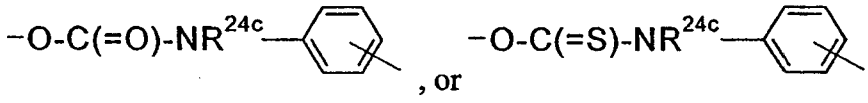
,

or a group



s can represent 0 to 4,

Q can represent a bond, O-C(=O)-NR^{24c}, O-C(=S)-NR^{24c},

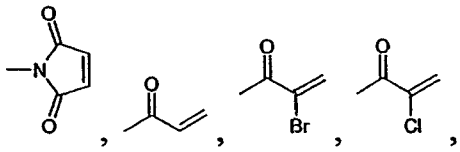


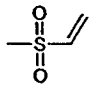
R^{22} can represent hydrogen, C_1-C_{10} alkyl, aryl or aralkyl,

R^{23} can represent hydrogen or C_1-C_{10} alkyl,

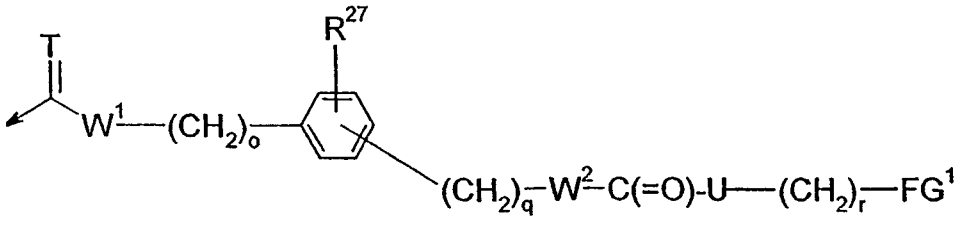
R^{24a}, R^{24b}, and R^{24c}, independently of one another, can represent hydrogen or C_1-C_{10} alkyl,

q can represent 0 to 15,

FG^1 can represent C_1-C_{10} alkyl-S_3, 

 , or CO_2H; and

the linker of general formula (IV) has the following structure,



IV,

in which

T can represent oxygen or sulfur,

W^1, W^2 are the same or different and can represent oxygen or NR^{24a},

o can represent 0 to 5,

R^{24a} can represent hydrogen or C_1-C_{10} alkyl,

R^{27} can represent halogen, CN, NO_2, CO_2R^{28}, or OR^{28},

R^{28} can represent hydrogen, C_1-C_{10} alkyl, aryl or aralkyl,

q can represent 0 to 5,

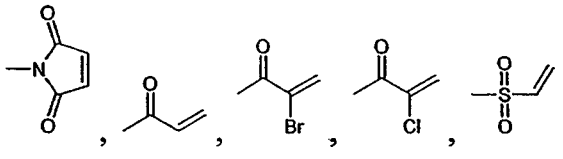
U can represent oxygen, CHR^{22}, CHR^{22}-NR^{23}-C(=O)-, CHR^{22}-NR^{23}-C(=S)- or C_1-C_{20} alkyl,

R^{22} can represent hydrogen, C_1-C_{10} alkyl, aryl or aralkyl,

R^{23} can represent hydrogen or C_1-C_{10} alkyl,

r can represent 0 to 20,

FG^1 can represent C_1-C_{10} alkyl-S_3,



, or CO_2H,

as a single isomer or a mixture of different isomers and/or as a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. Effector conjugate according to claim 1, wherein:

A-Y represents O-C(=O) or NR^{21}-C(=O),

D-E represents an H_2C-CH_2 group,

G represents a CH_2 group,

Z represents an oxygen atom,

R^{1a}, R^{1b} in each case represent C_1-C_{10} alkyl or together a $-(CH_2)_p$ group with p equal to 2 or 3 or 4,

R^{2a}, R^{2b}, independently of one another, represent hydrogen, C_1-C_{10} alkyl, C_2-C_{10} alkenyl, or C_2-C_{10} alkynyl,

R^3 represents hydrogen,

R^{4a}, R^{4b}, independently of one another, represent hydrogen or C_1-C_{10} alkyl;

R^5 represents hydrogen, or C_1-C_4 alkyl or CH_2OH or CH_2NH_2 or $CH_2N(alkyl, acyl)_{1,2}$ or CH_2Hal,

R^6 and R^7 together represent an additional bond or together an NH group, or together an N-alkyl group, or together a CH_2 group, or together an oxygen atom,

W represents a group $C(=X)R^8$ or a 2-methylbenzothiazol-5-yl radical or a 2-methylbenzoxazol-5-yl radical or a quinolin-7-yl radical or a 2-aminomethylbenzothiazol-5-yl radical or a 2-hydroxymethylbenzothiazol-5-yl radical or a 2-aminomethyl-benzoxazol-5-yl radical or a 2-hydroxymethylbenzoxazol-5-yl radical,

X represents a $CR^{10}R^{11}$ group,

R^8 represents hydrogen or C_1-C_4 alkyl or a fluorine atom or a chlorine atom or a bromine atom,

R^{10}/R^{11} represent hydrogen/2-methylthiazol-4-yl or hydrogen/2-pyridyl or hydrogen/2-methyloxazol-4-yl or hydrogen/2-aminomethylthiazol-4-yl or hydrogen/2-aminomethyloxazol-4-yl or hydrogen/2-hydroxymethylthiazol-4-yl or hydrogen/2-hydroxymethyloxazol-4-yl.

3. Effector conjugate according to claim 1 or 2, wherein the effector element is selected from the group that consists of:

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-[1-methyl-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-16-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-methyl-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-[1-methyl-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-16-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-4,8-dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-[1-methyl-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]hepta-decane-5,9-dione;

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-7,11-dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]hepta-decane-5,9-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-[1-fluoro-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1-fluoro-vinyl]-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-1-fluoro-vinyl]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-fluoro-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1-fluoro-vinyl]-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-1-fluoro-vinyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-[1-chloro-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1-chloro-vinyl]-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-1-chloro-vinyl]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-chloro-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1-chloro-vinyl]-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-1-chloro-vinyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-[1-fluoro-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1-fluoro-vinyl]-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-1-fluoro-vinyl]-4,8-dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-[1-fluoro-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1-fluoro-vinyl]-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]hepta-decane-5,9-dione;

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-1-fluoro-vinyl]-7,11-dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]hepta-decane-5,9-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-[1-chloro-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1-chloro-vinyl]-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-1-chloro-vinyl]-4,8-dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-[1-chloro-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1-chloro-vinyl]-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]hepta-decane-5,9-dione;

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-1-chloro-vinyl]-7,11-dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-[1-methyl-2-(2-pyridyl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-methyl-2-(2-pyridyl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-[1-methyl-2-(2-pyridyl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-[1-methyl-2-(2-pyridyl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-[1-fluoro-2-(2-pyridyl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-fluoro-2-(2-pyridyl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-[1-chloro-2-(2-pyridyl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-chloro-2-(2-pyridyl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-[1-fluoro-2-(2-pyridyl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-[1-fluoro-2-(2-pyridyl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-[1-chloro-2-(2-pyridyl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-[1-chloro-2-(2-pyridyl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-[1-methyl-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-oxazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-16-[2-(2-Aminomethyl-oxazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-methyl-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-oxazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-oxazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-[1-methyl-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-oxazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-16-[2-(2-Aminomethyl-oxazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-4,8-dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-[1-methyl-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-oxazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]hepta-decane-5,9-dione;

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-oxazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-7,11-dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]hepta-decane-5,9-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-[1-fluoro-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-oxazol-4-yl)-1-fluoro-vinyl]-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-Aminomethyl-oxazol-4-yl)-1-fluoro-vinyl]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-fluoro-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-oxazol-4-yl)-1-fluoro-vinyl]-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-oxazol-4-yl)-1-fluoro-vinyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-[1-chloro-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-oxazol-4-yl)-1-chloro-vinyl]-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-Aminomethyl-oxazol-4-yl)-1-chloro-vinyl]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-chloro-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-oxazol-4-yl)-1-chloro-vinyl]-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-oxazol-4-yl)-1-chloro-vinyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-[1-fluoro-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-oxazol-4-yl)-1-fluoro-vinyl]-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-Aminomethyl-oxazol-4-yl)-1-fluoro-vinyl]-4,8-dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-[1-fluoro-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-oxazol-4-yl)-1-fluoro-vinyl]-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]hepta-decane-5,9-dione;

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-oxazol-4-yl)-1-fluoro-vinyl]-7,11-dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]hepta-decane-5,9-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-[1-chloro-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-oxazol-4-yl)-1-chloro-vinyl]-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-Aminomethyl-oxazol-4-yl)-1-chloro-vinyl]-4,8-dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-[1-chloro-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-oxazol-4-yl)-1-chloro-vinyl]-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]hepta-decane-5,9-dione;

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-oxazol-4-yl)-1-chloro-vinyl]-7,11-dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]hepta-decane-5,9-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-[2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-16-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-[2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-16-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-4,8-dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-[2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-7,11-dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-[2-(2-pyridyl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[2-(2-pyridyl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-[2-(2-pyridyl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-[2-(2-pyridyl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-propyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-7-propyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-propyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-propyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-10-propyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-10-propyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-butyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-7-butyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-butyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-butyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-10-butyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-10-butyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-allyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-7-allyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-allyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-allyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-10-allyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-10-allyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-prop-2-inyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-7-prop-2-inyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-prop-2-inyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-prop-2-inyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-10-prop-2-inyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-10-prop-2-inyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-but-3-enyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-7-but-3-enyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-but-3-enyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-but-3-enyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-10-but-3-enyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-10-but-3-enyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-but-3-inyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-7-but-3-inyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-but-3-inyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-but-3-inyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-10-but-3-inyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-10-but-3-inyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-propyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-7-propyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-propyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-propyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-10-propyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-10-propyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-butyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-7-butyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-butyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-butyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-10-butyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-10-butyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-allyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-7-allyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-allyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-allyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-10-allyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-10-allyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-prop-2-inyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-7-prop-2-inyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-prop-2-inyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-prop-2-inyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-10-prop-2-inyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-10-prop-2-inyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-but-3-enyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-7-but-3-enyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-but-3-enyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-but-3-enyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-10-but-3-enyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-10-but-3-enyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-but-3-inyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-7-but-3-inyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-but-3-inyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-but-3-inyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-10-but-3-inyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-10-but-3-inyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,

wherein the hydrogen atoms in the above-mentioned effector elements are replaced in the positions indicated in formula (I) by radicals L^1-L^3.

4. Effector conjugate according to any one of claims 1-3, wherein the linker is selected from the group that consists of the compounds of general formula (III), wherein

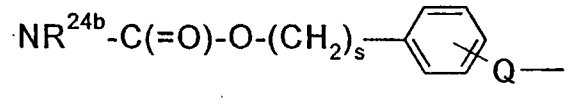
V represents a bond or an aryl radical,

o is zero, and

T is an oxygen atom.

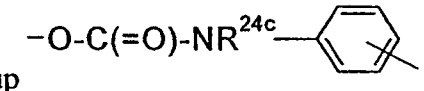
5. Effector conjugate according to any one of claims 1-3, wherein the linker is selected from the group that consists of the compounds of general formula (III), wherein

V represents a bond or an aryl radical or a group



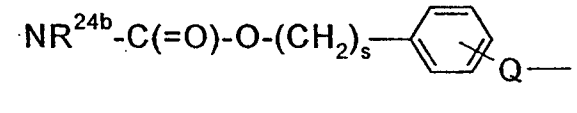
,

o is 0 to 4, and

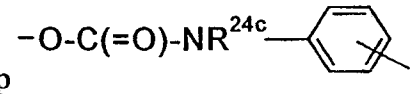
Q is a bond or a group  .

6. Effector conjugate according to claim 5, wherein

V is a bond or a group



,

Q is a bond or a group  ,

o is 0, 2 or 3,

s is 1, and

T is an oxygen atom.

7. Effector conjugate according to any one of claims 1-3, wherein the linker is selected from the group that consists of compounds of general formula (IV), wherein

o is 0 to 4, and

q is 0 to 3.

8. Effector conjugate according to claim 7, wherein

o is 0, 2 or 3,

W^1 is oxygen,

q is 0,

R^{22} is hydrogen, C_1-C_3 alkyl or aralkyl,

R^{23} is hydrogen or C_1-C_3 alkyl,

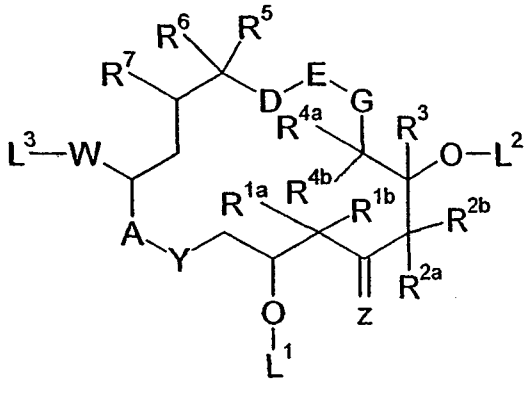
R^{24a} is hydrogen or C_1-C_3 alkyl,

R^{27} is fluorine, chlorine, CN, NO_2, CO_2R^{28} or OR^{28},

R^{28} is hydrogen or C_1-C_5 alkyl, and

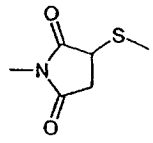
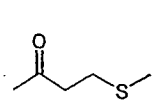
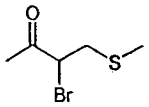
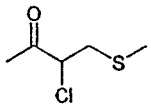
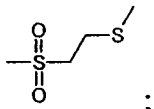
U is oxygen, CHR^{22}, or CHR^{22}-NR^{23}-C(=O)-.

9. Effector recognition unit conjugate of general formula (I),



I,

wherein the substituents therein have the meanings that are mentioned in claim 1, but at least one group FG^1 is replaced by a group FG^{2a} or FG^{2b}, wherein FG^{2a} or FG^{2b} can have the following meanings:

FG^{2a}: -S-S-,  ,  ,  ,  ,  ;

FG^{2b}: -CONH-;

and wherein a recognition unit is conjugated via a sulfur atom with the group FG^{2a} or via an amide function with group FG^{2b}; wherein the recognition unit is selected from the group that consists of peptides, soluble receptors, cytokines, lymphokines, aptamers, spiegelmers, recombinant proteins, new framework structures, monoclonal antibodies and fragments of monoclonal antibodies;

as a single isomer or a mixture of different isomers and/or as a pharmaceutically acceptable salt thereof.

10. Effector recognition unit conjugate according to claim 9, wherein the conjugate contains more than one recognition unit, and wherein the recognition units are identical.

11. Effector recognition unit conjugate according to claim 9 or 10, wherein the recognition unit is an antibody, or an antigen-binding fragment thereof, which is specific for an antigen that is selected from the group that consists of the antigens that are cited in Table 1, as well as CD19, CD20, CD40, CD22, CD25, CD5, CD52, CD10, CD2, CD7, CD33, CD38, CD40, CD72, CD4, CD21, CD37, CD30, VCAM, CD31, ELAM, endoglin, VEGFRI/II, $\alpha_v\beta_3$, Tie1/2, TES23 (CD44ex6), phosphatidylserine, PSMA, VEGFR/VEGF complex and ED-B-fibronectin.

12. Linker of general formula (III^1):

$$RG^1-(CH_2)_o-V-(CH_2)_q-FG^1 \qquad III^1,$$

in which

RG^1 is an O=C=N group or an S=C=N group, and o, V, q and FG^1 have the meanings that are mentioned in claim 1;

or linker of general formula (III^2):

$$RG^2-(CH_2)_o-V-(CH_2)_q-FG^1 \qquad III^2,$$

in which

RG^2 is a Hal-C(=T)-CHR^{22} group, or a Hal-C(=T)-CHR^{22}-NR^{23}-C(=T) group, or an R^{26}-C(=O)-O-C(=T)-CHR^{22} group, or an R^{26}-C(=O)-O-C(=T)-CHR^{22}-NR^{23}-C(=T) group, wherein R^{26} is C_1-C_{10} alkyl, aryl, or aralkyl, and o, V, q and FG^1 have the meanings that are mentioned in claim 1;

or linker of general formula (III^3):

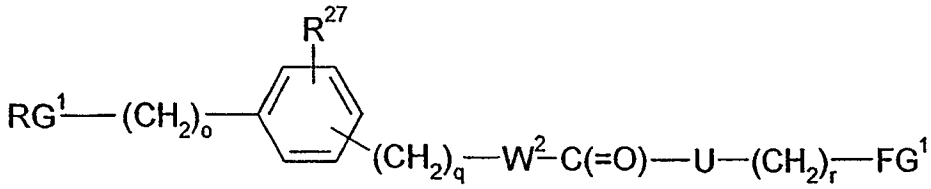
$$RG^3-(CH_2)_o-V-(CH_2)_q-FG^1 \qquad III^3,$$

in which

RG^3 is an OH group, or an NHR^{24a} group, or a COOH group, and o, V, q and FG^1 have the meanings that are mentioned in claim 1;

but with the proviso that the compound 1-(4-amino-phenyl)-pyrrole-2,5-dione is not included.

13. Linker of general formula (IV^1):

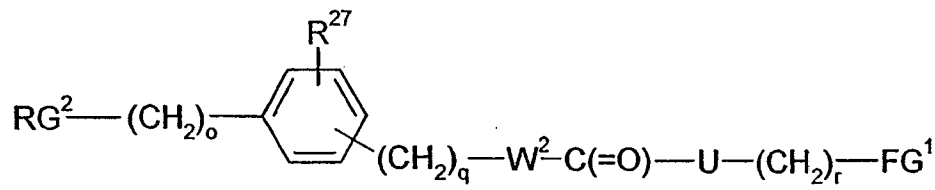


IV^1

in which

RG^1 is an O=C=N group or an S=C=N group, and o, q, r, W^2, R^{27}, U and FG^1 have the meanings that are mentioned in claim 1;

or linker of general formula (IV^2):

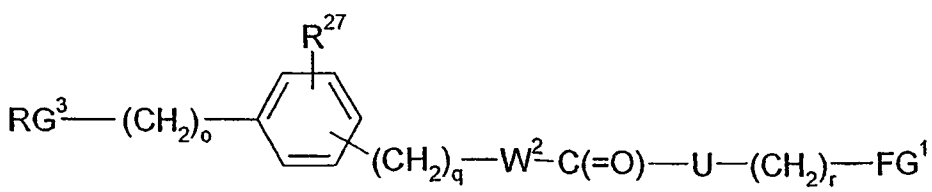


IV^2

in which

RG^2 is a Hal-C(=T)-CHR^{22} group, or a Hal-C(=T)-CHR^{22}-NR^{23}-C(=T) group, or an R^{26}-C(=O)-O-C(=T)-CHR^{22} group, or an R^{26}-C(=O)-O-C(=T)-CHR^{22}-NR^{23}-C(=T) group, wherein R^{26} is C_1-C_{10} alkyl, aryl, or aralkyl, and R^{22}, R^{23}, T, o, q, r, W^2, R^{27}, U and FG^1 have the meanings that are mentioned in claim 1;

or linker of general formula (IV^3):



IV^3

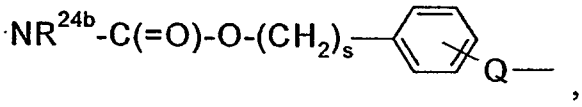
in which

RG^3 is an OH group or an NHR^{24a} group or a COOH group, and R^{24}, o, q, r, W^2, R^{27}, U and FG^1 have the meanings that are mentioned in claim 1.

14. Linker according to claim 12, wherein V represents a bond or an aryl radical, o is equal to zero, and T is an oxygen atom.

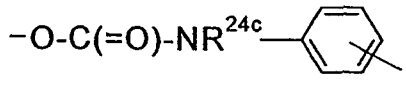
15. Linker according to claim 12, wherein

V represents a bond or an aryl radical or a group



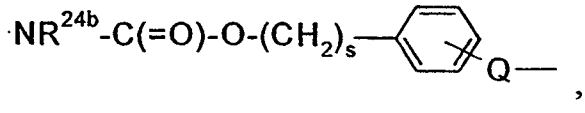
,

o is 0 to 4, and

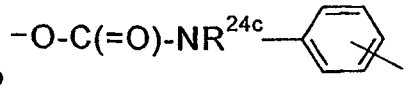
Q is a bond or a group  .

16. Linker according to claim 15, wherein

V is a bond or a group



,

Q is a bond or a group  ,

o is 0, 2 or 3,

s is 1, and

T is an oxygen atom.

17. Linker according to claim 13, wherein

o is 0 to 4, and

q is 0 to 3.

18. Linker according to claim 17, wherein

o is 0, 2 or 3,

W^1 is oxygen,

q is 0,

R^{22} is hydrogen, C_1-C_3 alkyl or aralkyl,

R^{23} is hydrogen or C_1-C_3 alkyl,

R^{24a} is hydrogen or C_1-C_3 alkyl,

R^{27} is fluorine, chlorine, CN, NO_2, CO_2R^{28} or OR^{28},

R^{28} is hydrogen, or C_1-C_5 alkyl, and

U is oxygen, CHR^{22}, or CHR^{22}-NR^{23}-C(=O)-.

19. Method for the production of effector conjugates according to any one of claims 1-8, wherein a compound of general formula (I), wherein the substituents have the meanings that are mentioned in claim 1, but the condition that at least one substituent L^1, L^2 or L^4 represent a linker of general formula (III) or (IV) need not be met, and at least one substituent L^1, L^2 or L^4 represents hydrogen, a group C(=O)Cl, or a group C(=S)Cl, is reacted with a linker that is selected from the group that consists of a linker of general formula (III^1), (III^2), (III^3), (IV^1), (IV^2) or (IV^3), as described in claims 12 to 18.

20. Method for the production of effector recognition unit conjugates according to one of claims 9 to 11, wherein an effector conjugate according to any one of claims 1-8 is reacted with at least one recognition unit as defined in claims 9 and 11.

21. Use of a compound of general formula (I), wherein the substituents have the meanings that are mentioned in claim 1, but the condition that at least one substituent L^1, L^2 or L^4 represent a linker of general formula (III) or (IV) need not be met, and at least one substituent L^1, L^2 or L^4 represents hydrogen, a group C(=O)Cl, or a group C(=S)Cl, in a method according to claim 19.

22. Use of a compound of general formula (I) for the production of an effector recognition unit conjugate according to claims 9 to 11.

23. Use of a linker of general formula (III^1), (III^2), (III^3), (IV^1), (IV^2) or (IV^3) in a method according to claim 19.

24. Use of a linker of general formula (III^1), (III^2), (III^3), (IV^1), (IV^2) or (IV^3) for the production of an effector recognition unit conjugate according to any one of claims 9 to 11.

25. Use of a recognition unit, as defined in claim 9 or 11, in a method according to claim 20.

26. Effector recognition unit conjugate according to any one of claims 9 to 11 for use as a medicament.

27. Effector recognition unit conjugate according to any one of claims 9 to 11 for use as a medicament for treating diseases that are associated with proliferative processes.

28. Effector recognition unit conjugate according to any one of claims 9 to 11 for use as a medicament for treating a disease that is selected from the group that consists of tumors, inflammatory diseases, neurodegenerative diseases, angiogenesis-associated diseases, multiple sclerosis, Alzheimer's disease, and rheumatoid arthritis.

(12) Publicación de la solicitud internacional bajo PCT
(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional
(43) Fecha de publicación internacional : 12 de febrero de 2004 (12.02.2004)
(10) Número de publicación internacional: **WO 2004/012735 A2**

(51) Clasificación internacional de patentes: A61K 31/427
C07D 417/06, 493/04, 207/40, C07C 323/24
(21) Número de solicitud internacional: PCT/EP2003/008483
(22) Fecha de presentación internacional: 31 de julio de 2003 (31.07.2003)
(25) Idioma de la presentación: inglés
(26) Idioma de la publicación: inglés
(30) Antecedentes de prioridad:
102 34 975.4 31 de julio de 2002 (31.07.2002 DE
103 05 098.1 7 de febrero de 2003 (07.02.2003 DE
60/451,673 5 de marzo de 2003 (05.03.2003) US
(71) Solicitante (para todos los estados designados excepto US)**: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE], Müllerstrasse 178, 13353 Berlin (DE).
(72) Inventores:
(75) Inventores/Solicitantes (solo para EEUU): **BERGER, Markus** [DE/DE]; Malplaquetstrasse 35, 13347 Berlin (DE). **SIEMEISTER, Gerhard** [DE/DE]; Reimerswalder Steig 26, 13503 Berlin (DE). **KLAR, Ulrich** [DE/DE]; Isegrimsteig 8A, 13503 Berlin (DE). **WILLUDA, Jörg** [DE/DE]; Platanenstrasse 3, 13156 Berlin (DE). **MENRAD, Andreas** [DE/DE]; Allerstrasse 7, 16515 Oranienburg (DE). **BOSSLET, Klaus** [DE/DE]; Am Kahlschlag 9, 13465 Berlin (DE).
(81) Estados designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
(84) Estados designados (regional): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente euroasiatica (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaración bajo Regla 4.17:

Con respecto a la identidad del inventor (Regla 4.17(i)) para las siguientes designaciones AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,

MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, ZU, VC, VN,, YU, ZA, ZM, ZW, patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG

Publicado:

- Sin el informe de búsqueda internacional y a ser republicado después de recibo el informe.

Véanse las explicaciones („Guidance Notes on Codes an Abbreviations") al comienzo de cada edicion regular de la Gaceta-PCT para la explicación del código de dos dígitos y de las otras abreviaturas

---

(54) Título: Nuevos conjugados de efectores, procedimientos para su preparación y su uso farmacéutico.

(57) Resumen: Se describen conjugados de epotilonas y derivados de epotilonas como efectores con biomoléculas adecuadas (como unidades de reconocimiento. Su producción se lleva a cabo haciendo reaccionar los efectores con ligadores adecuados y los compuestos que son producidos se conjugan con las unidades de reconocimiento. Se describe el uso farmacéutico de los conjugados para el tratamiento de procesos neurodegenerativos o asociados con la angiogénesis.

Nuevos conjugados de efectores, procedimientos para su preparación y su uso farmacéutico

MEMORIA DESCRIPTIVA

Una mejor comprensión y reconocimiento de las regiones de unión, especialmente en el área de los anticuerpos monoclonales o sus fragmentos contra antígenos específicos de tumores, ofrece la posibilidad de pensar en una terapia tumoral selectiva por liberación dirigida de un componente antitumoral activo hacia el objetivo.

La condición para este enfoque, en el cual se acopla un componente activo (efector) altamente activo (tóxico) a una unidad de reconocimiento, específica de tumores, de alto peso molecular como, por ejemplo, a un anticuerpo, consiste en una gran inactividad del conjugado, cuyos componentes mínimos representan una unidad de reconocimiento y un efector, hasta alcanzar el objetivo (tumor). Una vez en el objetivo, el conjugado se une a la superficie celular y el componente activo puede ser liberado, opcionalmente después de una internalización previa de todo el complejo.

Sin embargo, la terapia exitosa de tumores sólidos, sobre todo con anticuerpos monoclonales, puede ser restringida por una penetración insuficiente del anticuerpo en el tumor y la distribución heterogénea del correspondiente antígeno asociado al tumor en el tejido tumoral.

Estas limitaciones podrían evitarse atacando de modo

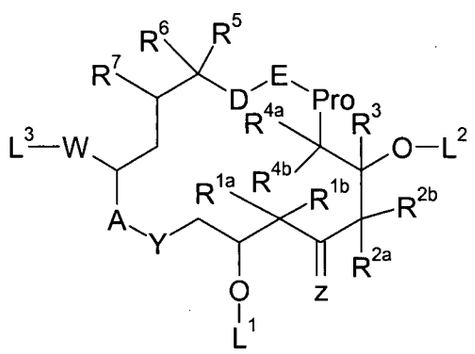
específico el sistema vascular tumoral. El crecimiento de tumores por debajo de un volumen de aproximadamente 2 mm^3 depende de una neoangiogénesis. El posterior crecimiento se basa sobre un sistema vascular intacto que garantiza el abastecimiento de nutrientes o la eliminación de productos de desecho. Por este motivo, la destrucción selectiva de este sistema debería llevar a la muerte del tumor. El ataque del sistema vascular del tumor promete una serie de ventajas frente al ataque directo del tumor propiamente dicho. En comparación con las células tumorales, las células endoteliales son de más fácil acceso, ya que no debe penetrarse ningún tejido tumoral. El daño de un vaso tumoral debería conducir a la muerte de miles de células tumorales. Para dañar un vaso tumoral no es necesario de matar todas las células endoteliales. El ataque específico de células endoteliales en los tumores o en sus proximidades, minimiza los efectos colaterales sistémicos. Las células endoteliales son genéticamente muy estables, de modo que la probabilidad de que desarrollen resistencia a un agente antitumoral es baja.

En el marco de la presente invención, sorprendentemente se encontró una posibilidad para asociar las epotilonas, una clase de componentes activos químicamente muy sensible y altamente funcionalizada y sus análogos, con una unidad de reconocimiento de alto peso molecular por medio de diferentes ligadores en diversas posiciones del componente activo.

Por lo tanto, la presente invención tiene por objeto entre otros,

1. hallar un método para ligar ingredientes activos altamente activos de la clase estructural de las epotilonas y los derivados de epotilonas con ligadores apropiados,
2. sintetizar ligadores apropiados,
3. desarrollar un método para unir estos conjugados de ligadores de epotilonas con unidades de reconocimiento como, por ejemplo, anticuerpos monoclonales o sus fragmentos, formando inmunoconjugados que sean suficientemente estables, tanto química como metabólicamente, para el desarrollo de un fármaco y que sean superiores a las epotilonas o a los derivados de epotilonas básicas en cuanto a su acción terapéutica, la selectividad de su acción y/o los efectos colaterales tóxicos no deseados y/o el alcance de su efecto.

La presente invención comprende conjugados de efectores de la fórmula general I



I,

donde

R^{1a}, R^{1b} son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo-C_1-C_{10}, arilo, aralquilo, o son juntos un grupo -$(CH_2)_m$, donde m es 2 a 5,

R^{2a}, R^{2b} son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo-C_1-C_{10}, arilo, aralquilo, o son juntos un grupo -$(CH_2)_n$, donde n es 2 a 5, o alquenilo-C_2-C_{10} o alquinilo-C_2-C_{10},

R^3 es hidrógeno, alquilo-C_1-C_{10}, arilo o aralquilo,

y

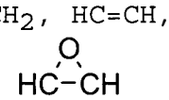
R^{4a}, R^{4b} son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo-C_1-C_{10}, arilo, aralquilo, o son juntos un grupo -$(CH_2)_p$, donde p es 2 a 5,

R^5 es hidrógeno, alquilo-C_1-C_{10}, arilo, aralquilo, CO_2H, CO_2alquilo, CH_2OH, CH_2O-alquilo, CH_2O-acilo, CN, CH_2NH_2, CH_2N(alquilo, acilo)$_{1,2}$ o CH_2Hal,

Hal es un átomo de halógeno,

R^6, R^7 son, en cada caso, hidrógeno o son juntos un enlace adicional, o son juntos un átomo de oxígeno, o son juntos un grupo NH, o son juntos un grupo N-alquilo, o son juntos un grupo CH_2, y

G es un átomo de oxígeno o CH_2,

D-E es un grupo H_2C-CH_2, HC=CH, C≡C, CH(OH)-CH(OH), CH(OH)-CH_2, CH_2-CH(OH),  , O-CH_2, o, en caso de que G

represente un grupo CH_2, es CH_2-O,

W es un grupo $C(=X)R^8$, o es un radical aromático o heteroaromático bi o tricíclico,

L^3 es hidrógeno o, en caso de que un radical en W contenga un grupo hidroxilo, forma con éste un grupo O-L^4 o, en caso de que un radical en W contenga un grupo amino, forma con éste un grupo NR^{25}-L^4,

R^{25} es hidrógeno o alquilo-C_1-C_{10},

X es un átomo de oxígeno, o dos grupos OR^{20}, o un grupo alquilendioxi-C_2-C_{10}, que puede ser de cadena lineal o ramificada, o H/OR^9, o un grupo $CR^{10}R^{11}$;

R^8 es hidrógeno, alquilo-C_1-C_{10}, arilo, aralquilo, halógeno o CN, y

R^9 es hidrógeno o un grupo de protección PG^X,

R^{10}, R^{11} son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo-C_1-C_{20}, arilo, aralquilo, o forman juntos un anillo carbocíclico de 5 a 7 miembros con un átomo de carbono de metileno,

Z es oxígeno o H/OR^{12},

R^{12} es hidrógeno o un grupo de protección PG^Z,

A-Y es un grupo O-C(=O), O-CH_2, CH_2-C(=O), NR^{21}-C(=O) o NR^{21}-SO_2,

R^{20} es alquilo-C_1-C_{20},

R^{21} es un átomo de hidrógeno o alquilo-C_1-C_{10},

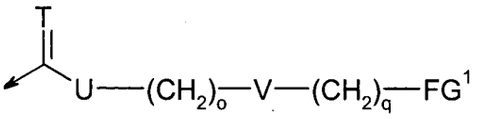
PG^X, PG^Y,

PG^Z son un grupo de protección PG, y

L^1, L^2, L^4 son, independientemente entre sí, hidrógeno, un grupo C(=O)Cl, un grupo C(=S)Cl, un grupo PG^Y o un ligador de la fórmula general (III) o (IV);

con la condición de que al menos un sustituyente L^1, L^2 o L^4 represente un ligador de la fórmula general (III) o (IV);

el ligador de la fórmula general (III) tiene la siguiente estructura,



III,

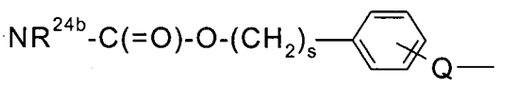
donde

T es oxígeno o azufre,

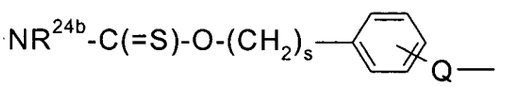
U es oxígeno, CHR^{22}, CHR^{22}-NR^{23}-C(=O)-, CHR^{22}-NR^{23}-C(=S)-, O-C(=O)-CHR^{22}-NR^{23}-C(=O)-, O-C(=O)-CHR^{22}-NR^{23}-C(=S)- o NR^{24a},

o es 0 a 15,

V es un enlace, arilo, un grupo



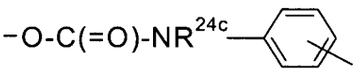
o un grupo



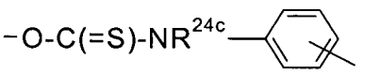
,

s es 0 a 4,

Q es un enlace, O-C(=O)-NR^{24c}, O-C(=S)-NR^{24c},



o



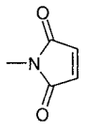
,

R^{22} es hidrógeno, alquilo-C_1-C_{10}, arilo o aralquilo,

R^{23} es hidrógeno o alquilo-C_1-C_{10},

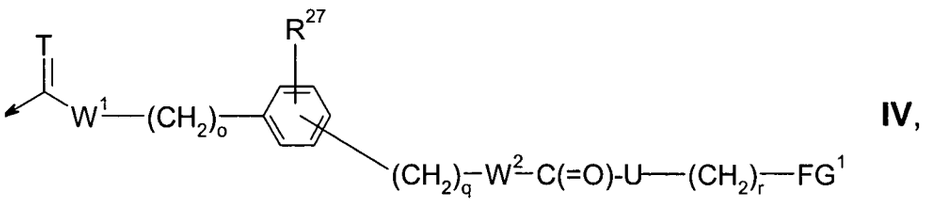
R^{24a}, R^{24b}, R^{24c} son, independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo-C_1-C_{10},

q es 0 a 15,

FG^1 es alquil C_1-C_{10}-S_3 ,  ,  ,  , 

,  , o CO_2H; y

el ligador de la fórmula general (IV) tiene la siguiente estructura,



IV,

donde

T es oxígeno o azufre,

W^1, W^2 son iguales o diferentes y son oxígeno o NR^{24a},

o es 0 a 5,

R^{22} es hidrógeno, alquilo-C_1-C_{10}, arilo o aralquilo,

R^{23} es hidrógeno o alquilo-C_1-C_{10},

R^{24a} es hidrógeno o alquilo-C_1-C_{10},

R^{27} es halógeno, CN, NO_2, CO_2R^{28}, OR^{28},

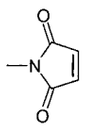
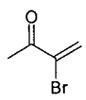
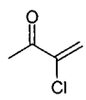
R^{28} es hidrógeno, alquilo-C_1-C_{10}, arilo o aralquilo,

q es 0 a 5,

U es oxígeno, CHR^{22}, CHR^{22}-NR^{23}-C(=O)-, CHR^{22}-NR^{23}-

C(=S)- o alquilo-C_1-C_{20},

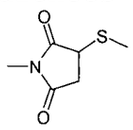
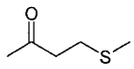
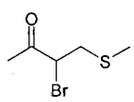
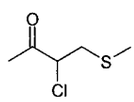
r es 0 a 20,

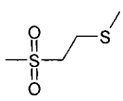
FG^1 es alquil C_1-C_{10}-S_3,  ,  ,  ,  ,

 o CO_2H;

en carácter de isómero unitario o mezcla de distintos isómeros y/o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La invención describe además, la preparación de conjugados de unidades de reconocimiento de efectores de la fórmula general (I), donde los sustituyentes tienen los significados mencionados más arriba, pero donde al menos un grupo FG^1 está reemplazado por un grupo FG^{2a} o FG^{2b}, donde FG^{2a} o FG^{2b} pueden tener los siguientes significados:

FG^{2a} es -S-S-,  ,  ,  ,  ,



FG^{2b} es -CONH-

y donde una unidad de reconocimiento está conjugada a través de un átomo de azufre con el grupo FG^{2a}, donde el átomo de azufre indicado es un componente de la unidad de reconocimiento, o a través de una función amida del grupo FG^{2b}, donde el átomo de nitrógeno indicado es un componente de la unidad de reconocimiento;

donde la unidad de reconocimiento puede ser, por ejemplo, un péptido, un receptor soluble, una citocina, una linfocina, un aptámero, un spiegelmer, una proteína recombinante, una estructura *framework*, un anticuerpo monoclonal o un fragmento de anticuerpo monoclonal.

De acuerdo con la presente invención, los conjugados de unidades de reconocimiento de efectores mencionados pueden comprender una o varias unidades de reconocimiento; en este caso,las unidades de reconocimiento pertenecientes a un conjugado pueden ser idénticas o diferentes. Se prefiere que las unidades de reconocimiento de un conjugado sean idénticas.

Los conjugados de unidades de reconocimiento de efectores de la invención pueden usarse en forma de sus clatratos de α-, β- o γ-ciclodextrina o en forma de composiciones liposómicas o pegiladas.

Los conjugados de la invención se aplican con preferencia para el tratamiento de patologías que están asociadas con procesos proliferativos. Se menciona, a modo de ejemplo, la terapia de los más diferentes tumores,la terapia de afecciones inflamatorias y/o neurodegenerativas como esclerosis múltiple o mal de Alzheimer, la terapia de enfermedades asociadas con la angiogénesis como el crecimiento de tumores sólidos, artritis reumatoide o afecciones del fondo de ojo.

La obtención de las epotilonas, sus precursores y deri-

vados de la fórmula general I se lleva a cabo de acuerdo con métodos conocidos por el especialista tal como se describe, por ejemplo, en los documentos DE 19907588, WO 98/25929, WO 99/58534, WO 99/2514, WO 99/67252, WO 99/67253, WO 99/7692, EP 99/4915, WO 00/485, WO 00/1333, WO 00/66589, WO 00/49019, WO 00/49020, WO 00/49021, WO 00/71521, WO 00/37473, WO 00/57874, WO 01/92255, WO 01/81342, WO 01/73103, WO 01/64650, WO 01/70716, US 6204388, US 6387927, US 6380394, US 02/52028, US 02/58286, US 02/62030, WO 02/32844, WO 02/30356, WO 02/32844, WO 02/14323, WO 02/8440.

Como grupos alquilo R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^3, R^{4a}, R^{4b}, R^5, R^8, R^{10}, R^{11}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24a}, R^{24b}, R^{24c}, R^{25} y R^{26} deben considerarse los grupos alquilo de cadena lineal o ramificada con 1-20 átomos de carbono como,p.ej., metilo, etilo,propilo, isopropilo,butilo, isobutilo, ter.-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, heptilo, hexilo, decilo.

Los grupos alquilo R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^3, R^{4a}, R^{4b}, R^5, R^8, R^{10}, R^{11}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24a}, R^{24b}, R^{24c}, R^{25} y R^{26} puede estar, además, perfluorados o sustituidos por 1-5 átomos de halógeno, grupos hidroxi, grupos alcoxi-C_1-C_4 o grupos arilo-C_6-C_{12} (que pueden estar sustituidos por 1-3 átomos de halógeno).

Como radical arilo R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^3, R^{4a}, R^{4b}, R^5, R^8, R^{10}, R^{11}, R^{22}, R^{26} y V se consideran los radicales carbocíclicos o heterocíclicos sustituidos e insustituidos

por uno o varios heteroátomos como fenilo, naftilo, furilo, tienilo, piridilo, pirazolilo, pirimidinilo, oxazolilo, piridazinilo, pirazinilo, quinolilo, tiazolilo, benzotiazolilo o benzoxazolilo, que pueden estar mono o polisustituidos por halógeno, OH, O-alquilo, CO_2H, alquilo-CO_2, $-NH_2$, $-NO_2$, $-N_3$, -CN, alquilo-C_1-C_{20}, acilo-C_1-C_{20} o grupos aciloxi-C_1-C_{20}. Los heteroátomos pueden estar oxidados, siempre y cuando no se pierda el carácter aromático como, por ejemplo, la oxidación de un piridilo en un N-óxido de piridilo.

Como radicales arilo W bi y tricíclicos se consideran los radicales carbocíclicos o heterocíclicos sustituidos e insustituidos por uno o varios heteroátomos como naftilo, antrilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, benzoxazinilo, benzofuranilo, indolilo, indazolilo, quinoxalinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tienopiridinilo, piridopiridinilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo o dihidroindolilo, que pueden estar mono o polisustituidos por halógeno, OH, O-alquilo, CO_2H, alquilo-CO_2, $-NH_2$, $-NO_2$, $-N_3$, -CN, alquilo-C_1-C_{20}, acilo-C_1-C_{20} o grupos aciloxi-C_1-C_{20}. Los heteroátomos pueden estar oxidados siempre y cuando no se pierda de esta manera el carácter aromático como, por ejemplo, la oxidación de un quinolilo en un N-óxido de quinolilo.

Los grupos aralquilo en R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^3, R^{4a}, R^{4b}, R^5, R^8, R^{10}, R^{11}, R^{22} y R^{26} pueden contener en el ani-

llo hasta 14 átomos de C, con preferencia, de 6 a 10 y en la cadena de alquilo, de 1 a 8, con preferencia, de 1 a 4 átomos de C. Como radicales aralquilo se consideran, por ejemplo, bencilo, feniletilo, naftilmetilo, naftiletilo, furilmetilo, tieniletilo o piridilpropilo. Los anillos pueden estar mono o polisustituidos por halógeno, OH, O-alquilo, CO_2H, alquilo-CO_2, $-NO_2$, $-N_3$, -CN, alquilo-C_1-C_{20}, acilo-C_1-C_{20} o grupos aciloxi-C_1-C_{20}.

Como representantes para los grupos de protección PG se pueden mencionar tris(alquil C_1-C_{20})sililo, bis(alquil C_1-C_{20})-arilsililo, (alquil C_1-C_{20})-diarilsililo, tris(aralquil)-sililo, alquilo-C_1-C_{20}, alquenilo-C_2-C_{20}, cicloalquilo-C_4-C_7 que puede contener adicionalmente en el anillo un átomo de oxígeno,arilo, aralquilo-C_7-C_{20}, acilo-C_1-C_{20}, aroilo, alcoxicarbonilo-C_1-C_{20}, alquilsulfonilo-C_1-C_{20} y arilsulfonilo.

Como radicales alquilo, sililo y acilo para los grupos de protección PG se consideran sobre todo los radicales conocidos por el especialista. Con preferencia, son radicales alquilo o sililo fácilmente clivables de los correspondientes éteres de alquilo y sililo-Como, p.ej., el radical metoximetilo, metoxietilo, etoxietilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, trimetilsililo, trietilsililo, ter.-butildimetilsililo, ter.-butildifenilsililo, tribencilsililo, trisopropilsililo, bencilo, para-nitrobencilo, para-metoxi-

bencilo y radicales alquilsulfonilo y arilsulfonilo. Como radical alcoxicarbonilo se tiene en cuenta, por ejemplo, el tricloroetiloxicarbonilo (Troc). Como radicales acilo se consideran, p.ej., formilo, acetilo, propionilo, isopropionilo, triclorometilcarbonilo, pivalilo, butirilo o benzoilo que pueden estar sustituidos por grupos amino y/o hidroxi.

Como grupos de protección amino PG se consideran los radicales conocidos por el especialista. Se mencionan, a modo de ejemplo, el grupo Alloc, Boc, Z, bencilo, f-Moc, Troc, base Sta o base benzosta.

Como átomos de halógeno se consideran flúor, cloro, bromo o yodo.

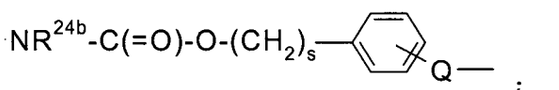
Los grupos acilo pueden contener 1 a 20 átomos de carbono, prefiriéndose los grupos formilo, acetilo, propionilo, isopropionilo y pivalilo.

El grupo alquilen C_2-C_{10}-α,ω-dioxi posible para X es, con preferencia, un grupo etilencetal o neopentilcetal.

Los compuestos de preferencia de la fórmula general I son aquellos en los que A-Y es O-C(=O) o NR^{21}-C(=O), D-E es un grupo H_2C-CH_2, G es un grupo CH_2, Z es un átomo de oxígeno, R^{1a}, R^{1b} son en cada caso alquilo-C_1-C_{10} o juntos son un grupo $-(CH_2)_p$ con p = 2 ó 3 ó 4, R^{2a}, R^{2b} son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo-C_1-C_{10}, alquenilo-C_2-C_{10} o alquinilo-C_2-C_{10}, R^3 es hidrógeno; R^{4a}, R^{4b} son, independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo-C_1-C_{10}; R^5 es

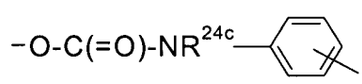
hidrógeno, o alquilo-C_1-C_4 o CH_2OH o CH_2NH_2 o CH_2N(alquilo, acilo)$_{1,2}$ o CH_2Hal, R^6 y R^7 son juntos un enlace adicional o son juntos un grupo NH o son juntos un grupo N-alquilo o son juntos un grupo CH_2 o son juntos un átomo de oxígeno, W es un grupo $C(=X)R^8$ o un radical 2-metilbenzotiazol-5-ilo o un radical 2-metilbenzoxazol-5-ilo o un radical quinolin-7-ilo o un radical 2-aminometilbenzotiazol-5-ilo o un radical 2-hidroximetilbenzotiazol-5-ilo o un radical 2-aminometil-benzoxazol-5-ilo o un radical 2-hidroximetilbenzoxazol-5-ilo, X es un grupo $CR^{10}R^{11}$, R^8 es hidrógeno o alquilo-C_1-C_4 o un átomo de flúor o un átomo de cloro o un átomo de bromo, R^{10}/R^{11} son hidrógeno/2-metiltiazol-4-ilo o hidrógeno/2-piridilo o hidrógeno/2-metiloxazol-4-ilo o hidrógeno/2-aminometiltiazol-4-ilo o hidrógeno/2-aminometiloxazol-4-ilo o hidrógeno/2-hidroximetiltiazol-4-ilo o hidrógeno/2-hidroximetiloxazol-4-ilo.

Como ligadores de la fórmula general (III) se prefieren los compuestos en los cuales V es un enlace o un radical arilo o es igual a cero y T es un átomo de oxígeno.

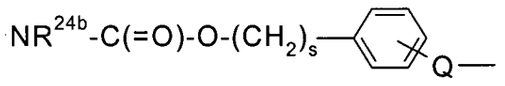
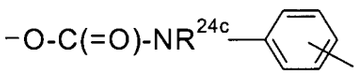
Como ligadores de la fórmula general (III) también se prefieren aquellos compuestos en los que V es un enlace o un radical arilo o un grupo 

;

o es 0 a 4 y

Q es un enlace o un grupo 

; y o es 0

a 4. Se prefieren en especial los compuestos de la fórmula general (III), donde V es un enlace o un grupo  ; Q es un enlace o un grupo  ; o es igual a 0, 2 ó 3; s es igual a 1; y T es un átomo de oxígeno.

Como ligadores de la fórmula general (IV) se prefieren aquellos compuestos en los que o es 0 a 4 y q es 0 a 3. Se prefieren especialmente aquellos compuestos de la fórmula general (IV), donde o es 0, 2 ó 3; W^1 es un átomo de oxígeno; q es igual a 0; R^{22} es hidrógeno, alquilo-C_1-C_3 o aralquilo; R^{23} es hidrógeno o alquilo-C_1-C_3; R^{24a} es hidrógeno o alquilo-C_1-C_3; R^{27} es flúor, cloro, CN, NO_2, CO_2R^{28} u OR^{28}; R^{28} es hidrógeno o alquilo-C_1-C_5; y U es oxígeno, CHR^{22} o CHR^{22}-NR^{23}-C(=O).

Como proteínas recombinantes para usar como unidad de reconocimiento se consideran, por ejemplo, las regiones de unión derivadas de los anticuerpos, llamadas CDRs.

Como estructuras *framework* para usar como unidad de reconocimiento se consideran, por ejemplo, las estructuras de alto peso molecular que no derivan de anticuerpos. Se mencionan, a modo de ejemplo, las estructuras de fibronectina tipo 3 y cristalinas.

Como fragmentos de anticuerpos monoclonales para usar como unidad de reconocimiento se mencionan, por ejemplo, Fv,

Fab, $F(ab)_2$ de cadena única y multímeros recombinantes.

Como unidades de reconocimiento preferidas se consideran aquellas que son apropiadas por ejemplo para el reconocimiento y/o el diagnóstico y/o la terapia de tumores sólidos y patologías malignas del sistema hematopoyético.

Como otras unidades de reconocimiento de preferencia se consideran aquellas que posibilitan un reconocimiento selectivo del sistema vascular específico de la patología, con preferencia, la angiogénesis.

La tabla 1 detalla ejemplos de unidades de reconocimiento de particular preferencia para el tratamiento de tumores sólidos.

TABLA 1

Tumor	Antígeno identidad / características	Anticuerpos monoclonales	Referencias
Ginecol. (GY)	CA 125' >200 kD GP mucina	OC 125	Kabawat et al., 1983; Szymendera, 1986
Ovárico	80 Kd GP	OC 133	Masuko et al., Cancer Res, 1984
Ovárico	'SGA' 360 Kd GP	OMI	de Krester et al., 1986
Ovárico	Mucina M_r alta	Mo v1	Miotti et al., Cancer Res, 1985

Ovárico	Mucina M_r alta/ glucolípido	Mo v2	Miotti et al., Cancer Res, 1985
Ovárico	NS	3C2	Tsuji et al., Cancer Res, 1985
Ovárico	NS	4C7	Tsuji et al., Cancer Res, 1985
Ovárico	Mucina M_r alta	ID3	Gangopadhyay et al., 1985
Ovárico	Mucina M_r alta	DU-PAN-2	Lan et al., 1985
GY	7700 Kd GP	F 36/22	Croghan et al., 1984
Ovárico	'gp 68' 48 Kd GP	$4F_7/7A_{10}$	Bhattacharia et al., 1984
GY	40, 42kD GP	OV-TL3	Poels et al., 1986
GY	'TAG-72' mucina M_r alta	B72.3	Thor et al., 1986
Ovárico	300-400 Kd GP	DF_3	Kufe et al., 1984
Ovárico	60 Kd GP	$2C_8/2F_7$	Bhattacharia et al., 1985
GY	105 Kd GP	MF 116	Mattes et al., 1984
Ovárico	38-40 kD GP	Mov18	Miotti et al., 1987
GY	'CEA' 180 Kd GP	CEA 11-H5	Wagener et al., 1984
Ovárico	CA 19-9 o GICA	CA 19-9 (1116NS 19-9)	Atkinson et al., 1982

Ovárico	'FLAP' 67 Kd GP	H17-E2	McDicken et al., 1985
Ovárico	72 Kd	791T/36	Perkins et al., 1985
Ovárico	69 Kd PLAP	$NDOG_2$	Sunderland et al., 1984
Ovárico	M_r PLAP desconocido	H317	Johnson et al., 1981
Ovárico	$p185^{HER2}$	4D5, 3H4, 7C2, 6E9, 2C4, 7F3, 2H11, 3E8, 5B8, 7D3, SB8	Shepard et al., 1991
Uterino, ovárico	HMFG-2	HMFG2	Epenetos et al., 1982
GY	HMFG-2	3.14.A3	Burchell et al., 1983
Mama	330-450 Kd GP	DF3	Hayes et al., 1985
Mama	NS	NCRC-11	Ellis et al., 1984
Mama	37kD	3C6F9	Mandeville et al., 1987
Mama	NS	MBE6	Teramoto et al., 1982
Mama	NS	CLNH5	Glassy et al., 1983
Mama	47 Kd GP	MAC 40/43	Kjeldsen et al., 1986

Mama	M_r GP alto	EMA	Sloane et al., 1981
Mama	M_r GP alto	HMFG1 HFMG2	Arklie et al., 1981
Mama	NS	3.15.C3	Arklie et al., 1981
Mama	NS	M3, M8, M24	Foster et al., 1982
Mama	1 (Ma) grupo sanguíneo Ags	M18	Foster et al., 1984
Mama	NS	67-D-11	Rasmussen et al., 1982
Mama	Receptor de estrógenos	D547Sp, D75P3, H222	Kinsel et al., 1989
Mama	Receptor EGF	Anti EGF	Sainsbury et al., 1985
Mama	Receptor de laminina	LR-3	Horan Hand et al., 1985
Mama	*erb* B-2 p185	TA1	Gusterson et al., 1988
Mama	NS	H59	Hendler et al., 1981
Mama	126 Kd GP	10-3D-2	Soule et al., 1983
Mama	NS	HmAB1,2	Imam et al., 1984; Schlom et al., 1985
Mama	NS	MBR 1,2,3	Menard et al., 1983

Mama	95 Kd	24-17-1	Thompson et al., 1983
Mama	100 Kd	24-17-2 (3E1-2)	Croghan et al., 1983
Mama	NS	F36/22.M7/105	Croghan et al., 1984
Mama	24 Kd	C11, G3, H7	Adams et al., 1983
Mama	90 Kd GP	B6-2	Colcher et al., 1981
Mama	CEA & 180 Kd GP	B1-1	Colcher et al., 1983
Mama	Colon & páncreas similar mucina Ca 19-9	Cam 17-1	Imperial Cancer Research Technology MAb listing
Mama	Proteína de núcleo de la mucina de la leche	SM3	Imperial Cancer Research Technology Mab listing
Mama	Proteína de núcleo de la mucina de la leche	SM4	Imperial Cancer Research Technology Mab listing
Mama	Mucina de la leche purificada por afinidad	C-Mul (566)	Imperial Cancer Research Technology Mab listing
Mama	$P185^{HER2}$	4D5 3H4, 7C2, 6E9, 2C4, 7F3, 2H11, 3E8, 5B8, 7D3, 5B8	Shepard et al., 1991

Mama	CA 125 >200 Kd GP	OC 125	Kabawat et al., 1985
Mama	Mucina M_r alta/ glucolípido	MO v2	Miotti et al., 1985
Mama	Mucina M_r alta	DU-PAN-2	Lan et al., 1984
Mama	'gp48' 48 Kd GP	$4F_7/7A_{10}$	Bhattacharia et al., 1984
Mama	300-400 Kd GP	DF_3	Kufe et al., 1984
Mama	'TAG-72' mucina M_r alta	B72-3	Thor et al., 1986
Mama	'CEA' 180 Kd GP	cccccCEA 11	Wagener et al., 1984
Mama	'PLAP' 67 Kd GP	H17-E2	McDicken et al., 1985
Mama	HMFG-2 >400 Kd GP	3-14-A3	Burchell et al., 1983
Mama	NS	FO23C5	Riva et al., 1988
Colorrectal	TAG-72 mucina M_r alta	B72-3	Colcher et al., 1987
Colorrectal	GP37	(17-1A) 1038-17-1A	Paul et al., 1986
Colorrectal	GP superficial	CO17-1A	Lobuglio et al., 1988
Colorrectal	CEA	ZCE-025	Patt et al., 1988
Colorrectal	CEA	AB2	Griffin et al., 1988a
Colorrectal	Superficies celulares AG	HT-29-15	Cohn et al., 1987
Colorrectal	Epitelio secretor	250-30.6	Leydem et al., 1986

Colorrectal	Glucoproteína superficial	44X14	Gallagher et al., 1986
Colorrectal	NS	A7	Takahashi et al., 1988
Colorrectal	NS	GA73-3	Munz et al., 1986
Colorrectal	NS	791T/36	Farrans et al., 1982
Colorrectal	Membrana celular & Ag citoplasmático	28A32	Smith et al., 1987
Colorrectal	CEA & vindesina	28.19.8	Corvalen, 1987
Colorrectal	gp72	X MMCO-791	Byers et al., 1987
Colorrectal	Mucina M_r alta	DU-PAN-2	Lan et al., 1985
Colorrectal	Mucina M_r alta	ID_3	Gangopadhyay et al., 1985
Colorrectal	CEA 180 Kd GP	CEA 11-H5	Wagener et al., 1984
Colorrectal	60 Kd GP	$2C_8/2F_7$	Bhattacharia et al., 1985
Colorrectal	CA-19-9 (o GICA)	CA-19-9 (1116NS 19-9)	Atkinson et al., 1982
Colorrectal	Lewis a	PR5C5	Imperial Cancer Research Technology Mab Listing
Colorrectal	Lewis a	PR4D2	Imperial Cancer Research Technology Mab Listing

Colorrectal	Moco de colon	PR4D1	Imperial Cancer Research Technology Mab Listing
Melanoma	P97[a]	4-1	Woodbury et al., 1980
Melanoma	P97[a]	8-2 M_{17}	Brown, et al., 1981a
Melanoma	P97[b]	96-5	Brown, et al., 1981a
Melanoma	P97[c]	118-1, 133-2, (113-2)	Brown, et al., 1981a
Melanoma	P97[c]	L_1, L_{10}, R_{10} (R_{19})	Brown et al., 1981b
Melanoma	P97[d]	I_{12}	Brown et al., 1981b
Melanoma	P97[e]	K_5	Brown et al., 1981b
Melanoma	P155	6-1	Loop et al., 1981
Melanoma	G_{D3} disialogangliosida	R24	Dippold et al., 1980
Melanoma	P210, p60, p250	5-1	Loop et al., 1981
Melanoma	P280 p440	225.28S	Wilson et al., 1981
Melanoma	GP 94, 75, 70 & 25	465.12S	Wilson et al., 1981
Melanoma	P240-P250, P450	9-2-27	Reisfeld et al., 1982
Melanoma	100, 77, 75 Kd	F11	Chee et al., 1982
Melanoma	94 Kd	376.96S	Imai et al., 1982

Melanoma	cadenas 4 GP	465.12S	Imai et al., 1982; Wilson et al., 1981
Melanoma	GP 74	15-75	Johnson & Reitmuller, 1982
Melanoma	GP 49	15-95	Johnson & Reitmuller, 1982
Melanoma	230 Kd	Mel-14	Carrel et al., 1982
Melanoma	92 Kd	Mel-12	Carrel et al., 1982
Melanoma	70 Kd	Me3-TB7	Carrel et al., 1:387, 1982
Melanoma	HMW MAA similar a 9-2-27 AG	225.28SD	Kantor et al., 1982
Melanoma	HMW MAA similar a 9-2-27 AG	763.24TS	Kantor et al., 1982
Melanoma	GP95 similar a 376-96S 465-12S	705F6	Stuhlmiller et al., 1982
Melanoma	GP125	436910	Saxton et al., 1982
Melanoma	CD41	M148	Imperial Cancer Research Technology Mab listing
Gastro-intestinal (GI)	Mucina M_r alta	ID3	Gangopadhyay et al., 1985

Vesícula biliar, páncreas, intestino	Mucina M_r alta	DU-PAN-2	Lan et al., 1985
Páncreas	NS	OV-TL3	Poels et al., 1984
Páncreas, intestino, esófago	'TAG-72' mucina M_r alta	B72-3	Thor et al., 1986
Intestino	'CEA' 180 Kd GP	CEA 11-H5	Wagener et al., 1984
Páncreas	HMFG-2 >400 Kd GP	3-14-A3	Burchell et al., 1983
GI	NS	C COLI	Lemkin et al., 1984
Páncreas, intestino	CA 19-9 (o GICA)	CA-19-9 (1116NS 19-9) y CA50	Szymendera, 1986
Páncreas	CA125 GP	OC125	Szymendera, 1986
Pulmón	$p185^{HER2}$	4D5, 3H4, 7C2, 6E9, 2C4, 7F3, 2H11, 3E8, 5B8, 7D3, SB8	Shepard et al., 1991
carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC)			
NSCLC	Mucina M_r alta / glucolípido	MO v2	Miotti et al., 1985
NSCLC	'TAG -72' mucina M_r alta	B72-3	Thor et al., 1986
NSCLC	Mucina M_r alta	DU-PAN-2	Lan et al., 1985

NSCLC	'CEA' 180 kD GP	CEA 11-H5	Wagener et al., 1984
Glioma maligno	Antígeno citoplasmático de células 85HG-22	MUG 8-22	Stavrou, 1990
Glioma maligno	Superficies celulares Ag de células 85HG-\63	MUC 2-63	Stavrou, 1990
Glioma maligno	Superficies celulares Ag de células 86HG-39	MUC 2-39	Stavrou, 1990
Glioma maligno	Superficies celulares Ag de células 86HG-39	MUG 7-39	Stavrou, 1990
GI, otros	P53	PAb 240, PAb 246, PAb 1801	Imperial Cancer Research Technology MaB Listing
Tumores de células redondas pequeñas	Moléculas de adhesión celular neurales	ERIC-1	Imperial Cancer Research Technology MaB Listing
Meduloblastomas, neuroblastomas, rhabdomiosarcomas		M148	Imperial Cancer Research Technology MaB Listing
Neuroblastomas		FMH25	Imperial Cancer Research Technology MaB Listing

Riñones & glioblastomas	P155	6-1	Loop et al., 1981
Tumores de vejiga & laringe	"Antígeno de Ca" 350-390 kD	CA1	Ashall et al., 1982
Neuroblastoma	GD2	3F8	Cheung et al., 1986
Próstata	Gp48 48 kD GP	$4F_7/7A_{10}$	Bhattacharia et al., 1984
Próstata	60 kD GP	$2C_8/2F_7$	Bhattacharia et al., 1985
Tiroides	'CEA' 180 kD GP	CEA 11-H5	Wagener et al., 1984
Próstata	Neurocelina-2 (NC-2), TMEFF2, TENB2, tomorregulina, TMP-2	2H8, 10G6	Berlex

Como unidades de reconocimiento preferidas para el tratamiento de tumores hematológicos se mencionan, además, los anticuerpos o los fragmentos de anticuerpos como CD19, CD20, CD40, CD22, CD25, CD5, CD52, CD10, CD2, CD7, CD33, CD38, CD40, CD72, CD4, CD21, CD5, CD37 y CD30.

Como unidades de reconocimiento preferidas para la terapia antiangiogénica se mencionan, además, los anticuerpos o sus fragmentos como VCAM, CD31, ELAM, endoglina, VEGFRI/II, $\alpha_v\beta_3$, Tie1/2, TES23 (CD44ex6), fosfatidilserina, PSMA, complejo de VEGFR/VEGF o ED-B-fibronectina.

Los compuestos mencionados a continuación se prefieren especialmente como estructuras básicas de efectores de acuerdo con la invención:

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-16-[1-metil-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-[2-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-1-metil-vinil]-5,5,7,9,13-pentametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-16-[2-(2-aminometil-tiazol-4-il)-1-metil-vinil]-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-[2-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-1-metil-vinil]-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-aminometil-tiazol-4-il)-1-metil-vinil]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-16-[1-metil-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

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

hidroximetil-tiazol-4-il)-1-metil-vinil]-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-16-[2-(2-aminometil-tiazol-4-il)-1-metil-vinil]-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-3-[1-metil-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-[2-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-1-metil-vinil]-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-aminometil-tiazol-4-il)-1-metil-vinil]-7,11-dihidroxi-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-16-[1-fluoro-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-[2-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-1-fluoro-vinil]-5,5,7,9,13-pentametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-aminometil-tiazol-4-il)-1-fluoro-vinil]-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-fluoro-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-4,17-

dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-[2-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-1-fluoro-vinil]-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-aminometil-tiazol-4-il)-1-fluoro-vinil]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-16-[1-cloro-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-[2-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-1-cloro-vinil]-5,5,7,9,13-pentametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-aminometil-tiazol-4-il)-1-cloro-vinil]-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-cloro-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-[2-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-1-cloro-vinil]-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-aminometil-tiazol-4-il)-1-cloro-vinil]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-16-[1-fluoro-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-[2-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-1-fluoro-vinil]-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-aminometil-tiazol-4-il)-1-fluoro-vinil]-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-3-[1-fluoro-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-[2-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-1-fluoro-vinil]-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-aminometil-tiazol-4-il)-1-fluoro-vinil]-7,11-dihidroxi-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-16-[1-cloro-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-[2-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-1-cloro-vinil]-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-aminometil-tiazol-4-il)-1-

cloro-vinil]-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-3-[1-cloro-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-[2-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-1-cloro-vinil]-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-aminometil-tiazol-4-il)-1-cloro-vinil]-7,11-dihidroxi-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-16-[1-metil-2-(2-piridil)-vinil]-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-piridil)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-16-[1-metil-2-(2-piridil)-vinil]-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-3-[1-metil-2-(2-piridil)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-16-[1-fluoro-2-(2-piridil)-vinil]-

oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-fluoro-2-(2-piridil)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-16-[1-cloro-2-(2-piridil)-vinil]-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-cloro-2-(2-piridil)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-16-[1-fluoro-2-(2-piridil)-vinil]-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-3-[1-fluoro-2-(2-piridil)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-16-[1-cloro-2-(2-piridil)-vinil]-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-3-[1-cloro-2-(2-piridil)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-16-[1-metil-2-(2-metil-oxazol-4-il)-vinil]-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-[2-(2-hidroximetil-oxazol-4-il)-1-metil-vinil]-5,5,7,9,13-pentametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-16-[2-(2-aminometil-oxazol-4-il)-1-metil-vinil]-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-oxazol-4-il)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-[2-(2-hidroximetil-oxazol-4-il)-1-metil-vinil]-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-aminometil-oxazol-4-il)-1-metil-vinil]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-16-[1-metil-2-(2-metil-oxazol-4-il)-vinil]-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-[2-(2-hidroximetil-oxazol-4-il)-1-metil-vinil]-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-16-[2-(2-aminometil-oxazol-4-il)-1-metil-vinil]-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

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

8,8,12,16-tetrametil-3-[1-metil-2-(2-metil-oxazol-4-il)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona, (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-[2-(2-hidroximetil-oxazol-4-il)-1-metil-vinil]-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona, (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-aminometil-oxazol-4-il)-1-metil-vinil]-7,11-dihidroxi-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona, (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-16-[1-fluoro-2-(2-metil-oxazol-4-il)-vinil]-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona, (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-[2-(2-hidroximetil-oxazol-4-il)-1-fluoro-vinil]-5,5,7,9,13-pentametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona, (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-aminometil-oxazol-4-il)-1-fluoro-vinil]-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona, (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-fluoro-2-(2-metil-oxazol-4-il)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona, (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-[2-(2-hidroximetil-oxazol-4-il)-1-fluoro-vinil]-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona, (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-aminometil-oxazol-4-il)-1-fluoro-vinil]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-

4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-16-[1-cloro-2-(2-metil-oxazol-4-il)-vinil]-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-[2-(2-hidroximetil-oxazol-4-il)-1-cloro-vinil]-5,5,7,9,13-pentametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-aminometil-oxazol-4-il)-1-cloro-vinil]-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-cloro-2-(2-metil-oxazol-4-il)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-[2-(2-hidroximetil-oxazol-4-il)-1-cloro-vinil]-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-aminometil-oxazol-4-il)-1-cloro-vinil]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-16-[1-fluoro-2-(2-metil-oxazol-4-il)-vinil]-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-[2-(2-hidroximetil-oxazol-4-il)-1-fluoro-vinil]-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-aminometil-oxazol-4-il)-1-fluoro-vinil]-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-3-[1-fluoro-2-(2-metil-oxazol-4-il)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-[2-(2-hidroximetil-oxazol-4-il)-1-fluoro-vinil]-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-aminometil-oxazol-4-il)-1-fluoro-vinil]-7,11-dihidroxi-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-16-[1-cloro-2-(2-metil-oxazol-4-il)-vinil]-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-[2-(2-hidroximetil-oxazol-4-il)-1-cloro-vinil]-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-aminometil-oxazol-4-il)-1-cloro-vinil]-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-3-[1-cloro-2-(2-metil-oxazol-4-il)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-[2-(2-

hidroximetil-oxazol-4-il)-1-cloro-vinil]-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona, (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-aminometil-oxazol-4-il)-1-cloro-vinil]-7,11-dihidroxi-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona, (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-16-[2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona, (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-[2-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-vinil]-5,5,7,9,13-pentametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona, (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-16-[2-(2-aminometil-tiazol-4-il)-vinil]-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona, (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona, (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-[2-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-vinil]-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona, (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-aminometil-tiazol-4-il)-vinil]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona, (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-16-[2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-

oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-[2-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-vinil]-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-16-[2-(2-aminometil-tiazol-4-il)-vinil]-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,
(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-3-[2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,
(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-[2-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-vinil]-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,
(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-aminometil-tiazol-4-il)-vinil]-7,11-dihidroxi-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-16-[2-(2-piridil)-vinil]-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,
(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[2-(2-piridil)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-16-[2-(2-piridil)-vinil]-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-3-[2-(2-piridil)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-16-(2-hidroximetil-benzotiazol-5-il)-5,5,7,9,13-pentametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-aminometil-benzotiazol-5-il)-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-(2-hidroximetil-benzotiazol-5-il)-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-aminometil-benzotiazol-5-il)-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

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

benzotiazol-5-il)-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-aminometil-benzotiazol-5-il)-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-(2-hidroximetil-benzotiazol-5-il)-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-aminometil-benzotiazol-5-il)-7,11-dihidroxi-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-7-propil-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-16-(2-hidroximetil-benzotiazol-5-il)-7-propil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-aminometil-benzotiazol-5-il)-4,8-dihidroxi-7-propil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-propil-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-4,17-

dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,
(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-(2-hidroximetil-benzotiazol-5-il)-10-propil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,
(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-aminometil-benzotiazol-5-il)-7,11-dihidroxi-10-propil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-7-butil-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-16-(2-hidroximetil-benzotiazol-5-il)-7-butil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-aminometil-benzotiazol-5-il)-4,8-dihidroxi-7-butil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,
(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-butil-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,
(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-(2-hidroximetil-benzotiazol-5-il)-10-butil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,
(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-aminometil-benzotiazol-5-il)-7,11-dihidroxi-10-butil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-7-alil-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-16-(2-hidroximetil-benzotiazol-5-il)-7-alil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-aminometil-benzotiazol-5-il)-4,8-dihidroxi-7-alil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-alil-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-(2-hidroximetil-benzotiazol-5-il)-10-alil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-aminometil-benzotiazol-5-il)-7,11-dihidroxi-10-alil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-7-prop-2-inil-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-16-(2-hidroximetil-benzotiazol-5-il)-7-prop-2-inil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-aminometil-benzotiazol-5-il)-

4,8-dihidroxi-7-prop-2-inil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

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

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-(2-hidroximetil-benzotiazol-5-il)-10-prop-2-inil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-aminometil-benzotiazol-5-il)-7,11-dihidroxi-10-prop-2-inil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-7-but-3-enil-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-16-(2-hidroximetil-benzotiazol-5-il)-7-but-3-enil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-aminometil-benzotiazol-5-il)-4,8-dihidroxi-7-but-3-enil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

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

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-(2-hidroximetil-benzotiazol-5-il)-10-but-3-enil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-

dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,
(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-aminometil-benzotiazol-5-il)-7,11-dihidroxi-10-but-3-enil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-7-but-3-inil-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-16-(2-hidroximetil-benzotiazol-5-il)-7-but-3-inil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-aminometil-benzotiazol-5-il)-4,8-dihidroxi-7-but-3-inil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,
(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-but-3-inil-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,
(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-(2-hidroximetil-benzotiazol-5-il)-10-but-3-inil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,
(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-aminometil-benzotiazol-5-il)-7,11-dihidroxi-10-but-3-inil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-16-(2-metil-benzoxazol-5-il)-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-16-(2-hidroximetil-benzoxazol-5-il)-5,5,7,9,13-pentametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-aminometil-benzoxazol-5-il)-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-(2-metil-benzoxazol-5-il)-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-(2-hidroximetil-benzoxazol-5-il)-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-aminometil-benzoxazol-5-il)-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzoxazol-5-il)-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-16-(2-hidroximetil-benzoxazol-5-il)-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-aminometil-benzoxazol-5-il)-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-etil-8,8,12,16-

tetrametil-3-(2-metil-benzoxazol-5-il)-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-(2-hidroximetil-benzoxazol-5-il)-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-aminometil-benzoxazol-5-il)-7,11-dihidroxi-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-7-propil-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzoxazol-5-il)-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-16-(2-hidroximetil-benzoxazol-5-il)-7-propil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-aminometil-benzoxazol-5-il)-4,8-dihidroxi-7-propil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-propil-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzoxazol-5-il)-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-(2-hidroximetil-benzoxazol-5-il)-10-propil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-aminometil-benzoxazol-5-il)-7,11-dihidroxi-10-propil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-

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

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-7-butil-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzoxazol-5-il)-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-16-(2-hidroximetil-benzoxazol-5-il)-7-butil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-aminometil-benzoxazol-5-il)-4,8-dihidroxi-7-butil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-butil-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzoxazol-5-il)-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-(2-hidroximetil-benzoxazol-5-il)-10-butil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-aminometil-benzoxazol-5-il)-7,11-dihidroxi-10-butil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-7-alil-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzoxazol-5-il)-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-16-(2-hidroximetil-benzoxazol-5-il)-7-alil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-aminometil-benzoxazol-5-il)-4,8-dihidroxi-7-alil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-alil-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzoxazol-5-il)-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-(2-hidroximetil-benzoxazol-5-il)-10-alil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-aminometil-benzoxazol-5-il)-7,11-dihidroxi-10-alil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

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

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-16-(2-hidroximetil-benzoxazol-5-il)-7-prop-2-inil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-aminometil-benzoxazol-5-il)-4,8-dihidroxi-7-prop-2-inil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

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

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-(2-hidroximetil-

benzoxazol-5-il)-10-prop-2-inil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-aminometil-benzoxazol-5-il)-7,11-dihidroxi-10-prop-2-inil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-7-but-3-enil-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzoxazol-5-il)-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-16-(2-hidroximetil-benzoxazol-5-il)-7-but-3-enil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-aminometil-benzoxazol-5-il)-4,8-dihidroxi-7-but-3-enil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

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

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-(2-hidroximetil-benzoxazol-5-il)-10-but-3-enil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-aminometil-benzoxazol-5-il)-7,11-dihidroxi-10-but-3-enil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-7-but-3-inil-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzoxazol-5-il)-oxaciclohexadec-13-

en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-16-(2-hidroximetil-benzoxazol-5-il)-7-but-3-inil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-aminometil-benzoxazol-5-il)-4,8-dihidroxi-7-but-3-inil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

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

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-(2-hidroximetil-benzoxazol-5-il)-10-but-3-inil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-aminometil-benzoxazol-5-il)-7,11-dihidroxi-10-but-3-inil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona.

En un compuesto de la fórmula general (I) de la invención que contiene una de las estructuras básicas mencionadas más arriba, los átomos de hidrógeno de las estructuras básicas citadas son reemplazadas en L^1-L^3, donde los radicales L^1-L^3 tienen los significados indicados más arriba. las posiciones indicadas en la fórmula (I), por los radicales

La invención se refiere, además, a ligadores de la fórmula general III^1

$$RG^1\text{——}(CH_2)_o\text{—}V\text{—}(CH_2)_q\text{—}FG^1 \quad \mathbf{III^1},$$

donde

RG^1 puede ser un grupo O=C=N o un grupo S=C=N, y o, V, q y FG^1 tienen los significados ya indicados más arriba,

así como a ligadores de la fórmula general III^2

$$RG^2—(CH_2)_o—V—(CH_2)_q—FG^1 \quad III^2,$$

donde

RG^2 puede ser un grupo Hal-C(=T)-CHR^{22} o un grupo Hal-C(=T)-CHR^{22}-NR^{23}-C(=T) o un grupo R^{26}-C(=O)-O-C(=T)-CHR^{22} o un grupo R^{26}-C(=O)-O-C(=T)-CHR^{22}-NR^{23}-C(=T),

R^{26} puede ser alquilo-C_1-C_{10}, arilo, aralquilo, y o, V, q, T y FG^1 tienen los significados ya indicados más arriba,

así como a ligadores de la fórmula general III^3

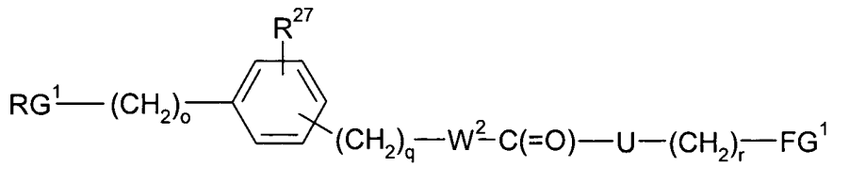
$$RG^3—(CH_2)_o—V—(CH_2)_q—FG^1 \quad III^3,$$

donde

RG^3 puede ser un grupo OH o un grupo NHR^{24a} o un grupo CO-OH, y o, V, q y FG^1 tienen los significados ya indicados más arriba;

pero con la condición de que no esté incluido el compuesto 1-(4-amino-fenil)-pirrol-2,5-diona.

La invención también se refiere a ligadores de la fórmula general (IV^1):



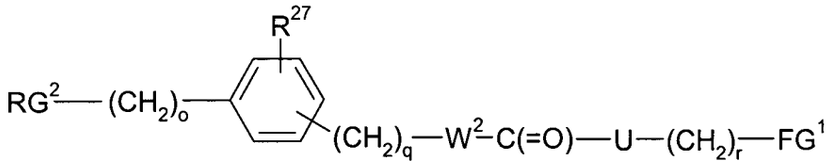
IV^1,

donde

RG^1 es un grupo O=C=N o un grupo S=C=N, y o, q, r, W^2, R^{27}, U y

FG^1 tienen los significados mencionados en la reivindicación 1;

o a ligadores de la fórmula general (IV^2):

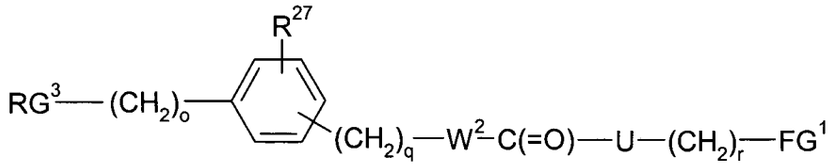


IV²

donde

RG^2 es un grupo Hal-C(=T)-CHR^{22} o un grupo Hal-C(=T)-CHR^{22}-NR^{23}-C(=T) o un grupo R^{26}-C(=O)-O-C(=T)-CHR^{22} o un grupo R^{26}-C(=O)-O-C(=T)-CHR^{22}-NR^{23}-C(=T), donde R^{26} es alquilo-C_1-C_{10}, arilo, aralquilo, y R^{22}, R^{23}, T, o, q, r, W^2, R^{27}, U y FG^1 tienen los significados mencionados en la reivindicación 1;

o a ligadores de la fórmula general (IV^3):



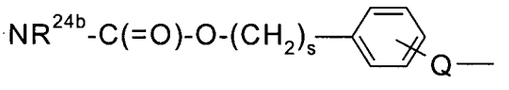
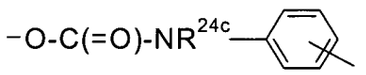
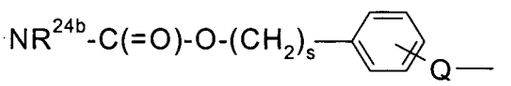
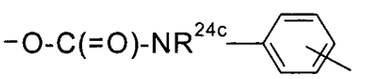
IV³

donde

RG^3 es un grupo OH o un grupo NHR^{24a} o un grupo COOH, y R^{24a}, o, q, r, W^2, R^{27}, U y FG^1 tienen los significados mencionados en la reivindicación 1.

De acuerdo con la invención, se prefieren los ligadores de las fórmulas generales III^1, III^2 o III^3, donde V repre-

senta un enlace o un radical arilo, o es igual a cero y T es un átomo de oxígeno.

Además, según la invención se prefieren los ligadores de las fórmulas generales III^1, III^2 o III^3, donde V representa un enlace o un radical arilo o un grupo  ; Q representa un enlace o un grupo  ; y o es 0 a 4. Se prefieren especialmente aquellos ligadores en los cuales V representa un enlace o un grupo  ; Q representa un enlace o un grupo  ; o es igual a 0, 2 ó 3; s es igual a 1; y T es un átomo de oxígeno.

También se prefieren de acuerdo con la invención aquellos ligadores de las fórmulas generales IV^1, IV^2 o IV^3, en los cuales o es 0 a 4 y q es 0 a 3. Se prefieren especialmente aquellos ligadores en los cuales o es 0, 2 ó 3; W^1 es un átomo de oxígeno; q es igual a 0; R^{22} es hidrógeno, alquilo-C_1-C_3 o aralquilo; R^{23} es hidrógeno o alquilo-C_1-C_3; R^{24a} es hidrógeno o alquilo-C_1-C_3; R^{27} es flúor, cloro, CN, NO_2, CO_2R^{28} u OR^{28}; R^{28} es hidrógeno o alquilo-C_1-C_5; y U es oxígeno, CHR^{22} o CHR^{22}-NR^{23}-C(=O).

La invención se refiere además a procedimientos, para

convertir un ligador de la fórmula general III^1 o IV^1 con un compuesto de la fórmula general I, donde no debe cumplirse la condición de que al menos un grupo L^1, L^2 o L^4 represente un ligador, y donde L^1 y/o L^2 y/o L^4 tienen el significado de un átomo de hidrógeno y los grupos hidroxilo y/o amino libres no necesarios para la conversión están opcionalmente protegidos,

para convertir un ligador de la fórmula general III^2 o IV^2 con un compuesto de la fórmula general I, donde no debe cumplirse la condición de que al menos un grupo L^1, L^2 o L^4 represente un ligador, y L^1 y/o L^2 y/o L^4 tienen el significado de un átomo de hidrógeno y los grupos hidroxilo y/o amino libres no necesarios para la conversión están opcionalmente protegidos, o

para convertir un ligador de la fórmula general III^3 o IV^3 con un compuesto de la fórmula general I, donde no debe cumplirse la condición de que al menos un grupo L^1, L^2 o L^4 represente un ligador, y L^1 y/o L^2 y/o L^4 tienen el significado de un grupo C(=O)Hal o un grupo C(=S)Hal y los grupos hidroxilo y/o amino libres no necesarios para la conversión están opcionalmente protegidos.

La invención también se refiere al uso de un compuesto de la fórmula general I, donde los sustituyentes tienen los significados indicados más arriba, pero no debe cumplirse la condición de que al menos un sustituyente L^1, L^2 o L^4 repre-

sente un ligador de la fórmula general III o IV, y al menos un sustituyente L^1, L^2 o L^4 represente hidrógeno, un grupo C(=O)Cl o un grupo C(S)Cl, en un procedimiento tal como el que se describió más arriba.

La invención también se refiere al uso de un compuesto de la fórmula general I, donde los sustituyentes tienen los significados indicados más arriba, pero no debe cumplirse la condición de que al menos un sustituyente L^1, L^2 o L^4 represente un ligador de la fórmula general III o IV, y al menos un sustituyente L^1, L^2 o L^4 represente hidrógeno, un grupo C(=O)Cl o un grupo C(S)Cl, para preparar un conjugado de unidades de reconocimiento de efectores tal como se describió más arriba.

La invención también se refiere al uso de un ligador de la fórmula general III^1, III^2, III^3, IV^1, IV^2 o IV^3 para preparar un conjugado de efectores tal como se describió más arriba.

La invención también se refiere al uso de un ligador de la fórmula general III^1, III^2, III^3, IV^1, IV^2 o IV^3 para preparar un conjugado de unidades de reconocimiento de efectores tal como se describió más arriba.

La invención también se refiere al uso de una unidad de reconocimiento, tal como se describió precedentemente, en un procedimiento según la invención para obtener un conjugado de unidades de reconocimiento de efectores, tal como se des-

cribió más arriba.

La invención también se refiere a conjugados de unidades de reconocimiento de efectores de acuerdo con la invención para usar como medicamentos o para obtener un medicamento o una composición farmacéutica.

Finalmente, la invención se refiere al uso de conjugados de unidades de reconocimiento de efectores de acuerdo con la invención para preparar medicamentos para el tratamiento de enfermedades asociadas con procesos proliferativos como tumores, enfermedades inflamatorias y/o neurodegenerativas, esclerosis múltiple, mal de Alzheimer o para el tratamiento de enfermedades asociadas con la angiogénesis como crecimiento tumoral, artritis reumatoidea o afecciones del fondo de ojo.

Ejemplos de síntesis de ligadores (L)

Ejemplo L1

Ácido (S) 2-[(3-metilsulfanil-propionil)-metil-amino]-propanoico

Ejemplo L1a

Éster etílico del ácido (S) 2-[(3-acetilsulfanil-propionil)-metil-amino]-propanoico

La solución de 15g (89,5 mmol) clorhidrato de Éster etilico de N-metilalanina en 850 ml tetrahidrofurano sin agua se mezcla a 23°C con 4,1 g de una dispersión aprox. al 60% de hidruro de sodio y después de 3 horas con 23,5 g clo-

ruro del ácido 3-acetilsulfanil-propanoico. Se hace reaccionar 2 días, se mezcla con solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrae varias veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lavan con solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se purifica el residuo después de haber filtrado y retirado el solvente por cromatografía con gel de sílice fino. Se aíslan 17,6 g (67,3 mmol, 75%) del compuesto del título en forma de aceite incoloro.

Ejemplo L1b

Ácido (S) 2-[(3-mercapto-propionil)-metil-amino]-propanoico

La solución de 17,6 g (67,3 mmol) del compuesto del ejemplo L1a en 150 ml metanol se mezcla a 23°C con 44 ml hidróxido de sodio 5M y se agita 5 horas. Agregando ácido clorhídrico 4N se ajusta un pH 2 y se extrae con diclorometano. Los extractos orgánicos reunidos se lavan con solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de filtrar y retirar el solvente (13,0 g, max. 67,3 mmol) se sigue reaccionando sin purificación.

Ejemplo L1c

Éster metílico del ácido (S) 2-[(3-mercapto-propionil)-metil-amino]-propanoico

La solución de 4,53 g (max. 23,7 mmol) del producto bruto obtenido en el ejemplo L1b en 135 ml éter dietílico se

esterifican a 0°C con una solución etérica de diazometano. Después de retirar el solvente se aíslan 4,59 g (22,4 mmol, 94%) del compuesto del título en forma de aceite amarillo pálido, que se sigue reaccionando sin purificación.

Ejemplo L1d

Éster metílico del ácido (S) 2-[(3-metilsulfanil-propionil)-metil-amino]-propanoico

A la solución de 21 g 2-metildisulfanil-isoindol-1,3-diona en 420 ml triclorometano se agrega la solución de 14 g (68,2 mmol) del compuesto obtenido en el ejemplo L1c en 180 ml triclorometano y se agita 16 horas a 23°C. Se concentra, se toma en diclorometano y se agita 0,5 horas. El sólido se separa por filtrado, el filtrado se concentra y el residuo se purifica por cromatografía con gel de sílice fino. Se aíslan 16,2 g (57,2 mmol, 84%) del compuesto del título en forma de aceite incoloro.

Ejemplo L1

Ácido (S) 2-[(3-metilsulfanil-propionil)-metil-amino]-propanoico

La solución de 10 g (35,3 mmol) del compuesto obtenido en el ejemplo L1d en 20 ml etanol se mezcla con 1 litro buffer fosfato pH 7, esterasa de hígado de cerdo y se incuba 46 horas a 27°C. Agregando ácido clorhídrico 4N se ajusta a pH 1, se extrae con diclorometano, se seca sobre sulfato de sodio y después de filtrar y retirar el solvente se aíslan 8,3

g (30,8 mmol, 87%) del compuesto del título en forma de aceite incoloro, el que se sigue reaccionando sin purificación.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,43+1,51 (3H), 2,55+2,63 (3H), 2,87 (2H), 2,88+3,00 (3H), 3,08-3,26 (2H), 4,63+5,19 (1H), 7,90 (1H) ppm.

Ejemplo L2

Ácido [(3-metilsulfanil-propionil)-metil-amino]-acético

Ejemplo L2a

Éster etílico del ácido 2-[(3-acetilsulfanil-propionil)-metil-amino]-acético

Se convierten 7,13 g (46,4 mmol) clorhidrato de N-metilglicinetiléster L1a en forma análoga al ejemplo L1a y se aíslan 6,9 g (27,9 mmol, 60%) del compuesto del título en forma de aceite incoloro.

Ejemplo L2b

Ácido [(3-mercapto-propionil)-metil-amino]-acético

Se convierten 7,6 g (30,7 mmol) del compuesto obtenido en el ejemplo L2a en forma análoga al ejemplo L1b y se aíslan 4,92 g (27,8 mmol, 90%) del compuesto del título en forma de aceite incoloro.

Ejemplo L2c

Éster metílico del ácido [(3-mercapto-propionil)-metil-amino]-acético

Se convierten 4,92 g (27,8 mmol) del compuesto obtenido

en el ejemplo L2b en forma análoga al ejemplo L1c y se aíslan 5,01 g (26,2 mmol, 94%) del compuesto del título en forma de aceite incoloro.

Ejemplo L2d

Éster metílico del ácido [(3-metilsulfanil-propionil)-metil-amino]-acético

Se convierten 2,00 g (10,5 mmol) del compuesto obtenido en el ejemplo L2c en forma análoga al ejemplo L1d y se aíslan 2,33 g (8,65 mmol, 82%) del compuesto del título en forma de aceite incoloro.

Ejemplo L2

Ácido [(3-metilsulfanil-propionil)-metil-amino]-acético

Se convierten 2,00 g (7,83 mmol) del compuesto obtenido en el ejemplo L2d en forma análoga al ejemplo L1 y se aíslan 0,64 g (2,51 mmol, 32%) del compuesto del título en forma de aceite incoloro.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2,41+2,56 (3H), 2,61-3,27 (7H), 3,98 (2H), 4,38 (1H) ppm.

Ejemplo L3

Ácido (S) 2-[(3-metilsulfanil-propionil)-metil-amino]-3-fenil-propiónico

Ejemplo L3a

Éster etílico del ácido (S) 2-[(3-acetilsulfanil-propionil)-metil-amino]-3-fenil-propanoico

Se convierten 7,73 g (31,7 mmol) clorhidrato de N-

metilfenilalaninetiléster en analogía con el ejemplo L1a y se aíslan 2,3 g (6,82 mmol, 22%) del compuesto del título en forma de aceite incoloro.

Ejemplo L3b

Ácido (S) 2-[(3-mercapto-propionil)-metil-amino]-3-fenil-propanoico

Se convierten 1,09 g (3,23 mmol) del compuesto obtenido en el ejemplo L3a en forma análoga al ejemplo L1b y se aíslan 0,744 g (2,78 mmol, 86%) del compuesto del título en forma de aceite incoloro.

Ejemplo L3c

Éster metílico del ácido (S) 2-[(3-mercapto-propionil)-metil-amino]-3-fenil-propanoico

Se convierten 0,74 g (2,77 mmol) del compuesto obtenido en el ejemplo L3b en forma análoga con el ejemplo L1c y se aíslan 0,77 g (2,74 mmol, 99%) del compuesto del título en forma de aceite incoloro.

Ejemplo L3d

Éster metílico del ácido (S) 2-[(3-metilsulfanil-propionil)-metil-amino]-3-fenil-propanoico

Se convierten 0,77 g (2,74 mmol) del compuesto obtenido en el ejemplo L3c en forma análoga al ejemplo L1d y se aíslan 0,72 g (2,00 mmol, 73%) del compuesto del título en forma de aceite incoloro.

Ejemplo L3

Ácido (S) 2-[(3-metilsulfanil-propionil)-metil-amino]-3-fenil-propanoico

Se convierten 0,72 g (2,00 mmol) del compuesto obtenido en el ejemplo L3d en forma análoga al ejemplo L1 y se aíslan 0,49 g (1,42 mmol, 71%) del compuesto del título en forma de aceite incoloro.

Ejemplo L4

Ácido 4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-butanoico

20,0 g (193,9 mmol) ácido 4-aminobutanoico se mezcla con 19 g anhídrido de ácido maleico, 290 ml ácido acético y se calienta 4 horas en baño de aceite a 130°C. Se concentra con reiterada adición de tolueno azeotrópico, se toma el residuo en diclorometano y se purifica por cromatografía con gel de sílice fino. Se aíslan 17,1 g (93,4 mmol, 48%) del compuesto del título en forma de sólido cristalino.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,93 (2H), 2,38 (2H), 3,60 (2H), 6,71 (2H) ppm.

Ejemplo L4a

1-(3-isocianato-propil)-pirrol-2,5-diona

Se disuelven 5,0 g (27,3 mmol) del compuesto obtenido en el ejemplo L4 en 90 ml tetrahidrofurano, se mezcla con 8 ml trietilamina, 6,17 ml azida de éster difenílico del ácido fosfórico y se agita 1,5 horas a 23°C. A continuación se mezcla con 110 ml tolueno, se retira el tetrahidrofurano por destilación y se calienta 2 horas a 70°C. El producto bruto

se purifica por cromatografía con gel de sílice fino. Se aíslan 1,77 g (9,82 mmol, 36%) del compuesto del título.

Ejemplo L5

Ácido 6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexanoico

Se convierten 100 g (762 mmol) ácido 6-aminocaprónico en forma análoga al ejemplo L5 y se aíslan 93,8 g (444 mmol, 58%) del compuesto del título en forma de sólido cristalino.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,34 (2H), 1,55-1,70 (4H), 2,34 (2H), 3,51 (2H), 6,69 (2H) ppm.

Ejemplo L5a

1-(5-isocianato-pentil)-pirrol-2,5-diona

Se convierten 10,0 g (47,3 mmol) del compuesto obtenido en el ejemplo L5 en forma análoga al ejemplo L4a y se aíslan 3,19 g (15,3 mmol, 32%) del compuesto del título en forma de aceite incoloro.

Ejemplo L6

Ácido 11-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-undecanoico

Se convierten 10 g (49,7 mmol) ácido 11-aminoundecanoico en forma análoga al ejemplo L5 y se aíslan 6,29 g (22,4 mmol, 45%) del compuesto del título en forma de sólido cristalino.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,19-1,36 (12H), 1,51-1,67 (4H), 2,34 (2H), 3,49 (2H), 6,68 (2H) ppm.

Ejemplo L6a

1-(10-isocianato-decil)-pirrol-2,5-diona

Se convierten 5,28 g (18,8 mmol) del compuesto obtenido en el ejemplo L6 en forma análoga al ejemplo L4a y se aíslan 3,37 g (12,1 mmol, 64%) del compuesto del título en forma de aceite incoloro.

Ejemplo L7

1-(4-amino-fenil)-pirrol-2,5-diona

La solución de 21,6 g (200 mmol) 1,4-fenilendiamina en 200 ml tetrahidrofurano se mezcla durante 1,5 hora con la solución de 19,6 g anhídrido de ácido maleico y se agita 22 horas a 23°C. Se filtra, se lava nuevamente con tetrahidrofurano y se seca el material filtrado. Se aíslan 37,1 g (197 mmol, 98%) del compuesto del título en forma de sólido cristalino.

^{1}H-NMR (d6-DMSO): δ = 6,28 (1H), 6,48 (1H), 6,53 (2H), 7,30 (2H), 7,50-9,00 (2H) ppm.

Ejemplo L8

1-(4-hidroxi-fenil)-pirrol-2,5-diona

La suspensión de 5,0 g (45,8 mmol) 4-aminofenol, 4,49 g anhídrido de ácido maleico y 40 ml ácido acético se calienta 3 horas al reflujo. Se concentra, se retira ácido acético azeotrópico restante por repetida destilación con ácido acético y se purifica el residuo por cromatografía con gel de sílice fino. Se aíslan 2,83 g (15,0 mmol, 33%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (d6-DMSO): δ = 6,83 (2H), 7,09 (2H), 7,13 (2H), 9,71

(1H) ppm.

Ejemplo L9

Éster 4-hidroximetil-2-nitro-fenílico del ácido 4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-butanoico

La solución de 5,0 g (29,6 mmol) 4-hidroximetil-2-nitro-fenol en 250 ml diclorometano se mezcla con 6,1 g N,N'-diciclohexilcarbodiimida, 2,4 ml piridina y se agrega por gotas en el curso de 15 minutos, la solución de 5,5 g del compuesto obtenido en el ejemplo L4 en 250 ml diclorometano. Se sigue agitando 1 hora a 23°C, se filtra se concentra el material filtrado y se purifica por cromatografía con gel de sílice fino. Se aíslan 1,73 g (5,2 mmol,18%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2,07 (3H), 2,67 (2H), 3,67 (2H), 4,79 (2H), 6,72 (2H), 7,28 (1H), 7,66 (1H), 8,10 (1H) ppm.

Ejemplo L10

Éster 4-hidroximetil-2-nitro-fenílico del ácido 6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexanoico

En forma análoga al ejemplo L9 se convierten 5,0 g (29,6 mmol) 4-hidroximetil-2-nitro-fenol con 6,34 g del compuesto obtenido en el ejemplo L5 y después de preparar y purificar se aíslan 3,78 g (10,4 mmol, 35%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,42 (2H),1,66 (2H),1,88 (2H), 2,64 (2H), 3,55 (2H), 4,78 (2H), 6,69 (2H), 7,21 (1H), 7,64 (1H),

8,09 (1H) ppm.

Ejemplo L11

Éster 4-hidroximetil-2-nitro-fenílico del ácido 11-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-undecanoico

En forma análoga al ejemplo L9 se convierten 5,0 g (29,6 mmol) 4-hidroximetil-2-nitro-fenol con 8,44 g del compuesto obtenido en el ejemplo L6 y después de preparar y purificar se aíslan 3,78 g (10,4 mmol, 35%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,21-1,63 (14H),1,76 (2H),1,99 (1H), 2,63 (2H), 3,51 (2H), 4,78 (2H), 6,68 (2H), 7,21 (1H), 7,65 (1H), 8,10 (1H) ppm.

Ejemplo L12

Éster 4-hidroximetil-fenílico del ácido 4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-butanoico

5,5 g (23,1 mmol) 4-*ter*-butildimetilsilaniloximetil-fenol, 20 mg N,N-dimetil-4-aminopiridina y 4,23 g (23,1 mmol) del compuesto obtenido en el ejemplo L4 se disuelven en 92 ml diclorometano y se enfrían a 0°C. A la solución enfriada se agregan por gotas en el curso de 15 minutos, 4,77 g (23,1 mmol) N,N'-diciclohexilcarbodiimida en 24 ml diclorometano. Se agita 16 horas a 23°C, se filtra, se concentra el material filtrado y se purifica por cromatografía con gel de sílice fino. Se aíslan 7,18 g (17,8 mmol, 77%) 4-*ter*-butildimetilsilaniloximetil-feniléster del ácido 4-(2,5-

dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-butanoico. De esto se disuelven 1,42 g en 63 ml THF y 7 ml aguay se mezclan a temperatura ambiente con 0,67g (3,52 mmol) ácido p-toluenosulfónico. Después de 16 horas se agrega solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrae varias veces con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas reunidas con solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se purifica por cromatografía de gel de sílice fino. Se aíslan 0,43 g (1,5 mmol, 42%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,71 (1H), 2,04 (2H), 2,58 (2H), 3,67 (2H), 4,68 (2H), 6,71 (2H), 7,09 (2H), 7,38 (2H) ppm.

Ejemplo L13

Éster 4-hidroximetil-fenílico del ácido 6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexanoico

En forma análoga al ejemplo L12 se convierten 4,02 g (13,8 mmol) 4-*ter*-butildimetilsilaniloximetil-fenol con 3,56 g (13,8 mmol) del compuesto obtenido en el ejemplo L5 y después de preparar, purificar y tratamiento análogo con ácido p-toluensulfónico se obtienen 3,19 g (10,1 mmol, 60%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,42 (2H),1,59-1,83 (5H), 2,55 (2H), 3,55 (2H), 4,68 (2H), 6,69 (2H), 7,06 (2H), 7,38 (2H) ppm.

Ejemplo L14

Éster 4-hidroximetil-fenílico del ácido 11-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-undecanoico

En forma análoga al ejemplo L12 se convierten 5,41 g (22,7 mmol) 4-*ter*-butildimetilsilaniloximetil-fenol con 6,39 g (22,7 mmol) del compuesto obtenido en el ejemplo L6 y se aíslan después de preparación, purificación y tratamiento análogo con ácido p-toluensulfónico, 5,91 g (15,3 mmol, 67%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,24-1,43 (12H),1,57 (3H),1,74 (2H), 2,55 (2H), 3,50 (2H), 4,69 (2H), 6,68 (2H), 7,06 (2H), 7,38 (2H) ppm.

Ejemplo L15

Éster 4-hidroximetil-2-cloro-fenílico del ácido 4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-butanoico

En forma análoga al ejemplo L9 se convierten 5,0 g (29,6 mmol) 4-hidroximetil-2-cloro-fenol con 5,42 g del compuesto obtenido en el ejemplo L4 y después de preparar y purificar se aíslan 8,49 g (26,2 mmol, 89%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2,07 (3H), 2,64 (2H), 3,67 (2H), 4,67 (2H), 6,72 (2H), 7,14 (1H), 7,27 (1H), 7,46 (1H) ppm.

Ejemplo L16

Éster 4-hidroximetil-2-cloro-fenílico del ácido 6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexanoico

En forma análoga al ejemplo L9 se convierten 5,0 g (29,6 mmol) 4-hidroximetil-2-cloro-fenol con 6,24 g del compuesto obtenido en el ejemplo L5 y después de preparar y pu-

rificar se aíslan 5,11 g (14,5 mmol, 49%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,43 (2H),1,66 (2H),1,81 (3H), 2,61 (2H), 3,55 (2H), 4,67 (2H), 6,69 (2H), 7,10 (1H), 7,26 (1H), 7,46 (1H) ppm.

Ejemplo L17

Éster 4-hidroximetil-2-cloro-fenílico del ácido 11-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-undecanoico

En forma análoga al ejemplo L9 se convierten 4,61 g (29 mmol) 4-hidroximetil-2-cloro-fenol con 8,17 g del compuesto obtenido en el ejemplo L6 y después de preparar y purificar se aíslan 4,61 g (10,9 mmol, 38%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,18-1,84 (17H), 2,61 (2H), 3,51 (2H), 4,67 (2H), 6,68 (2H), 7,10 (1H), 7,27 (1H), 7,46 (1H) ppm.

Ejemplo L18

1-(6-hidroxi-hexil)-pirrol-2,5-diona

La solución de 5,0 g (23,7 mmol) del ácido obtenido en el ejemplo L5 en 50 ml tetrahidrofurano sin agua se mezcla con 26 ml una solución 1,0M del complejo borano-tetrahidrofurano en tetrahidrofurano y se agita 3 horas a 23°C. Se vierte en solución saturada de bicarbonato de sodio, se extrae varias veces con acetato de etilo y se secan los extractos orgánicos reunidos sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de filtrar y retirar el solvente se purifica por cromatografía. Se aíslan 2,53 g (12,8 mmol, 54%)

del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,24-1,65 (9H), 3,52 (2H), 3,63 (2H), 6,68 (2H) ppm.

Ejemplos de síntesis de conjugados de ligadores efectores (EL)

Ejemplo EL1

Éster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-8-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-ílico del ácido [3-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propil]-carbámico

Ejemplo EL1a

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-8-(*ter*-butil-dimetil-silaniloxi)-4-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona

La solución de 6,0g (7,93 mmol) (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-4,8-bis(*ter*-butil-dimetil-silaniloxi)-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona, que se preparó de manera análoga al procedimiento descripto en la WO 00/66589, en 186 ml diclorometano sin agua se mezcla a 0°C con 26,4 ml una solución al 20% de ácido trifluoracético en diclorometano y se agita 6 horas a 0°C. Se vierte en solución saturada de bicarbonato de sodio, se extrae con diclorometano, se lavan los extractos orgánicos reunidos con aguay se seca sobre sulfato de magnesio. El residuo obtenido después de filtrar y retirar el solvente se

purifica por cromatografía con gel de sílice fino. Se aíslan 3,32 g (5,17 mmol, 65%) del compuesto del título en forma de sólido incoloro.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,09 (3H), 0,12 (3H), 0,93 (9H),1,00 (3H),1,06 (3H),1,22 (3H),1,70 (3H),1,03-1,77 (5H),1,95 (1H), 2,31-2,56 (6H), 2,83 (3H), 2,87 (1H), 3,00 (1H), 3,30 (1H), 3,90 (1H), 4,09 (1H), 4,94-5,03 (2H), 5,20 (1H), 5,77 (1H), 5,88 (1H), 7,34 (1H), 7,78 (1H), 7,95 (1H) ppm.

Ejemplo EL1b

Éster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-8-*ter*-butil-dimetilsililoxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-ílico del ácido 3-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propil]-carbámico

Se disuelven 50 mg (78 µmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL1a en una mezcla de 1,5 ml triclorometano y 1,5 ml dimetilformamida, se mezcla con 144 mg del ligador obtenido en el ejemplo L4a, 79 mg cloruro de cobre(I) y se calienta 18 horas a 70°C. La mezcla bruta se purifica por cromatografía de capa delgada y se aíslan 51 mg (62 µmol, 80%) del compuesto del título en forma de aceite incoloro.

Ejemplo EL1

Éster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-8-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-ílico del ácido [3-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propil]-carbámico

La solución de 41 mg (50 µmol) del compuesto obtenido en el ejemplo 1b en una mezcla de 0,8 ml tetrahidrofurano y 0,8 ml acetonitrilo se mezcla con 310 µl ácido hexafluorosilícico, 310 µl complejo fluorhidrógeno-piridina y se agita 23 horas a 23°C. Se vierte en hidróxido de sodio al 5%, se extrae con acetato de etilo, se lavan los extractos orgánicos con una solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de filtrar y retirar el solvente se purifica por cromatografía de capa delgada y se aíslan 26 mg (36,7 µmol, 73%) del compuesto del título en forma de espuma incolora.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,99 (3H),1,14 (3H),1,17 (3H),1,20-1,51 (3H),1,54-1,87 (6H),1,70 (3H), 2,22 (1H), 2,28-3,02 (9H), 2,83 (3H), 3,31 (1H), 3,45 (1H), 3,68 (1H), 4,44+4,83 (1H), 4,99 (1H), 5,03 (1H), 5,15 (1H), 5,61 (1H), 5,72 (1H), 5,91 (1H), 6,68 (2H), 7,36 (1H), 7,78 (1H), 7,90 (1H) ppm.

Ejemplo EL2

Éster (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadec-7-ílico del ácido [3-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propil]-carbámico(A) y éster (1R, 3S,7S,10R,11S,12S,16S)-10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadec-7-ílico del ácido -[3-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propil]-carbámico(B)

La solución de 44 mg (62,2 µmol) del compuesto obtenido en el ejemplo 1 en 2,0 ml diclorometano se enfría a -50°C y se mezcla por porciones durante un período de 1,5 horas con un total de 1,7 ml de una solución aprox. 0,1 M de dimetildioxirano en acetona. Se vierte en solución saturada de tiosulfato de sodio, se extrae con diclorometano y se secan los extractos orgánicos reunidos sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de filtrar y retirar el solvente se purifica por cromatografía de capa delgada y se aíslan 22,7 mg (31,4 µmol, 50%) del compuesto del título A y 7,6 mg (10,5 µmol,17%) del compuesto del título B, en cada caso en forma de espuma incolora.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de A: δ = 1,01 (3H),1,14 (3H),1,16 (3H),1,20-1,94 (8H),1,32 (3H), 2,11-2,74 (9H), 2,82 (1H), 2,84 (3H), 3,30 (2H), 3,48 (2H), 3,68 (1H), 4,36+4,93 (1H), 4,99 (1H), 5,04 (1H), 5,54 (1H), 5,69 (1H), 6,05 (1H), 6,68 (2H), 7,32 (1H), 7,80 (1H), 7,88 (1H) ppm.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de B: δ = 1,02 (6H),1,26 (3H),1,33 (1H),1,23-2,27 (12H), 2,54-2,78 (4H), 2,82 (3H), 2,91 (1H), 3,13 (1H), 3,40 (2H), 3,66 (1H), 4,11 (1H), 4,84 (1H), 4,95 (1H), 5,01 (1H), 5,70 (1H), 5,81+5,93 (1H), 6,04+6,13 (1H), 6,69 (2H), 7,35 (1H), 7,75 (1H), 7,90+7,99 (1H) ppm.

Ejemplo EL 3

Éster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-8-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohe-

xadec-13-en-4-ílico del ácido [5-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-pentil]-carbámico

Ejemplo EL 3a

Éster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-8-*ter*-butil-dimetilsililoxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-ílico del ácido [5-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-pentil]-carbámico

50 mg (78 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL1a se convierten en forma análoga al ejemplo EL1b con el ligador obtenido en el ejemplo L5a y después de purificar se aíslan 39 mg (45,9 μmol, 59%) del compuesto del título en forma de aceite incoloro.

Ejemplo EL3

Éster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-8-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-ílico del ácido [5-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-pentil]-carbámico

84 mg (98,8 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL3a se convierten en forma análoga al ejemplo EL1 y después de purificar se aíslan 43 mg (58,4 μmol, 59%) del compuesto del título en forma de espuma incolora.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ=0,89 (3H), 0,96 (3H), 0,85-1,97 (17H),1,12 (3H), 2,16-3,01 (10H),2,82 (3H), 3,44 (1H), 3,65 (1H), 4,41+4,53 (1H),4,98 (1H),5,03 (1H), 5,15 (1H),5,60 (1H), 5,71 (1H), 5,90(1H),6,68(2H),7,35 (1H),7,77(1H), 7,89+7,96

(1H) ppm.

Ejemplo EL4

Éster (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]-heptadec-7-ílico del ácido [5-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-pentil]-carbámico(A) y éster (1R,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]-heptadec-7-ílico del ácido [5-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-pentil]-carbámico (B)

26 mg (35,3 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL3 se convierten en forma análoga al ejemplo EL2 y después de purificar se aíslan 9,1 mg (12,1 μmol, 34%) del compuesto del título A y 3,0 mg (4,0 μmol,11%) del compuesto del título B en cada caso en forma de espuma incolora.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de A: δ = 0,83-1,94 (15H), 0,98 (3H),1,14 (3H),1,16 (3H),1,32 (3H), 2,15-2,82 (8H), 2,84 (3H), 3,44 (2H), 3,51 (1H), 3,66 (1H), 4,46 (1H), 4,99 (1H), 5,04 (1H), 5,54 (1H), 5,69 (1H), 6,06 (1H), 6,68 (2H), 7,33 (1H), 7,80 (1H), 7,89 (1H) ppm.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de B: δ = 0,78-2,74 (23H),1,01 (3H),1,03 (3H),1,33 (3H), 2,82 (3H), 2,91 (1H), 3,14 (1H), 3,39 (1H), 3,47 (2H), 3,67 (1H), 4,12 (1H), 4,49 (1H), 4,92-5,06 (2H), 5,53+5,80 (1H), 5,69 (1H), 6,11 (1H), 6,68 (2H), 7,34 (1H), 7,74+7,79 (1H), 7,89+8,02 (1H) ppm.

Ejemplo EL5

Éster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-8-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-ílico del ácido [10-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-decil]-carbámico

Ejemplo EL5a

Éster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-8-*ter*-butil-dimetilsililoxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-ílico del ácido [10-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-decil]-carbámico

50 mg (78 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL1a se convierten en forma análoga al ejemplo EL1b con el ligador obtenido según el ejemplo L6a y después de purificar se aíslan 56 mg (60,8 μmol, 78%) del compuesto del título en forma de aceite incoloro.

Ejemplo EL5

Éster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-8-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-ílico del ácido [10-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-decil]-carbámico

20 mg (21,7 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL5a se convierten en forma análoga al ejemplo EL1 y después de purificar se aíslan 10 mg (12,4 μmol, 57%) del compuesto del título en forma de espuma incolora.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,91-1,87 (22H), 0,97 (3H),1,13

(3H),1,17 (3H),1,70 (3H), 2,18-2,69 (8H), 2,80 (1H), 2,82 (3H), 2,96 (1H), 3,47 (1H), 3,50 (2H), 3,66 (1H), 3,97+4,36 (1H), 4,98 (1H), 5,04 (1H), 5,16 (1H), 5,61 (1H), 5,72 (1H), 5,91 (1H), 6,68 (2H), 7,37 (1H), 7,77 (1H), 7,90+7,97 (1H) ppm.

Ejemplo EL6

Éster (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]-heptadec-7-ílico del ácido [10-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-decil]-carbámico (A) y Éster (1R,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]-heptadec-7-ílico del ácido [10-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-decil]-carbámico (B)

18 mg (22 µmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL5 se convierten en forma análoga al ejemplo EL2 y después de purificar se aíslan 9,2 mg (11,2 µmol, 51%) del compuesto del título A y 3,2 mg (3,9 µmol,18%) del compuesto del título B, en cada caso, en forma de espuma incolora.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de A: δ = 0,98 (3H),1,14 (3H),1,16 (3H),1,32 (3H),1,03-1,67 (21H),1,71-1,94 (3H), 2,18-2,78 (9H), 2,83 (3H), 3,50 (3H), 3,66 (1H), 3,87+4,43 (1H), 4,98 (1H), 5,04 (1H), 5,53 (1H), 5,69 (1H), 6,07 (1H), 6,68 (2H), 7,33 (1H), 7,80 (1H), 7,89+7,93 (1H) ppm.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de B: δ = 0,80-1,64 (21H),1,01 (3H),1,03

(3H),1,25 (3H),1,33 (3H),1,79-2,25 (5H), 2,34+3,14 (1H), 2,52-2,76 (4H), 2,81 (3H), 2,91 (1H), 3,40 (1H), 3,51 (2H), 3,67+3,82 (1H), 4,13+4,26 (1H), 4,46 (1H), 4,94 (1H), 5,01 (1H), 5,70 (1H), 5,81+5,94 (1H), 6,05+6,12 (1H), 6,68 (2H), 7,36 (1H), 7,74 (1H), 7,91+8,02 (1H) ppm.

Ejemplo EL7

Éster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-4-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-ílico del ácido [3-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propil]-carbámico

Ejemplo EL7a

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-4-(*ter*-butil-dimetil-silaniloxi)-8-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona

La solución de 5,3 g (7,01 mmol) (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-4,8-bis(*ter*-butil-dimetil-silaniloxi)-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona, que se ha preparado en forma análoga al procedimiento descripto en la WO 00/66589, en una mezcla de 85 ml tetrahidrofurano y 85 ml acetonitrilo se mezcla con 31,7 ml ácido hexafluorosilícico, se enfría a 0°C, se agregan por gotas 8,1 ml de ácido trifluoracético y se agita 20 horas a 0°C. Se vierte en agua, se neutraliza agregando una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrae varias veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se

lavan con solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se purifica el residuo obtenido después de filtrar y retirar el solvente por cromatografía con gel de sílice fino. Se aíslan 2,82 g (4,39 mmol, 63%) del compuesto del título en forma de sólido incoloro.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = -0,09 (3H), 0,08 (3H), 0,84 (9H),1,08 (3H),1,10 (3H),1,12 (3H),1,21-1,86 (5H),1,70 (3H), 2,15 (1H), 2,29-2,97 (8H), 2,84 (3H), 3,14 (1H), 3,96 (1H), 4,03 (1H), 4,97-5,06 (2H), 5,23 (1H), 5,61 (1H), 5,77 (1H), 7,35 (1H), 7,79 (1H), 7,93 (1H) ppm.

Ejemplo EL7b

Éster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-4-*ter*-butil-dimetilsililoxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-ílico del ácido [3-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propil]-carbámico

100 mg (156 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL7a se convierten en forma análoga al ejemplo EL1b con el ligador preparado en el ejemplo L4a y después de purificar se aíslan 121 mg (147 μmol, 94%) del compuesto del título en forma de aceite incoloro.

Ejemplo EL7

Éster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-4-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-ílico del ácido [3-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propil]-carbámico

46 mg (56 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL7b se convierten en forma análoga al ejemplo EL1 y después de purificar se aíslan 17 mg (24 μmol, 43%) del compuesto del título en forma de espuma incolora.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,99-1,30 (2H),1,03 (3H),1,07 (3H),1,21 (3H),1,51-1,97 (6H),1,72 (3H), 2,27-2,61 (6H), 2,83 (3H), 2,88 (1H), 3,09 (1H), 3,14 (2H), 3,51 (1H), 3,58 (2H), 4,04 (1H), 4,96-5,04 (2H), 5,12 (1H), 5,19 (1H), 5,28 (1H), 5,75 (1H), 5,86 (1H), 6,66 (2H), 7,35 (1H), 7,78 (1H), 7,96 (1H) ppm.

Ejemplo EL8

Éster (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-10-alil-7-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]-heptadec-11-ílico del ácido [3-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propil]-carbámico (A) y éster (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-10-alil-7-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]-heptadec-11-ílico del ácido [3-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propil]-carbámico (B)

29 mg (41 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL7 se convierten en forma análoga al ejemplo EL2 y después de purificar se aíslan 18 mg (24,9 μmol, 61%) del compuesto del título A y 3,0 mg (4,1 μmol,10%) del compuesto del título B en cada caso en forma de espuma incolora.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de A: δ = 0,98 (3H),1,05 (3H),1,24 (3H),1,26

(3H),1,12-1,83 (9H), 2,12-2,46 (4H), 2,59 (2H), 2,76 (1H), 2,84 (3H), 3,14 (2H), 3,59 (3H), 3,98 (1H), 4,10 (1H), 4,95-5,02 (2H), 5,17 (2H), 5,77 (1H), 6,19 (1H), 6,70 (2H), 7,38 (1H), 7,82 (1H), 7,97 (1H) ppm.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de B: δ = 0,96 (3H),1,01 (3H),1,13-1,86 (11H),1,28 (3H),1,32 (1H), 2,16-2,50 (6H), 2,84 (3H), 3,02 (1H), 3,15 (2H), 3,50 (1H), 3,61 (2H), 3,88 (1H), 4,19 (1H), 4,96-5,04 (2H), 5,13 (1H), 5,28 (1H), 5,78 (1H), 6,33 (1H), 6,71 (2H), 7,36 (1H), 7,81 (1H), 7,96 (1H) ppm.

Ejemplo EL9

Éster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-4-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-ílico del ácido [5-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-pentil]-carbámico

Ejemplo EL9a

Éster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-4-*ter*-butil-dimetilsililoxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-ílico del ácido [5-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-pentil]-carbámico

100 mg (156 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL7a se convierten en forma análoga al ejemplo EL1b con el ligador obtenido en el ejemplo L5a y después de purificar se aíslan 56 mg (65,9 μmol, 42%) del compuesto del título en forma de aceite incoloro.

Ejemplo EL9

Éster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-4-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-ílico del ácido [5-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-pentil]-carbámico

56 mg (65,9 µmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL7b se convierten en forma análoga al ejemplo EL1 y después de purificar se aíslan 24,7 mg (33,6 µmol, 51%) del compuesto del título en forma de espuma incolora.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,97-1,84 (11H),1,02 (3H),1,07 (3H),1,20 (3H),1,71 (3H),1,91 (1H), 2,27-2,57 (6H), 2,84 (3H), 2,88 (1H), 2,95 (1H), 3,16 (2H), 3,51 (3H), 4,02 (1H), 4,46+4,83 (1H), 4,94-5,03 (2H), 5,15 (1H), 5,20 (1H), 5,74 (1H), 5,84 (1H), 6,68 (2H), 7,35 (1H), 7,80 (1H), 7,96 (1H) ppm.

Ejemplo EL10

Éster (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-10-alil-7-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadec-11-ílico del ácido [5-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-pentil]-carbámico (A) y éster (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-10-alil-7-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadec-11-ílico del ácido [5-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-pentil]-carbámico (B)

24,7 mg (33,6 µmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL9 se convierten en forma análoga al ejemplo EL2 y después de purificar se aíslan 16,7 mg (22,2 µmol, 66%) del

compuesto del título A y 2,0 mg (2,7 μmol, 8%) del compuesto del título B, en cada caso, en forma de espuma incolora.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de A: δ = 0,98 (3H),1,04 (3H),1,10-1,75 (13H),1,23 (3H),1,26 (3H), 2,09-2,62 (6H), 2,75 (1H), 2,84 (3H), 3,15 (2H), 3,51 (2H), 3,57 (1H), 3,99 (1H), 4,08 (1H), 4,46+4,74 (1H), 4,93-5,02 (2H), 5,18 (1H), 5,76 (1H), 6,18 (1H), 6,68 (2H), 7,38 (1H), 7,82 (1H), 7,97 (1H) ppm.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de B: δ = 0,83-1,85 (13H), 0,95 (3H),1,01 (3H),1,27 (3H),1,32 (3H), 2,17-2,49 (6H), 2,84 (3H), 3,03 (1H), 3,17 (2H), 3,48 (1H), 3,53 (2H), 3,86 (1H), 4,18 (1H), 4,66 (1H), 4,94-5,03 (2H), 5,27 (1H), 5,76 (1H), 6,33 (1H), 6,69 (2H), 7,35 (1H), 7,81 (1H), 7,96 (1H) ppm.

Ejemplo EL11

Éster (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7-[3-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propilcarbamoiloxi]-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-11-ílico del ácido [3-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propil]-carbámico

10 mg (19,7 μmol) (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecano se convierten en forma análoga al ejemplo EL1b con el ligador preparado según el ejemplo L4a y después de purificar se aíslan 7 mg (8,06 μmol, 41%) del compuesto del título en forma de aceite incoloro.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,88-2,20 (13H),1,03 (3H),1,05 (3H),1,10 (3H),1,24 (3H),1,28 (3H), 2,08 (3H), 2,63-2,85 (4H), 2,71 (3H), 2,99-3,25 (3H), 3,41-3,50 (3H), 3,62 (2H), 4,88-5,70 (5H), 6,52 (1H), 6,69 (2H), 6,71 (2H), 7,02 (1H) ppm.

Ejemplo EL12

Diéster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-8-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-ílico éster 4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-fenílico del ácido carbónico

Ejemplo EL12a

Éster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-8-(*ter*-butil-dimetil-silaniloxi)-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-ílico del ácido cloro-fórmico

La solución de 1,0 g (1,56 mmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL1a en 20 ml diclorometano se mezcla a 0°C con la solución de 285 mg trifosgeno en 6 ml diclorometa-no,160 µl piridina y se agita 2,5 horas a 23°C. Se concen-tra, se toma el residuo en acetato de etilo, se lava con agua y solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de magnesio. El residuo obtenido después de filtrar y retirar el solvente se purifica por cromatografía con gel de sílice fino. Se aíslan 1,08 g (1,53 mmol, 98%) del com-puesto del título.

Ejemplo EL12b

Diéster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-8-(*ter*-butil-dimetil-silaniloxi)-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-ílico 4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-fenílico del ácido carbónico

La solución de 267 mg (370 µmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL12a en 16 ml acetato de etilo se mezcla con 51 µl trietilamina, 700 mg del compuesto obtenido en el ejemplo L8 y se agita 16 horas a 23°C. Se vierte en agua, se extrae varias veces con acetato de etilo, se lavan los extractos orgánicos con solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de magnesio. El residuo obtenido después de filtrar y retirar el solvente se purifica por cromatografía con gel de sílice fino. Se aíslan 188 mg (219 µmmol, 59%) del compuesto del título.

Ejemplo EL12

Diéster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-8-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-ílico 4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-fenílico del ácido carbónico

En forma análoga al ejemplo EL1 se convierten 248 mg (289 µmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL12a y después de preparar y purificar se aíslan 149 mg (201 µmol, 69%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,08 (3H),1,14 (3H),1,26 (3H),1,04-1,90 (8H), 2,24-2,57 (6H), 2,68-2,99 (3H), 2,81 (3H), 3,45 (1H),

3,72 (1H), 5,02 (1H), 5,06 (1H), 5,17 (1H), 5,65 (1H), 5,74 (1H), 5,98 (1H), 6,79 (2H), 6,88 (2H), 7,21 (2H), 7,33 (1H), 7,64 (1H), 7,97 (1H) ppm.

Ejemplo EL13

Diéster (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-7-ílico 4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-fenílico del ácido carbónico

En forma análoga al ejemplo EL2 se convierten 144 mg (194 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL12 y después de preparar y purificar se aíslan 89 mg (117 μmol, 60%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,10 (3H),1,14 (3H),1,27 (3H),1,32 (3H),1,19-1,85 (7H), 2,08-2,89 (8H), 2,81 (3H), 3,50 (1H), 3,70 (1H), 5,02 (1H), 5,07 (1H), 5,58 (1H), 5,72 (1H), 6,10 (1H), 6,81 (2H), 6,88 (2H), 7,21 (2H), 7,31 (1H), 7,68 (1H), 7,93 (1H) ppm.

Ejemplo EL14

Diéster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-4-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-ílico éster 4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-fenílico del ácido carbónmico

Ejemplo EL14a

Éster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-4-(*ter*-butil-dimetil-silaniloxi)-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-

il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-ílico del ácido cloroformico

En forma análoga al ejemplo EL12a se convierten 1,0 g (1,56 mmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL7a y se aíslan 1,05 g (1,49 mmol, 96%) del compuesto del título.

Ejemplo EL14b

Diéster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-4-(*ter*-butil-dimetil-silaniloxi)-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-ílico 4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-fenílico del ácido carbónioco

La solución de 313 mg (0,44 mmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL14a en 19 ml acetato de etilo se mezcla con 840 mg del compuesto obtenido en el ejemplo L8, 61,5 µl trietilamina y se agita 16 horas a 23°C. Se mezcla con agua, se extrae varias veces con acetato de etilo, se lavan los extractos orgánicos con solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de filtrar y retirar el solvente se purifica por cromatografía con gel de sílice fino. Se aíslan 298 mg (348 µmol, 79%) del compuesto del título.

Ejemplo EL14

Diéster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-4-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-ílico 4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-fenílico del ácido carbónico

En forma análoga al ejemplo EL1 se convierten 304 mg (355 µmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL14a y después de preparar y purificar se aíslan 67 mg (90 µmol, 25%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,09 (3H),1,11 (3H), 0,84-2,02 (7H),1,27 (3H),1,72 (3H), 2,29-2,58 (6H), 2,84 (3H), 2,89 (1H), 2,96 (1H), 3,63 (1H), 4,03 (1H), 5,06 (2H), 5,23 (2H), 5,80 (1H), 5,85 (1H), 6,86 (2H), 7,30 (2H), 7,35 (1H), 7,39 (1H), 7,80 (1H), 7,96 (1H) ppm.

Ejemplo EL15

Diéster (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-10-alil-7-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-11-ílico 4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-fenílico del ácido carbónico

En forma análoga al ejemplo EL2 se convierten 67 mg (90 µmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL14 y después de preparar y purificar se aíslan 32 mg (42 µmol, 47%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,05 (3H),1,06 (3H),1,25 (3H),1,35 (3H),1,21-1,90 (7H), 2,18 (2H), 2,33-2,67 (4H), 2,73 (1H), 2,85 (3H), 3,79 (1H), 4,11 (1H), 4,33 (1H), 5,02 (1H), 5,07 (1H), 5,31 (1H), 5,81 (1H), 6,27 (1H), 6,86 (2H), 7,29 (2H), 7,35-7,41 (3H), 7,83 (1H), 7,99 (1H) ppm.

Ejemplo EL16

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-*N*-[1-({4-[2-(7,11-dihidroxi-

8,8,10,12,16-pentametil-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-3-il)-propenil]-tiazol-2-ilmetil}-carbamoil)-etil]-3-metiltrisulfanil-*N*-metil-propionamida

La solución de 7 mg (13 μmol) (1S,3S(E),7S, 10R, 11S,12S,16R)-3-[2-(2-aminometil-tiazol-4-il)-1-metil-vinil]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-penta-metil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecano-5,9-diona, que se preparó en forma análoga al procedimiento descripto en la WO 99/01124, en 0,5 ml diclorometano, se mezcla con 7 mg del compuesto obtenido en el ejemplo L1, se agregan 0,4 mg 4-dimetilamino-piridina y 4 mg N,N'-diciclohexilcarbodiimida y se agita 20 minutos a 23°C. Se separa por filtrado la urea precipitada y se purifica por cromatografía preparativa de capa delgada. Se aíslan 5 mg (6,5 μmol, 50%) del compuesto del título.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,00 (3H),1,08 (3H),1,17 (3H),1,23-1,77 (5H),1,28 (3H),1,36 (3H),1,39 (3H),1,88-2,13 (3H), 2,10 (3H), 2,37 (1H), 2,49-2,66 (2H), 2,55 (3H), 2,77-2,92 (4H), 2,97 (3H), 3,16 (2H), 3,31 (1H), 3,77 (1H), 4,08 (1H), 4,19 (1H), 4,62 (1H), 4,76 (1H), 5,25 (1H), 5,45 (1H), 6,57 (1H), 7,01 (1H), 7,06 (1H) ppm.

Ejemplo EL17

Éster (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-4-[2-(7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-3-il)-propenil]-tiazol-2-ilmetílico del ácido 2-[metil-(3-metiltrisulfanil-propionil)-amino]-

propiónico

En forma análoga al ejemplo EL 16 se convierten 10 mg (19 μmol) (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-[2-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-1-metil-vinil]-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0] heptadecano-5,9-diona, que se ha preparado en forma análoga al procedimiento descripto en la WO 99/01124, y se aíslan 2,2 mg (2,8 μmol,15%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,01 (3H),1,09 (3H),1,18 (3H),1,27 (1H),1,28 (3H),1,32-1,76 (3H),1,37 (3H),1,47 (3H),1,95 (1H), 2,06 (1H), 2,12 (3H), 2,38 (1H), 2,51-2,63 (2H), 2,56 (3H), 2,78-2,92 (5H), 2,97+3,01 (3H), 3,13-3,35 (3H), 3,71 (1H), 3,77 (1H), 4,00 (1H), 4,18 (1H), 5,25 (1H), 5,39 (2H), 5,45 (1H), 6,60 (1H), 7,17 (1H) ppm.

Ejemplo EL18

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-8-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-iloxicarboniloximetil]-2-nitro-fenílico del ácido 4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-butanoico

Ejemplo EL18a

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-8-(*ter*-butil-dimetil-silaniloxi)-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-iloxicarboniloximetil]-2-nitro-fenílico del ácido 4-(2,5-

dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-butanoico

En forma análoga al ejemplo EL12b se convierten 200 mg (284 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL12a con 770 mg del compuesto obtenido en el ejemplo L9 y después de preparar y purificar se aíslan 129 mg (129 μmol, 45%) del compuesto del título.

Ejemplo EL18

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-8-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-iloxicarboniloximetil]-2-nitro-fenílico del ácido 4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-butanoico

En forma análoga al ejemplo EL1 se convierten 129 mg (129 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL18a y después de preparar y purificar se aíslan 71 mg (80 μmol, 62%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,88-2,11 (11H),1,02 (3H),1,14 (3H),1,71 (3H), 2,23-2,56 (6H), 2,63-2,71 (3H), 2,74 (3H), 2,97 (1H), 3,39 (1H), 3,68 (3H), 4,58 (1H), 4,78 (1H), 5,01 (1H), 5,05 (1H), 5,18 (1H), 5,56 (1H), 5,71 (1H), 5,97 (1H), 6,73 (2H), 7,19 (1H), 7,31 (1H), 7,36 (1H), 7,75 (1H), 7,77 (1H), 7,95 (1H) ppm.

Ejemplo EL19

Éster 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-

4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-7-iloxicarboniloximetil]-2-nitro-fenílico del ácido 4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-butanoico (A) y éster 4-(1R,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-[10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-7-iloxicarboniloximetil]-2-nitro-fenílico del ácido 4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-butanoico(B)

En forma análoga al ejemplo EL2 se convierten 71 mg (80 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL18 y después de preparar y purificar se aíslan 41 mg (45 μmol, 57%) del compuesto del título A y 12 mg (13 μmol,17%) del compuesto del título B.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de A: δ = 1,04 (3H),1,14 (3H),1,16 (3H),1,32 (3H),1,34-1,84 (6H), 2,01-2,74 (12H), 2,78 (3H), 2,86 (1H), 3,44 (1H), 3,68 (3H), 4,56 (1H), 4,74 (1H), 5,01 (1H), 5,06 (1H), 5,47 (1H), 5,70 (1H), 6,07 (1H), 6,73 (2H), 7,20 (1H), 7,32 (1H), 7,36 (1H), 7,77 (1H), 7,81 (1H), 7,90 (1H) ppm.

Ejemplo EL20

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-8-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-iloxicarboniloximetil]-2-nitro-fenílico del ácido 6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexanoico

Ejemplo EL20a

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-8-(*ter*-butil-dimetil-silaniloxi)-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-iloxicarboniloximetil]-2-nitro-fenílico del ácido 6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexanoico

En forma análoga al ejemplo EL12b se convierten 243 mg (345 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL12a con 1 g del compuesto obtenido en el ejemplo L10 y después de preparar y purificar se aíslan 25 mg (24 μmol, 7%) del compuesto del título.

Ejemplo EL20

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-8-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-iloxicarboniloximetil]-2-nitro-fenílico del ácido 6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexanoico

En forma análoga al ejemplo EL1 se convierten 212 mg (206 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL20a y después de preparar y purificar se aíslan 117 mg (128 μmol, 62%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,01 (3H),1,14 (6H),1,04-2,78 (20H),1,70 (3H), 2,74 (3H), 2,97 (1H), 3,39 (1H), 3,56 (2H), 3,68 (1H), 4,11 (1H), 4,58 (1H), 4,77 (1H), 5,00 (1H), 5,05 (1H), 5,18 (1H), 5,56 (1H), 5,71 (1H), 5,97 (1H), 6,69 (2H), 7,12 (1H), 7,29 (1H), 7,36 (1H), 7,75 (2H), 7,94 (1H) ppm.

Ejemplo EL21

Éster 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-7-iloxicarboniloximetil]-2-nitro-fenílico del acido 6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexanoico (A) y éster 4-(1R,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-[10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-7-iloxicarboniloximetil]-2-nitro-fenílico del ácido 6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexanoico (B)

En forma análoga al ejemplo EL2 se convierten 117 mg (128 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL20 y después de preparar y purificar se aíslan 63 mg (68 μmol, 53%) del compuesto del título A y 19 mg (20 μmol,16%) del compuesto del título B.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de A: δ = 1,03 (3H),1,14 (3H),1,15 (3H),1,32 (3H),1,07-2,75 (22H), 2,77 (3H), 2,86 (1H), 3,44 (1H), 3,55 (2H), 3,69 (1H), 4,55 (1H), 4,77 (1H), 5,01 (1H), 5,06 (1H), 5,47 (1H), 5,70 (1H), 6,08 (1H), 6,70 (2H), 7,14 (1H), 7,31 (1H), 7,35 (1H), 7,76 (1H), 7,80 (1H), 7,90 (1H) ppm.

Ejemplo EL22

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-8-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-iloxicarboniloximetil]-2-nitro-

fenílico del ácido 11-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-undecanoico

Ejemplo EL22a

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-8-(*ter*-butil-dimetil-silaniloxi)-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-iloxicarboniloximetil]-2-nitro-fenílico del ácido 11-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-undecanoico

En forma análoga al ejemplo EL12b se convierten 243 mg (345 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL12a con 1,19 g del compuesto obtenido en el ejemplo L11 y después de preparar y purificar se aíslan 171 mg (155 μmol, 45%) del compuesto del título.

Ejemplo EL22

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-8-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-iloxicarboniloximetil]-2-nitro-fenílico del ácido 11-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-undecanoico

En forma análoga al ejemplo EL1 se convierten 171 mg (155 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL22a y después de preparar y purificar se aíslan 108 mg (110 μmol, 71%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,02 (3H),1,14 (6H), 0,88-2,56 (28H),1,70 (3H), 2,63 (2H), 2,71 (1H), 2,74 (3H), 2,98 (1H),

3,39 (1H), 3,50 (2H), 3,69 (1H), 4,58 (1H), 4,77 (1H), 5,00 (1H), 5,05 (1H), 5,17 (1H), 5,56 (1H), 5,71 (1H), 5,97 (1H), 6,68 (2H), 7,11 (1H), 7,29 (1H), 7,36 (1H), 7,75 (1H), 7,76 (1H), 7,94 (1H) ppm.

Ejemplo EL23

Éster 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-7-iloxicarboniloximetil]-2-nitro-fenílico del ácido 11-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-undecanoico (A) y éster 4-(1R,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-[10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-7-iloxicarboniloximetil]-2-nitro-fenílico del ácido 11-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-undecanoico (B)

En forma análoga al ejemplo EL2 se convierten 108 mg (110 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL22 y después de preparar y purificar se aíslan 65,9 mg (65,8 μmol, 60%) del compuesto del título A y 19,8 mg (20 μmol,18%) del compuesto del título B.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de A: δ = 1,04 (3H),1,14 (3H),1,15 (3H),1,63 (3H), 0,92-1,85 (23H), 2,10-2,81 (9H), 2,77 (3H), 2,86 (1H), 3,45 (1H), 3,51 (2H), 3,69 (1H), 4,55 (1H), 4,74 (1H), 5,01 (1H), 5,06 (1H), 5,47 (1H), 5,70 (1H), 6,08 (1H), 6,68 (2H), 7,13 (1H), 7,31 (1H), 7,35 (1H), 7,77 (1H), 7,80 (1H), 7,90

(1H) ppm.

Ejemplo EL24

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-4-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-iloxicarboniloximetil]-2-nitro-fenílico del ácido 4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-butanoico

Ejemplo EL24a

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-4-(*ter*-butil-dimetil-silaniloxi)-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-iloxicarboniloximetil]-2-nitro-fenílico del ácido 4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-butanoico

En forma análoga al ejemplo EL12b se convierten 271 mg (385 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL14a con 1,04 g del compuesto obtenido en el ejemplo L9 y después de preparar y purificar se aíslan 193 mg (193 μmol, 50%) del compuesto del título.

Ejemplo EL24

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-4-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-iloxicarboniloximetil]-2-nitro-fenílico del ácido 4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-butanoico

En forma análoga al ejemplo EL1 se convierten 193 mg

(193 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL24a y después de preparar y purificar se aíslan 107 mg (120 μmol, 62%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,02 (3H),1,07 (3H),1,23 (3H), 0,97-2,13 (8H),1,71 (3H), 2,28-2,54 (6H), 2,67 (2H), 2,84 (3H), 2,88 (1H), 2,95 (1H), 3,56 (1H), 3,67 (2H), 4,01 (1H), 4,93 (1H), 4,98 (1H), 5,17 (1H), 5,22 (3H), 5,70 (1H), 5,84 (1H), 6,72 (2H), 7,30 (1H), 7,34 (1H), 7,69 (1H), 7,80 (1H), 7,95 (1H), 8,13 (1H) ppm.

Ejemplo EL25

Éster 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[10-alil-7-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-11-iloxicarboniloximetil]-2-nitro-fenílico del ácido 4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-butanoico (A) y éster 4-(1R,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-[10-alil-7-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-11-iloxicarboniloximetil]-2-nitro-fenílico del ácido 4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-butanoico (B)

En forma análoga al ejemplo EL2 se convierten 102 mg (115 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL19 y después de preparar y purificar se aíslan 65 mg (72 μmol, 63%) del compuesto del título A y 3 mg (3,3 μmol, 3%) del compuesto del título B.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de A: δ = 0,97 (3H),1,04 (3H),1,23 (3H),1,31 (3H),1,10-2,75 (18H), 2,85 (3H), 3,68 (2H), 3,71 (1H), 4,09 (1H), 4,28 (1H), 4,92 (1H), 4,97 (1H), 5,20 (2H), 5,23 (1H), 5,72 (1H), 6,26 (1H), 6,72 (2H), 7,30 (1H), 7,37 (1H), 7,68 (1H), 7,83 (1H), 7,98 (1H), 8,13 (1H) ppm.

Ejemplo EL26

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-4-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-iloxicarboniloximetil]-2-nitro-fenílico del ácido 6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexanoico

Ejemplo EL26a

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-4-(*ter*-butil-dimetil-silaniloxi)-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-iloxicarboniloximetil]-2-nitro-fenílico del ácido 6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexanoico

En forma análoga al ejemplo EL12b se convierten 273 mg (387 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL14a con 1,12 g del compuesto obtenido en el ejemplo L10 y después de preparar y purificar se aíslan 69 mg (67 μmol,17%) del compuesto del título.

Ejemplo EL26

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-4-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-

oxaciclohexadec-13-en-8-iloxicarboniloximetil]-2-nitro-fenílico del ácido 6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexanoico

En forma análoga al ejemplo EL1 se convierten 69 mg (67 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL26a y después de preparar y purificar se aíslan 26 mg (28 μmol, 42%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,93 (3H), 0,95 (3H),1,16 (3H),1,60 (3H), 0,98-2,61 (20H), 2,73 (3H), 2,77 (1H), 3,45 (3H), 3,83 (1H), 4,05 (1H), 4,83 (1H), 4,88 (1H), 5,05 (1H), 5,13 (3H), 5,62 (1H), 5,74 (1H), 6,61 (2H), 7,16 (1H), 7,26 (1H), 7,60 (1H), 7,70 (1H), 7,88 (1H), 8,03 (1H) ppm.

Ejemplo EL27

Éster 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[10-alil-7-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-11-iloxicarboniloximetil]-2-nitro-fenílico del ácido 6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexanoico (A) y éster 4-(1R,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-[10-alil-7-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-11-iloxicarboniloximetil]-2-nitro-fenílico del ácido 6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexanoico (B)

En forma análoga al ejemplo EL2 se convierten 38 mg (41 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL19 y después de

preparar y purificar se aíslan 14 mg (15 μmol, 37%) del compuesto del título A y 2 mg (2 μmol, 5%) del compuesto del título B.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de A: δ = 0,96 (3H),1,03 (3H),1,08-1,86 (13H),1,23 (3H),1,30 (3H), 2,16 (2H), 2,23-2,78 (7H), 2,83 (3H), 3,54 (2H), 3,71 (1H), 4,09 (1H), 4,27 (1H), 4,91 (1H), 4,96 (1H), 5,21 (3H), 5,72 (1H), 6,25 (1H), 6,69 (2H), 7,23 (1H), 7,36 (1H), 7,67 (1H), 7,82 (1H), 7,96 (1H), 8,11 (1H) ppm.

Ejemplo EL28

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-4-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-iloxicarboniloximetil]-2-nitro-fenílico del ácido 11-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-undecanoico

Ejemplo EL28a

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-4-(*ter*-butil-dimetil-silaniloxi)-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-iloxicarboniloximetil]-2-nitro-fenílico del ácido 11-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-undecanoico

En forma análoga al ejemplo EL12b se convierten 273 mg (387 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL14a con 1,34 g del compuesto obtenido en el ejemplo L11 y después de preparar y purificar se aíslan 196 mg (178 μmol, 46%) del compuesto del título.

Ejemplo EL28

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-4-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-iloxicarboniloximetil]-2-nitro-fenílico del ácido 11-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-undecanoico

En forma análoga al ejemplo EL1 se convierten 196 mg (178 µmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL28a y después de preparar y purificar se aíslan 100 mg (101 µmol, 57%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,03 (3H),1,06 (3H),1,23 (3H),1,70 (3H), 0,99-1,81 (21H),1,91 (1H), 2,27-2,53 (6H), 2,63 (2H), 2,83 (3H), 2,88 (1H), 2,95 (1H), 3,51 (2H), 3,56 (1H), 4,00 (1H), 4,92 (1H), 4,98 (1H), 5,13-5,26 (4H), 5,71 (1H), 5,83 (1H), 6,68 (2H), 7,23 (1H), 7,34 (1H), 7,67 (1H), 7,79 (1H), 7,95 (1H), 8,13 (1H) ppm.

Ejemplo EL29

Éster 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[10-alil-7-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-11-iloxicarboniloximetil]-2-nitro-fenílico del ácido 11-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-undecanoico (A) y 4-(1R,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-[10-alil-7-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-11-iloxicarboniloximetil]-2-nitro-fenílico del ácido 11-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-undecanoico (B)

En forma análoga al ejemplo EL2 se convierten 100 mg (101 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL19 y después de preparar y purificar se aíslan 21 mg (21 μmol, 21%) del compuesto del título A y 2 mg (2 μmol, 2%) del compuesto del título B.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de A: δ = 0,97 (3H),1,04 (3H),1,23 (3H), 0,84-1,84 (24H),1,71 (3H), 2,15 (2H), 2,23-2,68 (5H), 2,71 (1H), 2,83 (3H), 3,50 (2H), 3,71 (1H), 4,09 (1H), 4,27 (1H), 4,91 (1H), 4,96 (1H), 5,19 (2H), 5,23 (1H), 5,72 (1H), 6,26 (1H), 6,68 (2H), 7,23 (1H), 7,36 (1H), 7,66 (1H), 7,83 (1H), 7,97 (1H), 8,12 (1H) ppm.

Ejemplo EL30

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-8-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-iloxicarboniloximetil]-fenílico del ácido 4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-butanoico

Ejemplo EL30a

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-8-(*ter*-butil-dimetil-silaniloxi)-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-iloxicarboniloximetil]-fenílico del ácido 4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-butanoico

En forma análoga al ejemplo EL12b se convierten 218 mg (309 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL12a con

314 mg del compuesto obtenido en el ejemplo L12 y después de preparar y purificar se aíslan 103 mg (118 μmol, 35%) del compuesto del título.

Ejemplo EL30

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-8-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-iloxicarboniloximetil]-fenílico del ácido 4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-butanoico

En forma análoga al ejemplo EL1 se convierten 103 mg (118 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL30a y después de preparar y purificar se aíslan 13 mg (15 μmol,13%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,88-1,84 (7H),1,00 (3H),1,12 (3H),1,14 (3H),1,71 (3H), 2,04 (2H), 2,23-2,71 (8H), 2,74 (3H), 2,99 (1H), 3,40 (1H), 3,67 (3H), 4,48 (1H), 4,76 (1H), 5,00 (1H), 5,04 (1H), 5,18 (1H), 5,55 (1H), 5,71 (1H), 5,98 (1H), 6,72 (2H), 7,01 (2H), 7,08 (2H), 7,37 (1H), 7,76 (1H), 7,96 (1H) ppm.

Ejemplo EL31

Éster 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-7-iloxicarboniloximetil]-fenílico del ácido 4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-butanoico

En forma análoga al ejemplo EL2 se convierten 13 mg (15

μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL30 y después de preparar y purificar se aíslan 5,7 mg (6,6 μmol, 44%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de A: δ = 1,04 (3H),1,14 (3H),1,16 (3H),1,32 (3H),1,34-1,84 (6H), 2,04 (2H), 2,15-2,75 (10H), 2,78 (3H), 2,85 (1H), 3,44 (1H), 3,67 (3H), 4,48 (1H), 4,73 (1H), 5,01 (1H), 5,05 (1H), 5,47 (1H), 5,70 (1H), 6,07 (1H), 6,72 (2H), 7,02 (2H), 7,13 (2H), 7,31 (1H), 7,77 (1H), 7,93 (1H) ppm.

Ejemplo EL32

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-8-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-iloxicarboniloximetil]-fenílico del ácido 6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexanoico

Ejemplo EL32a

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-8-(*ter*-butil-dimetil-silaniloxi)-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-iloxicarboniloximetil]-fenílico del ácido 6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexanoico

En forma análoga al ejemplo EL12b se convierten 218 mg (309 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL12a con 396 mg del compuesto obtenido en el ejemplo L13 y después de preparar y purificar se aíslan 157 mg (159 μmol, 51%) del compuesto del título.

Ejemplo EL32

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-8-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-iloxicarboniloximetil]-fenílico del ácido 6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexanoico

En forma análoga al ejemplo EL1 se convierten 157 mg (159 µmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL32a y después de preparar y purificar se aíslan 32 mg (37 µmol, 23%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,99 (3H),1,12 (3H),1,14 (3H),1,04-2,84 (20H),1,70 (3H), 2,75 (3H), 3,00 (1H), 3,40 (1H), 3,55 (2H), 3,68 (1H), 4,48 (1H), 4,76 (1H), 5,00 (1H), 5,04 (1H), 5,18 (1H), 5,55 (1H), 5,71 (1H), 5,98 (1H), 6,69 (2H), 6,98 (2H), 7,07 (2H), 7,37 (1H), 7,76 (2H), 7,96 (1H) ppm.

Ejemplo EL33

Éster 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-7-iloxicarboniloximetil]-fenílico del ácido 6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexanoico

En forma análoga al ejemplo EL2 se convierten 30 mg (34 µmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL32 y después de preparar y purificar se aíslan 13 mg (15 µmol, 44%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de A: δ = 1,01 (3H),1,13 (3H),1,14 (3H),1,32 (3H),1,07-2,75 (22H), 2,78 (3H), 2,85 (1H), 3,44 (1H), 3,55

(2H), 3,69 (1H), 4,48 (1H), 4,73 (1H), 5,01 (1H), 5,05 (1H), 5,45 (1H), 5,70 (1H), 6,08 (1H), 6,69 (2H), 6,99 (2H), 7,12 (2H), 7,32 (1H), 7,77 (1H), 7,92 (1H) ppm.

Ejemplo EL34

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-8-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-iloxicarboniloximetil]-fenílico del ácido 11-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-undecanoico

Ejemplo EL34a

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-8-(*ter*-butil-dimetil-silaniloxi)-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-iloxicarboniloximetil]-fenílico del ácido 11-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-undecanoico

En forma análoga al ejemplo EL12b se convierten 218 mg (309 µmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL12a con 422 mg del compuesto obtenido en el ejemplo L14 y después de preparar y purificar se aíslan 77 mg (73 µmol, 24%) del compuesto del título.

Ejemplo EL34

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-8-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-iloxicarboniloximetil]-fenílico del ácido 11-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-undecanoico

En forma análoga al ejemplo EL1 se convierten 77 mg (73

μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL34a y después de preparar y purificar se aíslan 14 mg (15 μmol, 20%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,99 (3H),1,11 (3H),1,14 (3H), 0,88-1,88 (22H),1,70 (3H), 2,24-2,58 (8H), 2,67 (1H), 2,75 (3H), 3,00 (1H), 3,40 (1H), 3,51 (2H), 3,68 (1H), 4,48 (1H), 4,76 (1H), 5,00 (1H), 5,04 (1H), 5,18 (1H), 5,55 (1H), 5,71 (1H), 5,98 (1H), 6,68 (2H), 6,98 (2H), 7,07 (2H), 7,37 (1H), 7,76 (1H), 7,96 (1H) ppm.

Ejemplo EL35

Éster 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-7-iloxicarboniloximetil]-fenílico del ácido 11-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-undecanoico

En forma análoga al ejemplo EL2 se convierten 14 mg (15 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL34 y después de preparar y purificar se aíslan 6 mg (6 μmol, 42%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de A: δ = 1,01 (3H),1,14 (6H),1,20-1,90 (26H), 2,12-2,58 (8H), 2,71 (1H), 2,77 (3H), 2,85 (1H), 3,44 (1H), 3,51 (2H), 3,69 (1H), 4,48 (1H), 4,73 (1H), 5,01 (1H), 5,05 (1H), 5,45 (1H), 5,70 (1H), 6,08 (1H), 6,68 (2H), 6,99 (2H), 7,12 (2H), 7,31 (1H), 7,77 (1H), 7,92 (1H) ppm.

Ejemplo EL36

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-4-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-iloxicarboniloximetil]-fenílico del ácido 4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-butanoico

Ejemplo EL36a

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-4-(*ter*-butil-dimetil-silaniloxi)-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-iloxicarboniloximetil]-fenílico del ácido 4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-butanoico

En forma análoga al ejemplo EL12b se convierten 330 mg (470 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL14a con 544 mg del compuesto obtenido en el ejemplo L12 y después de preparar y purificar se aíslan 170 mg (178 μmol, 38%) del compuesto del título.

Ejemplo EL36

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-4-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-iloxicarboniloximetil]-fenílico del ácido 4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-butanoico

En forma análoga al ejemplo EL1 se convierten 170 mg (178 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL36a y después de preparar y purificar se aíslan 21 mg (24 μmol,14%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,02 (3H),1,07 (3H),1,22 (3H), 0,97-2,13

(8H),1,70 (3H), 2,28-2,63 (8H), 2,84 (3H), 2,82-2,95 (2H), 3,55 (1H), 3,67 (2H), 3,97 (1H), 4,92 (1H), 4,96 (1H), 5,15 (1H), 5,16 (2H), 5,22 (1H), 5,70 (1H), 5,82 (1H), 6,68 (2H), 7,08 (2H), 7,34 (1H), 7,41 (2H), 7,79 (1H), 7,94 (1H) ppm.

Ejemplo EL37

Éster 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[10-alil-7-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-11-iloxicarboniloximetil]-2-nitro-fenílico del ácido 4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-butanoico (A) y

Éster 4-(1R,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-[10-alil-7-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-11-iloxicarboniloximetil]-fenílico del ácido 4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-butanoico (B)

Con 32 mg (38μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL36 y después de preparar y purificar se aíslan 10,1 mg (12 μmol, 31%) del compuesto del título A y 1,2 mg (1,4 μmol, 3,7%) del compuesto del título B.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de A: δ = 0,96 (3H),1,04 (3H),1,24 (3H),1,29 (3H), 0,90-1,78 (7H), 2,04 (2H), 2,16 (2H), 2,20-2,62 (6H), 2,72 (1H), 2,84 (3H), 3,67 (2H), 3,69 (1H), 4,07 (1H), 4,20 (1H), 4,91 (1H), 4,95 (1H), 5,14 (2H), 5,22 (1H), 5,72 (1H), 6,24 (1H), 6,71 (2H), 7,10 (2H), 7,37 (1H), 7,40 (2H), 7,88 (1H), 7,97 (1H) ppm.

Ejemplo EL38

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-4-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-iloxicarboniloximetil]-fenílico del ácido 6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexanoico

Ejemplo EL38a

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-4-(*ter*-butil-dimetil-silaniloxi)-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-iloxicarboniloximetil]-fenílico del ácido 6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexanoico

En forma análoga al ejemplo EL12b se convierten 450 mg (640 µmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL14a con 811 mg del compuesto obtenido en el ejemplo L13 y después de preparar y purificar se aíslan 108 mg (110 µmol,17%) del compuesto del título.

Ejemplo EL38

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-4-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-iloxicarboniloximetil]-fenílico del ácido 6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexanoico

108mg (110 µmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL38a se mezcla en 22 ml diclorometano con 1,06 ml (2,74 mmol) de una solución al 20% de ácido trifluoracético en diclorometano. Después de 16 horas se diluye diclorometano, se

vierte en solución saturada de bicarbonato de sodio, se extrae varias veces con diclorometano y se secan los extractos orgánicos reunidos sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de filtrar y retirar el solvente se purifica por cromatografía con gel de sílice fino. Se aíslan 64 mg (73 µmmol, 67%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,02 (3H),1,07 (3H),1,16 (3H),1,70 (3H), 0,98-1,96 (12H), 2,25-2,58 (8H), 2,83 (3H), 2,90 (2H), 3,55 (3H), 3,97 (1H), 4,92 (1H), 4,96 (1H), 5,15 (1H), 5,16 (2H), 5,22 (1H), 5,70 (1H), 5,82 (1H), 6,69 (2H), 7,08 (2H), 7,34 (1H), 7,41 (2H), 7,79 (1H), 7,94 (1H) ppm.

Ejemplo EL39

Éster 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[10-alil-7-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-11-iloxicarboniloximetil]-fenílico del ácido 6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexanoico (A) y

Éster 4-(1R,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-[10-alil-7-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-11-iloxicarboniloximetil]-fenílico del ácido 6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexanoico (B)

En forma análoga al ejemplo EL2 se convierten 64 mg (73 µmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL38 y después de preparar y purificar se aíslan 25 mg (28 µmol, 39%) del com-

puesto del título A y 5,4 mg (6,1 μmol, 8,3%) del compuesto del título B.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de A: δ = 0,96 (3H),1,04 (3H),1,13-1,82 (13H),1,23 (3H),1,29 (3H), 2,15 (2H), 2,22-2,64 (6H), 2,71 (1H), 2,84 (3H), 3,54 (2H), 3,69 (1H), 4,08 (1H), 4,20 (1H), 4,91 (1H), 4,95 (1H), 5,14 (2H), 5,22 (1H), 5,72 (1H), 6,24 (1H), 6,69 (2H), 7,07 (2H), 7,37 (1H), 7,40 (2H), 7,82 (1H), 7,97 (1H) ppm.

Ejemplo EL40

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-4-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-iloxicarboniloximetil]-fenílico del ácido 11-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-undecanoico

Ejemplo EL40a

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-4-(*ter*-butil-dimetil-silaniloxi)-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-iloxicarboniloximetil]-fenílico del ácido 11-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-undecanoico

En forma análoga al ejemplo EL12b se convierten 450 mg (640 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL14a con 992 mg del compuesto obtenido en el ejemplo L14 y después de preparar y purificar se aíslan 67 mg (63 μmol,10%) del compuesto del título.

Ejemplo EL40

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-4-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-iloxicarboniloximetil]-fenílico del ácido 11-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-undecanoico

En forma análoga al ejemplo EL38 se convierten 67 mg (63 µmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL40a y después de preparar y purificar se aíslan 23 mg (24 µmol, 38%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,02 (3H),1,07 (3H),1,21 (3H),1,70 (3H), 0,99-1,81 (21H),1,91 (1H), 2,27-2,58 (8H), 2,83 (3H), 2,89 (2H), 3,50 (2H), 3,55 (1H), 3,97 (1H), 4,92 (1H), 4,96 (1H), 5,15 (1H), 5,16 (2H), 5,20 (1H), 5,70 (1H), 5,82 (1H), 6,68 (2H), 7,08 (2H), 7,34 (1H), 7,41 (2H), 7,79 (1H), 7,94 (1H) ppm.

Ejemplo EL41

Éster 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[10-alil-7-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-11-iloxicarboniloximetil]-fenílico del ácido 11-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-undecanoico (A) y éster 4-(1R,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-[10-alil-7-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-11-iloxicarboniloximetil]-fenílico del ácido 11-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-undecanoico (B)

En forma análoga al ejemplo EL2 se convierten 33 mg (35

μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL40 y después de preparar y purificar se aíslan 13 mg (14 μmol, 38%) del compuesto del título A y 4 mg (4 μmol,12%) del compuesto del título B.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de A: δ = 0,96 (3H),1,04 (3H),1,23 (3H), 0,91-1,78 (27H), 2,16 (2H), 2,23-2,68 (5H), 2,71 (1H), 2,84 (3H), 3,50 (2H), 3,69 (1H), 4,07 (1H), 4,20 (1H), 4,91 (1H), 4,95 (1H), 5,14 (2H), 5,22 (1H), 5,72 (1H), 6,24 (1H), 6,68 (2H), 7,07 (2H), 7,37 (1H), 7,40 (2H), 7,82 (1H), 7,97 (1H) ppm.

Ejemplo EL42

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-8-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-iloxicarboniloximetil]-2-cloro-fenílico del ácido 4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-butanoico

Ejemplo EL42a

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-8-(*ter*-butil-dimetil-silaniloxi)-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-iloxicarbonilo-ximetil]-2-cloro-fenílico del ácido 4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-butanoico

En forma análoga al ejemplo EL12b se convierten 329 mg (467μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL12a con 885 mg del compuesto obtenido en el ejemplo L15 y después de

preparar y purificar se aíslan 126 mg (127 μmol, 27%) del compuesto del título.

Ejemplo EL42

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-8-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-iloxicarboniloximetil]-2-cloro-fenílico del ácido 4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-butanoico

En forma análoga al ejemplo EL1 se convierten 126 mg (127 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL42a y después de preparar y purificar se aíslan 79 mg (90 μmol, 71%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,01 (3H),1,13 (3H),1,14 (3H),1,70 (3H),1,31-1,72 (17H), 2,75 (3H), 2,99 (1H), 3,40 (1H), 3,68 (3H), 4,49 (1H), 4,70 (1H), 5,00 (1H), 5,05 (1H), 5,18 (1H), 5,55 (1H), 5,71 (1H), 5,98 (1H), 6,72 (2H), 6,99 (1H), 7,07 (1H), 7,10 (1H), 7,36 (1H), 7,75 (1H), 7,95 (1H) ppm.

Ejemplo EL43

Éster 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-7-iloxicarboniloximetil]-2-cloro-fenílico del ácido 4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-butanoico (A) y éster 4-(1R,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-[10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-

biciclo[14.1.0]heptadec-7-iloxicarboniloximetil]-2-cloro-fenílico del ácido 4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-butanoico (B)

En forma análoga al ejemplo EL2 se convierten 66 mg (75 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL42 y después de preparar y purificar se aíslan 29,4 mg (32,9μmol, 44%) del compuesto del título A y 9,7 mg (10,9 μmol,14%) del compuesto del título B.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de A: δ = 1,03 (3H),1,13 (3H),1,15 (3H),1,23 (1H),1,31 (3H),1,34-2,74 (17H), 2,78 (3H), 2,86 (1H), 3,44 (1H), 3,67 (3H), 4,46 (1H), 4,67 (1H), 5,01 (1H), 5,05 (1H), 5,46 (1H), 5,70 (1H), 6,08 (1H), 6,72 (2H), 7,01 (1H), 7,08 (1H), 7,16 (1H), 7,31 (1H), 7,77 (1H), 7,92 (1H) ppm.

Ejemplo EL44

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-8-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-iloxicarboniloximetil]-2-cloro-fenílico del ácido 6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexanoico

Ejemplo EL44a

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-8-(*ter*-butil-dimetil-silaniloxi)-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-iloxicarboniloximetil]-2-cloro-fenílico del ácido 6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexanoico

En forma análoga al ejemplo EL12b se convierten 329 mg

(467 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL12a con 821 mg del compuesto obtenido en el ejemplo L16 y después de preparar y purificar se aíslan 120 mg (118 μmol, 25%) del compuesto del título.

Ejemplo EL44

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-8-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-iloxicarboniloximetil]-2-cloro-fenílico del ácido 6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexanoico

En forma análoga al ejemplo EL1 se convierten 120 mg (118 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL44a y después de preparar y purificar se aíslan 60 mg (66 μmol, 56%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,01 (3H),1,05 (1H),1,13 (3H),1,14 (3H),1,33-1,89 (12H),1,71 (3H), 2,24-2,70 (8H), 2,74 (3H), 3,00 (1H), 3,40 (1H), 3,55 (2H), 3,69 (1H), 4,49 (1H), 4,71 (1H), 5,00 (1H), 5,05 (1H), 5,18 (1H), 5,56 (1H), 5,71 (1H), 5,99 (1H), 6,70 (2H), 6,95 (1H), 7,03 (1H), 7,11 (1H), 7,37 (1H), 7,75 (1H), 7,95 (1H), ppm.

Ejemplo EL45

Éster 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-7-iloxicarboniloximetil]-2-cloro-fenílico del ácido 6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexanoico (A) y éster 4-(1R,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-[10-

alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-7-iloxi-carboniloximetil]-2-cloro-fenílico del ácido 6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexanoico (B)

En forma análoga al ejemplo EL2 se convierten 60 mg (66 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL44 y después de preparar y purificar se aíslan 32 mg (34,7 μmol, 53%) del compuesto del título A y 11 mg (11,9 μmol,18%) del compuesto del título B.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de A: δ = 1,02 (3H),1,14 (3H),1,15 (3H),1,24 (1H),1,32 (3H),1,34-2,74 (21H), 2,77 (3H), 2,86 (1H), 3,44 (1H), 3,55 (2H), 3,69 (1H), 4,46 (1H), 4,67 (1H), 5,01 (1H), 5,05 (1H), 5,46 (1H), 5,70 (1H), 6,09 (1H), 6,69 (2H), 6,99 (1H), 7,04 (1H), 7,16 (1H), 7,32 (1H), 7,77 (1H), 7,92 (1H) ppm.

Ejemplo EL46

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-8-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-iloxicarboniloximetil]-2-cloro-fenílico del ácido 11-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-undecanoico

Ejemplo EL46a

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-8-(*ter*-butil-dimetil-silaniloxi)-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-iloxicarboniloxi-metil]-2-cloro-fenílico del ácido 11-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-

pirrol-1-il)-undecanoico

En forma análoga al ejemplo EL12b se convierten 323 mg (459 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL12a con 790 mg del compuesto obtenido en el ejemplo L17 y después de preparar y purificar se aíslan 96 mg (88 μmol,19%) del compuesto del título.

Ejemplo EL46

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-8-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-iloxicarboniloximetil]-2-cloro-fenílico del ácido 11-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-undecanoico

En forma análoga al ejemplo EL1 se convierten 59 mg (54 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL46a y después de preparar y purificar se aíslan 27 mg (27,7 μmol, 51%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,01 (3H),1,13 (3H),1,15 (3H),1,23-2,70 (31H),1,71 (3H), 2,74 (3H), 2,99 (1H), 3,40 (1H), 3,51 (2H), 3,68 (1H), 4,49 (1H), 4,70 (1H), 5,00 (1H), 5,04 (1H), 5,18 (1H), 5,56 (1H), 5,71 (1H), 5,99 (1H), 6,68 (2H), 6,95 (1H), 7,03 (1H), 7,11 (1H), 7,36 (1H), 7,75 (1H), 7,95 (1H) ppm.

Ejemplo EL47

Éster 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-7-iloxicarboniloximetil]-2-cloro-fenílico del ácido 11-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-

il)-undecanoico (A) y éster 4-(1R,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-[10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-7-iloxicarboniloximetil]-2-cloro-fenílico del ácido 11-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-undecanoico (B)

En forma análoga al ejemplo EL2 se convierten 27 mg (27 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL46 y después de preparar y purificar se aíslan 14 mg (14,1 μmol, 52%) del compuesto del título A y 5 mg (5,0 μmol,19%) del compuesto del título B.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de A: δ = 1,02 (3H),1,13 (3H),1,15 (3H),1,19-1,84 (27H), 2,09-2,74 (8H), 2,77 (3H), 2,85 (1H), 3,44 (1H), 3,50 (2H), 3,69 (1H), 4,46 (1H), 4,67 (1H), 5,01 (1H), 5,06 (1H), 5,45 (1H), 5,70 (1H), 6,08 (1H), 6,68 (2H), 6,99 (1H), 7,04 (1H), 7,16 (1H), 7,31 (1H), 7,76 (1H), 7,91 (1H) ppm.

Ejemplo EL48

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-4-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-iloxicarboniloximetil]-2-cloro-fenílico del ácido 4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-butanoico

Ejemplo EL48a

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-4-(*ter*-butil-dimetil-silaniloxi)-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-iloxicarboniloxi-metil]-2-cloro-fenílico del ácido 4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-

pirrol-1-il)-butanoico

En forma análoga al ejemplo EL12b se convierten 340 mg (482 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL14a con 885 g del compuesto obtenido en el ejemplo L15 y después de preparar y purificar se aíslan 151 mg (152 μmol, 32%) del compuesto del título.

Ejemplo EL48

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-4-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-iloxicarboniloximetil]-2-cloro-fenílico del ácido 4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-butanoico

En forma análoga al ejemplo EL1 se convierten 151 mg (152 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL48a y después de preparar y purificar se aíslan 46 mg (52 μmol, 34%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,02 (3H),1,07 (3H),1,26 (3H),1,71 (3H),1,15-2,44 (13H), 2,51 (2H), 2,65 (2H), 2,84 (3H), 2,91 (1H), 3,55 (1H), 3,68 (2H), 3,99 (1H), 4,92 (1H), 4,98 (1H), 5,06-5,25 (4H), 5,70 (1H), 5,83 (1H), 6,72 (2H), 7,17 (1H), 7,31 (1H), 7,34 (1H), 7,49 (1H), 7,80 (1H), 7,96 (1H) ppm.

Ejemplo EL49

Éster 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[10-alil-7-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-11-iloxicarboniloximetil]-2-cloro-fenílico del ácido 4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-

1-il)-butanoico (A) y éster 4-(1R,3S,7S,10R,11S,12S, 16S)-[10-alil-7-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-11-iloxicarboniloximetil]-2-cloro-fenílico del ácido 4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-butanoico (B)

En forma análoga al ejemplo EL2 se convierten 46 mg (52 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL48 y después de preparar y purificar se aíslan 6 mg (6,7 μmol,13%) del compuesto del título A y 1 mg (1,1 μmol, 2%) del compuesto del título B.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de A: δ = 0,97 (3H),1,04 (3H),1,24 (3H),1,30 (3H),1,14-2,76 (21H), 2,85 (3H), 3,68 (3H), 4,09 (1H), 4,23 (1H), 4,91 (1H), 4,97 (1H), 5,11 (2H), 5,22 (1H), 5,72 (1H), 6,25 (1H), 6,72 (2H), 7,16 (1H), 7,30 (1H), 7,37 (1H), 7,48 (1H), 7,83 (1H), 7,99 (1H) ppm.

Ejemplo EL50

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-4-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-iloxicarboniloximetil]-2-cloro-fenílico del ácido 6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexanoico

Ejemplo EL50a

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-4-(*ter*-butil-dimetil-silaniloxi)-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-iloxicarboniloximetil]-2-cloro-fenílico del ácido 6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-

pirrol-1-il)-hexanoico

En forma análoga al ejemplo EL12b se convierten 340 mg (482 µmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL14a con 848 mg del compuesto obtenido en el ejemplo L16 y después de preparar y purificar se aíslan 158 mg (155 µmol, 32%) del compuesto del título.

Ejemplo EL50

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-4-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-iloxicarboniloximetil]-2-cloro-fenílico del ácido 6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexanoico

En forma análoga al ejemplo EL1 se convierten 158 mg (155 µmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL50a y después de preparar y purificar se aíslan 58 mg (64 µmol, 41%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,02 (3H),1,08 (3H),1,22 (3H),1,71 (3H), 0,90-2,45 (17H), 2,51 (2H), 2,61 (2H), 2,83 (3H), 2,88 (1H), 3,55 (3H), 3,97 (1H), 4,92 (1H), 4,98 (1H), 5,10-5,25 (4H), 5,71 (1H), 5,83 (1H), 6,69 (2H), 7,12 (1H), 7,30 (1H), 7,34 (1H), 7,49 (1H), 7,79 (1H), 7,95 (1H) ppm.

Ejemplo EL51

Éster 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[10-alil-7-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-11-iloxicarboniloximetil]-2-cloro-fenílico del ácido 6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-

1-il)-hexanoico (A) y éster 4-(1R,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-[10-alil-7-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-11-iloxicarboniloximetil]-2-cloro-fenílico del ácido 6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexanoico (B)

En forma análoga al ejemplo EL2 se convierten 58 mg (64 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL50 y después de preparar y purificar se aíslan 25 mg (27 μmol, 42%) del compuesto del título A y 7 mg (7,6 μmol,12%) del compuesto del título B.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de A: δ = 0,97 (3H),1,04 (3H),1,24 (3H),1,31 (3H),1,12-2,65 (21H), 2,72 (1H), 2,84 (3H), 3,55 (2H), 3,71 (1H), 4,08 (1H), 4,22 (1H), 4,91 (1H), 4,96 (1H), 5,12 (2H), 5,23 (1H), 5,72 (1H), 6,24 (1H), 6,69 (2H), 7,13 (1H), 7,30 (1H), 7,37 (1H), 7,48 (1H), 7,83 (1H), 7,97 (1H) ppm.

Ejemplo EL52

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-4-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-iloxicarboniloximetil]-2-cloro-fenílico del ácido 11-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-undecanoico

Ejemplo EL52a

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-4-(*ter*-butil-dimetil-silaniloxi)-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-iloxicarbonilo-ximetil]-2-cloro-fenílico del ácido 11-(2,5-dioxo-2,5-

dihidro-pirrol-1-il)-undecanoico

En forma análoga al ejemplo EL12b se convierten 355 mg (476 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL14a con 790 mg del compuesto obtenido en el ejemplo L17 y después de preparar y purificar se aíslan 122 mg (112 μmol, 24%) del compuesto del título.

Ejemplo EL52

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-4-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-iloxicarboniloximetil]-2-cloro-fenílico del ácido 11-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-undecanoico

En forma análoga al ejemplo EL1 se convierten 122 mg (112 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL52a y después de preparar y purificar se aíslan 28 mg (29 μmol, 26%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,02 (3H),1,08 (3H),1,22 (3H),1,11-2,48 (26H),1,71 (3H), 2,51 (2H), 2,61 (2H), 2,83 (3H), 2,89 (1H), 3,46-3,58 (3H), 3,98 (1H), 4,61 (2H), 4,92 (1H), 4,98 (1H), 5,11-5,25 (3H), 5,70 (1H), 5,83 (1H), 6,68 (2H), 7,00 (1H), 7,18 (1H), 7,29 (1H), 7,36 (1H), 7,79 (1H), 7,95 (1H) ppm.

Ejemplo EL53

Éster 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[10-alil-7-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-11-iloxicarboniloximetil]-2-cloro-fenílico del ácido 11-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-

pirrol-1-il)-undecanoico (A) y éster 4-(1R,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-[10-alil-7-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-11-iloxicarboniloximetil]-2-cloro-fenílico del ácido 11-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-undecanoico (B)

En forma análoga al ejemplo EL2 se convierten 28 mg (29 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL52 y después de preparar y purificar se aíslan 6,2 mg (6,3 μmol, 22%) del compuesto del título A y 0,3 mg (0,3 μmol,1%) del compuesto del título B.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de A: δ = 0,97 (3H),1,04 (3H),1,23 (3H), 0,82-1,83 (25H), 2,16 (2H), 2,24-2,65 (7H), 2,72 (1H), 2,84 (3H), 3,50 (2H), 3,70 (1H), 4,08 (1H), 4,21 (1H), 4,92 (1H), 4,97 (1H), 5,11 (2H), 5,22 (1H), 5,72 (1H), 6,25 (1H), 6,67 (2H), 7,12 (1H), 7,30 (1H), 7,37 (1H), 7,49 (1H), 7,83 (1H), 7,98 (1H) ppm.

Ejemplo EL54Diéster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-8-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-ílico 4-[4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-3-nitro-butirilamino]-bencil del ácido carbónico

Ejemplo EL54a Diéster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-8-(*ter*-butil-dimetil-silaniloxi)-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-ílico 4-amino-bencílico del ácido carbónico

En forma análoga al ejemplo EL12b se convierten 160 mg (227 µmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL12a con 191 mg (4-amino-3-nitro-fenil)-metanol y después de preparar y purificar se aíslan 51 mg (61 µmol, 27%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,07 (3H), 0,12 (3H), 0,92 (9H), 0,99 (3H),1,03 (3H),1,23 (3H), 0,85-1,74 (8H),1,93 (1H), 2,28 (1H), 2,38 (2H), 2,49 (1H), 2,66 (1H), 2,77 (3H), 2,82 (1H), 2,97 (1H), 3,22 (1H), 3,87 (1H), 4,85-5,03 (4H), 5,22 (1H), 5,42 (1H), 5,74 (1H), 5,89 (1H), 6,10 (2H), 6,68 (1H), 7,19 (1H), 7,32 (1H), 7,73 (1H), 7,90 (1H), 7,98 (1H) ppm.

Ejemplo EL54b

Éster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-8-(*ter*-butil-dimetil-silaniloxi)-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-ílico 4-[4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-butirilamino]-3-nitro-bencílico del ácido carbónico

153 mg (837 µmol) del compuesto obtenido en el ejemplo L4 se mezcla con 1,82 ml cloruro de tionilo y se calienta 3,5 horas al reflujo. Se mezcla con tolueno y se concentra hasta secar. Se mezcla con la solución de 130 mg (156 µmol) del compuesto obtenido en el ejemplo 54a en 6 ml diclorometano, se agregan 75 µl piridina y se agita a 23°C durante 16 horas. Se vierte en agua, se extrae varias veces con diclorometano, se lavan los extractos orgánicos con agua y se se-

ca sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de filtrar y retirar el solvente se purifica por cromatografía. Se aíslan 101 mg (101 μmol, 65%) del compuesto del título.

Ejemplo EL54

Diéster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-8-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-ílico éster 4-[4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-butirilamino]-3-nitro-bencílico del ácido carbónico

En forma análoga al ejemplo EL1 se convierten 101 mg (101 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL54a y después de preparar y purificar se aíslan 62 mg (70 μmol, 69%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,01 (3H),1,14 (6H),1,39 (2H),1,64 (2H),1,71 (3H),1,80 (2H), 2,07 (2H), 2,23-2,54 (8H), 2,69 (1H), 2,77 (3H), 2,96 (1H), 3,39 (1H), 3,65 (2H), 3,69 (1H), 4,52 (1H), 4,75 (1H), 5,00 (1H), 5,05 (1H), 5,18 (1H), 5,55 (1H), 5,71 (1H), 5,98 (1H), 6,71 (2H), 7,31 (1H), 7,36 (1H), 7,77 (1H), 7,91 (1H), 7,93 (1H), 8,67 (1H),10,28 (1H) ppm.

Ejemplo EL55

Diéster (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-Carbonsäure 10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-7-ílico 4-[4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-butirilamino]-3-nitro-bencílico del ácido carbónico (A) y diéster (1R,3S,7S, 10R,

11S,12S,16S)-10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo [14.1.0]heptadec-7-ílico 4-[4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-butirilamino]-3-nitro-bencílico del ácido carbónico (B)

En forma análoga al ejemplo EL2 se convierten 62 mg (70 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL54 y después de preparar y purificar se aíslan 38 mg (42 μmol, 60%) del compuesto del título A y 11 mg (12 μmol,17%) del compuesto del título B.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de A: δ = 1,03 (3H),1,13 (3H),1,17 (3H),1,32 (3H),1,20-2,58 (17H), 2,70 (1H), 2,79 (3H), 2,85 (1H), 3,43 (1H), 3,65 (2H), 3,69 (1H), 4,52 (1H), 4,72 (1H), 5,01 (1H), 5,05 (1H), 5,45 (1H), 5,70 (1H), 6,07 (1H), 6,71 (2H), 7,31 (1H), 7,35 (1H), 7,78 (1H), 7,88 (1H), 7,95 (1H), 8,68 (1H),10,28 (1H) ppm.

Ejemplo EL56Diéster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-8-hidroxi-5,5,9,13-te-trametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-ílico 4-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexanoilamino]-3-nitro-bencílico del ácido carbónico

Ejemplo EL56a

Diéster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-8-(*ter*-butil-dimetil-silaniloxi)-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-ílico 4-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexanoilamino]-3-nitro-bencílico

del ácido carbónico

En forma análoga al ejemplo EL54b se convierten 50 mg (60 µmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL54a usando el compuesto obtenido en el ejemplo L5 y después de preparar y purificar se aíslan 58 mg (56 µmol, 94%) del compuesto del título.

Ejemplo EL56

Diéster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-8-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-ílico 4-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexanoilamino]-3-nitro-bencílico del ácido carbónico

En forma análoga al ejemplo EL1 se convierten 82 mg (80 µmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL56a y después de preparar y purificar se aíslan 34 mg (37 µmol, 46%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,01 (3H),1,14 (6H),1,70 (3H),1,31-2,57 (20H), 2,69 (1H), 2,78 (3H), 2,97 (1H), 3,39 (1H), 3,54 (2H), 3,69 (1H), 4,51 (1H), 4,74 (1H), 5,00 (1H), 5,05 (1H), 5,18 (1H), 5,55 (1H), 5,78 (1H), 5,98 (1H), 6,69 (2H), 7,31 (1H), 7,36 (1H), 7,76 (1H), 7,92 (1H), 7,93 (1H), 8,71 (1H),10,32 (1H) ppm.

Ejemplo EL57

Diéster (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-7-ílico 4-[6-(2,5-dioxo-

2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexanoilamino]-3-nitro-bencílico del ácido carbónico (A) y diéster (1R,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-7-ílico 4-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexanoil-amino]-3-nitro-bencílico del ácido carbónico (B)

En forma análoga al ejemplo EL2 se convierten 34 mg (37 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL56 y después de preparar y purificar se aíslan 19 mg (20,4 μmol, 55%) del compuesto del título A y 6 mg (6,4 μmol,17%) del compuesto del título B.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de A: δ = 1,02 (3H),1,14 (3H),1,15 (3H),1,39 (2H),1,70 (3H),1,65 (2H),1,80 (2H), 2,06 (2H), 2,23-2,55 (8H), 2,69 (1H), 2,77 (3H), 2,97 (1H), 3,39 (1H), 3,65 (2H), 3,69 (1H), 4,52 (1H), 4,75 (1H), 5,00 (1H), 5,05 (1H), 5,18 (1H), 5,55 (1H), 5,71 (1H), 5,97 (1H), 6,71 (2H), 7,31 (1H), 7,36 (1H), 7,76 (1H), 7,91 (1H), 7,93 (1H), 8,68 (1H),10,28 (1H) ppm.

Ejemplo EL58

Diéster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-8-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-ílico 4-[11-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-undecanoilamino]-3-nitro-bencílico del ácido carbónico

Ejemplo EL58a

Diéster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-8-(*ter*-butil-dimetil-

silaniloxi)-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-ílico 4-[11-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-undecanoilamino]-3-nitro-bencílico del ácido carbónico

En forma análoga al ejemplo EL54b se convierten 130 mg (156 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL54a usando del compuesto obtenido en el ejemplo L6 y después de preparar y purificar se aíslan 120 mg (109 μmol, 70%) del compuesto del título.

Ejemplo EL58

Diéster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-8-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-ílico 4-[11-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-undecanoilamino]-3-nitro-bencílico del ácido carbónico

En forma análoga al ejemplo EL1 se convierten 120 mg (109 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL58a y después de preparar y purificar se aíslan 89 mg (90 μmol, 83%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,01 (3H),1,13 (3H),1,14 (3H),1,70 (3H),1,04-2,56 (30H), 2,69 (1H), 2,78 (3H), 2,97 (1H), 3,39 (1H), 3,50 (2H), 3,69 (1H), 4,52 (1H), 4,74 (1H), 5,01 (1H), 5,05 (1H), 5,18 (1H), 5,55 (1H), 5,71 (1H), 5,97 (1H), 6,67 (2H), 7,31 (1H), 7,36 (1H), 7,76 (1H), 7,91 (1H), 7,93 (1H), 8,72 (1H),10,33 (1H) ppm.

Ejemplo EL59

Diéster (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-7-ílico 4-[11-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-undecanoilamino]-3-nitro-bencílico del ácido carbónico (A) y diéster (1R,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-7-ílico 4-[11-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-undecanoilamino]-3-nitro-bencílico del ácido carbónico (B)

En forma análoga al ejemplo EL2 se convierten 89 mg (90 µmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL58 y después de preparar y purificar se aíslan 45 mg (µmol, %) del compuesto del título A y 15 mg (µmol, %) del compuesto del título B. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de A: δ = 1,03 (3H),1,13 (3H),1,16 (3H),1,20-1,83 (26H), 2,09-2,57 (8H), 2,72 (1H), 2,79 (3H), 2,86 (1H), 3,44 (1H), 3,50 (2H), 3,69 (1H), 4,51 (1H), 4,72 (1H), 5,01 (1H), 5,05 (1H), 5,45 (1H), 5,71 (1H), 6,08 (1H), 6,68 (2H), 7,32 (1H), 7,35 (1H), 7,78 (1H), 7,88 (1H), 7,96 (1H), 8,73 (1H),10,33 (1H) ppm.

Ejemplo EL60

Diéster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-8-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-ílico 6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexílico del ácido carbónico

Ejemplo EL60a

Diéster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-8-(*ter*-butil-dimetil-silaniloxi)-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-ílico 6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexílico del ácido carbónico

En forma análoga al ejemplo EL12b se convierten 1,25 g (1,77 mmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL12a con 1,75 g del compuesto L18 y después de preparar y purificar se aíslan 119 mg (138 μmol, 8%) del compuesto del título.

Ejemplo EL60

Diéster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-8-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-ílico 6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexílico del ácido carbónico

En forma análoga al ejemplo EL1 se convierten 101 mg (117 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL60a y después de preparar y purificar se aíslan 68 mg (91 μmol, 77%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): $\underline{\delta}$ = 1,02 (3H),1,12-1,87 (19H),1,70 (3H), 2,23-2,56 (6H), 2,66 (1H), 2,83 (3H), 2,97 (1H), 3,40 (2H), 3,48 (2H), 3,68 (1H), 3,75 (1H), 5,01 (1H), 5,05 (1H), 5,17 (2H), 5,51 (1H), 5,72 (1H), 5,97 (1H), 6,68 (2H), 7,35 (1H), 7,78 (1H), 7,92 (1H) ppm.

Ejemplo EL61

Diéster (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,

17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-7-ílico 6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexílico del ácido carbonico (A) y diéster (1R,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-7-ílico 6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexílico del ácido carbónico (B)

En forma análoga al ejemplo EL2 se convierten 68 mg (91 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL60 y después de preparar y purificar se aíslan 26 mg (34 μmol, 37%) del compuesto del título A y 10 mg (13 μmol,14%) del compuesto del título B.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de A: δ = 1,03 (3H),1,14 (3H),1,18 (3H),1,32 (3H),1,10-1,85 (15H), 2,11-2,43 (5H), 2,52 (1H), 2,70 (1H), 2,84 (3H), 2,86 (1H), 3,38-3,51 (4H), 3,69 (1H), 3,74 (1H), 5,01 (1H), 5,05 (1H), 5,42 (1H), 5,72 (1H), 6,07 (1H), 6,69 (2H), 7,32 (1H), 7,80 (1H), 7,90 (1H) ppm.

Ejemplo EL62

Diéster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-4-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-ílico 4-[4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-3-nitro-butirilamino]-bencílico del ácido carbónico

Ejemplo EL62a

Diéster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-4-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-ílico 4-amino-

bencílico del ácido carbónico

En forma análoga al ejemplo EL12b se convierten 1,73 g (2,46 mmol) del compuesto del ejemplo EL14a con 2,06 g (4-amino-3-nitro-fenil)-metanol y después de preparar y purificar se aíslan 420 mg (502 µmol, 20%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = -0,10 (3H), 0,09 (3H), 0,84 (9H), 0,96-1,21 (2H), 1,01 (3H), 1,12 (3H), 1,15 (3H), 1,70 (3H), 1,61-1,85 (4H), 2,11 (1H), 2,29 (2H), 2,54-2,78 (3H), 2,83 (3H), 2,90 (1H), 3,31 (1H), 3,93 (1H), 4,86 (1H), 4,96 (1H), 5,04 (1H), 5,11 (1H), 5,25 (2H), 5,55 (1H), 5,72 (1H), 6,14 (2H), 6,82 (1H), 7,35 (1H), 7,43 (1H), 7,79 (1H), 7,91 (1H), 8,18 (1H) ppm.

Ejemplo EL62b

Diéster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-4-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-ílico 4-[4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-butirilamino]-3-nitro-bencílico del ácido carbónico

En forma análoga al ejemplo EL54b se convierten 140 mg (167 µmol) del compuesto preparado en el ejemplo EL62a usando el compuesto preparado en el ejemplo L4 y después de preparar y purificar se aíslan 150 mg (150 µmol, 90%) del compuesto del título.

Ejemplo EL62

Diéster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-4-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-ílico 4-[4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-3-nitro-butirilamino]-bencílico del ácido carbónico

En forma análoga al ejemplo EL1 se convierten 145 mg (145 µmol) del compuesto preparado en el ejemplo EL62a y después de preparar y purificar se aíslan 67 mg (76 µmol, 52%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,02 (3H), 1,08 (3H), 1,22 (3H), 1,70 (3H), 1,09-2,12 (8H), 2,27-2,55 (8H), 2,83 (3H), 2,87 (2H), 3,56 (1H), 3,65 (2H), 3,99 (1H), 4,93 (1H), 4,98 (1H), 5,12-5,26 (4H), 5,71 (1H), 5,83 (1H), 6,70 (2H), 7,33 (1H), 7,67 (1H), 7,79 (1H), 7,94 (1H), 8,25 (1H), 8,79 (1H), 10,32 (1H) ppm.

Ejemplo EL63

Diéster (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-10-alil-7-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-11-ílico 4-[4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-butirilamino]-3-nitro-bencílico del ácido carbónico (A) y diéster (1R,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-10-alil-7-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-11-ílico 4-[4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-butirilamino]-3-nitro-bencílico del ácido carbónico (B)

En forma análoga al ejemplo EL2 se convierten 67 mg (76

μmol) del compuesto preparado en el ejemplo EL62 y después de preparar y purificar se aíslan 37 mg (41 μmol, 54%) del compuesto del título A y 12 mg (13 μmol, 18%) del compuesto del título B.

Ejemplo EL64

Diéster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-4-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-ílico 4-[4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-3-nitro-hexanoilamino]-bencílico del ácido carbónico

Ejemplo EL64a

Diéster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-4-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-ílico 4-[4-(2,5-dioxo-02,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexanoilamino]-3-nitro-bencílico del ácido carbónico

En forma análoga al ejemplo EL54b se convierten 140 mg (167 μmol) del compuesto preparado en el ejemplo EL62a usando el compuesto preparado en el ejemplo L5 y después de preparar y purificar se aíslan 155 mg (150 μmol, 90%) del compuesto del título.

Ejemplo EL64

Diéster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-4-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-ílico 4-[4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-3-nitro-hexanoilamino]-bencílico del ácido carbónico

En forma análoga al ejemplo EL1 se convierten 150 mg (151μmol) del compuesto preparado en el ejemplo EL64a y después de preparar y purificar se aíslan 68 mg (74 μmol, 49%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,02 (3H), 1,07 (3H), 1,23 (3H), 1,70 (3H), 1,16-2,54 (20H), 2,84 (3H), 2,87 (2H), 3,54 (3H), 3,98 (1H), 4,92 (1H), 4,98 (1H), 5,13-5,26 (4H), 5,71 (1H), 5,83 (1H), 6,68 (2H), 7,33 (1H), 7,67 (1H), 7,79 (1H), 7,94 (1H), 8,26 (1H), 8,82 (1H), 10,37 (1H) ppm.58

Ejemplo EL65

Diéster (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-10-alil-7-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-11-ílico 4-[4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexanoilamino]-3-nitro-bencílico del ácido carbónico (A) y Diéster (1R,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-10-alil-7-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-11-ílico 4-[4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexanoilamino]-3-nitro-bencílico del ácido carbónico (B)

En forma análoga al ejemplo EL2 se convierten 68 mg (74 μmol) del compuesto preparado en el ejemplo EL64 y después de preparar y purificar se aíslan 44 mg (47 μmol, 64%) del compuesto del título A y 3 mg (3 μmol, 4%) del compuesto del título B.

Ejemplo EL66

Diéster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-4-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-ílico 4-[4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-3-nitro-undecanoilamino]-bencílico del ácido carbónico

Ejemplo EL66a

Diéster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-4-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-ílico 4-[4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-undecanoilamino]-3-nitro-bencílico del ácido carbónico

En forma análoga al ejemplo EL54b se convierten 140 mg (167 μmol) del compuesto preparado en el ejemplo EL62a usando el compuesto preparado en el ejemplo L6 y después de preparar y purificar se aíslan 165 mg (150 μmol, 90%) del compuesto del título.

Ejemplo EL66

Diéster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-4-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-ílico 4-[4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-3-nitro-undecanoilamino]-bencílico del ácido carbónico

En forma análoga al ejemplo EL1 se convierten 145 mg (132 μmol) del compuesto preparado en el ejemplo EL66a y después de preparar y purificar se aíslan 106 mg (108 μmol, 82%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,01 (3H), 1,06 (3H), 1,24 (3H), 1,70

(3H), 1,14-2,57 (30H), 2,82 (3H), 2,89 (2H), 3,50 (2H), 3,55 (1H), 4,01 (1H), 4,92 (1H), 4,99 (1H), 5,11-5,28 (4H), 5,70 (1H), 5,83 (1H), 6,69 (2H), 7,34 (1H), 7,67 (1H), 7,79 (1H), 7,96 (1H), 8,26 (1H), 8,85 (1H), 10,38 (1H) ppm.

Ejemplo EL67

Diéster (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-10-alil-7-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-11-ílico 4-[4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)- undecanoilamino]-3-nitro-bencílico del ácido carbónico (A) y diéster (1R,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-10-alil-7-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0] heptadec-11-ílico 4-[4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-undecanoilamino]-3-nitro-bencílico del ácido carbónico (B)

En forma análoga al ejemplo EL2 se convierten 106 mg (108 µmol) del compuesto preparado en el ejemplo EL66 y después de preparar y purificar se aíslan 58 mg (58 µmol, 54%) del compuesto del título A y 6 mg (6 µmol, 6%) del compuesto del título B.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de A: δ = 0,96 (3H), 1,04 (3H), 1,23 (3H), 1,31 (3H), 0,81-1,83 (23H), 2,16 (2H), 2,23-2,66 (6H), 2,71 (1H), 2,85 (3H), 3,5 (2H), 3,72 (1H), 4,08 (1H), 4,24 (1H), 4,92 (1H), 4,97 (1H), 5,15 (2H), 5,22 (1H), 5,72 (1H), 6,25 (1H), 6,68 (2H), 7,36 (1H), 7,66 (1H), 7,83 (1H), 7,97 (1H), 8,25 (1H), 8,83 (1H), 10,37 (1H) ppm.

Ejemplos de síntesis de unidades de reconocimiento de ligadores de efectores (ELE)

Ejemplo ELE1

Éster 10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0] heptadec-7-ílico del ácido [3-(3-(AP39r)-sulfanil-2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-propil]-carbámico

Ejemplo ELE1a

Reducción de un fragmento de anticuerpo con cisterna en posición final

Para el acoplamiento se usa una proteína de cadena única que consiste en los dominios variables de la cadena pesada y la cadena liviana de anticuerpos (single-chain Fv, scFv) de la secuencia de aminoácidos EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFSMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSSGTTY-YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKPFPYF-DYWGQGTLVTVSSGDGSSGGSGGASEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSS-FLAWYQQKPGQAPRLLIYYASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQT GRIPPTFGQGTKVEIKGGGCA, que reconoce específicamente el dominio de fibronectina B (ED-B) y que se denomina AP39, después de reducción de la cisterna c-terminal. Para la reducción se mezcla la solución de 661 µg de clorhidrato de tri(2-carboxietil)fosfina en 236 µl PBS con la solución de 1,54mg AP39 en 1,12 ml PBS y se incuba durante 1,5 horas a 25°C. Se desaliniza con una columna NAP5 preequilibrada con una carga de 450 µl AP39r y 50 µl PBS. Después de eluir con 1 ml PBS

µl PBS. Después de eluir con 1 ml PBS se aísla el fragmento de anticuerpo AP39r reducido, en una concentración de 0,7 mg/ml.

Ejemplo ELE1

Éster (1S,3S,7S(3RS),10R,11S,12S,16R)-10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-7-ílico del ácido [3-(3-(AP39r)-sulfanil-2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-propil]carbámico

A 400 µl de la solución del fragmento de anticuerpo reducido obtenido en el ejemplo ELE1a se agregan 22,5 µl de una solución 1,38 mM del conjugado de ligador de efector A del ejemplo EL2 en DMSO, se mezcla con 77,5 µl PBS y se incuba a 25°C durante 1 hora. Se desaliniza con una columna NAP5 preequilibrada con una carga de 500 µl de la solución de reacción. Después de eluir con PBS se aísla la solución del compuesto del título. El factor de dilución referido al fragmento de anticuerpo es de aprox. 2,5.

m/z (calc.): 26203,1 m/z (exp.): 26218 ± 20

Ejemplo ELE2

Éster (1S,3S,7S(3RS),10R,11S,12S,16R)-10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadec-7-ílico del ácido [5-(3-(AP39r)-sulfanil-2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-pentil]-carbámico

En forma análoga al ejemplo ELE1 se convierte el frag-

mento de anticuerpo reducido de acuerdo con el ejemplo ELE1a con el conjugado de ligador de efector A del ejemplo EL4 y se aísla la solución del compuesto del título.El factor de dilución referido al fragmento de anticuerpo es de aprox. 2,5.

m/z (calc.): 26231,2 m/z (exp.): 26236 ± 20

Ejemplo ELE3

Éster (1S,3S,7S(3RS),10R,11S,12S,16R)-[10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadec-7-ílico del ácido 10-(3-(AP39r)-sulfanil-2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-decil]-carbámico

En forma análoga al ejemplo ELE1 se convierte el fragmento de anticuerpo reducido del ejemplo ELE1a con el conjugado de ligador de efector A del ejemplo EL6 y se aísla la solución del compuesto del título. El factor de dilución referido al fragmento de anticuerpo es de aprox. 2,5.

m/z (calc.): 26301,4 m/z (exp.): 26303 ± 20

Ejemplo ELE4

Éster (1S,3S,7S,10R,11S(3RS),12S,16R)-10-alil-7-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadec-11-ílico del ácido [3-(3-(AP39r)-sulfanil-2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-propil]-carbámico

En forma análoga al ejemplo ELE1 se convierte el fragmento de anticuerpo reducido en el ejemplo ELE1a con el conjugado de ligador de efector A del ejemplo EL8 y se aísla la

solución del compuesto del título. El factor de dilución referido al fragmento de anticuerpo es de aprox. 2,5.

m/z (calc.): 26203,2 m/z (exp.): 26206 ± 20

Ejemplo ELE5

Éster (1S,3S,7S,10R,11S(3RS),12S,16R)-10-alil-7-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadec-11-ílico del ácido -[5-(3-(AP39r)-sulfanil-2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-pentil]-carbámico

En forma análoga al ejemplo ELE1 se convierte el fragmento de anticuerpo reducido del ejemplo ELE1a con el conjugado de ligador de efector A del ejemplo EL10 y se aísla la solución del compuesto del título. El factor de dilución referido al fragmento de anticuerpo es de aprox. 2,5.

m/z (calc.): 26231,2 m/z (exp.): 26225 ± 20

Ejemplo ELE6

Éster (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7-[3-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propilcarbamoiloxi]-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-11-ílico del ácido [3-(3-(AP39r)-sulfanil-2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-propil]-carbámico (A) y éster (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-11-[3-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propilcarbamoiloxi]-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-7-ílico del

ácido [3-(3-(AP39r)-sulfanil-2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-propil]-carbámico (B)

En forma análoga al ejemplo ELE1 se convierte el fragmento de anticuerpo reducido del ejemplo ELE1a con el conjugado de ligador de efector del ejemplo EL11 y se aísla la solución del compuesto del título. El factor de dilución referido al fragmento de anticuerpo es de aprox. 2,5.

m/z (calc.): 26347,3 m/z (exp.): 26358 ± 20

Ejemplo ELE7

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-*N*-[1-({4-[2-(7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-3-il)-propenil]-tiazol-2-ilmetil}-carbamoil)-etil]-3-(AP39r)-disulfanil-*N*-metil-propionamida

En forma análoga al ejemplo ELE1 se convierte el fragmento de anticuerpo reducido del ejemplo ELE1a con el conjugado de ligador de efector A del ejemplo EL16 y se aísla la solución del compuesto del título. El factor de dilución referido al fragmento de anticuerpo es de aprox. 2,5.

m/z (calc.): 26173 m/z (exp.): 26174 ± 20

Ejemplo ELE8

Éster (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-4-[2-(7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo [14.1.0] heptadec-3-il)-propenil]-tiazol-2-ilmetílico del ácido 2-[metil-(3-(AP39r)-disulfanil-propionil)-amino]-propiónico

En forma análoga al ejemplo ELE1 se convierte el frag-

mento de anticuerpo reducido del ejemplo ELE1a con el conjugado de ligador de efector A del ejemplo EL17 y se aísla la solución del compuesto del título. El factor de dilución referido al fragmento de anticuerpo es de aprox. 2,5.

m/z (calc.): 26174 m/z (exp.): 26163 ± 20

Ejemplo ELE9

Diéster (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-7-ílico 4-(3-(AP39r)-sulfanil-2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-fenílico del ácido carbónico

En forma análoga al ejemplo ELE1 se convierte el fragmento de anticuerpo reducido del ejemplo ELE1a con el conjugado de ligador de efector A del ejemplo EL13 y se aísla la solución del compuesto del título. El factor de dilución referido al fragmento de anticuerpo es de aprox. 2,5.

m/z (calc.): 26238 m/z (exp.): 26224 ± 20

Ejemplo ELE10

Diéster (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-10-alil-7-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-11-ílico 4-(3-(AP39r)-sulfanil-2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-fenílico del ácido carbónico

En forma análoga al ejemplo ELE1 se convierte el fragmento de anticuerpo reducido del ejemplo ELE1a con el conju-

gado de ligador de efector A del ejemplo EL15 y se aísla la solución del compuesto del título. El factor de dilución referido al fragmento de anticuerpo es de aprox. 2,5.

m/z (calc.): 26238 m/z (exp.): 26243 ± 20

Ejemplo ELE11

Éster 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-7-iloxicarboniloximetil]-2-nitro-fenílico del ácido 4-(3-(AP39r)-sulfanil-2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-butanoico

En forma análoga al ejemplo ELE1 se convierte el fragmento de anticuerpo reducido del ejemplo ELE1a con el conjugado de ligador de efector A del ejemplo EL19 y se aísla la solución del compuesto del título. El factor de dilución referido al fragmento de anticuerpo es de aprox. 2,5.

m/z (calc.): 26383 m/z (exp.): 26377 ± 20

Ejemplo ELE12

Éster 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[10-alil-7-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-11-iloxicarboniloximetil]-2-nitro-fenílico del ácido 4-(3-(AP39r)-sulfanil-2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-butanoico

En forma análoga al ejemplo ELE1 se convierte el fragmento de anticuerpo reducido del ejemplo ELE1a con el conjugado de ligador de efector A del ejemplo EL25 y se aísla la

solución del compuesto del título. El factor de dilución referido al fragmento de anticuerpo es de aprox. 2,5.

m/z (calc.): 26383 m/z (exp.): 26381 ± 20

Ejemplo ELE13

Éster 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-7-iloxicarboniloximetil]-2-nitro-fenílico del ácido 6-(3-(AP39r)-sulfanil-2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-hexanoico

En forma análoga al ejemplo ELE1 se convierte el fragmento de anticuerpo reducido del ejemplo ELE1a con el conjugado de ligador de efector del ejemplo EL21 y se aísla la solución del compuesto del título. El factor de dilución referido al fragmento de anticuerpo es de aprox. 2,5.

m/z (calc.): 26411 m/z (exp.): 26384 ± 30

m/z (calc.): 25673 m/z (exp.): 25657 ± 20 fragmento de ácido (6-(3-(AP39r)-sulfanil-2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-hexanoico)

Ejemplo ELE14

Éster 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-7-iloxicarboniloximetil]-2-nitro-fenílico del ácido 11-(3-(AP39r)-sulfanil-2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-undecanoico

En forma análoga al ejemplo ELE1 se convierte el fragmento de anticuerpo reducido del ejemplo ELE1a con el conju-

gado de ligador de efector A del ejemplo EL23 y se aísla la solución del compuesto del título. El factor de dilución referido al fragmento de anticuerpo es de aprox. 2,5.

m/z (calc.): 26482 m/z (exp.): 26477 ± 20

m/z (calc.): 25744 m/z (exp.): 26752 ± 20 fragmento de ácido (11-(3-(AP39r)-sulfanil-2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-undecanoico)

Ejemplo ELE15

Éster 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[10-alil-7-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-11-iloxicarboniloximetil]-2-nitro-fenílico del ácido 6-(3-(AP39r)-sulfanil-2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-hexanoico

En forma análoga al ejemplo ELE1 se convierte el fragmento de anticuerpo reducido del ejemplo ELE1a con el conjugado de ligador de efector A del ejemplo EL27 y se aísla la solución del compuesto del título. El factor de dilución referido al fragmento de anticuerpo es de aprox. 2,5.

m/z (calc.): 26411 m/z (exp.): 26398 ± 20

m/z (calc.): 25673 m/z (exp.): 25665 ± 20 fragmento de ácido (6-(3-(AP39r)-sulfanil-2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-hexanoico)

Ejemplo ELE16

Éster 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[10-alil-7-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-11-

iloxicarboniloximetil]-2-nitro-fenílico del ácido 11-(3-(AP39r)-sulfanil-2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-undecanoico

En forma análoga al ejemplo ELE1 se convierte el fragmento de anticuerpo reducido del ejemplo ELE1a con el conjugado de ligador de efector A del ejemplo EL29 y se aísla la solución del compuesto del título. El factor de dilución referido al fragmento de anticuerpo es de aprox. 2,5.

m/z (calc.): 26482 m/z (exp.): 26491 ± 20

m/z (calc.):25744 m/z (exp.): 25757 ± 20 fragmento del ácido (11-(3-(AP39r)-sulfanil-2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-undecanoico)

Ejemplo ELE17

Éster 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-7-iloxicarboniloximetil]-fenílico del ácido 4-(3-(AP39r)-sulfanil-2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-butanoico

En forma análoga al ejemplo ELE1 se convierte el fragmento de anticuerpo reducido del ejemplo ELE1a con el conjugado de ligador de efector A del ejemplo EL31 y se aísla la solución del compuesto del título. El factor de dilución referido al fragmento de anticuerpo es de aprox. 2,5.

m/z (calc.): 26338 m/z (exp.): 26304 ± 30

Ejemplo ELE18

Éster 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[10-alil-11-hidroxi-8,8,

12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-7-iloxicarboniloximetil]-fenílico del ácido 6-(3-(AP39r)-sulfanil-2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-hexanoico

En forma análoga al ejemplo ELE1 se convierte el fragmento de anticuerpo reducido del ejemplo ELE1a con el conjugado de ligador de efector A del ejemplo EL33 y se aísla la solución del compuesto del título. El factor de dilución referido al fragmento de anticuerpo es de aprox. 2,5.

m/z (calc.): 26366 m/z (exp.): 26347 ± 30

Ejemplo ELE19

Éster 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-7-iloxicarboniloximetil]-fenílico del ácido 11-(3-(AP39r)-sulfanil-2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-undecanoico

En forma análoga al ejemplo ELE1 se convierte el fragmento de anticuerpo reducido del ejemplo ELE1a con el conjugado de ligador de efector A del ejemplo EL35 y se aísla la solución del compuesto del título. El factor de dilución referido al fragmento de anticuerpo es de aprox. 2,5.

m/z (calc.): 26437 m/z (exp.): 26412 ± 30

Ejemplo ELE20

Éster 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[10-alil-7-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,

17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-11-iloxicarboniloximetil]-2-nitro-fenílico del ácido 4-(3-(AP39r)-sulfanil-2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-butanoico

En forma análoga al ejemplo ELE1 se convierte el fragmento de anticuerpo reducido del ejemplo ELE1a con el conjugado de ligador de efector A del ejemplo EL37 y se aísla la solución del compuesto del título. El factor de dilución referido al fragmento de anticuerpo es de aprox. 2,5.

m/z (calc.): 26338 m/z (exp.): 26338 ± 20

Ejemplo ELE21

Éster 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[10-alil-7-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-11-iloxicarboniloximetil]-fenílico del ácido 6-(3-(AP39r)-sulfanil-2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-hexanoico

En forma análoga al ejemplo ELE1 se convierte el fragmento de anticuerpo reducido del ejemplo ELE1a con el conjugado de ligador de efector A del ejemplo EL39 y se aísla la solución del compuesto del título. El factor de dilución referido al fragmento de anticuerpo es de aprox. 2,5.

m/z (calc.): 26366 m/z (exp.): 26384 ± 30

Ejemplo ELE22

Éster 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[10-alil-7-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-11-iloxicarboniloxi-

metil]-fenílico del ácido 11-(3-(AP39r)-sulfanil-2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-undecanoico

En forma análoga al ejemplo ELE1 se convierte el fragmento de anticuerpo reducido del ejemplo ELE1a con el conjugado de ligador de efector A del ejemplo EL41 y se aísla la solución del compuesto del título. El factor de dilución referido al fragmento de anticuerpo es de aprox. 2,5.

m/z (calc.): 26437 m/z (exp.): 26421 ± 30

Ejemplo ELE23

Éster 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-7-iloxicarboniloximetil]-2-cloro-fenílico del ácido 4-(3-(AP39r)-sulfanil-2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-butanoico

En forma análoga al ejemplo ELE1 se convierte el fragmento de anticuerpo reducido del ejemplo ELE1a con el conjugado de ligador de efector A del ejemplo EL43 y se aísla la solución del compuesto del título. El factor de dilución referido al fragmento de anticuerpo es de aprox. 2,5.

m/z (calc.): 26373 m/z (exp.): 26358 ± 20

m/z (calc.):25645 m/z (exp.): 25627 ± 20 fragmento del ácido (4-(3-(AP39r)-sulfanil-2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-butanoico)

Ejemplo ELE24

Éster 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-

4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-7-iloxicarboniloximetil]-2-cloro-fenílico del ácido 6-(3-(AP39r)-sulfanil-2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-hexanoico

En forma análoga al ejemplo ELE1 se convierte el fragmento de anticuerpo reducido del ejemplo ELE1a con el conjugado de ligador de efector A del ejemplo EL45 y se aísla la solución del compuesto del título. El factor de dilución referido al fragmento de anticuerpo es de aprox. 2,5.

m/z (calc.): 26401 m/z (exp.): 26395 ± 20

Ejemplo ELE25

Éster 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-7-iloxicarboniloximetil]-2-cloro-fenílico del ácido 11-(3-(AP39r)-sulfanil-2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-undecanoico

En forma análoga al ejemplo ELE1 se convierte el fragmento de anticuerpo reducido del ejemplo ELE1a con el conjugado de ligador de efector A del ejemplo EL47 y se aísla la solución del compuesto del título. El factor de dilución referido al fragmento de anticuerpo es de aprox. 2,5.

m/z (calc.): 26471 m/z (exp.): 26463 ± 20

Ejemplo ELE26

Éster 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[10-alil-7-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-11-

iloxicarboniloximetil]-2-cloro-fenílico del ácido 4-(3-(AP39r)-sulfanil-2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-butanoico

En forma análoga al ejemplo ELE1 se convierte el fragmento de anticuerpo reducido del ejemplo ELE1a con el conjugado de ligador de efector A del ejemplo EL49 y se aísla la solución del compuesto del título. El factor de dilución referido al fragmento de anticuerpo es de aprox. 2,5.

m/z (calc.): 26373 m/z (exp.): 26341 ± 30

Ejemplo ELE27

Éster 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[10-alil-7-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-11-iloxicarboniloximetil]-2-cloro-fenílico del ácido 6-(3-(AP39r)-sulfanil-2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-hexanoico

En forma análoga al ejemplo ELE1 se convierte el fragmento de anticuerpo reducido del ejemplo ELE1a con el conjugado de ligador de efector A del ejemplo EL51 y se aísla la solución del compuesto del título. El factor de dilución referido al fragmento de anticuerpo es de aprox. 2,5.

m/z (calc.): 26401 m/z (exp.): 26391 ± 20

Ejemplo ELE28

Éster 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[10-alil-7-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-11-iloxicarboniloximetil]-2-cloro-fenílico del ácido 11-(3-

(AP39r)-sulfanil-2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-undecanoico

En forma análoga al ejemplo ELE1 se convierte el fragmento de anticuerpo reducido del ejemplo ELE1a con el conjugado de ligador de efector A del ejemplo EL53 y se aísla la solución del compuesto del título. El factor de dilución referido al fragmento de anticuerpo es de aprox. 2,5.

m/z (calc.): 26471 m/z (exp.): 26466 ± 20

Ejemplo ELE29

Diéster (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-7-ílico 4-[4-(3-(AP39r)-sulfanil-2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-butirilamino]-3-nitro-bencílico del ácido carbónico

En forma análoga al ejemplo ELE1 se convierte el fragmento de anticuerpo reducido del ejemplo ELE1a con el conjugado de ligador de efector A del ejemplo EL55 y se aísla la solución del compuesto del título. El factor de dilución referido al fragmento de anticuerpo es de aprox. 2,5.

m/z (calc.): 26337 m/z (exp.): ± 20

Ejemplo ELE30

Diéster (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-7-ílico 4-[6-(3-(AP39r)-sulfanil-2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-hexanoilamino]-3-nitro-bencílico del ácido carbónico

En forma análoga al ejemplo ELE1 se convierte el fragmento de anticuerpo reducido del ejemplo ELE1a con el conjugado de ligador de efector A del ejemplo EL57 y se aísla la solución del compuesto del título. El factor de dilución referido al fragmento de anticuerpo es de aprox. 2,5.

m/z (calc.): 26365 m/z (exp.): ± 20

Ejemplo ELE31

Diéster (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-7-ílico 4-[11-(3-(AP39r)-sulfanil-2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-undecanoilamino]-3-nitro-bencílico del ácido carbónico

En forma análoga al ejemplo ELE1 se convierte el fragmento de anticuerpo reducido del ejemplo ELE1a con el conjugado de ligador de efector del ejemplo EL59 y se aísla la solución del compuesto del título. El factor de dilución referido al fragmento de anticuerpo es de aprox. 2,5.

m/z (calc.): 26436 m/z (exp.): ± 20

Ejemplo ELE32

Diéster (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-7-ílico 6-(3-(AP39r)-sulfanil-2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-hexílico del ácido carbónico

En forma análoga al ejemplo ELE1 se convierte el fragmento de anticuerpo reducido del ejemplo ELE1a con el conju-

gado de ligador de efector A del ejemplo EL61 y se aísla la solución del compuesto del título. El factor de dilución referido al fragmento de anticuerpo es de aprox. 2,5.

m/z (calc.): 26246 m/z (exp.): ± 20

Ejemplo ELE33

Éster 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[10-alil-7-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-11-iloxicarboniloximetil]-2-nitro-fenílico del ácido 4-(3-(2H8-Ab)$_x$-sulfanil-2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-butanoico

A 100 µl de una solución del anticuerpo tionilado (aprox. 3 nmol, aprox. 6 grupos tiol) obtenida según el ejemplo ELE33a se agregan 42,3 µl de una solución 1,1 mM del conjugado de ligador de efector A del ejemplo EL25 en PBS y se incuba a 23°C durante 1 hora. Se desaliniza con una columna NAP5 preequilibrada, con una carga de 150 µl de la solución de reacción. Después de eluir con PBS se aísla la solución del compuesto del título. El factor de carga x del anticuerpo 2H8-Ab con respecto al ligador de efector es de aprox. 1:4 a 1:5.

Ejemplo ELE33a

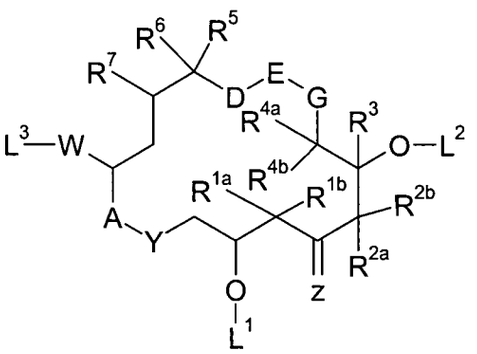
Tionilación de inmunoglobina completa (IgG) en el ejemplo del anticuerpo 2H8

Para introducir grupos tionilo se mezcla una solución búfer al fosfato sin amina del anticuerpo 2H8 con una con-

centración del rango de aprox. 1-10 mg/ml, con pH 7,2 y con un exceso de 10- a 100 veces de 2-iminotiolan y se deja reaccionar 1 hora a 23°C. La cantidad de grupos tiol introducidos según el exceso de reactivo utilizado es de 1 a aprox.15.

REIVINDICACIONES

1. Conjugado de efector de la fórmula general (I):



I,

donde

R^{1a}, R^{1b} son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo-C_1-C_{10}, arilo, aralquilo, o son juntos un grupo -$(CH_2)_m$, donde m es 2 a 5,

R^{2a}, R^{2b} son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo-C_1-C_{10}, arilo, aralquilo, o son juntos un grupo -$(CH_2)_n$, donde n es 2 a 5, o alquenilo-C_2-C_{10} o alquinilo-C_2-C_{10},

R^3 es hidrógeno, alquilo-C_1-C_{10}, arilo o aralquilo,

y

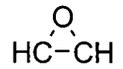
R^{4a}, R^{4b} son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo-C_1-C_{10}, arilo, aralquilo, o son juntos un grupo -$(CH_2)_p$, donde p es 2 a 5,

R^5 es hidrógeno, alquilo-C_1-C_{10}, arilo, aralquilo, CO_2H, CO_2alquilo, CH_2OH, CH_2O-alquilo, CH_2O-acilo, CN, CH_2NH_2, CH_2N(alquilo, acilo)$_{1,2}$ o CH_2Hal,

Hal es un átomo de halógeno,

R^6, R^7 son, en cada caso, hidrógeno o son juntos un enlace adicional, o son juntos un átomo de oxígeno, o son juntos un grupo NH, o son juntos un grupo N-alquilo, o son juntos un grupo CH_2, y

G es un átomo de oxígeno o CH_2,

D-E es un grupo H_2C-CH_2, HC=CH, C≡C, CH(OH)-CH(OH), CH(OH)-CH_2, CH_2-CH(OH),  , O-CH_2, o, en caso de que G represente un grupo CH_2, es CH_2-O,

W es un grupo $C(=X)R^8$, o es un radical aromático o heteroaromático bi o tricíclico,

L^3 es hidrógeno o, en caso de que un radical en W contenga un grupo hidroxilo, forma con éste un grupo O-L^4 o, en caso de que un radical en W contenga un grupo amino, forma con éste un grupo NR^{25}-L^4,

R^{25} es hidrógeno o alquilo-C_1-C_{10},

X es un átomo de oxígeno, o dos grupos OR^{20}, o un grupo alquilendioxi-C_2-C_{10}, que puede ser de cadena lineal o ramificada, o H/OR^9, o un grupo $CR^{10}R^{11}$;

R^8 es hidrógeno, alquilo-C_1-C_{10}, arilo, aralquilo, halógeno o CN, y

R^9 es hidrógeno o un grupo de protección PG^X,

R^{10}, R^{11} son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo-C_1-C_{20}, arilo, aralquilo, o forman juntos un ani-

llo carbocíclico de 5 a 7 miembros con un átomo de carbono de metileno,

Z es oxígeno o H/OR^{12},

R^{12} es hidrógeno o un grupo de protección PG^Z,

A-Y es un grupo O-C(=O), O-CH_2, CH_2-C(=O), NR^{21}-C(=O) o NR^{21}-SO_2,

R^{20} es alquilo-C_1-C_{20},

R^{21} es un átomo de hidrógeno o alquilo-C_1-C_{10},

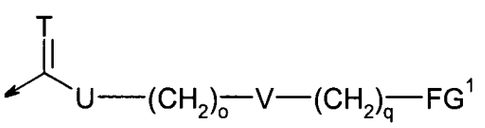
PG^X, PG^Y,

PG^Z son un grupo de protección PG, y

L^1, L^2, L^4 son, independientemente entre sí, hidrógeno, un grupo C(=O)Cl, un grupo C(=S)Cl, un grupo PG^Y o un ligador de la fórmula general (III) o (IV);

con la condición de que al menos un sustituyente L^1, L^2 o L^4 represente un ligador de la fórmula general (III) o (IV);

el ligador de la fórmula general (III) tiene la siguiente estructura,



III,

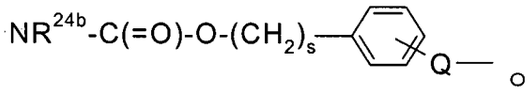
en el cual

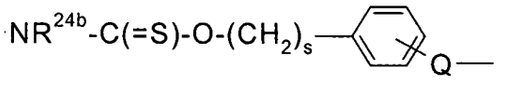
T es oxígeno o azufre,

U es oxígeno, CHR^{22}, CHR^{22}-NR^{23}-C(=O)-, CHR^{22}-NR^{23}-C(=S)-, O-C(=O)-CHR^{22}-NR^{23}-C(=O)-, O-C(=O)-CHR^{22}-NR^{23}-C(=S)- o NR^{24a},

o es 0 a 15,

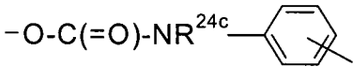
V es un enlace, arilo, un grupo

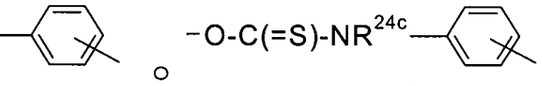

o un grupo


,

s es 0 a 4,

Q es un enlace, $O-C(=O)-NR^{24c}$, $O-C(=S)-NR^{24c}$,


o

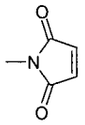

,

R^{22} es hidrógeno, alquilo-C_1-C_{10}, arilo o aralquilo,

R^{23} es hidrógeno o alquilo-C_1-C_{10},

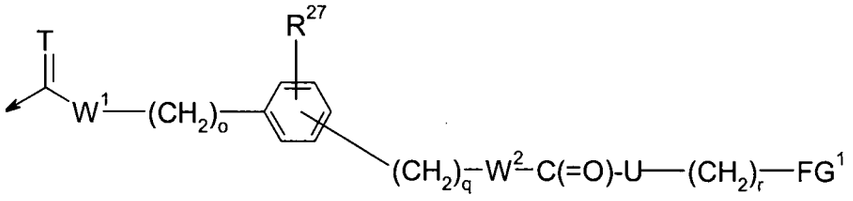
R^{24a}, R^{24b}, R^{24c} son, independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo-C_1-C_{10},

q es 0 a 15,

FG^1 es alquilo-C_1-C_{10}-S_3,  ,  ,  ,  ,

 , , o CO_2H; y

el ligador de la fórmula general (IV) tiene la siguiente estructura,


IV,

en el cual

T es oxígeno o azufre,

W^1, W^2 son iguales o diferentes y son oxígeno o NR^{24a},

o es 0 a 5,

R^{22} es hidrógeno, alquilo-C_1-C_{10}, arilo o aralquilo,

R^{23} es hidrógeno o alquilo-C_1-C_{10},

R^{24a} es hidrógeno o alquilo-C_1-C_{10},

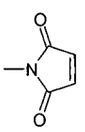
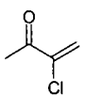
R^{27} es halógeno, CN, NO_2, CO_2R^{28}, OR^{28},

R^{28} es hidrógeno, alquilo-C_1-C_{10}, arilo o aralquilo,

q es 0 a 5,

U es oxígeno, CHR^{22}, CHR^{22}-NR^{23}-C(=O)-, CHR^{22}-NR^{23}-C(=S)- o alquilo-C_1-C_{20},

r es 0 a 20,

FG^1 es alquilo-C_1-C_{10}-S_3,  ,  ,  ,  ,  o CO_2H;

como isómero unitario o una mezcla de distintos isómeros y/o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. Conjugado de efector de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

A-Y es O-C(=O) o NR^{21}-C(=O),

D-E es un grupo H_2C-CH_2,

G es un grupo CH_2,

Z es un átomo de oxígeno,

R^{1a}, R^{1b} son en cada caso alquilo-C_1-C_{10} o juntos son un grupo $-(CH_2)_p$ con p = 2 ó 3 ó 4,

R^{2a}, R^{2b} son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo-C_1-C_{10}, alquenilo-C_2-C_{10} o alquinilo-C_2-C_{10},

R^3 es hidrógeno;

R^{4a}, R^{4b} son, independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo-C_1-C_{10};

R^5 es hidrógeno, o alquilo-C_1-C_4 o CH_2OH o CH_2NH_2 o CH_2N(alquilo, acilo)$_{1,2}$ o CH_2Hal,

R^6 y R^7 son juntos un enlace adicional o son juntos un grupo NH o son juntos un grupo N-alquilo o son juntos un grupo CH_2 o son juntos un átomo de oxígeno, W es un grupo $C(=X)R^8$ o un radical 2-metilbenzotiazol-5-ilo o un radical 2-metilbenzoxazol-5-ilo o un radical quinolin-7-ilo o un radical 2-aminometilbenzotiazol-5-ilo o un radical 2-hidroximetilbenzotiazol-5-ilo o un radical 2-aminometilbenzoxazol-5-ilo o un radical 2-hidroximetilbenzoxazol-5-ilo,

X es un grupo $CR^{10}R^{11}$,

R^8 es hidrógeno o alquilo-C_1-C_4 o un átomo de flúor o un átomo de cloro o un átomo de bromo,

R^{10}/R^{11} son hidrógeno/2-metiltiazol-4-ilo o hidrógeno/2-piridilo o hidrógeno/2-metiloxazol-4-ilo o hidrógeno/2-aminometiltiazol-4-ilo o hidrógeno/2-aminometiloxazol-4-ilo o hidrógeno/2-hidroximetiltiazol-4-ilo o hidrógeno/2-

hidroximetiloxazol-4-ilo.

3. Conjugado de efector de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el elemento efector se selecciona del grupo formado por:

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-16-[1-metil-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-[2-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-1-metil-vinil]-5,5,7,9,13-pentametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-16-[2-(2-aminometil-tiazol-4-il)-1-metil-vinil]-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-[2-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-1-metil-vinil]-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-aminometil-tiazol-4-il)-1-metil-vinil]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-16-[1-metil-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-[2-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-1-metil-vinil]-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-16-[2-(2-aminometil-tiazol-4-il)-1-metil-vinil]-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-3-[1-metil-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-[2-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-1-metil-vinil]-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-aminometil-tiazol-4-il)-1-metil-vinil]-7,11-dihidroxi-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-16-[1-fluoro-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-[2-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-1-fluoro-vinil]-5,5,7,9,13-pentametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-aminometil-tiazol-4-il)-1-fluoro-vinil]-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-

pentametil-3-[1-fluoro-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-[2-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-1-fluoro-vinil]-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-aminometil-tiazol-4-il)-1-fluoro-vinil]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-16-[1-cloro-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-[2-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-1-cloro-vinil]-5,5,7,9,13-pentametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-aminometil-tiazol-4-il)-1-cloro-vinil]-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-cloro-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-[2-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-1-cloro-vinil]-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-aminometil-tiazol-4-il)-1-cloro-vinil]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-

4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-16-[1-fluoro-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-[2-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-1-fluoro-vinil]-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-aminometil-tiazol-4-il)-1-fluoro-vinil]-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-3-[1-fluoro-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-[2-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-1-fluoro-vinil]-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-aminometil-tiazol-4-il)-1-fluoro-vinil]-7,11-dihidroxi-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-16-[1-cloro-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-[2-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-1-cloro-vinil]-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-aminometil-tiazol-4-il)-1-cloro-vinil]-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-3-[1-cloro-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-[2-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-1-cloro-vinil]-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-aminometil-tiazol-4-il)-1-cloro-vinil]-7,11-dihidroxi-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-16-[1-metil-2-(2-piridil)-vinil]-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-piridil)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-16-[1-metil-2-(2-piridil)-vinil]-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-3-[1-metil-2-(2-piridil)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-

pentametil-16-[1-fluoro-2-(2-piridil)-vinil]-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-fluoro-2-(2-piridil)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-16-[1-cloro-2-(2-piridil)-vinil]-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-cloro-2-(2-piridil)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-16-[1-fluoro-2-(2-piridil)-vinil]-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-3-[1-fluoro-2-(2-piridil)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-16-[1-cloro-2-(2-piridil)-vinil]-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-3-[1-cloro-2-(2-piridil)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-16-[1-metil-2-(2-metil-oxazol-4-il)-vinil]-

oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-[2-(2-hidroximetil-oxazol-4-il)-1-metil-vinil]-5,5,7,9,13-pentametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-16-[2-(2-aminometil-oxazol-4-il)-1-metil-vinil]-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-oxazol-4-il)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-[2-(2-hidroximetil-oxazol-4-il)-1-metil-vinil]-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-aminometil-oxazol-4-il)-1-metil-vinil]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-16-[1-metil-2-(2-metil-oxazol-4-il)-vinil]-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-[2-(2-hidroximetil-oxazol-4-il)-1-metil-vinil]-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-16-[2-(2-aminometil-oxazol-4-il)-1-metil-vinil]-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-3-[1-metil-2-(2-metil-oxazol-4-il)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-[2-(2-hidroximetil-oxazol-4-il)-1-metil-vinil]-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-aminometil-oxazol-4-il)-1-metil-vinil]-7,11-dihidroxi-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-16-[1-fluoro-2-(2-metil-oxazol-4-il)-vinil]-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-[2-(2-hidroximetil-oxazol-4-il)-1-fluoro-vinil]-5,5,7,9,13-pentametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-aminometil-oxazol-4-il)-1-fluoro-vinil]-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-fluoro-2-(2-metil-oxazol-4-il)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-[2-(2-hidroximetil-oxazol-4-il)-1-fluoro-vinil]-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-aminometil-oxazol-4-

il)-1-fluoro-vinil]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-16-[1-cloro-2-(2-metil-oxazol-4-il)-vinil]-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-[2-(2-hidroximetil-oxazol-4-il)-1-cloro-vinil]-5,5,7,9,13-pentametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-aminometil-oxazol-4-il)-1-cloro-vinil]-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-cloro-2-(2-metil-oxazol-4-il)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-[2-(2-hidroximetil-oxazol-4-il)-1-cloro-vinil]-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-aminometil-oxazol-4-il)-1-cloro-vinil]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-16-[1-fluoro-2-(2-metil-oxazol-4-il)-vinil]-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-[2-(2-hidroximetil-oxazol-4-il)-1-fluoro-vinil]-7-etil-5,5,9,13-

tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-aminometil-oxazol-4-il)-1-fluoro-vinil]-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-3-[1-fluoro-2-(2-metil-oxazol-4-il)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-[2-(2-hidroximetil-oxazol-4-il)-1-fluoro-vinil]-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-aminometil-oxazol-4-il)-1-fluoro-vinil]-7,11-dihidroxi-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-16-[1-cloro-2-(2-metil-oxazol-4-il)-vinil]-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-[2-(2-hidroximetil-oxazol-4-il)-1-cloro-vinil]-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-aminometil-oxazol-4-il)-1-cloro-vinil]-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-3-[1-cloro-2-(2-metil-oxazol-4-il)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-[2-(2-hidroximetil-oxazol-4-il)-1-cloro-vinil]-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-aminometil-oxazol-4-il)-1-cloro-vinil]-7,11-dihidroxi-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-16-[2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-[2-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-vinil]-5,5,7,9,13-pentametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-16-[2-(2-aminometil-tiazol-4-il)-vinil]-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-[2-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-vinil]-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-aminometil-tiazol-4-il)-vinil]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-

tetrametil-16-[2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-[2-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-vinil]-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-16-[2-(2-aminometil-tiazol-4-il)-vinil]-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-3-[2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-[2-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-vinil]-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-aminometil-tiazol-4-il)-vinil]-7,11-dihidroxi-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-16-[2-(2-piridil)-vinil]-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[2-(2-piridil)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-16-[2-(2-piridil)-vinil]-oxaciclohexadec-13-en-

2,6-diona,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-3-[2-(2-piridil)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-16-(2-hidroximetil-benzotiazol-5-il)-5,5,7,9,13-pentametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-aminometil-benzotiazol-5-il)-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-(2-hidroximetil-benzotiazol-5-il)-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-aminometil-benzotiazol-5-il)-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-16-(2-hidroximetil-benzotiazol-5-il)-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-aminometil-benzotiazol-5-il)-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-(2-hidroximetil-benzotiazol-5-il)-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-aminometil-benzotiazol-5-il)-7,11-dihidroxi-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-7-propil-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-16-(2-hidroximetil-benzotiazol-5-il)-7-propil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-aminometil-benzotiazol-5-il)-4,8-dihidroxi-7-propil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-propil-

8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-(2-hidroximetil-benzotiazol-5-il)-10-propil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-aminometil-benzotiazol-5-il)-7,11-dihidroxi-10-propil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-7-butil-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-16-(2-hidroximetil-benzotiazol-5-il)-7-butil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-aminometil-benzotiazol-5-il)-4,8-dihidroxi-7-butil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-butil-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-(2-hidroximetil-benzotiazol-5-il)-10-butil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-aminometil-benzotiazol-5-il)-7,11-dihidroxi-10-butil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-

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

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-7-alil-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-16-(2-hidroximetil-benzotiazol-5-il)-7-alil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-aminometil-benzotiazol-5-il)-4,8-dihidroxi-7-alil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-alil-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-(2-hidroximetil-benzotiazol-5-il)-10-alil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-aminometil-benzotiazol-5-il)-7,11-dihidroxi-10-alil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-7-prop-2-inil-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-16-(2-hidroximetil-benzotiazol-5-il)-7-prop-2-inil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-aminometil-benzotiazol-5-il)-4,8-dihidroxi-7-prop-2-inil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

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

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-(2-hidroximetil-benzotiazol-5-il)-10-prop-2-inil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-aminometil-benzotiazol-5-il)-7,11-dihidroxi-10-prop-2-inil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-7-but-3-enil-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-16-(2-hidroximetil-benzotiazol-5-il)-7-but-3-enil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-aminometil-benzotiazol-5-il)-4,8-dihidroxi-7-but-3-enil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

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

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-(2-hidroximetil-

benzotiazol-5-il)-10-but-3-enil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,
(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-aminometil-benzotiazol-5-il)-7,11-dihidroxi-10-but-3-enil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-7-but-3-inil-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-16-(2-hidroximetil-benzotiazol-5-il)-7-but-3-inil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-aminometil-benzotiazol-5-il)-4,8-dihidroxi-7-but-3-inil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,
(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-but-3-inil-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,
(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-(2-hidroximetil-benzotiazol-5-il)-10-but-3-inil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,
(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-aminometil-benzotiazol-5-il)-7,11-dihidroxi-10-but-3-inil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-16-(2-metil-benzoxazol-5-il)-oxaciclohexadec-13-en-2,6-

diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-16-(2-hidroximetil-benzoxazol-5-il)-5,5,7,9,13-pentametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-aminometil-benzoxazol-5-il)-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-(2-metil-benzoxazol-5-il)-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-(2-hidroximetil-benzoxazol-5-il)-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-aminometil-benzoxazol-5-il)-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzoxazol-5-il)-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-16-(2-hidroximetil-benzoxazol-5-il)-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-aminometil-benzoxazol-5-il)-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzoxazol-5-il)-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-(2-hidroximetil-benzoxazol-5-il)-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-aminometil-benzoxazol-5-il)-7,11-dihidroxi-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-7-propil-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzoxazol-5-il)-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-16-(2-hidroximetil-benzoxazol-5-il)-7-propil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-aminometil-benzoxazol-5-il)-4,8-dihidroxi-7-propil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-propil-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzoxazol-5-il)-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-(2-hidroximetil-benzoxazol-5-il)-10-propil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-aminometil-benzoxazol-5-il)-

7,11-dihidroxi-10-propil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-7-butil-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzoxazol-5-il)-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-16-(2-hidroximetil-benzoxazol-5-il)-7-butil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-aminometil-benzoxazol-5-il)-4,8-dihidroxi-7-butil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-butil-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzoxazol-5-il)-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-(2-hidroximetil-benzoxazol-5-il)-10-butil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-aminometil-benzoxazol-5-il)-7,11-dihidroxi-10-butil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-7-alil-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzoxazol-5-il)-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-16-(2-hidroximetil-benzoxazol-5-il)-7-alil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-

13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-aminometil-benzoxazol-5-il)-4,8-dihidroxi-7-alil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-alil-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzoxazol-5-il)-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-(2-hidroximetil-benzoxazol-5-il)-10-alil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-aminometil-benzoxazol-5-il)-7,11-dihidroxi-10-alil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

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

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-16-(2-hidroximetil-benzoxazol-5-il)-7-prop-2-inil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-aminometil-benzoxazol-5-il)-4,8-dihidroxi-7-prop-2-inil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

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

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-(2-hidroximetil-benzoxazol-5-il)-10-prop-2-inil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-aminometil-benzoxazol-5-il)-7,11-dihidroxi-10-prop-2-inil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-7-but-3-enil-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzoxazol-5-il)-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-16-(2-hidroximetil-benzoxazol-5-il)-7-but-3-enil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-aminometil-benzoxazol-5-il)-4,8-dihidroxi-7-but-3-enil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

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

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-(2-hidroximetil-benzoxazol-5-il)-10-but-3-enil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-aminometil-benzoxazol-5-il)-7,11-dihidroxi-10-but-3-enil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-7-but-3-inil-5,5,9,13-

tetrametil-16-(2-metil-benzoxazol-5-il)-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-16-(2-hidroximetil-benzoxazol-5-il)-7-but-3-inil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-aminometil-benzoxazol-5-il)-4,8-dihidroxi-7-but-3-inil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

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

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-(2-hidroximetil-benzoxazol-5-il)-10-but-3-inil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-aminometil-benzoxazol-5-il)-7,11-dihidroxi-10-but-3-inil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

donde, en las posiciones indicadas en la fórmula (I) los átomos de hidrógeno de las estructuras de efector mencionadas son reemplazados por los radicales L^1-L^3.

4. Conjugado de efector de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-3, en el que el ligador se selecciona del grupo formado por compuestos de la fórmula general (III),

en la cual

V es un enlace o un radical arilo

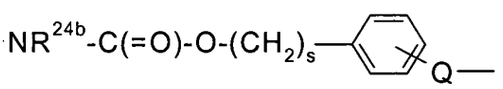
o es igual a cero y

T es un átomo de oxígeno

5. Conjugado de efector de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-3, en el que el ligador se selecciona del grupo formado por compuestos de la fórmula general (III),

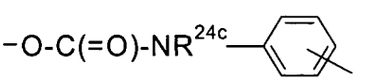
en la cual

V es un enlace o un radical arilo o un grupo

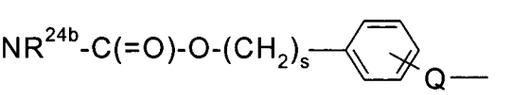


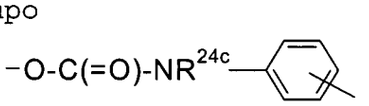
;

o es 0 a 4, y

Q es un enlace o un grupo 

6. Conjugado de efector de acuerdo con la reivindicación 5, en el que

V es un enlace o un grupo  ;

Q es un enlace o un grupo  ;

o es igual a 0, 2 ó 3;

s es igual a 1; y

T es un átomo de oxígeno.

7. Conjugado de efector de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-3, en donde el ligador se selecciona del grupo formado por compuestos de la

fórmula general (IV),

en la cual

o es 0 a 4, y

q es 0 a 3.

8. Conjugado de efector de acuerdo con la reivindicación 7, en el que

o es 0, 2 ó 3;

W^1 es oxígeno;

Q es 0;

R^{22} es hidrógeno, alquilo-C_1-C_3 o aralquilo;

R^{23} es hidrógeno o alquilo-C_1-C_3;

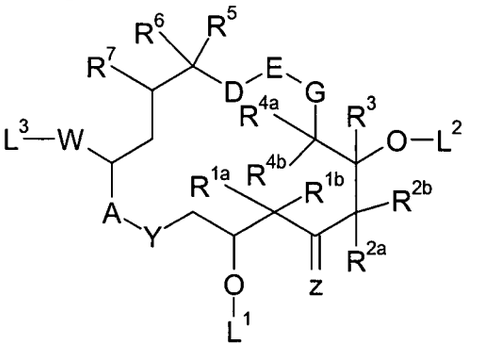
R^{24a} es hidrógeno o alquilo-C_1-C_3;

R^{27} es flúor, cloro, CN, NO_2, CO_2R^{28} u OR^{28};

R^{28} es hidrógeno o alquilo-C_1-C_5; y

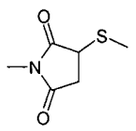
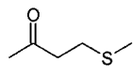
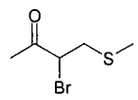
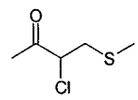
U es oxígeno, CHR^{22} o CHR^{22}-NR^{23}-C(=O).

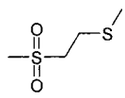
9. Conjugado de unidad de reconocimiento de efectores de la fórmula general (I),



I,

en el que los sustituyentes tienen los significados mencionados en la reivindicación 1, aunque al menos un grupo FG^1 está reemplazado por un grupo FG^{2a} o FG^{2b}, donde FG^{2a} o FG^{2b} pueden tener los siguientes significados:

FG^{2a} es -S-S-,  ,  ,  ,  ,



FG^{2b} es -CONH-

y donde una unidad de reconocimiento está conjugada por medio de un átomo de azufre con el grupo FG^{2a} o por medio de una función amida del grupo FG^{2b}, donde

la unidad de reconocimiento se selecciona del grupo formado por péptidos, receptores solubles, citocinas, linfocinas, aptámeros, spiegelmeros, proteína recombinantes, nuevas estructuras *framework*, anticuerpos monoclonales y fragmentos de anticuerpos monoclonales en carácter de isómero unitario o mezcla de distintos isómeros y/o como sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10. Conjugado de unidad de reconocimiento de efector de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el conjugado contiene más de una unidad de reconocimiento, y donde las unidades de reconocimiento son idénticas.

11. Conjugado de unidad de reconocimiento de efectores de acuerdo con la reivindicación 9 o 10, en el que la unidad de reconocimiento es un anticuerpo o un fragmento que liga antígeno del mismo y que es específico para un antígeno, seleccionado del grupo de antígenos que aparece en la tabla 1 y CD19, CD20, CD40, CD22, CD25, CD5, CD52, CD10,

CD2, CD7, CD33, CD38, CD40, CD72, CD4, CD21, CD5, CD37 CD30, VCAM, CD31, ELAM, endoglina, VEGFRI/II, $\alpha_v\beta_3$, Tie1/2, TES23 (CD44ex6), fosfatidilserina, PSMA, complejo de VEGFR/VEGF o ED-B-fibronectina.

12. Ligador de fórmula general (III^1):

$$RG^1-(CH_2)_o-V-(CH_2)_q-FG^1 \quad III^1,$$

en la cual

RG^1 es un grupo O=C=N o un grupo S=C=N, y o, V, q y FG^1 tienen los significados que se indican en la reivindicación 1,

o ligadores de la fórmula general III^2

$$RG^2-(CH_2)_o-V-(CH_2)_q-FG^1 \quad III^2,$$

en la cual

RG^2 es un grupo Hal-C(=T)-CHR^{22} o un grupo Hal-C(=T)-CHR^{22}-NR^{23}-C(=T) o un grupo R^{26}-C(=O)-O-C(=T)-CHR^{22} o un grupo R^{26}-C(=O)-O-C(=T)-CHR^{22}-NR^{23}-C(=T), donde

R^{26} es alquilo-C_1-C_{10}, arilo o aralquilo, y o, V, q, T y FG^1 tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

o un ligador de la fórmula general III^3

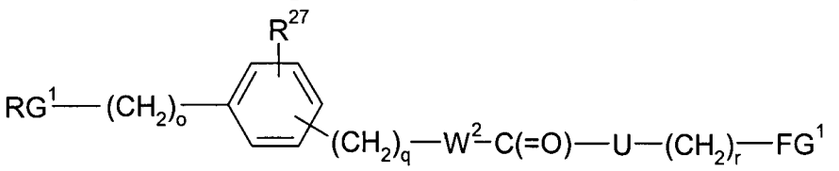
$$RG^3-(CH_2)_o-V-(CH_2)_q-FG^1 \quad III^3,$$

en la cual

RG^3 es un grupo OH o un grupo NHR^{24a} o un grupo COOH, y o, V, q y FG^1 tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

pero con la condición de que no esté incluido el compuesto 1-(4-amino-fenil)-pirrol-2,5-diona.

13. Ligador de la fórmula general (IV^1):

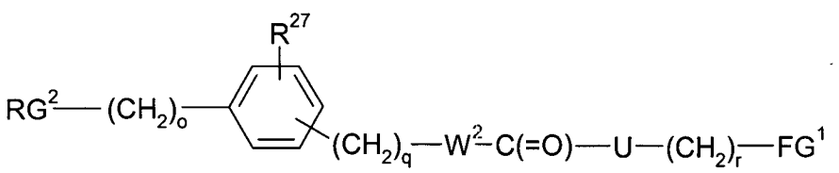


IV¹

en el que

RG^1 es un grupo O=C=N o un grupo S=C=N, y o, q, r, W^2, R^{27}, U y FG^1 tienen los significados mencionados en la reivindicación 1;

o un ligador de la fórmula general (IV^2):



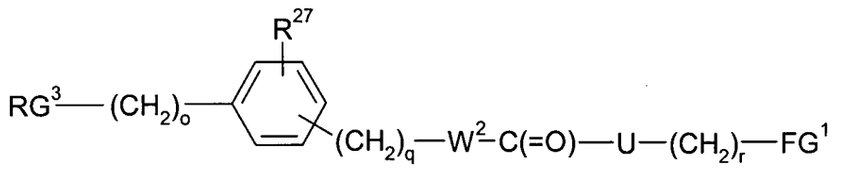
IV²

en la cual

RG^2 es un grupo Hal-C(=T)-CHR^{22} o un grupo Hal-C(=T)-CHR^{22}-NR^{23}-C(=T) o un grupo R^{26}-C(=O)-O-C(=T)-CHR^{22} o un grupo R^{26}-C(=O)-O-C(=T)-CHR^{22}-NR^{23}-C(=T), donde R^{26} es alquilo-C_1-C_{10}, arilo, aralquilo, y R^{22}, R^{23}, T, o, q, r, W^2, R^{27}, U y FG^1 tienen los significados mencionados en

la reivindicación 1;

o un ligador de la fórmula general (IV^3):



IV^3

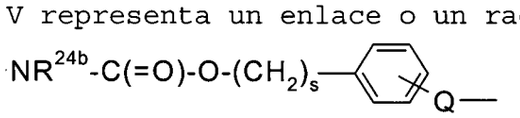
en la cual

RG^3 es un grupo OH o un grupo NHR^{24a} o un grupo COOH, y R^{24a}, o, q, r, W^2, R^{27}, U y FG^1 tienen los significados mencionados en la reivindicación 1.

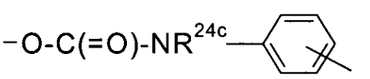
14. Ligador de acuerdo con la reivindicación 12, en el que V es un enlace o un radical arilo, o es igual a 0 y T es un átomo de oxígeno.

15. Ligador de acuerdo con la reivindicación 12, en el que

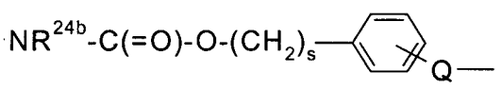
V representa un enlace o un radical arilo o un grupo

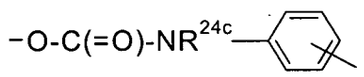


o = 0 a 4 y

Q representa un enlace o un grupo 

16. Ligador de acuerdo con la reivindicación 15, en el que

V es un enlace o un grupo  ;

Q representa un enlace o un grupo  ;

o = 0, 2 ó 3;

s = 1; y

T = un átomo de oxígeno.

17. Ligador de acuerdo con la reivindicación 13, en el que

o = 0 a 4, y

q = 0 a 3.

18. Ligador de acuerdo con la reivindicación 17, en donde

o 0, 2 o 3,

W^1 es oxígeno,

q 0,

R^{22} es hidrógeno, alquilo-C_1-C_3, o aralquilo

R^{23} es hidrógeno o alquilo-C_1-C_3,

R^{24a} es hidrógeno o alquilo-C_1-C_3,

R^{27} es flúor, cloro, CN, NO_2, CO_2R^{28} u OR^{28},

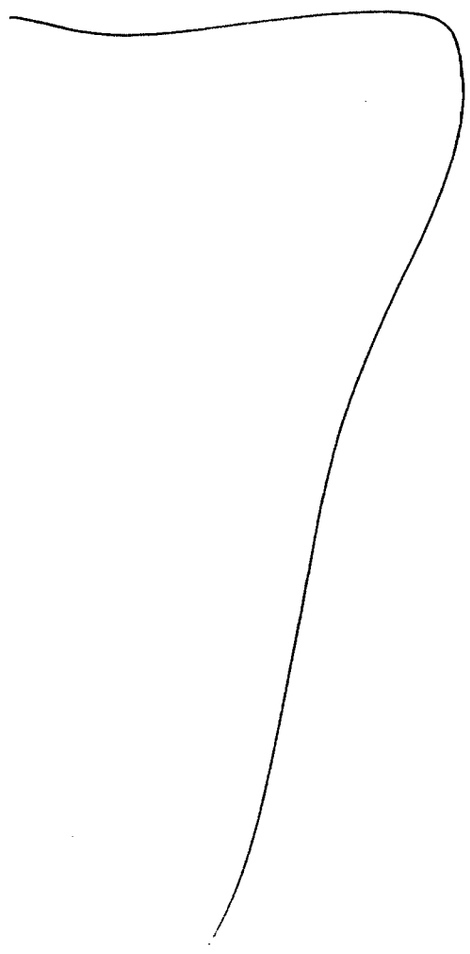
R^{28} es hidrógeno o alquilo-C_1-C_5, y

U es oxígeno, CHR^{22} o CHR^{22}-NR^{23}-C(=O).

19. Procedimiento para obtener conjugados de efector de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-8, en el que se convierte un compuesto de la fórmula general (I), en la cual los sustituyentes tienen el significado indicado en la reivindicación 1, pero en la cual no se cumpla la con-

dición de que al menos un sustituyente L^1, L^2 o L^4 represente un ligador de la fórmula general (III) o (IV) y

por lo menos un sustituyente L^1, L^2 o L^4 sea hidrógeno, un grupo C(=O)Cl o un grupo C(=S)Cl; con un ligador, seleccionado del grupo formado por un ligador de la fórmula general (III^1), (III^2), (III^3), (IV^1), (IV^2) o (IV^3), como se ha descrito en las reivindicaciones 12 a 18.



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	**FOR FURTHER ACTION** see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.	
sch10522PCT		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/EP 03/08483	31/07/2003	31/07/2002
Applicant		
SCHERING AG		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 8 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**

   a. With regard to the **language,** the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

   [ ] the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

   b. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international search 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 readble 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

2. [X] **Certain claims were found unsearchable** (See Box I).

3. [ ] **Unity of invention is lacking** (see Box II).

4. With regard to the **title,**

   [X] the text is approved as submitted by the applicant.

   [ ] the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract,**

   [X] the text is approved as submitted by the applicant.

   [ ] the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____

   [ ] as suggested by the applicant.

   [ ] because the applicant failed to suggest a figure.

   [ ] because this figure better characterizes the invention.

   [ ] None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

300

International Application No
PCT/EP 03/08483

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/427 C07D417/06 C07D493/04 C07D207/40 C07C323/24
A61K47/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K A61P C07C C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BERSUKER I B ET AL: "Improved electron-conformational method of pharmacophore identification and bioactivity prediction. Application to angiotensin converting enzyme inhibitors." JOURNAL OF CHEMICAL INFORMATION AND COMPUTER SCIENCES. 2000 NOV-DEC, vol. 40, no. 6, November 2000 (2000-11), pages 1363-1376, XP002274169 ISSN: 0095-2338 figure 4	12
X	EP 0 121 350 A (SMITHKLINE BECKMAN CORP) 10 October 1984 (1984-10-10) examples	12

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
19 March 2004	05/04/2004

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Skjöldebrand, C

2

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 03/005026 A (AMERSHAM BIOSCIENCES UK LTD ; OSBORN NIGEL JOHN (GB); SWEET ALISON CLA) 16 January 2003 (2003-01-16) examples	13
P,X	WANG LAI-XI ET AL: "Carbohydrate-centered maleimide cluster as a new type of templates for multivalent peptide assembling: Synthesis of multivalent HIV-1 gp41 peptides." BIOORGANIC AND MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 11, no. 1, 2 January 2003 (2003-01-02), pages 159-166, XP002274170 & ISSN: 0968-0896 abstract	13
X	REGHUNADHAN NAIR C P ET AL: "Free radical copolymerisation of N-(4-hydroxy phenyl) maleimide with vinyl monomers: Solvent and penultimate-unit effects" EUROPEAN POLYMER JOURNAL, PERGAMON PRESS LTD. OXFORD, GB, vol. 35, no. 10, 28 July 1999 (1999-07-28), pages 1829-1840, XP004179475 ISSN: 0014-3057 abstract	13
X	KALGUTKAR A S ET AL: "Inactivation of prostaglandin endoperoxide synthase (PGHS) by N-(substituted)maleimides." ADVANCES IN EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY. 1997, vol. 407, 1997, pages 79-85, XP0009027572 ISSN: 0065-2598 the whole document	13
X	EP 1 156 053 A (NAT STARCH CHEM INVEST) 21 November 2001 (2001-11-21) page 4, line 40	13
X	US 5 942 555 A (SWAN DALE G ET AL) 24 August 1999 (1999-08-24) example 12	13
X	WO 94/11021 A (CORTECH INC) 26 May 1994 (1994-05-26) page 29	13
X	DE 100 41 221 A (DEUTSCHES KREBSFORSCH) 14 March 2002 (2002-03-14) examples	13

-/--

2

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/64650 A (SLOAN KETTERING INST CANCER ; CHAPPELL MARK (US); STACHEL SHAWN (US);) 7 September 2001 (2001-09-07) page 9 - page 10 figure 9	1-28
A	WO 01/92255 A (KOSAN BIOSCIENCES INC ; ASHLEY GARY (US); FARDIS MARIA (US); SANTI DAN) 6 December 2001 (2001-12-06) page 37 - page 38 examples 33,34	1-28
A	US 2002/058286 A1 (WU ZHICAI ET AL) 16 May 2002 (2002-05-16) the whole document	1-28
A	WO 01/83800 A (KOSAN BIOSCIENCES INC ; ASHLEY GARY (US); FRYKMAN SCOTT (US); REGENTIN) 8 November 2001 (2001-11-08) page 87, paragraph 3 - page 88, paragraph 1 example 23	1-28

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1-28 (all in part)

Present claims 1-8 (effector conjugates) 9-11 (effector recognition unit conjugates) relate to an extremely large number of possible compounds. In fact, the claims contain so many options, variables, possible permutations and provisos that a lack of clarity (and conciseness) within the meaning of Article 6 PCT arises to such an extent as to render a meaningful search of the claims impossible. It appears however as there are no examples of effector conjugates and effector recognition unit conjugates in the description. Consequently, the search has been carried out for those conjugates where the effector element is one of the substances as listed in claim 3. The same limitation applieas analogously to method claims 19, 20, use claims 21-25 and first medical use claims 26-28.

Present product claims 12-18 (linkers) relate to an extremely large number of possible compounds. It is noted that for example the generic formula (III3) encompass trivial substances like carbon acid. Support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the compounds claimed. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be supported and disclosed, namely those parts relating to the linkers L1-L6a and L8-L18 in the description. Also with this limitation the search revealed a very large number of documents relevant to the issue of novelty. So many documents were retrieved that only a fraction of the documents possibly relevant to novelty could be cited.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guideline C-VI, 8.5), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 03/08483

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.: 1-28 (all in part)
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 03/08483

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0164650 A		EP 1259490 A2	27-11-2002
		JP 2004500388 T	08-01-2004
		WO 0164650 A2	07-09-2001
		US 2002058817 A1	16-05-2002
WO 0192255 A	06-12-2001	AU 6658301 A	11-12-2001
		WO 0192255 A2	06-12-2001
		US 2002045609 A1	18-04-2002
US 2002058286 A1	16-05-2002	US 6204388 B1	20-03-2001
		US 2003105330 A1	05-06-2003
		US 2003069277 A1	10-04-2003
		US 2003208080 A1	06-11-2003
		US 6316630 B1	13-11-2001
WO 0183800 A	08-11-2001	US 6410301 B1	25-06-2002
		US 2002193361 A1	19-12-2002
		US 2002156110 A1	24-10-2002
		AU 9519501 A	12-11-2001
		CA 2404938 A1	08-11-2001
		EP 1320611 A2	25-06-2003
		WO 0183800 A2	08-11-2001
		US 2003096381 A1	22-05-2003
		US 2003073205 A1	17-04-2003
		WO 02080846 A2	17-10-2002
		US 2003045711 A1	06-03-2003

306

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

PCT

Informe de Búsqueda Internacional

(Artículo PCT 18, así como reglas PCT 43 y 44)

Referencia del solicitante o del agente	**PROCEDER**	Ver notificación del envío del informe de búsqueda internacional (formulario PCT/ISA/220), así como, en tanto corresponda, el siguiente punto 5.
Sch10522PCT		
Referencia Internacional	Fecha de presentación Internacional	Fecha de prioridad (la más antigua) (día/mes/año)
PCT/EP 03/08483	31/07/2003	31/07/2002
°Solicitante		
SCHERING AG		

Este Informe de Búsqueda Internacional fue elaborado por el organismo de búsquedas internacionales y, de acuerdo con el artículo 18, es enviado al solicitante. Se envía una copia a la Oficina Internacional.

Este informe de búsqueda Internacional comprende, en total, 8 hojas.

☒ Además se adjunta una copia de cada uno de los antecedentes del estado de la técnica mencionados en este informe

1. **Fundamentos del Informe**

a. Desde el punto de vista del idioma, la búsqueda internacional, en tanto no se indique otra cosa en este punto, fue llevada a cabo en el idioma en que se basa la solicitud internacional presentada.

☐ La búsqueda internacional fue llevada a cabo basada sobre una traducción de la solicitud internacional presentada ante el organismo (regla 23.1 b)).

b. Desde el punto de vista de los **nucleótidos y/o aminoácidos** revelados en la solicitud internacional, la búsqueda internacional fue llevada a cabo basada sobre el protocolo de secuencias que

☐ está contenido en forma escrita en la solicitud internacional.
☐ fue presentado en forma legible por computadora junto con la solicitud internacional.
☐ fue presentado posteriormente ante el organismo por escrito.
☐ fue presentado posteriormente ante el organismo en forma legible por computadora.
☐ se presentó la declaración de que el protocolo de secuencia expuesto posteriormente no supera el contenido revelado en la solicitud internacional en el momento de la presentación.
☐ se presentó la declaración de que las informaciones vertidas en forma legible por computadora se corresponden con el protocolo de secuencias escrito.

2. ☒ **Determinadas reivindicaciones no eran investigables** (ver campo I).

3. ☐ **Falta de uniformidad de la invención** (ver campo II).

4. Desde el punto de vista del **TÍTULO de la invención**,

☒ se aprueba el texto presentado por el solicitante.
☐ el texto fue establecido por el organismo como sigue:

5. Desde el punto de vista del **resumen**,

☒ se aprueba el texto presentado por el solicitante.
☐ el texto fue establecido por el organismo de acuerdo con la regla 38.2 b) de la versión indicada en el campo III. El solicitante puede presentar una posición ante el organismo en el transcurso de un mes a partir de la fecha del envío de este Informe de Búsqueda Internacional.

5. Con el resumen se debe publicar la siguiente figura de los **dibujos**: figura Nº _____

☐ como es sugerida el solicitante ☐ ninguno de los dibujos
☐ porque el mismo solicitante no sugiere ninguna figura.
☐ porque esta figura caracteriza mejor la invención.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional
PCT/EP 03/08483

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

IPC 7 A61K31/427 C07D417/06 C07D493/04 C07D207/40
C07C323/24 A61K47/48

Según la clasificación internacional de patentes (IPK) o la clasificación internacional la IPK

B. ÁMBITOS INVESTIGADOS

Material mínimo investigado (Sistema de clasificación y símbolos de clasificación)
IPC 7 A61K A61P C07C C07D

Publicaciones investigadas pero no pertenecientes al material mínimo investigado, en tanto pertenezcan al ámbito investigado

Banco electrónico de datos consultado durante la búsqueda internacional (nombre del banco de datos y expresiones de búsqueda eventualmente empleadas)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ

C. ANTECEDENTES CONSIDERADOS ESENCIALES

Categoría	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de las piezas consideradas	Relevante en la reivindicación Nº
X	BERSUKER I B ET AL.: "Improved electron-conformational method of pharmacophore identification and bioactivity prediction. Application to angiotensin converting enzyme inhibitors". JOURNAL OF CHEMICAL INFORMATION AND COMPUTER SCIENCES 2000 NOV-DEC, VOL. 40, N° 6, NOVIEMBRE DE 2000 (2000-11) pp. 1363 - 1376, XP002274169 ISSN: 00959-2338 Figura 4	12

X	EP 0 121 350 A (SMITHKLINE BECKMAN CORP) 10 de octubre de 1984 (1984-10-10)	12

P, X	WO 03/005026 A (AMERSHAM BIOSCIENCES UK LTD; OSBORN NIGEL (GB); SWEET ALISON CLA) 16 de enero de 2003 (2003-01-16) ejemplos	13

	---///---	

☒ Se pueden escoger otras publicaciones en la continuación del campo C

☒ Ver familia de patentes en el anexo

Categorías particulares indicadas en publicaciones

"A" publicación que define el estado general de la técnica pero no considerada como particularmente importante

"B" documento anterior pero publicado recién o después de la de la fecha de presentación internacional

"L" publicación adecuada para hacer aparecer como dudosa una reivindicación de prioridad, o mediante la cual debe ser considerada la fecha de divulgación de otra publicación mencionada en el informe de búsqueda o que es indicada por otra razón particular (como realizada)

"O" publicación que se refiere a una revelación oral, a una utilización, a una exposición o a otras disposiciones

"P" publicación realizada antes de la fecha de presentación internacional pero luego de la fecha de prioridad reivindicada

"T" publicaciones posteriores a las difundidas en la fecha de presentación internacional o de la fecha de prioridad y que no colisionan con la solicitud, sino que solo están indicadas para mayor entendimiento del principio fundamental de la invención o de la teoría sobre la cual se basa

"X" publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada, solo como consecuencia de esta publicación, como novedosa o apoyarse en una actividad inventiva

"Y" publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada como apoyada en una actividad inventiva cuando puede ser relacionada con una o varias otras publicaciones de esta categoría y tal relación es notoria para un especialista

"&" publicación que es miembro de la misma familia

Fecha de finalización de la búsqueda internacional	Fecha de envío del Informe de Búsqueda Internacional
19 de marzo de 2004	05/04/2004
Nombre y Dirección Postal del ISA European Patent Office, P:B: 58187 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel.: (+31-70) 340-2040; Tx: 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016	**Funcionario Apoderado** Sköldebrand, C

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional

PCT/EP 03/08483

C. (continuación) ANTECEDENTES CONSIDERADOS ESENCIALES

Categoría*	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de las piezas consideradas	Con referencia a reivindicación Nº
	WANG LAI-XI ET AL.: "Carbohydrate-centered maleimide cluster as a new type of templates for multivalent peptide assembling: Synthesis of multivalent HIV-1 gp41 peptides". BIOORGANIC AND MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 11, N° 1 2 de enero de 2003 (2003-01-02), pp. 159 - 166, XP002274170 ISSN: 0968-0896 resumen --- REGHUNADHAN NAIR C P ET AL.: "free radical copolymerisation of N-(4-hydroxy-phenyl)-maleimide with vinyl monomers: Solvent and penultimate-unit effects". EUROPEAN POLYMER JOURNAL, PERGAMOON PRESS LTD. OXFORD, GB Vol. 35, N° 10, 28 de julio de 1999 (1999-07-28), pp. 1829 - 1840, XP004179475 ISSN: 0014-3057 resumen --- KALGUTKAR A S ET AL.: "Inactivation of prostaglandin endoperoxide synthase (PHGS) by N-(substituted)malimides" ADVANCES IN EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY. 1997 vol. 407, 1997, PP. 79 - 85, XP0009027572 ISSN: 0065-2598 todo el documento --- EP 1 156 053 a (NAT STARCH CHEM. INVEST) 21 de noviembre de 2001 (2001-11-21) pp. 4, renglón 40 --- US 5 942 555 A (SWAN DALE G ET AL:) 24 de agosto de 1999 (1999-08-24) ejemplo 12 --- WO 94/22021 A (CORTECH INC) 26 de mayo de 1994 (1994-05-26) pp. 29 --- DE 100 41 221 A (DEUTSCHES KREBSFORSCH) 14 de marzo de 2002 (2002-03-14) ejemplos --- WO 01/64650 A (SLOAN KETTERING INST CANCER; CHAPPELL MARK (US); STACHEL SHAWN (US)) 7 de septiembre de 2001 (2001-09-07) pp. 9 - pp.10 fig. 9 --- WO 01/92255 A (KOSAN BIOSCIENCES INC; ASHLEY GARY (US); FARDIS MARIA (US); SANTI DAN) 6 de diciembre de 2001 (2001-12-06) pp. 37 - pp. 38 ejemplo 33, 34 --- US 2002/058286 A1 (WU ZHICAI ET AL.) 16 de mayo de 2002 (2002-05-16) todo el documento --- WO 01/83800 A (KOSAN BIOSCIENCES INC; ASHLEY GARY (US); FRYKMAN SCOTT (US); REGENTIN) 8 de noviembre de 2001 (2001-11-08) pp. 87, párrafo 3 - pp. 88, párrafo 1 ejemplo 23 ---	

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional
PCT/EP 03/04450

Campo I Observaciones a las reivindicaciones que se comprobaron como no investigables (continuación del punto 1 de la hoja 1)

De acuerdo con el artículo 17(2)a), no se confeccionó ningún Informe de Búsqueda Internacional para determinadas reivindicaciones por los siguientes motivos:

1. ☐ reivindicaciones Nº
porque se refieren a objetos por los cuales el Organismo no está obligado a su investigación

2. ☒ reivindicaciones Nº 1 - 28 (todas parcialmente)
porque se refieren a partes de la solicitud internacional que se corresponden tan poco con los requisitos preestablecidos que no se puede llevar a cabo una Búsqueda Internacional coherente

ver hoja OTRAS INDICACIONES PCT/ISA/ 210

3. ☐ reivindicaciones Nº
porque se tratan de reivindicaciones secundarias que no están redactadas de acuerdo con los ítem 2 y 3 de la regla 6.4(a).

Campo II Observaciones por falta de uniformidad de la invención (continuación del punto 2 de la hoja 1)

El Organismo de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud Internacional, a saber::

1. ☐ dado que el solicitante abonó en término las tasas de búsqueda adicionales, este Informe de Búsqueda Internacional se extiende a todas las reivindicaciones investigables.

2. ☐ dado que se pudieron llevar a cabo sin mayor esfuerzo las búsquedas para todas las reivindicaciones investigables, lo que hubiera justificado una tasa de búsqueda adicional, el Organismo no solicitó el pago de tal tasa.

3. ☐ dado que el solicitante abonó en término solo algunas de las tasas de búsqueda adicionales requeridas, este Informe de Búsqueda Internacional se extiende solo a las reivindicaciones para las cuales se abonó tales tasas, o sea, a las reivindicaciones Nº

4. ☐ El solicitante no abonó en término las tasas de búsqueda adicionales requeridas. El Informe de Búsqueda Internacional se limita por ello a la invención mencionada inicialmente en las reivindicaciones; la misma está vertida en las siguientes reivindicaciones:

Observaciones acerca de una oposición

☐ Las tasas adicionales fueron abonadas con oposición

☐ Las tasas adicionales fueron abonadas sin oposición

OTRAS INDICACIONES CONTINUADAS DE **PCT/ISA/210**

Continuación del campo I.2

Reivindicaciones Nº: 1 - 28 (todas parcialmente)

Las presentes reivindicaciones 1 – 8 (conjugados de efector) y 1 – 9 (conjugados de unidad de reconocimiento de efectores) ser refieren a una cantidad extremadamente grande de posibles compuestos. En realidad, las reivindicaciones contienen tantas opciones, variables, posibles permutaciones y condiciones que, en el sentido de la regla PCT 6, una falta de claridad (y concisión) conduce a una extensión que hace imposible una búsqueda coherente de las reivindicaciones. No obstante, en la descripción parece no existir ejemplos de conjugados de efector y de conjugados de unidad de reconocimiento de efectores. En consecuencia, la búsqueda se llevó a cabo para aquellos conjugados en los que el elemento efector es una de las sustancias tales como las listadas en la reivindicación 3. La mismalimitación se aplica análogamente a las reivindicaciones de método 19, 20, reivindicaciones de uso 21 – 25 y reivindicaciones de primer uso médico 26 – 28.

Las presentes reivindicaciones de producto 12 – 18 (ligador) se refieren a una cantidad extremadamente grande de posibles compuestos. Se hace notar que, por ejemplo, la fórmula genérica (III3) abarca sustancias triviales como ácido carbónico. Sin embargo, según el sentido del artículo PCT 6 y/o la revelación según el artículo PCT 5, se encontró apoyo para una proporción muy `pequeña de los compuestos reivindicados. En el presente caso, las reivindicaciones no poseen apoyo y la solicitud tampoco revelación, de modo de hacer imposible una búsqueda coherente en todo el ámbito reivindicado. En consecuencia, la búsqueda se llevó a cabo para aquellas partes de las reivindicaciones que aparecen apoyadas y reveladas, es decir, aquellas partes que se refieren a los ligadores L1 – L6 y L8 – L18 en la descripción. Inclusive con esta limitación, la búsqueda revela una gran cantidad de documentos relevantes acerca del tema de la novedad. Se recobraron tantos documentos que solo se puede citar una fracción de los documentos posiblemente relevantes para la novedad.

Se hace notar al solicitante que las reivindicaciones de patente o de parte de las reivindicaciones de patente de invención para las cuales no se confeccionó un Informe de Búsqueda Internacional no requieren ser normalmente objeto de un Examen Preliminar Internacional (regla PCT 66.1(e)). El solicitante es notificado que la política de la EPO cuando actúa como organismo encargado del Examen Preliminar Internacional, es no llevar a cabo ningún Examen Preliminar acerca de objetos de los cuales no se llevó a cabo una búsqueda. Este es el caso, independientemente de si las reivindicaciones fueron enmendadas siguiendo las indicaciones de linforme de búsqueda o durante cualquier procedimiento del capítulo II. Si la solicitud procede en la fase regional ante la EPO, se recuerda al solicitante que se debe llevar a cabo una búsqueda durante el examen ante la EPO (ver instrucciones EPO C-VI, 8.5), superando así los problemas que llevan a la declaración del artículo 17(2).

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Detalle de publicaciones que pertenecen a la misma familia de patentes

Referencia Internacional
PCT/EP 03/08483

Documentos de Patente citados en el Informe de Búsqueda	Fecha de la publicación	Miembros de la familia de patentes		Fecha de la publicación
EP 01/21350 A	10-10-1984	US	4533747 A	06-08-1985
		US	4552893 A	12-11-1985
		AT	27148 T	15-05-1985
		AU	569064 B2	21-01-1988
		AU	2535284 A	13-09-1984
		AU	587922 B2	31-08-1989
		AU	8212187 A	31-03-1988
		CA	1228864 A1	03-11-1987
		DE	3463653 D1	19-06-1987
		DK	130984 A	08-09-1984
		EP	0121350 A2	10-10-1984
		ES	8604134 A1	01-06-1986
		GR	79832 A1	31-10-1984
		JP	591754164 A	04-10-1984
		PT	78196 A,B	01-04-1984
		ZA	8401657 A	24-12-1984
		CA	1232917 A1	16-02-1988
		CN	85100811 A,B	09-17-1986
		US	4775662 A	04-10-1988
		CA	1225656 A1	18-08-1987
WO 03/005026 A	16-01-2003	WO	03005026 A2	16-01-2003
EP 11 560 53 A	21-11-2001	US	6441213 B1	27-08-2002
		CA	2347873 A1	18-11-2001
		CN	1324907 A	05-12-2001
		EP	1156053 A2	21-11-2001
		JP	2002003816 A	09-01-2002
		SG	97179 A1	18-07-2003
US 5942555 A	24-08-1999	AU	737979 B2	06-09-2001
		AU	2431097 A	10-10-1997
		CA	2249287 A1	25-09-1997
		EP	0888389 A1	07-01-1999
		JP	2000508003 T	27-06-2000
		WO	9734935 A1	25-09-1997
WO 94/11021 A	26-05-1994	AU	5410994 A	08-06-1994
		CA	2147869 A1	26-06-1994
		CN	1094058 A	26-10-1994
		EP	0671941 A1	20-09-1995
		JP	8503460 T	16-04-1996
		MX	9306988 A1	31-01-1996
		NZ	257477 A	26-07-1996
		PL	304654 A1	09-01-1995
		WO	9411021 A1	26-05-1994
		US	5610140 A	11-03-1997
		US	5863899 A	26-01-1999
		US	6075120 A	13-06-2000
		US	5843900 A	01-12-1998
		ZA	9308014 A	11-07-1994
DE 10 041 221 A	14-03-2002	DE	10041221 A1	14-03-2002
		WO	0216378 A1	28-02-2002
		EP	1313750 A1	28-05-2003
WO 01/64650 A	07-09-2001	AU	4337201 A	12-09-2001
		CA	2401800 A1	07-09-2001
		EP	1259490 A2	27-11-2002
		JP	2004500388 T	08-01-2004
		WO	0164650 A2	07-09-2001
		US	2002058817 A1	16-05-2002

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Detalle de publicaciones que pertenecen a la misma familia de patentes

Referencia Internacional

PCT/EP 03/08483

Documentos de Patente citados en el Informe de Búsqueda	Fecha de la publicación	Miembros de la familia de patentes	Fecha de la publicación
WO 01/92255 A	06-12-2001	AU 6658301 A	11-12-2001
		WO 0192255 A2	06-12-2001
		US 2002045609 A1	18-04-2002
US 2002058286 A1	16-05-2002	US 6204388 B1	20-03-2001
		US 2003105330 A1	05-06-2003
		US 2003069277 A1	10-04-2003
		US 2003208080 A1	06-11-2003
		US 6316630 B1	13-11-2001
WO 01/83800 A	08-11-2001	US 6410301 B1	25-06-2002
		US 2002193361 A1	19-12-2002
		US 2002156110 A1	24-10-2002
		AU 9519501 A	12-11-2001
		CA 2404938 A1	08-11-2001
		EP 1320611 A2	25-06-2003
		WO 0183800 A2	08-11-2001
		US 2003096381 A1	22-05-2003
		US 2003073205 A1	17-04-2003
		WO 02080846 A2	17-10-2002
		US 2003045711 A1	06-03-2003

313

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

To:
DÖRRIES, FRANK-MOLNIA & POHLMAN
Attn. Dörries, Ulrich H.
Triftstrasse 13
D-80538 München
GERMANY

Deadline:
RECEIVED
05. April 2004
df-mp
Dörries, Frank-Molnia & Pohlman
Patents - Trademarks
Designs
Reminder:

Applicant's or agent's file reference sch10522PCT	Date of mailing *(day/month/year)* 05/04/2004
	FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below
International application No. PCT/EP 03/08483	International filing date *(day/month/year)* 31/07/2003
Applicant SCHERING AG	

1. [x] The applicant is hereby notified that the International Search Report has been established and is transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:
The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the International Search Report; however, for more details, see the notes on the accompanying sheet.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland
Fascimile No.: (41-22) 740.14.35

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. [ ] The applicant is hereby notified that no International Search Report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect is transmitted herewith.

3. [ ] **With regard to the protest** against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

[ ] the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

[ ] no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. **Further action(s):** The applicant is reminded of the following:

Shortly after **18 months** from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90*bis*.1 and 90*bis*.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

Within **19 months** from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later).

Within **20 months** from the priority date, the applicant must perform the prescribed acts for entry into the national phase before all designated Offices which have not been elected in the demand or in a later election within 19 months from the priority date or could not be elected because they are not bound by Chapter II.

Name and mailing address of the International Searching Authority European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Natalia Morancho Alcaine

Form PCT/ISA/220 (July 1998)

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

To:
DÖRRIES, FRANK-MOLNIA & POHLMAN
Attn. Dörries, Ulrich H.
Triftstrasse 13
D-80538 München
GERMANY

Applicant's or agent's file reference sch10522PCT	Date of mailing *(day/month/year)* 05/04/2004
International application No. PCT/EP 03/08483	**FOR FURTHER ACTION** See paragraphs 1 and 4 below
Applicant SCHERING AG	International filing date *(day/month/year)* 31/07/2003

1. [x] The applicant is hereby notified that the International Search Report has been established and is transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:
The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the International Search Report; however, for more details, see the notes on the accompanying sheet.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland
Fascimile No.: (41-22) 740.14.35

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. [ ] The applicant is hereby notified that no International Search Report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect is transmitted herewith.

3. [ ] **With regard to the protest** against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

[ ] the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

[ ] no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. **Further action(s):** The applicant is reminded of the following:

Shortly after **18 months** from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90*bis*.1 and 90*bis*.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

Within **19 months** from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later).

Within **20 months** from the priority date, the applicant must perform the prescribed acts for entry into the national phase before all designated Offices which have not been elected in the demand or in a later election within 19 months from the priority date or could not be elected because they are not bound by Chapter II.

Name and mailing address of the International Searching Authority	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Natalia Morancho Alcaine

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the PCT Applicant's Guide, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international pbulication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only.

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When? Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How? Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Administrative Instructions, Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

\SDOCID: <XSISA220NOENP4_I_>

NOTES TO FORM PCT/ISA/220 (continued)

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped),whether

(i) the claim is unchanged;

(ii) the claim is cancelled;

(iii) the claim is new;

(iv) the claim replaces one or more claims as filed;

(v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."

2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."

3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."

4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under article 19(1)" (Rule 46.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international appplication is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the same time of filing the amendments with the International Bureau, also file a copy of such amendments with the International Preliminary Examining Authority (see Rule 62.2(a), first sentence).

Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, where upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Offices, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

ISDOCID: <XSISA220NOENP4_I_>

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

Del ORGANISMO DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

A

DÖRRIES, FRANK-MOLNIA & POHLMANN
Attn. Dörries, Ulrich H.
Triftstrasse 13
D-80538 Munich
ALEMANIA

PCT

NOTIFICACIÓN DE ENVÍO DEL INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL O DE LA DECLARACIÓN

(regla PCT Nº 44.1)

	Fecha de envío (*día/mes/año*) 05.04.2004
Referencia del Solicitante o Agente sch10522PCT	**PROCEDER** Ver abajo, puntos 1 y 4
Referencia Internacional PCT/EP 03/08483	Fecha de Presentación Internacional (*día/mes/año*) 31.07.2003
Solicitante SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT	

1. ☒ Se notifica al solicitante de la confección del Informe de Búsqueda Internacional y de que se lo envía adjunto a la presente.

   Presentación de modificaciones y una declaración, según artículo 19:
   El solicitante puede modificar por su propia voluntad las reivindicaciones de la solicitud internacional (ver regla 46):

   ¿Hasta cuando se pueden presentar las modificaciones?
   El plazo para la presentación de tales modificaciones es usualmente de dos meses a partir del envío del Informe de Búsqueda Internacional; otros detalles se pueden obtener de las instrucciones de la hoja adjunta.

   ¿Dónde se deben presentar las modificaciones?
   Directamente en la Oficina Internacional de la WIPO, 34, CHEMIN des Colombettes, CH-1211 Ginebra 20. Suiza, Telefax Nº: (41-22) 740.14.35

   Instrucciones más detalladas se pueden obtener en las instrucciones de la hoja adjunta.

2. ☐ Se notifica al solicitante de que no se confecciona un Informe de Búsqueda Internacional y de que, según el artículo 17(2)a, se adjunta la declaración a la presente.

3. ☐ Acerca de la objeción contra el pago de una tasa adicional (tasas adicionales) según la regla 40.2, se notifica al solicitante que

   ☐ la objeción y la resolución han sido enviadas a la Oficina Internacional junto con la solicitud de envío del texto de ambos a las oficinas designadas.

   ☐ No existe todavía ninguna resolución acerca de la objeción; el solicitante será notificado en cuanto se tome una decisión.

4. **Otros procedimientos:** se hace notar lo siguiente al solicitante:

   Brevemente tras el trascurso de **18 meses** a partir de la fecha de prioridad la Oficina Internacional publicará la solicitud internacional. Si el solicitante quiere impedir o postergar la publicación, debe presentar en la Oficina Internacional, según la regla $90^{bis}.1$ a $90^{bis}.3$, antes de concluir las preparaciones técnicas para la publicación internacional, una declaración acerca del desistimiento de la solicitud internacional o de la reivindicación de prioridad.

   Cuando el solicitante desea postergar en hasta 30 meses (en algunos organismos hasta más) a partir de la fecha de prioridad el ingreso en la fase nacional, debe presentar una solicitud de Examen Preliminar Internacional dentro de los **19 meses** a partir de la fecha de prioridad.

   Para ingresar en la etapa de la fase nacional, el solicitante debe llevar a cabo, dentro de los **20 meses** a partir de la fecha de prioridad, las gestiones prescriptas por todos los organismos pertinentes que no fueron seleccionadas o no pudieron ser seleccionadas dentro de los 19 meses a partir de la fecha de prioridad en la solicitud o en una declaración de selección suplementaria, dado que para ellas no es vinculante el capítulo II del Tratado.

Nombre y Dirección Postal del Organismo encargado del Informe de Búsqueda Internacional Europeisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Funcionario Apoderado Natalia Morancho Alcaine

INSTRUCCIONES PARA EL FORMULARIO PCT/ISA/220

Estas instrucciones son indicaciones básicas para la presentación de modificaciones según el artículo 19. Estas observaciones se basan sobre los requisitos del Tratado de Cooperación Internacional en Materia de Patentes (PCT), del reglamento de aplicación y de las normas administrativas del mismo. Ante diferencias entre estas observaciones y los textos mencionados anteriormente son decisivos los últimos. Otros detalles se pueden obtener en el Manual PCT para solicitantes, una publicación de la WIPO.

Las expresiones "artículo", "regla" y "parágrafo" empleados en estas instrucciones se refieren siempre a las disposiciones del Tratado PCT, al reglamento de aplicación PCT o a las normas administrativas PCT.

INSTRUCCIONES PARA MODIFICACIONES SEGÚN ARTÍCULO 19

Luego de recibir el Informe de Búsqueda Internacional, el solicitante tiene la posibilidad de modificar una vez las reivindicaciones de la solicitud internacional. Sin embargo, se debe hacer notar que, dado que todas las partes de la solicitud internacional (reivindicaciones, descripción y figuras) pueden ser modificados durante el Examen Preliminar Internacional, no existe usualmente la necesidad de presentar modificaciones de las reivindicaciones según el artículo 19, excepto cuando el solicitante desea la publicación de estas reivindicaciones o presenta algún otro motivo para la modificación de las reivindicaciones de su publicación internacional, por ejemplo, a los fines de una protección provisoria. También se debe tomar en consideración que una protección provisoria se puede obtener solo en algunos estados.

¿Que partes de una solicitud internacional pueden ser modificadas?

En el marco del artículo 17 solo pueden ser modificadas las reivindicaciones.

En la fase internacional, según el artículo 34, las reivindicaciones también pueden ser modificadas (o nuevamente modificadas) ante el organismo encargado del examen preliminar internacional. Según el artículo 34, la descripción y las figuras solo pueden ser modificadas ante el organismo encargado del Examen Preliminar Internacional.

Al ingresar en la fase nacional, según el artículo 28 o, en casos dados, el artículo 41, pueden ser modificadas todas las partes de la solicitud internacional.

¿Hasta cuando se pueden presentar modificaciones?

Dentro de los dos meses a partir del envío del informe de búsqueda internacional o dentro de dieciséis meses a partir de la fecha de prioridad, según el plazo que venza más tarde. No obstante, las modificaciones son consideradas como válidas cuando son enviadas a la Oficina Internacional luego del plazo establecido pero antes de la conclusión de las preparaciones técnicas para la publicación internacional (regla 46.1).

¿Dónde no se deben presentar las modificaciones?

Las modificaciones solo pueden ser presentadas ante la Oficina Internacional y no en la Oficina de Ingreso o en el organismo de búsquedas internacionales (regla 46.2).

¿En que forma pueden ser llevadas a cabo modificaciones?

Una modificación puede proceder en la versión presentada mediante la eliminación de una o varias reivindicaciones, mediante el agregado de una o varias reivindicaciones nuevas o mediante modificaciones del texto de una o varias reivindicaciones.

Se debe presentar una hoja de reemplazo por cada hoja de reivindicaciones que, como consecuencia de una o varias modificaciones, se diferencia de la presentada originalmente.

Todas las reivindicaciones que aparecen una hoja de reemplazo deben estar numeradas con cifras arábigas. Así, cuando se elimina una reivindicación, las demás no deben ser numeradas nuevamente. En el caso de una nueva numeración, las reivindicaciones deben ser numeradas en forma sucesiva (normas administrativas, item 205b)).

Las modificaciones deben estar redactadas en el idioma en que fue publicada la solicitud internacional.

¿Qué antecedentes deben acompañar a las modificaciones?

Escrito adjunto (item 205b)):

Las modificaciones se deben presentar con un escrito adjunto.

El escrito adjunto no se publica junto con la solicitud internacional y las reivindicaciones modificadas. No se debe confundir con "aclaración según artículo 19(1)" (Ver abajo, "aclaración según artículo 19(1)").

El escrito adjunto puede estar redactado, a elección del solicitante, en idioma inglés o francés. En solicitaciones internacionales vertidas en idioma inglés, el escrito adjunto debe estar redactado asimismo en idioma inglés y en las solicitudes internacionales redactadas en idioma francés en idioma francés.

INSRTUCCIONES PARA EL FORMULARIO PCT/ISA/220 (continuación)

En el escrito adjunto deben estar indicadas las diferencias existentes entre las reivindicaciones de la versión presentada y las reivindicaciones modificadas. Así, para cada reivindicación de la solicitud internacional deben estar indicadas (indicaciones equivalentes para reivindicaciones distintas pueden estar aunadas), en particular, si:

i) la reivindicación no está modificada;
ii) la reivindicación fue eliminada;
iii) la reivindicación es nueva:
iv) la reivindicación reemplaza a una o a varias reivindicaciones de la versión presentada;
v) la reivindicación se origina en la división de una reivindicación de la versión presentada;

A continuación se indican ejemplos de cómo se deben aclarar modificaciones en el escrito adjunto:

1- [cuando en lugar de 48 reivindicaciones originales, luego de la modificación de algunas reivindicaciones existen 51 reivindicaciones]:
"Las reivindicaciones 1 a 29, 31, 32, 34, 35, 37 a 48 son reemplazadas por reivindicaciones modificadas con la misma numeración; las reivindicaciones 30, 33 y 36 quedan sin modificar; las reivindicaciones 49 a 51 están agregadas."

2- [cuando en lugar de 15 reivindicaciones originales, luego de la modificación de todas las reivindicaciones existen 11 reivindicaciones]:
"Las reivindicaciones modificadas 1 a 11 están en lugar de las reivindicaciones 1 a 15"

3- (cuando originalmente existen 14 reivindicaciones y las modificaciones consisten en la eliminación de algunas reivindicaciones y el agregado de nuevas reivindicaciones):
"Las reivindicaciones 1 a 6 y 14 están sin modificar; las reivindicaciones 7 a 13 son eliminadas; se agregan nuevas reivindicaciones 15, 16 y 17. "O": se eliminan las reivindicaciones 7 a 13; se agregan nuevas reivindicaciones 15, 16 y 17; todas las demás reivindicaciones quedan sin modificar."

4- [cuando se llevan a cabo distintos tipos de modificaciones]:
"Reivindicaciones 1 a 10 sin modificar; reivindicaciones 11 a 13, 18 y 19 eliminadas; reivindicaciones 14, 15 y 16 reemplazadas por la nueva reivindicación 14; reivindicación 17 dividida en las nuevas reivindicaciones 15, 16 y 17, nuevas reivindicaciones 20 y 21 agregadas."

"Aclaración según artículo 19(1)" (Regla 46.4)

A las modificaciones se puede agregar una aclaración mediante la cual se explican las modificaciones y se exponen sus consecuencias sobre la descripción y los dibujos (los que, según el artículo 19(1), no pueden ser modificados).

La aclaración se publica junto con la solicitud internacional y las reivindicaciones modificadas.

La misma debe estar redactada en el idioma en que se publica la solicitud internacional.

La misma debe ser corta y no debe comprender más de 500 palabras cuando está redactada o traducida al idioma inglés.

La aclaración no se debe confundir con el escrito adjunto que indica las diferencias existentes entre las reivindicaciones de la versión original y las reivindicaciones modificadas, y no reemplaza al último. Se la debe presentar en una hoja separada y caracterizar como tal en el título, con preferencia, mediante las palabras "Aclaración según articulo 29(1)".

La aclaración no debe contener manifestaciones desmerecedoras acerca del informe de búsqueda internacional o del significado de las publicaciones mencionadas en este informe. Solo se puede hacer referencia a publicaciones indicadas en el informe de búsqueda internacional que se relacionan con una reivindicación determinada, en el contexto de una modificación de esta reivindicación.

Consecuencias de una solicitud ya presentada sobre el examen preliminar internacional

Cuando en el momento de la presentación de modificaciones según el artículo 19 ya se propuso una solicitud de examen preliminar internacional, el solicitante debería presentar al mismo tiempo, en su propio interés, junto con la presentación de las modificaciones ante la Oficina Internacional, una copia de las modificaciones ante el organismo encargado del examen preliminar internacional (ver regla 62.2 a), primera frase).

Consecuencias de las modificaciones desde el punto de vista de la traducción de la solicitud internacional al ingresar en la fase nacional

Se hace notar al solicitante que, al ingresar en la fase nacional, posible o adicionalmente a la traducción de las reivindicaciones en la versión original, se debe enviar una traducción de las reivindicaciones modificadas según el artículo 19 a los organismos establecidos / seleccionados.

Otros detalles acerca de las exigencias del organismo establecido / seleccionado se buscar en el tomo II del manual PCT para solicitantes.

PCT REQUEST sch10522PCT

Original (for **SUBMISSION**) - printed on 31.07.2003 02:21:27 PM

0	**For receiving Office use only**	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	

0-4	**Form - PCT/RO/101 PCT Request**	
0-4-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.04.2003)
0-5	**Petition**	
	The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	**Receiving Office (specified by the applicant)**	European Patent Office (EPO) (RO/EP)
0-7	**Applicant's or agent's file reference**	sch10522PCT
I	**Title of invention**	NEW EFFECTOR-CONJUGATES, METHODS FOR THEIR PRODUCTION AND THEIR PHARMACEUTICAL USE
II	**Applicant**	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	SCHERING AG
II-5	Address:	Müllerstraße 178 D-13353 Berlin Germany
II-6	State of nationality	DE
II-7	State of residence	DE
III-1	**Applicant and/or inventor**	
III-1-1	This person is:	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	BERGER, Markus
III-1-5	Address:	Malplaquetstr. 35 D-13347 Berlin Germany
III-1-6	State of nationality	DE
III-1-7	State of residence	DE

III-2	**Applicant and/or inventor**	
III-2-1	This person is:	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	SIEMEISTER, Gerhard
III-2-5	Address:	Reimerswalder Steig 26 D-13503 Berlin Germany
III-2-6	State of nationality	DE
III-2-7	State of residence	DE
III-3	**Applicant and/or inventor**	
III-3-1	This person is:	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	KLAR, Ulrich
III-3-5	Address:	Isegrimsteig 8A D-13503 Berlin Germany
III-3-6	State of nationality	DE
III-3-7	State of residence	DE
III-4	**Applicant and/or inventor**	
III-4-1	This person is:	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	WILLUDA, Jörg
III-4-5	Address:	Platanenstr. 3 D-13156 Berlin Germany
III-4-6	State of nationality	DE
III-4-7	State of residence	DE
III-5	**Applicant and/or inventor**	
III-5-1	This person is:	applicant and inventor
III-5-2	Applicant for	US only
III-5-4	Name (LAST, First)	MENRAD, Andreas
III-5-5	Address:	Allerstr. 7 D-16515 Oranienburg Germany
III-5-6	State of nationality	DE
III-5-7	State of residence	DE
III-6	**Applicant and/or inventor**	
III-6-1	This person is:	applicant and inventor
III-6-2	Applicant for	US only
III-6-4	Name (LAST, First)	BOSSLET, Klaus
III-6-5	Address:	Am Kahlschlag 9 D-13465 Berlin Germany
III-6-6	State of nationality	DE
III-6-7	State of residence	DE

IV-1	**Agent or common representative; or address for correspondence** The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	DÖRRIES, Ulrich, H.
IV-1-2	Address:	DÖRRIES, FRANK-MOLNIA & POHLMAN Triftstr. 13 D-80538 München Germany
IV-1-3	Telephone No.	+49 89 2102960
IV-1-4	Facsimile No.	+49 89 21029633
IV-1-5	e-mail	info@df-mp.com
V	**Designation of States**	
V-1	Regional Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT EP: AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PT RO SE SI SK TR and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT
V-2	National Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NI NO NZ OM PG PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL SY TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA ZM ZW

V-5	**Precautionary Designation Statement** In addition to the designations made under items V-1, V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under item V-6 below. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit.		
V-6	**Exclusion(s) from precautionary designations**	NONE	
VI-1	**Priority claim of earlier national application**		
VI-1-1	Filing date	31 July 2002 (31.07.2002)	
VI-1-2	Number	102 34 975.4	
VI-1-3	Country	DE	
VI-2	**Priority claim of earlier national application**		
VI-2-1	Filing date	07 February 2003 (07.02.2003)	
VI-2-2	Number	103 05 098.1	
VI-2-3	Country	DE	
VI-3	**Priority claim of earlier national application**		
VI-3-1	Filing date	05 March 2003 (05.03.2003)	
VI-3-2	Number	60/451,673	
VI-3-3	Country	US	
VII-1	**International Searching Authority Chosen**	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VIII	**Declarations**	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	1	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	

VIII-1-1	**Declaration: Identity of the Inventor** Declaration as to the identity of the inventor (Rules 4.17(i) and 51bis.1(a)(i))	in relation to this international application
	Name: Address:	BERGER, Markus of Malplaquetstr. 35 D-13347 Berlin Germany is the inventor of the subject matter for which protection is sought by way of this international application
	Name: Address:	SIEMEISTER, Gerhard of Reimerswalder Steig 26 D-13503 Berlin Germany is the inventor of the subject matter for which protection is sought by way of this international application
	Name: Address:	KLAR, Ulrich of Isegrimsteig 8A D-13503 Berlin Germany is the inventor of the subject matter for which protection is sought by way of this international application
	Name: Address:	WILLUDA, Jörg of Platanenstr. 3 D-13156 Berlin Germany is the inventor of the subject matter for which protection is sought by way of this international application
	Name: Address:	MENRAD, Andreas of Allerstr. 7 D-16515 Oranienburg Germany is the inventor of the subject matter for which protection is sought by way of this international application
	Name: Address:	BOSSLET, Klaus of Am Kahlschlag 9 D-13465 Berlin Germany is the inventor of the subject matter for which protection is sought by way of this international application
	This declaration is made for the purposes of:	all designations except the designation of the United States of America

PCT REQUEST sch10522PCT

Original (for **SUBMISSION**) - printed on 31.07.2003 02:21:27 PM

IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	7	-
IX-2	Description	112	-
IX-3	Claims	35	-
IX-4	Abstract	1	EZABST00.TXT
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	155	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-11	Copy of general power of attorney	reference no. 42894	-
IX-17	PCT-EASY diskette	-	Diskette
IX-19	**Figure of the drawings which should accompany the abstract**		
IX-20	**Language of filing of the international application**	English	
X-1	**Signature of applicant, agent or common representative**		
X-1-1	Name (LAST, First)	DÖRRIES, Ulrich, H.	

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	**Date of actual receipt of the purported international application**	
10-2	**Drawings:**	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	**Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application**	
10-4	**Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)**	
10-5	**International Searching Authority**	ISA/EP
10-6	**Transmittal of search copy delayed until search fee is paid**	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	**Date of receipt of the record copy by the International Bureau**	

PCT sch10522PCT

Original (for **SUBMISSION**) - printed on 31.07.2003 02:21:27 PM

PCT-EASY INFORMATION SHEET

(For applicant use only, DO NOT submit this sheet with the international application)

VALIDATION LOG

	States
Green?	More designations could be made. The following States have not been designated: DE. Please verify.
	Names
Green?	Applicant 1.:Telephone No. missing
Green?	Applicant 1.:Facsimile No. missing
	Contents
Green?	The international application contains no drawings. Please verify.
Green?	Priority 1. The priority document is not enclosed. (The applicant must furnish it within 16 months from the earliest priority date claimed)
Green?	Priority 2. The priority document is not enclosed. (The applicant must furnish it within 16 months from the earliest priority date claimed)
Green?	Priority 3. The priority document is not enclosed. (The applicant must furnish it within 16 months from the earliest priority date claimed)
	Fees
Green?	Please confirm that fee schedule utilized is the latest available

Before submitting the International Application, please carefully verify that:

-the information contained on printed Request form is correct;
-Box X of the Request form has been signed;
-all elements of the international application as indicated in Boxes VIII and IX of the Request form have been attached; and,
-the diskette containing the PCT-EASY zip file of the International Application has been enclosed and has been clearly labeled "PCT-EASY", with the applicant's or agent's file reference, and the first applicant's name.

ATTENTION

DO NOT modify any indications on the Request form printout. The electronic version of the PCT-EASY application has been locked. If an error or an omission is discovered at this time, you must reopen the stored form for submission, perform necessary amendments and immediately resubmit the form. Finally, a NEW submission diskette must be created manually by resending the corrected stored form to the diskette. The previously created printout and submission diskette must be destroyed in order to prevent the possibility of erroneously sending it to the RO.


PCT - EASY
Schering AG
sch 10522 PCT

328

Bitte übermitteln die 3 Blätter 1004.1-3 dem EPA in München, Direktion 5.1.1, und beachten Sie Blatt 1004.4, insbesondere Nr.3 b.
Please forward the 3 sheets 1004.1-3 to the EPO at Munich, Directorate 5.1.1 and pay attention to sheet 1004.4, especially point 3 b.
Prière de faire parvenir les 3 feuilles 1004.1-3 à l'OEB à Munich, Direction 5.1.1 et de tenir compte de la feuille 1004.5, notamment du point 3 b.

1 **ALLGEMEINE VOLLMACHT**
GENERAL AUTHORISATION
POUVOIR GENERAL

Nur für amtlichen Gebrauch / For official use only
Cadre réservé à l'administration
Nr. der allgemeinen Vollmacht / General Authorisation No.
N° du pouvoir général
42894

copy

2 Ich (Wir) / I (We) / Je (Nous)

Schering AG
Müllerstr. 178
13353 Berlin

3 bevollmächtige(n) hiermit / do hereby authorise / autorise (autorisons) par la présente

Sandra Pohlman, Solicitor (England & Wales), legal practitioner no. 157080
H. Ulrich Dörries
David Frank-Molnia

Dörries, Frank-Molnia & Pohlman
Triftstrasse 13
80538 München

4 mich (uns) in den durch das Europäische Patentübereinkommen geschaffenen Verfahren in allen meinen (unseren) Patentangelegenheiten zu vertreten, alle Handlungen für mich (Uns) vorzunehmen und Zahlungen für mich (Uns) in Empfang zu nehmen.

to represent me (us) in all proceedings established by the European Patent Convention and to act for me (us) in all patent transactions and to receive payments on my (our) behalf.

à me (nous) représenter pour ce qui concerne toutes mes (nos) affaires de brevet dans toute procédure instituée par la Convention sur le brevet européen et, à ce titre, à agir en mon (notre) nom et à recevoir des paiements pour mon (notre) compte.

[X] Die Vollmacht gilt auch für Verfahren nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens.
This authorisation shall also apply to the same extent to any proceedings established by the Patent Cooperation Treaty.
Ce pouvoir s'applique également à toute procédure instituée par le Traité de coopération en matière de brevets.

[ ] Weitere Vertreter sind auf einem gesonderten Blatt angegeben. / Additional representatives indicated on supplementary sheet.
Les autres mandataires sont mentionnés sur une feuille supplémentaire.

5 [X] Untervollmacht kann erteilt werden. / Sub-authorisation may be given. / Le pouvoir pourra être délégué.

6 [X] Bitte eine Kopie, ergänzt um die Nr. der allgemeinen Vollmacht, an den Vollmachtgeber zurücksenden.
Please return a copy, supplemented by the General Authorisation No., to the authorisor.
Prière de renvoyer une copie au mandant, munie du n° du pouvoir général.

Ort/Place/Lieu Berlin

Datum / Date 26. Oktober 2000

Unterschrift(en) / Signature(s)

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

Dr. Thomas Seuß
European Patent Att.

Dr. Uwe Hartmann
Authorized agent

7 Das Formblatt muß vom (von den) Vollmachtgeber(n) (bei juristischen Personen vom Unterschriftsberechtigten) eigenhändig unterzeichnet sein. Nach der Unterschrift bitte den (die) Namen des (der) Unterzeichneten mit Schreibmaschine wiederholen (bei juristischen Personen die Stellung des Unterschriftsberechtigten innerhalb der Gesellschaft angeben).

The form must bear the personal signature(s) of the authorisor(s). (In the case of legal persons, that of the officer empowered to sign). After the signature, please type the name(s) of the signatory(ies) adding, in the case of legal persons, his (their) position within the company.

Le formulaire doit être signé de la propre main du (des) mandant(s) (dans le cas de personnes morales, de la personne ayant qualité pour signer). Veuillez ajouter à la machine, après la signature. le (les) nom(s) du (des) signataire(s) en mentionnant, dans le cas de personnes morales, ses (leurs) fonctions au sein de la société.

SOLICITUD PCT

sch10522PCT

Original (para PRESENTACIÓN) – Impreso el 31.07.2003 02:21:27 PM

0 0-1	**A completar por la oficina de presentación** Referencia Internacional	
0-2	Fecha de presentación internacional	
0-3	Nombre del Organismo de presentación y "PCT International Application	

0-4 0-4-1	**Formulario** PCT/RO/101 Solicitud PCT Elaborado utilizando	PCT-EASY Versión 2.92 (actualizado al 01.01.2003)
0-5	**Requerimiento** El firmante solicita que la presente solicitud internacional sea considerada según el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes	
0-6	**Organismo de Presentación** (Seleccionado por el solicitante)	Europäisches Patentamt (EPA) (RO/EP)
0-7	Referencia del solicitante o del agente	Sch10522PCT
I	**Título de la invención**	Nuevos conjugados de efectores, procedimientos para su preparación y su uso farmacéutico
II II-1 II-2 II-4 II-5 II-6 II-7	**Solicitante** Esta persona es Solicitante para Nombre Dirección Nacionalidad (estado) Residencia (estado)	 Solo solicitante Todos los estados designados excepto US SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT Müllerstraße 178 D - 13353 Berlín Alemania DE DE
III-1 III-1-1 III-1-2 III-1-4 III-1-5 III-1-6 III-1-7	Solicitante y/o inventor Esta persona es Solicitante para Nombre (APELLIDO, Nombre) Dirección Nacionalidad (estado) Residencia (estado)	 Solicitante e inventor Solo US BERGER, Markus Malplaquetstr. 35 D - 12347 Berlín Alemania DE DE
III-2 III-2-1 III-2-2 III-2-4 III-2-5 III-2-6 III-2-7	Solicitante y/o inventor Esta persona es Solicitante para Nombre (APELLIDO, Nombre) Dirección Nacionalidad (estado) Residencia (estado)	 Solicitante e inventor Solo US SIEMEISTER, Gerhard Reimerswalder Steig 26 D - 12503 Berlín Alemania DE DE
III-3 III-3-1 III-3-2 III-3-4 III-3-5 III-3-6 III-3-7	Solicitante y/o inventor Esta persona es Solicitante para Nombre (APELLIDO, Nombre) Dirección Nacionalidad (estado) Residencia (estado)	 Solicitante e inventor Solo US KLAR, Ulrich Isegrimsteig 8A D - 13503 Berlín Alemania DE DE
III-4 III-4-1 III-4-2 III-4-4 III-4-5 III-4-6 III42-7	Solicitante y/o inventor Esta persona es Solicitante para Nombre (APELLIDO, Nombre) Dirección Nacionalidad (estado) Residencia (estado)	 Solicitante e inventor Solo US WILLUDA, Jörg Platanenstr. 3 D - 13156 Berlín Alemania DE DE
III-5 III-5-1 III-5-2 III-5-4 III-5-5 III-5-6 III-5-7	Solicitante y/o inventor Esta persona es Solicitante para Nombre (APELLIDO, Nombre) Dirección Nacionalidad (estado) Residencia (estado)	 Solicitante e inventor Solo US MENRAD, AndreaS Allerstr. 7 D - 16515 Oranienburg Alemania DE DE

III-6	Solicitante y/o inventor	
III-6-1	Esta persona es	Solicitante e inventor
III-6-2	Solicitante para	Solo US
III-6-4	Nombre (APELLIDO, Nombre)	BOSLET, Klaus
III-6-5	Dirección	Am Kahlschlag 9 D - 13465Berlín Alemania
III-6-6	Nacionalidad (estado)	DE
III-6-7	Residencia (estado)	DE
IV-1	**Agente o representante común; o dirección postal** La persona identificada abajo está autorizada para actuar en nombre del(los) solicitante(s) ante los Organismos Internacionales competentes como:	agente
IV-1-1	Nombre (APELLIDO, nombre)	DÖRRIES, Ulrich H.
IV-1-2	Dirección	DÖRRIES, FRANK-MOLNIA, POHLMAN Triftstr. 13 D - 80538 Munich Alemania
IV-1-3	Teléfono Nº:	+ 49 89 2102960
IV-1-4	Telefax Nº:	+ 49 89 21029633
IV-1-5	e-mail	info@df-mp.com
V	**Designación de estados**	
V-1	**Patente regional** (otros tipos de protección o de procedimientos están indicados, en caso necesario, en comillas tras la(s) designación(ones) correspondientes	AP: GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW y todo otro estado que sea miembro del Protocolo de Harare y signatario del PCT; EA: AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM y todo otro estado que sea miembro del Acuerdo Euroasiático de Patentes y signatario del PCT; EP: AT, BE, BG, CH & LI, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR y todo otro estado que sea miembro del Acuerdo Europeo de Patentes y signatario del PCT; OA: BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG y todo otro estado que sea miembro del OAPI y signatario del PCT;
V-2	**Patente nacional** (otros tipos de protección o de procedimientos están indicados, en caso necesario, en comillas tras la(s) designación(ones) correspondientes	AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH & LI, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW
V-5	**Declaración referente a designaciones preventivas** Adicionalmente a las designaciones tomadas en los ítem V-2 y V-3, el solicitante, según regla 4.9, párrafo b, toma también todas las demás designaciones permitidas por el PCT, con excepción de los estados indicados en el punto V-6. El solicitante declara que que estas designaciones adicionales se encuentran sometidas a una confirmación y que cada designación adicional no confirmada en el término de 15 meses a partir de la fecha de prioridad vale como abandonada luego de finalizado tal plazo	
V-6	Estados exceptuados de la declaración acerca de designaciones preventivas	Ninguno
VI-1	**Reivindicación de una solicitud nacional anterior**	
VI-1-1	Fecha de presentación	31 de julio de 2002 (31.07.2002)
VI-1-2	Número	102 34 975.4
VI-1-3	Estado	DE
VI-2	**Reivindicación de una solicitud nacional anterior**	
VI-2-1	Fecha de presentación	07 de febrero de 2003 (07.02.2003)
VI-2-2	Número	103 05 098.1
VI-2-3	Estado	DE

VI-3-1	**Reivindicación de una solicitud nacional anterior**		
VI-3-1 VI-3-2 VI-3-3	Fecha de presentación Número Estado	05 de marzo de 2003 (05.03.2003) 102 34 975.4 DE	
VII-1	**Organismo de Búsqueda Internacional seleccionado**	Oficina de Patentes Europea (EPO) (ISA/EP)	
VIII	**Declaraciones**	Cantidad de declaraciones	
VIII-1	Declaración acerca de la identidad del inventor	1	
VIII-2	Declaración acerca del derecho del solicitante de solicitar y obtener una patente a la fecha de la solicitud internacional	-	
VIII-3	Declaración acerca del derecho del solicitante de reivindicar la prioridad de una solicitud anterior a la fecha de la solicitud internacional	-	
VIII-4	Declaración de inventor (solo ante la designación de los E.E.U.U.)	-	
VIII-5	Declaración acerca de revelaciones inofensivas o de excepciones por falta de novedad	-	
VIII-1-1	**Declaración: Identidad del inventor** Declaración acerca de la identidad del inventor (reglas 4.17.(i) y 51 bis.(a)(i))	En relación con esta solicitud internacional	
	Nombre: Dirección:	BERGER, Markus Malplaquetstr. 35 D - 12347 Berlín Alemania Es el inventor del objeto para el cual se requiere protección mediante esta solicitud internacional	
	Nombre: Dirección:	SIEMEISTER, Gerhard Reimerswalder Steig 26 D - 12503 Berlín Alemania Es el inventor del objeto para el cual se requiere protección mediante esta solicitud internacional	
	Nombre: Dirección:	KLAR, Ulrich Isegrimsteig 8A D - 13503 Berlín Alemania Es el inventor del objeto para el cual se requiere protección mediante esta solicitud internacional	
	Nombre: Dirección:	WILLUDA, Jörg Platanenstr. 3 D - 13156 Berlín Alemania Es el inventor del objeto para el cual se requiere protección mediante esta solicitud internacional	
	Nombre: Dirección:	MENRAD, AndreaS Allerstr. 7 D - 16515 Oranienburg Alemania Es el inventor del objeto para el cual se requiere protección mediante esta solicitud internacional	
	Nombre: Dirección:	BOSLET, Klaus Am Kahlschlag 9 D - 13465Berlín Alemania Es el inventor del objeto para el cual se requiere protección mediante esta solicitud internacional	
	Esta declaración se hace a los propósitos de:	Todas las designaciones excepto la designación de Estados Unidos de América	
IX	**Listado de verificación**	Cantidad de hojas	Dato(s) electrónico(s) adjunto(s)
IX-1	Solicitud (incluida la hoja de declaraciones)	7	-
IX-2	Descripción	112	-
IX-3	Reivindicaciones	35	-
IX-4	Resumen	1	EZABST00.TXT
IX-5	Ilustración(ones)	0	-
IX-7	TOTAL	155	-

	Antecedentes adjuntos	Antecedente(s) en papel adjuntos	Dato(s) electrónico(s) adjunto(s)
IX-8	Hoja para el cálculo de tasas	✓	-
IX-11	Copia del poder general del agente	Referencia N° 42894	-
IX-17	PCT-EASY Disquete	-	Disquete
IX-19	Número de la figura de las ilustraciones a publicar con el resumen		
IX-20	Idioma	Inglés	
X-1	**Firma del solicitante, del agente o del representante común**	Firmado	
X-1-1	Nombre	DÖRRIES, Ulrich H.	

SOLO PARA USO DE LA OFICINA RECEPTORA

10-1	**Fecha de ingreso real de esta solicitud internacional**	
10-2 10-2-1 10-2-2	**Ilustración(ones)** Ingresadas No ingresadas	
10-3	**Fecha de ingreso modificada como consecuencia de documentos o Ilustración(ones) para completar esta solicitud internacional ingresados posteriormente pero en término**	
10-4	**Fecha de ingreso en término de la corrección según el artículo PCT 11(2)**	
10-5	**Organismo de búsqueda internacional**	ISA/EP
10-6	**Envío del ejemplar de la búsqueda postergado hasta el pago de la tasa de búsqueda**	

SOLO PARA USO DE LA OFICINA INTERNACIONAL

11-1	**Fecha de ingreso del ejemplar del legajo en la Oficina Internacional**	

Original (para PRESENTACIÓN) – Impreso el 31.07.2003 02:21:27 PM

Hoja de Información PCT-EASY
(A completar por el solicitante; NO presentar esta hoja con la Solicitud Internacional)

PROTOCOLO DE VERIFICACIÓN

¿Verde?	**Estados** Se pueden llevar a cabo más designaciones. Los siguientes estados no fueron designados: DE, US. Se ruega verificar
¿Verde? ¿Verde?	**Contenido** La solicitud internacional no contiene ninguna(s) ilustración(ones). Se ruega verificar. Prioridad 1: no se acompaña documento de prioridad (el solicitante lo debe presentar en la oficina de presentación o en la oficina internacional en el lapso de 16 meses a partir la primera (más antigua) fecha de prioridad)
¿Verde?	**Tasas** Se ruega confirmar que la declaración de tasas utilizada es la de la versión vigente.
¿Verde?	**Pago** Se ruega verificar que existe una cuenta corriente vigente a su nombre en el organismo de presentación
¿Verde? ¿Verde?	**Observaciones** No indicar el nombre de la persona firmante y/o su carácter. Se ruega tomar en consideración que algunos organismos de presentación requieren que esta información sea presentada junto con la firma. No indicar el nombre de la persona firmante y/o su carácter. Se ruega tomar en consideración que algunos organismos de presentación requieren que esta información sea presentada junto con la firma.

Antes de presentar la Solicitud Internacional, verificar escrupulosamente que:

- **sean correctas las indicaciones en el formulario impreso;**
- **estén debidamente firmados el campo Nº X del formulario de presentación y los puntos 12 - 23 del adjunto del formulario de presentación;**
- **se acompañen todos los componentes de la Solicitud Internacional indicados en los campos Nº VIII y IX del formulario de presentación; y**
- **se acompañe el disquete con el archivo PCT-EASY-Zip de la Solicitud Internacional y en el mismo estén rotulados unívocamente con PCT-EASY la referencia del solicitante/agente y el nombre y apellido del solicitante.**

ATENCIÓN

No modifique ninguna indicación en el impreso del formulario de presentación. La versión electrónica de la solicitud PCT-EASY está protegida contra escritura. En el caso de que se descubra ahora un error u omisión,. Se debe abrir nuevamente el archivo almacenado, llevar a cabo las modificaciones necesarias y presentar nuevamente, tan pronto como sea posible, el formulario. Finalmente, se debe confeccionar manualmente un NUEVO disquete de presentación mediante una nueva carga sobre disquete del formulario almacenado corregido. El impreso y el disquete de presentación confeccionados anteriormente deben ser destruidos, a los fines de impedir que sean enviados por error al organismo de presentación.

334

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING SUBMISSION OR TRANSMITTAL OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

DÖRRIES, Ulrich, H.
Dörries, Frank-Molnia & Pohlman
Triftstr. 13
80538 München
Germany

Deadline:
RECEIVED
06. Okt. 2003
df-mp
Dörries, Frank-Molnia & Pohlman
Patents · Trademarks · Designs
Reminder:

Date of mailing (day/month/year) 30 September 2003 (30.09.03)	
Applicant's or agent's file reference sch10522PCT	**IMPORTANT NOTIFICATION**
International application No. PCT/EP03/08483	International filing date (day/month/year) 31 July 2003 (31.07.03)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 31 July 2002 (31.07.02)
Applicant SCHERING AG et al	

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).

2. This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.

3. An **asterisk(*)** appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, **the attention of the applicant is directed** to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

4. The **letters "NR"** appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, **the attention of the applicant is directed** to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
31 July 2002 (31.07.02)	102 34 975.4	DE	26 Sept 2003 (26.09.03)
07 Febr 2003 (07.02.03)	103 05 098.1	DE	26 Sept 2003 (26.09.03)
05 Marc 2003 (05.03.03)	60/451,673	US	26 Sept 2003 (26.09.03)

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

Facsimile No. (41-22) 338-7080

Authorized officer

Soumia SAADALLAH

Telephone No. (41-22) 338 8421

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

Notificación concerniente al envío o transmisión del Documento de prioridad

(Instrucciones Administrativas PCT, sección 411)

A:

DÖRRIES, Ulrich H.
Dörries, Frank-molnia, Pohlman
Triftstr. 13
80538 Munich
Alemania

Fecha de envío (día/mes/año): 30 de septiembre de 2003 (30.09.03)	
Referencia del solicitante o del agente: sch10522PCT	**NOTIFICACIÓN IMPORTANTE**
Solicitud Internacional Nº: PCT/EP 03/08483	Fecha de presentación (día/mes/año): 31 de julio de 2003 (31.07.03)
Fecha de publicación Internacional (día/mes/año): Aún sin publicar	Fecha de prioridad (día/mes/año): 31 de julio de 2002 (31.07.02)
Solicitante: SCHERING AG et al.	

1. Se notifica al solicitante por medio de la presente de la fecha de recepción (excepto cuando aparecen las letras "NR" en la columna derecha) por la Oficina Internacional del(los) documento(s) que se refieren a la(s) solicitud(es) anterior(es) indicada(s) abajo. En tanto no aparezca un asterisco próximo a a la fecha de recepción o las letras "NR" en la columna derecha, el documento de prioridad concerniente ha sido enviado o transmitido a la Oficina Internacional, en cumplimiento de la PCT 17.1(a) o (b).

2. Esta actualiza y reemplaza cualquier notificación anterior concerniente al envío o transmisión de documentos de prioridad.

3. Un asterisco que aparece próximo a la fecha de recepción, en la columna de la derecha, denota un documento de prioridad enviado o transmitido a la Oficina Internacional pero que no cumple con la regla PCT 17.1(a) o (b). En tal caso, la atención del solicitante se debe dirigir a la regla 17.1(c), que establece que un organismo no designado debe pasar por alto la reivindicación de prioridad antes de dar al solicitante una oportunidad, al entrar en la fase nacional, de suministrar el documento de prioridad en un tiempo límite razonable con las circunstancias.

4. Las letras "NR" que aparecen en la columna derecha denotan un documento de prioridad que no fue recibido por la Oficina Internacional o del que el solicitante no requirió a la Oficina Receptora que lo prepare y transmita a la Oficina Internacional, como establece la regla 17.1(a) o (b), respectivamente. En tal caso, la atención del solicitante se debe dirigir a la regla 17.1(o), que establece que un organismo no designado debe pasar por alto la reivindicación de prioridad antes de dar al solicitante una oportunidad, al entrar en la fase nacional, de suministrar el documento de prioridad en un tiempo límite razonable con las circunstancias.

Fecha de Prioridad	Solicitud de Prioridad	País u Oficina Regional u Oficina receptora del PCT	Fecha de Recepción o del Documento de Prioridad
31 de julio de 2002 (31.07.02)	102 34 975.4	DE	26 de septiembre de 2003 (6.09.03)
07 de febrero de 2003 (07/02/2003)	103 05 098.1	DE	26 de septiembre de 2003 (6.09.03)
05 de marzo de 2003 05-03-03	60/451,673	US	26 de septiembre de 2003 (6.09.03)

La Oficina Internacional de WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Suiza

Facsímil Nº: (41-22) 338.7080

Funcionario autorizado:
Soumia SAADALLAH

Teléfono Nº: (41-22) 338 8421

336

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF RECEIPT OF RECORD COPY

(PCT Rule 24.2(a))

To: DÖRRIES, Ulrich, H;
Dörries, Frank-Molnia & Pohlman
Triftstr. 13
80538 München
Germany

Deadline:

RECEIVED
22 Sep. 2003
df-mp
Dörries, Frank-Molnia & Pohlman
Patents · Trademarks · Designs

Reminder:

Date of mailing (day/month/year)	**IMPORTANT NOTIFICATION**
16 September 2003 (16.09.03)	
Applicant's or agent's file reference	**International application No.**
sch10522PCT	PCT/EP03/08483

The applicant is hereby **notified** that the International Bureau has received the record copy of the international application as detailed below.

Name(s) of the applicant(s) and State(s) for which they are applicants:

SCHERING AG (for all designated States except US)
BERGER, Markus et al (for US)

International filing date	:	31 July 2003 (31.07.03)
Priority date(s) claimed	:	31 July 2002 (31.07.02) 07 February 2003 (07.02.03) 05 March 2003 (05.03.03)
Date of receipt of the record copy by the International Bureau	:	08 September 2003 (08.09.03)
List of designated Offices	:	

AP :GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW
EA :AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM
EP :AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR
OA :BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG
National :AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DK,DM,DZ,EC, EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV, MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SY,TJ,TM, TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

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

Facsimile No. (41-22) 338-7080

Authorized officer:

Norbert RIGHETTO

Telephone No. (41-22) 338 9889

Continuation of Form PCT/IB/301

NOTIFICATION OF RECEIPT OF RECORD COPY

Date of mailing (day/month/year)	IMPORTANT NOTIFICATION
16 September 2003 (16.09.03)	
Applicant's or agent's file reference	**International application No.**
sch10522PCT	PCT/EP03/08483

ATTENTION

The applicant should carefully check the data appearing in this Notification. In case of any discrepancy between these data and the indications in the international application, the applicant should immediately inform the International Bureau.

In addition, the applicant's attention is drawn to the information contained in the Annex, relating to:

- [X] time limits for entry into the national phase - **see updated important information (as of April 2002)**
- [X] confirmation of precautionary designations (if applicable)
- [X] requirements regarding priority documents (if applicable)

A copy of this Notification is being sent to the receiving Office and to the International Searching Authority.

ANNEX TO FORM PCT/IB/301

International application No.
PCT/EP03/08483

INFORMATION ON TIME LIMITS FOR ENTERING THE NATIONAL PHASE

The applicant is reminded that the **"national phase" must be entered** before each of the designated Offices indicated on the cover sheet of this Notification by paying national fees and furnishing translations, as prescribed by Articles 22 and 39 and the applicable national laws. In addition, the applicant may also have to comply **with other special requirements** applicable in certain Offices. It is the **applicant's responsibility** to ensure the necessary steps to enter the national phase are taken in a timely fashion. Most Offices do not issue reminders to applicants in connection with the entry into the national phase.

The **applicable time limit** for entering the national phase will, **subject to what is said in the following paragraph,** be **30 MONTHS** from the priority date, not only in respect of any elected Office where a demand for international preliminary examination is filed before the expiration of 19 months from the priority date (see Article 39(1)), but also in respect of any designated Office, in the absence of filing of such demand, where Article22(1) as modified with effect from 1 April 2002 applies in respect of that designated Office. For further details, see PCT Gazette No. 44/2001 of 1 November 2001, pages 19926, 19932 and 19934, as well as the PCT Newsletter, October and November 2001 and February 2002 issues.

In practice, **time limits other than the 30-month time limit will continue to apply, for various periods of time,** in respect of certain designated or elected Offices. For **regular updates on the applicable time limits (20, 21, 30 or 31 months, or other time limit),** Office by Office, refer to the PCT Gazette("Section IV" part published on a weekly basis), to the PCT Newsletter (on a monthly basis) and to the relevant National Chapters in Volume II of the PCT Applicant's Guide (the paper version of which is updated usually twice a year and the Internet version of which is updated usually on a weekly basis). Finally, a cumulative table of all applicable time limits for entering the national phase is available from WIPO's Internet site, via links from various pages the site including those of the Gazette, Newsletter and Guide, at http://www.wipo.int/pct/en/index.html.

Information about the requirements for **filing a demand for international preliminary examination** is set out in the PCT Applicant's Guide, Volume I/A, Chapter IX. Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination (at present, all PCT Contracting States are bound by Chapter II).

CONFIRMATION OF PRECAUTIONARY DESIGNATIONS

This notification lists only specific designations made under Rule 4.9(a) in the request. It is important to check that these designations are correct. Errors in designations can be corrected where precautionary designations have been made under Rule 4.9(b). The applicant is hereby reminded that any precautionary designations may be confirmed according to Rule 4.9(c) before the expiration of 15 months from the priority date (this time limit may not be extended). If it is not confirmed, it will automatically be regarded as withdrawn by the applicant. There will be no reminder and no invitation. Confirmation of a designation consists of the filing of a notice specifying the designated State concerned (with indication of the kind of protection or treatment desired) and the payment of the designation and confirmation fees. The Notice of confirmation and payment must reach the receiving Office within the 15-month time limit.

REQUIREMENTS REGARDING PRIORITY DOCUMENTS

For applicants who have not yet complied with the requirements regarding priority documents, the following is recalled.

Where the priority of an earlier national, regional or international application is claimed, the applicant must submit a copy of the said earlier application, certified by the authority with which it was filed ("the priority document") to the receiving Office (which will transmit it to the International Bureau) or directly to the International Bureau, before the expiration of 16 months from the priority date, provided that any such priority document may still be submitted to the International Bureau before that date of international publication of the international application, in which case that document will be considered to have been received by the International Bureau on the last day of the 16-month time limit (Rule 17.1(a)).

Where the priority document is issued by the receiving Office, the applicant may, instead of submitting the priority document, request the receiving Office to prepare and transmit the priority document to the International Bureau. Such request must be made before the expiration of the 16-month time limit and may be subjected by the receiving Office to the payment of a fee (Rule 17.1(b)).

If the priority document concerned is not submitted to the International Bureau or if the request to the receiving Office to prepare and transmit the priority document has not been made (and the corresponding fee, if any, paid) within the applicable time limit indicated under the preceding paragraphs, any designated State may disregard the priority claim, provided that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within the time limit which is reasonable under the circumstances.

Where several priorities are claimed, the priority date to be considered for the purposes of computing the 16-month time limit is the filing date of the earliest application whose priority is claimed.

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

PCT

Notificación de Recepción de Copia Registrada

(Regla PCT 24.2(a)))

De la OFICINA INTERNACIONAL

A:

DÖRRIES, Ulrich H.
Dörries, Frank-Molnia, Pohlman
Triftstr. 13
80538 Munich
Alemania

Fecha de envío (día/mes/año):	**NOTIFICACIÓN IMPORTANTE**
16 de septiembre de 2003 (2003-09-16)	
Referencia del solicitante o del agente:	Solicitud Internacional Nº:
Sch10522PCT	PCT/EP 2003/08483

Se **notifica** al solicitante por este medio que la Oficina Internacional ha recibido la copia registrada de la Solicitud Internacional, como se detalla abajo.

Nombre(s) del(los) solicitante(s) y países para los cuales son solicitadas

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT (para todos los países designados excepto US)
BERGER, Markus et al. (para US)

Fecha de recepción	31 de julio de 2003 (31.07.03)
Fecha de prioridad reivindicada	31 de julio de 2002 (31.07.02)
	07 de febrero de 2003 (07.02.03)
	05 de marzo de 2003 (05.03.03)
Fecha de recepción de la copia registrada por La Oficina Internacional	08 de septiembre de 2003 (08.02.03)°

Lista de Oficinas designadas:

AP: GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW
EA: AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM
EP: AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR
OA. BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GO, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG
Nacional: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

La Oficina Internacional de WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Suiza	Funcionario autorizado: Norbert RIGHETTO
Facsímil Nº: (41-22) 338.7080	Teléfono Nº: (41-22) 338 9889

Continuación del formulario PCT/IB/301

Notificación de Recepción deCopia Registrada

Fecha de envío (día/mes/año): 16 de septiembre de 2003 (2003-09-16)	**NOTIFICACIÓN IMPORTANTE**
Referencia del solicitante o del agente: Sch10522PCT	Solicitud Internacional Nº: PCT/EP 2003/08483

ATENCIÖN

El solicitante debe verificar cuidadosamente los datos que aparecen en esta notificación. En caso de cualquier discrepancia entre estos datos y las indicaciones en la solicitud internacional, el solicitante debe informar inmediatamente a la Oficina Internacional.

Adicionalmente, la atención del solicitante debe dirigirse a la información contenida en el anexo, referente a:

☒ plazos para ingresar en la fase nacional: **ver información importante (como la de abril 2002)**

☒ confirmación de designaciones preventivas (si corresponde)

☒ requerimientos con respecto a documentos de prioridad (si corresponde)

Se env
la una copia de esta notificación a la Oficina receptora y al Organismo de Búsqueda Internacional.

ANEXO DEL FORMULARIO PCT/IB/301

Solicitud Internacional Nº:
PCT/EP 03/08483

INFORMACIÓN DE PLAZOS PARA INGRESAR EN LA FASE NACIONAL

Se recuerda al solicitante que la **"fase nacional" debe ser ingresada** ante cada una de las oficinas designadas indicadas en la carátula de esta notificación mediante el pago de tasas nacionales y suministrando traducciones, tal como está prescripto por los artículos 22 y 39 y las leyes nacionales aplicables . Además, el solicitante debe cumplir con **otros requerimientos especiales** aplicables de determinadas oficinas. Es responsabilidad del solicitante asegurar que los pasos necesarios para ingresar en la fase nacional estén ejecutados en el tiempo establecido. La mayoría de las oficinas no expiden recordatorios para los solicitantes con respecto al ingreso en la fase nacional.

El **plazo aplicable** para ingresar en la fase nacional es, **con sujeción a lo que dice el siguiente párrafo**, de **30 meses** a partir de la fecha de prioridad, no solo con respecto a cualquier oficina seleccionada en la que se presentó una demanda de Examen Preliminar Internacional antes de la expiración de 19 meses a partir de la fecha de prioridad (ver artículo 39(1)), sino también, en ausencia de la presentación de tal demanda, con respecto a cualquier oficina designada en la cual se aplica el artículo 22(1), modificado en sus efectos a partir del 1 de abril de 2002, en relación con tal oficina designada. Para mayores detalles, ver la PCT Gazette Nº 44/2001, del 1 de noviembre de 2001(, pp. 19926, 19932 y 19934, así como los ejemplares de PCT Newsletter, octubre y noviembre de 2001 y febrero 2002.

En la práctica, **los plazos distintos a 30 meses se aplican continuadamente, para varios períodos de tiempo**, con respecto a determinadas oficinas designadas o seleccionadas. Para **actualizaciones normales de los plazos aplicables (20, 21, 30 o 31 meses, u otros plazos)**, oficina por oficina, remitirse a la PCT Gazette (parte "Section IV", publicada semanalmente), al PCT Newsletter (mensual) y a los capítulos nacionales relevantes que figuran en el volumen II la Guía PCT del Solicitante (del cual la versión en papel se actualiza usualmente dos veces al año y la versión de Internet semanalmente). Finamente, en el sitio de Internet de WIPO está disponible una tabla acumulativa de todos los tiempos límites aplicables para ingresar en la fase nacional, mediante vínculos con varias páginas, el sitio incluye aquellos de Gazette, Newsletter y guía, en http://wipo.int.pct/en/index/html.

La información acerca de los requerimientos para presentar una demanda de **Examen Preliminar Internacional** se encuentra en la Guía PCT del Solicitante, volumen I/A, capítulo IX. Hacemos notar que solo un solicitante que tenga la nacionalidad o sea residente de un país signatario del PCT comprometido por el capítulo II posee los derechos para presentar la demanda de Examen Preliminar Internacional (actualmente, todos los estados signatarios del PCT están comprometidos por el capítulo II).

CONFIRMACIÓN DE DESIGNACIONES PREVENTIVAS

Esta notificación lista solo designaciones específicas realizadas bajo la regla 4.9(a) en el requerimiento. Es importante verificar que estas designaciones sean correctas. Los errores en la designación pueden ser corregidos cuando las designaciones preventivas fueron efectuadas según la regla 4.9(b). Se recuerda por este medio al solicitante que toda designación preventiva debe ser confirmada de acuerdo con la regla 4.9(c) antes de la expiración de 16 meses a partir de la fecha de prioridad (este plazo no será extendido). Si no se confirma, será automáticamente considerada como abandonada por el solicitante. No existirán recordatorios ni invitaciones. La confirmación de una designación consiste en la presentación de un escrito especificando el estado designado concerniente (con indicación del tipo de protección o tratamiento deseado) y el pago de las tasas de designación y de confirmación. El escrito de confirmación y el pago deben llegar a la oficina receptora en el plazo de 15 meses.

REQUERIMIENTOS CON RESPECTO A LOS DOCUMENTOS DE PRIORIDAD

Para los solicitantes que aún no cumplieron con los requerimientos con respecto a los documentos de prioridad, se les recuerda lo siguiente.

Cuando se reivindica la prioridad de una solicitud nacional, regional o internacional anterior, el solicitante debe enviar una copia de tal solicitud anterior, certificada por el Organismo al cual fue presentado ("el documento de prioridad") a la oficina receptora (que lo transmitirá a la Oficina Internacional) o directamente a la Oficina Internacional) antes de la expiración del 16 meses a partir de la fechas de prioridad, estableciendo que todo documentos de prioridad ha sido enviado a la Oficina Internacional antes de la fecha de la publicación internacional o de la solicitud internacional, en cuyo caso tal documento será considerado como haber sido recibido por la Oficina Internacional el último día del termino de 16 meses (regla 17.1(a)).

Cuando el documento de prioridad es distribuido por la oficina receptora, el solicitante puede, en lugar de enviar el documento de prioridad, requerir de la oficina receptora que prepare y transmita el documento de prioridad a la Oficina Internacional. Tal requerimiento debe ser efectuado antes de la expiración del plazo de 16 meses y puede quedar sujeto por la oficina receptora al pago de una tasa (regla 17.1(b)).

Si el documento de prioridad concerniente no es enviado a la Oficina Internacional o si no se efectuó el requerimiento a la oficina receptora de que prepare y transmita el documento de prioridad (y se pagó la correspondiente tasa, si es pertinente) dentro del plazo aplicable bajo los párrafos precedentes, un estado designado debe pasar por alto la reivindicación de prioridad, pues está establecido que tal estado no designado debe pasar por alto la reivindicación de prioridad concerniente antes de dar al solicitante una oportunidad, al entrar en la fase nacional, de suministrar el documento de prioridad en un tiempo límite razonable con las circunstancias.

Cuando se reivindican varias prioridades, la fecha de prioridad a ser considerada para el propósito de computar el plazo de 16 meses es la fecha de presentación de la solicitud más antigua por la que se reivindica prioridad.

342

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

DÖRRIES, Ulrich, H.
Dörries, Frank-Molnia & Pohlman
Triftstr. 13
80538 München
ALLEMAGNE

Deadline:

RECEIVED
08. Dez. 2004
df-mp
Dörries, Frank-Molnia & Pohlman
Patents · Trademarks · Designs

Reminder:

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing *(day/month/year)*	07.12.2004
Applicant's or agent's file reference	IMPORTANT NOTIFICATION
sch10522PCT	

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/EP 03/08483	31.07.2003	31.07.2002

Applicant
SCHERING AG et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.

2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.

3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. **REMINDER**

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

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

Sleex, C

Tel. +49 89 2399-8044

Form PCT/IPEA/416 (January 2004)

343

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference sch10522PCT	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
International application No. PCT/EP 03/08483	International filing date *(day/month/year)* 31.07.2003	Priority date *(day/month/year)* 31.07.2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61K31/427		
Applicant SCHERING AG 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 3 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

   - I ☒ Basis of the opinion
   - 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 Rule 66.2(a)(ii) 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	Date of completion of this report
27.02.2004	07.12.2004
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 Skjöldebrand, C Telephone No. +49 89 2399-8467

344

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/EP 03/08483

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

1-112 as originally filed

Claims, Numbers

1-28 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)).

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

6. Additional observations, if necessary:

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT International application No. PCT/EP 03/08483

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

   ☐ the entire international application,

   ☒ claims Nos. 1-28 (in part)

   because:

   ☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

   ☐ the description, claims or drawings *(indicate particular elements below)* or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

   ☒ the claims, or said claims Nos. 1-28 (in part) are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

   ☒ no international search report has been established for the said claims Nos. 1-28 (in part)

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/ or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

   ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.

   ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

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	1-11, 19-28
	No:	Claims	12-18
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	1-11, 19-28
	No:	Claims	12-18
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-28
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

   see separate sheet

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET International application No. PCT/EP 03/08483

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The Applicant's attention is drawn to the fact that the present Opinion is based on a Incomplete Search Report, due to a lack of clarity and support in the description (Art. 6 PCT) and to insufficient disclosure (Art. 5 PCT) for claims 1-28, (cf. Form PCT/ISA/210). It should be pointed out that only searched subject-matter is subject to an International Preliminary Examination (Rule 66.1(e) PCT). The discussion that follows is therefore limited to such conjugates comprising an effector unit as explicitly mentioned in the examples or claim 3.

The very broad generic definitions of the linkers (claims 12, 13) encompasses trivial substances such as H_2CO_3. It should be noted that the said claims are product claims and that the intended use as linker is no limiting feature. Said claims are insufficiently disclosed and lack support over the whole breadth (Art. 5 and 6 PCT).

Re Item V

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

Reference is made to the following documents:

D1: BERSUKER I B ET AL: "Improved electron-conformational method of pharmacophore identification and bioactivity prediction. Application to angiotensin converting enzyme inhibitors." JOURNAL OF CHEMICAL INFORMATION AND COMPUTER SCIENCES. 2000 NOV-DEC, vol. 40, no. 6, November 2000 (2000-11), pages 1363-1376, XP002274169 ISSN: 0095-2338

D2: EP-A-0 121 350 (SMITHKLINE BECKMAN CORP) 10 October 1984 (1984-10-10)

D3: WO 03/005026 A (AMERSHAM BIOSCIENCES UK LTD ; OSBORN NIGEL JOHN (GB); SWEET ALISON CLA) 16 January 2003 (2003-01-16)

D4: WANG LAI-XI ET AL: "Carbohydrate-centered maleimide cluster as a new type of templates for multivalent peptide assembling: Synthesis of multivalent HIV-1 gp41 peptides." BIOORGANIC AND MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 11, no. 1, 2 January 2003 (2003-01-02), pages 159-166, XP002274170 & ISSN: 0968-0896

D5: REGHUNADHAN NAIR C P ET AL: "Free radical copolymerisation of N-(4-hydroxy phenyl) maleimide with vinyl monomers: Solvent and penultimate-unit effects" EUROPEAN POLYMER JOURNAL, PERGAMON PRESS LTD. OXFORD, GB, vol. 35, no. 10, 28 July 1999 (1999-07-28), pages 1829-1840,

XP004179475 ISSN: 0014-3057

D6: KALGUTKAR A S ET AL: "Inactivation of prostaglandin endoperoxide synthase (PGHS) by N-(substituted)maleimides." ADVANCES IN EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY. 1997, vol. 407, 1997, pages 79-85, XP0009027572 ISSN: 0065-2598

D7: EP-A-1 156 053 (NAT STARCH CHEM INVEST) 21 November 2001 (2001-11-21)

D8: US-A-5 942 555 (SWAN DALE G ET AL) 24 August 1999 (1999-08-24)

D9: WO 94/11021 A (CORTECH INC) 26 May 1994 (1994-05-26)

D10: DE 100 41 221 A (DEUTSCHES KREBSFORSCH) 14 March 2002 (2002-03-14)

Novelty - Article 33(2) PCT

The subject-matter of claims 1-11 and 19-28 appears novel (cf. restricted validity of this statement under Item III above).

Many trivial substances fall under the very broad scope of claim 12 and 13. Also the exemplified linkers are not novel under D1, D2 and D5-D10.

D1 (Bersuker et al.) discloses compound L3b (page 1371, compound M45).

D5 (Reghunadhan et al.) discloses compound L8.

D6 (Kalgutkar et al.) discloses N-carboxyheptyl-maleimides.

D7 (EP1156053) and D8 (US5942555) discloses compound L5a.

D9 (WO9411021) discloses linker L18.

The subject-matter of claims 12-18 is not novel.

Inventive Step - Article 33(3) PCT

An inventive step for claims 12-18 cannot be assessed until the applicant established novelty and has overcome the objections under Art. 5 and 6 PCT for said claims.

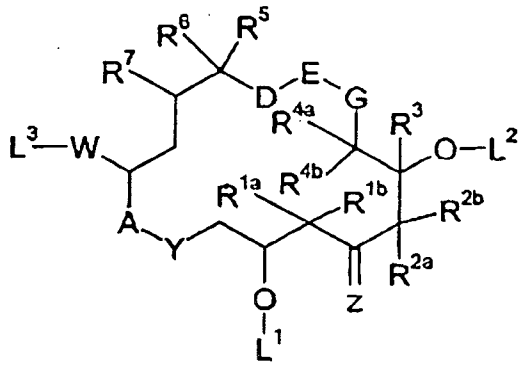
The subject-matter of claims 1-11 and 19-28 appears to be inventive (cf. restricted validity of this statement under Item III above).

Within the scope of this invention, surprisingly enough, a possibility has now been found to link the chemically very sensitive, highly-functionalized class of active agents of epothilones and analogs thereof to a high-molecular recognition unit via different linkers in different positions of the active agent.

The object of this invention is thus, *inter alia*,

1. to find a method to link highly active active agents from the structural class of the epothilones and epothilone derivatives to suitable linkers,
2. to synthesize suitable linkers,
3. to develop a method to link these epothilone-linker conjugates to recognition units, such as, for example, monoclonal antibodies or fragments thereof, to form immune conjugates that are both chemically and metabolically sufficiently stable for the development of a pharmaceutical, and that are superior to the epothilones or epothilone derivatives that are taken as a basis with respect to their therapeutic range, their selectivity of action and/or undesirable toxic side effects and/or the degree of their activity.

This invention accordingly comprises effector conjugates of general formula I



I,

in which

R^{1a}, R^{1b}, independently of one another, are hydrogen, C_1-C_{10} alkyl, aryl, aralkyl,

or together a $-(CH_2)_m$ group, in which m is 2 to 5,

R^{2a}, R^{2b}, independently of one another, are hydrogen, C_1-C_{10} alkyl, aryl, aralkyl, or together a $-(CH_2)_n$ group, in which n is 2 to 5, or C_2-C_{10}

alkenyl, or C_2-C_{10} alkynyl,

R^3 is hydrogen, C_1-C_{10} alkyl, aryl or aralkyl, and

R^{4a}, R^{4b}, independently of one another, are hydrogen, C_1-C_{10} alkyl, aryl, aralkyl, or together a $-(CH_2)_p$ group, in which p is 2 to 5,

R^5 is hydrogen, C_1-C_{10} alkyl, aryl, aralkyl, CO_2H, CO_2alkyl, CH_2OH, CH_2OAlkyl, CH_2OAcyl, CN, CH_2NH_2, CH_2N(alkyl, acyl)$_{1,2}$, or CH_2Hal,

Hal is a halogen atom,

R^6, R^7 in each case are hydrogen, or together an additional bond, or together an oxygen atom, or together an NH group, or together an N-alkyl group, or together a CH_2 group, and

G is an oxygen atom or CH_2,

D-E is a group H_2C-CH_2, HC=CH, C≡C, CH(OH)-CH(OH), CH(OH)-CH_2, CH_2-CH(OH),  , O-CH_2, or, if G represents a CH_2 group, D-E is also CH_2-O,

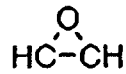
W is a group C(=X)R^8, or a bi- or tricyclic aromatic or heteroaromatic radical,

L^3 is hydrogen, or, if a radical in W contains a hydroxyl group, forms a group O-L^4 with the latter, or, if a radical in W contains an amino group, forms a group NR^{25}-L^4 with the latter,

R^{25} is hydrogen or C_1-C_{10} alkyl,

oxygen atom, or together an NH group, or together an N-alkyl group, or together a CH_2 group, and

G is an oxygen atom or CH_2,

D-E is a group H_2C-CH_2, HC=CH, C≡C, CH(OH)-CH(OH), CH(OH)-CH_2, CH_2-CH(OH),  , O-CH_2, or, if G represents a CH_2 group, D-E is also CH_2-O,

W is a group C(=X)R^8, or a bicyclic or tricyclic aromatic or heteroaromatic radical,

L^3 is hydrogen, or, if a radical in W contains a hydroxyl group, forms a group O-L^4 with the latter, or, if a radical in W contains an amino group, forms a group NR^{25}-L^4 with the latter,

R^{25} is hydrogen or C_1-C_{10} alkyl,

X is an oxygen atom, or two OR^{20} groups, or a C_2-C_{10} alkylenedioxy group that may be straight or branched, or H/OR^9, or a $CR^{10}R^{11}$ group,

R^8 is hydrogen, C_1-C_{10} alkyl, aryl, aralkyl, halogen or CN, and

R^9 is hydrogen or a protective group PG^X,

R^{10}, R^{11}, in each case independently of one another, are hydrogen, C_1-C_{20} alkyl, aryl, aralkyl, or together with a methylene carbon atom form a 5- to 7-membered carbocyclic ring,

Z can represent oxygen or H/OR^{12},

R^{12} can represent hydrogen or a protective group PG^Z,

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(Artículo 36 y regla 70 PCT)

Referencia del Solicitante o Agente Sch10522PCT	**PROCEDER** Ver notificación sobre envío del informe de Examen Preliminar Internacional (formulario PCT/IPEA/416)	
Referencia Internacional PCT/EP 03/08483	Fecha de Presentación Internacional (*día/mes/año*) 31.07.2003	Fecha de Prioridad (*día/mes/año*) 31.07.2002
Clasificación Internacional de Patente (CIP) o Clasificación Nacional y CIP A61K31/427		
Solicitante SCHERING AG et al.		

1. Este informe de Examen Preliminar Internacional fue confeccionado por el organismo encargado del Examen Preliminar Internacional y, según el artículo 36, es enviado al solicitante.

2. Este INFORME comprende, en total, 5 hojas, incluida esta carátula.

   ☒ Además, este informe posee ANEXOS; estos se tratan de hojas con descripciones, reivindicaciones, y/o ilustraciones que fueron modificadas y en las cuales se basa este informe, y/u hojas con correcciones llevadas a cabo ante este organismo (ver regla 70.16 y sector 607 de los reglamentos administrativos de PCT).

   Estos anexos comprenden en total 3 hojas.

3. Este informe contiene indicaciones acerca de los siguientes puntos:

   I ☒ Fundamentos del informe

   II ☐ Prioridad

   III ☒ Ninguna elaboración de un dictamen sobre novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial.

   IV ☐ Falta de uniformidad de la invención.

   IV ☒ Determinación fundada según la regla 66.2 a)ii), desde el punto de vista de la novedad, de la actividad inventiva y de la aplicabilidad industrial; antecedentes y aclaraciones para apoyar esta determinación.

   VI ☐ Antecedentes definidos citados.

   VII ☐ Falencias definidas de la Solicitud Internacional.

   VIII ☐ Observaciones definidas a la solicitud Internacional.

Fecha de presentación de la solicitud 27.02.2004	Fecha de confección de este informe 07.12.2004
Nombre y Dirección Postal del Organismo encargado del Examen Preliminar Internacional Europäisches Patenteamt D – 80298 München Tel. +49 89 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 – 4465	Funcionario Apoderado Skjöldebrnad, C Tel: +49 89 2399 – 8467

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Referencia Internacional: PCT/EP 03/08111

I. Fundamentos del Informe

1. Desde el punto de vista de los **componentes** de la Solicitud Internacional (*las hojas de reemplazo que fueron presentadas al organismo como requisito según el artículo 14 son válidas, en el marco de este informe, como "presentadas originalmente" y no se adjuntan, puesto que no contienen modificaciones (reglas 70.16 y 70.17)*).

   Descripción, páginas

   1 - 112 tal como fueron presentadas originalmente.

   Reivindicaciones, Nº

   1 - 28 tal como fueron presentadas originalmente.

2. Desde el punto de vista del **idioma**: todos los componentes mencionados anteriormente estaban a disposición del organismo en el idioma en el cual fue presentada la solicitud internacional o fueron presentados en el mismo en tanto no si indique otra cosa bajo este punto.

   Los componentes estaban disponibles para el organismo en el idioma: o fueron presentados en este idioma; aquí se trata de:

   ☐ el idioma de la traducción que fue presentada a los efectos de la búsqueda internacional (según regla 23.1 b)).

   ☐ el idioma de publicación de la solicitud internacional (según regla 48.3 b)).

   ☐ el idioma de la traducción presentada a los efectos del Examen Preliminar Internacional (según regla 55.2 y/o 55.3).

3. Desde el punto de vista de la **secuencia de nucleótidos y/o de aminoácidos** revelada en la solicitud internacional, el Examen Preliminar Internacional fue llevado a cabo basado sobre el protocolo de secuencias, el que:

   ☐ está contenido por escrito en la solicitud internacional.

   ☐ fue presentado en forma legible por computadora junto con la solicitud internacional.

   ☐ fue presentado posteriormente en forma escrita ante el organismo.

   ☐ fue presentado posteriormente en forma legible por computadora ante el organismo.

   ☐ se presentó la declaración de que el protocolo de secuencias presentado posteriormente por escrito no excede el contenido revelado en la solicitud internacional en el momento de la presentación.

   ☐ la declaración de que las informaciones vertidas en forma legible por computación se corresponden con el protocolo de secuencias escrito.

4. Como consecuencia de las modificaciones caducó la siguiente documentación:

   ☐ Descripción, páginas:

   ☐ Reivindicaciones: Nº:

   ☐ Ilustraciones, páginas:

5. ☐ Este informe fue elaborado sin tomar en cuenta (algunas de) las modificaciones, dado que las mismas, según opinión del organismo y por los motivos indicados, exceden el contenido revelado en el texto presentado originalmente (regla 70.2(c)).

   (*Con respecto de las hojas de reemplazo que contienen tales modificaciones, las mismas deben estar indicadas en el punto 1 y adjuntadas a este informe*).

6. Observaciones adicionales, si corresponden:

III No determinación de opinión con respecto a la novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial

1- Las cuestiones acerca de si la presente invención aparenta ser novedosa, involucra actividad inventiva (no obvia) o es de aplicabilidad industrial no fue examinada con respecto a:

☐ la Solicitud Internacional completa

☒ las reivindicaciones Nº 1 – 28

porque

☐ la descripción, las reivindicaciones o los dibujos (*indicar abajo los elementos en particular*) o las reivindicaciones Nº mencionadas son tan poco claras que no se puede formar una opinión coherente (*específicamente*):

☐ la solicitud mencionada o las reivindicaciones mencionadas Nº se refieren, con respecto a la aplicabilidad industrial (regla PCT 67.1(iv)), al siguiente contenido que no requiere un Examen Preliminar Internacional (*específicamente*):

ver hoja adjunta

☒ las reivindicaciones o las reivindicaciones Nº 1 - 28 (parcialmente) mencionadas están apoyadas tan inadecuadamente por la descripción que no se puede formar una opinión coherente.

☒ no se confeccionó ningún Informe de Búsqueda Internacional para las reivindicaciones 1 - 28 (parcialmente) .

2. no se puede llevar a cabo un Examen Preliminar Internacional debido a anomalías en la lista de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos para cumplir con el standard provisto en el anexo C de las instrucciones administrativas:

☐ la forma escrita no está provista o no cumple con el standard.

☐ la forma legible por computadora no está provista o no cumple con el standard.

V. Determinación fundada según la regla 35.2, desde el punto de vista de la novedad, de la actividad inventiva y de la aplicabilidad industrial; documentación y aclaraciones que apoyan esta determinación

1. Determinación

Novedad (N)	Si: reivindicaciones	1 – 11, 19 - 28
	No: reivindicaciones	12 - 18
Actividad inventiva (IS)	Si: reivindicaciones	1 – 11, 19 - 28
	No: reivindicaciones	12 - 18
Aplicabilidad industrial (IA)	Sí: reivindicaciones	1 –28
	No: reivindicaciones	

2. Documentación y aclaraciones
   Ver hoja adjunta

Con respecto al punto III
No determinación de opinión con respecto a la novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial

Se hace notar al solicitante acerca del hecho de que la presente opinión está basada sobre un informe de búsqueda incompleto, debido a falta de claridad y de apoyo en la descripción (art. PCT 6) y en una revelación insuficiente (art. PCT 5) de las reivindicaciones 1 – 28 (ver formulario PCT/ISA/210). Se hace notar que solo material investigado es objeto de un Examen Preliminar Internacional (regla PCT 66.1(e). La discusión que sigue está por ello limitada a aquellos conjugados que comprenden una unidad de efector, como está explícitamente mencionado en los ejemplos de la reivindicación 3.,

La muy amplia definición genérica de los ligadores (reivindicaciones 12, 13) comprenden sustancias tales como H_2CO_3. Se hace notar que tales reivindicaciones son reivindicaciones de productos y que el uso intentado como ligador no es una condición limitante. Dichas reivindicaciones están insuficientemente reveladas y carecen de soporte en toda su extensión

Con respecto al punto V
Determinación fundada según la regla 35(2), con respecto a la novedad, de la actividad inventiva y de la aplicabilidad industrial; documentación y aclaraciones que apoyan esta determinación
Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: BERSUKER I B ET AL.: "Improved electron-conformational method of pharmacophore identification and bioactivity prediction. Application to angiotensin converting enzyme inhibitors". JOURNAL OF CHEMICAL INFORMATION AND COMPUTER SCIENCES 2000 NOV-DEC, VOL. 40, N° 6, NOVIEMBRE DE 2000 (2000-11) pp. 1363 – 1376, XP002274169 ISSN: 00959-2338
D2: EP 0 121 350 A (SMITHKLINE BECKMAN CORP) 10 de octubre de 1984 (1984-10-10)
D3: WO 03/005026 A (AMERSHAM BIOSCIENCES UK LTD; OSBORN NIGEL (GB); SWEET ALISON CLA) 16 de enero de 2003 (2003-01-16)
D4: WANG LAI-XI ET AL.: "Carbohydrate-centered maleimide cluster as a new type of templates for multivalent peptide assembling: Synthesis of multivalent HIV-1 gp41 peptides"
D5: REGHUNADHAN NAIR C P ET AL.: "free radical copolymerisation of N-(4-hydroxy-phenyl)-maleimide with vinyl monomers: Solvent and penultimate-unit effects". EUROPEAN POLYMER JOURNAL, PERGAMON PRESS LTD. OXFORD, GB Vol. 35, N° 10, 28 de julio de 1999 (1999-07-28), pp. 1829 – 1840, XP004179475, ISSN: 0014-3057
D6: KALGUTKAR A S ET AL.: "Inactivation of prostaglandin endoperoxide synthase (PHGS) by N-(substituted)malimides" ADVANCES IN EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY. 1997 vol. 407, 1997, PP. 79 – 85, XP0009027572, ISSN: 0065-2598
D7: EP 1 156 053 a (NAT STARCH CHEM. INVEST) 21 de noviembre de 2001 (2001-11-21)
D8: US 5 942 555 A (SWAN DALE G ET AL:) 24 de agosto de 1999 (1999-08-24)
D9: WO 94/22021 A (CORTECH INC) 26 de mayo de 1994 (1994-05-26)
D10: DE 100 41 221 A (DEUTSCHES KREBSFORSCH) 14 de marzo de 2002 (2002-03-14)

Novedad – Artículo PCT 33(2)
El objeto de las reivindicaciones 1 – 11 y 19 – 28 parecen ser novedosos (confrontar la validez restrictiva de esta declaración en el ítem III arriba).
Muchas sustancias triviales caen dentro del muy amplio espectro de las reivindicaciones 12 y 13. Tampoco los ligadores ejemplificados son novedosos en D1, D2 y D5 – D10.
D1 (Bersuker et al.) revela el compuesto L3b (pp. 371, compuesto M45).
D5 (Reghunadhan et al.) revela el compuesto L8.
D6 (Kalgutkar et al.) revela N-carboxiheptil-maleimidas.
D7 (EP 1156053) y D8 (US 5942555) revelan los compuestos L5a
D9 (WO 9411021) revela el ligador L18.
El objeto de las reivindicaciones 12 – 18 no es novedoso.

Actividad inventiva – Artículo PCT 33(3)

No se puede evaluar una actividad inventiva para las reivindicaciones 12 – 18 hasta que el solicitante establezca novedad y supere las objeciones según los artículos PCT 5 y 6 para tales reivindicaciones.

El objeto de las reivindicaciones 1 – 11 y 19 – 28 parecen ser inventivos (confrontar la validez restrictiva de esta declaración en el ítem III precedente).

356

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

DÖRRIES, Ulrich, H.
Dörries, Frank-Molnia & Pohlman
Triftstr. 13
80538 München
ALLEMAGNE

Deadline: 25.08.04

RECEIVED
11. Aug. 2004
df-mp
Dörries, Frank-Molnia & Pohlman
Patents · Trademarks · Designs

Reminder:

PCT

WRITTEN OPINION
(PCT Rule 66)

Date of mailing (day/month/year) 10.08.2004

Applicant's or agent's file reference
sch10522PCT

REPLY DUE within 1 month(s) and 15 days from the above date of mailing

International application No.	International filing date (day/month/year)	Priority date (day/month/year)
PCT/EP 03/08483	31.07.2003	31.07.2002

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
A61K31/427

Applicant
SCHERING AG et al.

1. This written opinion is the **first** drawn up by this International Preliminary Examining Authority.

2. This opinion contains indications relating to the following items:

I	☒	Basis of the opinion
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 Rule 66.2(a)(ii) 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

3. The applicant is hereby **invited to reply** to this opinion.

When? See the time limit indicated above. The applicant may, before the expiration of that time limit, request this Authority to grant an extension, see Rule 66.2(d).

How? By submitting a written reply, accompanied, where appropriate, by amendments, according to Rule 66.3. For the form and the language of the amendments, see Rules 66.8 and 66.9.

Also: For an additional opportunity to submit amendments, see Rule 66.4.
For the examiner's obligation to consider amendments and/or arguments, see Rule 66.4 bis.
For an informal communication with the examiner, see Rule 66.6.

If no reply is filed, the International preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.

4. The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 69.2 is: 30.11.2004

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
Skjöldebrand, C

Formalities officer (incl. extension of time limits)
Sleex, C
Telephone No. +49 89 2399-8044

WRITTEN OPINION International application No. PCT/EP 03/08483

I. Basis of the opinion

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 opinion as "originally filed")*:

Description, Pages

1-51 as originally filed

Claims, Numbers

1-28 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 opinion 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)).

6. Additional observations, if necessary:

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been and will not be examined in respect of:

WRITTEN OPINION International application No. PCT/EP 03/08483

- ☐ the entire international application,
- ☐ claims Nos.

  because:

- ☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):
- ☐ the description, claims or drawings *(indicate particular elements below)* or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☒ no international search report has been established for the said claims Nos. 1-28 (all in part)

2. A written opinion cannot be drawn due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the Standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	12-18
Inventive step (IS)	Claims	1-11,19-28
Industrial applicability (IA)	Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

WRITTEN OPINION
SEPARATE SHEET

International application No. PCT/EP 03/08483

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The Applicant's attention is drawn to the fact that the present Opinion is based on a Incomplete Search Report, due to a lack of clarity and support in the description (Art. 6 PCT) and to insufficient disclosure (Art. 5 PCT) for claims 1-28, (cf. Form PCT/ISA/210). It should be pointed out that only searched subject-matter is subject to an International Preliminary Examination (Rule 66.1(e) PCT).

It appears as if no specific examples of the conjugates are disclosed. The claims therefore lack support in the description. The specific epothilone-derivative effector units listed in claim 3 appear not to fall under the generic formula (I). It is said in claim 1 that "G is on oxygen atom or CH_2". It is also said that "if G represents a CH_2-group, D-E is CH_2-O". In other words the epothilone-macrocycle must contain at least one oxygen atom in the D-E-G-position of the ring. This is not the case of the effector-unit examples. The claim therefore lacks clarity and support.

The very broad generic definitions of the linkers (claims 12, 13) encompasses substances such as H_2CO_3. It should be noted that the said claims are product claims and that the intended use as linker is no limiting feature. Said claims lack support over the whole breadth.

Re Item V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following documents:

D1: BERSUKER I B ET AL: "Improved electron-conformational method of pharmacophore identification and bioactivity prediction. Application to angiotensin converting enzyme inhibitors." JOURNAL OF CHEMICAL INFORMATION AND COMPUTER SCIENCES. 2000 NOV-DEC, vol. 40, no. 6, November 2000 (2000-11), pages 1363-1376, XP002274169 ISSN: 0095-2338

D2: EP-A-0 121 350 (SMITHKLINE BECKMAN CORP) 10 October 1984 (1984-10-10)

D3: WO 03/005026 A (AMERSHAM BIOSCIENCES UK LTD ; OSBORN NIGEL JOHN (GB); SWEET ALISON CLA) 16 January 2003 (2003-01-16)

D4: WANG LAI-XI ET AL: "Carbohydrate-centered maleimide cluster as a new type of templates for multivalent peptide assembling: Synthesis of multivalent HIV-1 gp41

WRITTEN OPINION
SEPARATE SHEET

International application No. PCT/EP 03/08483

peptides." BIOORGANIC AND MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 11, no. 1, 2 January 2003 (2003-01-02), pages 159-166, XP002274170 & ISSN: 0968-0896

D5: REGHUNADHAN NAIR C P ET AL: "Free radical copolymerisation of N-(4-hydroxy phenyl) maleimide with vinyl monomers: Solvent and penultimate-unit effects" EUROPEAN POLYMER JOURNAL, PERGAMON PRESS LTD. OXFORD, GB, vol. 35, no. 10, 28 July 1999 (1999-07-28), pages 1829-1840, XP004179475 ISSN: 0014-3057

D6: KALGUTKAR A S ET AL: "Inactivation of prostaglandin endoperoxide synthase (PGHS) by N-(substituted)maleimides." ADVANCES IN EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY. 1997, vol. 407, 1997, pages 79-85, XP0009027572 ISSN: 0065-2598

D7: EP-A-1 156 053 (NAT STARCH CHEM INVEST) 21 November 2001 (2001-11-21)

D8: US-A-5 942 555 (SWAN DALE G ET AL) 24 August 1999 (1999-08-24)

D9: WO 94/11021 A (CORTECH INC) 26 May 1994 (1994-05-26)

D10: DE 100 41 221 A (DEUTSCHES KREBSFORSCH) 14 March 2002 (2002-03-14)

Novelty - Article 33(2) PCT

The subject-matter of claims 1-11, 19-28 appears novel.

Many trivial substances fall under the very broad scope of claim 12 and 13. Also the exemplified linkers are not novel under D1, D2 and D5-D10.

Kalgutkar et al. discloses N-carboxyheptyl-maleimides.

Bersuker et al. discloses compound L3b (page 1371, compound M45)

EP1156053 and US5942555 discloses compound L5a.

Reghunadhan et al. discloses compound L8.

WO9411021 discloses linker L18.

The subject-matter of claims 12-18 is not novel.

Inventive Step - Article 33(3) PCT

An inventive step cannot be assessed until the applicant has overcome the objections under Art. 5 and 6 PCT.

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

Remitente: ORGANISMO DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

PCT

OPINIÓN ESCRITA

(regla PCT Nº 66)

A

DÖRRIES, Ulrich H.
Dörries - Frank-Molnia & Pohlman
Triftstr. 13
80538 Munich
ALEMANIA

Fecha de envío (*día/mes/año*)	10.08.2004
Referencia del Solicitante o Agente	Sch10522PCT
Vencimiento de contestación:	**dentro de 1 mes y 15 días** a partir de la fecha de envío indicada arriba

Referencia Internacional	Fecha de Presentación Internacional (*día/mes/año*)	Fecha de Prioridad (*día/mes/año*)
PCT/EP 03/08483	31.07.2003	31.07.2002

Clasificación Internacional de Patente (CIP) o Clasificación Nacional y CIP

A61K31/427

Solicitante
SCHERING AG et al.

1. Esta opinión escrita es el primer informe escrito del organismo encargado del Examen Preliminar.

2. Esta opinión contiene indicaciones acerca de los siguientes puntos:

   I ☒ Fundamentos de la opinión

   II ☐ Prioridad

   III ☒ Ninguna elaboración de un dictamen sobre novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial.

   IV ☐ Falta de uniformidad de la invención.

   V ☒ Determinación fundada según la regla 66.2 a)ii), desde el punto de vista de la novedad, de la actividad inventiva y de la aplicabilidad industrial; antecedentes y aclaraciones para apoyar esta determinación.

   VI ☐ Antecedentes definidos citados.

   VII ☐ Falencias definidas de la Solicitud Internacional.

   VIII ☐ Observaciones definidas a la solicitud Internacional.

3. El solicitante es **invitado a tomar posición** con respecto a este informe.

   ¿Cuándo? Ver el plazo mencionado arriba. El solicitante puede gestionar, antes del vencimiento de este plazo, una postergación ante la autoridad, ver regla 66.2(d).

   ¿Cómo? Mediante la presentación por escrito de una posición y, ebentualmente, de modificaciones según la regla 66.3. Acerca de la forma e idioma de las modificaciones, ver reglas 66.8 y 66.9.

   También: Acerca de una posibilidad adicional para la presentación de modificaciones, ver regla 66.4.
   Acerca de la obligación del examinador de tomar en consideración modificaciones y/u objeciones, ver regla 66.4 *bis*.
   Acerca de una conversación informal con el examinador, ver regla 66.6.

   Si no se presenta una posición, el informe del Examen Preliminar Internacional será confeccionado fundado en este informe.

4. El día en el cual debe estar a más tardar confeccionado el informe de Examen Preliminar Internacional, según regla 69.2, es el 15/06/2004

Nombre y Dirección Postal del Organismo encargado del Examen Preliminar Internacional	Funcionario Apoderado
Europeisches Patentamt D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Sköldebrand, C Encargado formal (incl. prolongación de plazo) Sleex, C Tel: (+49-89) 2399-8044

I. **Fundamentos del Informe**

1. Con respecto a los **componentes** de la Solicitud Internacional (*las hojas de reemplazo que fueron presentadas al organismo como respuesta a la invitación acorde con el artículo 14 son válidas como "presentadas originalmente" en el marco de este informe*).

Descripción, páginas

1 - 51 según el texto presentado originalmente.

Reivindicaciones, N°

1 - 28 según el texto presentado originalmente.

2. Con respecto al **idioma**: todos los componentes mencionados anteriormente fueron suministrados o estaban a disposición del organismo en el idioma en el cual fue presentada la solicitud internacional o fueron presentados en la misma en tanto bajo este punto en tanto no si indique otra cosa en este punto.

Estos componentes estaban disponibles o fueron suministrados a este organismo en el idioma: ; el que se trata de:

☐ el idioma de la traducción que fue presentada a los efectos de la búsqueda internacional (según regla 23.1 b)).

☐ el idioma de publicación de la solicitud internacional (según regla 48.3 b)).

☐ el idioma de una traducción suministrada a los efectos del Examen Preliminar Internacional (según regla 55.2 y/o 55.3).

3. Desde el punto de vista de la **secuencia de nucleótidos y/o de aminoácidos** revelada en la solicitud internacional, el Examen Preliminar Internacional fue llevado a cabo basado sobre el protocolo de secuencias, el que:

☐ está contenido por escrito en la solicitud internacional.

☐ fue presentado en forma legible por computadora junto con la solicitud internacional.

☐ fue presentado posteriormente en forma escrita ante el organismo.

☐ fue presentado posteriormente en forma legible por computadora ante el organismo.

☐ se presentó la declaración de que el protocolo de secuencias presentado posteriormente por escrito no excede el contenido revelado en la solicitud internacional en el momento de la presentación.

☐ se presentó la declaración de que las informaciones vertidas en forma legible por computadora se corresponden con el protocolo de secuencias escrito.

4. Como consecuencia de las modificaciones caducó la siguiente documentación:

☐ Descripción, páginas:

☐ Reivindicaciones, N°:

☐ Ilustraciones, páginas:

5. ☐ Este informe fue elaborado sin tomar en cuenta (algunas de) las modificaciones, dado que las mismas, según opinión del organismo y por los motivos indicados, exceden el contenido revelado en el texto presentado originalmente (regla 70.2(c)).

6. Otras observaciones adicionales:

III No determinación de opinión con respecto a la novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial

1- Las cuestiones acerca de si la presente invención aparenta ser novedosa, involucra actividad inventiva (no obvia) o es de aplicabilidad industrial no fue examinada con respecto a:

☐ la Solicitud Internacional completa

☐ las reivindicaciones Nº

porque:

☐ la solicitud mencionada o las reivindicaciones mencionadas Nº se refieren al siguiente material, que no requiere un Examen Preliminar Internacional (*especificar*):

☐ la descripción, las reivindicaciones o los dibujos (*indicar abajo los elementos en particular*) o las reivindicaciones Nº mencionadas son tan poco claras que no se puede formar una opinión coherente (*especificar*):

☐ las reivindicaciones o las reivindicaciones Nº mencionadas están apoyadas tan inadecuadamente por la descripción que no se puede formar una opinión coherente.

☒ no se confeccionó ningún Informe de Búsqueda Internacional para las reivindicaciones 1 - 28 (todas parcialmente).

2. no se puede llevar a cabo un Examen Preliminar Internacional debido a anomalías en la lista de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos para cumplir con el standard provisto en el anexo C de las instrucciones administrativas:

☐ la forma escrita no está provista o no cumple con el standard.

☐ la forma legible por computadora no fue suministrada o no cumple con el standard.

V. Determinación fundada según la regla 66.2(a)(ii), con respecto a la novedad, de la actividad inventiva y de la aplicabilidad industrial; documentación y aclaraciones que apoyan esta determinación

1. Determinación

Novedad (N)	reivindicaciones 12 - 18
Actividad inventiva (IS)	reivindicaciones 1 - 11, 19 - 28
Aplicabilidad industrial (IA)	reivindicaciones

2. Documentación y aclaraciones

Ver Hoja adjunta

OPINIÓN ESCRITA
HOJA ADJUNTA

Con respecto al punto III
No determinación de opinión con respecto a la novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial

Se hace notar al solicitante acerca del hecho de que la presente opinión está basada sobre un informe de búsqueda incompleto, debido a falta de claridad y de apoyo en la descripción (art. PCT 6) y en una revelación insuficiente (art. PCT 5) de las reivindicaciones 1 – 28 (ver formulario PCT/ISA/210). Se hace notar que solo material investigado es objeto de un Examen Preliminar Internacional (regla PCT 66.1(e).

Aparentemente no se dan a conocer ejemplos específicos de los conjugados. Las reivindicaciones destinadas a ello soportan una falla en la descripción. Las unidades de efectores derivados de epotilona específicos listados en la reivindicación 3 aparentan no caer dentro de la fórmula genérica (I). En la reivindicación 1 dice que "G es un átomo de oxígeno o CH_2". También dice que "si G representa un grupo CH_2, D-E es CH_2-O". En otras palabras, el macrociclo de epotilona debe contener a lo menos un átomo de oxígeno en la posición D-E-G del anillo. Est no es el caso de los ejemplos de unidad de efector. En consecuencia, la reivindicación carece de claridad y soporte.

La muy amplia definición genérica de los ligadores (reivindicaciones 12, 13) comprenden sustancias tales como H_2CO_3. Se hace notar que tales reivindicaciones son reivindicaciones de productos y que el uso intentado como ligador no es una condición limitante. Dichas reivindicaciones carecen de soporte en toda su extensión

Con respecto al punto V
Determinación fundada según la regla 66.2(a)(ii), con respecto a la novedad, de la actividad inventiva y de la aplicabilidad industrial; documentación y aclaraciones que apoyan esta determinación

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: BERSUKER I B ET AL.: "Improved electron-conformational method of pharmacophore identification and bioactivity prediction. Application to angiotensin converting enzyme inhibitors". JOURNAL OF CHEMICAL INFORMATION AND COMPUTER SCIENCES 2000 NOV-DEC, VOL. 40, N° 6, NOVIEMBRE DE 2000 (2000-11) pp. 1363 – 1376, XP002274169 ISSN: 00959-2338

D2: EP 0 121 350 A (SMITHKLINE BECKMAN CORP) 10 de octubre de 1984 (1984-10-10)

D3: WO 03/005026 A (AMERSHAM BIOSCIENCES UK LTD; OSBORN NIGEL (GB); SWEET ALISON CLA) 16 de enero de 2003 (2003-01-16)

D4: WANG LAI-XI ET AL.: "Carbohydrate-centered maleimide cluster as a new type of templates for multivalent peptide assembling: Synthesis of multivalent HIV-1 gp41 peptides"

d f-m p
patents • trademarks • designs
Dörries
Frank-Molnia
& Pohlman

copy

Mail Postfach 22 16 61, D - 80506 München • *Visitors* Triftstrasse 13, D - 80538 München
Phone +49 89 210296 0 • *Fax* +49 89 210296 33 • info@df-mp.com • www.df-mp.com

European Patent Office
Erhardtstrasse 27
80331 Munich

September 17, 2004

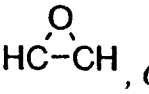
Official Ref.: WO 2004/012735 (Application No. PCT/EP03/08483)
Title: New Effector-Conjugates, Process for Their Preparation and Their Pharmaceutical Use
Applicant: Schering AG
Our Ref.: SCH10522PCT

IN REPLY TO THE WRITTEN OPINION OF AUGUST 10, 2004

I. Amendments to the Claims

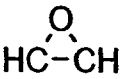
An amended claim 1 is enclosed herewith (see the enclosed replacement page 114), which is intended to replace original claim 1. The amendment refers to the definition of substituent group D-E and is reproduced below:

Original claim 1:

D-E *is a group H_2C-CH_2, HC=CH, C≡C, CH(OH)-CH(OH), CH(OH)-CH_2, CH_2-CH(OH),*  *, O-CH_2, or, if G represents a CH_2 group, D-E is CH_2-O,*

H. Ulrich Dörries • Dr. sc. nat., Dipl.-Biol., Patentanwalt, European Patent & Trademark Attorney
David Molnia • M.S. Elec. Eng., Patentanwalt, European Patent & Trademark Attorney, U.S. Patent Agent
Sandra Pohlman • B.S. Biology, U.S. Patent Attorney, Solicitor (England & Wales)
Michael Eder • Dr. sc. nat., Dipl.-Chem., Patentanwalt, European Patent & Trademark Attorney
Gisela Gerstberger • Dr. rer. nat., Dipl.-Chem., Patentanwältin, European Patent & Trademark Attorney

Amended claim 1:

D-E *is a group H_2C-CH_2, HC=CH, C≡C, CH(OH)-CH(OH), CH(OH)-CH_2,*  *, O-CH_2, or, if G represents a CH_2 group, D-E is* also *CH_2-O,*

We also enclose replacement page 3 which introduces the same amendment in the patent specification.

II. Amendments to the Specification

We noted a clerical error in the formula at page 2 of the specification (the "Pro" group should have been "G"). In order to correct this error, we herewith file replacement page 2 (see the enclosures). Support for this amendment is found, e.g., in claim 1 as filed.

III. Discussion of the Amendments

1. Under Item III of the Written Opinion, the Examiner stated that original claim 1 lacks clarity and support, apparently since in the Examiner's view the wording of the definition of the D-E group in claim 1 has to be construed in an exclusive manner, i.e., in case substituent G is a CH_2 group, D-E can only be CH_2-O, and thus, the D-E-G position would necessarily have to encompass at least one oxygen atom.

2. The applicant respectfully disagrees with the Examiner's construction of the original wording of claim 1. We submit the skilled reader, taking into account the structure and language of claim 1 and the teaching of the other claims and the patent specification, would readily conclude that the passage in question has to be construed in an inclusive manner, i.e., in case substituent G is a CH_2 group, the definition of D-E is extended to include CH_2-O as a further possible chemical group in addition to the previously listed groups. To make the wording of the definition even more clear, the above amendment has been introduced.

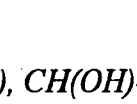
3. The fact that this amendment is readily admissible and simply corresponds to the way the skilled artisan would in any event read claim 1 will be apparent from the following considerations:

3.1 As would be immediately clear to the skilled reader of the application, in case substituent G were an oxygen atom (which is one of two options in claim 1) and group D-E a CH_2-O group, then the macrocycle in the formula of claim 1 would contain an organic peroxy group, which is known to have an intrinsically low stability due to the low energetic barrier for the homolytic bond cleavage between the oxygen atoms. The skilled person would therefore expect that the wording of claim 1 would not permit such configurations. On the other hand, based on chemical considerations, the skilled person would consider the presence of a single oxygen atom at any of positions G, D or E, as well as of two oxygen atoms separated by a CH_2 group, to be readily possible in the context of the chemical formula depicted in claim 1. The actual wording of claim 1 would be in keeping with these expectations, since the actual definitions used in claim 1 would allow each of G, D and E to be an oxygen atom, while the presence of two immediately adjacent oxygen atoms would be prohibited.

3.2 The skilled reader would also note that positions D and E in claim 1 are always defined as one group, D-E, i.e., as a group comprising two atoms of the macrocyclic ring system and being oriented in such a way that E is always located next to group G. It would thus be consistent with the skilled reader's expectations and understanding that if G is either an oxygen atom or CH_2, the claim allows D-E to assume all the meanings listed before the word "or", and that the group CH_2-O is an <u>additional</u> (rather than alternative) option if G is CH_2, but not if G is oxygen, since this would then lead to the formation of the above-mentioned organic peroxide. Consequently, we submit that this is the way the skilled person would read claim 1.

3.3 The claim construction suggested by the Examiner, in contrast, would be contrary to the skilled readers expectations which groups would have been intended by the applicant at positions D-E and G. There is no apparent chemical reason why the residues preceding the term "or" should be excluded when G is CH_2. Even if the skilled reader were to consider the claim construction suggested by the Examiner, he/she would conclude that the claim would then have been drafted as follows:

D-E *<u>if G represents oxygen,</u> is a group H_2C-CH_2, HC=CH, C≡C,*



CH(OH)-CH(OH), CH(OH)-CH_2, CH_2-CH(OH), , *O-CH_2,*

or, if G represents a CH_2 group, is CH_2-O,

Thus, we submit that a skilled reader who thoroughly studied claim 1 would conclude that the passage in question has to be construed in an <u>inclusive</u> manner, i.e., in case substituent G is a CH_2 group, the definition of D-E is extended to <u>include</u> CH_2-O as a further possible chemical group <u>in addition</u> to the previously listed groups.

3.4 The above interpretation of claim 1 is supported by the remainder of the application, particularly claims 2 and 3 (cf. pages 117-138) as well as by the preparative examples EL1-EL67 (cf. pages 52-99) and ELE1-ELE33 (cf. pages 100-112). As the Examiner noted in the Written Opinion (cf. heading "Re Item III", second paragraph), the particular epothilone compounds of claim 3 would not be encompassed by claim 1 when interpreted as done by the Examiner. However, claim 3 has been drafted as a dependent claim which would tell the skilled reader that its subject matter is intended by the applicant to be encompassed by original claim 1 (see also page 23 of the specification, where the compounds of claim 3 are explicitly introduced as "especially preferred according to the invention"). It is immediately clear that only the interpretation of claim 1 explained above would make sense, since the claim would otherwise not have been drafted in a dependent format.

3.5 The same applies to the content of claim 2, which is again dependent from claim 1. The skilled reader would note that G is further specified to be CH_2, and that D-E is defined to be H_2C-CH_2. Such a combination would be impossible if claim 1 was to be interpreted as suggested by the Examiner. Obviously, however, the subject matter of dependent claim 2 is intended (and would be understood to be intended) to be encompassed by claim 1.

3.6 Finally, all experimental examples listed above contain epothilone structures that support claim 1 as construed in the manner explained above. Since it would make no sense for the applicant to provide examples outside the scope of the main claim of the patent, this is a further indication for the inclusive interpretation as explained herein.

3.7 To summarize, we believe it is clear from both claim 1 itself as well as from the content of the other claims and the specification of the original application that the definition of

D-E in claim 1 has to be interpreted inclusively, i.e., that D-E may additionally (rather than exclusively) be CH_2-O in case G is CH_2. In order to make this even more clear, the definition of D-E has been redrafted in the manner as indicated in the enclosed replacement pages.

4. In the light of the above arguments and amendments, it is respectfully requested that the Examiner reconsider the corresponding objection under Article 6 PCT raised under the heading "Re Item III" in the Written Opinion. We would also highly appreciate if the Examiner would now include comments regarding the question of inventive step, at least of the claims in respect of which novelty was accepted in principle (i.e., claims 1-11 and 19-28).

Respectfully submitted,

Dr. H. Ulrich Dörries
Patentanwalt

UD/HS

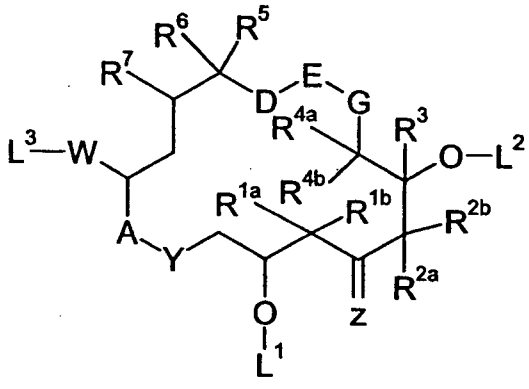
Enclosure
Replacement pages 2, 3, 114

Within the scope of this invention, surprisingly enough, a possibility has now been found to link the chemically very sensitive, highly-functionalized class of active agents of epothilones and analogs thereof to a high-molecular recognition unit via different linkers in different positions of the active agent.

The object of this invention is thus, *inter alia*,

1. to find a method to link highly active active agents from the structural class of the epothilones and epothilone derivatives to suitable linkers,
2. to synthesize suitable linkers,
3. to develop a method to link these epothilone-linker conjugates to recognition units, such as, for example, monoclonal antibodies or fragments thereof, to form immune conjugates that are both chemically and metabolically sufficiently stable for the development of a pharmaceutical, and that are superior to the epothilones or epothilone derivatives that are taken as a basis with respect to their therapeutic range, their selectivity of action and/or undesirable toxic side effects and/or the degree of their activity.

This invention accordingly comprises effector conjugates of general formula I



I,

in which

R^{1a}, R^{1b}, independently of one another, are hydrogen, C_1-C_{10} alkyl, aryl, aralkyl,

or together a $-(CH_2)_m$ group, in which m is 2 to 5,

R^{2a}, R^{2b}, independently of one another, are hydrogen, C_1-C_{10} alkyl, aryl, aralkyl, or together a $-(CH_2)_n$ group, in which n is 2 to 5, or C_2-C_{10}

alkenyl, or C_2-C_{10} alkynyl,

R^3 is hydrogen, C_1-C_{10} alkyl, aryl or aralkyl, and

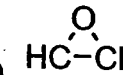
R^{4a}, R^{4b}, independently of one another, are hydrogen, C_1-C_{10} alkyl, aryl, aralkyl, or together a $-(CH_2)_p$ group, in which p is 2 to 5,

R^5 is hydrogen, C_1-C_{10} alkyl, aryl, aralkyl, CO_2H, CO_2alkyl, CH_2OH, CH_2OAlkyl, CH_2OAcyl, CN, CH_2NH_2, CH_2N(alkyl, acyl)$_{1,2}$, or CH_2Hal,

Hal is a halogen atom,

R^6, R^7 in each case are hydrogen, or together an additional bond, or together an oxygen atom, or together an NH group, or together an N-alkyl group, or together a CH_2 group, and

G is an oxygen atom or CH_2,

D-E is a group H_2C-CH_2, HC=CH, C≡C, CH(OH)-CH(OH), CH(OH)-CH_2, CH_2-CH(OH),  , O-CH_2, or, if G represents a CH_2 group, D-E is also CH_2-O,

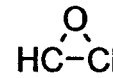
W is a group C(=X)R^8, or a bi- or tricyclic aromatic or heteroaromatic radical,

L^3 is hydrogen, or, if a radical in W contains a hydroxyl group, forms a group O-L^4 with the latter, or, if a radical in W contains an amino group, forms a group NR^{25}-L^4 with the latter,

R^{25} is hydrogen or C_1-C_{10} alkyl,

oxygen atom, or together an NH group, or together an N-alkyl group, or together a CH_2 group, and

G is an oxygen atom or CH_2,

D-E is a group H_2C-CH_2, HC=CH, C≡C, CH(OH)-CH(OH), CH(OH)-CH_2, CH_2-CH(OH),  , O-CH_2, or, if G represents a CH_2 group, D-E is also CH_2-O,

W is a group C(=X)R^8, or a bicyclic or tricyclic aromatic or heteroaromatic radical,

L^3 is hydrogen, or, if a radical in W contains a hydroxyl group, forms a group O-L^4 with the latter, or, if a radical in W contains an amino group, forms a group NR^{25}-L^4 with the latter,

R^{25} is hydrogen or C_1-C_{10} alkyl,

X is an oxygen atom, or two OR^{20} groups, or a C_2-C_{10} alkylenedioxy group that may be straight or branched, or H/OR^9, or a $CR^{10}R^{11}$ group,

R^8 is hydrogen, C_1-C_{10} alkyl, aryl, aralkyl, halogen or CN, and

R^9 is hydrogen or a protective group PG^X,

R^{10}, R^{11}, in each case independently of one another, are hydrogen, C_1-C_{20} alkyl, aryl, aralkyl, or together with a methylene carbon atom form a 5- to 7-membered carbocyclic ring,

Z can represent oxygen or H/OR^{12},

R^{12} can represent hydrogen or a protective group PG^Z,

Carta del 17/9/2004



Oficina de Patentes Europea

Erhardtstrasse 27

80331 Munich

Septiembre 17 de 2004

Referencia oficial: WO 2004/0121735 (Solicitud PCT/EP 03/08483)

Título: Nuevos conjugados de efectores, procedimientos para su preparación y su uso farmacéutico

Solicitante: Schreing AG

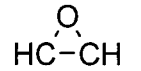
Nuestra ref.: SCH10522PCT

RESPUESTA A LA OPINIÓN ESCRITA DEL 10 DE AGOSTO DE 2004

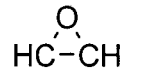
I. Correcciones en las reivindicaciones

Se incluye aquí una reivindicación corregida (ver la página 114 de reemplazo incluida), la que se entiende como reemplazante de la reivindicación 1 original. La corrección se refiere a la definición del grupo sustituyente D-E y se reproduce abajo:

Reivindicación 1 original:

D-E es un grupo H_2C-CH_2, HC=CH, C≡C, CH(OH)-CH(OH), CH(OH)-CH_2, CH_2-CH(OH),  *, O-CH_2, o, en caso de que G represente un grupo CH_2, es CH_2-O,*

Reivindicación 1 corregida:

D-E es un grupo H_2C-CH_2, HC=CH, C≡C, CH(OH)-CH(OH), CH(OH)-CH_2, CH_2-CH(OH),  *, O-CH_2, o, en caso de que G represente un grupo CH_2, también es CH_2-O,*

También incluimos la página de reemplazo 3, que introduce la misma corrección en la descripción de la patente.

II. Correcciones en la descripción

Hemos notado un error administrativo en la fórmula de la página 2 de la descripción (el grupo "Pro" debía ser "G"). A los fines de corregir este error, presentamos aquí la página de reemplazo 2 /ver los adjuntos). El soporte de esta corrección se encuentra, por ejemplo, en la reivindicación 1 tal como está presentada.

III. Discusión de las correciones

Bajo el ítem III de la opinión escrita, el examinador declara que la reivindicación original 1 carece de claridad y soporte, aparentemente, desde el punto de vista del examinador, el texto de la definición del grupo D_E en la reivindicación 1 está construida de una manera exclusiva, esto es, en el caso de que sustituyente sea e l grupo CH_2, D-E solo puede ser CH_2-O, y y, en consecuencia, la posición D-E-G debe necesariamente abarcar a lo menos un átomo de oxígeno.

2. El solicitante disiente respetuosamente de la construcción del examinador en el texto original de la reivindicación 1. El lector especializado, teniendo en cuenta la estructura y el lenguaje de la reivindicación 1 y la enseñanza de las otras reivindicaciones y de la descripción, llegará a una rápida conclusión de que el pasaje cuestionado debe ser construido de una manera inclusiva, esto es, en el caso de que sustituyente G es un grupo CH_2, la definición del grupo D-E está extendida a incluir CH_2-O como otro posible grupo químico, en adición a los grupos listados previamente. Para hacer más clara el texto de la definición se introdujo la corrección precedente.

3. El hecho de que esta corrección es fácilmente admisible

y corresponde simplemente a la manera en que el especialista leería en cualquier eventualidad la reivindicación 1 surge de las siguientes consideraciones:

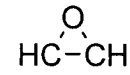
3.1 Como es inmediatamente claro para el lector especializado de la solicitud, en caso de que el sustituyente G sea un átomo de oxígeno (que es una de dos opciones en la reivindicación 1) y el grupo D-E sea un grupo CH_2-O, entonces el macrociclo en la fórmula de la reivindicación 1 contiene un grupo peroxi.orgánico, conocido por poseer una estabilidad intrínsicamente baja y correspondiente a la reducida barrera energética para la apertura del enlace homolítico entre los átomos de oxígeno. La persona especializada espera entonces que el texto de la reivindicación 1 no permita tales configuraciones. Por otro lado, y basado sobre consideraciones químicas, la persona especializada considera cono fácilmente posible, en el contexto de la fórmula química representada en la reivindicación 1, la presencia de un solo átomo de oxígeno en cualquiera de las posiciones G, D o E, así como la de dos átomos de oxígeno separados por un grupo CH_2. El actual texto de la reivindicación 1 cumple con estas expectativas, porque la actual definición utilizada en la reivindicación 1 permite que cada G, D o E sea un átomo de oxígeno, en tanto que

queda prohibida la presencia de dos oxígenos inmediatamente adyacentes.

3.2 El lector especializado también apreciará que las posiciones D y E de la reivindicación 1 están siempre definidas por un grupo, esto es, como un grupo que comprende dos átomos del sistema anular macrocíclico y está orientado demanera que E está siempre ubicado próximo al grupo G. Esto es entonces consistente con las expectativas del lector especializado y se entiende que siendo G tanto un átomo de oxígeno como un grupo CH_2, las reivindicación permite a D-E asumir todos los significados listados antes de la palabra "o" y que el grupo CH_2-O sea un una opción adicional (antes que alternativa) si G es CH_2, pero no si G es oxígeno, porque esto conduciría a la formación del peróxido orgánico mencionado precedentemente. En consecuencia, entendemos que esta es la manera en que la persona especializada leería la reivindicación 1.

3.3 La construcción de la reivindicación sugerida por el examinador, en contraste, contraría las expectativas del lector especializado, en que los grupos son concebidos por el solicitante en las posiciones D-E y G. No existe una razón química aparente de porqué los restos

que preceden la expresión "o" deben ser excluidos cuando G es CH_2. Inclusive si el lector especializado considera la construcción de la reivindicación sugerida por el examinador, concluye que la reivindicación puede entonces ser redactada como sigue:

D-E *si G representa oxígeno, es un grupo* H_2C-CH_2, *HC=CH,* $C\equiv C$, *CH(OH)-CH(OH), CH(OH)-*CH_2, CH_2*-CH(OH),*  *O-*CH_2, *o, en caso de que G represente un grupo* CH_2, *es* CH_2*-O,*

En consecuencia, entendemos que un lector especializado que estudia detalladamente la reivindicación 1 puede concluir que el pasaje en cuestión debe serconstruido de manera inclusiva, esto es, en el caso de que el sustituyente G es un grupo CH_2, la definición de D-E está extendida para incluir CH_2-O como otro posible grupo químico, adicionalmente a los grupos listados previamente.

3.4 La interpretación precedente de la reivindicación 1 está sustentada por la mención de las aplicaciones, en particular, las reivindicaciones 2 y 3 (cotejar pp. 117 - 138), así como por los ejemplos preparativos EL1 -

EL67 (cotajar pp. 52 - 99) y ELE1 - ELE 33 (cotajar pp. 100 - 112). Tal como el examinador lo hizo notar en la opinión escrita, (cotejar el apartado "Con respecto al punto III", segundo párrafo) los compuestos de epotilona particulares de la reivindicación 7 no están abarcados por la reivindicación 1 cuando se interpreta como lo hizo el examinador. No obstante, la reivindicación 3 ha sido redactada como una reivindicación dependiente que expresa al lector especializado que su objeto es concebido por el solicitante para ser abarcado por la reivindicación 1 original (ver también pp. 3 de la descripción, donde los compuestos de la reivindicación 3 están introducidos en forma explícita como "especialmente preferidos de acuerdo con la invención"). Es claramente evidente que solo la interpretación de la reivindicación explicada anteriormente puede tener sentido, porque sino la reivindicación no hubiera sido redactada en un formato dependiente.

3.4 Lo mismo es válido para el contenido de la reivindicación 2, que es asimismo dependiente de la reivindicación 1. El lector especializado puede apreciar que G también esta especificado como CH_2, y que D-E está definido como H_2C-CH_2. Tal combinación sería imposible si la reivindicación 1 fuera interpretada como sugiere el

examinador. Obviamente, no obstante, el objeto de la reivindicación dependiente 2 está concebido (y debe ser entendido como concebido) de manera de ser abarcado por la reivindicación 1.

3.6 Finalmente, todos los ejemplos experimentales listados anteriormente contienen estructuras de epotilona que sustentan la reivindicación 1 tal como está construida de la manera explicada arriba. Como no tiene sentido para el solicitante suministrar ejemplos por fuera del ámbito de esta reivindicación `principal, esta es otra indicación para la interpretación inclusiva, tal como se explica aquí.

3.7 Para resumir, entendemos que está claro tanto en la reivindicación 1 en sí misma así como en el contenido de las otras reivindicaciones y de la descripción de la solicitud original que la definición de D-E en la reivindicación 1 debe ser Interpretada como inclusiva, esto es, que D-E debe ser adicionalmente (antes que exclusivamente) CH_2-O en el caso en que G es CH_2. A los fines de hacer esto más claro, la definición de D-E ha sido nuevamente redactada de la manera indicada en las páginas de reemplazo adjuntas.

4. A la luz de los argumentos y correcciones precedentes, se solicita respetuosamente que el examinador reconsidere la correspondiente objeción según el artículo PCT 6 vertida en el apartado "con respecto al punto III" en la opinión escrita. Apreciaremos mucho también si el examinador incluyera ahora comentarios con respecto a la cuestión del la actividad inventiva, a lo menos delas reivindicaciones acerca de las cuales se aceptó la novedad (esto es, reivindicaciones 1 - 11 y 19 - 28).

Saludo de forma

(Firmado)

Dr. H. Ulrich Dörries
Agente de Patentes

Adjunto
Páginas de reemplazo 2, 3, 114

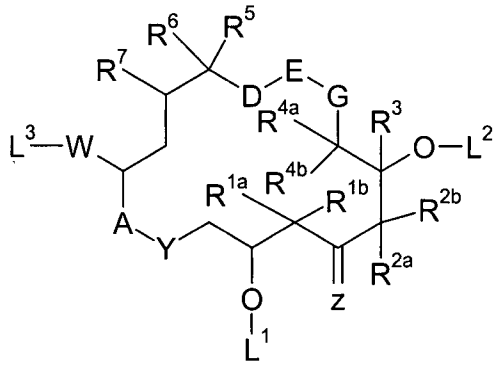
Página de reemplazo 2

En el marco de la presente invención, sorprendentemente se encontró una posibilidad para asociar las epotilonas, una clase de componentes activos químicamente muy sensible y altamente funcionalizada y sus análogos, con una unidad de reconocimiento de alto peso molecular por medio de diferentes ligadores en diversas posiciones del componente activo.

Por lo tanto, la presente invención tiene por objeto, entre otros,

1. hallar un método para ligar ingredientes activos altamente activos de la clase estructural de las epotilonas y los derivados de epotilonas con ligadores apropiados,
2. sintetizar ligadores apropiados,
3. desarrollar un método para unir estos conjugados de ligadores de epotilonas con unidades de reconocimiento como, por ejemplo, anticuerpos monoclonales o sus fragmentos, formando inmunoconjugados que sean suficientemente estables, tanto química como metabólicamente, para el desarrollo de un fármaco y que sean superiores a las epotilonas o a los derivados de epotilonas básicas en cuanto a su acción terapéutica, la selectividad de su acción y/o los efectos colaterales tóxicos no deseados y/o el alcance de su efecto.

La presente invención comprende conjugados de efectores de la fórmula general I



I,

donde

R^{1a}, R^{1b} son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo-C_1-C_{10}, arilo, aralquilo, o son juntos un grupo -$(CH_2)_m$, donde m es 2 a 5,

R^{2a}, R^{2b} son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo-C_1-C_{10}, arilo, aralquilo, o son juntos un grupo -$(CH_2)_n$, donde n es 2 a 5, o alquenilo-C_2-C_{10} o alquinilo-C_2-C_{10},

Página de reemplazo 3

alquenilo-C_2-C_{10} o alquinilo-C_2-C_{10},

R^3 es hidrógeno, alquilo-C_1-C_{10}, arilo o aralquilo,

y

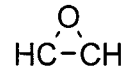
R^{4a}, R^{4b} son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo-C_1-C_{10}, arilo, aralquilo, o son juntos un grupo -$(CH_2)_p$, donde p es 2 a 5,

R^5 es hidrógeno, alquilo-C_1-C_{10}, arilo, aralquilo, CO_2H, CO_2alquilo, CH_2OH, CH_2O-alquilo, CH_2O-acilo, CN, CH_2NH_2, CH_2N(alquilo, acilo)$_{1,2}$ o CH_2Hal,

Hal es un átomo de halógeno,

R^6, R^7 son, en cada caso, hidrógeno o son juntos un enlace adicional, o son juntos un átomo de oxígeno, o son juntos un grupo NH, o son juntos un grupo N-alquilo, o son juntos un grupo CH_2, y

G es un átomo de oxígeno o CH_2,

D-E es un grupo H_2C-CH_2, HC=CH, C≡C, CH(OH)-CH(OH), CH(OH)-CH_2, CH_2-CH(OH),  , O-CH_2, o, en caso de que G represente un grupo CH_2, D-E es también CH_2-O,

W es un grupo C(=X)R^8, o es un radical aromático o heteroaromático bi o tricíclico,

L^3 es hidrógeno o, en caso de que un radical en W contenga un grupo hidroxilo, forma con éste un grupo O-L^4 o, en caso de que un radical en W contenga un grupo amino,

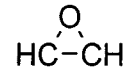
forma con éste un grupo $NR^{25}-L^4$,

R^{25} es hidrógeno o alquilo-C_1-C_{10},

Página de reemplazo 114

un átomo de oxígeno, o son juntos un grupo NH, o son juntos un grupo N-alquilo, o son juntos un grupo CH_2, y

G es un átomo de oxígeno o CH_2,

D-E es un grupo H_2C-CH_2, HC=CH, C≡C, CH(OH)-CH(OH), CH(OH)-CH_2, CH_2-CH(OH),  , O-CH_2, o, en caso de que G represente un grupo CH_2, D-E es también CH_2-O,

W es un grupo $C(=X)R^8$, o es un radical aromático o heteroaromático bi o tricíclico,

L^3 es hidrógeno o, en caso de que un radical en W contenga un grupo hidroxilo, forma con éste un grupo O-L^4 o, en caso de que un radical en W contenga un grupo amino, forma con éste un grupo NR^{25}-L^4,

R^{25} es hidrógeno o alquilo-C_1-C_{10},

X es un átomo de oxígeno, o dos grupos OR^{20}, o un grupo alquilendioxi-C_2-C_{10}, que puede ser de cadena lineal o ramificada, o H/OR^9, o un grupo $CR^{10}R^{11}$;

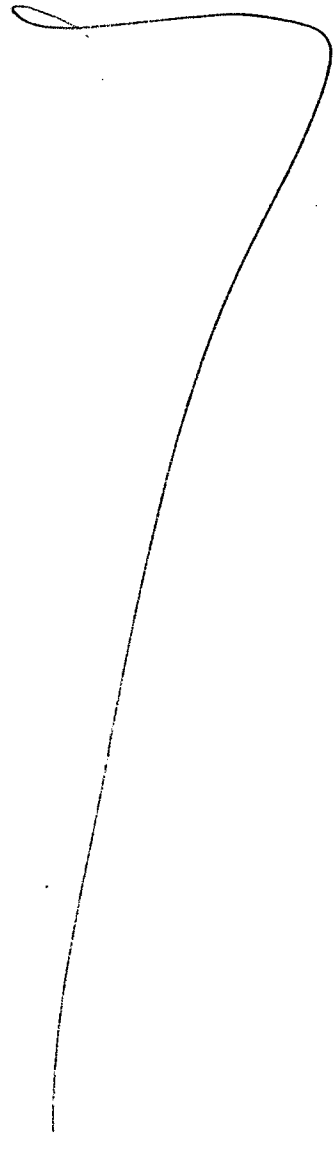
R^8 es hidrógeno, alquilo-C_1-C_{10}, arilo, aralquilo, halógeno o CN, y

R^9 es hidrógeno o un grupo de protección PG^X,

R^{10}, R^{11} son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo-C_1-C_{20}, arilo, aralquilo, o forman juntos un anillo carbocíclico de 5 a 7 miembros con un átomo de carbono de metileno,

Z es oxígeno o H/OR^{12},

R^{12} es hidrógeno o un grupo de protección PG^{Z},



Nuevos conjugados de efectores, procedimientos para su preparación y su uso farmacéutico

MEMORIA DESCRIPTIVA

Una mejor comprensión y reconocimiento de las regiones de unión, especialmente en el área de los anticuerpos monoclonales o sus fragmentos contra antígenos específicos de tumores, ofrece la posibilidad de pensar en una terapia tumoral selectiva por liberación dirigida de un componente antitumoral activo hacia el objetivo.

La condición para este enfoque, en el cual se acopla un componente activo (efector) altamente activo (tóxico) a una unidad de reconocimiento, específica de tumores, de alto peso molecular como, por ejemplo, a un anticuerpo, consiste en una gran inactividad del conjugado, cuyos componentes mínimos representan una unidad de reconocimiento y un efector, hasta alcanzar el objetivo (tumor). Una vez en el objetivo, el conjugado se une a la superficie celular y el componente activo puede ser liberado, opcionalmente después de una internalización previa de todo el complejo.

Sin embargo, la terapia exitosa de tumores sólidos, sobre todo con anticuerpos monoclonales, puede ser restringida por una penetración insuficiente del anticuerpo en el tumor y la distribución heterogénea del correspondiente antígeno asociado al tumor en el tejido tumoral.

Estas limitaciones podrían evitarse atacando de modo

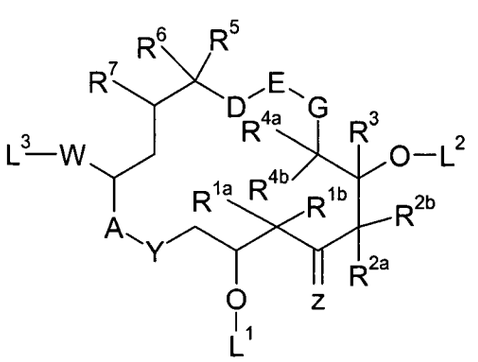
específico el sistema vascular tumoral. El crecimiento de tumores por debajo de un volumen de aproximadamente 2 mm^3 depende de una neoangiogénesis. El posterior crecimiento se basa sobre un sistema vascular intacto que garantiza el abastecimiento de nutrientes o la eliminación de productos de desecho. Por este motivo, la destrucción selectiva de este sistema debería llevar a la muerte del tumor. El ataque del sistema vascular del tumor promete una serie de ventajas frente al ataque directo del tumor propiamente dicho. En comparación con las células tumorales, las células endoteliales son de más fácil acceso, ya que no debe penetrarse ningún tejido tumoral. El daño de un vaso tumoral debería conducir a la muerte de miles de células tumorales. Para dañar un vaso tumoral no es necesario de matar todas las células endoteliales. El ataque específico de células endoteliales en los tumores o en sus proximidades, minimiza los efectos colaterales sistémicos. Las células endoteliales son genéticamente muy estables, de modo que la probabilidad de que desarrollen resistencia a un agente antitumoral es baja.

En el marco de la presente invención, sorprendentemente se encontró una posibilidad para asociar las epotilonas, una clase de componentes activos químicamente muy sensible y altamente funcionalizada y sus análogos, con una unidad de reconocimiento de alto peso molecular por medio de diferentes ligadores en diversas posiciones del componente activo.

Por lo tanto, la presente invención tiene por objeto entre otros,

1. hallar un método para ligar ingredientes activos altamente activos de la clase estructural de las epotilonas y los derivados de epotilonas con ligadores apropiados,
2. sintetizar ligadores apropiados,
3. desarrollar un método para unir estos conjugados de ligadores de epotilonas con unidades de reconocimiento como, por ejemplo, anticuerpos monoclonales o sus fragmentos, formando inmunoconjugados que sean suficientemente estables, tanto química como metabólicamente, para el desarrollo de un fármaco y que sean superiores a las epotilonas o a los derivados de epotilonas básicas en cuanto a su acción terapéutica, la selectividad de su acción y/o los efectos colaterales tóxicos no deseados y/o el alcance de su efecto.

La presente invención comprende conjugados de efectores de la fórmula general I



I,

donde

R^{1a}, R^{1b} son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo-C_1-C_{10}, arilo, aralquilo, o son juntos un grupo -$(CH_2)_m$, donde m es 2 a 5,

R^{2a}, R^{2b} son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo-C_1-C_{10}, arilo, aralquilo, o son juntos un grupo -$(CH_2)_n$, donde n es 2 a 5, o alquenilo-C_2-C_{10} o alquinilo-C_2-C_{10},

R^3 es hidrógeno, alquilo-C_1-C_{10}, arilo o aralquilo,

y

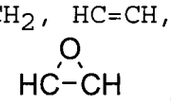
R^{4a}, R^{4b} son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo-C_1-C_{10}, arilo, aralquilo, o son juntos un grupo -$(CH_2)_p$, donde p es 2 a 5,

R^5 es hidrógeno, alquilo-C_1-C_{10}, arilo, aralquilo, CO_2H, CO_2alquilo, CH_2OH, CH_2O-alquilo, CH_2O-acilo, CN, CH_2NH_2, CH_2N(alquilo, acilo)$_{1,2}$ o CH_2Hal,

Hal es un átomo de halógeno,

R^6, R^7 son, en cada caso, hidrógeno o son juntos un enlace adicional, o son juntos un átomo de oxígeno, o son juntos un grupo NH, o son juntos un grupo N-alquilo, o son juntos un grupo CH_2, y

G es un átomo de oxígeno o CH_2,

D-E es un grupo H_2C-CH_2, HC=CH, C≡C, CH(OH)-CH(OH), CH(OH)-CH_2, CH_2-CH(OH),  , O-CH_2, o, en caso de que G

represente un grupo CH_2, también es CH_2-O,

W es un grupo $C(=X)R^8$, o es un radical aromático o heteroaromático bi o tricíclico,

L^3 es hidrógeno o, en caso de que un radical en W contenga un grupo hidroxilo, forma con éste un grupo O-L^4 o, en caso de que un radical en W contenga un grupo amino, forma con éste un grupo NR^{25}-L^4,

R^{25} es hidrógeno o alquilo-C_1-C_{10},

X es un átomo de oxígeno, o dos grupos OR^{20}, o un grupo alquilendioxi-C_2-C_{10}, que puede ser de cadena lineal o ramificada, o H/OR^9, o un grupo $CR^{10}R^{11}$;

R^8 es hidrógeno, alquilo-C_1-C_{10}, arilo, aralquilo, halógeno o CN, y

R^9 es hidrógeno o un grupo de protección PG^X,

R^{10}, R^{11} son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo-C_1-C_{20}, arilo, aralquilo, o forman juntos un anillo carbocíclico de 5 a 7 miembros con un átomo de carbono de metileno,

Z es oxígeno o H/OR^{12},

R^{12} es hidrógeno o un grupo de protección PG^Z,

A-Y es un grupo O-C(=O), O-CH_2, CH_2-C(=O), NR^{21}-C(=O) o NR^{21}-SO_2,

R^{20} es alquilo-C_1-C_{20},

R^{21} es un átomo de hidrógeno o alquilo-C_1-C_{10},

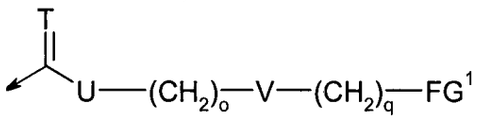
PG^X, PG^Y,

PG^Z son un grupo de protección PG, y

L^1, L^2, L^4 son, independientemente entre sí, hidrógeno, un grupo C(=O)Cl, un grupo C(=S)Cl, un grupo PG^Y o un ligador de la fórmula general (III) o (IV);

con la condición de que al menos un sustituyente L^1, L^2 o L^4 represente un ligador de la fórmula general (III) o (IV);

el ligador de la fórmula general (III) tiene la siguiente estructura,



III,

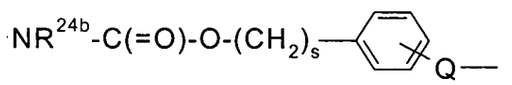
donde

T es oxígeno o azufre,

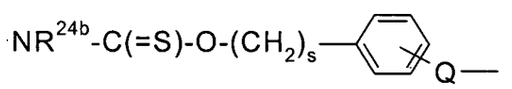
U es oxígeno, CHR^{22}, CHR^{22}-NR^{23}-C(=O)-, CHR^{22}-NR^{23}-C(=S)-, O-C(=O)-CHR^{22}-NR^{23}-C(=O)-, O-C(=O)-CHR^{22}-NR^{23}-C(=S)- o NR^{24a},

o es 0 a 15,

V es un enlace, arilo, un grupo



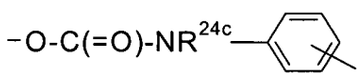
o un grupo



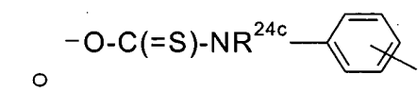
,

s es 0 a 4,

Q es un enlace, O-C(=O)-NR^{24c}, O-C(=S)-NR^{24c},



o



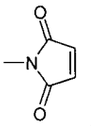
,

R^{22} es hidrógeno, alquilo-C_1-C_{10}, arilo o aralquilo,

R^{23} es hidrógeno o alquilo-C_1-C_{10},

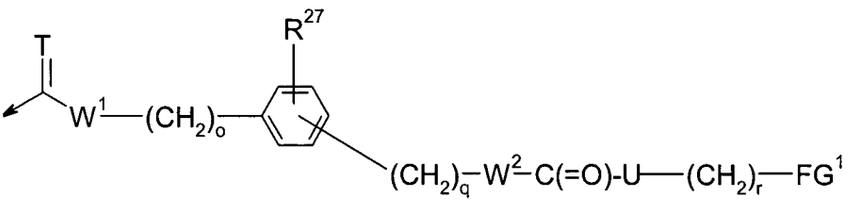
R^{24a}, R^{24b}, R^{24c} son, independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo-C_1-C_{10},

q es 0 a 15,

FG^1 es alquil C_1-C_{10}-S_3 ,  ,  ,  , 

,  , o CO_2H; y

el ligador de la fórmula general (IV) tiene la siguiente estructura,



IV,

donde

T es oxígeno o azufre,

W^1, W^2 son iguales o diferentes y son oxígeno o NR^{24a},

o es 0 a 5,

R^{22} es hidrógeno, alquilo-C_1-C_{10}, arilo o aralquilo,

R^{23} es hidrógeno o alquilo-C_1-C_{10},

R^{24a} es hidrógeno o alquilo-C_1-C_{10},

R^{27} es halógeno, CN, NO_2, CO_2R^{28}, OR^{28},

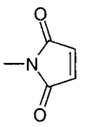
R^{28} es hidrógeno, alquilo-C_1-C_{10}, arilo o aralquilo,

q es 0 a 5,

U es oxígeno, CHR^{22}, CHR^{22}-NR^{23}-C(=O)-, CHR^{22}-NR^{23}-

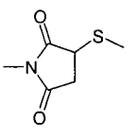
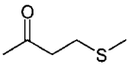
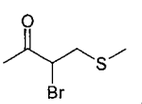
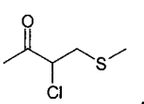
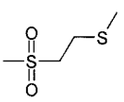
C(=S)- o alquilo-C_1-C_{20},

r es 0 a 20,

FG^1 es alquil C_1-C_{10}-S_3,  ,  ,  ,  ,  o CO_2H;

en carácter de isómero unitario o mezcla de distintos isómeros y/o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La invención describe además, la preparación de conjugados de unidades de reconocimiento de efectores de la fórmula general (I), donde los sustituyentes tienen los significados mencionados más arriba, pero donde al menos un grupo FG^1 está reemplazado por un grupo FG^{2a} o FG^{2b}, donde FG^{2a} o FG^{2b} pueden tener los siguientes significados:

FG^{2a} es -S-S-,  ,  ,  ,  , 

FG^{2b} es -CONH-

y donde una unidad de reconocimiento está conjugada a través de un átomo de azufre con el grupo FG^{2a}, donde el átomo de azufre indicado es un componente de la unidad de reconocimiento, o a través de una función amida del grupo FG^{2b}, donde el átomo de nitrógeno indicado es un componente de la unidad de reconocimiento;

donde la unidad de reconocimiento puede ser, por ejemplo, un péptido, un receptor soluble, una citocina, una linfocina, un aptámero, un spiegelmer, una proteína recombinante, una estructura *framework*, un anticuerpo monoclonal o un fragmento de anticuerpo monoclonal.

De acuerdo con la presente invención, los conjugados de unidades de reconocimiento de efectores mencionados pueden comprender una o varias unidades de reconocimiento; en este caso,las unidades de reconocimiento pertenecientes a un conjugado pueden ser idénticas o diferentes. Se prefiere que las unidades de reconocimiento de un conjugado sean idénticas.

Los conjugados de unidades de reconocimiento de efectores de la invención pueden usarse en forma de sus clatratos de α-, β- o γ-ciclodextrina o en forma de composiciones liposómicas o pegiladas.

Los conjugados de la invención se aplican con preferencia para el tratamiento de patologías que están asociadas con procesos proliferativos. Se menciona, a modo de ejemplo, la terapia de los más diferentes tumores,la terapia de afecciones inflamatorias y/o neurodegenerativas como esclerosis múltiple o mal de Alzheimer, la terapia de enfermedades asociadas con la angiogénesis como el crecimiento de tumores sólidos, artritis reumatoide o afecciones del fondo de ojo.

La obtención de las epotilonas, sus precursores y deri-

vados de la fórmula general I se lleva a cabo de acuerdo con métodos conocidos por el especialista tal como se describe, por ejemplo, en los documentos DE 19907588, WO 98/25929, WO 99/58534, WO 99/2514, WO 99/67252, WO 99/67253, WO 99/7692, EP 99/4915, WO 00/485, WO 00/1333, WO 00/66589, WO 00/49019, WO 00/49020, WO 00/49021, WO 00/71521, WO 00/37473, WO 00/57874, WO 01/92255, WO 01/81342, WO 01/73103, WO 01/64650, WO 01/70716, US 6204388, US 6387927, US 6380394, US 02/52028, US 02/58286, US 02/62030, WO 02/32844, WO 02/30356, WO 02/32844, WO 02/14323, WO 02/8440.

Como grupos alquilo R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^3, R^{4a}, R^{4b}, R^5, R^8, R^{10}, R^{11}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24a}, R^{24b}, R^{24c}, R^{25} y R^{26} deben considerarse los grupos alquilo de cadena lineal o ramificada con 1-20 átomos de carbono como,p.ej., metilo, etilo,propilo, isopropilo,butilo, isobutilo, ter.-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, heptilo, hexilo, decilo.

Los grupos alquilo R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^3, R^{4a}, R^{4b}, R^5, R^8, R^{10}, R^{11}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24a}, R^{24b}, R^{24c}, R^{25} y R^{26} puede estar, además, perfluorados o sustituidos por 1-5 átomos de halógeno, grupos hidroxi, grupos alcoxi-C_1-C_4 o grupos arilo-C_6-C_{12} (que pueden estar sustituidos por 1-3 átomos de halógeno).

Como radical arilo R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^3, R^{4a}, R^{4b}, R^5, R^8, R^{10}, R^{11}, R^{22}, R^{26} y V se consideran los radicales carbocíclicos o heterocíclicos sustituidos e insustituidos

por uno o varios heteroátomos como fenilo, naftilo, furilo, tienilo, piridilo, pirazolilo, pirimidinilo, oxazolilo, piridazinilo, pirazinilo, quinolilo, tiazolilo, benzotiazolilo o benzoxazolilo, que pueden estar mono o polisustituidos por halógeno, OH, O-alquilo, CO_2H, alquilo-CO_2, $-NH_2$, $-NO_2$, $-N_3$, -CN, alquilo-C_1-C_{20}, acilo-C_1-C_{20} o grupos aciloxi-C_1-C_{20}. Los heteroátomos pueden estar oxidados, siempre y cuando no se pierda el carácter aromático como, por ejemplo, la oxidación de un piridilo en un N-óxido de piridilo.

Como radicales arilo W bi y tricíclicos se consideran los radicales carbocíclicos o heterocíclicos sustituidos e insustituidos por uno o varios heteroátomos como naftilo, antrilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, benzoxazinilo, benzofuranilo, indolilo, indazolilo, quinoxalinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tienopiridinilo, piridopiridinilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo o dihidroindolilo, que pueden estar mono o polisustituidos por halógeno, OH, O-alquilo, CO_2H, alquilo-CO_2, $-NH_2$, $-NO_2$, $-N_3$, -CN, alquilo-C_1-C_{20}, acilo-C_1-C_{20} o grupos aciloxi-C_1-C_{20}. Los heteroátomos pueden estar oxidados siempre y cuando no se pierda de esta manera el carácter aromático como, por ejemplo, la oxidación de un quinolilo en un N-óxido de quinolilo.

Los grupos aralquilo en R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^3, R^{4a}, R^{4b}, R^5, R^8, R^{10}, R^{11}, R^{22} y R^{26} pueden contener en el ani-

llo hasta 14 átomos de C, con preferencia, de 6 a 10 y en la cadena de alquilo, de 1 a 8, con preferencia, de 1 a 4 átomos de C. Como radicales aralquilo se consideran, por ejemplo, bencilo, feniletilo, naftilmetilo, naftiletilo, furilmetilo, tieniletilo o piridilpropilo. Los anillos pueden estar mono o polisustituidos por halógeno, OH, O-alquilo, CO_2H, alquilo-CO_2, -NO_2, -N_3, -CN, alquilo-C_1-C_{20}, acilo-C_1-C_{20} o grupos aciloxi-C_1-C_{20}.

Como representantes para los grupos de protección PG se pueden mencionar tris(alquil C_1-C_{20})sililo, bis(alquil C_1-C_{20})-arilsililo, (alquil C_1-C_{20})-diarilsililo, tris(aralquil)-sililo, alquilo-C_1-C_{20}, alquenilo-C_2-C_{20}, cicloalquilo-C_4-C_7 que puede contener adicionalmente en el anillo un átomo de oxígeno,arilo, aralquilo-C_7-C_{20}, acilo-C_1-C_{20}, aroilo, alcoxicarbonilo-C_1-C_{20}, alquilsulfonilo-C_1-C_{20} y arilsulfonilo.

Como radicales alquilo, sililo y acilo para los grupos de protección PG se consideran sobre todo los radicales conocidos por el especialista. Con preferencia, son radicales alquilo o sililo fácilmente clivables de los correspondientes éteres de alquilo y sililo-Como, p.ej., el radical metoximetilo, metoxietilo, etoxietilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, trimetilsililo, trietilsililo, ter.-butildimetilsililo, ter.-butildifenilsililo, tribencilsililo, trisopropilsililo, bencilo, para-nitrobencilo, para-metoxi-

bencilo y radicales alquilsulfonilo y arilsulfonilo. Como radical alcoxicarbonilo se tiene en cuenta, por ejemplo, el tricloroetiloxicarbonilo (Troc). Como radicales acilo se consideran, p.ej., formilo, acetilo, propionilo, isopropionilo, triclorometilcarbonilo, pivalilo, butirilo o benzoilo que pueden estar sustituidos por grupos amino y/o hidroxi.

Como grupos de protección amino PG se consideran los radicales conocidos por el especialista. Se mencionan, a modo de ejemplo, el grupo Alloc, Boc, Z, bencilo, f-Moc, Troc, base Sta o base benzosta.

Como átomos de halógeno se consideran flúor, cloro, bromo o yodo.

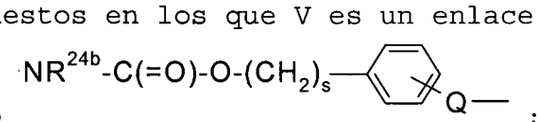
Los grupos acilo pueden contener 1 a 20 átomos de carbono, prefiriéndose los grupos formilo, acetilo, propionilo, isopropionilo y pivalilo.

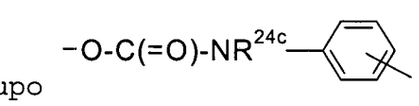
El grupo alquilen C_2-C_{10}-α,ω-dioxi posible para X es, con preferencia, un grupo etilencetal o neopentilcetal.

Los compuestos de preferencia de la fórmula general I son aquellos en los que A-Y es O-C(=O) o NR^{21}-C(=O), D-E es un grupo H_2C-CH_2, G es un grupo CH_2, Z es un átomo de oxígeno, R^{1a}, R^{1b} son en cada caso alquilo-C_1-C_{10} o juntos son un grupo -$(CH_2)_p$ con p = 2 ó 3 ó 4, R^{2a}, R^{2b} son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo-C_1-C_{10}, alquenilo-C_2-C_{10} o alquinilo-C_2-C_{10}, R^3 es hidrógeno; R^{4a}, R^{4b} son, independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo-C_1-C_{10}; R^5 es

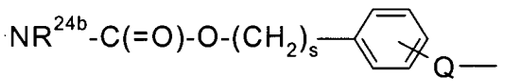
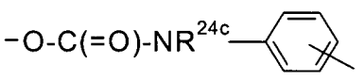
hidrógeno, o alquilo-C_1-C_4 o CH_2OH o CH_2NH_2 o CH_2N(alquilo, acilo)$_{1,2}$ o CH_2Hal, R^6 y R^7 son juntos un enlace adicional o son juntos un grupo NH o son juntos un grupo N-alquilo o son juntos un grupo CH_2 o son juntos un átomo de oxígeno, W es un grupo $C(=X)R^8$ o un radical 2-metilbenzotiazol-5-ilo o un radical 2-metilbenzoxazol-5-ilo o un radical quinolin-7-ilo o un radical 2-aminometilbenzotiazol-5-ilo o un radical 2-hidroximetilbenzotiazol-5-ilo o un radical 2-aminometil-benzoxazol-5-ilo o un radical 2-hidroximetilbenzoxazol-5-ilo, X es un grupo $CR^{10}R^{11}$, R^8 es hidrógeno o alquilo-C_1-C_4 o un átomo de flúor o un átomo de cloro o un átomo de bromo, R^{10}/R^{11} son hidrógeno/2-metiltiazol-4-ilo o hidrógeno/2-piridilo o hidrógeno/2-metiloxazol-4-ilo o hidrógeno/2-aminometiltiazol-4-ilo o hidrógeno/2-aminometiloxazol-4-ilo o hidrógeno/2-hidroximetiltiazol-4-ilo o hidrógeno/2-hidroximetiloxazol-4-ilo.

Como ligadores de la fórmula general (III) se prefieren los compuestos en los cuales V es un enlace o un radical arilo o es igual a cero y T es un átomo de oxígeno.

Como ligadores de la fórmula general (III) también se prefieren aquellos compuestos en los que V es un enlace o un radical arilo o un grupo 

; o es 0 a 4 y Q es un enlace o un grupo 

; y o es 0

a 4. Se prefieren en especial los compuestos de la fórmula general (III), donde V es un enlace o un grupo  ; Q es un enlace o un grupo  ; o es igual a 0, 2 ó 3; s es igual a 1; y T es un átomo de oxígeno.

Como ligadores de la fórmula general (IV) se prefieren aquellos compuestos en los que o es 0 a 4 y q es 0 a 3. Se prefieren especialmente aquellos compuestos de la fórmula general (IV), donde o es 0, 2 ó 3; W^1 es un átomo de oxígeno; q es igual a 0; R^{22} es hidrógeno, alquilo-C_1-C_3 o aralquilo; R^{23} es hidrógeno o alquilo-C_1-C_3; R^{24a} es hidrógeno o alquilo-C_1-C_3; R^{27} es flúor, cloro, CN, NO_2, CO_2R^{28} u OR^{28}; R^{28} es hidrógeno o alquilo-C_1-C_5; y U es oxígeno, CHR^{22} o CHR^{22}-NR^{23}-C(=O).

Como proteínas recombinantes para usar como unidad de reconocimiento se consideran, por ejemplo, las regiones de unión derivadas de los anticuerpos, llamadas CDRs.

Como estructuras *framework* para usar como unidad de reconocimiento se consideran, por ejemplo, las estructuras de alto peso molecular que no derivan de anticuerpos. Se mencionan, a modo de ejemplo, las estructuras de fibronectina tipo 3 y cristalinas.

Como fragmentos de anticuerpos monoclonales para usar como unidad de reconocimiento se mencionan, por ejemplo, Fv,

Fab, $F(ab)_2$ de cadena única y multímeros recombinantes.

Como unidades de reconocimiento preferidas se consideran aquellas que son apropiadas por ejemplo para el reconocimiento y/o el diagnóstico y/o la terapia de tumores sólidos y patologías malignas del sistema hematopoyético.

Como otras unidades de reconocimiento de preferencia se consideran aquellas que posibilitan un reconocimiento selectivo del sistema vascular específico de la patología, con preferencia, la angiogénesis.

La tabla 1 detalla ejemplos de unidades de reconocimiento de particular preferencia para el tratamiento de tumores sólidos.

TABLA 1

Tumor	Antígeno identidad / características	Anticuerpos monoclonales	Referencias
Ginecol. (GY)	CA 125' >200 kD GP mucina	OC 125	Kabawat et al., 1983; Szymendera, 1986
Ovárico	80 Kd GP	OC 133	Masuko et al., Cancer Res, 1984
Ovárico	'SGA' 360 Kd GP	OMI	de Krester et al., 1986
Ovárico	Mucina M_r alta	Mo v1	Miotti et al., Cancer Res, 1985

Ovárico	Mucina M_r alta/ glucolípido	Mo v2	Miotti et al., Cancer Res, 1985
Ovárico	NS	3C2	Tsuji et al., Cancer Res, 1985
Ovárico	NS	4C7	Tsuji et al., Cancer Res, 1985
Ovárico	Mucina M_r alta	ID3	Gangopadhyay et al., 1985
Ovárico	Mucina M_r alta	DU-PAN-2	Lan et al., 1985
GY	7700 Kd GP	F 36/22	Croghan et al., 1984
Ovárico	'gp 68' 48 Kd GP	$4F_7/7A_{10}$	Bhattacharia et al., 1984
GY	40, 42kD GP	OV-TL3	Poels et al., 1986
GY	'TAG-72' mucina M_r alta	B72.3	Thor et al., 1986
Ovárico	300-400 Kd GP	DF_3	Kufe et al., 1984
Ovárico	60 Kd GP	$2C_8/2F_7$	Bhattacharia et al., 1985
GY	105 Kd GP	MF 116	Mattes et al., 1984
Ovárico	38-40 kD GP	Mov18	Miotti et al., 1987
GY	'CEA' 180 Kd GP	CEA 11-H5	Wagener et al., 1984
Ovárico	CA 19-9 o GICA	CA 19-9 (1116NS 19-9)	Atkinson et al., 1982

Ovárico	'FLAP' 67 Kd GP	H17-E2	McDicken et al., 1985
Ovárico	72 Kd	791T/36	Perkins et al., 1985
Ovárico	69 Kd PLAP	$NDOG_2$	Sunderland et al., 1984
Ovárico	M_r PLAP desconocido	H317	Johnson et al., 1981
Ovárico	$p185^{HER2}$	4D5, 3H4, 7C2, 6E9, 2C4, 7F3, 2H11, 3E8, 5B8, 7D3, SB8	Shepard et al., 1991
Uterino, ovárico	HMFG-2	HMFG2	Epenetos et al., 1982
GY	HMFG-2	3.14.A3	Burchell et al., 1983
Mama	330-450 Kd GP	DF3	Hayes et al., 1985
Mama	NS	NCRC-11	Ellis et al., 1984
Mama	37kD	3C6F9	Mandeville et al., 1987
Mama	NS	MBE6	Teramoto et al., 1982
Mama	NS	CLNH5	Glassy et al., 1983
Mama	47 Kd GP	MAC 40/43	Kjeldsen et al., 1986

Mama	M_r GP alto	EMA	Sloane et al., 1981
Mama	M_r GP alto	HMFG1 HFMG2	Arklie et al., 1981
Mama	NS	3.15.C3	Arklie et al., 1981
Mama	NS	M3, M8, M24	Foster et al., 1982
Mama	1 (Ma) grupo sanguíneo Ags	M18	Foster et al., 1984
Mama	NS	67-D-11	Rasmussen et al., 1982
Mama	Receptor de estrógenos	D547Sp, D75P3, H222	Kinsel et al., 1989
Mama	Receptor EGF	Anti EGF	Sainsbury et al., 1985
Mama	Receptor de laminina	LR-3	Horan Hand et al., 1985
Mama	*erb* B-2 p185	TA1	Gusterson et al., 1988
Mama	NS	H59	Hendler et al., 1981
Mama	126 Kd GP	10-3D-2	Soule et al., 1983
Mama	NS	HmAB1,2	Imam et al., 1984; Schlom et al., 1985
Mama	NS	MBR 1,2,3	Menard et al., 1983

Mama	95 Kd	24-17-1	Thompson et al., 1983
Mama	100 Kd	24-17-2 (3E1-2)	Croghan et al., 1983
Mama	NS	F36/22.M7/105	Croghan et al., 1984
Mama	24 Kd	C11, G3, H7	Adams et al., 1983
Mama	90 Kd GP	B6-2	Colcher et al., 1981
Mama	CEA & 180 Kd GP	B1-1	Colcher et al., 1983
Mama	Colon & páncreas similar mucina Ca 19-9	Cam 17-1	Imperial Cancer Research Technology MAb listing
Mama	Proteína de núcleo de la mucina de la leche	SM3	Imperial Cancer Research Technology Mab listing
Mama	Proteína de núcleo de la mucina de la leche	SM4	Imperial Cancer Research Technology Mab listing
Mama	Mucina de la leche purificada por afinidad	C-Mul (566)	Imperial Cancer Research Technology Mab listing
Mama	$P185^{HER2}$	4D5 3H4, 7C2, 6E9, 2C4, 7F3, 2H11, 3E8, 5B8, 7D3, 5B8	Shepard et al., 1991

Mama	CA 125 >200 Kd GP	OC 125	Kabawat et al., 1985
Mama	Mucina M_r alta/ glucolípido	MO v2	Miotti et al., 1985
Mama	Mucina M_r alta	DU-PAN-2	Lan et al., 1984
Mama	'gp48' 48 Kd GP	$4F_7/7A_{10}$	Bhattacharia et al., 1984
Mama	300-400 Kd GP	DF_3	Kufe et al., 1984
Mama	'TAG-72' mucina M_r alta	B72-3	Thor et al., 1986
Mama	'CEA' 180 Kd GP	cccccCEA 11	Wagener et al., 1984
Mama	'PLAP' 67 Kd GP	H17-E2	McDicken et al., 1985
Mama	HMFG-2 >400 Kd GP	3-14-A3	Burchell et al., 1983
Mama	NS	FO23C5	Riva et al., 1988
Colorrectal	TAG-72 mucina M_r alta	B72-3	Colcher et al., 1987
Colorrectal	GP37	(17-1A) 1038-17-1A	Paul et al., 1986
Colorrectal	GP superficial	CO17-1A	Lobuglio et al., 1988
Colorrectal	CEA	ZCE-025	Patt et al., 1988
Colorrectal	CEA	AB2	Griffin et al., 1988a
Colorrectal	Superficies celulares AG	HT-29-15	Cohn et al., 1987
Colorrectal	Epitelio secretor	250-30.6	Leydem et al., 1986

Colorrectal	Glucoproteína superficial	44X14	Gallagher et al., 1986
Colorrectal	NS	A7	Takahashi et al., 1988
Colorrectal	NS	GA73-3	Munz et al., 1986
Colorrectal	NS	791T/36	Farrans et al., 1982
Colorrectal	Membrana celular & Ag citoplasmático	28A32	Smith et al., 1987
Colorrectal	CEA & vindesina	28.19.8	Corvalen, 1987
Colorrectal	gp72	X MMCO-791	Byers et al., 1987
Colorrectal	Mucina M_r alta	DU-PAN-2	Lan et al., 1985
Colorrectal	Mucina M_r alta	ID_3	Gangopadhyay et al., 1985
Colorrectal	CEA 180 Kd GP	CEA 11-H5	Wagener et al., 1984
Colorrectal	60 Kd GP	$2C_8/2F_7$	Bhattacharia et al., 1985
Colorrectal	CA-19-9 (o GICA)	CA-19-9 (1116NS 19-9)	Atkinson et al., 1982
Colorrectal	Lewis a	PR5C5	Imperial Cancer Research Technology Mab Listing
Colorrectal	Lewis a	PR4D2	Imperial Cancer Research Technology Mab Listing

Colorrectal	Moco de colon	PR4D1	Imperial Cancer Research Technology Mab Listing
Melanoma	P97[a]	4-1	Woodbury et al., 1980
Melanoma	P97[a]	8-2 M_{17}	Brown, et al., 1981a
Melanoma	P97[b]	96-5	Brown, et al., 1981a
Melanoma	P97[c]	118-1, 133-2, (113-2)	Brown, et al., 1981a
Melanoma	P97[c]	L_1, L_{10}, R_{10} (R_{19})	Brown et al., 1981b
Melanoma	P97[d]	I_{12}	Brown et al., 1981b
Melanoma	P97[e]	K_5	Brown et al., 1981b
Melanoma	P155	6-1	Loop et al., 1981
Melanoma	G_{D3} disialogangliosida	R24	Dippold et al., 1980
Melanoma	P210, p60, p250	5-1	Loop et al., 1981
Melanoma	P280 p440	225.28S	Wilson et al., 1981
Melanoma	GP 94, 75, 70 & 25	465.12S	Wilson et al., 1981
Melanoma	P240-P250, P450	9-2-27	Reisfeld et al., 1982
Melanoma	100, 77, 75 Kd	F11	Chee et al., 1982
Melanoma	94 Kd	376.96S	Imai et al., 1982

Melanoma	cadenas 4 GP	465.12S	Imai et al., 1982; Wilson et al., 1981
Melanoma	GP 74	15-75	Johnson & Reitmuller, 1982
Melanoma	GP 49	15-95	Johnson & Reitmuller, 1982
Melanoma	230 Kd	Mel-14	Carrel et al., 1982
Melanoma	92 Kd	Mel-12	Carrel et al., 1982
Melanoma	70 Kd	Me3-TB7	Carrel et al., 1:387, 1982
Melanoma	HMW MAA similar a 9-2-27 AG	225.28SD	Kantor et al., 1982
Melanoma	HMW MAA similar a 9-2-27 AG	763.24TS	Kantor et al., 1982
Melanoma	GP95 similar a 376-96S 465-12S	705F6	Stuhlmiller et al., 1982
Melanoma	GP125	436910	Saxton et al., 1982
Melanoma	CD41	M148	Imperial Cancer Research Technology Mab listing
Gastro-intestinal (GI)	Mucina M_r alta	ID3	Gangopadhyay et al., 1985

Vesícula biliar, páncreas, intestino	Mucina M_r alta	DU-PAN-2	Lan et al., 1985
Páncreas	NS	OV-TL3	Poels et al., 1984
Páncreas, intestino, esófago	'TAG-72' mucina M_r alta	B72-3	Thor et al., 1986
Intestino	'CEA' 180 Kd GP	CEA 11-H5	Wagener et al., 1984
Páncreas	HMFG-2 >400 Kd GP	3-14-A3	Burchell et al., 1983
GI	NS	C COLI	Lemkin et al., 1984
Páncreas, intestino	CA 19-9 (o GICA)	CA-19-9 (1116NS 19-9) y CA50	Szymendera, 1986
Páncreas	CA125 GP	OC125	Szymendera, 1986
Pulmón	$p185^{HER2}$	4D5, 3H4, 7C2, 6E9, 2C4, 7F3, 2H11, 3E8, 5B8, 7D3, SB8	Shepard et al., 1991
carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC)			
NSCLC	Mucina M_r alta / glucolípido	MO v2	Miotti et al., 1985
NSCLC	'TAG -72' mucina M_r alta	B72-3	Thor et al., 1986
NSCLC	Mucina M_r alta	DU-PAN-2	Lan et al., 1985

NSCLC	'CEA' 180 kD GP	CEA 11-H5	Wagener et al., 1984
Glioma maligno	Antígeno citoplasmático de células 85HG-22	MUG 8-22	Stavrou, 1990
Glioma maligno	Superficies celulares Ag de células 85HG-\63	MUC 2-63	Stavrou, 1990
Glioma maligno	Superficies celulares Ag de células 86HG-39	MUC 2-39	Stavrou, 1990
Glioma maligno	Superficies celulares Ag de células 86HG-39	MUG 7-39	Stavrou, 1990
GI, otros	P53	PAb 240, PAb 246, PAb 1801	Imperial Cancer Research Technology MaB Listing
Tumores de células redondas pequeñas	Moléculas de adhesión celular neurales	ERIC-1	Imperial Cancer Research Technology MaB Listing
Meduloblastomas, neuroblastomas, rhabdomiosarcomas		M148	Imperial Cancer Research Technology MaB Listing
Neuroblastomas		FMH25	Imperial Cancer Research Technology MaB Listing

Riñones & glioblas-tomas	P155	6-1	Loop et al., 1981
Tumores de vejiga & laringe	"Antígeno de Ca" 350-390 kD	CA1	Ashall et al., 1982
Neuro-blastoma	GD2	3F8	Cheung et al., 1986
Próstata	Gp48 48 kD GP	$4F_7/7A_{10}$	Bhattacharia et al., 1984
Próstata	60 kD GP	$2C_8/2F_7$	Bhattacharia et al., 1985
Tiroides	'CEA' 180 kD GP	CEA 11-H5	Wagener et al., 1984
Próstata	Neurocelina-2 (NC-2), TMEFF2, TENB2, tomorre-gulina, TMP-2	2H8, 10G6	Berlex

Como unidades de reconocimiento preferidas para el tratamiento de tumores hematológicos se mencionan, además, los anticuerpos o los fragmentos de anticuerpos como CD19, CD20, CD40, CD22, CD25, CD5, CD52, CD10, CD2, CD7, CD33, CD38, CD40, CD72, CD4, CD21, CD5, CD37 y CD30.

Como unidades de reconocimiento preferidas para la terapia antiangiogénica se mencionan, además, los anticuerpos o sus fragmentos como VCAM, CD31, ELAM, endoglina, VEGFRI/II, $\alpha_v\beta_3$, Tie1/2, TES23 (CD44ex6), fosfatidilserina, PSMA, complejo de VEGFR/VEGF o ED-B-fibronectina.

Los compuestos mencionados a continuación se prefieren especialmente como estructuras básicas de efectores de acuerdo con la invención:

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-16-[1-metil-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-[2-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-1-metil-vinil]-5,5,7,9,13-pentametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-16-[2-(2-aminometil-tiazol-4-il)-1-metil-vinil]-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-[2-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-1-metil-vinil]-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-aminometil-tiazol-4-il)-1-metil-vinil]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-16-[1-metil-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

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

hidroximetil-tiazol-4-il)-1-metil-vinil]-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-16-[2-(2-aminometil-tiazol-4-il)-1-metil-vinil]-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-3-[1-metil-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-[2-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-1-metil-vinil]-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-aminometil-tiazol-4-il)-1-metil-vinil]-7,11-dihidroxi-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-16-[1-fluoro-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-[2-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-1-fluoro-vinil]-5,5,7,9,13-pentametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-aminometil-tiazol-4-il)-1-fluoro-vinil]-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-fluoro-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-4,17-

dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-[2-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-1-fluoro-vinil]-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-aminometil-tiazol-4-il)-1-fluoro-vinil]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-16-[1-cloro-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-[2-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-1-cloro-vinil]-5,5,7,9,13-pentametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-aminometil-tiazol-4-il)-1-cloro-vinil]-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-cloro-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-[2-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-1-cloro-vinil]-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-aminometil-tiazol-4-il)-1-cloro-vinil]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-16-[1-fluoro-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-[2-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-1-fluoro-vinil]-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-aminometil-tiazol-4-il)-1-fluoro-vinil]-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-3-[1-fluoro-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-[2-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-1-fluoro-vinil]-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-aminometil-tiazol-4-il)-1-fluoro-vinil]-7,11-dihidroxi-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-16-[1-cloro-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-[2-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-1-cloro-vinil]-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-aminometil-tiazol-4-il)-1-

cloro-vinil]-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-3-[1-cloro-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-[2-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-1-cloro-vinil]-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-aminometil-tiazol-4-il)-1-cloro-vinil]-7,11-dihidroxi-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-16-[1-metil-2-(2-piridil)-vinil]-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,
(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-piridil)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-16-[1-metil-2-(2-piridil)-vinil]-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,
(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-3-[1-metil-2-(2-piridil)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-16-[1-fluoro-2-(2-piridil)-vinil]-

oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-fluoro-2-(2-piridil)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-16-[1-cloro-2-(2-piridil)-vinil]-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-cloro-2-(2-piridil)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-16-[1-fluoro-2-(2-piridil)-vinil]-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-3-[1-fluoro-2-(2-piridil)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-16-[1-cloro-2-(2-piridil)-vinil]-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-3-[1-cloro-2-(2-piridil)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-16-[1-metil-2-(2-metil-oxazol-4-il)-vinil]-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-[2-(2-hidroximetil-oxazol-4-il)-1-metil-vinil]-5,5,7,9,13-pentametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-16-[2-(2-aminometil-oxazol-4-il)-1-metil-vinil]-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-oxazol-4-il)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-[2-(2-hidroximetil-oxazol-4-il)-1-metil-vinil]-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-aminometil-oxazol-4-il)-1-metil-vinil]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-16-[1-metil-2-(2-metil-oxazol-4-il)-vinil]-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-[2-(2-hidroximetil-oxazol-4-il)-1-metil-vinil]-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-16-[2-(2-aminometil-oxazol-4-il)-1-metil-vinil]-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

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

8,8,12,16-tetrametil-3-[1-metil-2-(2-metil-oxazol-4-il)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona, (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-[2-(2-hidroximetil-oxazol-4-il)-1-metil-vinil]-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona, (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-aminometil-oxazol-4-il)-1-metil-vinil]-7,11-dihidroxi-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona, (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-16-[1-fluoro-2-(2-metil-oxazol-4-il)-vinil]-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona, (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-[2-(2-hidroximetil-oxazol-4-il)-1-fluoro-vinil]-5,5,7,9,13-pentametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona, (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-aminometil-oxazol-4-il)-1-fluoro-vinil]-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona, (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-fluoro-2-(2-metil-oxazol-4-il)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona, (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-[2-(2-hidroximetil-oxazol-4-il)-1-fluoro-vinil]-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona, (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-aminometil-oxazol-4-il)-1-fluoro-vinil]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-

4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-16-[1-cloro-2-(2-metil-oxazol-4-il)-vinil]-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-[2-(2-hidroximetil-oxazol-4-il)-1-cloro-vinil]-5,5,7,9,13-pentametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-aminometil-oxazol-4-il)-1-cloro-vinil]-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-cloro-2-(2-metil-oxazol-4-il)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-[2-(2-hidroximetil-oxazol-4-il)-1-cloro-vinil]-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-aminometil-oxazol-4-il)-1-cloro-vinil]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-16-[1-fluoro-2-(2-metil-oxazol-4-il)-vinil]-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-[2-(2-hidroximetil-oxazol-4-il)-1-fluoro-vinil]-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-aminometil-oxazol-4-il)-1-fluoro-vinil]-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-3-[1-fluoro-2-(2-metil-oxazol-4-il)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-[2-(2-hidroximetil-oxazol-4-il)-1-fluoro-vinil]-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-aminometil-oxazol-4-il)-1-fluoro-vinil]-7,11-dihidroxi-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-16-[1-cloro-2-(2-metil-oxazol-4-il)-vinil]-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-[2-(2-hidroximetil-oxazol-4-il)-1-cloro-vinil]-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-aminometil-oxazol-4-il)-1-cloro-vinil]-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-3-[1-cloro-2-(2-metil-oxazol-4-il)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-[2-(2-

hidroximetil-oxazol-4-il)-1-cloro-vinil]-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona, (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-aminometil-oxazol-4-il)-1-cloro-vinil]-7,11-dihidroxi-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona, (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-16-[2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona, (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-[2-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-vinil]-5,5,7,9,13-pentametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona, (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-16-[2-(2-aminometil-tiazol-4-il)-vinil]-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona, (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona, (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-[2-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-vinil]-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona, (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-aminometil-tiazol-4-il)-vinil]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona, (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-16-[2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-

oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-[2-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-vinil]-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-16-[2-(2-aminometil-tiazol-4-il)-vinil]-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-3-[2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-[2-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-vinil]-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-aminometil-tiazol-4-il)-vinil]-7,11-dihidroxi-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-16-[2-(2-piridil)-vinil]-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[2-(2-piridil)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-16-[2-(2-piridil)-vinil]-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-3-[2-(2-piridil)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-16-(2-hidroximetil-benzotiazol-5-il)-5,5,7,9,13-pentametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-aminometil-benzotiazol-5-il)-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-(2-hidroximetil-benzotiazol-5-il)-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-aminometil-benzotiazol-5-il)-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

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

benzotiazol-5-il)-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-aminometil-benzotiazol-5-il)-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-(2-hidroximetil-benzotiazol-5-il)-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-aminometil-benzotiazol-5-il)-7,11-dihidroxi-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-7-propil-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-16-(2-hidroximetil-benzotiazol-5-il)-7-propil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-aminometil-benzotiazol-5-il)-4,8-dihidroxi-7-propil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-propil-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-4,17-

dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,
(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-(2-hidroximetil-benzotiazol-5-il)-10-propil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,
(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-aminometil-benzotiazol-5-il)-7,11-dihidroxi-10-propil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-7-butil-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-16-(2-hidroximetil-benzotiazol-5-il)-7-butil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-aminometil-benzotiazol-5-il)-4,8-dihidroxi-7-butil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,
(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-butil-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,
(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-(2-hidroximetil-benzotiazol-5-il)-10-butil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,
(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-aminometil-benzotiazol-5-il)-7,11-dihidroxi-10-butil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-7-alil-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-16-(2-hidroximetil-benzotiazol-5-il)-7-alil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-aminometil-benzotiazol-5-il)-4,8-dihidroxi-7-alil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-alil-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-(2-hidroximetil-benzotiazol-5-il)-10-alil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-aminometil-benzotiazol-5-il)-7,11-dihidroxi-10-alil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-7-prop-2-inil-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-16-(2-hidroximetil-benzotiazol-5-il)-7-prop-2-inil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-aminometil-benzotiazol-5-il)-

4,8-dihidroxi-7-prop-2-inil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

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

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-(2-hidroximetil-benzotiazol-5-il)-10-prop-2-inil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-aminometil-benzotiazol-5-il)-7,11-dihidroxi-10-prop-2-inil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-7-but-3-enil-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-16-(2-hidroximetil-benzotiazol-5-il)-7-but-3-enil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-aminometil-benzotiazol-5-il)-4,8-dihidroxi-7-but-3-enil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

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

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-(2-hidroximetil-benzotiazol-5-il)-10-but-3-enil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-

dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,
(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-aminometil-benzotiazol-5-il)-7,11-dihidroxi-10-but-3-enil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-7-but-3-inil-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-16-(2-hidroximetil-benzotiazol-5-il)-7-but-3-inil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-aminometil-benzotiazol-5-il)-4,8-dihidroxi-7-but-3-inil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,
(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-but-3-inil-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,
(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-(2-hidroximetil-benzotiazol-5-il)-10-but-3-inil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,
(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-aminometil-benzotiazol-5-il)-7,11-dihidroxi-10-but-3-inil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-16-(2-metil-benzoxazol-5-il)-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-16-(2-hidroximetil-benzoxazol-5-il)-5,5,7,9,13-pentametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-aminometil-benzoxazol-5-il)-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-(2-metil-benzoxazol-5-il)-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-(2-hidroximetil-benzoxazol-5-il)-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-aminometil-benzoxazol-5-il)-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzoxazol-5-il)-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-16-(2-hidroximetil-benzoxazol-5-il)-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-aminometil-benzoxazol-5-il)-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-etil-8,8,12,16-

tetrametil-3-(2-metil-benzoxazol-5-il)-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-(2-hidroximetil-benzoxazol-5-il)-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-aminometil-benzoxazol-5-il)-7,11-dihidroxi-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-7-propil-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzoxazol-5-il)-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-16-(2-hidroximetil-benzoxazol-5-il)-7-propil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-aminometil-benzoxazol-5-il)-4,8-dihidroxi-7-propil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-propil-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzoxazol-5-il)-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-(2-hidroximetil-benzoxazol-5-il)-10-propil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-aminometil-benzoxazol-5-il)-7,11-dihidroxi-10-propil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-

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

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-7-butil-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzoxazol-5-il)-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-16-(2-hidroximetil-benzoxazol-5-il)-7-butil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-aminometil-benzoxazol-5-il)-4,8-dihidroxi-7-butil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-butil-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzoxazol-5-il)-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-(2-hidroximetil-benzoxazol-5-il)-10-butil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-aminometil-benzoxazol-5-il)-7,11-dihidroxi-10-butil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-7-alil-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzoxazol-5-il)-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-16-(2-hidroximetil-benzoxazol-5-il)-7-alil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-aminometil-benzoxazol-5-il)-4,8-dihidroxi-7-alil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-alil-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzoxazol-5-il)-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-(2-hidroximetil-benzoxazol-5-il)-10-alil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-aminometil-benzoxazol-5-il)-7,11-dihidroxi-10-alil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

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

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-16-(2-hidroximetil-benzoxazol-5-il)-7-prop-2-inil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-aminometil-benzoxazol-5-il)-4,8-dihidroxi-7-prop-2-inil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

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

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-(2-hidroximetil-

benzoxazol-5-il)-10-prop-2-inil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-aminometil-benzoxazol-5-il)-7,11-dihidroxi-10-prop-2-inil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-7-but-3-enil-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzoxazol-5-il)-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-16-(2-hidroximetil-benzoxazol-5-il)-7-but-3-enil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-aminometil-benzoxazol-5-il)-4,8-dihidroxi-7-but-3-enil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

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

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-(2-hidroximetil-benzoxazol-5-il)-10-but-3-enil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-aminometil-benzoxazol-5-il)-7,11-dihidroxi-10-but-3-enil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-7-but-3-inil-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzoxazol-5-il)-oxaciclohexadec-13-

en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-16-(2-hidroximetil-benzoxazol-5-il)-7-but-3-inil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-aminometil-benzoxazol-5-il)-4,8-dihidroxi-7-but-3-inil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

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

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-(2-hidroximetil-benzoxazol-5-il)-10-but-3-inil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-aminometil-benzoxazol-5-il)-7,11-dihidroxi-10-but-3-inil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona.

En un compuesto de la fórmula general (I) de la invención que contiene una de las estructuras básicas mencionadas más arriba, los átomos de hidrógeno de las estructuras básicas citadas son reemplazadas en L^1-L^3, donde los radicales L^1-L^3 tienen los significados indicados más arriba. las posiciones indicadas en la fórmula (I), por los radicales

La invención se refiere, además, a ligadores de la fórmula general III^1

$$RG^1—(CH_2)_o—V—(CH_2)_q—FG^1 \quad III^1,$$

donde

RG^1 puede ser un grupo O=C=N o un grupo S=C=N, y o, V, q y FG^1 tienen los significados ya indicados más arriba,

así como a ligadores de la fórmula general III^2

$RG^2-(CH_2)_o-V-(CH_2)_q-FG^1$ **III²**,

donde

RG^2 puede ser un grupo Hal-C(=T)-CHR^{22} o un grupo Hal-C(=T)-CHR^{22}-NR^{23}-C(=T) o un grupo R^{26}-C(=O)-O-C(=T)-CHR^{22} o un grupo R^{26}-C(=O)-O-C(=T)-CHR^{22}-NR^{23}-C(=T),

R^{26} puede ser alquilo-C_1-C_{10}, arilo, aralquilo, y o, V, q, T y FG^1 tienen los significados ya indicados más arriba,

así como a ligadores de la fórmula general III^3

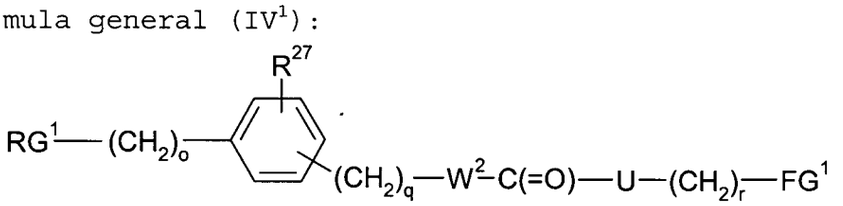
$RG^3-(CH_2)_o-V-(CH_2)_q-FG^1$ **III³**,

donde

RG^3 puede ser un grupo OH o un grupo NHR^{24a} o un grupo CO-OH, y o, V, q y FG^1 tienen los significados ya indicados más arriba;

pero con la condición de que no esté incluido el compuesto 1-(4-amino-fenil)-pirrol-2,5-diona.

La invención también se refiere a ligadores de la fórmula general (IV^1):



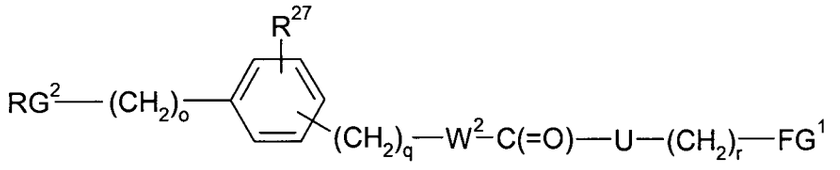
IV¹,

donde

RG^1 es un grupo O=C=N o un grupo S=C=N, y o, q, r, W^2, R^{27}, U y

FG^1 tienen los significados mencionados en la reivindicación 1;

o a ligadores de la fórmula general (IV^2):

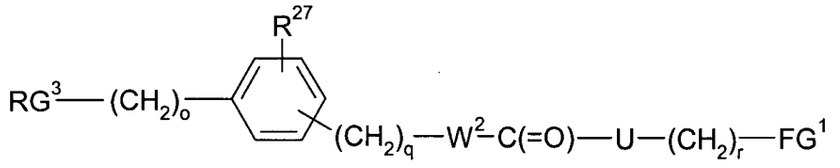


IV^2,

donde

RG^2 es un grupo Hal-C(=T)-CHR^{22} o un grupo Hal-C(=T)-CHR^{22}-NR^{23}-C(=T) o un grupo R^{26}-C(=O)-O-C(=T)-CHR^{22} o un grupo R^{26}-C(=O)-O-C(=T)-CHR^{22}-NR^{23}-C(=T), donde R^{26} es alquilo-C_1-C_{10}, arilo, aralquilo, y R^{22}, R^{23}, T, o, q, r, W^2, R^{27}, U y FG^1 tienen los significados mencionados en la reivindicación 1;

o a ligadores de la fórmula general (IV^3):



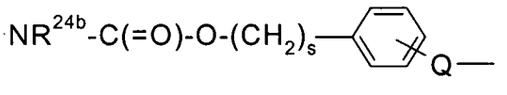
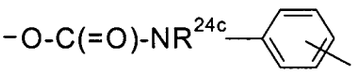
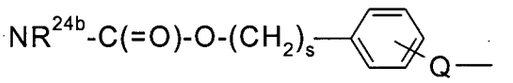
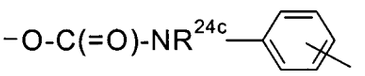
IV^3,

donde

RG^3 es un grupo OH o un grupo NHR^{24a} o un grupo COOH, y R^{24a}, o, q, r, W^2, R^{27}, U y FG^1 tienen los significados mencionados en la reivindicación 1.

De acuerdo con la invención, se prefieren los ligadores de las fórmulas generales III^1, III^2 o III^3, donde V repre-

senta un enlace o un radical arilo, o es igual a cero y T es un átomo de oxígeno.

Además, según la invención se prefieren los ligadores de las fórmulas generales III^1, III^2 o III^3, donde V representa un enlace o un radical arilo o un grupo  ; Q representa un enlace o un grupo  ; y o es 0 a 4. Se prefieren especialmente aquellos ligadores en los cuales V representa un enlace o un grupo  ; Q representa un enlace o un grupo  ; o es igual a 0, 2 ó 3; s es igual a 1; y T es un átomo de oxígeno.

También se prefieren de acuerdo con la invención aquellos ligadores de las fórmulas generales IV^1, IV^2 o IV^3, en los cuales o es 0 a 4 y q es 0 a 3. Se prefieren especialmente aquellos ligadores en los cuales o es 0, 2 ó 3; W^1 es un átomo de oxígeno; q es igual a 0; R^{22} es hidrógeno, alquilo-C_1-C_3 o aralquilo; R^{23} es hidrógeno o alquilo-C_1-C_3; R^{24a} es hidrógeno o alquilo-C_1-C_3; R^{27} es flúor, cloro, CN, NO_2, CO_2R^{28} u OR^{28}; R^{28} es hidrógeno o alquilo-C_1-C_5; y U es oxígeno, CHR^{22} o CHR^{22}-NR^{23}-C(=O).

La invención se refiere además a procedimientos, para

convertir un ligador de la fórmula general III^1 o IV^1 con un compuesto de la fórmula general I, donde no debe cumplirse la condición de que al menos un grupo L^1, L^2 o L^4 represente un ligador, y donde L^1 y/o L^2 y/o L^4 tienen el significado de un átomo de hidrógeno y los grupos hidroxilo y/o amino libres no necesarios para la conversión están opcionalmente protegidos,

para convertir un ligador de la fórmula general III^2 o IV^2 con un compuesto de la fórmula general I, donde no debe cumplirse la condición de que al menos un grupo L^1, L^2 o L^4 represente un ligador, y L^1 y/o L^2 y/o L^4 tienen el significado de un átomo de hidrógeno y los grupos hidroxilo y/o amino libres no necesarios para la conversión están opcionalmente protegidos, o

para convertir un ligador de la fórmula general III^3 o IV^3 con un compuesto de la fórmula general I, donde no debe cumplirse la condición de que al menos un grupo L^1, L^2 o L^4 represente un ligador, y L^1 y/o L^2 y/o L^4 tienen el significado de un grupo C(=O)Hal o un grupo C(=S)Hal y los grupos hidroxilo y/o amino libres no necesarios para la conversión están opcionalmente protegidos.

La invención también se refiere al uso de un compuesto de la fórmula general I, donde los sustituyentes tienen los significados indicados más arriba, pero no debe cumplirse la condición de que al menos un sustituyente L^1, L^2 o L^4 repre-

sente un ligador de la fórmula general III o IV, y al menos un sustituyente L^1, L^2 o L^4 represente hidrógeno, un grupo C(=O)Cl o un grupo C(S)Cl, en un procedimiento tal como el que se describió más arriba.

La invención también se refiere al uso de un compuesto de la fórmula general I, donde los sustituyentes tienen los significados indicados más arriba, pero no debe cumplirse la condición de que al menos un sustituyente L^1, L^2 o L^4 represente un ligador de la fórmula general III o IV, y al menos un sustituyente L^1, L^2 o L^4 represente hidrógeno, un grupo C(=O)Cl o un grupo C(S)Cl, para preparar un conjugado de unidades de reconocimiento de efectores tal como se describió más arriba.

La invención también se refiere al uso de un ligador de la fórmula general III^1, III^2, III^3, IV^1, IV^2 o IV^3 para preparar un conjugado de efectores tal como se describió más arriba.

La invención también se refiere al uso de un ligador de la fórmula general III^1, III^2, III^3, IV^1, IV^2 o IV^3 para preparar un conjugado de unidades de reconocimiento de efectores tal como se describió más arriba.

La invención también se refiere al uso de una unidad de reconocimiento, tal como se describió precedentemente, en un procedimiento según la invención para obtener un conjugado de unidades de reconocimiento de efectores, tal como se des-

cribió más arriba.

La invención también se refiere a conjugados de unidades de reconocimiento de efectores de acuerdo con la invención para usar como medicamentos o para obtener un medicamento o una composición farmacéutica.

Finalmente, la invención se refiere al uso de conjugados de unidades de reconocimiento de efectores de acuerdo con la invención para preparar medicamentos para el tratamiento de enfermedades asociadas con procesos proliferativos como tumores, enfermedades inflamatorias y/o neurodegenerativas, esclerosis múltiple, mal de Alzheimer o para el tratamiento de enfermedades asociadas con la angiogénesis como crecimiento tumoral, artritis reumatoidea o afecciones del fondo de ojo.

Ejemplos de síntesis de ligadores (L)

Ejemplo L1

Ácido (S) 2-[(3-metilsulfanil-propionil)-metil-amino]-propanoico

Ejemplo L1a

Éster etílico del ácido (S) 2-[(3-acetilsulfanil-propionil)-metil-amino]-propanoico

La solución de 15g (89,5 mmol) clorhidrato de Éster etilico de N-metilalanina en 850 ml tetrahidrofurano sin agua se mezcla a 23°C con 4,1 g de una dispersión aprox. al 60% de hidruro de sodio y después de 3 horas con 23,5 g clo-

ruro del ácido 3-acetilsulfanil-propanoico. Se hace reaccionar 2 días, se mezcla con solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrae varias veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lavan con solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se purifica el residuo después de haber filtrado y retirado el solvente por cromatografía con gel de sílice fino. Se aíslan 17,6 g (67,3 mmol, 75%) del compuesto del título en forma de aceite incoloro.

Ejemplo L1b

Ácido (S) 2-[(3-mercapto-propionil)-metil-amino]-propanoico

La solución de 17,6 g (67,3 mmol) del compuesto del ejemplo L1a en 150 ml metanol se mezcla a 23°C con 44 ml hidróxido de sodio 5M y se agita 5 horas. Agregando ácido clorhídrico 4N se ajusta un pH 2 y se extrae con diclorometano. Los extractos orgánicos reunidos se lavan con solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de filtrar y retirar el solvente (13,0 g, max. 67,3 mmol) se sigue reaccionando sin purificación.

Ejemplo L1c

Éster metílico del ácido (S) 2-[(3-mercapto-propionil)-metil-amino]-propanoico

La solución de 4,53 g (max. 23,7 mmol) del producto bruto obtenido en el ejemplo L1b en 135 ml éter dietílico se

esterifican a 0°C con una solución etérica de diazometano. Después de retirar el solvente se aíslan 4,59 g (22,4 mmol, 94%) del compuesto del título en forma de aceite amarillo pálido, que se sigue reaccionando sin purificación.

Ejemplo L1d

Éster metílico del ácido (S) 2-[(3-metilsulfanil-propionil)-metil-amino]-propanoico

A la solución de 21 g 2-metildisulfanil-isoindol-1,3-diona en 420 ml triclorometano se agrega la solución de 14 g (68,2 mmol) del compuesto obtenido en el ejemplo L1c en 180 ml triclorometano y se agita 16 horas a 23°C. Se concentra, se toma en diclorometano y se agita 0,5 horas. El sólido se separa por filtrado, el filtrado se concentra y el residuo se purifica por cromatografía con gel de sílice fino. Se aíslan 16,2 g (57,2 mmol, 84%) del compuesto del título en forma de aceite incoloro.

Ejemplo L1

Ácido (S) 2-[(3-metilsulfanil-propionil)-metil-amino]-propanoico

La solución de 10 g (35,3 mmol) del compuesto obtenido en el ejemplo L1d en 20 ml etanol se mezcla con 1 litro buffer fosfato pH 7, esterasa de hígado de cerdo y se incuba 46 horas a 27°C. Agregando ácido clorhídrico 4N se ajusta a pH 1, se extrae con diclorometano, se seca sobre sulfato de sodio y después de filtrar y retirar el solvente se aíslan 8,3

g (30,8 mmol, 87%) del compuesto del título en forma de aceite incoloro, el que se sigue reaccionando sin purificación.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,43+1,51 (3H), 2,55+2,63 (3H), 2,87 (2H), 2,88+3,00 (3H), 3,08-3,26 (2H), 4,63+5,19 (1H), 7,90 (1H) ppm.

Ejemplo L2

Ácido [(3-metilsulfanil-propionil)-metil-amino]-acético

Ejemplo L2a

Éster etílico del ácido 2-[(3-acetilsulfanil-propionil)-metil-amino]-acético

Se convierten 7,13 g (46,4 mmol) clorhidrato de N-metilglicinetiléster L1a en forma análoga al ejemplo L1a y se aíslan 6,9 g (27,9 mmol, 60%) del compuesto del título en forma de aceite incoloro.

Ejemplo L2b

Ácido [(3-mercapto-propionil)-metil-amino]-acético

Se convierten 7,6 g (30,7 mmol) del compuesto obtenido en el ejemplo L2a en forma análoga al ejemplo L1b y se aíslan 4,92 g (27,8 mmol, 90%) del compuesto del título en forma de aceite incoloro.

Ejemplo L2c

Éster metílico del ácido [(3-mercapto-propionil)-metil-amino]-acético

Se convierten 4,92 g (27,8 mmol) del compuesto obtenido

en el ejemplo L2b en forma análoga al ejemplo L1c y se aíslan 5,01 g (26,2 mmol, 94%) del compuesto del título en forma de aceite incoloro.

Ejemplo L2d

Éster metílico del ácido [(3-metilsulfanil-propionil)-metil-amino]-acético

Se convierten 2,00 g (10,5 mmol) del compuesto obtenido en el ejemplo L2c en forma análoga al ejemplo L1d y se aíslan 2,33 g (8,65 mmol, 82%) del compuesto del título en forma de aceite incoloro.

Ejemplo L2

Ácido [(3-metilsulfanil-propionil)-metil-amino]-acético

Se convierten 2,00 g (7,83 mmol) del compuesto obtenido en el ejemplo L2d en forma análoga al ejemplo L1 y se aíslan 0,64 g (2,51 mmol, 32%) del compuesto del título en forma de aceite incoloro.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2,41+2,56 (3H), 2,61-3,27 (7H), 3,98 (2H), 4,38 (1H) ppm.

Ejemplo L3

Ácido (S) 2-[(3-metilsulfanil-propionil)-metil-amino]-3-fenil-propiónico

Ejemplo L3a

Éster etílico del ácido (S) 2-[(3-acetilsulfanil-propionil)-metil-amino]-3-fenil-propanoico

Se convierten 7,73 g (31,7 mmol) clorhidrato de N-

metilfenilalaninetiléster en analogía con el ejemplo L1a y se aíslan 2,3 g (6,82 mmol, 22%) del compuesto del título en forma de aceite incoloro.

Ejemplo L3b

Ácido (S) 2-[(3-mercapto-propionil)-metil-amino]-3-fenil-propanoico

Se convierten 1,09 g (3,23 mmol) del compuesto obtenido en el ejemplo L3a en forma análoga al ejemplo L1b y se aíslan 0,744 g (2,78 mmol, 86%) del compuesto del título en forma de aceite incoloro.

Ejemplo L3c

Éster metílico del ácido (S) 2-[(3-mercapto-propionil)-metil-amino]-3-fenil-propanoico

Se convierten 0,74 g (2,77 mmol) del compuesto obtenido en el ejemplo L3b en forma análoga con el ejemplo L1c y se aíslan 0,77 g (2,74 mmol, 99%) del compuesto del título en forma de aceite incoloro.

Ejemplo L3d

Éster metílico del ácido (S) 2-[(3-metilsulfanil-propionil)-metil-amino]-3-fenil-propanoico

Se convierten 0,77 g (2,74 mmol) del compuesto obtenido en el ejemplo L3c en forma análoga al ejemplo L1d y se aíslan 0,72 g (2,00 mmol, 73%) del compuesto del título en forma de aceite incoloro.

Ejemplo L3

Ácido (S) 2-[(3-metilsulfanil-propionil)-metil-amino]-3-fenil-propanoico

Se convierten 0,72 g (2,00 mmol) del compuesto obtenido en el ejemplo L3d en forma análoga al ejemplo L1 y se aíslan 0,49 g (1,42 mmol, 71%) del compuesto del título en forma de aceite incoloro.

Ejemplo L4

Ácido 4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-butanoico

20,0 g (193,9 mmol) ácido 4-aminobutanoico se mezcla con 19 g anhídrido de ácido maleico, 290 ml ácido acético y se calienta 4 horas en baño de aceite a 130°C. Se concentra con reiterada adición de tolueno azeotrópico, se toma el residuo en diclorometano y se purifica por cromatografía con gel de sílice fino. Se aíslan 17,1 g (93,4 mmol, 48%) del compuesto del título en forma de sólido cristalino.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,93 (2H), 2,38 (2H), 3,60 (2H), 6,71 (2H) ppm.

Ejemplo L4a

1-(3-isocianato-propil)-pirrol-2,5-diona

Se disuelven 5,0 g (27,3 mmol) del compuesto obtenido en el ejemplo L4 en 90 ml tetrahidrofurano, se mezcla con 8 ml trietilamina, 6,17 ml azida de éster difenílico del ácido fosfórico y se agita 1,5 horas a 23°C. A continuación se mezcla con 110 ml tolueno, se retira el tetrahidrofurano por destilación y se calienta 2 horas a 70°C. El producto bruto

se purifica por cromatografía con gel de sílice fino. Se aíslan 1,77 g (9,82 mmol, 36%) del compuesto del título.

Ejemplo L5

Ácido 6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexanoico

Se convierten 100 g (762 mmol) ácido 6-aminocaprónico en forma análoga al ejemplo L5 y se aíslan 93,8 g (444 mmol, 58%) del compuesto del título en forma de sólido cristalino.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,34 (2H), 1,55-1,70 (4H), 2,34 (2H), 3,51 (2H), 6,69 (2H) ppm.

Ejemplo L5a

1-(5-isocianato-pentil)-pirrol-2,5-diona

Se convierten 10,0 g (47,3 mmol) del compuesto obtenido en el ejemplo L5 en forma análoga al ejemplo L4a y se aíslan 3,19 g (15,3 mmol, 32%) del compuesto del título en forma de aceite incoloro.

Ejemplo L6

Ácido 11-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-undecanoico

Se convierten 10 g (49,7 mmol) ácido 11-aminoundecanoico en forma análoga al ejemplo L5 y se aíslan 6,29 g (22,4 mmol, 45%) del compuesto del título en forma de sólido cristalino.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,19-1,36 (12H), 1,51-1,67 (4H), 2,34 (2H), 3,49 (2H), 6,68 (2H) ppm.

Ejemplo L6a

1-(10-isocianato-decil)-pirrol-2,5-diona

Se convierten 5,28 g (18,8 mmol) del compuesto obtenido en el ejemplo L6 en forma análoga al ejemplo L4a y se aíslan 3,37 g (12,1 mmol, 64%) del compuesto del título en forma de aceite incoloro.

Ejemplo L7

1-(4-amino-fenil)-pirrol-2,5-diona

La solución de 21,6 g (200 mmol) 1,4-fenilendiamina en 200 ml tetrahidrofurano se mezcla durante 1,5 hora con la solución de 19,6 g anhídrido de ácido maleico y se agita 22 horas a 23°C. Se filtra, se lava nuevamente con tetrahidrofurano y se seca el material filtrado. Se aíslan 37,1 g (197 mmol, 98%) del compuesto del título en forma de sólido cristalino.

^{1}H-NMR (d6-DMSO): δ = 6,28 (1H), 6,48 (1H), 6,53 (2H), 7,30 (2H), 7,50-9,00 (2H) ppm.

Ejemplo L8

1-(4-hidroxi-fenil)-pirrol-2,5-diona

La suspensión de 5,0 g (45,8 mmol) 4-aminofenol, 4,49 g anhídrido de ácido maleico y 40 ml ácido acético se calienta 3 horas al reflujo. Se concentra, se retira ácido acético azeotrópico restante por repetida destilación con ácido acético y se purifica el residuo por cromatografía con gel de sílice fino. Se aíslan 2,83 g (15,0 mmol, 33%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (d6-DMSO): δ = 6,83 (2H), 7,09 (2H), 7,13 (2H), 9,71

(1H) ppm.

Ejemplo L9

Éster 4-hidroximetil-2-nitro-fenílico del ácido 4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-butanoico .

La solución de 5,0 g (29,6 mmol) 4-hidroximetil-2-nitro-fenol en 250 ml diclorometano se mezcla con 6,1 g N,N'-diciclohexilcarbodiimida, 2,4 ml piridina y se agrega por gotas en el curso de 15 minutos, la solución de 5,5 g del compuesto obtenido en el ejemplo L4 en 250 ml diclorometano. Se sigue agitando 1 hora a 23°C, se filtra se concentra el material filtrado y se purifica por cromatografía con gel de sílice fino. Se aíslan 1,73 g (5,2 mmol,18%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2,07 (3H), 2,67 (2H), 3,67 (2H), 4,79 (2H), 6,72 (2H), 7,28 (1H), 7,66 (1H), 8,10 (1H) ppm.

Ejemplo L10

Éster 4-hidroximetil-2-nitro-fenílico del ácido 6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexanoico

En forma análoga al ejemplo L9 se convierten 5,0 g (29,6 mmol) 4-hidroximetil-2-nitro-fenol con 6,34 g del compuesto obtenido en el ejemplo L5 y después de preparar y purificar se aíslan 3,78 g (10,4 mmol, 35%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,42 (2H),1,66 (2H),1,88 (2H), 2,64 (2H), 3,55 (2H), 4,78 (2H), 6,69 (2H), 7,21 (1H), 7,64 (1H),

8,09 (1H) ppm.

Ejemplo L11

Éster 4-hidroximetil-2-nitro-fenílico del ácido 11-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-undecanoico

En forma análoga al ejemplo L9 se convierten 5,0 g (29,6 mmol) 4-hidroximetil-2-nitro-fenol con 8,44 g del compuesto obtenido en el ejemplo L6 y después de preparar y purificar se aíslan 3,78 g (10,4 mmol, 35%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,21-1,63 (14H),1,76 (2H),1,99 (1H), 2,63 (2H), 3,51 (2H), 4,78 (2H), 6,68 (2H), 7,21 (1H), 7,65 (1H), 8,10 (1H) ppm.

Ejemplo L12

Éster 4-hidroximetil-fenílico del ácido 4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-butanoico

5,5 g (23,1 mmol) 4-*ter*-butildimetilsilaniloximetil-fenol, 20 mg N,N-dimetil-4-aminopiridina y 4,23 g (23,1 mmol) del compuesto obtenido en el ejemplo L4 se disuelven en 92 ml diclorometano y se enfrían a 0°C. A la solución enfriada se agregan por gotas en el curso de 15 minutos, 4,77 g (23,1 mmol) N,N'-diciclohexilcarbodiimida en 24 ml diclorometano. Se agita 16 horas a 23°C, se filtra, se concentra el material filtrado y se purifica por cromatografía con gel de sílice fino. Se aíslan 7,18 g (17,8 mmol, 77%) 4-*ter*-butildimetilsilaniloximetil-feniléster del ácido 4-(2,5-

dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-butanoico. De esto se disuelven 1,42 g en 63 ml THF y 7 ml aguay se mezclan a temperatura ambiente con 0,67g (3,52 mmol) ácido p-toluenosulfónico. Después de 16 horas se agrega solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrae varias veces con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas reunidas con solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se purifica por cromatografía de gel de sílice fino. Se aíslan 0,43 g (1,5 mmol, 42%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,71 (1H), 2,04 (2H), 2,58 (2H), 3,67 (2H), 4,68 (2H), 6,71 (2H), 7,09 (2H), 7,38 (2H) ppm.

Ejemplo L13

Éster 4-hidroximetil-fenílico del ácido 6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexanoico

En forma análoga al ejemplo L12 se convierten 4,02 g (13,8 mmol) 4-*ter*-butildimetilsilaniloximetil-fenol con 3,56 g (13,8 mmol) del compuesto obtenido en el ejemplo L5 y después de preparar, purificar y tratamiento análogo con ácido p-toluensulfónico se obtienen 3,19 g (10,1 mmol, 60%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,42 (2H),1,59-1,83 (5H), 2,55 (2H), 3,55 (2H), 4,68 (2H), 6,69 (2H), 7,06 (2H), 7,38 (2H) ppm.

Ejemplo L14

Éster 4-hidroximetil-fenílico del ácido 11-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-undecanoico

En forma análoga al ejemplo L12 se convierten 5,41 g (22,7 mmol) 4-*ter*-butildimetilsilaniloximetil-fenol con 6,39 g (22,7 mmol) del compuesto obtenido en el ejemplo L6 y se aíslan después de preparación, purificación y tratamiento análogo con ácido p-toluensulfónico, 5,91 g (15,3 mmol, 67%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,24-1,43 (12H),1,57 (3H),1,74 (2H), 2,55 (2H), 3,50 (2H), 4,69 (2H), 6,68 (2H), 7,06 (2H), 7,38 (2H) ppm.

Ejemplo L15

Éster 4-hidroximetil-2-cloro-fenílico del ácido 4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-butanoico

En forma análoga al ejemplo L9 se convierten 5,0 g (29,6 mmol) 4-hidroximetil-2-cloro-fenol con 5,42 g del compuesto obtenido en el ejemplo L4 y después de preparar y purificar se aíslan 8,49 g (26,2 mmol, 89%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2,07 (3H), 2,64 (2H), 3,67 (2H), 4,67 (2H), 6,72 (2H), 7,14 (1H), 7,27 (1H), 7,46 (1H) ppm.

Ejemplo L16

Éster 4-hidroximetil-2-cloro-fenílico del ácido 6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexanoico

En forma análoga al ejemplo L9 se convierten 5,0 g (29,6 mmol) 4-hidroximetil-2-cloro-fenol con 6,24 g del compuesto obtenido en el ejemplo L5 y después de preparar y pu-

rificar se aíslan 5,11 g (14,5 mmol, 49%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,43 (2H),1,66 (2H),1,81 (3H), 2,61 (2H), 3,55 (2H), 4,67 (2H), 6,69 (2H), 7,10 (1H), 7,26 (1H), 7,46 (1H) ppm.

Ejemplo L17

Éster 4-hidroximetil-2-cloro-fenílico del ácido 11-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-undecanoico

En forma análoga al ejemplo L9 se convierten 4,61 g (29 mmol) 4-hidroximetil-2-cloro-fenol con 8,17 g del compuesto obtenido en el ejemplo L6 y después de preparar y purificar se aíslan 4,61 g (10,9 mmol, 38%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,18-1,84 (17H), 2,61 (2H), 3,51 (2H), 4,67 (2H), 6,68 (2H), 7,10 (1H), 7,27 (1H), 7,46 (1H) ppm.

Ejemplo L18

1-(6-hidroxi-hexil)-pirrol-2,5-diona

La solución de 5,0 g (23,7 mmol) del ácido obtenido en el ejemplo L5 en 50 ml tetrahidrofurano sin agua se mezcla con 26 ml una solución 1,0M del complejo borano-tetrahidrofurano en tetrahidrofurano y se agita 3 horas a 23°C. Se vierte en solución saturada de bicarbonato de sodio, se extrae varias veces con acetato de etilo y se secan los extractos orgánicos reunidos sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de filtrar y retirar el solvente se purifica por cromatografía. Se aíslan 2,53 g (12,8 mmol, 54%)

del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,24-1,65 (9H), 3,52 (2H), 3,63 (2H), 6,68 (2H) ppm.

Ejemplos de síntesis de conjugados de ligadores efectores (EL)

Ejemplo EL1

Éster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-8-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-ílico del ácido [3-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propil]-carbámico

Ejemplo EL1a

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-8-(*ter*-butil-dimetil-silaniloxi)-4-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona

La solución de 6,0g (7,93 mmol) (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-4,8-bis(*ter*-butil-dimetil-silaniloxi)-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona, que se preparó de manera análoga al procedimiento descripto en la WO 00/66589, en 186 ml diclorometano sin agua se mezcla a 0°C con 26,4 ml una solución al 20% de ácido trifluoracético en diclorometano y se agita 6 horas a 0°C. Se vierte en solución saturada de bicarbonato de sodio, se extrae con diclorometano, se lavan los extractos orgánicos reunidos con aguay se seca sobre sulfato de magnesio. El residuo obtenido después de filtrar y retirar el solvente se

purifica por cromatografía con gel de sílice fino. Se aíslan 3,32 g (5,17 mmol, 65%) del compuesto del título en forma de sólido incoloro.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,09 (3H), 0,12 (3H), 0,93 (9H),1,00 (3H),1,06 (3H),1,22 (3H),1,70 (3H),1,03-1,77 (5H),1,95 (1H), 2,31-2,56 (6H), 2,83 (3H), 2,87 (1H), 3,00 (1H), 3,30 (1H), 3,90 (1H), 4,09 (1H), 4,94-5,03 (2H), 5,20 (1H), 5,77 (1H), 5,88 (1H), 7,34 (1H), 7,78 (1H), 7,95 (1H) ppm.

Ejemplo EL1b

Éster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-8-*ter*-butil-dimetilsililoxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-ílico del ácido 3-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propil]-carbámico

Se disuelven 50 mg (78 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL1a en una mezcla de 1,5 ml triclorometano y 1,5 ml dimetilformamida, se mezcla con 144 mg del ligador obtenido en el ejemplo L4a, 79 mg cloruro de cobre(I) y se calienta 18 horas a 70°C. La mezcla bruta se purifica por cromatografía de capa delgada y se aíslan 51 mg (62 μmol, 80%) del compuesto del título en forma de aceite incoloro.

Ejemplo EL1

Éster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-8-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-ílico del ácido [3-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propil]-carbámico

La solución de 41 mg (50 µmol) del compuesto obtenido en el ejemplo 1b en una mezcla de 0,8 ml tetrahidrofurano y 0,8 ml acetonitrilo se mezcla con 310 µl ácido hexafluorosilícico, 310 µl complejo fluorhidrógeno-piridina y se agita 23 horas a 23°C. Se vierte en hidróxido de sodio al 5%, se extrae con acetato de etilo, se lavan los extractos orgánicos con una solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de filtrar y retirar el solvente se purifica por cromatografía de capa delgada y se aíslan 26 mg (36,7 µmol, 73%) del compuesto del título en forma de espuma incolora.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,99 (3H),1,14 (3H),1,17 (3H),1,20-1,51 (3H),1,54-1,87 (6H),1,70 (3H), 2,22 (1H), 2,28-3,02 (9H), 2,83 (3H), 3,31 (1H), 3,45 (1H), 3,68 (1H), 4,44+4,83 (1H), 4,99 (1H), 5,03 (1H), 5,15 (1H), 5,61 (1H), 5,72 (1H), 5,91 (1H), 6,68 (2H), 7,36 (1H), 7,78 (1H), 7,90 (1H) ppm.

Ejemplo EL2

Éster (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadec-7-ílico del ácido [3-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propil]-carbámico(A) y éster (1R, 3S,7S,10R,11S,12S,16S)-10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadec-7-ílico del ácido -[3-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propil]-carbámico(B)

La solución de 44 mg (62,2 µmol) del compuesto obtenido en el ejemplo 1 en 2,0 ml diclorometano se enfría a -50°C y se mezcla por porciones durante un período de 1,5 horas con un total de 1,7 ml de una solución aprox. 0,1 M de dimetildioxirano en acetona. Se vierte en solución saturada de tiosulfato de sodio, se extrae con diclorometano y se secan los extractos orgánicos reunidos sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de filtrar y retirar el solvente se purifica por cromatografía de capa delgada y se aíslan 22,7 mg (31,4 µmol, 50%) del compuesto del título A y 7,6 mg (10,5 µmol,17%) del compuesto del título B, en cada caso en forma de espuma incolora.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de A: δ = 1,01 (3H),1,14 (3H),1,16 (3H),1,20-1,94 (8H),1,32 (3H), 2,11-2,74 (9H), 2,82 (1H), 2,84 (3H), 3,30 (2H), 3,48 (2H), 3,68 (1H), 4,36+4,93 (1H), 4,99 (1H), 5,04 (1H), 5,54 (1H), 5,69 (1H), 6,05 (1H), 6,68 (2H), 7,32 (1H), 7,80 (1H), 7,88 (1H) ppm.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de B: δ = 1,02 (6H),1,26 (3H),1,33 (1H),1,23-2,27 (12H), 2,54-2,78 (4H), 2,82 (3H), 2,91 (1H), 3,13 (1H), 3,40 (2H), 3,66 (1H), 4,11 (1H), 4,84 (1H), 4,95 (1H), 5,01 (1H), 5,70 (1H), 5,81+5,93 (1H), 6,04+6,13 (1H), 6,69 (2H), 7,35 (1H), 7,75 (1H), 7,90+7,99 (1H) ppm.

Ejemplo EL 3

Éster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-8-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohe-

xadec-13-en-4-ílico del ácido [5-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-pentil]-carbámico

Ejemplo EL 3a

Éster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-8-*ter*-butil-dimetilsililoxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-ílico del ácido [5-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-pentil]-carbámico

50 mg (78 µmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL1a se convierten en forma análoga al ejemplo EL1b con el ligador obtenido en el ejemplo L5a y después de purificar se aíslan 39 mg (45,9 µmol, 59%) del compuesto del título en forma de aceite incoloro.

Ejemplo EL3

Éster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-8-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-ílico del ácido [5-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-pentil]-carbámico

84 mg (98,8 µmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL3a se convierten en forma análoga al ejemplo EL1 y después de purificar se aíslan 43 mg (58,4 µmol, 59%) del compuesto del título en forma de espuma incolora.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ=0,89 (3H), 0,96 (3H), 0,85-1,97 (17H),1,12 (3H), 2,16-3,01 (10H),2,82 (3H), 3,44 (1H), 3,65 (1H), 4,41+4,53 (1H),4,98 (1H),5,03 (1H), 5,15 (1H),5,60 (1H), 5,71 (1H), 5,90(1H),6,68(2H),7,35 (1H),7,77(1H), 7,89+7,96

(1H) ppm.

Ejemplo EL4

Éster (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]-heptadec-7-ílico del ácido [5-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-pentil]-carbámico(A) y éster (1R,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]-heptadec-7-ílico del ácido [5-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-pentil]-carbámico (B)

26 mg (35,3 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL3 se convierten en forma análoga al ejemplo EL2 y después de purificar se aíslan 9,1 mg (12,1 μmol, 34%) del compuesto del título A y 3,0 mg (4,0 μmol,11%) del compuesto del título B en cada caso en forma de espuma incolora.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de A: δ = 0,83-1,94 (15H), 0,98 (3H),1,14 (3H),1,16 (3H),1,32 (3H), 2,15-2,82 (8H), 2,84 (3H), 3,44 (2H), 3,51 (1H), 3,66 (1H), 4,46 (1H), 4,99 (1H), 5,04 (1H), 5,54 (1H), 5,69 (1H), 6,06 (1H), 6,68 (2H), 7,33 (1H), 7,80 (1H), 7,89 (1H) ppm.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de B: δ = 0,78-2,74 (23H),1,01 (3H),1,03 (3H),1,33 (3H), 2,82 (3H), 2,91 (1H), 3,14 (1H), 3,39 (1H), 3,47 (2H), 3,67 (1H), 4,12 (1H), 4,49 (1H), 4,92-5,06 (2H), 5,53+5,80 (1H), 5,69 (1H), 6,11 (1H), 6,68 (2H), 7,34 (1H), 7,74+7,79 (1H), 7,89+8,02 (1H) ppm.

Ejemplo EL5

Éster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-8-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-ílico del ácido [10-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-decil]-carbámico

Ejemplo EL5a

Éster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-8-*ter*-butil-dimetilsililoxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-ílico del ácido [10-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-decil]-carbámico

50 mg (78 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL1a se convierten en forma análoga al ejemplo EL1b con el ligador obtenido según el ejemplo L6a y después de purificar se aíslan 56 mg (60,8 μmol, 78%) del compuesto del título en forma de aceite incoloro.

Ejemplo EL5

Éster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-8-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-ílico del ácido [10-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-decil]-carbámico

20 mg (21,7 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL5a se convierten en forma análoga al ejemplo EL1 y después de purificar se aíslan 10 mg (12,4 μmol, 57%) del compuesto del título en forma de espuma incolora.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,91-1,87 (22H), 0,97 (3H),1,13

(3H),1,17 (3H),1,70 (3H), 2,18-2,69 (8H), 2,80 (1H), 2,82 (3H), 2,96 (1H), 3,47 (1H), 3,50 (2H), 3,66 (1H), 3,97+4,36 (1H), 4,98 (1H), 5,04 (1H), 5,16 (1H), 5,61 (1H), 5,72 (1H), 5,91 (1H), 6,68 (2H), 7,37 (1H), 7,77 (1H), 7,90+7,97 (1H) ppm.

Ejemplo EL6

Éster (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]-heptadec-7-ílico del ácido [10-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-decil]-carbámico (A) y Éster (1R,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]-heptadec-7-ílico del ácido [10-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-decil]-carbámico (B)

18 mg (22 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL5 se convierten en forma análoga al ejemplo EL2 y después de purificar se aíslan 9,2 mg (11,2 μmol, 51%) del compuesto del título A y 3,2 mg (3,9 μmol,18%) del compuesto del título B, en cada caso, en forma de espuma incolora.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de A: δ = 0,98 (3H),1,14 (3H),1,16 (3H),1,32 (3H),1,03-1,67 (21H),1,71-1,94 (3H), 2,18-2,78 (9H), 2,83 (3H), 3,50 (3H), 3,66 (1H), 3,87+4,43 (1H), 4,98 (1H), 5,04 (1H), 5,53 (1H), 5,69 (1H), 6,07 (1H), 6,68 (2H), 7,33 (1H), 7,80 (1H), 7,89+7,93 (1H) ppm.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de B: δ = 0,80-1,64 (21H),1,01 (3H),1,03

(3H),1,25 (3H),1,33 (3H),1,79-2,25 (5H), 2,34+3,14 (1H), 2,52-2,76 (4H), 2,81 (3H), 2,91 (1H), 3,40 (1H), 3,51 (2H), 3,67+3,82 (1H), 4,13+4,26 (1H), 4,46 (1H), 4,94 (1H), 5,01 (1H), 5,70 (1H), 5,81+5,94 (1H), 6,05+6,12 (1H), 6,68 (2H), 7,36 (1H), 7,74 (1H), 7,91+8,02 (1H) ppm.

Ejemplo EL7

Éster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-4-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-ílico del ácido [3-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propil]-carbámico

Ejemplo EL7a

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-4-(*ter*-butil-dimetil-silaniloxi)-8-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona

La solución de 5,3 g (7,01 mmol) (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-4,8-bis(*ter*-butil-dimetil-silaniloxi)-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona, que se ha preparado en forma análoga al procedimiento descripto en la WO 00/66589, en una mezcla de 85 ml tetrahidrofurano y 85 ml acetonitrilo se mezcla con 31,7 ml ácido hexafluorosilícico, se enfría a 0°C, se agregan por gotas 8,1 ml de ácido trifluoracético y se agita 20 horas a 0°C. Se vierte en agua, se neutraliza agregando una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrae varias veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se

lavan con solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se purifica el residuo obtenido después de filtrar y retirar el solvente por cromatografía con gel de sílice fino. Se aíslan 2,82 g (4,39 mmol, 63%) del compuesto del título en forma de sólido incoloro.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = -0,09 (3H), 0,08 (3H), 0,84 (9H),1,08 (3H),1,10 (3H),1,12 (3H),1,21-1,86 (5H),1,70 (3H), 2,15 (1H), 2,29-2,97 (8H), 2,84 (3H), 3,14 (1H), 3,96 (1H), 4,03 (1H), 4,97-5,06 (2H), 5,23 (1H), 5,61 (1H), 5,77 (1H), 7,35 (1H), 7,79 (1H), 7,93 (1H) ppm.

Ejemplo EL7b

Éster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-4-*ter*-butil-dimetilsililoxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-ílico del ácido [3-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propil]-carbámico

100 mg (156 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL7a se convierten en forma análoga al ejemplo EL1b con el ligador preparado en el ejemplo L4a y después de purificar se aíslan 121 mg (147 μmol, 94%) del compuesto del título en forma de aceite incoloro.

Ejemplo EL7

Éster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-4-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-ílico del ácido [3-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propil]-carbámico

46 mg (56 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL7b se convierten en forma análoga al ejemplo EL1 y después de purificar se aíslan 17 mg (24 μmol, 43%) del compuesto del título en forma de espuma incolora.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,99-1,30 (2H),1,03 (3H),1,07 (3H),1,21 (3H),1,51-1,97 (6H),1,72 (3H), 2,27-2,61 (6H), 2,83 (3H), 2,88 (1H), 3,09 (1H), 3,14 (2H), 3,51 (1H), 3,58 (2H), 4,04 (1H), 4,96-5,04 (2H), 5,12 (1H), 5,19 (1H), 5,28 (1H), 5,75 (1H), 5,86 (1H), 6,66 (2H), 7,35 (1H), 7,78 (1H), 7,96 (1H) ppm.

Ejemplo EL8

Éster (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-10-alil-7-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]-heptadec-11-ílico del ácido [3-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propil]-carbámico (A) y éster (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-10-alil-7-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]-heptadec-11-ílico del ácido [3-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propil]-carbámico (B)

29 mg (41 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL7 se convierten en forma análoga al ejemplo EL2 y después de purificar se aíslan 18 mg (24,9 μmol, 61%) del compuesto del título A y 3,0 mg (4,1 μmol,10%) del compuesto del título B en cada caso en forma de espuma incolora.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de A: δ = 0,98 (3H),1,05 (3H),1,24 (3H),1,26

(3H),1,12-1,83 (9H), 2,12-2,46 (4H), 2,59 (2H), 2,76 (1H), 2,84 (3H), 3,14 (2H), 3,59 (3H), 3,98 (1H), 4,10 (1H), 4,95-5,02 (2H), 5,17 (2H), 5,77 (1H), 6,19 (1H), 6,70 (2H), 7,38 (1H), 7,82 (1H), 7,97 (1H) ppm.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de B: δ = 0,96 (3H),1,01 (3H),1,13-1,86 (11H),1,28 (3H),1,32 (1H), 2,16-2,50 (6H), 2,84 (3H), 3,02 (1H), 3,15 (2H), 3,50 (1H), 3,61 (2H), 3,88 (1H), 4,19 (1H), 4,96-5,04 (2H), 5,13 (1H), 5,28 (1H), 5,78 (1H), 6,33 (1H), 6,71 (2H), 7,36 (1H), 7,81 (1H), 7,96 (1H) ppm.

Ejemplo EL9

Éster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-4-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-ílico del ácido [5-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-pentil]-carbámico

Ejemplo EL9a

Éster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-4-*ter*-butil-dimetilsililoxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-ílico del ácido [5-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-pentil]-carbámico

100 mg (156 µmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL7a se convierten en forma análoga al ejemplo EL1b con el ligador obtenido en el ejemplo L5a y después de purificar se aíslan 56 mg (65,9 µmol, 42%) del compuesto del título en forma de aceite incoloro.

Ejemplo EL9

Éster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-4-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-ílico del ácido [5-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-pentil]-carbámico

56 mg (65,9 µmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL7b se convierten en forma análoga al ejemplo EL1 y después de purificar se aíslan 24,7 mg (33,6 µmol, 51%) del compuesto del título en forma de espuma incolora.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,97-1,84 (11H),1,02 (3H),1,07 (3H),1,20 (3H),1,71 (3H),1,91 (1H), 2,27-2,57 (6H), 2,84 (3H), 2,88 (1H), 2,95 (1H), 3,16 (2H), 3,51 (3H), 4,02 (1H), 4,46+4,83 (1H), 4,94-5,03 (2H), 5,15 (1H), 5,20 (1H), 5,74 (1H), 5,84 (1H), 6,68 (2H), 7,35 (1H), 7,80 (1H), 7,96 (1H) ppm.

Ejemplo EL10

Éster (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-10-alil-7-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadec-11-ílico del ácido [5-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-pentil]-carbámico (A) y éster (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-10-alil-7-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadec-11-ílico del ácido [5-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-pentil]-carbámico (B)

24,7 mg (33,6 µmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL9 se convierten en forma análoga al ejemplo EL2 y después de purificar se aíslan 16,7 mg (22,2 µmol, 66%) del

compuesto del título A y 2,0 mg (2,7 μmol, 8%) del compuesto del título B, en cada caso, en forma de espuma incolora.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de A: δ = 0,98 (3H),1,04 (3H),1,10-1,75 (13H),1,23 (3H),1,26 (3H), 2,09-2,62 (6H), 2,75 (1H), 2,84 (3H), 3,15 (2H), 3,51 (2H), 3,57 (1H), 3,99 (1H), 4,08 (1H), 4,46+4,74 (1H), 4,93-5,02 (2H), 5,18 (1H), 5,76 (1H), 6,18 (1H), 6,68 (2H), 7,38 (1H), 7,82 (1H), 7,97 (1H) ppm.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de B: δ = 0,83-1,85 (13H), 0,95 (3H),1,01 (3H),1,27 (3H),1,32 (3H), 2,17-2,49 (6H), 2,84 (3H), 3,03 (1H), 3,17 (2H), 3,48 (1H), 3,53 (2H), 3,86 (1H), 4,18 (1H), 4,66 (1H), 4,94-5,03 (2H), 5,27 (1H), 5,76 (1H), 6,33 (1H), 6,69 (2H), 7,35 (1H), 7,81 (1H), 7,96 (1H) ppm.

Ejemplo EL11

Éster (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7-[3-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propilcarbamoiloxi]-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-11-ílico del ácido [3-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propil]-carbámico

10 mg (19,7 μmol) (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecano se convierten en forma análoga al ejemplo EL1b con el ligador preparado según el ejemplo L4a y después de purificar se aíslan 7 mg (8,06 μmol, 41%) del compuesto del título en forma de aceite incoloro.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,88-2,20 (13H),1,03 (3H),1,05 (3H),1,10 (3H),1,24 (3H),1,28 (3H), 2,08 (3H), 2,63-2,85 (4H), 2,71 (3H), 2,99-3,25 (3H), 3,41-3,50 (3H), 3,62 (2H), 4,88-5,70 (5H), 6,52 (1H), 6,69 (2H), 6,71 (2H), 7,02 (1H) ppm.

Ejemplo EL12

Diéster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-8-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-ílico éster 4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-fenílico del ácido carbónico

Ejemplo EL12a

Éster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-8-(*ter*-butil-dimetil-silaniloxi)-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-ílico del ácido cloro-fórmico

La solución de 1,0 g (1,56 mmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL1a en 20 ml diclorometano se mezcla a 0°C con la solución de 285 mg trifosgeno en 6 ml diclorometa-no,160 µl piridina y se agita 2,5 horas a 23°C. Se concen-tra, se toma el residuo en acetato de etilo, se lava con agua y solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de magnesio. El residuo obtenido después de filtrar y retirar el solvente se purifica por cromatografía con gel de sílice fino. Se aíslan 1,08 g (1,53 mmol, 98%) del com-puesto del título.

Ejemplo EL12b

Diéster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-8-(*ter*-butil-dimetil-silaniloxi)-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-ílico 4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-fenílico del ácido carbónico

La solución de 267 mg (370 µmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL12a en 16 ml acetato de etilo se mezcla con 51 µl trietilamina, 700 mg del compuesto obtenido en el ejemplo L8 y se agita 16 horas a 23°C. Se vierte en agua, se extrae varias veces con acetato de etilo, se lavan los extractos orgánicos con solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de magnesio. El residuo obtenido después de filtrar y retirar el solvente se purifica por cromatografía con gel de sílice fino. Se aíslan 188 mg (219 µmmol, 59%) del compuesto del título.

Ejemplo EL12

Diéster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-8-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-ílico 4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-fenílico del ácido carbónico

En forma análoga al ejemplo EL1 se convierten 248 mg (289 µmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL12a y después de preparar y purificar se aíslan 149 mg (201 µmol, 69%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,08 (3H),1,14 (3H),1,26 (3H),1,04-1,90 (8H), 2,24-2,57 (6H), 2,68-2,99 (3H), 2,81 (3H), 3,45 (1H),

3,72 (1H), 5,02 (1H), 5,06 (1H), 5,17 (1H), 5,65 (1H), 5,74 (1H), 5,98 (1H), 6,79 (2H), 6,88 (2H), 7,21 (2H), 7,33 (1H), 7,64 (1H), 7,97 (1H) ppm.

Ejemplo EL13

Diéster (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-7-ílico 4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-fenílico del ácido carbónico

En forma análoga al ejemplo EL2 se convierten 144 mg (194 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL12 y después de preparar y purificar se aíslan 89 mg (117 μmol, 60%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,10 (3H),1,14 (3H),1,27 (3H),1,32 (3H),1,19-1,85 (7H), 2,08-2,89 (8H), 2,81 (3H), 3,50 (1H), 3,70 (1H), 5,02 (1H), 5,07 (1H), 5,58 (1H), 5,72 (1H), 6,10 (1H), 6,81 (2H), 6,88 (2H), 7,21 (2H), 7,31 (1H), 7,68 (1H), 7,93 (1H) ppm.

Ejemplo EL14

Diéster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-4-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-ílico éster 4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-fenílico del ácido carbónmico

Ejemplo EL14a

Éster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-4-(*ter*-butil-dimetil-silaniloxi)-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-

il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-ílico del ácido cloroformico

En forma análoga al ejemplo EL12a se convierten 1,0 g (1,56 mmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL7a y se aíslan 1,05 g (1,49 mmol, 96%) del compuesto del título.

Ejemplo EL14b

Diéster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-4-(*ter*-butil-dimetil-silaniloxi)-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-ílico 4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-fenílico del ácido carbónioco

La solución de 313 mg (0,44 mmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL14a en 19 ml acetato de etilo se mezcla con 840 mg del compuesto obtenido en el ejemplo L8, 61,5 µl trietilamina y se agita 16 horas a 23°C. Se mezcla con agua, se extrae varias veces con acetato de etilo, se lavan los extractos orgánicos con solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de filtrar y retirar el solvente se purifica por cromatografía con gel de sílice fino. Se aíslan 298 mg (348 µmol, 79%) del compuesto del título.

Ejemplo EL14

Diéster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-4-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-ílico 4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-fenílico del ácido carbónico

En forma análoga al ejemplo EL1 se convierten 304 mg (355 µmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL14a y después de preparar y purificar se aíslan 67 mg (90 µmol, 25%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,09 (3H),1,11 (3H), 0,84-2,02 (7H),1,27 (3H),1,72 (3H), 2,29-2,58 (6H), 2,84 (3H), 2,89 (1H), 2,96 (1H), 3,63 (1H), 4,03 (1H), 5,06 (2H), 5,23 (2H), 5,80 (1H), 5,85 (1H), 6,86 (2H), 7,30 (2H), 7,35 (1H), 7,39 (1H), 7,80 (1H), 7,96 (1H) ppm.

Ejemplo EL15

Diéster (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-10-alil-7-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-11-ílico 4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-fenílico del ácido carbónico

En forma análoga al ejemplo EL2 se convierten 67 mg (90 µmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL14 y después de preparar y purificar se aíslan 32 mg (42 µmol, 47%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,05 (3H),1,06 (3H),1,25 (3H),1,35 (3H),1,21-1,90 (7H), 2,18 (2H), 2,33-2,67 (4H), 2,73 (1H), 2,85 (3H), 3,79 (1H), 4,11 (1H), 4,33 (1H), 5,02 (1H), 5,07 (1H), 5,31 (1H), 5,81 (1H), 6,27 (1H), 6,86 (2H), 7,29 (2H), 7,35-7,41 (3H), 7,83 (1H), 7,99 (1H) ppm.

Ejemplo EL16

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-*N*-[1-({4-[2-(7,11-dihidroxi-

8,8,10,12,16-pentametil-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-3-il)-propenil]-tiazol-2-ilmetil}-carbamoil)-etil]-3-metiltrisulfanil-*N*-metil-propionamida

La solución de 7 mg (13 μmol) (1S,3S(E),7S, 10R, 11S,12S,16R)-3-[2-(2-aminometil-tiazol-4-il)-1-metil-vinil]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-penta-metil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecano-5,9-diona, que se preparó en forma análoga al procedimiento descripto en la WO 99/01124, en 0,5 ml diclorometano, se mezcla con 7 mg del compuesto obtenido en el ejemplo L1, se agregan 0,4 mg 4-dimetilamino-piridina y 4 mg N,N'-diciclohexilcarbodiimida y se agita 20 minutos a 23°C. Se separa por filtrado la urea precipitada y se purifica por cromatografía preparativa de capa delgada. Se aíslan 5 mg (6,5 μmol, 50%) del compuesto del título.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,00 (3H),1,08 (3H),1,17 (3H),1,23-1,77 (5H),1,28 (3H),1,36 (3H),1,39 (3H),1,88-2,13 (3H), 2,10 (3H), 2,37 (1H), 2,49-2,66 (2H), 2,55 (3H), 2,77-2,92 (4H), 2,97 (3H), 3,16 (2H), 3,31 (1H), 3,77 (1H), 4,08 (1H), 4,19 (1H), 4,62 (1H), 4,76 (1H), 5,25 (1H), 5,45 (1H), 6,57 (1H), 7,01 (1H), 7,06 (1H) ppm.

Ejemplo EL17

Éster (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-4-[2-(7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-3-il)-propenil]-tiazol-2-ilmetílico del ácido 2-[metil-(3-metiltrisulfanil-propionil)-amino]-

propiónico

En forma análoga al ejemplo EL 16 se convierten 10 mg (19 µmol) (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-[2-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-1-metil-vinil]-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0] heptadecano-5,9-diona, que se ha preparado en forma análoga al procedimiento descripto en la WO 99/01124, y se aíslan 2,2 mg (2,8 µmol,15%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,01 (3H),1,09 (3H),1,18 (3H),1,27 (1H),1,28 (3H),1,32-1,76 (3H),1,37 (3H),1,47 (3H),1,95 (1H), 2,06 (1H), 2,12 (3H), 2,38 (1H), 2,51-2,63 (2H), 2,56 (3H), 2,78-2,92 (5H), 2,97+3,01 (3H), 3,13-3,35 (3H), 3,71 (1H), 3,77 (1H), 4,00 (1H), 4,18 (1H), 5,25 (1H), 5,39 (2H), 5,45 (1H), 6,60 (1H), 7,17 (1H) ppm.

Ejemplo EL18

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-8-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-iloxicarboniloximetil]-2-nitro-fenílico del ácido 4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-butanoico

Ejemplo EL18a

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-8-(*ter*-butil-dimetil-silaniloxi)-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-iloxicarboniloximetil]-2-nitro-fenílico del ácido 4-(2,5-

dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-butanoico

En forma análoga al ejemplo EL12b se convierten 200 mg (284 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL12a con 770 mg del compuesto obtenido en el ejemplo L9 y después de preparar y purificar se aíslan 129 mg (129 μmol, 45%) del compuesto del título.

Ejemplo EL18

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-8-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-iloxicarboniloximetil]-2-nitro-fenílico del ácido 4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-butanoico

En forma análoga al ejemplo EL1 se convierten 129 mg (129 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL18a y después de preparar y purificar se aíslan 71 mg (80 μmol, 62%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,88-2,11 (11H),1,02 (3H),1,14 (3H),1,71 (3H), 2,23-2,56 (6H), 2,63-2,71 (3H), 2,74 (3H), 2,97 (1H), 3,39 (1H), 3,68 (3H), 4,58 (1H), 4,78 (1H), 5,01 (1H), 5,05 (1H), 5,18 (1H), 5,56 (1H), 5,71 (1H), 5,97 (1H), 6,73 (2H), 7,19 (1H), 7,31 (1H), 7,36 (1H), 7,75 (1H), 7,77 (1H), 7,95 (1H) ppm.

Ejemplo EL19

Éster 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-

4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-7-iloxicarboniloximetil]-2-nitro-fenílico del ácido 4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-butanoico (A) y éster 4-(1R,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-[10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-7-iloxicarboniloximetil]-2-nitro-fenílico del ácido 4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-butanoico(B)

En forma análoga al ejemplo EL2 se convierten 71 mg (80 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL18 y después de preparar y purificar se aíslan 41 mg (45 μmol, 57%) del compuesto del título A y 12 mg (13 μmol,17%) del compuesto del título B.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de A: δ = 1,04 (3H),1,14 (3H),1,16 (3H),1,32 (3H),1,34-1,84 (6H), 2,01-2,74 (12H), 2,78 (3H), 2,86 (1H), 3,44 (1H), 3,68 (3H), 4,56 (1H), 4,74 (1H), 5,01 (1H), 5,06 (1H), 5,47 (1H), 5,70 (1H), 6,07 (1H), 6,73 (2H), 7,20 (1H), 7,32 (1H), 7,36 (1H), 7,77 (1H), 7,81 (1H), 7,90 (1H) ppm.

Ejemplo EL20

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-8-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-iloxicarboniloximetil]-2-nitro-fenílico del ácido 6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexanoico

Ejemplo EL20a

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-8-(*ter*-butil-dimetil-silaniloxi)-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-iloxicarboniloximetil]-2-nitro-fenílico del ácido 6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexanoico

En forma análoga al ejemplo EL12b se convierten 243 mg (345 µmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL12a con 1 g del compuesto obtenido en el ejemplo L10 y después de preparar y purificar se aíslan 25 mg (24 µmol, 7%) del compuesto del título.

Ejemplo EL20

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-8-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-iloxicarboniloximetil]-2-nitro-fenílico del ácido 6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexanoico

En forma análoga al ejemplo EL1 se convierten 212 mg (206 µmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL20a y después de preparar y purificar se aíslan 117 mg (128 µmol, 62%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,01 (3H),1,14 (6H),1,04-2,78 (20H),1,70 (3H), 2,74 (3H), 2,97 (1H), 3,39 (1H), 3,56 (2H), 3,68 (1H), 4,11 (1H), 4,58 (1H), 4,77 (1H), 5,00 (1H), 5,05 (1H), 5,18 (1H), 5,56 (1H), 5,71 (1H), 5,97 (1H), 6,69 (2H), 7,12 (1H), 7,29 (1H), 7,36 (1H), 7,75 (2H), 7,94 (1H) ppm.

Ejemplo EL21

Éster 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-7-iloxicarboniloximetil]-2-nitro-fenílico del acido 6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexanoico (A) y éster 4-(1R,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-[10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-7-iloxicarboniloximetil]-2-nitro-fenílico del ácido 6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexanoico (B)

En forma análoga al ejemplo EL2 se convierten 117 mg (128 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL20 y después de preparar y purificar se aíslan 63 mg (68 μmol, 53%) del compuesto del título A y 19 mg (20 μmol,16%) del compuesto del título B.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de A: δ = 1,03 (3H),1,14 (3H),1,15 (3H),1,32 (3H),1,07-2,75 (22H), 2,77 (3H), 2,86 (1H), 3,44 (1H), 3,55 (2H), 3,69 (1H), 4,55 (1H), 4,77 (1H), 5,01 (1H), 5,06 (1H), 5,47 (1H), 5,70 (1H), 6,08 (1H), 6,70 (2H), 7,14 (1H), 7,31 (1H), 7,35 (1H), 7,76 (1H), 7,80 (1H), 7,90 (1H) ppm.

Ejemplo EL22

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-8-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-iloxicarboniloximetil]-2-nitro-

fenílico del ácido 11-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-undecanoico

Ejemplo EL22a

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-8-(*ter*-butil-dimetil-silaniloxi)-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-iloxicarboniloximetil]-2-nitro-fenílico del ácido 11-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-undecanoico

En forma análoga al ejemplo EL12b se convierten 243 mg (345 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL12a con 1,19 g del compuesto obtenido en el ejemplo L11 y después de preparar y purificar se aíslan 171 mg (155 μmol, 45%) del compuesto del título.

Ejemplo EL22

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-8-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-iloxicarboniloximetil]-2-nitro-fenílico del ácido 11-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-undecanoico

En forma análoga al ejemplo EL1 se convierten 171 mg (155 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL22a y después de preparar y purificar se aíslan 108 mg (110 μmol, 71%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,02 (3H),1,14 (6H), 0,88-2,56 (28H),1,70 (3H), 2,63 (2H), 2,71 (1H), 2,74 (3H), 2,98 (1H),

3,39 (1H), 3,50 (2H), 3,69 (1H), 4,58 (1H), 4,77 (1H), 5,00 (1H), 5,05 (1H), 5,17 (1H), 5,56 (1H), 5,71 (1H), 5,97 (1H), 6,68 (2H), 7,11 (1H), 7,29 (1H), 7,36 (1H), 7,75 (1H), 7,76 (1H), 7,94 (1H) ppm.

Ejemplo EL23

Éster 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-7-iloxicarboniloximetil]-2-nitro-fenílico del ácido 11-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-undecanoico (A) y éster 4-(1R,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-[10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-7-iloxicarboniloximetil]-2-nitro-fenílico del ácido 11-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-undecanoico (B)

En forma análoga al ejemplo EL2 se convierten 108 mg (110 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL22 y después de preparar y purificar se aíslan 65,9 mg (65,8 μmol, 60%) del compuesto del título A y 19,8 mg (20 μmol,18%) del compuesto del título B.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de A: δ = 1,04 (3H),1,14 (3H),1,15 (3H),1,63 (3H), 0,92-1,85 (23H), 2,10-2,81 (9H), 2,77 (3H), 2,86 (1H), 3,45 (1H), 3,51 (2H), 3,69 (1H), 4,55 (1H), 4,74 (1H), 5,01 (1H), 5,06 (1H), 5,47 (1H), 5,70 (1H), 6,08 (1H), 6,68 (2H), 7,13 (1H), 7,31 (1H), 7,35 (1H), 7,77 (1H), 7,80 (1H), 7,90

(1H) ppm.

Ejemplo EL24

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-4-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-iloxicarboniloximetil]-2-nitro-fenílico del ácido 4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-butanoico

Ejemplo EL24a

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-4-(*ter*-butil-dimetil-silaniloxi)-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-iloxicarboniloximetil]-2-nitro-fenílico del ácido 4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-butanoico

En forma análoga al ejemplo EL12b se convierten 271 mg (385 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL14a con 1,04 g del compuesto obtenido en el ejemplo L9 y después de preparar y purificar se aíslan 193 mg (193 μmol, 50%) del compuesto del título.

Ejemplo EL24

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-4-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-iloxicarboniloximetil]-2-nitro-fenílico del ácido 4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-butanoico

En forma análoga al ejemplo EL1 se convierten 193 mg

(193 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL24a y después de preparar y purificar se aíslan 107 mg (120 μmol, 62%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,02 (3H),1,07 (3H),1,23 (3H), 0,97-2,13 (8H),1,71 (3H), 2,28-2,54 (6H), 2,67 (2H), 2,84 (3H), 2,88 (1H), 2,95 (1H), 3,56 (1H), 3,67 (2H), 4,01 (1H), 4,93 (1H), 4,98 (1H), 5,17 (1H), 5,22 (3H), 5,70 (1H), 5,84 (1H), 6,72 (2H), 7,30 (1H), 7,34 (1H), 7,69 (1H), 7,80 (1H), 7,95 (1H), 8,13 (1H) ppm.

Ejemplo EL25

Éster 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[10-alil-7-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-11-iloxicarboniloximetil]-2-nitro-fenílico del ácido 4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-butanoico (A) y éster 4-(1R,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-[10-alil-7-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-11-iloxicarboniloximetil]-2-nitro-fenílico del ácido 4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-butanoico (B)

En forma análoga al ejemplo EL2 se convierten 102 mg (115 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL19 y después de preparar y purificar se aíslan 65 mg (72 μmol, 63%) del compuesto del título A y 3 mg (3,3 μmol, 3%) del compuesto del título B.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de A: δ = 0,97 (3H),1,04 (3H),1,23 (3H),1,31 (3H),1,10-2,75 (18H), 2,85 (3H), 3,68 (2H), 3,71 (1H), 4,09 (1H), 4,28 (1H), 4,92 (1H), 4,97 (1H), 5,20 (2H), 5,23 (1H), 5,72 (1H), 6,26 (1H), 6,72 (2H), 7,30 (1H), 7,37 (1H), 7,68 (1H), 7,83 (1H), 7,98 (1H), 8,13 (1H) ppm.

Ejemplo EL26

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-4-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-iloxicarboniloximetil]-2-nitro-fenílico del ácido 6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexanoico

Ejemplo EL26a

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-4-(*ter*-butil-dimetil-silaniloxi)-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-iloxicarboniloximetil]-2-nitro-fenílico del ácido 6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexanoico

En forma análoga al ejemplo EL12b se convierten 273 mg (387 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL14a con 1,12 g del compuesto obtenido en el ejemplo L10 y después de preparar y purificar se aíslan 69 mg (67 μmol,17%) del compuesto del título.

Ejemplo EL26

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-4-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-

oxaciclohexadec-13-en-8-iloxicarboniloximetil]-2-nitro-fenílico del ácido 6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexanoico

En forma análoga al ejemplo EL1 se convierten 69 mg (67 µmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL26a y después de preparar y purificar se aíslan 26 mg (28 µmol, 42%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,93 (3H), 0,95 (3H),1,16 (3H),1,60 (3H), 0,98-2,61 (20H), 2,73 (3H), 2,77 (1H), 3,45 (3H), 3,83 (1H), 4,05 (1H), 4,83 (1H), 4,88 (1H), 5,05 (1H), 5,13 (3H), 5,62 (1H), 5,74 (1H), 6,61 (2H), 7,16 (1H), 7,26 (1H), 7,60 (1H), 7,70 (1H), 7,88 (1H), 8,03 (1H) ppm.

Ejemplo EL27

Éster 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[10-alil-7-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-11-iloxicarboniloximetil]-2-nitro-fenílico del ácido 6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexanoico (A) y éster 4-(1R,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-[10-alil-7-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-11-iloxicarboniloximetil]-2-nitro-fenílico del ácido 6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexanoico (B)

En forma análoga al ejemplo EL2 se convierten 38 mg (41 µmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL19 y después de

preparar y purificar se aíslan 14 mg (15 μmol, 37%) del compuesto del título A y 2 mg (2 μmol, 5%) del compuesto del título B.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de A: δ = 0,96 (3H),1,03 (3H),1,08-1,86 (13H),1,23 (3H),1,30 (3H), 2,16 (2H), 2,23-2,78 (7H), 2,83 (3H), 3,54 (2H), 3,71 (1H), 4,09 (1H), 4,27 (1H), 4,91 (1H), 4,96 (1H), 5,21 (3H), 5,72 (1H), 6,25 (1H), 6,69 (2H), 7,23 (1H), 7,36 (1H), 7,67 (1H), 7,82 (1H), 7,96 (1H), 8,11 (1H) ppm.

Ejemplo EL28

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-4-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-iloxicarboniloximetil]-2-nitro-fenílico del ácido 11-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-undecanoico

Ejemplo EL28a

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-4-(*ter*-butil-dimetil-silaniloxi)-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-iloxicarboniloximetil]-2-nitro-fenílico del ácido 11-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-undecanoico

En forma análoga al ejemplo EL12b se convierten 273 mg (387 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL14a con 1,34 g del compuesto obtenido en el ejemplo L11 y después de preparar y purificar se aíslan 196 mg (178 μmol, 46%) del compuesto del título.

Ejemplo EL28

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-4-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-iloxicarboniloximetil]-2-nitro-fenílico del ácido 11-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-undecanoico

En forma análoga al ejemplo EL1 se convierten 196 mg (178 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL28a y después de preparar y purificar se aíslan 100 mg (101 μmol, 57%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,03 (3H),1,06 (3H),1,23 (3H),1,70 (3H), 0,99-1,81 (21H),1,91 (1H), 2,27-2,53 (6H), 2,63 (2H), 2,83 (3H), 2,88 (1H), 2,95 (1H), 3,51 (2H), 3,56 (1H), 4,00 (1H), 4,92 (1H), 4,98 (1H), 5,13-5,26 (4H), 5,71 (1H), 5,83 (1H), 6,68 (2H), 7,23 (1H), 7,34 (1H), 7,67 (1H), 7,79 (1H), 7,95 (1H), 8,13 (1H) ppm.

Ejemplo EL29

Éster 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[10-alil-7-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-11-iloxicarboniloximetil]-2-nitro-fenílico del ácido 11-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-undecanoico (A) y 4-(1R,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-[10-alil-7-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-11-iloxicarboniloximetil]-2-nitro-fenílico del ácido 11-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-undecanoico (B)

En forma análoga al ejemplo EL2 se convierten 100 mg (101 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL19 y después de preparar y purificar se aíslan 21 mg (21 μmol, 21%) del compuesto del título A y 2 mg (2 μmol, 2%) del compuesto del título B.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de A: δ = 0,97 (3H),1,04 (3H),1,23 (3H), 0,84-1,84 (24H),1,71 (3H), 2,15 (2H), 2,23-2,68 (5H), 2,71 (1H), 2,83 (3H), 3,50 (2H), 3,71 (1H), 4,09 (1H), 4,27 (1H), 4,91 (1H), 4,96 (1H), 5,19 (2H), 5,23 (1H), 5,72 (1H), 6,26 (1H), 6,68 (2H), 7,23 (1H), 7,36 (1H), 7,66 (1H), 7,83 (1H), 7,97 (1H), 8,12 (1H) ppm.

Ejemplo EL30

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-8-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-iloxicarboniloximetil]-fenílico del ácido 4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-butanoico

Ejemplo EL30a

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-8-(*ter*-butil-dimetil-silaniloxi)-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-iloxicarboniloximetil]-fenílico del ácido 4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-butanoico

En forma análoga al ejemplo EL12b se convierten 218 mg (309 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL12a con

314 mg del compuesto obtenido en el ejemplo L12 y después de preparar y purificar se aíslan 103 mg (118 μmol, 35%) del compuesto del título.

Ejemplo EL30

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-8-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-iloxicarboniloximetil]-fenílico del ácido 4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-butanoico

En forma análoga al ejemplo EL1 se convierten 103 mg (118 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL30a y después de preparar y purificar se aíslan 13 mg (15 μmol,13%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,88-1,84 (7H),1,00 (3H),1,12 (3H),1,14 (3H),1,71 (3H), 2,04 (2H), 2,23-2,71 (8H), 2,74 (3H), 2,99 (1H), 3,40 (1H), 3,67 (3H), 4,48 (1H), 4,76 (1H), 5,00 (1H), 5,04 (1H), 5,18 (1H), 5,55 (1H), 5,71 (1H), 5,98 (1H), 6,72 (2H), 7,01 (2H), 7,08 (2H), 7,37 (1H), 7,76 (1H), 7,96 (1H) ppm.

Ejemplo EL31

Éster 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-7-iloxicarboniloximetil]-fenílico del ácido 4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-butanoico

En forma análoga al ejemplo EL2 se convierten 13 mg (15

μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL30 y después de preparar y purificar se aíslan 5,7 mg (6,6 μmol, 44%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de A: δ = 1,04 (3H),1,14 (3H),1,16 (3H),1,32 (3H),1,34-1,84 (6H), 2,04 (2H), 2,15-2,75 (10H), 2,78 (3H), 2,85 (1H), 3,44 (1H), 3,67 (3H), 4,48 (1H), 4,73 (1H), 5,01 (1H), 5,05 (1H), 5,47 (1H), 5,70 (1H), 6,07 (1H), 6,72 (2H), 7,02 (2H), 7,13 (2H), 7,31 (1H), 7,77 (1H), 7,93 (1H) ppm.

Ejemplo EL32

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-8-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-iloxicarboniloximetil]-fenílico del ácido 6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexanoico

Ejemplo EL32a

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-8-(*ter*-butil-dimetil-silaniloxi)-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-iloxicarboniloximetil]-fenílico del ácido 6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexanoico

En forma análoga al ejemplo EL12b se convierten 218 mg (309 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL12a con 396 mg del compuesto obtenido en el ejemplo L13 y después de preparar y purificar se aíslan 157 mg (159 μmol, 51%) del compuesto del título.

Ejemplo EL32

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-8-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-iloxicarboniloximetil]-fenílico del ácido 6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexanoico

En forma análoga al ejemplo EL1 se convierten 157 mg (159 µmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL32a y después de preparar y purificar se aíslan 32 mg (37 µmol, 23%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,99 (3H),1,12 (3H),1,14 (3H),1,04-2,84 (20H),1,70 (3H), 2,75 (3H), 3,00 (1H), 3,40 (1H), 3,55 (2H), 3,68 (1H), 4,48 (1H), 4,76 (1H), 5,00 (1H), 5,04 (1H), 5,18 (1H), 5,55 (1H), 5,71 (1H), 5,98 (1H), 6,69 (2H), 6,98 (2H), 7,07 (2H), 7,37 (1H), 7,76 (2H), 7,96 (1H) ppm.

Ejemplo EL33

Éster 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-7-iloxicarboniloximetil]-fenílico del ácido 6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexanoico

En forma análoga al ejemplo EL2 se convierten 30 mg (34 µmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL32 y después de preparar y purificar se aíslan 13 mg (15 µmol, 44%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de A: δ = 1,01 (3H),1,13 (3H),1,14 (3H),1,32 (3H),1,07-2,75 (22H), 2,78 (3H), 2,85 (1H), 3,44 (1H), 3,55

(2H), 3,69 (1H), 4,48 (1H), 4,73 (1H), 5,01 (1H), 5,05 (1H), 5,45 (1H), 5,70 (1H), 6,08 (1H), 6,69 (2H), 6,99 (2H), 7,12 (2H), 7,32 (1H), 7,77 (1H), 7,92 (1H) ppm.

Ejemplo EL34

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-8-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-iloxicarboniloximetil]-fenílico del ácido 11-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-undecanoico

Ejemplo EL34a

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-8-(*ter*-butil-dimetil-silaniloxi)-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-iloxicarboniloximetil]-fenílico del ácido 11-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-undecanoico

En forma análoga al ejemplo EL12b se convierten 218 mg (309 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL12a con 422 mg del compuesto obtenido en el ejemplo L14 y después de preparar y purificar se aíslan 77 mg (73 μmol, 24%) del compuesto del título.

Ejemplo EL34

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-8-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-iloxicarboniloximetil]-fenílico del ácido 11-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-undecanoico

En forma análoga al ejemplo EL1 se convierten 77 mg (73

μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL34a y después de preparar y purificar se aíslan 14 mg (15 μmol, 20%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,99 (3H),1,11 (3H),1,14 (3H), 0,88-1,88 (22H),1,70 (3H), 2,24-2,58 (8H), 2,67 (1H), 2,75 (3H), 3,00 (1H), 3,40 (1H), 3,51 (2H), 3,68 (1H), 4,48 (1H), 4,76 (1H), 5,00 (1H), 5,04 (1H), 5,18 (1H), 5,55 (1H), 5,71 (1H), 5,98 (1H), 6,68 (2H), 6,98 (2H), 7,07 (2H), 7,37 (1H), 7,76 (1H), 7,96 (1H) ppm.

Ejemplo EL35

Éster 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-7-iloxicarboniloximetil]-fenílico del ácido 11-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-undecanoico

En forma análoga al ejemplo EL2 se convierten 14 mg (15 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL34 y después de preparar y purificar se aíslan 6 mg (6 μmol, 42%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de A: δ = 1,01 (3H),1,14 (6H),1,20-1,90 (26H), 2,12-2,58 (8H), 2,71 (1H), 2,77 (3H), 2,85 (1H), 3,44 (1H), 3,51 (2H), 3,69 (1H), 4,48 (1H), 4,73 (1H), 5,01 (1H), 5,05 (1H), 5,45 (1H), 5,70 (1H), 6,08 (1H), 6,68 (2H), 6,99 (2H), 7,12 (2H), 7,31 (1H), 7,77 (1H), 7,92 (1H) ppm.

Ejemplo EL36

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-4-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-iloxicarboniloximetil]-fenílico del ácido 4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-butanoico

Ejemplo EL36a

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-4-(*ter*-butil-dimetil-silaniloxi)-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-iloxicarboniloximetil]-fenílico del ácido 4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-butanoico

En forma análoga al ejemplo EL12b se convierten 330 mg (470 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL14a con 544 mg del compuesto obtenido en el ejemplo L12 y después de preparar y purificar se aíslan 170 mg (178 μmol, 38%) del compuesto del título.

Ejemplo EL36

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-4-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-iloxicarboniloximetil]-fenílico del ácido 4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-butanoico

En forma análoga al ejemplo EL1 se convierten 170 mg (178 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL36a y después de preparar y purificar se aíslan 21 mg (24 μmol,14%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,02 (3H),1,07 (3H),1,22 (3H), 0,97-2,13

(8H),1,70 (3H), 2,28-2,63 (8H), 2,84 (3H), 2,82-2,95 (2H), 3,55 (1H), 3,67 (2H), 3,97 (1H), 4,92 (1H), 4,96 (1H), 5,15 (1H), 5,16 (2H), 5,22 (1H), 5,70 (1H), 5,82 (1H), 6,68 (2H), 7,08 (2H), 7,34 (1H), 7,41 (2H), 7,79 (1H), 7,94 (1H) ppm.

Ejemplo EL37

Éster 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[10-alil-7-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-11-iloxicarboniloximetil]-2-nitro-fenílico del ácido 4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-butanoico (A) y

Éster 4-(1R,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-[10-alil-7-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-11-iloxicarboniloximetil]-fenílico del ácido 4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-butanoico (B)

Con 32 mg (38μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL36 y después de preparar y purificar se aíslan 10,1 mg (12 μmol, 31%) del compuesto del título A y 1,2 mg (1,4 μmol, 3,7%) del compuesto del título B.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de A: δ = 0,96 (3H),1,04 (3H),1,24 (3H),1,29 (3H), 0,90-1,78 (7H), 2,04 (2H), 2,16 (2H), 2,20-2,62 (6H), 2,72 (1H), 2,84 (3H), 3,67 (2H), 3,69 (1H), 4,07 (1H), 4,20 (1H), 4,91 (1H), 4,95 (1H), 5,14 (2H), 5,22 (1H), 5,72 (1H), 6,24 (1H), 6,71 (2H), 7,10 (2H), 7,37 (1H), 7,40 (2H), 7,88 (1H), 7,97 (1H) ppm.

Ejemplo EL38

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-4-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-iloxicarboniloximetil]-fenílico del ácido 6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexanoico

Ejemplo EL38a

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-4-(*ter*-butil-dimetil-silaniloxi)-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-iloxicarboniloximetil]-fenílico del ácido 6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexanoico

En forma análoga al ejemplo EL12b se convierten 450 mg (640 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL14a con 811 mg del compuesto obtenido en el ejemplo L13 y después de preparar y purificar se aíslan 108 mg (110 μmol,17%) del compuesto del título.

Ejemplo EL38

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-4-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-iloxicarboniloximetil]-fenílico del ácido 6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexanoico

108mg (110 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL38a se mezcla en 22 ml diclorometano con 1,06 ml (2,74 mmol) de una solución al 20% de ácido trifluoracético en diclorometano. Después de 16 horas se diluye diclorometano, se

vierte en solución saturada de bicarbonato de sodio, se extrae varias veces con diclorometano y se secan los extractos orgánicos reunidos sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de filtrar y retirar el solvente se purifica por cromatografía con gel de sílice fino. Se aíslan 64 mg (73 µmmol, 67%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,02 (3H),1,07 (3H),1,16 (3H),1,70 (3H), 0,98-1,96 (12H), 2,25-2,58 (8H), 2,83 (3H), 2,90 (2H), 3,55 (3H), 3,97 (1H), 4,92 (1H), 4,96 (1H), 5,15 (1H), 5,16 (2H), 5,22 (1H), 5,70 (1H), 5,82 (1H), 6,69 (2H), 7,08 (2H), 7,34 (1H), 7,41 (2H), 7,79 (1H), 7,94 (1H) ppm.

Ejemplo EL39

Éster 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[10-alil-7-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-11-iloxicarboniloximetil]-fenílico del ácido 6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexanoico (A) y

Éster 4-(1R,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-[10-alil-7-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-11-iloxicarboniloximetil]-fenílico del ácido 6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexanoico (B)

En forma análoga al ejemplo EL2 se convierten 64 mg (73 µmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL38 y después de preparar y purificar se aíslan 25 mg (28 µmol, 39%) del com-

puesto del título A y 5,4 mg (6,1 μmol, 8,3%) del compuesto del título B.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de A: δ = 0,96 (3H),1,04 (3H),1,13-1,82 (13H),1,23 (3H),1,29 (3H), 2,15 (2H), 2,22-2,64 (6H), 2,71 (1H), 2,84 (3H), 3,54 (2H), 3,69 (1H), 4,08 (1H), 4,20 (1H), 4,91 (1H), 4,95 (1H), 5,14 (2H), 5,22 (1H), 5,72 (1H), 6,24 (1H), 6,69 (2H), 7,07 (2H), 7,37 (1H), 7,40 (2H), 7,82 (1H), 7,97 (1H) ppm.

Ejemplo EL40

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-4-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-iloxicarboniloximetil]-fenílico del ácido 11-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-undecanoico

Ejemplo EL40a

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-4-(*ter*-butil-dimetil-silaniloxi)-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-iloxicarboniloximetil]-fenílico del ácido 11-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-undecanoico

En forma análoga al ejemplo EL12b se convierten 450 mg (640 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL14a con 992 mg del compuesto obtenido en el ejemplo L14 y después de preparar y purificar se aíslan 67 mg (63 μmol,10%) del compuesto del título.

Ejemplo EL40

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-4-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-iloxicarboniloximetil]-fenílico del ácido 11-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-undecanoico

En forma análoga al ejemplo EL38 se convierten 67 mg (63 µmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL40a y después de preparar y purificar se aíslan 23 mg (24 µmol, 38%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,02 (3H),1,07 (3H),1,21 (3H),1,70 (3H), 0,99-1,81 (21H),1,91 (1H), 2,27-2,58 (8H), 2,83 (3H), 2,89 (2H), 3,50 (2H), 3,55 (1H), 3,97 (1H), 4,92 (1H), 4,96 (1H), 5,15 (1H), 5,16 (2H), 5,20 (1H), 5,70 (1H), 5,82 (1H), 6,68 (2H), 7,08 (2H), 7,34 (1H), 7,41 (2H), 7,79 (1H), 7,94 (1H) ppm.

Ejemplo EL41

Éster 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[10-alil-7-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-11-iloxicarboniloximetil]-fenílico del ácido 11-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-undecanoico (A) y éster 4-(1R,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-[10-alil-7-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-11-iloxicarboniloximetil]-fenílico del ácido 11-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-undecanoico (B)

En forma análoga al ejemplo EL2 se convierten 33 mg (35

μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL40 y después de preparar y purificar se aíslan 13 mg (14 μmol, 38%) del compuesto del título A y 4 mg (4 μmol,12%) del compuesto del título B.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de A: δ = 0,96 (3H),1,04 (3H),1,23 (3H), 0,91-1,78 (27H), 2,16 (2H), 2,23-2,68 (5H), 2,71 (1H), 2,84 (3H), 3,50 (2H), 3,69 (1H), 4,07 (1H), 4,20 (1H), 4,91 (1H), 4,95 (1H), 5,14 (2H), 5,22 (1H), 5,72 (1H), 6,24 (1H), 6,68 (2H), 7,07 (2H), 7,37 (1H), 7,40 (2H), 7,82 (1H), 7,97 (1H) ppm.

Ejemplo EL42

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-8-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-iloxicarboniloximetil]-2-cloro-fenílico del ácido 4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-butanoico

Ejemplo EL42a

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-8-(*ter*-butil-dimetil-silaniloxi)-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-iloxicarbonilo-ximetil]-2-cloro-fenílico del ácido 4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-butanoico

En forma análoga al ejemplo EL12b se convierten 329 mg (467μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL12a con 885 mg del compuesto obtenido en el ejemplo L15 y después de

preparar y purificar se aíslan 126 mg (127 μmol, 27%) del compuesto del título.

Ejemplo EL42

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-8-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-iloxicarboniloximetil]-2-cloro-fenílico del ácido 4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-butanoico

En forma análoga al ejemplo EL1 se convierten 126 mg (127 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL42a y después de preparar y purificar se aíslan 79 mg (90 μmol, 71%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,01 (3H),1,13 (3H),1,14 (3H),1,70 (3H),1,31-1,72 (17H), 2,75 (3H), 2,99 (1H), 3,40 (1H), 3,68 (3H), 4,49 (1H), 4,70 (1H), 5,00 (1H), 5,05 (1H), 5,18 (1H), 5,55 (1H), 5,71 (1H), 5,98 (1H), 6,72 (2H), 6,99 (1H), 7,07 (1H), 7,10 (1H), 7,36 (1H), 7,75 (1H), 7,95 (1H) ppm.

Ejemplo EL43

Éster 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-7-iloxicarboniloximetil]-2-cloro-fenílico del ácido 4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-butanoico (A) y éster 4-(1R,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-[10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-

biciclo[14.1.0]heptadec-7-iloxicarboniloximetil]-2-cloro-fenílico del ácido 4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-butanoico (B)

En forma análoga al ejemplo EL2 se convierten 66 mg (75 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL42 y después de preparar y purificar se aíslan 29,4 mg (32,9μmol, 44%) del compuesto del título A y 9,7 mg (10,9 μmol,14%) del compuesto del título B.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de A: δ = 1,03 (3H),1,13 (3H),1,15 (3H),1,23 (1H),1,31 (3H),1,34-2,74 (17H), 2,78 (3H), 2,86 (1H), 3,44 (1H), 3,67 (3H), 4,46 (1H), 4,67 (1H), 5,01 (1H), 5,05 (1H), 5,46 (1H), 5,70 (1H), 6,08 (1H), 6,72 (2H), 7,01 (1H), 7,08 (1H), 7,16 (1H), 7,31 (1H), 7,77 (1H), 7,92 (1H) ppm.

Ejemplo EL44

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-8-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-iloxicarboniloximetil]-2-cloro-fenílico del ácido 6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexanoico

Ejemplo EL44a

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-8-(*ter*-butil-dimetil-silaniloxi)-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-iloxicarboniloximetil]-2-cloro-fenílico del ácido 6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexanoico

En forma análoga al ejemplo EL12b se convierten 329 mg

(467 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL12a con 821 mg del compuesto obtenido en el ejemplo L16 y después de preparar y purificar se aíslan 120 mg (118 μmol, 25%) del compuesto del título.

Ejemplo EL44

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-8-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-iloxicarboniloximetil]-2-cloro-fenílico del ácido 6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexanoico

En forma análoga al ejemplo EL1 se convierten 120 mg (118 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL44a y después de preparar y purificar se aíslan 60 mg (66 μmol, 56%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,01 (3H),1,05 (1H),1,13 (3H),1,14 (3H),1,33-1,89 (12H),1,71 (3H), 2,24-2,70 (8H), 2,74 (3H), 3,00 (1H), 3,40 (1H), 3,55 (2H), 3,69 (1H), 4,49 (1H), 4,71 (1H), 5,00 (1H), 5,05 (1H), 5,18 (1H), 5,56 (1H), 5,71 (1H), 5,99 (1H), 6,70 (2H), 6,95 (1H), 7,03 (1H), 7,11 (1H), 7,37 (1H), 7,75 (1H), 7,95 (1H), ppm.

Ejemplo EL45

Éster 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-7-iloxicarboniloximetil]-2-cloro-fenílico del ácido 6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexanoico (A) y éster 4-(1R,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-[10-

alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-7-iloxi-carboniloximetil]-2-cloro-fenílico del ácido 6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexanoico (B)

En forma análoga al ejemplo EL2 se convierten 60 mg (66 µmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL44 y después de preparar y purificar se aíslan 32 mg (34,7 µmol, 53%) del compuesto del título A y 11 mg (11,9 µmol,18%) del compuesto del título B.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de A: δ = 1,02 (3H),1,14 (3H),1,15 (3H),1,24 (1H),1,32 (3H),1,34-2,74 (21H), 2,77 (3H), 2,86 (1H), 3,44 (1H), 3,55 (2H), 3,69 (1H), 4,46 (1H), 4,67 (1H), 5,01 (1H), 5,05 (1H), 5,46 (1H), 5,70 (1H), 6,09 (1H), 6,69 (2H), 6,99 (1H), 7,04 (1H), 7,16 (1H), 7,32 (1H), 7,77 (1H), 7,92 (1H) ppm.

Ejemplo EL46

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-8-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-iloxicarboniloximetil]-2-cloro-fenílico del ácido 11-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-undecanoico

Ejemplo EL46a

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-8-(*ter*-butil-dimetil-silaniloxi)-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-iloxicarboniloxi-metil]-2-cloro-fenílico del ácido 11-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-

pirrol-1-il)-undecanoico

En forma análoga al ejemplo EL12b se convierten 323 mg (459 µmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL12a con 790 mg del compuesto obtenido en el ejemplo L17 y después de preparar y purificar se aíslan 96 mg (88 µmol,19%) del compuesto del título.

Ejemplo EL46

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-8-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-iloxicarboniloximetil]-2-cloro-fenílico del ácido 11-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-undecanoico

En forma análoga al ejemplo EL1 se convierten 59 mg (54 µmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL46a y después de preparar y purificar se aíslan 27 mg (27,7 µmol, 51%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,01 (3H),1,13 (3H),1,15 (3H),1,23-2,70 (31H),1,71 (3H), 2,74 (3H), 2,99 (1H), 3,40 (1H), 3,51 (2H), 3,68 (1H), 4,49 (1H), 4,70 (1H), 5,00 (1H), 5,04 (1H), 5,18 (1H), 5,56 (1H), 5,71 (1H), 5,99 (1H), 6,68 (2H), 6,95 (1H), 7,03 (1H), 7,11 (1H), 7,36 (1H), 7,75 (1H), 7,95 (1H) ppm.

Ejemplo EL47

Éster 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-7-iloxicarboniloximetil]-2-cloro-fenílico del ácido 11-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-

il)-undecanoico (A) y éster 4-(1R,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-[10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-7-iloxicarboniloximetil]-2-cloro-fenílico del ácido 11-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-undecanoico (B)

En forma análoga al ejemplo EL2 se convierten 27 mg (27 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL46 y después de preparar y purificar se aíslan 14 mg (14,1 μmol, 52%) del compuesto del título A y 5 mg (5,0 μmol,19%) del compuesto del título B.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de A: δ = 1,02 (3H),1,13 (3H),1,15 (3H),1,19-1,84 (27H), 2,09-2,74 (8H), 2,77 (3H), 2,85 (1H), 3,44 (1H), 3,50 (2H), 3,69 (1H), 4,46 (1H), 4,67 (1H), 5,01 (1H), 5,06 (1H), 5,45 (1H), 5,70 (1H), 6,08 (1H), 6,68 (2H), 6,99 (1H), 7,04 (1H), 7,16 (1H), 7,31 (1H), 7,76 (1H), 7,91 (1H) ppm.

Ejemplo EL48

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-4-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-iloxicarboniloximetil]-2-cloro-fenílico del ácido 4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-butanoico

Ejemplo EL48a

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-4-(*ter*-butil-dimetil-silaniloxi)-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-iloxicarboniloximetil]-2-cloro-fenílico del ácido 4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-

pirrol-1-il)-butanoico

En forma análoga al ejemplo EL12b se convierten 340 mg (482 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL14a con 885 g del compuesto obtenido en el ejemplo L15 y después de preparar y purificar se aíslan 151 mg (152 μmol, 32%) del compuesto del título.

Ejemplo EL48

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-4-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-iloxicarboniloximetil]-2-cloro-fenílico del ácido 4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-butanoico

En forma análoga al ejemplo EL1 se convierten 151 mg (152 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL48a y después de preparar y purificar se aíslan 46 mg (52 μmol, 34%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,02 (3H),1,07 (3H),1,26 (3H),1,71 (3H),1,15-2,44 (13H), 2,51 (2H), 2,65 (2H), 2,84 (3H), 2,91 (1H), 3,55 (1H), 3,68 (2H), 3,99 (1H), 4,92 (1H), 4,98 (1H), 5,06-5,25 (4H), 5,70 (1H), 5,83 (1H), 6,72 (2H), 7,17 (1H), 7,31 (1H), 7,34 (1H), 7,49 (1H), 7,80 (1H), 7,96 (1H) ppm.

Ejemplo EL49

Éster 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[10-alil-7-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-11-iloxicarboniloximetil]-2-cloro-fenílico del ácido 4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-

1-il)-butanoico (A) y éster 4-(1R,3S,7S,10R,11S,12S, 16S)-[10-alil-7-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-11-iloxicarboniloximetil]-2-cloro-fenílico del ácido 4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-butanoico (B)

En forma análoga al ejemplo EL2 se convierten 46 mg (52 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL48 y después de preparar y purificar se aíslan 6 mg (6,7 μmol,13%) del compuesto del título A y 1 mg (1,1 μmol, 2%) del compuesto del título B.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de A: δ = 0,97 (3H),1,04 (3H),1,24 (3H),1,30 (3H),1,14-2,76 (21H), 2,85 (3H), 3,68 (3H), 4,09 (1H), 4,23 (1H), 4,91 (1H), 4,97 (1H), 5,11 (2H), 5,22 (1H), 5,72 (1H), 6,25 (1H), 6,72 (2H), 7,16 (1H), 7,30 (1H), 7,37 (1H), 7,48 (1H), 7,83 (1H), 7,99 (1H) ppm.

Ejemplo EL50

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-4-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-iloxicarboniloximetil]-2-cloro-fenílico del ácido 6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexanoico

Ejemplo EL50a

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-4-(*ter*-butil-dimetil-silaniloxi)-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-iloxicarboniloximetil]-2-cloro-fenílico del ácido 6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-

pirrol-1-il)-hexanoico

En forma análoga al ejemplo EL12b se convierten 340 mg (482 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL14a con 848 mg del compuesto obtenido en el ejemplo L16 y después de preparar y purificar se aíslan 158 mg (155 μmol, 32%) del compuesto del título.

Ejemplo EL50

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-4-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-iloxicarboniloximetil]-2-cloro-fenílico del ácido 6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexanoico

En forma análoga al ejemplo EL1 se convierten 158 mg (155 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL50a y después de preparar y purificar se aíslan 58 mg (64 μmol, 41%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,02 (3H),1,08 (3H),1,22 (3H),1,71 (3H), 0,90-2,45 (17H), 2,51 (2H), 2,61 (2H), 2,83 (3H), 2,88 (1H), 3,55 (3H), 3,97 (1H), 4,92 (1H), 4,98 (1H), 5,10-5,25 (4H), 5,71 (1H), 5,83 (1H), 6,69 (2H), 7,12 (1H), 7,30 (1H), 7,34 (1H), 7,49 (1H), 7,79 (1H), 7,95 (1H) ppm.

Ejemplo EL51

Éster 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[10-alil-7-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-11-iloxicarboniloximetil]-2-cloro-fenílico del ácido 6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-

1-il)-hexanoico (A) y éster 4-(1R,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-[10-alil-7-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-11-iloxicarboniloximetil]-2-cloro-fenílico del ácido 6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexanoico (B)

En forma análoga al ejemplo EL2 se convierten 58 mg (64 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL50 y después de preparar y purificar se aíslan 25 mg (27 μmol, 42%) del compuesto del título A y 7 mg (7,6 μmol,12%) del compuesto del título B.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de A: δ = 0,97 (3H),1,04 (3H),1,24 (3H),1,31 (3H),1,12-2,65 (21H), 2,72 (1H), 2,84 (3H), 3,55 (2H), 3,71 (1H), 4,08 (1H), 4,22 (1H), 4,91 (1H), 4,96 (1H), 5,12 (2H), 5,23 (1H), 5,72 (1H), 6,24 (1H), 6,69 (2H), 7,13 (1H), 7,30 (1H), 7,37 (1H), 7,48 (1H), 7,83 (1H), 7,97 (1H) ppm.

Ejemplo EL52

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-4-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-iloxicarboniloximetil]-2-cloro-fenílico del ácido 11-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-undecanoico

Ejemplo EL52a

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-4-(*ter*-butil-dimetil-silaniloxi)-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-iloxicarboniloximetil]-2-cloro-fenílico del ácido 11-(2,5-dioxo-2,5-

dihidro-pirrol-1-il)-undecanoico

En forma análoga al ejemplo EL12b se convierten 355 mg (476 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL14a con 790 mg del compuesto obtenido en el ejemplo L17 y después de preparar y purificar se aíslan 122 mg (112 μmol, 24%) del compuesto del título.

Ejemplo EL52

Éster 4-(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-[7-alil-4-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-iloxicarboniloximetil]-2-cloro-fenílico del ácido 11-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-undecanoico

En forma análoga al ejemplo EL1 se convierten 122 mg (112 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL52a y después de preparar y purificar se aíslan 28 mg (29 μmol, 26%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,02 (3H),1,08 (3H),1,22 (3H),1,11-2,48 (26H),1,71 (3H), 2,51 (2H), 2,61 (2H), 2,83 (3H), 2,89 (1H), 3,46-3,58 (3H), 3,98 (1H), 4,61 (2H), 4,92 (1H), 4,98 (1H), 5,11-5,25 (3H), 5,70 (1H), 5,83 (1H), 6,68 (2H), 7,00 (1H), 7,18 (1H), 7,29 (1H), 7,36 (1H), 7,79 (1H), 7,95 (1H) ppm.

Ejemplo EL53

Éster 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[10-alil-7-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-11-iloxicarboniloximetil]-2-cloro-fenílico del ácido 11-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-

pirrol-1-il)-undecanoico (A) y éster 4-(1R,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-[10-alil-7-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]hepta-dec-11-iloxicarboniloximetil]-2-cloro-fenílico del ácido 11-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-undecanoico (B)

En forma análoga al ejemplo EL2 se convierten 28 mg (29 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL52 y después de preparar y purificar se aíslan 6,2 mg (6,3 μmol, 22%) del compuesto del título A y 0,3 mg (0,3 μmol,1%) del compuesto del título B.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de A: δ = 0,97 (3H),1,04 (3H),1,23 (3H), 0,82-1,83 (25H), 2,16 (2H), 2,24-2,65 (7H), 2,72 (1H), 2,84 (3H), 3,50 (2H), 3,70 (1H), 4,08 (1H), 4,21 (1H), 4,92 (1H), 4,97 (1H), 5,11 (2H), 5,22 (1H), 5,72 (1H), 6,25 (1H), 6,67 (2H), 7,12 (1H), 7,30 (1H), 7,37 (1H), 7,49 (1H), 7,83 (1H), 7,98 (1H) ppm.

Ejemplo EL54Diéster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-8-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-ílico 4-[4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-3-nitro-butirilamino]-bencil del ácido carbónico

Ejemplo EL54a Diéster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-8-(*ter*-butil-dimetil-silaniloxi)-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-ílico 4-amino-bencílico del ácido carbónico

En forma análoga al ejemplo EL12b se convierten 160 mg (227 µmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL12a con 191 mg (4-amino-3-nitro-fenil)-metanol y después de preparar y purificar se aíslan 51 mg (61 µmol, 27%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,07 (3H), 0,12 (3H), 0,92 (9H), 0,99 (3H),1,03 (3H),1,23 (3H), 0,85-1,74 (8H),1,93 (1H), 2,28 (1H), 2,38 (2H), 2,49 (1H), 2,66 (1H), 2,77 (3H), 2,82 (1H), 2,97 (1H), 3,22 (1H), 3,87 (1H), 4,85-5,03 (4H), 5,22 (1H), 5,42 (1H), 5,74 (1H), 5,89 (1H), 6,10 (2H), 6,68 (1H), 7,19 (1H), 7,32 (1H), 7,73 (1H), 7,90 (1H), 7,98 (1H) ppm.

Ejemplo EL54b

Éster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-8-(*ter*-butil-dimetil-silaniloxi)-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-ílico 4-[4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-butirilamino]-3-nitro-bencílico del ácido carbónico

153 mg (837 µmol) del compuesto obtenido en el ejemplo L4 se mezcla con 1,82 ml cloruro de tionilo y se calienta 3,5 horas al reflujo. Se mezcla con tolueno y se concentra hasta secar. Se mezcla con la solución de 130 mg (156 µmol) del compuesto obtenido en el ejemplo 54a en 6 ml diclorometano, se agregan 75 µl piridina y se agita a 23°C durante 16 horas. Se vierte en agua, se extrae varias veces con diclorometano, se lavan los extractos orgánicos con agua y se se-

ca sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de filtrar y retirar el solvente se purifica por cromatografía. Se aíslan 101 mg (101 μmol, 65%) del compuesto del título.

Ejemplo EL54

Diéster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-8-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-ílico éster 4-[4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-butirilamino]-3-nitro-bencílico del ácido carbónico

En forma análoga al ejemplo EL1 se convierten 101 mg (101 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL54a y después de preparar y purificar se aíslan 62 mg (70 μmol, 69%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,01 (3H),1,14 (6H),1,39 (2H),1,64 (2H),1,71 (3H),1,80 (2H), 2,07 (2H), 2,23-2,54 (8H), 2,69 (1H), 2,77 (3H), 2,96 (1H), 3,39 (1H), 3,65 (2H), 3,69 (1H), 4,52 (1H), 4,75 (1H), 5,00 (1H), 5,05 (1H), 5,18 (1H), 5,55 (1H), 5,71 (1H), 5,98 (1H), 6,71 (2H), 7,31 (1H), 7,36 (1H), 7,77 (1H), 7,91 (1H), 7,93 (1H), 8,67 (1H),10,28 (1H) ppm.

Ejemplo EL55

Diéster (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-Carbonsäure 10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-7-ílico 4-[4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-butirilamino]-3-nitro-bencílico del ácido carbónico (A) y diéster (1R,3S,7S, 10R,

11S,12S,16S)-10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo [14.1.0]heptadec-7-ílico 4-[4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-butirilamino]-3-nitro-bencílico del ácido carbónico (B)

En forma análoga al ejemplo EL2 se convierten 62 mg (70 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL54 y después de preparar y purificar se aíslan 38 mg (42 μmol, 60%) del compuesto del título A y 11 mg (12 μmol,17%) del compuesto del título B.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de A: δ = 1,03 (3H),1,13 (3H),1,17 (3H),1,32 (3H),1,20-2,58 (17H), 2,70 (1H), 2,79 (3H), 2,85 (1H), 3,43 (1H), 3,65 (2H), 3,69 (1H), 4,52 (1H), 4,72 (1H), 5,01 (1H), 5,05 (1H), 5,45 (1H), 5,70 (1H), 6,07 (1H), 6,71 (2H), 7,31 (1H), 7,35 (1H), 7,78 (1H), 7,88 (1H), 7,95 (1H), 8,68 (1H),10,28 (1H) ppm.

Ejemplo EL56Diéster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-8-hidroxi-5,5,9,13-te-trametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-ílico 4-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexanoilamino]-3-nitro-bencílico del ácido carbónico

Ejemplo EL56a

Diéster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-8-(*ter*-butil-dimetil-silaniloxi)-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-ílico 4-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexanoilamino]-3-nitro-bencílico

del ácido carbónico

En forma análoga al ejemplo EL54b se convierten 50 mg (60 µmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL54a usando el compuesto obtenido en el ejemplo L5 y después de preparar y purificar se aíslan 58 mg (56 µmol, 94%) del compuesto del título.

Ejemplo EL56

Diéster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-8-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-ílico 4-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexanoilamino]-3-nitro-bencílico del ácido carbónico

En forma análoga al ejemplo EL1 se convierten 82 mg (80 µmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL56a y después de preparar y purificar se aíslan 34 mg (37 µmol, 46%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,01 (3H),1,14 (6H),1,70 (3H),1,31-2,57 (20H), 2,69 (1H), 2,78 (3H), 2,97 (1H), 3,39 (1H), 3,54 (2H), 3,69 (1H), 4,51 (1H), 4,74 (1H), 5,00 (1H), 5,05 (1H), 5,18 (1H), 5,55 (1H), 5,78 (1H), 5,98 (1H), 6,69 (2H), 7,31 (1H), 7,36 (1H), 7,76 (1H), 7,92 (1H), 7,93 (1H), 8,71 (1H),10,32 (1H) ppm.

Ejemplo EL57

Diéster (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-7-ílico 4-[6-(2,5-dioxo-

2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexanoilamino]-3-nitro-bencílico del ácido carbónico (A) y diéster (1R,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-7-ílico 4-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexanoil-amino]-3-nitro-bencílico del ácido carbónico (B)

En forma análoga al ejemplo EL2 se convierten 34 mg (37 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL56 y después de preparar y purificar se aíslan 19 mg (20,4 μmol, 55%) del compuesto del título A y 6 mg (6,4 μmol,17%) del compuesto del título B.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de A: δ = 1,02 (3H),1,14 (3H),1,15 (3H),1,39 (2H),1,70 (3H),1,65 (2H),1,80 (2H), 2,06 (2H), 2,23-2,55 (8H), 2,69 (1H), 2,77 (3H), 2,97 (1H), 3,39 (1H), 3,65 (2H), 3,69 (1H), 4,52 (1H), 4,75 (1H), 5,00 (1H), 5,05 (1H), 5,18 (1H), 5,55 (1H), 5,71 (1H), 5,97 (1H), 6,71 (2H), 7,31 (1H), 7,36 (1H), 7,76 (1H), 7,91 (1H), 7,93 (1H), 8,68 (1H),10,28 (1H) ppm.

Ejemplo EL58

Diéster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-8-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-ílico 4-[11-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-undecanoilamino]-3-nitro-bencílico del ácido carbónico

Ejemplo EL58a

Diéster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-8-(*ter*-butil-dimetil-

silaniloxi)-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-ílico 4-[11-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-undecanoilamino]-3-nitro-bencílico del ácido carbónico

En forma análoga al ejemplo EL54b se convierten 130 mg (156 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL54a usando del compuesto obtenido en el ejemplo L6 y después de preparar y purificar se aíslan 120 mg (109 μmol, 70%) del compuesto del título.

Ejemplo EL58

Diéster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-8-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-ílico 4-[11-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-undecanoilamino]-3-nitro-bencílico del ácido carbónico

En forma análoga al ejemplo EL1 se convierten 120 mg (109 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL58a y después de preparar y purificar se aíslan 89 mg (90 μmol, 83%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,01 (3H),1,13 (3H),1,14 (3H),1,70 (3H),1,04-2,56 (30H), 2,69 (1H), 2,78 (3H), 2,97 (1H), 3,39 (1H), 3,50 (2H), 3,69 (1H), 4,52 (1H), 4,74 (1H), 5,01 (1H), 5,05 (1H), 5,18 (1H), 5,55 (1H), 5,71 (1H), 5,97 (1H), 6,67 (2H), 7,31 (1H), 7,36 (1H), 7,76 (1H), 7,91 (1H), 7,93 (1H), 8,72 (1H),10,33 (1H) ppm.

Ejemplo EL59

Diéster (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-7-ílico 4-[11-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-undecanoilamino]-3-nitro-bencílico del ácido carbónico (A) y diéster (1R,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-7-ílico 4-[11-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-undecanoilamino]-3-nitro-bencílico del ácido carbónico (B)

En forma análoga al ejemplo EL2 se convierten 89 mg (90 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL58 y después de preparar y purificar se aíslan 45 mg (μmol, %) del compuesto del título A y 15 mg (μmol, %) del compuesto del título B. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de A: δ = 1,03 (3H),1,13 (3H),1,16 (3H),1,20-1,83 (26H), 2,09-2,57 (8H), 2,72 (1H), 2,79 (3H), 2,86 (1H), 3,44 (1H), 3,50 (2H), 3,69 (1H), 4,51 (1H), 4,72 (1H), 5,01 (1H), 5,05 (1H), 5,45 (1H), 5,71 (1H), 6,08 (1H), 6,68 (2H), 7,32 (1H), 7,35 (1H), 7,78 (1H), 7,88 (1H), 7,96 (1H), 8,73 (1H),10,33 (1H) ppm.

Ejemplo EL60

Diéster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-8-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-ílico 6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexílico del ácido carbónico

Ejemplo EL60a

Diéster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-8-(*ter*-butil-dimetil-silaniloxi)-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-ílico 6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexílico del ácido carbónico

En forma análoga al ejemplo EL12b se convierten 1,25 g (1,77 mmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL12a con 1,75 g del compuesto L18 y después de preparar y purificar se aíslan 119 mg (138 μmol, 8%) del compuesto del título.

Ejemplo EL60

Diéster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-8-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-4-ílico 6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexílico del ácido carbónico

En forma análoga al ejemplo EL1 se convierten 101 mg (117 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL60a y después de preparar y purificar se aíslan 68 mg (91 μmol, 77%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): $\underline{\delta}$ = 1,02 (3H),1,12-1,87 (19H),1,70 (3H), 2,23-2,56 (6H), 2,66 (1H), 2,83 (3H), 2,97 (1H), 3,40 (2H), 3,48 (2H), 3,68 (1H), 3,75 (1H), 5,01 (1H), 5,05 (1H), 5,17 (2H), 5,51 (1H), 5,72 (1H), 5,97 (1H), 6,68 (2H), 7,35 (1H), 7,78 (1H), 7,92 (1H) ppm.

Ejemplo EL61

Diéster (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,

17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-7-ílico 6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexílico del ácido carbonico (A) y diéster (1R,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-7-ílico 6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexílico del ácido carbónico (B)

En forma análoga al ejemplo EL2 se convierten 68 mg (91 μmol) del compuesto obtenido en el ejemplo EL60 y después de preparar y purificar se aíslan 26 mg (34 μmol, 37%) del compuesto del título A y 10 mg (13 μmol,14%) del compuesto del título B.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de A: δ = 1,03 (3H),1,14 (3H),1,18 (3H),1,32 (3H),1,10-1,85 (15H), 2,11-2,43 (5H), 2,52 (1H), 2,70 (1H), 2,84 (3H), 2,86 (1H), 3,38-3,51 (4H), 3,69 (1H), 3,74 (1H), 5,01 (1H), 5,05 (1H), 5,42 (1H), 5,72 (1H), 6,07 (1H), 6,69 (2H), 7,32 (1H), 7,80 (1H), 7,90 (1H) ppm.

Ejemplo EL62

Diéster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-4-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-ílico 4-[4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-3-nitro-butirilamino]-bencílico del ácido carbónico

Ejemplo EL62a

Diéster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-4-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-ílico 4-amino-

bencílico del ácido carbónico

En forma análoga al ejemplo EL12b se convierten 1,73 g (2,46 mmol) del compuesto del ejemplo EL14a con 2,06 g (4-amino-3-nitro-fenil)-metanol y después de preparar y purificar se aíslan 420 mg (502 µmol, 20%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = -0,10 (3H), 0,09 (3H), 0,84 (9H), 0,96-1,21 (2H), 1,01 (3H), 1,12 (3H), 1,15 (3H), 1,70 (3H), 1,61-1,85 (4H), 2,11 (1H), 2,29 (2H), 2,54-2,78 (3H), 2,83 (3H), 2,90 (1H), 3,31 (1H), 3,93 (1H), 4,86 (1H), 4,96 (1H), 5,04 (1H), 5,11 (1H), 5,25 (2H), 5,55 (1H), 5,72 (1H), 6,14 (2H), 6,82 (1H), 7,35 (1H), 7,43 (1H), 7,79 (1H), 7,91 (1H), 8,18 (1H) ppm.

Ejemplo EL62b

Diéster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-4-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-ílico 4-[4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-butirilamino]-3-nitro-bencílico del ácido carbónico

En forma análoga al ejemplo EL54b se convierten 140 mg (167 µmol) del compuesto preparado en el ejemplo EL62a usando el compuesto preparado en el ejemplo L4 y después de preparar y purificar se aíslan 150 mg (150 µmol, 90%) del compuesto del título.

Ejemplo EL62

Diéster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-4-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-ílico 4-[4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-3-nitro-butirilamino]-bencílico del ácido carbónico

En forma análoga al ejemplo EL1 se convierten 145 mg (145 µmol) del compuesto preparado en el ejemplo EL62a y después de preparar y purificar se aíslan 67 mg (76 µmol, 52%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,02 (3H), 1,08 (3H), 1,22 (3H), 1,70 (3H), 1,09-2,12 (8H), 2,27-2,55 (8H), 2,83 (3H), 2,87 (2H), 3,56 (1H), 3,65 (2H), 3,99 (1H), 4,93 (1H), 4,98 (1H), 5,12-5,26 (4H), 5,71 (1H), 5,83 (1H), 6,70 (2H), 7,33 (1H), 7,67 (1H), 7,79 (1H), 7,94 (1H), 8,25 (1H), 8,79 (1H), 10,32 (1H) ppm.

Ejemplo EL63

Diéster (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-10-alil-7-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-11-ílico 4-[4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-butirilamino]-3-nitro-bencílico del ácido carbónico (A) y diéster (1R,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-10-alil-7-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-11-ílico 4-[4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-butirilamino]-3-nitro-bencílico del ácido carbónico (B)

En forma análoga al ejemplo EL2 se convierten 67 mg (76

μmol) del compuesto preparado en el ejemplo EL62 y después de preparar y purificar se aíslan 37 mg (41 μmol, 54%) del compuesto del título A y 12 mg (13 μmol, 18%) del compuesto del título B.

Ejemplo EL64

Diéster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-4-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-ílico 4-[4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-3-nitro-hexanoilamino]-bencílico del ácido carbónico

Ejemplo EL64a

Diéster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-4-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-ílico 4-[4-(2,5-dioxo-02,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexanoilamino]-3-nitro-bencílico del ácido carbónico

En forma análoga al ejemplo EL54b se convierten 140 mg (167 μmol) del compuesto preparado en el ejemplo EL62a usando el compuesto preparado en el ejemplo L5 y después de preparar y purificar se aíslan 155 mg (150 μmσl, 90%) del compuesto del título.

Ejemplo EL64

Diéster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-4-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-ílico 4-[4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-3-nitro-hexanoilamino]-bencílico del ácido carbónico

En forma análoga al ejemplo EL1 se convierten 150 mg (151μmol) del compuesto preparado en el ejemplo EL64a y después de preparar y purificar se aíslan 68 mg (74 μmol, 49%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,02 (3H), 1,07 (3H), 1,23 (3H), 1,70 (3H), 1,16-2,54 (20H), 2,84 (3H), 2,87 (2H), 3,54 (3H), 3,98 (1H), 4,92 (1H), 4,98 (1H), 5,13-5,26 (4H), 5,71 (1H), 5,83 (1H), 6,68 (2H), 7,33 (1H), 7,67 (1H), 7,79 (1H), 7,94 (1H), 8,26 (1H), 8,82 (1H), 10,37 (1H) ppm.58

Ejemplo EL65

Diéster (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-10-alil-7-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-11-ílico 4-[4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexanoilamino]-3-nitro-bencílico del ácido carbónico (A) y Diéster (1R,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-10-alil-7-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-11-ílico 4-[4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexanoilamino]-3-nitro-bencílico del ácido carbónico (B)

En forma análoga al ejemplo EL2 se convierten 68 mg (74 μmol) del compuesto preparado en el ejemplo EL64 y después de preparar y purificar se aíslan 44 mg (47 μmol, 64%) del compuesto del título A y 3 mg (3 μmol, 4%) del compuesto del título B.

Ejemplo EL66

Diéster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-4-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-ílico 4-[4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-3-nitro-undecanoilamino]-bencílico del ácido carbónico

Ejemplo EL66a

Diéster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-4-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-ílico 4-[4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-undecanoilamino]-3-nitro-bencílico del ácido carbónico

En forma análoga al ejemplo EL54b se convierten 140 mg (167 μmol) del compuesto preparado en el ejemplo EL62a usando el compuesto preparado en el ejemplo L6 y después de preparar y purificar se aíslan 165 mg (150 μmol, 90%) del compuesto del título.

Ejemplo EL66

Diéster (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-alil-4-hidroxi-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-2,6-dioxo-oxaciclohexadec-13-en-8-ílico 4-[4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-3-nitro-undecanoilamino]-bencílico del ácido carbónico

En forma análoga al ejemplo EL1 se convierten 145 mg (132 μmol) del compuesto preparado en el ejemplo EL66a y después de preparar y purificar se aíslan 106 mg (108 μmol, 82%) del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,01 (3H), 1,06 (3H), 1,24 (3H), 1,70

(3H), 1,14-2,57 (30H), 2,82 (3H), 2,89 (2H), 3,50 (2H), 3,55 (1H), 4,01 (1H), 4,92 (1H), 4,99 (1H), 5,11-5,28 (4H), 5,70 (1H), 5,83 (1H), 6,69 (2H), 7,34 (1H), 7,67 (1H), 7,79 (1H), 7,96 (1H), 8,26 (1H), 8,85 (1H), 10,38 (1H) ppm.

Ejemplo EL67

Diéster (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-10-alil-7-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-11-ílico 4-[4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)- undecanoilamino]-3-nitro-bencílico del ácido carbónico (A) y diéster (1R,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-10-alil-7-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0] heptadec-11-ílico 4-[4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-undecanoilamino]-3-nitro-bencílico del ácido carbónico (B)

En forma análoga al ejemplo EL2 se convierten 106 mg (108 µmol) del compuesto preparado en el ejemplo EL66 y después de preparar y purificar se aíslan 58 mg (58 µmol, 54%) del compuesto del título A y 6 mg (6 µmol, 6%) del compuesto del título B.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) de A: δ = 0,96 (3H), 1,04 (3H), 1,23 (3H), 1,31 (3H), 0,81-1,83 (23H), 2,16 (2H), 2,23-2,66 (6H), 2,71 (1H), 2,85 (3H), 3,5 (2H), 3,72 (1H), 4,08 (1H), 4,24 (1H), 4,92 (1H), 4,97 (1H), 5,15 (2H), 5,22 (1H), 5,72 (1H), 6,25 (1H), 6,68 (2H), 7,36 (1H), 7,66 (1H), 7,83 (1H), 7,97 (1H), 8,25 (1H), 8,83 (1H), 10,37 (1H) ppm.

Ejemplos de síntesis de unidades de reconocimiento de ligadores de efectores (ELE)

Ejemplo ELE1

Éster 10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0] heptadec-7-ílico del ácido [3-(3-(AP39r)-sulfanil-2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-propil]-carbámico

Ejemplo ELE1a

Reducción de un fragmento de anticuerpo con cisterna en posición final

Para el acoplamiento se usa una proteína de cadena única que consiste en los dominios variables de la cadena pesada y la cadena liviana de anticuerpos (single-chain Fv, scFv) de la secuencia de aminoácidos EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFSMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSSGTTY-YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKPFPYF-DYWGQGTLVTVSSGDGSSGGSGGASEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSS-FLAWYQQKPGQAPRLLIYYASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQT GRIPPTFGQGTKVEIKGGGCA, que reconoce específicamente el dominio de fibronectina B (ED-B) y que se denomina AP39, después de reducción de la cisterna c-terminal. Para la reducción se mezcla la solución de 661 µg de clorhidrato de tri(2-carboxietil)fosfina en 236 µl PBS con la solución de 1,54mg AP39 en 1,12 ml PBS y se incuba durante 1,5 horas a 25°C. Se desaliniza con una columna NAP5 preequilibrada con una carga de 450 µl AP39r y 50 µl PBS. Después de eluir con 1 ml PBS

µl PBS. Después de eluir con 1 ml PBS se aísla el fragmento de anticuerpo AP39r reducido, en una concentración de 0,7 mg/ml.

Ejemplo ELE1

Éster (1S,3S,7S(3RS),10R,11S,12S,16R)-10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-7-ílico del ácido [3-(3-(AP39r)-sulfanil-2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-propil]carbámico

A 400 µl de la solución del fragmento de anticuerpo reducido obtenido en el ejemplo ELE1a se agregan 22,5 µl de una solución 1,38 mM del conjugado de ligador de efector A del ejemplo EL2 en DMSO, se mezcla con 77,5 µl PBS y se incuba a 25°C durante 1 hora. Se desaliniza con una colúmna NAP5 preequilibrada con una carga de 500 µl de la solución de reacción. Después de eluir con PBS se aísla la solución del compuesto del título. El factor de dilución referido al fragmento de anticuerpo es de aprox. 2,5.

m/z (calc.): 26203,1 m/z (exp.): 26218 ± 20

Ejemplo ELE2

Éster (1S,3S,7S(3RS),10R,11S,12S,16R)-10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadec-7-ílico del ácido [5-(3-(AP39r)-sulfanil-2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-pentil]-carbámico

En forma análoga al ejemplo ELE1 se convierte el frag-

mento de anticuerpo reducido de acuerdo con el ejemplo ELE1a con el conjugado de ligador de efector A del ejemplo EL4 y se aísla la solución del compuesto del título.El factor de dilución referido al fragmento de anticuerpo es de aprox. 2,5.

m/z (calc.): 26231,2 m/z (exp.): 26236 ± 20

Ejemplo ELE3

Éster (1S,3S,7S(3RS),10R,11S,12S,16R)-[10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadec-7-ílico del ácido 10-(3-(AP39r)-sulfanil-2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-decil]-carbámico

En forma análoga al ejemplo ELE1 se convierte el fragmento de anticuerpo reducido del ejemplo ELE1a con el conjugado de ligador de efector A del ejemplo EL6 y se aísla la solución del compuesto del título. El factor de dilución referido al fragmento de anticuerpo es de aprox. 2,5.

m/z (calc.): 26301,4 m/z (exp.): 26303 ± 20

Ejemplo ELE4

Éster (1S,3S,7S,10R,11S(3RS),12S,16R)-10-alil-7-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadec-11-ílico del ácido [3-(3-(AP39r)-sulfanil-2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-propil]-carbámico

En forma análoga al ejemplo ELE1 se convierte el fragmento de anticuerpo reducido en el ejemplo ELE1a con el conjugado de ligador de efector A del ejemplo EL8 y se aísla la

solución del compuesto del título. El factor de dilución referido al fragmento de anticuerpo es de aprox. 2,5.

m/z (calc.): 26203,2 m/z (exp.): 26206 ± 20

Ejemplo ELE5

Éster (1S,3S,7S,10R,11S(3RS),12S,16R)-10-alil-7-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadec-11-ílico del ácido -[5-(3-(AP39r)-sulfanil-2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-pentil]-carbámico

En forma análoga al ejemplo ELE1 se convierte el fragmento de anticuerpo reducido del ejemplo ELE1a con el conjugado de ligador de efector A del ejemplo EL10 y se aísla la solución del compuesto del título. El factor de dilución referido al fragmento de anticuerpo es de aprox. 2,5.

m/z (calc.): 26231,2 m/z (exp.): 26225 ± 20

Ejemplo ELE6

Éster (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7-[3-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propilcarbamoiloxi]-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-11-ílico del ácido [3-(3-(AP39r)-sulfanil-2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-propil]-carbámico (A) y éster (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-11-[3-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propilcarbamoiloxi]-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-7-ílico del

ácido [3-(3-(AP39r)-sulfanil-2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-propil]-carbámico (B)

En forma análoga al ejemplo ELE1 se convierte el fragmento de anticuerpo reducido del ejemplo ELE1a con el conjugado de ligador de efector del ejemplo EL11 y se aísla la solución del compuesto del título. El factor de dilución referido al fragmento de anticuerpo es de aprox. 2,5.

m/z (calc.): 26347,3 m/z (exp.): 26358 ± 20

Ejemplo ELE7

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-*N*-[1-({4-[2-(7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-3-il)-propenil]-tiazol-2-ilmetil}-carbamoil)-etil]-3-(AP39r)-disulfanil-*N*-metil-propionamida

En forma análoga al ejemplo ELE1 se convierte el fragmento de anticuerpo reducido del ejemplo ELE1a con el conjugado de ligador de efector A del ejemplo EL16 y se aísla la solución del compuesto del título. El factor de dilución referido al fragmento de anticuerpo es de aprox. 2,5.

m/z (calc.): 26173 m/z (exp.): 26174 ± 20

Ejemplo ELE8

Éster (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-4-[2-(7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo [14.1.0] heptadec-3-il)-propenil]-tiazol-2-ilmetílico del ácido 2-[metil-(3-(AP39r)-disulfanil-propionil)-amino]-propiónico

En forma análoga al ejemplo ELE1 se convierte el frag-

mento de anticuerpo reducido del ejemplo ELE1a con el conjugado de ligador de efector A del ejemplo EL17 y se aísla la solución del compuesto del título. El factor de dilución referido al fragmento de anticuerpo es de aprox. 2,5.

m/z (calc.): 26174 m/z (exp.): 26163 ± 20

Ejemplo ELE9

Diéster (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-7-ílico 4-(3-(AP39r)-sulfanil-2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-fenílico del ácido carbónico

En forma análoga al ejemplo ELE1 se convierte el fragmento de anticuerpo reducido del ejemplo ELE1a con el conjugado de ligador de efector A del ejemplo EL13 y se aísla la solución del compuesto del título. El factor de dilución referido al fragmento de anticuerpo es de aprox. 2,5.

m/z (calc.): 26238 m/z (exp.): 26224 ± 20

Ejemplo ELE10

Diéster (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-10-alil-7-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-11-ílico 4-(3-(AP39r)-sulfanil-2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-fenílico del ácido carbónico

En forma análoga al ejemplo ELE1 se convierte el fragmento de anticuerpo reducido del ejemplo ELE1a con el conju-

gado de ligador de efector A del ejemplo EL15 y se aísla la solución del compuesto del título. El factor de dilución referido al fragmento de anticuerpo es de aprox. 2,5.

m/z (calc.): 26238 m/z (exp.): 26243 ± 20

Ejemplo ELE11

Éster 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-7-iloxicarboniloximetil]-2-nitro-fenílico del ácido 4-(3-(AP39r)-sulfanil-2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-butanoico

En forma análoga al ejemplo ELE1 se convierte el fragmento de anticuerpo reducido del ejemplo ELE1a con el conjugado de ligador de efector A del ejemplo EL19 y se aísla la solución del compuesto del título. El factor de dilución referido al fragmento de anticuerpo es de aprox. 2,5.

m/z (calc.): 26383 m/z (exp.): 26377 ± 20

Ejemplo ELE12

Éster 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[10-alil-7-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-11-iloxicarboniloximetil]-2-nitro-fenílico del ácido 4-(3-(AP39r)-sulfanil-2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-butanoico

En forma análoga al ejemplo ELE1 se convierte el fragmento de anticuerpo reducido del ejemplo ELE1a con el conjugado de ligador de efector A del ejemplo EL25 y se aísla la

solución del compuesto del título. El factor de dilución referido al fragmento de anticuerpo es de aprox. 2,5.

m/z (calc.): 26383 m/z (exp.): 26381 ± 20

Ejemplo ELE13

Éster 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-7-iloxicarboniloximetil]-2-nitro-fenílico del ácido 6-(3-(AP39r)-sulfanil-2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-hexanoico

En forma análoga al ejemplo ELE1 se convierte el fragmento de anticuerpo reducido del ejemplo ELE1a con el conjugado de ligador de efector del ejemplo EL21 y se aísla la solución del compuesto del título. El factor de dilución referido al fragmento de anticuerpo es de aprox. 2,5.

m/z (calc.): 26411 m/z (exp.): 26384 ± 30

m/z (calc.): 25673 m/z (exp.): 25657 ± 20 fragmento de ácido (6-(3-(AP39r)-sulfanil-2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-hexanoico)

Ejemplo ELE14

Éster 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-7-iloxicarboniloximetil]-2-nitro-fenílico del ácido 11-(3-(AP39r)-sulfanil-2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-undecanoico

En forma análoga al ejemplo ELE1 se convierte el fragmento de anticuerpo reducido del ejemplo ELE1a con el conju-

gado de ligador de efector A del ejemplo EL23 y se aísla la solución del compuesto del título. El factor de dilución referido al fragmento de anticuerpo es de aprox. 2,5.

m/z (calc.): 26482 m/z (exp.): 26477 ± 20

m/z (calc.): 25744 m/z (exp.): 26752 ± 20 fragmento de ácido (11-(3-(AP39r)-sulfanil-2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-undecanoico)

Ejemplo ELE15

Éster 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[10-alil-7-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-11-iloxicarboniloximetil]-2-nitro-fenílico del ácido 6-(3-(AP39r)-sulfanil-2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-hexanoico

En forma análoga al ejemplo ELE1 se convierte el fragmento de anticuerpo reducido del ejemplo ELE1a con el conjugado de ligador de efector A del ejemplo EL27 y se aísla la solución del compuesto del título. El factor de dilución referido al fragmento de anticuerpo es de aprox. 2,5.

m/z (calc.): 26411 m/z (exp.): 26398 ± 20

m/z (calc.): 25673 m/z (exp.): 25665 ± 20 fragmento de ácido (6-(3-(AP39r)-sulfanil-2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-hexanoico)

Ejemplo ELE16

Éster 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[10-alil-7-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-11-

iloxicarboniloximetil]-2-nitro-fenílico del ácido 11-(3-(AP39r)-sulfanil-2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-undecanoico

En forma análoga al ejemplo ELE1 se convierte el fragmento de anticuerpo reducido del ejemplo ELE1a con el conjugado de ligador de efector A del ejemplo EL29 y se aísla la solución del compuesto del título. El factor de dilución referido al fragmento de anticuerpo es de aprox. 2,5.

m/z (calc.): 26482 m/z (exp.): 26491 ± 20

m/z (calc.):25744 m/z (exp.): 25757 ± 20 fragmento del ácido (11-(3-(AP39r)-sulfanil-2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-undecanoico)

Ejemplo ELE17

Éster 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-7-iloxicarboniloximetil]-fenílico del ácido 4-(3-(AP39r)-sulfanil-2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-butanoico

En forma análoga al ejemplo ELE1 se convierte el fragmento de anticuerpo reducido del ejemplo ELE1a con el conjugado de ligador de efector A del ejemplo EL31 y se aísla la solución del compuesto del título. El factor de dilución referido al fragmento de anticuerpo es de aprox. 2,5.

m/z (calc.): 26338 m/z (exp.): 26304 ± 30

Ejemplo ELE18

Éster 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[10-alil-11-hidroxi-8,8,

12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-7-iloxicarboniloximetil]-fenílico del ácido 6-(3-(AP39r)-sulfanil-2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-hexanoico

En forma análoga al ejemplo ELE1 se convierte el fragmento de anticuerpo reducido del ejemplo ELE1a con el conjugado de ligador de efector A del ejemplo EL33 y se aísla la solución del compuesto del título. El factor de dilución referido al fragmento de anticuerpo es de aprox. 2,5.

m/z (calc.): 26366 m/z (exp.): 26347 ± 30

Ejemplo ELE19

Éster 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-7-iloxicarboniloximetil]-fenílico del ácido 11-(3-(AP39r)-sulfanil-2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-undecanoico

En forma análoga al ejemplo ELE1 se convierte el fragmento de anticuerpo reducido del ejemplo ELE1a con el conjugado de ligador de efector A del ejemplo EL35 y se aísla la solución del compuesto del título. El factor de dilución referido al fragmento de anticuerpo es de aprox. 2,5.

m/z (calc.): 26437 m/z (exp.): 26412 ± 30

Ejemplo ELE20

Éster 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[10-alil-7-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,

17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-11-iloxicarboniloximetil]-2-nitro-fenílico del ácido 4-(3-(AP39r)-sulfanil-2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-butanoico

En forma análoga al ejemplo ELE1 se convierte el fragmento de anticuerpo reducido del ejemplo ELE1a con el conjugado de ligador de efector A del ejemplo EL37 y se aísla la solución del compuesto del título. El factor de dilución referido al fragmento de anticuerpo es de aprox. 2,5.

m/z (calc.): 26338 m/z (exp.): 26338 ± 20

Ejemplo ELE21

Éster 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[10-alil-7-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-11-iloxicarboniloximetil]-fenílico del ácido 6-(3-(AP39r)-sulfanil-2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-hexanoico

En forma análoga al ejemplo ELE1 se convierte el fragmento de anticuerpo reducido del ejemplo ELE1a con el conjugado de ligador de efector A del ejemplo EL39 y se aísla la solución del compuesto del título. El factor de dilución referido al fragmento de anticuerpo es de aprox. 2,5.

m/z (calc.): 26366 m/z (exp.): 26384 ± 30

Ejemplo ELE22

Éster 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[10-alil-7-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-11-iloxicarboniloxi-

metil]-fenílico del ácido 11-(3-(AP39r)-sulfanil-2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-undecanoico

En forma análoga al ejemplo ELE1 se convierte el fragmento de anticuerpo reducido del ejemplo ELE1a con el conjugado de ligador de efector A del ejemplo EL41 y se aísla la solución del compuesto del título. El factor de dilución referido al fragmento de anticuerpo es de aprox. 2,5.

m/z (calc.): 26437 m/z (exp.): 26421 ± 30

Ejemplo ELE23

Éster 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-7-iloxicarboniloximetil]-2-cloro-fenílico del ácido 4-(3-(AP39r)-sulfanil-2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-butanoico

En forma análoga al ejemplo ELE1 se convierte el fragmento de anticuerpo reducido del ejemplo ELE1a con el conjugado de ligador de efector A del ejemplo EL43 y se aísla la solución del compuesto del título. El factor de dilución referido al fragmento de anticuerpo es de aprox. 2,5.

m/z (calc.): 26373 m/z (exp.): 26358 ± 20

m/z (calc.):25645 m/z (exp.): 25627 ± 20 fragmento del ácido (4-(3-(AP39r)-sulfanil-2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-butanoico)

Ejemplo ELE24

Éster 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-

4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-7-iloxicarboniloximetil]-2-cloro-fenílico del ácido 6-(3-(AP39r)-sulfanil-2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-hexanoico

En forma análoga al ejemplo ELE1 se convierte el fragmento de anticuerpo reducido del ejemplo ELE1a con el conjugado de ligador de efector A del ejemplo EL45 y se aísla la solución del compuesto del título. El factor de dilución referido al fragmento de anticuerpo es de aprox. 2,5.

m/z (calc.): 26401 m/z (exp.): 26395 ± 20

Ejemplo ELE25

Éster 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-7-iloxicarboniloximetil]-2-cloro-fenílico del ácido 11-(3-(AP39r)-sulfanil-2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-undecanoico

En forma análoga al ejemplo ELE1 se convierte el fragmento de anticuerpo reducido del ejemplo ELE1a con el conjugado de ligador de efector A del ejemplo EL47 y se aísla la solución del compuesto del título. El factor de dilución referido al fragmento de anticuerpo es de aprox. 2,5.

m/z (calc.): 26471 m/z (exp.): 26463 ± 20

Ejemplo ELE26

Éster 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[10-alil-7-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-11-

iloxicarboniloximetil]-2-cloro-fenílico del ácido 4-(3-(AP39r)-sulfanil-2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-butanoico

En forma análoga al ejemplo ELE1 se convierte el fragmento de anticuerpo reducido del ejemplo ELE1a con el conjugado de ligador de efector A del ejemplo EL49 y se aísla la solución del compuesto del título. El factor de dilución referido al fragmento de anticuerpo es de aprox. 2,5.

m/z (calc.): 26373 m/z (exp.): 26341 ± 30

Ejemplo ELE27

Éster 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[10-alil-7-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-11-iloxicarboniloximetil]-2-cloro-fenílico del ácido 6-(3-(AP39r)-sulfanil-2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-hexanoico

En forma análoga al ejemplo ELE1 se convierte el fragmento de anticuerpo reducido del ejemplo ELE1a con el conjugado de ligador de efector A del ejemplo EL51 y se aísla la solución del compuesto del título. El factor de dilución referido al fragmento de anticuerpo es de aprox. 2,5.

m/z (calc.): 26401 m/z (exp.): 26391 ± 20

Ejemplo ELE28

Éster 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[10-alil-7-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-11-iloxicarboniloximetil]-2-cloro-fenílico del ácido 11-(3-

(AP39r)-sulfanil-2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-undecanoico

En forma análoga al ejemplo ELE1 se convierte el fragmento de anticuerpo reducido del ejemplo ELE1a con el conjugado de ligador de efector A del ejemplo EL53 y se aísla la solución del compuesto del título. El factor de dilución referido al fragmento de anticuerpo es de aprox. 2,5.

m/z (calc.): 26471 m/z (exp.): 26466 ± 20

Ejemplo ELE29

Diéster (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-7-ílico 4-[4-(3-(AP39r)-sulfanil-2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-butirilamino]-3-nitro-bencílico del ácido carbónico

En forma análoga al ejemplo ELE1 se convierte el fragmento de anticuerpo reducido del ejemplo ELE1a con el conjugado de ligador de efector A del ejemplo EL55 y se aísla la solución del compuesto del título. El factor de dilución referido al fragmento de anticuerpo es de aprox. 2,5.

m/z (calc.): 26337 m/z (exp.): ± 20

Ejemplo ELE30

Diéster (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-7-ílico 4-[6-(3-(AP39r)-sulfanil-2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-hexanoilamino]-3-nitro-bencílico del ácido carbónico

En forma análoga al ejemplo ELE1 se convierte el fragmento de anticuerpo reducido del ejemplo ELE1a con el conjugado de ligador de efector A del ejemplo EL57 y se aísla la solución del compuesto del título. El factor de dilución referido al fragmento de anticuerpo es de aprox. 2,5.

m/z (calc.): 26365 m/z (exp.): ± 20

Ejemplo ELE31

Diéster (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-7-ílico 4-[11-(3-(AP39r)-sulfanil-2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-undecanoilamino]-3-nitro-bencílico del ácido carbónico

En forma análoga al ejemplo ELE1 se convierte el fragmento de anticuerpo reducido del ejemplo ELE1a con el conjugado de ligador de efector del ejemplo EL59 y se aísla la solución del compuesto del título. El factor de dilución referido al fragmento de anticuerpo es de aprox. 2,5.

m/z (calc.): 26436 m/z (exp.): ± 20

Ejemplo ELE32

Diéster (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-10-alil-11-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-7-ílico 6-(3-(AP39r)-sulfanil-2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-hexílico del ácido carbónico

En forma análoga al ejemplo ELE1 se convierte el fragmento de anticuerpo reducido del ejemplo ELE1a con el conju-

gado de ligador de efector A del ejemplo EL61 y se aísla la solución del compuesto del título. El factor de dilución referido al fragmento de anticuerpo es de aprox. 2,5.

m/z (calc.): 26246 m/z (exp.): ± 20

Ejemplo ELE33

Éster 4-(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-[10-alil-7-hidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadec-11-iloxicarboniloximetil]-2-nitro-fenílico del ácido 4-(3-(2H8-Ab)$_x$-sulfanil-2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-butanoico

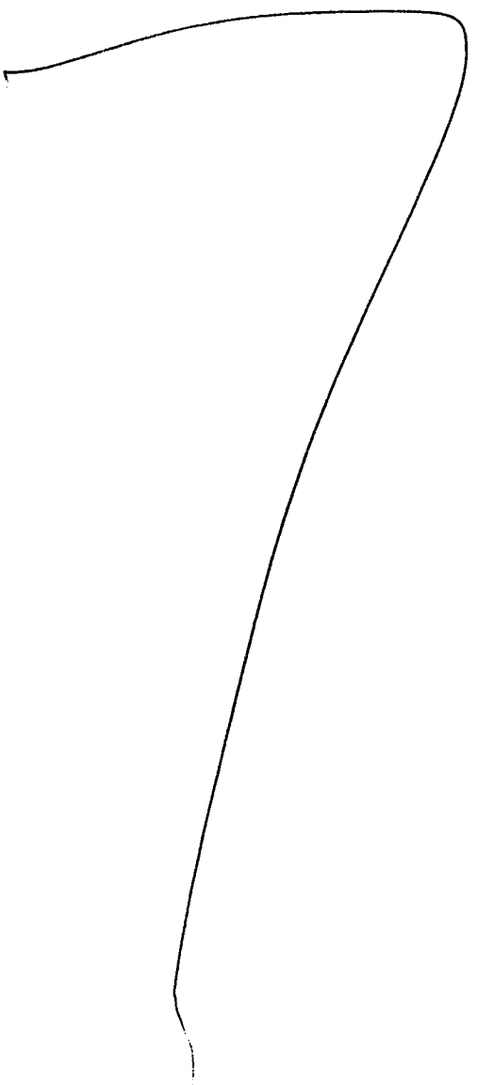
A 100 µl de una solución del anticuerpo tionilado (aprox. 3 nmol, aprox. 6 grupos tiol) obtenida según el ejemplo ELE33a se agregan 42,3 µl de una solución 1,1 mM del conjugado de ligador de efector A del ejemplo EL25 en PBS y se incuba a 23°C durante 1 hora. Se desaliniza con una columna NAP5 preequilibrada, con una carga de 150 µl de la solución de reacción. Después de eluir con PBS se aísla la solución del compuesto del título. El factor de carga x del anticuerpo 2H8-Ab con respecto al ligador de efector es de aprox. 1:4 a 1:5.

Ejemplo ELE33a

Tionilación de inmunoglobina completa (IgG) en el ejemplo del anticuerpo 2H8

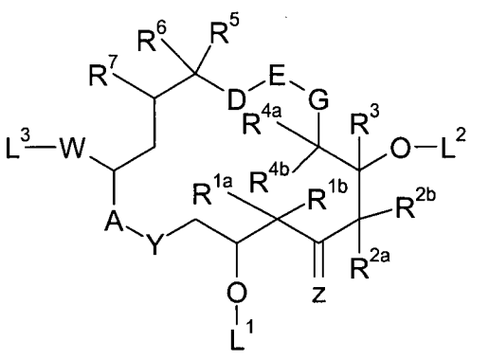
Para introducir grupos tionilo se mezcla una solución búfer al fosfato sin amina del anticuerpo 2H8 con una con-

centración del rango de aprox. 1-10 mg/ml, con pH 7,2 y con un exceso de 10- a 100 veces de 2-iminotiolan y se deja reaccionar 1 hora a 23°C. La cantidad de grupos tiol introducidos según el exceso de reactivo utilizado es de 1 a aprox.15.



REIVINDICACIONES

1. Conjugado de efector de la fórmula general (I):



I,

donde

R^{1a}, R^{1b} son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo-C_1-C_{10}, arilo, aralquilo, o son juntos un grupo -$(CH_2)_m$, donde m es 2 a 5,

R^{2a}, R^{2b} son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo-C_1-C_{10}, arilo, aralquilo, o son juntos un grupo -$(CH_2)_n$, donde n es 2 a 5, o alquenilo-C_2-C_{10} o alquinilo-C_2-C_{10},

R^3 es hidrógeno, alquilo-C_1-C_{10}, arilo o aralquilo,

y

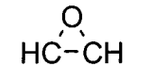
R^{4a}, R^{4b} son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo-C_1-C_{10}, arilo, aralquilo, o son juntos un grupo -$(CH_2)_p$, donde p es 2 a 5,

R^5 es hidrógeno, alquilo-C_1-C_{10}, arilo, aralquilo, CO_2H, CO_2alquilo, CH_2OH, CH_2O-alquilo, CH_2O-acilo, CN, CH_2NH_2, CH_2N(alquilo, acilo)$_{1,2}$ o CH_2Hal,

Hal es un átomo de halógeno,

R^6, R^7 son, en cada caso, hidrógeno o son juntos un enlace adicional, o son juntos un átomo de oxígeno, o son juntos un grupo NH, o son juntos un grupo N-alquilo, o son juntos un grupo CH_2, y

G es un átomo de oxígeno o CH_2,

D-E es un grupo H_2C-CH_2, HC=CH, C≡C, CH(OH)-CH(OH), CH(OH)-CH_2, CH_2-CH(OH),  , O-CH_2, o, en caso de que G represente un grupo CH_2, es también CH_2-O,

W es un grupo $C(=X)R^8$, o es un radical aromático o heteroaromático bi o tricíclico,

L^3 es hidrógeno o, en caso de que un radical en W contenga un grupo hidroxilo, forma con éste un grupo O-L^4 o, en caso de que un radical en W contenga un grupo amino, forma con éste un grupo NR^{25}-L^4,

R^{25} es hidrógeno o alquilo-C_1-C_{10},

X es un átomo de oxígeno, o dos grupos OR^{20}, o un grupo alquilendioxi-C_2-C_{10}, que puede ser de cadena lineal o ramificada, o H/OR^9, o un grupo $CR^{10}R^{11}$;

R^8 es hidrógeno, alquilo-C_1-C_{10}, arilo, aralquilo, halógeno o CN, y

R^9 es hidrógeno o un grupo de protección PG^X,

R^{10}, R^{11} son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo-C_1-C_{20}, arilo, aralquilo, o forman juntos un ani-

llo carbocíclico de 5 a 7 miembros con un átomo de carbono de metileno,

Z es oxígeno o H/OR^{12},

R^{12} es hidrógeno o un grupo de protección PG^Z,

A-Y es un grupo O-C(=O), O-CH_2, CH_2-C(=O), NR^{21}-C(=O) o NR^{21}-SO_2,

R^{20} es alquilo-C_1-C_{20},

R^{21} es un átomo de hidrógeno o alquilo-C_1-C_{10},

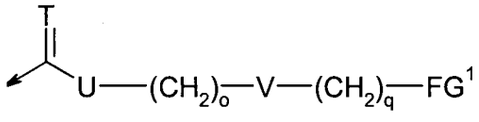
PG^X, PG^Y,

PG^Z son un grupo de protección PG, y

L^1, L^2, L^4 son, independientemente entre sí, hidrógeno, un grupo C(=O)Cl, un grupo C(=S)Cl, un grupo PG^Y o un ligador de la fórmula general (III) o (IV);

con la condición de que al menos un sustituyente L^1, L^2 o L^4 represente un ligador de la fórmula general (III) o (IV);

el ligador de la fórmula general (III) tiene la siguiente estructura,



III,

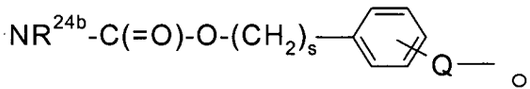
en el cual

T es oxígeno o azufre,

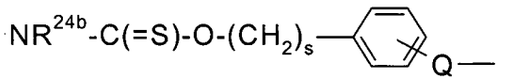
U es oxígeno, CHR^{22}, CHR^{22}-NR^{23}-C(=O)-, CHR^{22}-NR^{23}-C(=S)-, O-C(=O)-CHR^{22}-NR^{23}-C(=O)-, O-C(=O)-CHR^{22}-NR^{23}-C(=S)- o NR^{24a},

o es 0 a 15,

V es un enlace, arilo, un grupo



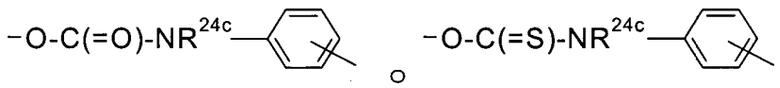
o un grupo



,

s es 0 a 4,

Q es un enlace, $O-C(=O)-NR^{24c}$, $O-C(=S)-NR^{24c}$,



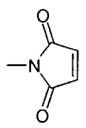
,

R^{22} es hidrógeno, alquilo-C_1-C_{10}, arilo o aralquilo,

R^{23} es hidrógeno o alquilo-C_1-C_{10},

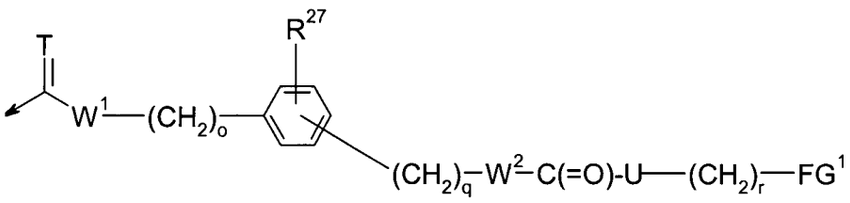
R^{24a}, R^{24b}, R^{24c} son, independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo-C_1-C_{10},

q es 0 a 15,

FG^1 es alquilo-C_1-C_{10}-S_3 ,  ,  ,  , 

,  , o CO_2H; y

el ligador de la fórmula general (IV) tiene la siguiente estructura,



IV,

en el cual

T es oxígeno o azufre,

W^1, W^2 son iguales o diferentes y son oxígeno o NR^{24a},

o es 0 a 5,

R^{22} es hidrógeno, alquilo-C_1-C_{10}, arilo o aralquilo,

R^{23} es hidrógeno o alquilo-C_1-C_{10},

R^{24a} es hidrógeno o alquilo-C_1-C_{10},

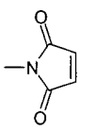
R^{27} es halógeno, CN, NO_2, CO_2R^{28}, OR^{28},

R^{28} es hidrógeno, alquilo-C_1-C_{10}, arilo o aralquilo,

q es 0 a 5,

U es oxígeno, CHR^{22}, CHR^{22}-NR^{23}-C(=O)-, CHR^{22}-NR^{23}-C(=S)- o alquilo-C_1-C_{20},

r es 0 a 20,

FG^1 es alquilo-C_1-C_{10}-S_3,  ,  ,  ,  ,

 o CO_2H;

como isómero unitario o una mezcla de distintos isómeros y/o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. Conjugado de efector de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

A-Y es O-C(=O) o NR^{21}-C(=O),

D-E es un grupo H_2C-CH_2,

G es un grupo CH_2,

Z es un átomo de oxígeno,

R^{1a}, R^{1b} son en cada caso alquilo-C_1-C_{10} o juntos son un grupo $-(CH_2)_p$ con p = 2 ó 3 ó 4,

R^{2a}, R^{2b} son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo-C_1-C_{10}, alquenilo-C_2-C_{10} o alquinilo-C_2-C_{10},

R^3 es hidrógeno;

R^{4a}, R^{4b} son, independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo-C_1-C_{10};

R^5 es hidrógeno, o alquilo-C_1-C_4 o CH_2OH o CH_2NH_2 o CH_2N(alquilo, acilo)$_{1,2}$ o CH_2Hal,

R^6 y R^7 son juntos un enlace adicional o son juntos un grupo NH o son juntos un grupo N-alquilo o son juntos un grupo CH_2 o son juntos un átomo de oxígeno, W es un grupo $C(=X)R^8$ o un radical 2-metilbenzotiazol-5-ilo o un radical 2-metilbenzoxazol-5-ilo o un radical quinolin-7-ilo o un radical 2-aminometilbenzotiazol-5-ilo o un radical 2-hidroximetilbenzotiazol-5-ilo o un radical 2-aminometilbenzoxazol-5-ilo o un radical 2-hidroximetilbenzoxazol-5-ilo,

X es un grupo $CR^{10}R^{11}$,

R^8 es hidrógeno o alquilo-C_1-C_4 o un átomo de flúor o un átomo de cloro o un átomo de bromo,

R^{10}/R^{11} son hidrógeno/2-metiltiazol-4-ilo o hidrógeno/2-piridilo o hidrógeno/2-metiloxazol-4-ilo o hidrógeno/2-aminometiltiazol-4-ilo o hidrógeno/2-aminometiloxazol-4-ilo o hidrógeno/2-hidroximetiltiazol-4-ilo o hidrógeno/2-

hidroximetiloxazol-4-ilo.

3. Conjugado de efector de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el elemento efector se selecciona del grupo formado por:

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-16-[1-metil-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-[2-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-1-metil-vinil]-5,5,7,9,13-pentametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-16-[2-(2-aminometil-tiazol-4-il)-1-metil-vinil]-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-[2-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-1-metil-vinil]-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-aminometil-tiazol-4-il)-1-metil-vinil]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-16-[1-metil-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-[2-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-1-metil-vinil]-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-16-[2-(2-aminometil-tiazol-4-il)-1-metil-vinil]-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-3-[1-metil-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-[2-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-1-metil-vinil]-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-aminometil-tiazol-4-il)-1-metil-vinil]-7,11-dihidroxi-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-16-[1-fluoro-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-[2-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-1-fluoro-vinil]-5,5,7,9,13-pentametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-aminometil-tiazol-4-il)-1-fluoro-vinil]-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-

pentametil-3-[1-fluoro-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-[2-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-1-fluoro-vinil]-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-aminometil-tiazol-4-il)-1-fluoro-vinil]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-16-[1-cloro-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-[2-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-1-cloro-vinil]-5,5,7,9,13-pentametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-aminometil-tiazol-4-il)-1-cloro-vinil]-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-cloro-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-[2-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-1-cloro-vinil]-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-aminometil-tiazol-4-il)-1-cloro-vinil]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-

4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-16-[1-fluoro-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-[2-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-1-fluoro-vinil]-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-aminometil-tiazol-4-il)-1-fluoro-vinil]-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-3-[1-fluoro-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-[2-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-1-fluoro-vinil]-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-aminometil-tiazol-4-il)-1-fluoro-vinil]-7,11-dihidroxi-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-16-[1-cloro-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-[2-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-1-cloro-vinil]-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-aminometil-tiazol-4-il)-1-cloro-vinil]-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-3-[1-cloro-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-[2-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-1-cloro-vinil]-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-aminometil-tiazol-4-il)-1-cloro-vinil]-7,11-dihidroxi-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-16-[1-metil-2-(2-piridil)-vinil]-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-piridil)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-16-[1-metil-2-(2-piridil)-vinil]-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-3-[1-metil-2-(2-piridil)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-

pentametil-16-[1-fluoro-2-(2-piridil)-vinil]-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-fluoro-2-(2-piridil)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-16-[1-cloro-2-(2-piridil)-vinil]-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-cloro-2-(2-piridil)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-16-[1-fluoro-2-(2-piridil)-vinil]-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-3-[1-fluoro-2-(2-piridil)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-16-[1-cloro-2-(2-piridil)-vinil]-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-3-[1-cloro-2-(2-piridil)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-16-[1-metil-2-(2-metil-oxazol-4-il)-vinil]-

oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-[2-(2-hidroximetil-oxazol-4-il)-1-metil-vinil]-5,5,7,9,13-pentametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-16-[2-(2-aminometil-oxazol-4-il)-1-metil-vinil]-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-oxazol-4-il)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-[2-(2-hidroximetil-oxazol-4-il)-1-metil-vinil]-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-aminometil-oxazol-4-il)-1-metil-vinil]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-16-[1-metil-2-(2-metil-oxazol-4-il)-vinil]-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-[2-(2-hidroximetil-oxazol-4-il)-1-metil-vinil]-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-16-[2-(2-aminometil-oxazol-4-il)-1-metil-vinil]-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-3-[1-metil-2-(2-metil-oxazol-4-il)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-[2-(2-hidroximetil-oxazol-4-il)-1-metil-vinil]-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-aminometil-oxazol-4-il)-1-metil-vinil]-7,11-dihidroxi-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-16-[1-fluoro-2-(2-metil-oxazol-4-il)-vinil]-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-[2-(2-hidroximetil-oxazol-4-il)-1-fluoro-vinil]-5,5,7,9,13-pentametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-aminometil-oxazol-4-il)-1-fluoro-vinil]-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-fluoro-2-(2-metil-oxazol-4-il)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-[2-(2-hidroximetil-oxazol-4-il)-1-fluoro-vinil]-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-aminometil-oxazol-4-

il)-1-fluoro-vinil]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-16-[1-cloro-2-(2-metil-oxazol-4-il)-vinil]-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-[2-(2-hidroximetil-oxazol-4-il)-1-cloro-vinil]-5,5,7,9,13-pentametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-aminometil-oxazol-4-il)-1-cloro-vinil]-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-cloro-2-(2-metil-oxazol-4-il)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-[2-(2-hidroximetil-oxazol-4-il)-1-cloro-vinil]-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-aminometil-oxazol-4-il)-1-cloro-vinil]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-16-[1-fluoro-2-(2-metil-oxazol-4-il)-vinil]-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-[2-(2-hidroximetil-oxazol-4-il)-1-fluoro-vinil]-7-etil-5,5,9,13-

tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-aminometil-oxazol-4-il)-1-fluoro-vinil]-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-3-[1-fluoro-2-(2-metil-oxazol-4-il)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-[2-(2-hidroximetil-oxazol-4-il)-1-fluoro-vinil]-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-aminometil-oxazol-4-il)-1-fluoro-vinil]-7,11-dihidroxi-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-16-[1-cloro-2-(2-metil-oxazol-4-il)-vinil]-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-[2-(2-hidroximetil-oxazol-4-il)-1-cloro-vinil]-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-aminometil-oxazol-4-il)-1-cloro-vinil]-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-3-[1-cloro-2-(2-metil-oxazol-4-il)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-[2-(2-hidroximetil-oxazol-4-il)-1-cloro-vinil]-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-aminometil-oxazol-4-il)-1-cloro-vinil]-7,11-dihidroxi-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-16-[2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-[2-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-vinil]-5,5,7,9,13-pentametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-16-[2-(2-aminometil-tiazol-4-il)-vinil]-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-[2-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-vinil]-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-aminometil-tiazol-4-il)-vinil]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-

tetrametil-16-[2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-[2-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-vinil]-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-16-[2-(2-aminometil-tiazol-4-il)-vinil]-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-3-[2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-[2-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-vinil]-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-aminometil-tiazol-4-il)-vinil]-7,11-dihidroxi-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-16-[2-(2-piridil)-vinil]-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[2-(2-piridil)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-16-[2-(2-piridil)-vinil]-oxaciclohexadec-13-en-

2,6-diona,

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-3-[2-(2-piridil)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-16-(2-hidroximetil-benzotiazol-5-il)-5,5,7,9,13-pentametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-aminometil-benzotiazol-5-il)-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-(2-hidroximetil-benzotiazol-5-il)-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-aminometil-benzotiazol-5-il)-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-16-(2-hidroximetil-benzotiazol-5-il)-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-aminometil-benzotiazol-5-il)-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-(2-hidroximetil-benzotiazol-5-il)-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-aminometil-benzotiazol-5-il)-7,11-dihidroxi-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-7-propil-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-16-(2-hidroximetil-benzotiazol-5-il)-7-propil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-aminometil-benzotiazol-5-il)-4,8-dihidroxi-7-propil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-propil-

8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-(2-hidroximetil-benzotiazol-5-il)-10-propil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-aminometil-benzotiazol-5-il)-7,11-dihidroxi-10-propil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-7-butil-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-16-(2-hidroximetil-benzotiazol-5-il)-7-butil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-aminometil-benzotiazol-5-il)-4,8-dihidroxi-7-butil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-butil-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-(2-hidroximetil-benzotiazol-5-il)-10-butil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-aminometil-benzotiazol-5-il)-7,11-dihidroxi-10-butil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-

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

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-7-alil-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-16-(2-hidroximetil-benzotiazol-5-il)-7-alil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-aminometil-benzotiazol-5-il)-4,8-dihidroxi-7-alil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-alil-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-(2-hidroximetil-benzotiazol-5-il)-10-alil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-aminometil-benzotiazol-5-il)-7,11-dihidroxi-10-alil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-7-prop-2-inil-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-16-(2-hidroximetil-benzotiazol-5-il)-7-prop-2-inil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-aminometil-benzotiazol-5-il)-4,8-dihidroxi-7-prop-2-inil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

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

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-(2-hidroximetil-benzotiazol-5-il)-10-prop-2-inil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-aminometil-benzotiazol-5-il)-7,11-dihidroxi-10-prop-2-inil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-7-but-3-enil-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-16-(2-hidroximetil-benzotiazol-5-il)-7-but-3-enil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-aminometil-benzotiazol-5-il)-4,8-dihidroxi-7-but-3-enil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

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

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-(2-hidroximetil-

benzotiazol-5-il)-10-but-3-enil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-aminometil-benzotiazol-5-il)-7,11-dihidroxi-10-but-3-enil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-7-but-3-inil-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-16-(2-hidroximetil-benzotiazol-5-il)-7-but-3-inil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-aminometil-benzotiazol-5-il)-4,8-dihidroxi-7-but-3-inil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

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

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-(2-hidroximetil-benzotiazol-5-il)-10-but-3-inil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-aminometil-benzotiazol-5-il)-7,11-dihidroxi-10-but-3-inil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-16-(2-metil-benzoxazol-5-il)-oxaciclohexadec-13-en-2,6-

diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-16-(2-hidroximetil-benzoxazol-5-il)-5,5,7,9,13-pentametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-aminometil-benzoxazol-5-il)-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-(2-metil-benzoxazol-5-il)-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-(2-hidroximetil-benzoxazol-5-il)-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-aminometil-benzoxazol-5-il)-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzoxazol-5-il)-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-16-(2-hidroximetil-benzoxazol-5-il)-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-aminometil-benzoxazol-5-il)-4,8-dihidroxi-7-etil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzoxazol-5-il)-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-(2-hidroximetil-benzoxazol-5-il)-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-aminometil-benzoxazol-5-il)-7,11-dihidroxi-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-7-propil-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzoxazol-5-il)-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-16-(2-hidroximetil-benzoxazol-5-il)-7-propil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-aminometil-benzoxazol-5-il)-4,8-dihidroxi-7-propil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-propil-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzoxazol-5-il)-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-(2-hidroximetil-benzoxazol-5-il)-10-propil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-aminometil-benzoxazol-5-il)-

7,11-dihidroxi-10-propil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-7-butil-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzoxazol-5-il)-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-16-(2-hidroximetil-benzoxazol-5-il)-7-butil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-aminometil-benzoxazol-5-il)-4,8-dihidroxi-7-butil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-butil-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzoxazol-5-il)-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-(2-hidroximetil-benzoxazol-5-il)-10-butil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-aminometil-benzoxazol-5-il)-7,11-dihidroxi-10-butil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-7-alil-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzoxazol-5-il)-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-16-(2-hidroximetil-benzoxazol-5-il)-7-alil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-

13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-aminometil-benzoxazol-5-il)-4,8-dihidroxi-7-alil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-alil-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzoxazol-5-il)-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-(2-hidroximetil-benzoxazol-5-il)-10-alil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-aminometil-benzoxazol-5-il)-7,11-dihidroxi-10-alil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

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

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-16-(2-hidroximetil-benzoxazol-5-il)-7-prop-2-inil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-aminometil-benzoxazol-5-il)-4,8-dihidroxi-7-prop-2-inil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

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

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-(2-hidroximetil-benzoxazol-5-il)-10-prop-2-inil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-aminometil-benzoxazol-5-il)-7,11-dihidroxi-10-prop-2-inil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-7-but-3-enil-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metil-benzoxazol-5-il)-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-16-(2-hidroximetil-benzoxazol-5-il)-7-but-3-enil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-aminometil-benzoxazol-5-il)-4,8-dihidroxi-7-but-3-enil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

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

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-(2-hidroximetil-benzoxazol-5-il)-10-but-3-enil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-aminometil-benzoxazol-5-il)-7,11-dihidroxi-10-but-3-enil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-7-but-3-inil-5,5,9,13-

tetrametil-16-(2-metil-benzoxazol-5-il)-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-16-(2-hidroximetil-benzoxazol-5-il)-7-but-3-inil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-aminometil-benzoxazol-5-il)-4,8-dihidroxi-7-but-3-inil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona,

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

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-(2-hidroximetil-benzoxazol-5-il)-10-but-3-inil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona,

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-aminometil-benzoxazol-5-il)-7,11-dihidroxi-10-but-3-inil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

donde, en las posiciones indicadas en la fórmula (I) los átomos de hidrógeno de las estructuras de efector mencionadas son reemplazados por los radicales L^1-L^3.

4. Conjugado de efector de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-3, en el que el ligador se selecciona del grupo formado por compuestos de la fórmula general (III),

en la cual

V es un enlace o un radical arilo

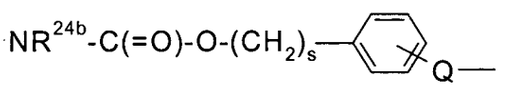
o es igual a cero y

T es un átomo de oxígeno

5. Conjugado de efector de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-3, en el que el ligador se selecciona del grupo formado por compuestos de la fórmula general (III),

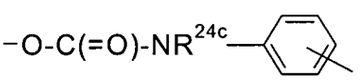
en la cual

V es un enlace o un radical arilo o un grupo

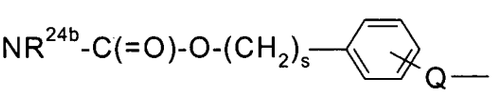


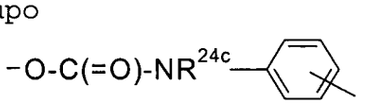
;

o es 0 a 4, y

Q es un enlace o un grupo 

6. Conjugado de efector de acuerdo con la reivindicación 5, en el que

V es un enlace o un grupo  ;

Q es un enlace o un grupo  ;

o es igual a 0, 2 ó 3;

s es igual a 1; y

T es un átomo de oxígeno.

7. Conjugado de efector de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-3, en donde el ligador se selecciona del grupo formado por compuestos de la

fórmula general (IV),

en la cual

o es 0 a 4, y

q es 0 a 3.

8. Conjugado de efector de acuerdo con la reivindicación 7, en el que

o es 0, 2 ó 3;

W^1 es oxígeno;

Q es 0;

R^{22} es hidrógeno, alquilo-C_1-C_3 o aralquilo;

R^{23} es hidrógeno o alquilo-C_1-C_3;

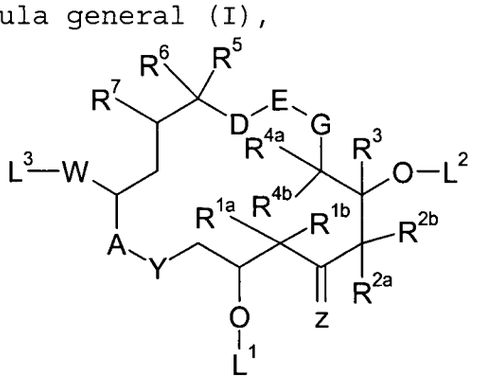
R^{24a} es hidrógeno o alquilo-C_1-C_3;

R^{27} es flúor, cloro, CN, NO_2, CO_2R^{28} u OR^{28};

R^{28} es hidrógeno o alquilo-C_1-C_5; y

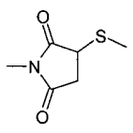
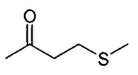
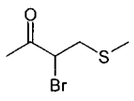
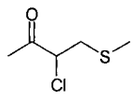
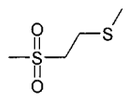
U es oxígeno, CHR^{22} o CHR^{22}-NR^{23}-C(=O).

9. Conjugado de unidad de reconocimiento de efectores de la fórmula general (I),



I,

en el que los sustituyentes tienen los significados mencionados en la reivindicación 1, aunque al menos un grupo FG^1 está reemplazado por un grupo FG^{2a} o FG^{2b}, donde FG^{2a} o FG^{2b} pueden tener los siguientes significados:

FG^{2a} es -S-S-,  ,  ,  ,  , 

FG^{2b} es -CONH-

y donde una unidad de reconocimiento está conjugada por medio de un átomo de azufre con el grupo FG^{2a} o por medio de una función amida del grupo FG^{2b}, donde

la unidad de reconocimiento se selecciona del grupo formado por péptidos, receptores solubles, citocinas, linfocinas, aptámeros, spiegelmeros, proteína recombinantes, nuevas estructuras *framework*, anticuerpos monoclonales y fragmentos de anticuerpos monoclonales en carácter de isómero unitario o mezcla de distintos isómeros y/o como sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10. Conjugado de unidad de reconocimiento de efector de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el conjugado contiene más de una unidad de reconocimiento, y donde las unidades de reconocimiento son idénticas.

11. Conjugado de unidad de reconocimiento de efectores de acuerdo con la reivindicación 9 o 10, en el que la unidad de reconocimiento es un anticuerpo o un fragmento que liga antígeno del mismo y que es específico para un antígeno, seleccionado del grupo de antígenos que aparece en la tabla 1 y CD19, CD20, CD40, CD22, CD25, CD5, CD52, CD10,

CD2, CD7, CD33, CD38, CD40, CD72, CD4, CD21, CD5, CD37 CD30, VCAM, CD31, ELAM, endoglina, VEGFRI/II, $\alpha_v\beta_3$, Tie1/2, TES23 (CD44ex6), fosfatidilserina, PSMA, complejo de VEGFR/VEGF o ED-B-fibronectina.

12. Ligador de fórmula general (III^1):

$$RG^1-(CH_2)_o-V-(CH_2)_q-FG^1 \quad III^1,$$

en la cual

RG^1 es un grupo O=C=N o un grupo S=C=N, y o, V, q y FG^1 tienen los significados que se indican en la reivindicación 1,

o ligadores de la fórmula general III^2

$$RG^2-(CH_2)_o-V-(CH_2)_q-FG^1 \quad III^2,$$

en la cual

RG^2 es un grupo Hal-C(=T)-CHR^{22} o un grupo Hal-C(=T)-CHR^{22}-NR^{23}-C(=T) o un grupo R^{26}-C(=O)-O-C(=T)-CHR^{22} o un grupo R^{26}-C(=O)-O-C(=T)-CHR^{22}-NR^{23}-C(=T), donde

R^{26} es alquilo-C_1-C_{10}, arilo o aralquilo, y o, V, q, T y FG^1 tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

o un ligador de la fórmula general III^3

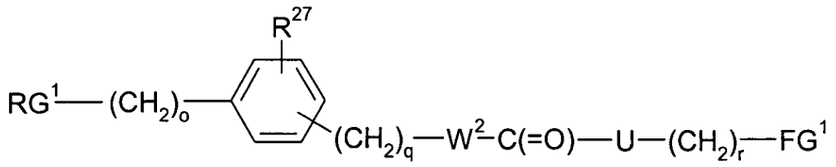
$$RG^3-(CH_2)_o-V-(CH_2)_q-FG^1 \quad III^3,$$

en la cual

RG^3 es un grupo OH o un grupo NHR^{24a} o un grupo COOH, y o, V, q y FG^1 tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

pero con la condición de que no esté incluido el compuesto 1-(4-amino-fenil)-pirrol-2,5-diona.

13. Ligador de la fórmula general (IV^1):

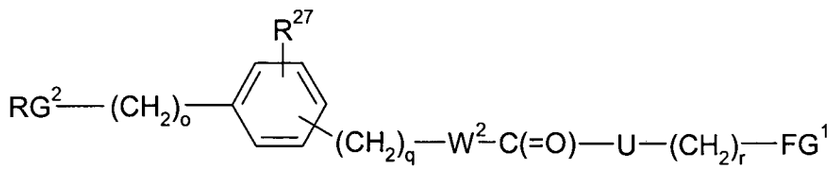


IV¹

en el que

RG^1 es un grupo O=C=N o un grupo S=C=N, y o, q, r, W^2, R^{27}, U y FG^1 tienen los significados mencionados en la reivindicación 1;

o un ligador de la fórmula general (IV^2):



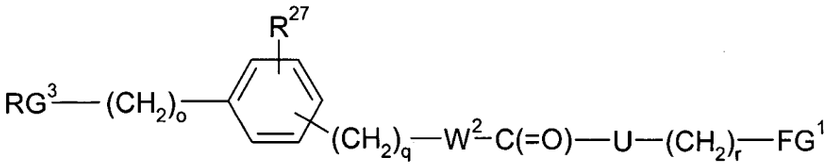
IV²

en la cual

RG^2 es un grupo Hal-C(=T)-CHR^{22} o un grupo Hal-C(=T)-CHR^{22}-NR^{23}-C(=T) o un grupo R^{26}-C(=O)-O-C(=T)-CHR^{22} o un grupo R^{26}-C(=O)-O-C(=T)-CHR^{22}-NR^{23}-C(=T), donde R^{26} es alquilo-C_1-C_{10}, arilo, aralquilo, y R^{22}, R^{23}, T, o, q, r, W^2, R^{27}, U y FG^1 tienen los significados mencionados en

la reivindicación 1;

o un ligador de la fórmula general (IV^3):



IV^3

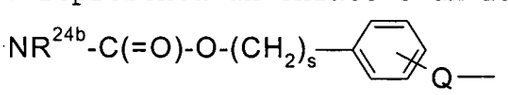
en la cual

RG^3 es un grupo OH o un grupo NHR^{24a} o un grupo COOH, y R^{24a}, o, q, r, W^2, R^{27}, U y FG^1 tienen los significados mencionados en la reivindicación 1.

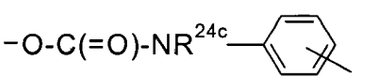
14. Ligador de acuerdo con la reivindicación 12, en el que V es un enlace o un radical arilo, o es igual a 0 y T es un átomo de oxígeno.

15. Ligador de acuerdo con la reivindicación 12, en el que

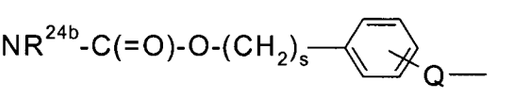
V representa un enlace o un radical arilo o un grupo

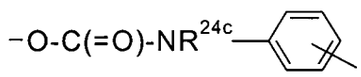


o = 0 a 4 y

Q representa un enlace o un grupo 

16. Ligador de acuerdo con la reivindicación 15, en el que

V es un enlace o un grupo  ;

Q representa un enlace o un grupo 

;

o = 0, 2 ó 3;

s = 1; y

T = un átomo de oxígeno.

17. Ligador de acuerdo con la reivindicación 13, en el que

o = 0 a 4, y

q = 0 a 3.

18. Ligador de acuerdo con la reivindicación 17, en donde

o 0, 2 o 3,

W^1 es oxígeno,

q 0,

R^{22} es hidrógeno, alquilo-C_1-C_3, o aralquilo

R^{23} es hidrógeno o alquilo-C_1-C_3,

R^{24a} es hidrógeno o alquilo-C_1-C_3,

R^{27} es flúor, cloro, CN, NO_2, CO_2R^{28} u OR^{28},

R^{28} es hidrógeno o alquilo-C_1-C_5, y

U es oxígeno, CHR^{22} o CHR^{22}-NR^{23}-C(=O).

19. Procedimiento para obtener conjugados de efector de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-8, en el que se convierte un compuesto de la fórmula general (I), en la cual los sustituyentes tienen el significado indicado en la reivindicación 1, pero en la cual no se cumpla la con-

dición de que al menos un sustituyente L^1, L^2 o L^4 represente un ligador de la fórmula general (III) o (IV) y por lo menos un sustituyente L^1, L^2 o L^4 sea hidrógeno, un grupo C(=O)Cl o un grupo C(=S)Cl; con un ligador, seleccionado del grupo formado por un ligador de la fórmula general (III^1), (III^2), (III^3), (IV^1), (IV^2) o (IV^3), como se ha descrito en las reivindicaciones 12 a 18.

589

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05017568 00000000 Folios: 588
Fecha (AMD): 2005-02-24 15:38:49
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN ✓ MODELO DE UTILIDAD	( )	(✓)
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	( )	(✓)
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	( )	(✓)
- Descripción de la invención.	( )	(✓)
- Dibujos de ser estos pertinentes. ✗	( )	(✓)
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.		
COMPLETA ( ) INCOMPLETA	( )	( )
DISEÑO INDUSTRIAL ( )		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta	( )	( )
- la solicitud.		
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA	( )	( )
ESQUEMA DE TRAZADO ( )		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	( )	( )
- Datos de Identificación del solcitante o de la persona que presenta La solicitud.	( )	( )
Representación gráfica del esquema de trazado	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas.	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA	( )	( )

Firma Responsable: Claudia M Neiva

Fecha: