

OK



Libertad y Orden

REPÚBLICA DE COLOMBIA
DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

PCT
PATENTE DE INVENCION



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

06 - 9530

TITULO: PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE FRAGMENTOS DE C₁-C₁₈ DE EPOTILONAS Y SUS DERIVADOS

SOLICITANTE: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL: C07C49/17, C07D417/06, 493/04, A61K31/423, 31/122, 31/21, A6P35/00

DIRECCIÓN: Müllerstrasse 178, 13342, Berlin Alemania

APODERADO: J. IAN RAISBECK

BOGOTÁ, Febrero 1 de 2006

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ 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 indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12 x 12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional.
- ☒ Otros. Búsqueda Internacional

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: J. IAN RAISBECK

FIRMA:

Juan Raisbeck
C.C. 79.376.996 Btá T.P. 135.799

LISTA DE INVENTORES PCT / EP2004 / 006685

Ulrich KLAR
Isegrimsteig 8a
13503 Berlin, Alemania
de nacionalidad alemana

Bernd BUCHMANN
Erdmannstrasse 44
16540 Hohen Neuendorf, Alemania
de nacionalidad alemana

Wolfgang SCHWEDE
Magdeburger Strasse 41a
16548 Glienicke, Alemania
de nacionalidad alemana

Werner SKUBALLA
Mattersburger Weg 12
13465 Berlin, Alemania
de nacionalidad alemana

3
3

4
1/1

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicacon : 06089530 00000000 Folios: 125
Fecha (IMP): 2006-02-01 17:00:35
Tramite : 011 PC1-PAYMENT 379 FREE NALC 411 PRESENIAL
Dependencia: 0820 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 7,839
FECHA : ENERO 31 DE 2006

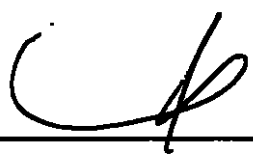
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	45832368	31/01/2006	3,201,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	463,000.00

BON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Registro Notarial Nr. R 888 / 2005

55

Explique la prohibición de colaboración conforme al Art. 3, Inciso, numeral 7.
No existía ni existe un impedimento previo por parte del notario (Ley de
Notarización)

Por medio de la presente certifico la autenticidad de la firma

de la señora Dra. Chirstiane Noeske – Jungblut
nacido el 26 de junio de 1957,

del señor Dr. Walter Klose
nacido el 26 de diciembre de 1952,

del señor Dr. Wolfgang Schwede,
nacido el 30 de julio de 1962,

del señor Ulrich Klar
nacido el 20 de Agosto de 1957,

-a quienes conozco personalmente.
con domicilio comercial en 13353 Berlin, Möllerstraße 178,

Autenticado

Al mismo tiempo certifico hoy que el documento firmado debido al inminente
diligenciamiento en los documentos del registro comercial en la corte del
Distrito de Charlottenburg al número de referencia HR B-283, allí cuando juntos
son los abogados, la señora Dra. Noeske-Jungblut y el señor Dr. Klose son
agentes nombrados para Schering Aktiengesellschaft, Berlin,

Berlin, 20 de diciembre de 2005

Firmado. (ilegible), notario

(sello del notario publico en Berlin)

6
b

Relación sobre derechos notariales

Valor del negocio: 12.000.00 – Euros

Derechos de autenticación de firmas	15,00 – Euros
Gastos de traslado	15,00 – Euros
Honorarios para el certificado del representante	13,00 – Euros
Gastos de papelería	2,00 – Euros
Gastos de correo	<u>1,44 – Euros</u>
Suma Neta	46,44 – Euros
IVA 16%	<u>7,43 – Euros</u>
TOTAL	<u>53,87 – Euros</u>

Berlin, 20 de diciembre de 2005

Firmado: (ilegible), notario

Registro Notarial Nr. R 17/ 2006

Handwritten mark resembling a stylized 'X' or 'K'.

Explique la prohibición de colaboración conforme al Art. 3, Inciso, numeral 7.
No existía ni existe un impedimento previo por parte del notario (Ley de
Notarización)

Por medio de la presente certifico la autenticidad de la firma

del señor Dr. Bern Buchman /
nacido el 10 de abril de 1958,

del señor Dr. Werner Skuballa /
nacido el 1 de agosto de 1942,

-a quienes conozco personalmente.
con domicilio comercial en 13353 Berlin, Müllerstraße 178,

Autenticado

Berlin, 10 de enero de 2006

Firmado. (ilegible), notario

(sello del notario publico en Berlin)

Relación sobre derechos notariales

Valor del negocio: 12.000.00 – Euros

Derechos de autenticación de firmas	15,00 -- Euros
Gastos de traslado	15,00 -- Euros
Gastos de papelería	2,00 -- Euros
Gastos de correo	<u>4,32 -- Euros</u>
Suma Neta	36,32 -- Euros
IVA 16%	<u>5,81 -- Euros</u>
TOTAL	42,13 -- Euros

Berlin, 10 de enero de 2006

Firmado: (ilegible), notario

88

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. **País: Republica Federal Alemana**
El presente documento público
2. **Ha sido firmado por Dimitri Rempen**
3. **Actuando en calidad de: Notario Público**
4. **lleva el sello/estampilla del Notario**

Certificado

5. **en Berlín**
6. **el 13 de enero de 2006**
7. **por el Presidente del Tribunal Regional de Berlín**
8. **bajo el No. 9101 a E – F. 169/2006**
9. **Sello/Estampilla**
10. **Firmado**
(Sello del Presidente del Tribunal Regional del Berlín) **Ilegible.**
Juez Presidente del Tribunal Regional

DOCUMENTO DE CESIÓN ASSIGNMENT DOCUMENT

Los suscritos,
(We, the undersigned)

Ulrich KLAR
con domicilio en Berlín, Alemania
(domiciled in)

Ulrich Klar

Bernd BUCHMANN
con domicilio en Hohen Neuendorf, Alemania
(domiciled in)

Bernd Buchmann

Wolfgang SCHWEDE
con domicilio en Gliencke, Alemania
(domiciled in)

Wolfgang Schwede

Werner SKUBALLA
domiciliado en Berlín, Alemania
(domiciled in)

Werner Skuballa

declaramos que somos los inventores de la invención que lleva el título
(declare that we are the inventors of the invention titled)

"METHOD FOR PRODUCING C1-C15 FRAGMENTS OF EPOTHILONES AND THE
DERIVATIVES THEREOF"

y que hemos cedido el derecho sobre esta invención en Colombia, junto con los
privilegios
(and that we have assigned our rights over this invention in Colombia, together with its
privileges)

y anexidades a favor de SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
(and attachments, to) Berlin, Rep. Fed. de Alemania

1) *Noeske-Jungblut*
ppa. Dr. Noeske-Jungblut

2) *Klose*
ppa. Dr. W. Klose

Urkundenrolle-Nr. R 880/2005

Ich habe das Mitwirkungsverbot nach § 3 Abs. 1 Nr. 7 BeurkG erläutert. Meine Frage, ob eine Vorbefassung im Sinne der Vorschrift vorliege, wurde verneint.

10

Die vor mir geleisteten Unterschriften

der Frau Dr. Christiane **Noeske-Jungblut** geb. Noeske,
geboren am 26. Juni 1957,

des Herrn Dr. Walter **Klose**,
geboren am 26. Dezember 1952,

des Herrn Dr. Wolfgang **Schwede**,
geboren am 30. Juli 1962,

des Herrn Ulrich **Klar**,
geboren am 20. August 1957,

- alle von Person bekannt -

alle geschäftsansässig in 13353 Berlin, Müllerstraße 178,

beglaubige ich.

Zugleich bescheinige ich aufgrund heutiger Einsicht in die Akten des Handelsregisters beim Amtsgerichts Charlottenburg zur Geschäftsnummer HR B 283, daß Frau Dr. Noeske-Jungblut und Herr Dr. Klose als Prokuristen gemeinsam zur Vertretung der Schering Aktiengesellschaft, Berlin, berechtigt sind.

Berlin, 20. Dezember 2005



Notar

Kostenberechnung gem. §§ 141, 154 KostO

Geschäftswert: 12.000,00 €

Beglaubigungsgebühr §§ 32, 45 I

15,00 €

Wegegebühr gem. § 58

15,00 €

Gebühr für die Vertreterbescheinigung gem. § 150

13,00 €

Schreibauslagen §§ 136, 152

2,00 €

Postauslagen §§ 137, 152

1,44 €

46,44 €

16 % Mehrwertsteuer

7,43 €

53,87 €

Berlin, 20. Dezember 2005



Notar

Urkundenrolle-Nr. R 17/2006

11

Ich habe das Mitwirkungsverbot nach § 3 Abs. 1 Nr. 7 BeurkG erläutert. Meine Frage, ob eine Vorbefassung im Sinne der Vorschrift vorliege, wurde verneint.

Die vor mir geleisteten Unterschriften

des Herrn Dr. Bernd **B u c h m a n n**,
geboren am 10. April 1958,

und des Herrn Dr. Werner **S k u b a l l a**,
geboren am 1. August 1942,

- beide von Person bekannt -

beide geschäftsansässig in 13353 Berlin, Müllerstraße 178,

beglaubige ich.

Berlin, 10. Januar 2006


Notar

Kostenberechnung gem. §§ 141, 154 KostO

Geschäftswert: 12.000,00 €

Beglaubigungsgebühr §§ 32, 45 I

15,00 €

Wegegebühr gem. § 58

15,00 €

Schreibauslagen §§ 136, 152

2,00 €

Postauslagen §§ 137, 152

4,32 €

36,32 €

16 % Mehrwertsteuer

5,81 €

42,13 €

Berlin, 10. Januar 2006


Notar

12
X2

Apostille
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von Dimitri R e m p e n

3. in seiner Eigenschaft als Notar

4. sie ist versehen mit den Siegeln
des Notars

Bestätigt

5. in Berlin

6. am 13. Januar 2008

7. durch den Präsidenten des Landgerichts in Berlin

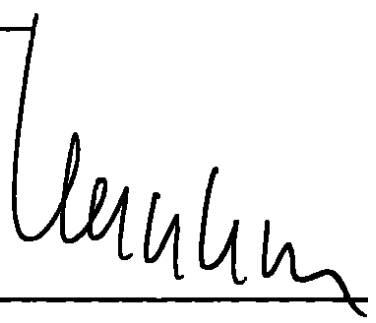
8. unter Nr. 9101 a E - F. 169/2008

9. Siegel

10. Unterschrift
Im Auftrage

(Kupfer nagel)

Vorsitzender Richter am Landgericht



13

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
13. Januar 2005 (13.01.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/003071 A1

(51) Internationale Patentklassifikation: C07C 49/17, C07D 417/06, 493/04

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/006685

(22) Internationales Anmeldedatum:
19. Juni 2004 (19.06.2004)

(25) Erfindungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 31 004.5 3. Juli 2003 (03.07.2003) DE

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer II) für die folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, NA, 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 Patente (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen (Regel 4.17 Ziffer III) für den folgenden Bestimmungsstaat US
— Erfinderverklärung (Regel 4.17 Ziffer IV) nur für US

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, 13353 Berlin (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KLAR, Ulrich [DE/DE]; Ingerstraße 8a, 13503 Berlin (DE). BUCHMANN, Bernd [DE/DE]; Erdmannstrasse 44, 16540 Hohen Neuendorf (DE). SCHWEDE, Wolfgang [DE/DE]; Maddeburger Strasse 41a, 16548 Glienicke (DE). SKUBALLA, Werner [DE/DE]; Mauerburger Weg 12, 13465 Berlin (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, NA, 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.

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING C1-C15 FRAGMENTS OF EPOTHILONES AND THE DERIVATIVES THEREOF

(54) Bezeichnung: VERFAHREN FÜR DIE HERSTELLUNG VON C1-C15-FRAGMENTEN VON EPOTHILONEN UND DEREN DERIVATEN

(57) Abstract: The invention relates to a method for producing C1-C15 fragments of epothilones and the derivatives thereof, whereby a C1-C6 fragment is bonded to a C7-C12 fragment to form a C1-C12 fragment which is then converted with a C13-C15 fragment to form the C1-C15 epothilone intermediate product to be produced. The thus produced C1-C15 epothilone intermediate products can be converted into the intrinsic active ingredients according to known methods. The invention also relates to the corresponding C1-C12 fragments.

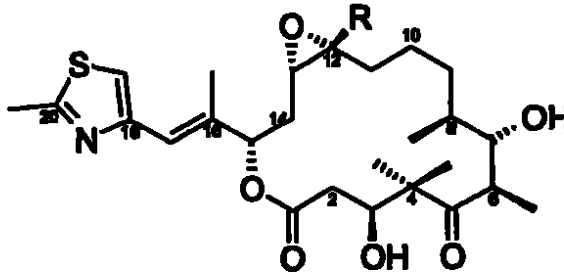
(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung beschreibt ein Verfahren für die Herstellung von C1-C15-Fragmenten von Epothilonen und deren Derivaten, bei dem ein C1 - C6-Fragment mit einem C7 - C12-Fragment zu einem C1 - C12-Fragment verknüpft, und dieses dann mit einem C13 - C15-Fragment zu dem herzustellenden C1 - C15-Epothilon-Vorprodukt umgesetzt wird. Die so erhaltenen C1 - C15-Epothilon-Vorprodukte lassen sich nach bekannten Methoden zu den eigentlichen Wirkstoffen umsetzen. Die Erfindung betrifft außerdem die entsprechenden C1 - C12-Fragmente.

WO 2005/003071 A1

14

Verfahren für die Herstellung von C₁-C₁₅-Fragmenten von Epothilonen und deren Derivaten

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

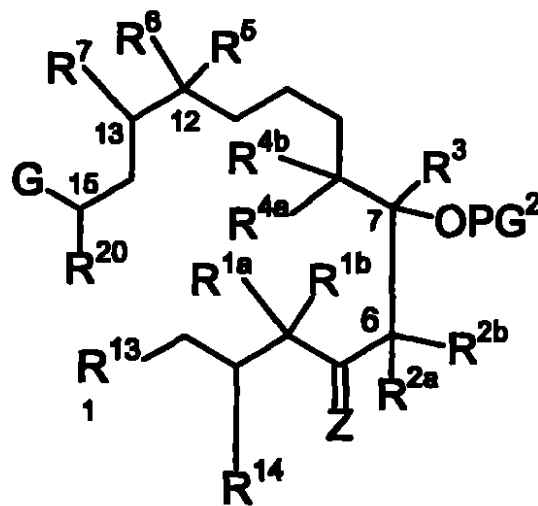


Epothilon A (R = H), Epothilon B (R=CH₃)

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

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht darin, neue C₁-C₁₂-Epothilon-Bausteine in großer Menge zur Verfügung zu stellen, die sich für die Synthese unterschiedlichster Epothilone und deren Derivate wie sie beispielsweise in WO 9907692, WO 0049020, WO 0001333 oder DE 199210861 beschrieben sind, einsetzen lassen.

Die vorliegende Erfindung beschreibt die neuartige Herstellung des C₁-C₁₅-Epothilon-Fragmentes der allgemeinen Formel I,



I,

worin

- 5 **R^{1a}, R^{1b}** gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH₂)_m-Gruppe mit m = 2, 3, 4 oder 5,
- R^{2a}, R^{2b}** gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₂-C₁₀-Alkynyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl oder gemeinsam eine -(CH₂)_n-Gruppe mit n = 2, 3, 4 oder 5,
- 10 **R³** Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl,
- R^{4a}, R^{4b}** gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl oder gemeinsam eine -(CH₂)_p-Gruppe mit p = 2, 3, 4 oder 5,
- 15 **R⁵** Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl,
- R⁶, R⁷** je ein Wasserstoffatom, gemeinsam eine zusätzliche Bindung oder gemeinsam ein Sauerstoffatom,
- G** eine Gruppe X=CR⁸-, ein bi- oder tricyclischer Arylrest,
- R⁸** Wasserstoff, Halogen, C₁-C₂₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, die alle substituiert sein können,
- 20 **X** ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR²³, eine C₂-C₁₀-Alkyl-α,ω-dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann, H/OR⁹ oder eine Gruppierung CR¹⁰R¹¹,
- wobei
- 25 **R²³** für einen C₁-C₂₀-Alkylrest,
- R⁹** für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^X,
- R¹⁰, R¹¹** gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, einen C₁-C₂₀-Alkyl-, Aryl-, C₇-C₂₀-Aralkylrest oder R¹⁰ und R¹¹ zusammen mit dem Methylenkohlen-

15
X

stoffatom gemeinsam für einen 5- bis 7-gliedrigen
carbocyclischen Ring

stehen,

- 5 R¹³ CH₂OR^{13a}, CH₂-Hal, CHO, CO₂R^{13b}, COHal,
 R¹⁴ Wasserstoff, OR^{14a}, Hal, OSO₂R^{14b},
 R^{13a}, R^{14a} Wasserstoff, SO₂-Alkyl, SO₂-Aryl, SO₂-Aralkyl oder gemeinsam
 eine -(CH₂)_o-Gruppe oder gemeinsam eine CR^{15a}R^{15b}-Gruppe,
 R^{13b}, R^{14b} Wasserstoff, C₁-C₂₀-Alkyl, Aryl, C₁-C₂₀-Aralkyl,
 R^{15a}, R^{15b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl,
 10 C₇-C₂₀-Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH₂)_q-Gruppe,
 o 2 bis 4,
 q 3 bis 6,
 R²⁰ OPG³, NHR²⁰, N₃,
 Z ein Sauerstoffatom oder H/OR¹²,
 15 wobei
 R¹² Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^Z
 ist,
 einschließlich aller Stereoisomeren sowie deren Gemische
 bedeuten sowie
 20 freie Hydroxylgruppen in R¹³ und R¹⁴ verethert oder verestert, freie
 Carbonylgruppen in Z und R¹³ ketalisiert, in einen Enolether überführt oder
 reduziert sowie freie Säuregruppen in R¹³ und R¹⁴ in deren Salze mit Basen
 überführt sein können.
- 25 Als Alkylgruppen R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R³, R^{4a}, R^{4b}, R⁵, R⁸, R¹⁰, R¹¹, R^{13b},
 R^{14b}, R^{15a}, R^{15b} und R²³ sind gerad- oder verzweigt-kettige Alkylgruppen mit
 1-10 Kohlenstoffatomen zu betrachten, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl,
 Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Heptyl, Hexyl,
 Decyl.
- 30 Die Alkylgruppen R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R³, R^{4a}, R^{4b}, R⁵, R⁸, R¹⁰, R¹¹, R^{13b},
 R^{14b}, R^{15a}, R^{15b} und R²³ können perfluoriert oder substituiert sein durch 1-5
 Halogenatome, Hydroxygruppen, C₁-C₄-Alkoxygruppen, C₆-C₁₂-Arylgruppen
 (die durch 1-3 Halogenatome substituiert sein können).
- 35 Als Arylrest R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R³, R^{4a}, R^{4b}, R⁵, R⁸, R¹⁰, R¹¹, R^{13b},
 R^{14b}, R^{15a} und R^{15b} kommen substituierte und unsubstituierte carbocyclische
 oder heterocyclische Reste mit einem oder mehreren Heteroatomen wie z.B.
 Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl, Pyridyl, Pyrazolyl, Pyrimidinyl, Oxazolyl,
 Pyridazinyl, Pyrazinyl, Chinolyl, Thiazolyl, die einfach oder mehrfach substituiert

sein können durch Halogen, OH, O-Alkyl, CO₂H, CO₂-Alkyl, -NH₂, -NO₂, -N₃, -CN, C₁-C₂₀-Alkyl, C₁-C₂₀-Acyl, C₁-C₂₀-Acyloxy-Gruppen, in Frage.

Die Aralkylgruppen in R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R³, R^{4a}, R^{4b}, R⁵, R⁸, R¹⁰, R¹¹, R^{13b}, R^{14b}, R^{15a} und R^{15b} können im Ring bis 14 C-Atome, bevorzugt 6 bis

5 10 und in der Alkylkette 1 bis 8, bevorzugt 1 bis 4 Atome enthalten. Als Aralkylreste kommen beispielsweise in Betracht Benzyl, Phenylethyl, Naphthylmethyl, Naphthylethyl, Furylmethyl, Thienylethyl, Pyridylpropyl. Die Ringe können einfach oder mehrfach substituiert sein durch Halogen, OH, O-Alkyl, CO₂H, CO₂-Alkyl, -NO₂, -N₃, -CN, C₁-C₂₀-Alkyl, C₁-C₂₀-Acyl, C₁-C₂₀-Acyloxy-Gruppen.

Als Alkenylgruppen R^{2a} und R^{2b} sind gerad- oder verzweigt-kettige Alkylgruppen mit 1-10 Kohlenstoffatomen zu betrachten, in denen mindestens eine C-C-Bindung durch eine C=C-Bindung ersetzt ist, wie beispielsweise Propenyl, Butenyl, Isobutenyl, Pentenyl, Isopentenyl, Neopentenyl, Heptenyl, 15 Heptadienyl, Decenyl, Decatrienyl.

Als Alkynylgruppen R^{2a} und R^{2b} sind gerad- oder verzweigt-kettige Alkylgruppen mit 1-10 Kohlenstoffatomen zu betrachten, in denen mindestens eine C-C-Bindung durch eine C≡C-Bindung ersetzt ist, wie beispielsweise Propinyl, Butinyl, Pentinyl, Isopentinyl, Heptinyl, Heptadilinyl, Decinyl, Decatriinyl.

20

Bevorzugt sind solche Verbindungen I, in denen

R^{1a}, R^{1b} gleich sind und C₁-C₆-Alkyl, oder gemeinsam eine -(CH₂)_m-Gruppe mit m = 2, 3 oder 4,

25

R^{2a}, R^{2b} verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₂-C₁₀-Alkynyl oder C₇-C₂₀-Aralkyl,

R⁵ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl,

R⁸ Wasserstoff, Halogen, C₁-C₆-Alkyl,

R^{15a}, R^{15b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH₂)_q-Gruppe,

30

q 3 bis 6,
bedeuten.

Besonders bevorzugt sind solche Verbindungen I, in denen

35

R^{1a}, R^{1b} gleich sind und C₁-C₃-Alkyl, oder gemeinsam eine -(CH₂)_m-Gruppe mit m = 2, 3 oder 4,

R^{2a} Wasserstoff,

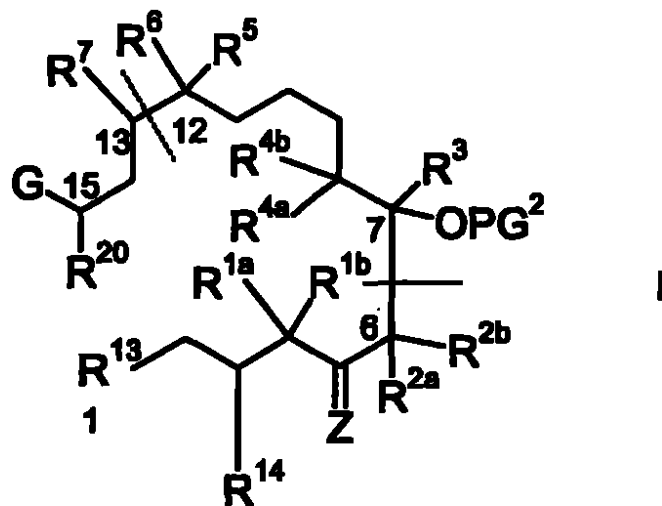
R^{2b} C₁-C₅-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl,

R⁵ Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl,

X.0
16

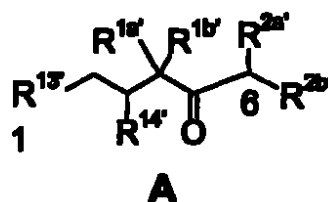
- R⁶, R⁷** gemeinsam eine zusätzliche Bindung,
G eine Gruppe $X=CR^8$ -, ein bicyclischer Arylrest,
R⁸ Wasserstoff, Fluor, Chlor, C₁-C₃-Alkyl,
X Sauerstoff oder eine Gruppe CR¹⁰R¹¹,
5 **R¹⁰** Wasserstoff,
R¹¹ Aryl,
R¹³ CH₂OR^{13a}, CO₂R^{13b},
R¹⁴ OR^{14a},
R^{13a}, R^{14a} gemeinsam eine CR^{15a}R^{15b}-Gruppe,
10 **R^{13b}** Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl,
R^{15a}, R^{15b} gleich sind und C₁-C₃-Alkyl, oder gemeinsam eine -(CH₂)_q-
Gruppe, oder
R^{15a}, R^{15b} verschieden sind und Wasserstoff, Aryl,
q 4 oder 5,
15 **Z** Sauerstoff
bedeuten.

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



5

A bedeutet ein C1-C6-Fragment (Epothilon-Zählweise) der allgemeinen Formel A-1



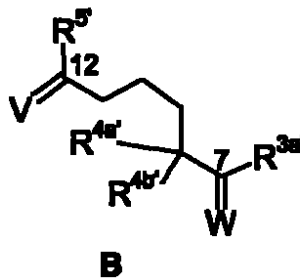
10

worin

R^{1a'}, R^{1b'}, R^{2a'}, R^{2b'}, R^{13'} und R^{14'} die bereits für R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R¹³ und R¹⁴ genannten Bedeutungen haben einschließlich aller Stereoisomeren sowie deren Gemische bedeuten sowie

freie Hydroxylgruppen in R¹³ und R¹⁴ verethert oder verestert, freie Carbonylgruppen in A und R¹³ ketalisiert, in einen Enolether überführt oder reduziert sowie freie Säuregruppen in A in deren Salze mit Basen überführt sein können.

B steht für ein C7-C12-Fragment (Epothilon-Zählweise) der allgemeinen Formel

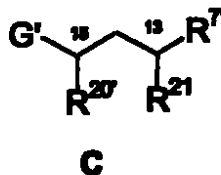


worin

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

- 5 **V** ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR^{17} , eine C_2-C_{10} -Alkyl- α,ω -dloxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann oder H/OR^{16} ,
W ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR^{19} , eine C_2-C_{10} -Alkyl- α,ω -dloxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann oder H/OR^{18} ,
 R^{16}, R^{18} unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine Schutzgruppe
 10 PG^1 ,
 R^{17}, R^{19} unabhängig voneinander C_1-C_{20} -Alkyl,
 bedeuten.

- 15 **C** steht für ein $C_{13}-C_{15}$ -Fragment (Epothilon-Zählweise) der allgemeinen Formel



worin

- G'** die bereits in der allgemeinen Formel I für **G** genannte Bedeutung hat und
- 20 **R⁷** ein Wasserstoffatom,
R^{20'} Halogen, N_3 , NHR^{29} , eine Hydroxygruppe, eine geschützte Hydroxygruppe $O-PG^3$, eine geschützte Aminogruppe $NR^{29}PG^3$, eine C_1-C_{10} -Alkylsulfonyloxygruppe, die gegebenenfalls perfluoriert sein kann, eine gegebenenfalls durch C_1-C_4 -Alkyl, Nitro, Chlor oder Brom
- 25 substituierte Benzoyloxy-Gruppe, eine $NR^{29}SO_2CH_3$ -Gruppe, eine $NR^{29}C(=O)CH_3$ -Gruppe, eine $CH_2-C(=O)-CH_3$ -Gruppe,
- R²¹** eine Hydroxygruppe, Halogen, eine geschützte Hydroxygruppe OPG^3 , ein Phosphoniumhalogenidrest $PPh_3^+Hal^-$ (Ph = Phenyl; Hal = F, Cl, Br, I), ein Phosphonatrest $P(O)(OQ)_2$ (Q = C_1-C_{10} -Alkyl oder Phenyl) oder
- 30 ein Phosphinoxidrest $P(O)Ph_2$ (Ph = Phenyl),

R²⁹ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, bedeuten.

Als Alkylgruppen R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R³, R^{4a}, R^{4b}, R⁵, R⁸, R¹⁰, R¹¹, R^{13b}, R^{14b}, R^{15a}, R^{15b}, R¹⁷, R¹⁹, R²³ und R²⁹ sind gerad- oder verzweigte Alkylgruppen mit 1-20 Kohlenstoffatomen zu betrachten, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Heptyl, Hexyl, Decyl.

Die Alkylgruppen R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R³, R^{4a}, R^{4b}, R⁵, R⁸, R¹⁰, R¹¹, R^{13b}, R^{14b}, R^{15a}, R^{15b}, R¹⁷, R¹⁹, R²³ und R²⁹ können perfluoriert oder substituiert sein durch 1-5 Halogenatome, Hydroxygruppen, C₁-C₄-Alkoxygruppen, C₆-C₁₂-Arylgruppen (die durch 1-3 Halogenatome substituiert sein können).

Als Arylreste R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R³, R^{4a}, R^{4b}, R⁵, R⁸, R¹⁰, R¹¹, R^{13b}, R^{14b}, R^{15a} und R^{15b} kommen substituierte und unsubstituierte carbocyclische oder heterocyclische Reste mit einem oder mehreren Heteroatomen wie z.B. Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl, Pyridyl, Pyrazolyl, Pyrrolidinyl, Oxazolyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Chinolyl, Thiazolyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, die einfach oder mehrfach substituiert sein können durch Halogen, OH, O-Alkyl, CO₂H, CO₂-Alkyl, -NH₂, -NO₂, -N₃, -CN, C₁-C₂₀-Alkyl, C₁-C₂₀-Acyl, C₁-C₂₀-Acyloxy-Gruppen, in Frage.

Als bi- und tricyclische Arylreste G kommen substituierte und unsubstituierte carbocyclische oder heterocyclische Reste mit einem oder mehreren Heteroatomen wie z.B. Naphthyl, Anthryl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, Benzimidazolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Benzoxazinyl, Benzofuran, Indolyl, Indazolyl, Chinoxalyl, Tetrahydroisochinolyl, Tetrahydrochinolyl, Thienopyridinyl, Pyridopyridinyl, Benzopyrazolyl, Benzotriazolyl, Dihydroindolyl, die einfach oder mehrfach substituiert sein können durch Halogen, OH, O-Alkyl, CO₂H, CO₂-Alkyl, -NH₂, -NO₂, -N₃, -CN, C₁-C₂₀-Alkyl, C₁-C₂₀-Acyl, C₁-C₂₀-Acyloxy-Gruppen, in Frage.

Die Aralkylgruppen in R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R³, R^{4a}, R^{4b}, R⁵, R⁸, R¹⁰, R¹¹, R^{13b}, R^{14b}, R^{15a} und R^{15b} können im Ring bis 14 C-Atome, bevorzugt 6 bis 10 und in der Alkylkette 1 bis 8, bevorzugt 1 bis 4 Atome enthalten. Als Aralkylreste kommen beispielsweise in Betracht Benzyl, Phenylethyl, Naphthylmethyl, Naphthylethyl, Furylmethyl, Thienylethyl, Pyridylpropyl. Die Ringe können einfach oder mehrfach substituiert sein durch Halogen, OH, O-Alkyl, CO₂H, CO₂-Alkyl, -NO₂, -N₃, -CN, C₁-C₂₀-Alkyl, C₁-C₂₀-Acyl, C₁-C₂₀-Acyloxy-Gruppen.

18
X

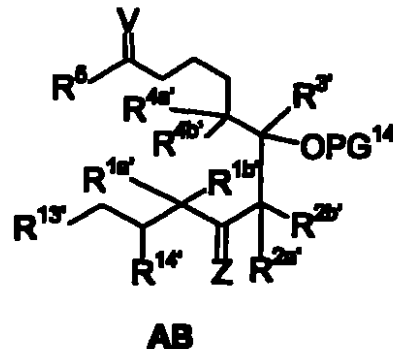
Als Vertreter für die Schutzgruppen PG sind Alkyl- und/oder Aryl-substituiertes Silyl, C₁-C₂₀-Alkyl, C₄-C₇-Cycloalkyl, das im Ring zusätzlich ein Sauerstoffatom enthalten kann, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, C₁-C₂₀-Acyl sowie Aroyl zu nennen.

- 5 Als Alkyl-, Silyl- und Acylreste für die Schutzgruppen PG kommen die dem Fachmann bekannten Reste in Betracht. Bevorzugt sind aus den entsprechenden Alkyl- und Silylethern leicht abspaltbare Alkyl- bzw. Silylreste, wie beispielsweise der Methoxymethyl-, Methoxyethyl-, Ethoxyethyl-, Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuranyl-, Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, tert-Butyldimethylsilyl-, tert-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Trisopropylsilyl-, Benzyl, para-Nitrobenzyl-, para-Methoxybenzyl-Rest sowie Alkylsulfonyl- und Arylsulfonylreste. Als Acylreste kommen z.B. Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Isopropionyl-, Pivalyl-, Butyryl oder Benzoyl, die mit Amino- und/oder Hydroxygruppen substituiert sein können, in Frage.
- 10 Als Aminoschutzgruppen kommen die dem Fachmann bekannten Reste in Betracht. Beispielsweise genannt seien die Alloc-, Boc-, Z-, Benzyl-, t-Moc-, Troc-, Stabase- oder Benzostabase-Gruppe.
- Die Acylgruppen PG können 1 bis 20 Kohlenstoffatome enthalten, wobei Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Isopropionyl und Pivalylgruppen bevorzugt sind.
- 20 Der Index m in der aus R^{1a} und R^{1b} gebildeten Alkylengruppe steht vorzugsweise für 1, 2, 3 oder 4.
- Die für V, W und X mögliche C₂-C₁₀-Alkylen- α,ω -dioxygruppe ist vorzugsweise eine Ethylenketal- oder Neopentylketalgruppe.
- 25 **Darstellung der Teilfragmente A:**
- Die Teilfragmente (Synthesebausteine) der allgemeinen Formel A lassen sich beispielsweise wie in WO 99/07692 oder DE 101 64 592.9 beschrieben herstellen.
- 30 **Darstellung der Teilfragmente B:**
- Die Teilfragmente (Synthesebausteine) der allgemeinen Formel B lassen sich beispielsweise wie in WO 99/07692 beschrieben herstellen.

Darstellung der Teilfragmente C:

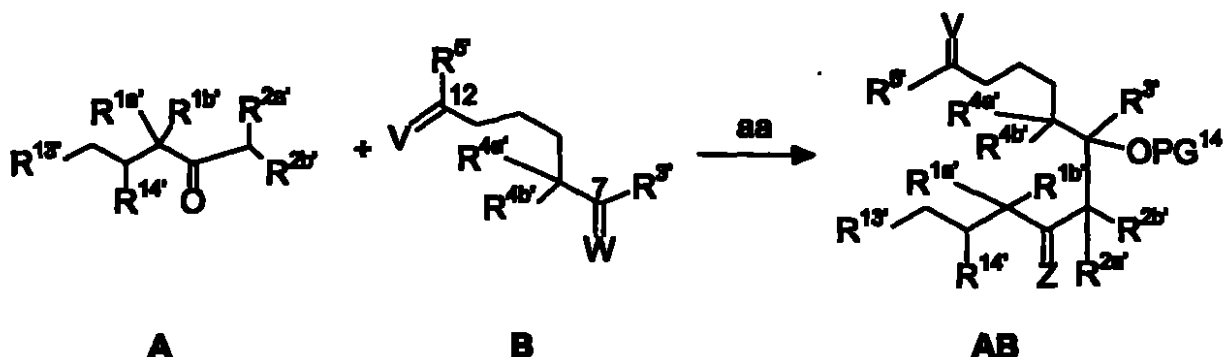
Die Teilfragmente (Synthesebausteine) der allgemeinen Formel C lassen sich beispielsweise wie in DE 197 51 200.3, DE 199 07 480.1, WO 99/07692 und WO 00/01333 beschrieben, herstellen.

5 Teilfragmente der allgemeinen Formel AB



10 worin $R^{1a'}$, $R^{1b'}$, $R^{2a'}$, $R^{2b'}$, R^3 , $R^{4a'}$, $R^{4b'}$, R^5 , $R^{13'}$, $R^{14'}$, V und Z die bereits genannten Bedeutungen haben und PG^{14} ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG darstellt, werden aus den zuvor genannten Fragmenten A und B nach dem in Schema 1 gezeigten Verfahren erhalten.

Schema 1



15

Schritt aa ($A + B \Rightarrow AB$):

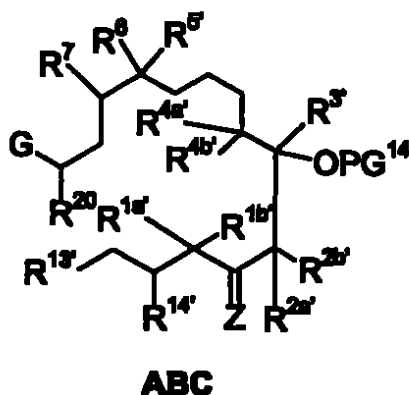
Die Verbindung B, worin W die Bedeutung eines Sauerstoffatoms hat und eine eventuell vorhandene zusätzliche Carbonylgruppe in V bzw. eine eventuell
 20 vorhandene zusätzliche Hydroxygruppe in V (H/OR^{16}) geschützt sind, wird mit dem Enolat einer Carbonylverbindung der allgemeinen Formel A, gegebenenfalls in Gegenwart von Metallhalogeniden alkyliert. Das Enolat wird

19

durch Einwirkung starker Basen wie z.B. Lithiumdiisopropylamid, Lithiumhexamethyldisilazan bei niedrigen Temperaturen hergestellt.

Teilfragmente der allgemeinen Formel ABC (AB + C)

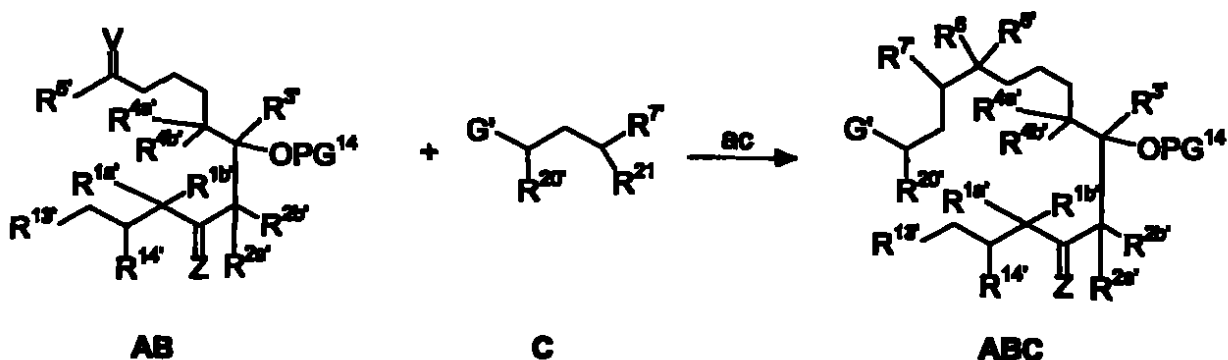
5



worin $R^{1a'}$, $R^{1b'}$, $R^{2a'}$, $R^{2b'}$, $R^{3'}$, $R^{4a'}$, $R^{4b'}$, $R^{5'}$, $R^{6'}$, $R^{7'}$, $R^{13'}$, $R^{14'}$, G und Z die bereits genannten Bedeutungen haben und PG^{14} ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG darstellt, werden aus den zuvor beschriebenen Fragmenten AB und C nach dem in Schema 2 gezeigten Verfahren erhalten.

10

Schema 2



15

Schritt ac ($AB + C \Rightarrow ABC$):

Die Verbindung C , in der R^{21} die Bedeutung eines Phosphoniumhalogenidrestes $PPh_3^+Hal^-$, vorzugsweise eines $PPh_3^+I^-$ -Restes oder eines Phosphonatrestes oder eines Phosphinoxidrestes hat und eventuell vorhandene zusätzliche Carbonylgruppen gegebenenfalls geschützt sind, wird durch eine

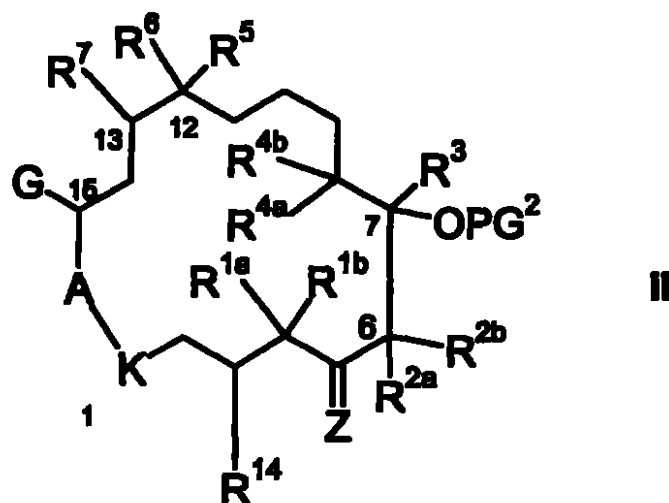
20

geeignete Base wie z.B. n-Butyllithium, Lithiumdiisopropylamid, Kalium-tert.butanolat, Natrium- oder Lithium-hexamethyldisilazid deprotoniert und mit einer Verbindung AB, worin V die Bedeutung eines Sauerstoffatoms hat, umgesetzt.

- 5 Das so erhaltene Fragment ABC, das die Ringkohlenstoffatome C1 bis C15 des späteren 16-gliedrigen Makrozyklus enthält, wird beispielsweise nach den in WO 99/07692, WO 99/049154 oder WO 00/01333 beschriebenen Verfahren in die gewünschten Zielverbindungen wie sie in gleichnamigen Patentanmeldungen genannt sind, überführt.

10

Die Erfindung betrifft daher auch ein Verfahren zur Herstellung der Epothilone-Derivate der allgemeinen Formel II



15

worin A-K eine Gruppe -O-C(=O), -OCH₂-, -CH₂C(=O)-, -NR²⁹-C(=O)-, -NR²⁹-SO₂- bedeutet, und die Substituenten R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R³, R^{4a}, R^{4b}, R⁵, R⁶, R⁷, G, OPG² und Z die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben,

- 20 bei dem Verbindungen der allgemeinen Formel I, erhalten nach dem erfindungsgemäßen Verfahren, zu Verbindungen der allgemeinen Formel II cyclisiert werden.

- 25 Durch das hier beschriebene Verfahren (A+B ⇒ AB + C ⇒ ABC) gelingt es, das synthetisch aufwendiger herzustellende Fragment C zuletzt einzuführen. Dadurch reduzieren sich die Mengen an benötigtem Fragment C im Vergleich zur Verknüpfungsreihenfolge C+B ⇒ BC + A ⇒ ABC, was sowohl ökonomisch als ökologisch für die Herstellung des Fragmentes ABC von Vorteil ist.

Beispiel 1

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S)-4,4,8,12-Tetramethyl-5-oxo-6-allyl-3,7,15-tris-(tert-butyl-dimethylsilyloxy)-15-(2-methylbenzothiazol-5-yl)-pentadec-12-ensäure

5 Beispiel 1a

**(4S,4'R,5'S,6'S,10'RS)-4-(2,6-Dimethyl-3-oxo-4-allyl-5-hydroxy-10-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)-undecan-2-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan (A) und
(4S,4'R,5'S,6'S,10'RS)-4-(2,6-Dimethyl-3-oxo-4-allyl-5-hydroxy-10-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)-undecan-2-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan (B)**

- 10 Die Lösung von 13,8 ml Diisopropylamin in 350 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man bei -30°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 39,5 ml einer 2,5molaren Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan, rührt 30 Minuten und kühlt auf -70°C. Innerhalb von 20 Minuten tropft man die Lösung von 22,6 g (94 mmol) (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-hept-6-en-2-yl)-2,2-
- 15 dimethyl-1,3-dioxan, das man in Analogie zu dem in WO 99/07692, WO 99049154, WO 00/01333 beschriebenen Verfahren hergestellt hat, in 350 ml Tetrahydrofuran zu und läßt innerhalb von 2 Stunden auf -30°C erwärmen. Anschließend kühlt man erneut auf -70°C, versetzt mit der Lösung von 12,8 g wasserfreiem Zinkchlorid in 130 ml Tetrahydrofuran und tropft nach 15 Minuten
- 20 die Lösung von 16,8 g (43,9 mmol) m(2S,6RS)-2-Methyl-6-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)-heptanal, das man in Analogie zu dem in WO 99/07692, WO 99049154, WO 00/01333 beschriebenen Verfahren hergestellt hat, in 400 ml Tetrahydrofuran zu. Man rührt noch 2,5 Stunden bei -70°C, gießt in eine gesättigte Ammoniumchloridlösung und extrahiert mehrfach mit Ethylacetat. Die
- 25 vereinigten organischen Extrakte wäscht man mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und reinigt den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 19,8 g (31,8 mmol, 72%) der Titelverbindung A, 2,28 g (3,7
- 30 mmol, 8%) der Titelverbindung B sowie 12,5g (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-hept-6-en-2-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan jeweils als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ= 0,80 (3H), 0,96-1,06 (16H), 1,10-1,74 (4H), 1,23 (3H), 1,30 (3H), 1,37 (3H), 1,57 (3H), 2,21 (1H), 2,43 (1H), 2,88 (1H), 3,32 (1H), 3,44 (1H), 3,86 (2H), 3,97 (1H), 4,12 (2H), 4,97 (1H), 5,03 (1H), 5,70 (1H), 7,31-

35 7,44 (6H), 7,64-7,70 (4H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ= 0,89-1,55 (36H), 1,66 (1H), 2,30 (1H), 2,40 (1H), 2,66 (1H), 3,28 (1H), 3,51 (1H), 3,78-4,17 (3H), 4,97 (1H), 5,03 (1H), 5,70 (1H), 7,32-7,46 (6H), 7,64-7,71 (4H) ppm.

Beispiel 1b

(4S,4'R,5'S,6'S,10'RS)-4-(2,6-Dimethyl-3-oxo-4-allyl-5-(2H-tetrahydropyran-2-yloxy)-10-(tert.-butyldiphenylsilyloxy)-undecan-2-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan

5 Die Lösung von 19,7 g (31,7 mmol) der nach Beispiel 1a dargestellten Verbindung A in 500 ml wasserfreiem Dichlormethan versetzt man mit 40 ml 3,4-Dihydro-(2H)-pyran, 1,6 g p-Toluolsulfonsäure-Pyridiniumsalz und rührt 2 Tage bei 23°C. Man gießt auf eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mit Dichlormethan und trocknet die vereinigten organischen Extrakte
10 über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug reinigt man den Rückstand durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 22,0 g (31,1 mmol, 98%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,87-1,91 (42H), 2,14-2,41 (1H), 2,57 (1H), 3,14-4,28
15 (8H), 4,40-4,53 (1H), 4,90-5,05 (2H), 5,58-5,89 (1H), 7,31-7,45 (6H), 7,64-7,70 (4H) ppm.

Beispiel 1c

(4S,4'R,5'S,6'S,10'RS)-4-(2,6-Dimethyl-3-oxo-4-allyl-5-(2H-tetrahydropyran-2-yloxy)-10-hydroxy-undecan-2-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan

20 Die Lösung von 22,0 g (31,1 mmol) der nach Beispiel 1b dargestellten Verbindung in 400 ml Tetrahydrofuran versetzt man mit 62,3 ml einer 1 molaren Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran und rührt 12 Stunden bei 80°C. Man gießt in eine gesättigte Natriumchloridlösung, verdünnt
25 mit Wasser und extrahiert mehrfach mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Extrakte trocknet man über Natriumsulfat und reinigt den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 13,6 g (29,0 mmol, 93%) der
30 Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,91-1,81 (34H), 2,14-2,42 (1H), 2,58 (1H), 3,15-3,46 (2H), 3,63-4,29 (6H), 4,38-4,57 (1H), 4,89-5,06 (2H), 5,57-5,88 (1H) ppm.

Beispiel 1d

35 **(4S,4'R,5'S,6'S)-4-(2,6-Dimethyl-3,10-dioxo-4-allyl-5-(2H-tetrahydropyran-2-yloxy)-undecan-2-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan**

Die Lösung von 13,6 g (29,0 mmol) der nach Beispiel 1c dargestellten Verbindung in 480 ml wasserfreiem Dichlormethan versetzt man ca. 1g

9/21

Molekularsieb (4A), 6,06 g N-Methylmorpholin-N-Oxid, 400 mg Tetrapropylammoniumperruthenat und rührt 18 Stunden bei 23°C. Man engt ein und reinigt den Rückstand durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 11,6 g (24,9 mmol, 86%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,91-1,83 (29H), 2,13 (3H), 2,05-2,63 (4H), 3,15-4,02 (5H), 4,22 (1H), 4,40+4,51 (1H), 4,90-5,05 (2H), 5,57-5,88 (1H) ppm.

Beispiel 1e

(4S,4'R,5'S,6'S,10'E/Z,13'S)-4-(2,6,10-Trimethyl-3-oxo-4-allyl-5-(2H-tetrahydropyran-2-yloxy)-13-(2-methylbenzothiazol-5-yl)-13-(tert-butyldimethylsilyloxy)-tridec-10-ene-2-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxane

Die Lösung von 6,72 g [(3S)-3-(2-methylbenzothiazol-5-yl)-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)-propyl]-triphenylphosphonium Iodid, das man in Analogie zu dem in WO 99/07692, WO 99/049154, WO 00/01333 beschriebenen Verfahren hergestellt hat, in 45 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man bei 0°C mit 9,5 ml einer 1 molaren Lösung von Natriumhexamethyldisilazan in Tetrahydrofuran und anschließend mit der Lösung von 3,0 g (6,43 mmol) der nach Beispiel 1d dargestellten Verbindung in 45 ml Tetrahydrofuran. Man lässt 5 Stunden bei 23°C reagieren, gießt in eine gesättigte Ammoniumchloridlösung und extrahiert mehrfach mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Extrakte wäscht man mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und reinigt den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 4,25 g (5,52 mmol, 86%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= -0,12 (3H), 0,03 (3H), 0,88 (9H), 0,82-2,65 (37H), 2,83 (3H), 3,14-4,29 (7H), 4,40-4,56 (1H), 4,73 (1H), 4,88-5,04 (2H), 5,15 (1H), 5,58-5,89 (1H), 7,32 (1H), 7,72 (1H), 7,86 (1H) ppm.

Beispiel 1f

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S)-4,4,8,12-Tetramethyl-5-oxo-6-allyl-15-(tert-butyldimethylsilyloxy)-15-(2-methylbenzothiazol-5-yl)-pentadec-12-en-1,3,7-triol

Die Lösung von 10,3 g (13,4 mmol) der nach Beispiel 1e dargestellten Verbindung in 270 ml Ethanol versetzt man mit 5,33 g p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat und rührt 5 Stunden bei 23°C. Man engt ein, nimmt den Rückstand in Dichlormethan auf, wäscht mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung

und trocknet über Natriumsulfat. Das nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltene Rohprodukt wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Beispiel 1g

5 (3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S)-4,4,8,12-Tetramethyl-6-allyl-1,3,7,15-tetrakis-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-15-(2-methylbenzothiazol-5-yl)-pentadec-12-en-5-on
Die Lösung des nach Beispiel 1f dargestellten Rohproduktes (max. 13,4 mmol) in 340 ml wasserfreiem Dichlormethan versetzt man bei 0°C mit 20,8 ml 2,6-Lutidin, 20,2 ml Trifluormethansulfonsäure-(tert.-butyldimethylsilylester) und
10 rührt 4 Stunden bei 0°C bis 23°C. Man wäscht mit einer 1 molaren Salzsäure, anschließend mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug reinigt man den Rückstand durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 12,0 g (12,1
15 mmol, 91%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
¹H-NMR (CDCl₃): δ= -0,13-0,08 (24H), 0,88 (36H), 0,89-1,67 (19H), 1,91 (2H), 2,19-2,52 (4H), 2,83 (3H), 3,13 (1H), 3,49-3,71 (2H), 3,75 (1H), 3,85 (1H), 4,74 (1H), 4,92 (1H), 4,98 (1H), 5,15 (1H), 5,75 (1H), 7,32 (1H), 7,73 (1H), 7,86 (1H) ppm.

Beispiel 1h

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S)-4,4,8,12-Tetramethyl-6-allyl-1-hydroxy-3,7,15-tris-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-15-(2-methylbenzothiazol-5-yl)-pentadec-12-en-5-on
Die Lösung von 12,0 g (12,1 mmol) der nach Beispiel 1g dargestellten
25 Verbindung in einem Gemisch aus 205 ml Dichlormethan und 100 ml Methanol versetzt man bei 0°C mit 2,68 g rac.-Campher-10-Sulfonsäure und rührt 3 Stunden bei 0°C. Man gießt auf eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mit Dichlormethan und trocknet die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat. Nach Filtration und
30 Lösungsmittelabzug reinigt man den Rückstand durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 9,07 g (10,4 mmol, 86%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
¹H-NMR (CDCl₃): δ= -0,13 (3H), 0,01-0,11 (15H), 0,80-0,95 (30H), 0,99-1,68 (13H), 1,48+1,65 (3H), 1,86-2,00 (3H), 2,20-2,52 (4H), 2,83 (3H), 3,12 (1H),
35 3,65 (2H), 3,77 (1H), 4,03 (1H), 4,74 (1H), 4,91-5,03 (2H), 5,16 (1H), 5,75 (1H), 7,32 (1H), 7,73 (1H), 7,86 (1H) ppm.

Beispiel 1i

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S)-4,4,8,12-Tetramethyl-5-oxo-6-allyl-3,7,15-tris-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-15-(2-methylbenzothiazol-5-yl)-pentadec-12-enal

Die Lösung von 1,81 ml Oxalylchlorid in 95 ml wasserfreiem Dichlormethan versetzt man bei -70°C mit der Lösung von 2,94 ml Dimethylsulfoxid in 10 ml Dichlormethan und nach 10 Minuten mit der Lösung von 9,07 g (10,4 mmol) der nach Beispiel 1h dargestellten Verbindung in 95 ml Dichlormethan. Man rührt 30 Minuten bei -70°C, versetzt mit 9,2 ml Triethylamin und rührt weitere 30 Minuten bei -20°C. Man gießt auf eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mit Dichlormethan und trocknet die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug reinigt man den Rückstand durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 8,83 g (10,1 mmol, 97%) der Titelverbindung als blass gelbes Öl.

15 Beispiel 1k

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S)-4,4,8,12-Tetramethyl-5-oxo-6-allyl-3,7,15-tris-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-15-(2-methylbenzothiazol-5-yl)-pentadec-12-ensäure (A) und (3S,6R,7S,8S,12E,15S)-4,4,8,12-Tetramethyl-5-oxo-6-allyl-3,7,15-tris-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-15-(2-methylbenzothiazol-5-yl)-pentadec-12-ensäure (B)

20 Die Lösung von 8,83 g (10,1 mmol) der nach Beispiel 1i dargestellten Verbindung in einem Gemisch aus 310 ml tert.-Butanol, 235 ml Tetrahydrofuran und 78 ml Wasser versetzt man bei 0°C mit 4,41 g Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat, 70 ml 2-Methyl-2-butan, 7,5 g Natriumchlorid und rührt 1 Stunde bei 0°C. Man gießt auf eine gesättigte Natriumthiosulfatlösung, extrahiert mit Ethylacetat und trocknet die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug reinigt man den Rückstand durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 3,86 g (4,34 mmol, 43%) der Titelverbindung A sowie 3,96 g (4,46 mmol, 44%) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.

30 ¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ= -0.12 (3H), -0.03 (3H), 0.00 (3H), 0.07 (6H), 0.15 (3H), 0.85-0.90 (27H), 0.96 (3H), 1.03-1.95 (4H), 1.06 (3H), 1.18 (3H), 1.73 (3H), 1.74-1.95 (3H), 2.22-2.60 (7H), 2.83 (3H), 3.20 (1H), 3.66 (1H), 4.46 (1H), 4.79 (1H), 4.93 (1H), 4.99 (1H), 5.29 (1H), 5.71 (1H), 7.47 (1H), 7.75 (1H), 8.28 (1H) ppm.

35 ¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ= -0,10 (3H), 0,01 (6H), 0,06 (3H), 0,12 (3H), 0,16 (3H), 0,89 (30H), 1,00-1,48 (5H), 1,11 (3H), 1,21 (3H), 1,34 (3H), 1,76-2,03

(2H), 2,25-2,64 (6H), 2,84 (3H), 3,24 (1H), 3,80 (1H), 4,35 (1H), 4,67 (1H), 4,93-5,04 (2H), 5,12 (1H), 5,76 (1H), 7,46 (1H), 7,75 (1H), 7,82 (1H) ppm.

5

Beispiel 2

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S)-4,4,8,12-Tetramethyl-5-oxo-6-allyl-3,7,15-tris-(tert-butyldimethylsilyloxy)-15-(2-methylbenzothiazol-5-yl)-pentadec-12-ensäure

10 **Beispiel 2a****(2S)-2-Methyl-6-oxo-heptanol**

Die Lösung von 20 g (87,6 mmol) (2S)-2-Methyl-6-oxo-heptan-1-(tetrahydropyran-2-yloxy), das man in Analogie zu den in DE 197 51 200.3 beschriebenen Verfahren hergestellt hat, in 400 ml wasserfreiem Ethanol versetzt man mit 8,33 g p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat und rührt 2,5 Stunden
15 bei 23°C. Man engt ein, nimmt den Rückstand in Dichlormethan auf, wäscht mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 10,6 g (73,5 mmol, 83,9%) der Titelverbindung
20 als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,93 (3H), 1,13 (1H), 1,41 (1H), 1,48-1,76 (4H), 2,14 (3H), 2,45 (2H), 3,48 (2H) ppm.

25 **Beispiel 2b****2-Methyl-2-((2S)-2-methyl-1-hydroxy-pent-5-yl)-1,3-dioxolan**

Die Lösung von 10,6 g (73,5 mmol) der nach Beispiel 2a dargestellten Verbindung in 550 ml wasserfreiem Toluol versetzt man mit 50 ml Ethylenglykol, katalytischen Mengen p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat und kocht 3 Stunden
30 unter Rückfluß am Wasserabscheider. Nach dem Erkalten verdünnt man mit Ethylacetat, wäscht mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 11,6 g (61,6
35 mmol, 83,8%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,92 (3H), 1,12 (1H), 1,31 (3H), 1,32-1,69 (5H), 3,42 (2H), 3,50 (2H), 3,93 (4H) ppm.

**Beispiel 2c****2-Methyl-2-((2S)-2-methyl-1-oxo-pent-5-yl)-1,3-dioxolan**

- Die Lösung von 3,63 ml Oxalylchlorid in 200 ml Dichlormethan kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -70°C, versetzt mit der Lösung von
- 5 5,92 ml Dimethylsulfoxid in 20 ml Dichlormethan und tropft nach 10 Minuten die Lösung von 5,0 g (26,6 mmol) der nach Beispiel 2b dargestellten Verbindung in 200 ml Dichlormethan zu. Nach 45 Minuten versetzt man mit 18,3 ml Triethylamin und läßt innerhalb einer Stunde auf 0°C erwärmen. Man wäscht mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat.
- 10 Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand nimmt man in wenig Diethylether auf, filtriert über Celite und engt ein. Isoliert werden 5,1 g (max. 26,2 mmol) der Titelverbindung als blass gelbes Öl, das man ohne Reinigung weiter umsetzt.
- ¹H-NMR (CDCl₃) einer gereinigten analytischen Probe: δ= 1,09 (3H), 1,30 (3H),
- 15 1,32-1,77 (6H), 2,34 (1H), 3,92 (4H), 9,61 (1H) ppm.

Beispiel 2d

- (4S,4'R,5'S,6'S,10'RS)-4-[2,6-Dimethyl-3-oxo-4-allyl-5-hydroxy-9-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-nonan-2-yl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxan (A) und
- 20 (4S,4'S,5'R,6'S,10'RS)-4-[2,6-Dimethyl-3-oxo-4-allyl-5-hydroxy-9-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-nonan-2-yl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxan (B)
- Die Lösung von 9,71 ml Diisopropylamin in 200 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man bei -30°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 27,7 ml einer 2,5molaren Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan,
- 25 rührt 30 Minuten und kühlt auf -70°C. Innerhalb von 20 Minuten tropft man die Lösung von 15,96 g (66,4 mmol) (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-hept-6-en-2-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan, das man in Analogie zu dem in WO 99/07692, WO 99/049154, WO 00/01333 beschriebenen Verfahren hergestellt hat, in 200 ml Tetrahydrofuran zu und läßt innerhalb von 2 Stunden auf -30°C erwärmen.
- 30 Anschließend kühlt man erneut auf -70°C, versetzt mit der Lösung von 9,04 g wasserfreiem Zinkchlorid in 92 ml Tetrahydrofuran und tropft nach 15 Minuten die Lösung von 5,1 g (max 26,2 mmol) der nach Beispiel 2c dargestellten Verbindung in 240 ml Tetrahydrofuran zu. Man rührt noch 2 Stunden bei -70°C, gießt in eine gesättigte Ammoniumchloridlösung und extrahiert mehrfach mit
- 35 Ethylacetat. Die vereinigten organischen Extrakte wäscht man mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und reinigt den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus n-

Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 8,22 g (19,3 mmol, 73,5%) der Titelverbindung A, 0,708 g (1,65 mmol, 6,3%) der Titelverbindung B sowie 10,2 g (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-hept-6-en-2-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan jeweils als farbloses Öl.

5 ¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ= 0,87 (3H), 0,96 (3H), 1,10 (1H), 1,23 (3H), 1,31 (6H), 1,37 (3H), 1,22-1,40 (2H), 1,43-1,84 (6H), 2,23 (1H), 2,43 (1H), 2,94 (1H), 3,34 (1H), 3,48 (1H), 3,81-4,01 (6H), 4,13 (1H), 4,97 (1H), 5,03 (1H), 5,71 (1H) ppm.

10 ¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ= 0,88 (1H), 0,97 (3H), 1,07 (3H), 1,16 (3H), 1,31 (6H), 1,40 (3H), 1,08-1,75 (8H), 2,32 (1H), 2,42 (1H), 2,69 (1H), 3,31 (1H), 3,58 (1H), 3,81-4,00 (6H), 4,08 (1H), 4,98 (1H), 5,04 (1H), 5,72 (1H) ppm.

Beispiel 2e

(3S,6R,7S,8S)-4,4,8-trimethyl-5-oxo-tridecan-1,3,7-triol

15 Die Lösung von 6,78 g (15,9 mmol) der nach Beispiel 2d hergestellten Verbindung A in einem Gemisch aus 200 ml Ethanol und 50 ml Wasser versetzt man mit 6,7 g p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat und rührt 4 Stunden bei 23°C. Man versetzt mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mit Dichlormethan und trocknet die vereinigten organischen Extrakte über
20 Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand setzt man ohne Reinigung weiter um. Isoliert werden 5,8 g (max. 15,9 mmol) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,91 (3H), 1,06 (3H), 1,14 (1H), 1,21 (3H), 1,48 (1H), 1,57-1,74 (4H), 2,13 (3H), 2,26 (1H), 2,39-2,56 (4H), 2,92 (1H), 3,28 (1H), 3,32 (1H),
25 3,41 (1H), 3,72 (1H), 3,81-3,94 (2H), 4,04 (1H), 4,99 (1H), 5,05 (1H), 5,70 (1H) ppm.

Beispiel 2f

30 (3S,6R,7S,8S)-4,4,8-Trimethyl-1,3,7-tris-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-tridecan-5-on

Die Lösung von 5,8 g (max. 15,9 mmol) der nach Beispiel 2e dargestellten Verbindung in 240 ml Dichlormethan versetzt man bei -70°C unter einer Atmosphäre als trockenem Argon mit 22 ml 2,6-Lutidin, 21,7 ml Trifluormethansulfonsäure-tert.-butyldimethylsilylester und läßt innerhalb von
35 Stunden auf 23°C erwärmen. Man gießt auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mit Dichlormethan, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit 1N Salzsäure und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach

24
2/8

Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 4,77 g (6,96 mmol, 43,8%) der Titelverbindung sowie 4,37 g eines Isomerengemisches der Silylether der Titelverbindung, die durch Behandlung mit Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran in die Titelverbindung überführt werden können.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,01-0,10 (18H), 0,89 (27H), 0,95 (3H), 1,05 (3H), 1,09 (1H), 1,20 (3H), 1,33-1,76 (6H), 2,14 (3H), 2,26 (1H), 2,35-2,50 (3H), 3,13 (1H), 3,55 (1H), 3,65 (1H), 3,76 (1H), 3,86 (1H), 4,94 (1H), 4,99 (1H), 5,75 (1H) ppm.

10

Beispiel 2g

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S)-4,4,8,12-Tetramethyl-6-allyl-1,3,7,15-tetrakis-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-15-(2-methylbenzothiazol-5-yl)-pentadec-12-en-5-on

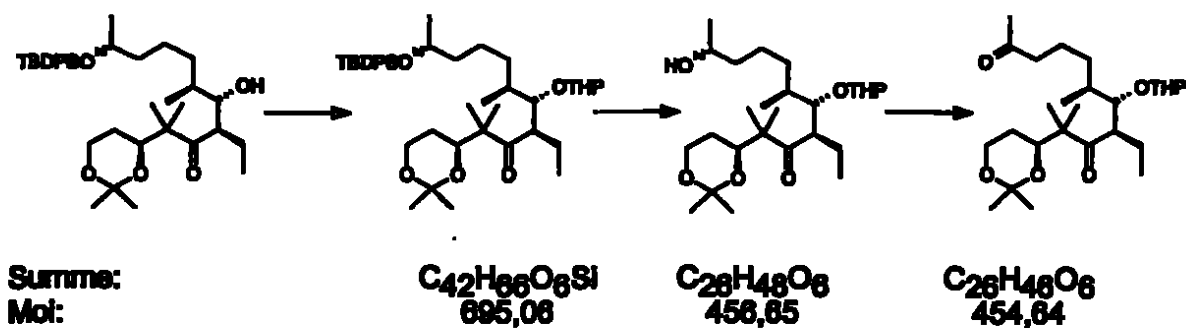
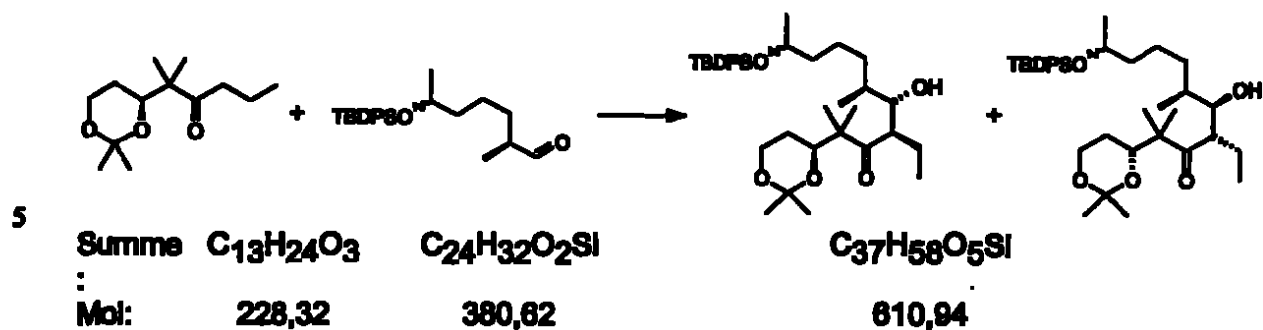
Die Lösung von 7,2 g [(3S)-3-(2-methylbenzothiazol-5-yl)-3-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-propyl]-triphenylphosphonium Iodid, das man in Analogie zu dem in WO 99/07692, WO 99/049154, WO 00/01333 beschriebenen Verfahren hergestellt hat, in 50 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man bei 0°C mit 10,2 ml einer 1 molaren Lösung von Natriumhexamethyldisilazan in Tetrahydrofuran und anschließend mit der Lösung von 4,73 g (6,90 mmol) der nach Beispiel 2f dargestellten Verbindung in 50 ml Tetrahydrofuran. Man läßt 5 Stunden bei 23°C reagieren, gießt in eine gesättigte Ammoniumchloridlösung und extrahiert mehrfach mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Extrakte wäscht man mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und reinigt den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 6,18 g (6,25 mmol, 90,6%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = -0,13-0,08 (24H), 0,88 (36H), 0,89-1,67 (19H), 1,91 (2H), 2,19-2,52 (4H), 2,83 (3H), 3,13 (1H), 3,49-3,71 (2H), 3,75 (1H), 3,85 (1H), 4,74 (1H), 4,92 (1H), 4,98 (1H), 5,15 (1H), 5,75 (1H), 7,32 (1H), 7,73 (1H), 7,86 (1H) ppm.

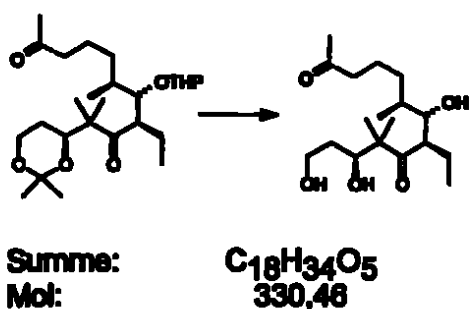
30

In Analogie zu Beispiel 1 wurden folgende AB-Fragmente hergestellt:

Beispiel 3:

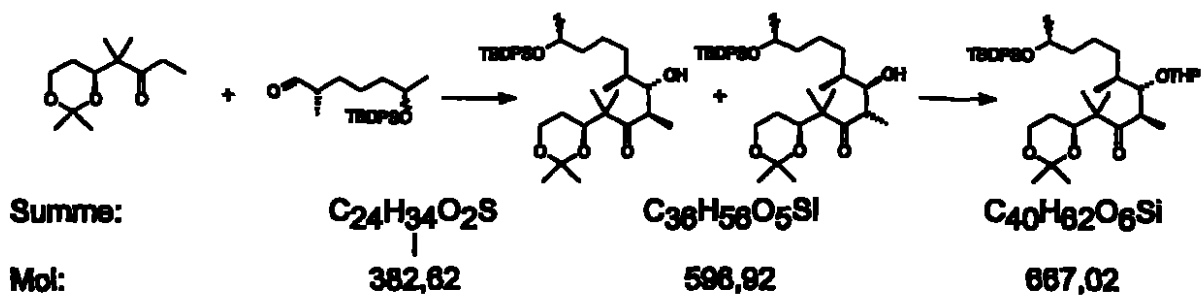


10

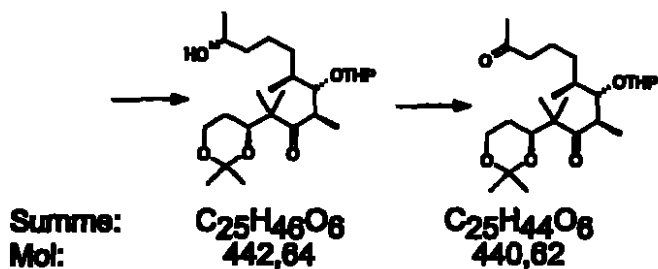


25
25

Beispiel 4:

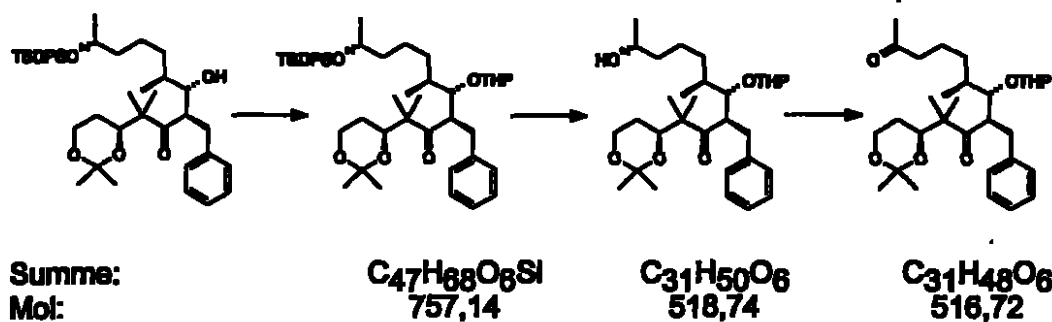
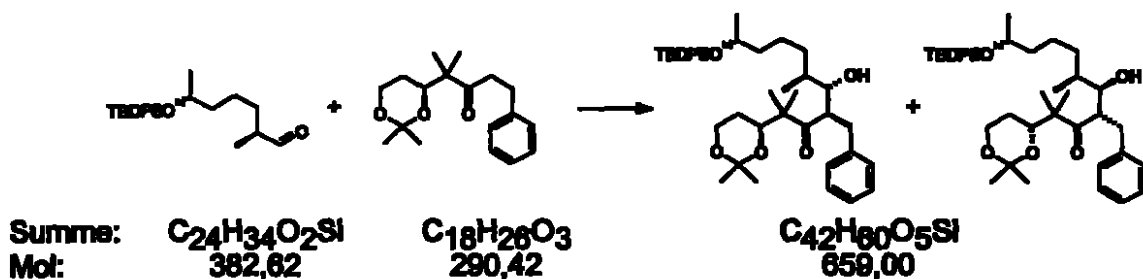


5



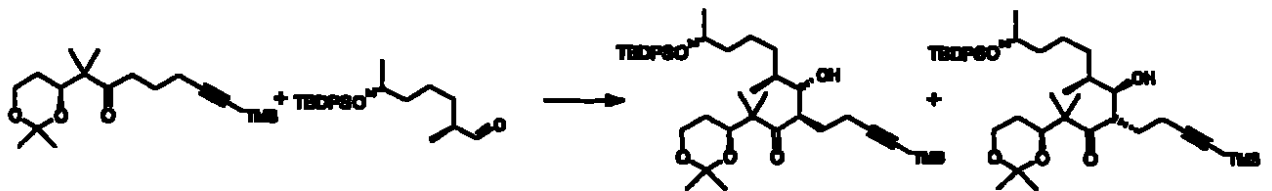
10

Beispiel 5:



15

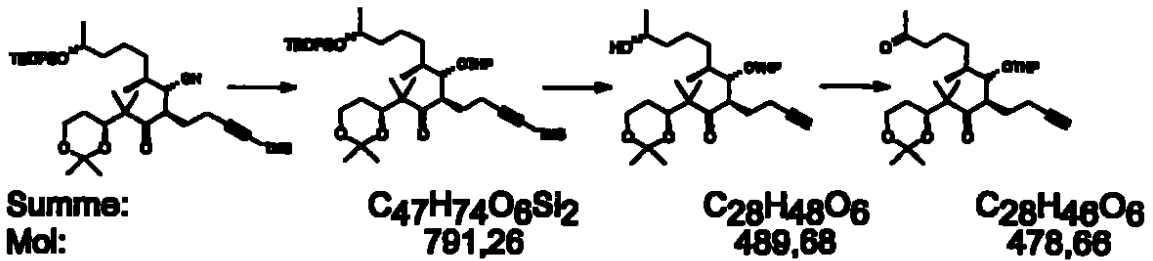
Beispiel 6:



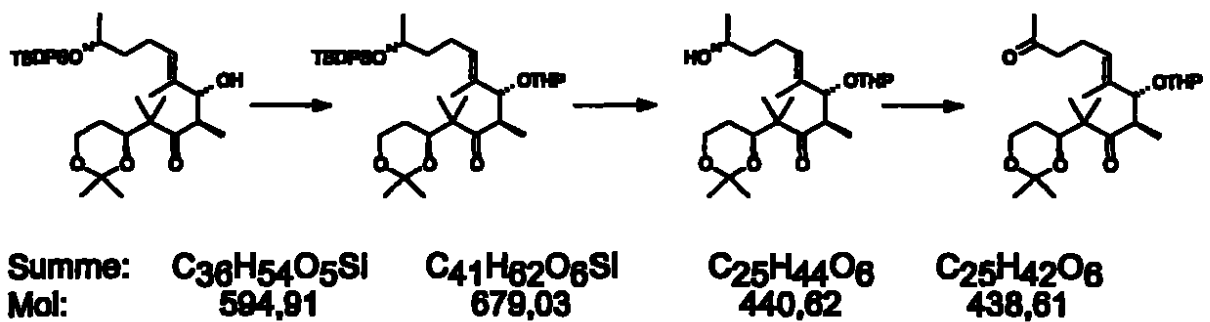
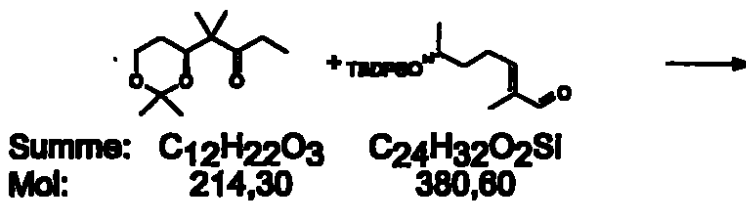
5

Summe: $C_{18}H_{32}O_3Si$ $C_{24}H_{34}O_2Si$
 Mol: 324,53 382,62

$C_{42}H_{66}O_5Si_2$
 707,15



10 Beispiel 7:



15

26
26

Die Methyliketone der so hergestellten AB-Bausteine lassen sich dann mit den Wittig-Salzen der unterschiedlichsten C-Bausteine kombinieren und in die besonders bevorzugten Wirkstoffe überführen:

- 5
- (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-dion
- (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-dion
- 10 (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-dion
- (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-dion
- (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-dion
- 15 (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-dion
- (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-dion
- 20 (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-dion
- (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-dion
- 25 (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-dion
- (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]heptadecane-5,9-dion
- 30 (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]heptadecane-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-[1-fluor-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- 35 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1-fluor-vinyl]-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion

- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-1-fluor-vinyl]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-fluor-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxo-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- 5 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1-fluor-vinyl]-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxo-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-1-fluor-vinyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxo-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-[1-chlor-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- 10 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1-chlor-vinyl]-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-1-chlor-vinyl]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- 15 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-chlor-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxo-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1-chlor-vinyl]-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxo-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-1-chlor-vinyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxo-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- 20 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-[1-fluor-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1-fluor-vinyl]-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- 25 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-1-fluor-vinyl]-4,8-dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-[1-fluor-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxo-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1-fluor-vinyl]-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxo-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- 30 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-1-fluor-vinyl]-7,11-dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxo-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-[1-chlor-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- 35

- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1-chlor-vinyl]-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-1-chlor-vinyl]-4,8-dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- 5 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-[1-chlor-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxo-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1-chlor-vinyl]-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxo-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- 10 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-1-chlor-vinyl]-7,11-dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxo-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (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-dion
- 15 (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-dioxo-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (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-dion
- (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-dioxo-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- 20 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-[1-fluor-2-(2-pyridyl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-fluor-2-(2-pyridyl)-vinyl]-4,17-dioxo-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- 25 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-[1-chlor-2-(2-pyridyl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-chlor-2-(2-pyridyl)-vinyl]-4,17-dioxo-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-[1-fluor-2-(2-pyridyl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- 30 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-[1-fluor-2-(2-pyridyl)-vinyl]-4,17-dioxo-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-[1-chlor-2-(2-pyridyl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- 35 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-[1-chlor-2-(2-pyridyl)-vinyl]-4,17-dioxo-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion

- (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-dion
- (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-dion
- 5 (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-dion
- (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-dioxo-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (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-dioxo-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- 10 (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-dioxo-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (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-dion
- 15 (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-dion
- (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-dion
- (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-dioxo-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- 20 (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-dioxo-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (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-dioxo-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- 25 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-[1-fluor-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-oxazol-4-yl)-1-fluor-vinyl]-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- 30 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-Aminomethyl-oxazol-4-yl)-1-fluor-vinyl]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-fluor-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxo-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- 35 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-oxazol-4-yl)-1-fluor-vinyl]-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxo-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion

28

- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-oxazol-4-yl)-1-fluor-vinyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxo-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-[1-chlor-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- 5 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-oxazol-4-yl)-1-chlor-vinyl]-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-Aminomethyl-oxazol-4-yl)-1-chlor-vinyl]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-chlor-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxo-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- 10 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-oxazol-4-yl)-1-chlor-vinyl]-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxo-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-oxazol-4-yl)-1-chlor-vinyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxo-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- 15 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-[1-fluor-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-oxazol-4-yl)-1-fluor-vinyl]-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-Aminomethyl-oxazol-4-yl)-1-fluor-vinyl]-4,8-dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- 20 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-[1-fluor-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxo-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-oxazol-4-yl)-1-fluor-vinyl]-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxo-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- 25 dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-oxazol-4-yl)-1-fluor-vinyl]-7,11-dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxo-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-[1-chlor-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- 30 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-oxazol-4-yl)-1-chlor-vinyl]-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-Aminomethyl-oxazol-4-yl)-1-chlor-vinyl]-4,8-dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- 35 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-[1-chlor-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxo-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion

- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-oxazol-4-yl)-1-chlor-vinyl]-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxo-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-oxazol-4-yl)-1-chlor-vinyl]-7,11-dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxo-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (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-dion
- (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-dion
- (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-dion
- (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-dioxo-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (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-dioxo-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (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-dioxo-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (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-dion
- (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-dion
- (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-dion
- (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-dioxo-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (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-dioxo-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (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-dioxo-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (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-dion
- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[2-(2-pyridyl)-vinyl]-4,17-dioxo-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion

29

- (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-dion
- (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-dioxo-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- 5 (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-dion
- (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-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-
- 10 5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-4,17-dioxo-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxo-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- 15 (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxo-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (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-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-7-ethyl-
- 20 5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (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-dion
- (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-dioxo-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- 25 (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-dioxo-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (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-dioxo-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-propyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-
- 30 benzothiazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (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-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-propyl-
- 35 5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (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-dioxo-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion

- (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-dioxo-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (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-dioxo-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- 5 (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-dion
- (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-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-butyl-
- 10 5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (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-dioxo-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (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-dioxo-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- 15 (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-dioxo-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (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-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-7-allyl-
- 20 5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (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-dion
- (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-dioxo-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- 25 (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-dioxo-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (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-dioxo-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-prop-2-ynyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-
- 30 benzothiazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-7-prop-2-ynyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-prop-2-ynyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- 35 (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-prop-2-ynyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-4,17-dioxo-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion

27/30

- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-10-prop-2-ynyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxo-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-ynyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxo-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione
- 5 (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-
- 10 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-dioxo-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-dioxo-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione
- 15 (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-dioxo-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-but-3-ynyl-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-
- 20 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-ynyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione
(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-but-3-ynyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-4,17-dioxo-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione
- 25 (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-10-but-3-ynyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxo-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-ynyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxo-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-
- 30 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
- 35 (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-4,17-dioxo-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-dioxabicyclo[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-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione
- 5 (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-10 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-dioxabicyclo[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-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione
- 15 (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-dioxabicyclo[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-20 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-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione
- 25 (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-dioxabicyclo[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-dioxabicyclo[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-30 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
- 35 (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-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

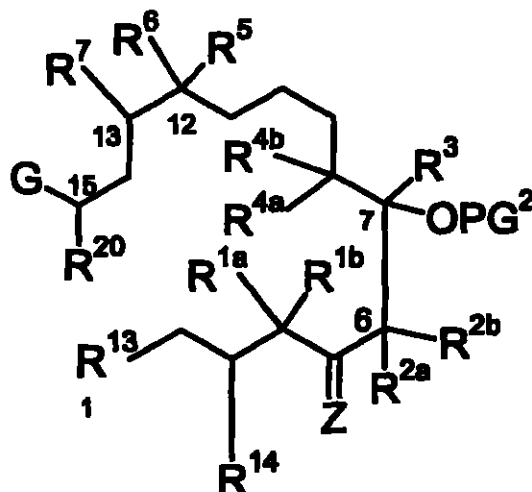
27
31

- (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-dion
- (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-dion
- 5 (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-dion
- (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-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-allyl-10
- 5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (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-dion
- (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-dion
- 15 (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-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-prop-2-ynyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-7-prop-2-
- 20 inyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-prop-2-ynyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-prop-2-ynyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- 25 (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-10-prop-2-ynyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-10-prop-2-ynyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-but-3-enyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-
- 30 benzoxazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (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-dion
- (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-dion
- 35 (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-dion

- (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-dioxabicyclo[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-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione
5 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-but-3-ynyl-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-ynyl-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-ynyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione
10 (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-but-3-ynyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-4,17-dioxabicyclo[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-ynyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione
15 (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-10-but-3-ynyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von C₁-C₁₅-Epothilon-Fragmenten der
allgemeinen Formel I,

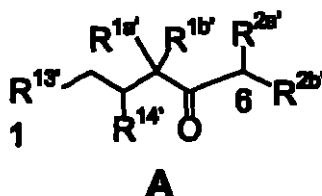


10

worin

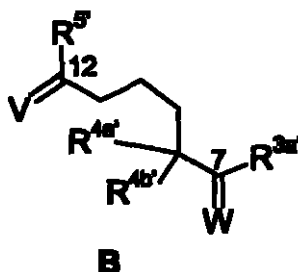
- R^{1a}, R^{1b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH₂)_m-Gruppe mit m = 2, 3, 4 oder 5,
- R^{2a}, R^{2b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₂-C₁₀-Alkynyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl oder gemeinsam eine -(CH₂)_n-Gruppe mit n = 2, 3, 4 oder 5,
- R³ Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl,
- R^{4a}, R^{4b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl oder gemeinsam eine -(CH₂)_p-Gruppe mit p = 2, 3, 4 oder 5,
- R⁵ Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl,
- R⁶, R⁷ je ein Wasserstoffatom, gemeinsam eine zusätzliche Bindung oder gemeinsam ein Sauerstoffatom,
- G eine Gruppe X=CR⁸-, ein bi- oder tricyclischer Arylrest,
- R⁸ Wasserstoff, Halogen, C₁-C₂₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, die alle substituiert sein können,

- X** ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR^{23} , eine C_2-C_{10} -Alkylen- α,ω -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann, H/OR^9 oder eine Gruppierung $CR^{10}R^{11}$,
wobei
- 5** R^{23} für einen C_1-C_{20} -Alkylrest,
 R^9 für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^X ,
 R^{10}, R^{11} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, einen C_1-C_{20} -Alkyl-, Aryl-, C_7-C_{20} -Aralkylrest oder R^{10} und R^{11} zusammen mit dem Methylenkohlenstoffatom gemeinsam für einen 5- bis 7-gliedrigen carbocyclischen Ring
- 10** stehen,
- R^{13} CH_2OR^{13a} , CH_2-Hal , CHO , CO_2R^{13b} , $COHal$,
 R^{14} Wasserstoff, OR^{14a} , Hal , OSO_2R^{14b} ,
- 15** R^{13a}, R^{14a} Wasserstoff, SO_2 -Alkyl, SO_2 -Aryl, SO_2 -Aralkyl oder gemeinsam eine $-(CH_2)_o$ -Gruppe oder gemeinsam eine $CR^{15a}R^{15b}$ -Gruppe,
 R^{13b}, R^{14b} Wasserstoff, C_1-C_{20} -Alkyl, Aryl, C_1-C_{20} -Aralkyl,
 R^{15a}, R^{15b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C_1-C_{10} -Alkyl, Aryl, C_7-C_{20} -Aralkyl, oder gemeinsam eine $-(CH_2)_q$ -Gruppe,
- 20** o 2 bis 4,
 q 3 bis 6,
 R^{20} OPG^3 , NHR^{20} , N_3 ,
- Z** ein Sauerstoffatom oder H/OR^{12} ,
wobei
- 25** R^{12} Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^Z ist,
- einschließlich aller Stereoisomeren sowie deren Gemische bedeuten sowie
freie Hydroxylgruppen in R^{13} und R^{14} verethert oder verestert, freie
30 Carbonylgruppen in Z und R^{13} ketalisiert, in einen Enolether überführt oder reduziert sowie freie Säuregruppen in R^{13} und R^{14} in deren Salze mit Basen überführt sein können,
- dadurch gekennzeichnet, daß
- 35** ein C_1-C_6 -Fragment (Epothilon-Zählweise) der allgemeinen Formel A

33
27

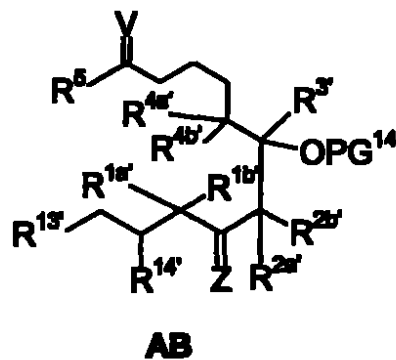
worin
 R1a', R1b', R2a', R2b', R13' und R14' die bereits für R1a, R1b, R2a, R2b, R13
 5 und R14 genannten Bedeutungen haben einschließlich aller Stereoisomeren
 sowie deren Gemische sowie
 freie Hydroxylgruppen in R13 und R14 verethert oder verestert, freie
 Carbonylgruppen in A und R13 ketalisiert, in einen Enolether überführt oder
 reduziert sowie freie Säuregruppen in A in deren Salze mit Basen überführt sein
 10 können,

mit einem C7-C12-Fragment (Epothilon-Zählweise) der allgemeinen Formel



15 worin
 R3a', R4a', R4b' und R5' die bereits für R3a, R4 und R5 genannten
 Bedeutungen haben, und
 V ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR17, eine C2-C10-Alkylen- α,ω -
 20 dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann oder H/OR16,
 W ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR19, eine C2-C10-Alkylen- α,ω -
 dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann oder H/OR18,
 R16, R18 unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine Schutzgruppe
 PG1,
 25 R17, R19 unabhängig voneinander C1-C20-Alkyl,
 bedeuten,

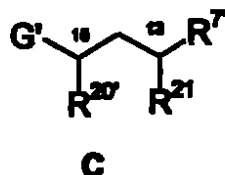
zu einem Teilfragment der allgemeinen Formel AB



worin

- R1a', R1b', R2a', R2b', R3', R4a', R4b', R5, R13', R14', V und Z die bereits**
5 genannten Bedeutungen haben und
PG¹⁴ ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG darstellt,
umgesetzt, und

- dieses Teilfragment der allgemeinen Formel AB mit einem C13-C15-Fragment**
10 (Epothilon-Zählweise) der allgemeinen Formel C



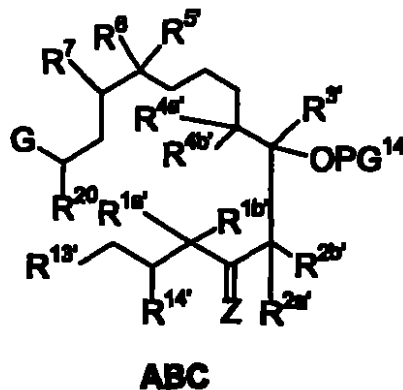
15 worin

- G'** die bereits in der allgemeinen Formel I für G genannte Bedeutung hat
und
R⁷ ein Wasserstoffatom,
R²⁰ Halogen, N₃, NHR²⁹, eine Hydroxygruppe, eine geschützte
20 Hydroxygruppe O-PG³, eine geschützte Aminogruppe NR²⁹PG³, eine
C₁-C₁₀-Alkylsulfonyloxygruppe, die gegebenenfalls perfluoriert sein
kann, eine gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkyl, Nitro, Chlor oder Brom
substituierte Benzoyloxy-Gruppe, eine NR²⁹SO₂CH₃-Gruppe, eine
NR²⁹C(=O)CH₃-Gruppe, eine CH₂-C(=O)-CH₃-Gruppe,
25 R²¹ eine Hydroxygruppe, Halogen, eine geschützte Hydroxygruppe OPG³,
ein Phosphoniumhalogenidrest PPh₃⁺Hal⁻ (Ph = Phenyl; Hal = F, Cl, Br,
I), ein Phosphonatrest P(O)(OQ)₂ (Q = C₁-C₁₀-Alkyl oder Phenyl) oder
ein Phosphinoxidrest P(O)Ph₂ (Ph = Phenyl),

3A
2A

R²⁹ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl,
bedeuten,

zu einer Verbindung der allgemeinen Formel ABC (= Verbindung der
5 allgemeinen Formel I)



worin

10 R^{1a'}, R^{1b'}, R^{2a'}, R^{2b'}, R^{3'}, R^{4a'}, R^{4b'}, R^{5'}, R⁶, R⁷, R¹³, R¹⁴, G und Z die
bereits genannten Bedeutungen haben und
PG¹⁴ ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG darstellt,

umgesetzt wird.

15

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung
der allgemeinen Formel I,

20 worin

R^{1a}, R^{1b} gleich sind und C₁-C₆-Alkyl, oder gemeinsam eine -(CH₂)_m-
Gruppe mit m = 2, 3 oder 4,

R^{2a}, R^{2b} verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl,
C₂-C₁₀-Alkenyl, C₂-C₁₀-Alkynyl oder C₇-C₂₀-Aralkyl,

25 R⁵ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl,

R⁸ Wasserstoff, Halogen, C₁-C₆-Alkyl,

R^{15a}, R^{15b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Aryl,
C₇-C₂₀-Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH₂)_q-Gruppe,

q 3 bis 6,

30 bedeuten,

hergestellt wird.

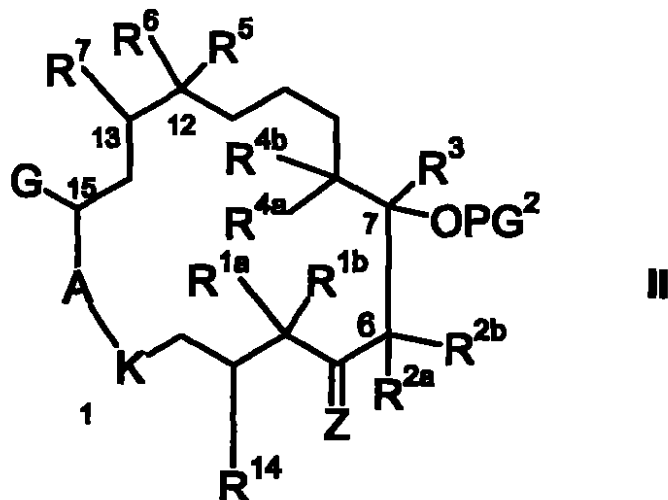
- 5 3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel I,

worin

- 10 R^{1a}, R^{1b} gleich sind und C₁-C₃-Alkyl, oder gemeinsam eine -(CH₂)_m-Gruppe mit m = 2, 3 oder 4,
 R^{2a} Wasserstoff,
 R^{2b} C₁-C₅-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl,
 R⁵ Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl,
 R⁶, R⁷ gemeinsam eine zusätzliche Bindung,
 15 G eine Gruppe X=CR⁸-, ein bicyclischer Arylrest,
 R⁸ Wasserstoff, Fluor, Chlor, C₁-C₃-Alkyl,
 X Sauerstoff oder eine Gruppe CR¹⁰R¹¹,
 R¹⁰ Wasserstoff,
 R¹¹ Aryl,
 20 R¹³ CH₂OR^{13a}, CO₂R^{13b},
 R¹⁴ OR^{14a},
 R^{13a}, R^{14a} gemeinsam eine CR^{15a}R^{15b}-Gruppe,
 R^{13b} Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl,
 R^{15a}, R^{15b} gleich sind und C₁-C₃-Alkyl, oder gemeinsam eine -(CH₂)_q-Gruppe, oder
 25 R^{15a}, R^{15b} verschieden sind und Wasserstoff, Aryl,
 q 4 oder 5,
 Z Sauerstoff
 bedeuten,
 30 hergestellt wird.

35

4. Verfahren zur Herstellung der Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel II



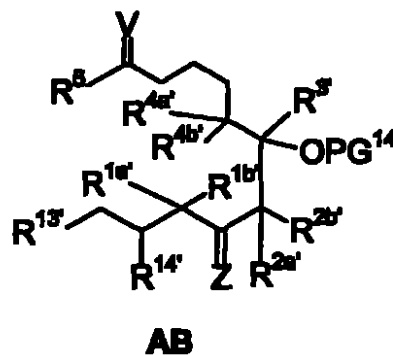
5

worin die Substituenten R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^5 , R^6 , R^7 , G , OPG^2 und Z die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben, und $A-K$ eine Gruppe $-O-C(=O)$, $-OCH_2-$, $-CH_2C(=O)-$, $-NR^{20}-C(=O)-$, $-NR^{20}-SO_2-$ bedeutet,

dadurch gekennzeichnet, daß ein nach einem der vorstehenden Ansprüche 1 bis 3 erhaltenes Epothilon-Vorprodukt der allgemeinen Formel I cyclisiert wird.

5. Verbindungen der allgemeinen Formel AB

15



worin $R^{1a'}$, $R^{1b'}$, $R^{2a'}$, $R^{2b'}$, $R^{3'}$, $R^{4a'}$, $R^{4b'}$, R^5 , $R^{13'}$, $R^{14'}$, V und Z die bereits genannten Bedeutungen haben und PG^{14} ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG darstellt.

20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. No. of Application No
PCT/EP/2004/00668536
26

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C49/17 C07D417/06 C07D493/04

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 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, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99/07692 A (KLAR ULRICH ; SCHERING AG (DE); BUCHMANN BERND (DE); SKUBALLA WERNER) 18 February 1999 (1999-02-18) cited in the application page 49, line 1 - page 50, line 15; claim 9	1-5

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ 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.

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 October 2004

Date of mailing of the international search report

20/10/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5516 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax. (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seelmann, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT, 2004/006685

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9907692	A	18-02-1999	
		DE 19735574 A1	11-02-1999
		DE 19735575 A1	11-02-1999
		DE 19735578 A1	11-02-1999
		DE 19748928 A1	29-04-1999
		DE 19749717 A1	06-05-1999
		DE 19751200 A1	20-05-1999
		DE 19813821 A1	23-09-1999
		AU 9340998 A	01-03-1999
		CA 2299608 A1	18-02-1999
		WO 9907692 A2	18-02-1999
		EP 1005465 A2	07-06-2000
		JP 2001512723 T	28-08-2001
		US 2003144523 A1	31-07-2003
		ZA 9810403 A	15-05-2000

37
27

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07C49/17 C07D417/06 C07D493/04

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07C C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGEGEBENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 99/07692 A (KLAR ULRICH ; SCHERING AG (DE); BUCHMANN BERND (DE); SKUBALLA WERNER ()) 18. Februar 1999 (1999-02-18) in der Anmeldung erwähnt Seite 49, Zeile 1 - Seite 50, Zeile 15; Anspruch 9	1-5

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Principles oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung betrachtet wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

13. Oktober 2004

Abschließdatum des internationalen Recherchenberichts

20/10/2004

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5516 Patentamt 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beamteter

Seelmann, I

Im Recherchenbericht angeführtes Patendokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9907692	A	18-02-1999	DE	19735574 A1	11-02-1999
			DE	19735575 A1	11-02-1999
			DE	19735578 A1	11-02-1999
			DE	19748928 A1	29-04-1999
			DE	19749717 A1	06-05-1999
			DE	19751200 A1	20-05-1999
			DE	19813821 A1	23-09-1999
			AU	9340998 A	01-03-1999
			CA	2299608 A1	18-02-1999
			WO	9907692 A2	18-02-1999
			EP	1005465 A2	07-06-2000
			JP	2001512723 T	28-08-2001
			US	2003144523 A1	31-07-2003
			ZA	9810403 A	15-05-2000

folio 38, copia de documentos
C.C. 60.315.978 de CUCUTA/.

36

60-315-7749

Number (Page #)

RELATED ARTS

Actions

6-13-1961-Oletha H. Ho. 44

1-65

References

27-1049-22

1844年11月23日

WILLIAM D. HARRIS

42

39 28

- (12) **Publicación de la solicitud internacional bajo PCT**
(19) **Organización Mundial de Propiedad Intelectual**
Oficina Internacional
(43) **Fecha de publicación internacional : 13 de enero de 2005 (13.01.2005)**
(10) **Número de publicación internacional: WO 2005/003071 A1**
-

- (51) **Clasificación Internacional de patentes: C07C 49/17**
C07D 417/06, 493/04
(21) **Número de solicitud Internacional: PCT/EP2004/006685**
(22) **Fecha de presentación internacional: 19 de junio de 2004 (19.06.2004)**
(25) **Idioma de la presentación: alemán**
(26) **Idioma de la publicación: alemán**
(30) **Antecedentes de prioridad:**
103 31 004.5 del 3 de julio de 2003 (03.07.2003) DE
(71) **Solicitante: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE];**
Müllerstrasse 178, 13353 Berlin (DE).
(72) **Inventor; y**
(75) **Inventor/Solicitante: KLAR, Ulrich [DE/DE]; Isegrimsteig 8a, 13503**
Berlin (DE). BUCHMANN, Bernd [DE/DE]; Erdmannstrasse 44, 16540
Hohen Neuendorf (DE). SCHWEDE, Wolfgang [DE/DE]; Magdeburger
Strasse 41a, 16548 Glienicke (DE). SKUBALLA, Werner [DE/DE];
Mattersburger Weg 12, 13465 Berlin (DE).
(81) **Estados designados (en la medida en que no se indique lo contrario,**
para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, NA, 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) **Estados designados (en la medida en que no se indique lo contrario,**
para cada tipo de protección regional disponible): Patente ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente
euroasiática (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, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaraciones según regla 4.17:

- **en relación a la legitimidad del solicitante para solicitar y obtener una**
patente (regla 4.17 cifra ii) para los siguientes estados designados: AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,
CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL,

40 2/10

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, Patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente euroasiática (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, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

- en relación a la legitimidad para reivindicar la prioridad de una solicitud anterior (regla 4.17 cifra ii) para el siguiente estado designado US
- declaración de inventor (regla 4.17 cifra iv) solamente para US

Publicado:

- con el informe de búsqueda internacional

Véanse las explicaciones („Guidance Notes on Codes and Abbreviations”) al comienzo de cada edición regular de la Gaceta-PCT para la explicación del código de dos dígitos y de las otras abreviaturas

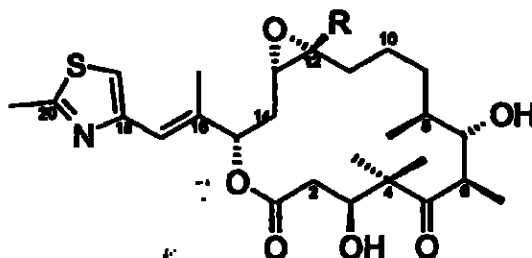
(54) Título: PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE FRAGMENTOS DE C₁–C₁₅ DE EPOTILONAS Y SUS DERIVADOS

(57) Resumen: La presente invención describe un procedimiento para la preparación de fragmentos de epotilonas C₁–C₁₅ y sus derivados, en el que se une un fragmento de C₁–C₆ con un fragmento de C₇–C₁₂ para formar un fragmento de C₁–C₁₂, y éste se hace reaccionar luego con un fragmento de C₁₃–C₁₅ en el producto previo de epotilona C₁–C₁₅ por preparar. Los productos previos de epotilona de C₁–C₁₅ obtenidos de esta manera se hacen reaccionar en los principios activos reales de acuerdo con métodos conocidos. La invención se refiere, además, a los correspondientes fragmentos de C₁–C₁₂.

41 ~~11~~

PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE FRAGMENTOS DE C₁-C₁₅ DE
EPOTILONAS Y SUS DERIVADOS

Höfle et al. describen la acción citotóxica de las sustancias naturales epotilona A (R = hidrógeno) y epotilona B (R = metilo)



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

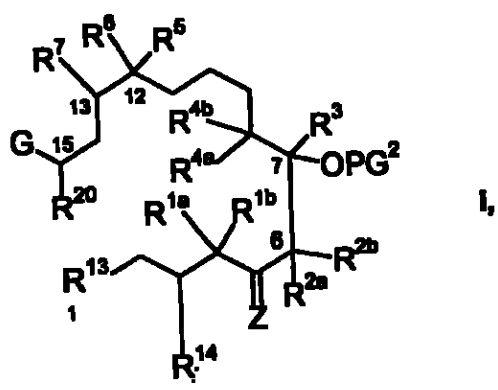
por ejemplo, en Angew. Chem. 1996, 108, 1671-1673. Debido a la selectividad *in vitro* frente a las líneas celulares de las mamas y el intestino y su actividad claramente mayor en comparación con taxol frente a líneas tumorales multirresistentes formadoras de P-glucoproteína, así como sus propiedades físicas mejoradas frente a taxol, por ejemplo, una hidrosolubilidad superior en factor 30, esta nueva clase estructural es particularmente interesante para el desarrollo de un medicamento para la terapia de tumores malignos.

El objeto de la presente invención consiste en poner a disposición nuevas unidades de epotilona C₁-C₁₂ en gran cantidad, que se puedan aplicar para la síntesis de las más diversas epotilonas y sus derivados, tal como se describen

42 ~~12~~

en los documentos WO 9907692, WO 0049020, WO 0001333 o DE 199210861.

La presente invención describe la novedosa preparación del fragmento de epotilona C₁-C₁₅ de la fórmula general I,



en donde

R^{1a}, R^{1b} son iguales o diferentes y son hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, arilo, aralquilo C₇-C₂₀, o juntos un grupo - (CH₂)_m con m = 2, 3, 4 ó 5,

R^{2a}, R^{2b} son iguales o diferentes y son hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, arilo, aralquilo C₇-C₂₀ o juntos un grupo -(CH₂)_n- con n = 2, 3, 4 ó 5,

R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, arilo, aralquilo C₇-C₂₀,

R^{4a}, R^{4b} son iguales o diferentes y son hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, arilo, aralquilo C₇-C₂₀ o juntos son un grupo -(CH₂)_p- con p = 2, 3, 4 ó 5,

R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, arilo, aralquilo C₇-C₂₀,

- R^6, R^7 cada uno es un átomo de hidrógeno, juntos son un enlace adicional o juntos son un átomo de oxígeno,
- G es un grupo $X=CR^8-$, un radical arilo bi- o tríciclico,
- R^8 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_{20} , arilo, aralquilo C_7-C_{20} , que pueden estar todos sustituidos,
- X es un átomo de oxígeno, dos grupos alcoxi OR^{23} , un grupo alquilen C_2-C_{10} - α, ω -dioxi, que puede ser de cadena lineal o ramificada, H/OR^9 o un grupo $CR^{10}R^{11}$,
en donde
- R^{23} es un radical alquilo C_1-C_{20} ,
- R^9 es hidrógeno o un grupo protector PG^x ,
- R^{10}, R^{11} son iguales o diferentes y son hidrógeno, un radical alquilo C_1-C_{20} , arilo, aralquilo C_7-C_{20} o R^{10} y R^{11} junto con el átomo de carbono del metileno son juntos un anillo carbocíclico de 5 a 7 miembros,
- R^{13} es CH_2OR^{13a} , CH_2-Hal , CHO , CO_2R^{13b} , $COHal$,
- R^{14} es hidrógeno, OR^{14a} , Hal , OSO_2R^{14b} ,
- R^{13a}, R^{14a} son hidrógeno, SO_2 -alquilo, SO_2 -arilo, SO_2 -aralquilo o juntos son un grupo $-(CH_2)_0$ o juntos son un grupo $CR^{15a}R^{15b}$,

44 ~~11~~

R^{13b} , R^{14b} son hidrógeno, alquilo C_1-C_{20} , arilo, aralquilo C_1-C_{20} ,

R^{15a} , R^{15b} son iguales o distintos y son hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , arilo, aralquilo C_7-C_{20} , o juntos son un grupo $-(CH_2)_q$,

o es 2 a 4,

q es 3 a 6,

R^{20} es OPG^3 , NHR^{29} , N_3 ,

Z es un átomo de oxígeno o H/OR^{12} ,

en donde

R^{12} es hidrógeno o un grupo protector PG^2 ,

incluyendo todos los estereoisómeros y sus mezclas, así como se pueden eterificar o esterificar grupos hidroxilo libres en R^{13} y R^{14} , cetalizar grupos carbonilo libres en Z y R^{13} , convertir o reducir en un éter enólico, así como convertir grupos ácidos libres en R^{13} y R^{14} en sus sales con bases.

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^{13b} , R^{14b} , R^{15a} , R^{15b} y R^{23} se deben considerar grupos alquilo de cadena lineal o ramificada con 1-10 átomos de carbono, como por ejemplo 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^{13b} , R^{14b} , R^{15a} , R^{15b} y R^{23} pueden ser perfluorados o estar sustituidos con 1-5 átomos de halógeno, grupos

45
~~18~~

hidroxi, grupos alcoxi C₁-C₄, grupos arilo C₆-C₁₂ (que pueden estar sustituidos con 1-3 átomos de halógeno).

Como radical arilo R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R³, R^{4a}, R^{4b}, R⁵, R⁸, R¹⁰, R¹¹, R^{13b}, R^{14b}, R^{15a} y R^{15b} se tienen en cuenta radicales carbocíclicos o heterocíclicos sustituidos y no sustituidos con uno o varios heteroátomos tales como, por ejemplo, fenilo, naftilo, furilo, tienilo, piridilo, pirazolilo, pirimidinilo, oxazolilo, piridazinilo, pirazinilo, quinolilo, tiazolilo, que pueden estar mono- o polisustituidos con halógeno, OH, O-alquilo, CO₂H, CO₂-alquilo, -NH₂, -NO₂, -N₃, CN, alquilo C₁-C₂₀, acilo C₁-C₂₀, grupos aciloxi C₁-C₂₀.

Los grupos aralquilo en R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R³, R^{4a}, R^{4b}, R⁵, R⁸, R¹⁰, R¹¹, R^{13b}, R^{14b}, R^{15a} y R^{15b} pueden contener en el anillo hasta 14 átomos de C, con preferencia 6 a 10 y en la cadena de alquilo 1 a 8, con preferencia 1 a 4 átomos. Como radicales aralquilo se tienen en cuenta, por ejemplo, bencilo, feniletilo, naftilmetilo, naftiletilo, furilmetilo, tieniletilo, piridilpropilo. Los anillos pueden estar mono- o polisustituidos con halógeno, OH, O-alquilo, CO₂H, CO₂-alquilo, -NO₂, -N₃, -CN, alquilo C₁-C₂₀, acilo C₁-C₂₀, grupos aciloxi C₁-C₂₀.

Como grupos alquenilo R^{2a} y R^{2b} se han de considerar grupos alquilo de cadena lineal o ramificada con 1-10 átomos de carbono, en los que al menos un enlace C-C está

reemplazado con un enlace $C=C$, como por ejemplo propenilo, butenilo, isobutenilo, pentenilo, isopentenilo, neopentenilo, heptenilo, heptadienilo, decenilo, decatrienilo.

Como grupos alquínilo R^{2a} y R^{2b} se han de considerar grupos alquilo de cadena lineal o ramificada con 1-10 átomos de carbono, en los que al menos un enlace $C-C$ está reemplazado por un enlace $C\equiv C$, como por ejemplo propinilo, butinilo, pentinilo, isopentinilo, heptinilo, heptadiinilo, decinilo, decatriinilo.

Se prefieren aquellos compuestos I, en los que

R^{1a} , R^{1b} son iguales y son alquilo C_1-C_6 , o juntos son un grupo $-(CH_2)_m$ con $m = 2, 3$ ó 4 ,

R^{2a} , R^{2b} son diferentes y son hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_{10} , alquínilo C_2-C_{10} o aralquilo C_7-C_{20} ,

R^5 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 ,

R^6 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 ,

R^{15a} , R^{15b} son iguales o diferentes y son hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , arilo, aralquilo C_7-C_{20} , o son juntos un grupo $-(CH_2)_q$,

q es 3 a 6.

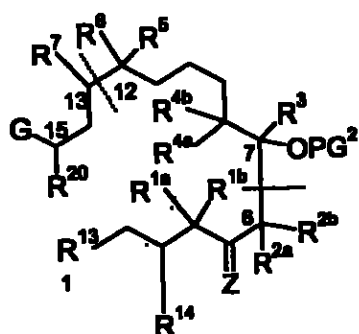
Se prefieren en especial aquellos compuestos I, en los que

47

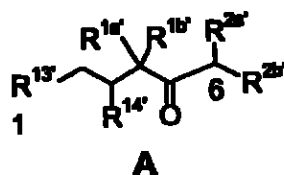
- R^{1a}, R^{1b} son iguales y son alquilo C_1-C_3 , o son juntos un grupo $-(CH_2)_m$ con $m = 2, 3$ ó 4 ,
- R^{2a} es hidrógeno,
- R^{2b} es alquilo C_1-C_5 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 ,
- R^5 es hidrógeno, alquilo C_1-C_3 ,
- R^6, R^7 son juntos un enlace adicional,
- G es un grupo $X=CR^8-$, un radical arilo bicíclico,
- R^8 es hidrógeno, flúor, cloro, alquilo C_1-C_3 ,
- X es oxígeno o un grupo $CR^{10}R^{11}$,
- R^{10} es hidrógeno,
- R^{11} es arilo,
- R^{13} es CH_2OR^{13a} , CO_2R^{13b} ,
- R^{14} es OR^{14a} ,
- R^{13a}, R^{14a} son juntos un grupo $CR^{15a}R^{15b}$,
- R^{13b} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 ,
- R^{15a}, R^{15b} son iguales y son alquilo C_1-C_3 , o juntos son un grupo $-(CH_2)_q$ o
- R^{15a}, R^{15b} son distintos y son hidrógeno, arilo,
- q es 4 ó 5 ,
- Z es oxígeno.

La obtención de los nuevos derivados de epotilona se basa en la unión de tres subfragmentos A, B y C. Las intersecciones se indican como en la fórmula general I'.

48



A significa un fragmento de C₁-C₆ (forma de conteo de epotilona) de la fórmula general A-1,



en donde

R^{1a'}, R^{1b'}, R^{2a'}, R^{2b'}, R^{13'} y R^{14'} tienen los significados ya mencionados para R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R¹³ y R¹⁴, incluyendo todos los estereoisómeros y sus mezclas, así como se pueden eterificar o esterificar grupos hidroxilo libres en R¹³ y R¹⁴, cetalizar grupos carbonilo libres en A y R¹³, convertir o reducir en un éter enólico, así como convertir grupos ácidos libres en A en sus sales con bases.

B es un fragmento de C₇-C₁₂ (forma de conteo de epotilonas) de la fórmula general

49

en donde

$R^{3a'}$, $R^{4a'}$, $R^{4b'}$ y $R^{5'}$ tienen los significados ya mencionados para R^{3a} , R^4 y R^5 , y

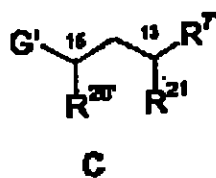
V es un átomo de oxígeno, dos grupos alcoxi OR^{17} , un grupo alquilen $C_2-C_{10}-\alpha,\omega$ -dioxi, que puede ser de cadena lineal o ramificada o H/OR^{16} ,

W es un átomo de oxígeno, dos grupos alcoxi OR^{19} , un grupo alquilen $C_2-C_{10}-\alpha,\omega$ -dioxi que puede ser de cadena lineal o ramificada o H/OR^{18} ,

R^{16} , R^{18} son, de modo independiente entre sí, hidrógeno o un grupo protector PG^1 ,

R^{17} , R^{19} son, de modo independiente entre sí, alquilo C_1-C_{20} .

C es un fragmento de $C_{13}-C_{15}$ (forma de conteo de epotilonas) de la fórmula general



en donde

G' tiene el significado ya mencionado en la fórmula general I para G y

$R^{7'}$ es un átomo de hidrógeno,

R^{20} es halógeno, N_3 , NHR^{29} , un grupo hidroxilo, un grupo hidroxilo protegido $O-PG^3$, un grupo amino protegido $NR^{29}PG^3$, un grupo alquil C_1-C_{10} -sulfoniloxi, que

50

opcionalmente puede estar perfluorado, un grupo benzoiloxi eventualmente sustituido con alquilo C_1-C_4 , nitro, cloro o bromo, un grupo $NR^{29}SO_2CH_3$, un grupo $NR^{29}C(=O)CH_3$, un grupo $CH_2-C(=O)-CH_3$,

R^{21} es un grupo hidroxilo, halógeno, un grupo hidroxilo protegido OPG³, un radical halogenuro de fosfonio $PPh_3^+Hal^-$ (Ph = fenilo; Hal = F, Cl, Br, I), un radical fosfonato $P(O)(OQ)_2$ (Q = alquilo C_1-C_{10} o fenilo) o un radical óxido de fosfina $P(O)Ph_2$ (Ph = fenilo),

R^{29} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 .

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^{13b} , R^{14b} , R^{15a} , R^{15b} , R^{17} , R^{19} , R^{23} y R^{29} se han de considerar grupos alquilo de cadena lineal o ramificada con 1-20 átomos de carbono, como por ejemplo 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^{13b} , R^{14b} , R^{15a} , R^{15b} , R^{17} , R^{19} , R^{23} y R^{29} pueden ser perfluorados o estar sustituidos con 1-5 átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos alcoxi C_1-C_4 , grupos arilo C_6-C_{12} (que pueden estar sustituidos con 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^{13b} , R^{14b} , R^{15a} y R^{15b} se tienen en cuenta radicales carbocíclicos o heterocíclicos sustituidos y no sustituidos

51

con uno o varios heteroátomos tales como, por ejemplo, fenilo, naftilo, furilo, tienilo, piridilo, pirazolilo, pirimidinilo, oxazolilo, piridazinilo, pirazinilo, quinolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, que pueden estar mono- o polisustituídos con halógeno, OH, O-alquilo, CO₂H, CO₂-alquilo, -NH₂, -NO₂, -N₃, -CN, alquilo C₁-C₂₀, acilo C₁-C₂₀, grupos aciloxi C₁-C₂₀.

Como radicales arilo bi- y tricíclicos G se tienen en cuenta radicales carbocíclicos o heterocíclicos sustituidos y no sustituidos con uno o varios heteroátomos tales como, por ejemplo, naftilo, antrilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, benzoxazinilo, benzofurano, indolilo, indazolilo, quinoxalinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tienopiridinilo, piridopiridinilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, dihidroindolilo, que pueden estar mono- o polisustituidos con halógeno, OH, O-alquilo, CO₂H, CO₂-alquilo, -NH₂, -NO₂, -N₃, -CN, alquilo C₁-C₂₀, acilo C₁-C₂₀, grupos aciloxi C₁-C₂₀.

Los grupos aralquilo en R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R³, R^{4a}, R^{4b}, R⁵, R⁸, R¹⁰, R¹¹, R^{13b}, R^{14b}, R^{15a} y R^{15b} pueden contener en el anillo hasta 14 átomos de C, con preferencia 6 a 10 y en la cadena alquilo 1 a 8, con preferencia 1 a 4 átomos. Como radicales aralquilo se tienen en cuenta, por ejemplo, bencilo, feniletilo, naftilmetilo, naftiletilo, furilmetilo,

52/2

tieniletilo, piridilpropilo. Los anillos pueden estar mono- o polisustituídos con halógeno, OH, O-alquilo, CO₂H, CO₂-alquilo, -NO₂, -N₃, -CN, alquilo C₁-C₂₀, acilo C₁-C₂₀, grupos aciloxi C₁-C₂₀.

Como representantes de los grupos protectores PG deben mencionarse sililo sustituido con alquilo y/o arilo, alquilo C₁-C₂₀, cicloalquilo C₄-C₇, que puede contener en el anillo adicionalmente un átomo de oxígeno, arilo, aralquilo C₇-C₂₀, acilo C₁-C₂₀, así como aroilo.

Como radicales alquilo, sililo y acilo para los grupos protectores PG se tienen en cuenta los radicales conocidos por el especialista. Se prefieren radicales alquilo o sililo que se pueden separar fácilmente de los correspondientes éteres de alquilo y sililo, como por ejemplo el radical metoximetilo, metoxietilo, etoxietilo, tetrahidropiraniilo, tetrahidrofuraniilo, trimetilsililo, trietilsililo, ter.-butildimetilsililo, ter.-butildifenilsililo, tribencilsililo, triisopropilsililo, bencilo, para-nitrobencilo, para-metoxibencilo, así como radicales alquilsulfonilo y arilsulfonilo. Como radicales acilo se tienen en cuenta, por ejemplo, formilo, acetilo, propionilo, isopropionilo, pivalilo, butirilo o benzoílo, que pueden estar sustituidos con grupos amino y/o hidroxilo.

Como grupos protectores de amino se tienen en cuenta los radicales conocidos por el especialista. Se mencionan, a

53

modo de ejemplo, los grupos Alloc, Boc, Z, bencilo, f-Moc, Troc, estabasa o benzoestabasa.

Los grupos acilo PG pueden contener 1 a 20 átomos de carbono, y se prefieren los grupos formilo, acetilo, propionilo, isopropionilo y pivalilo.

El índice m en el grupo alquileo formado por R^{1a} y R^{1b} es preferentemente 1, 2, 3 ó 4.

El grupo alquilen C₂-C₁₀- α,ω -dioxi posible para V, W y X es preferentemente un grupo etilencetal o neopentilcetal.

Obtención de los subfragmentos A:

Los subfragmentos (unidades de síntesis) de la fórmula general A se pueden preparar, por ejemplo, como se describe en el documento WO 99/07692 o DE 101 64 592.9.

Obtención de los subfragmentos B:

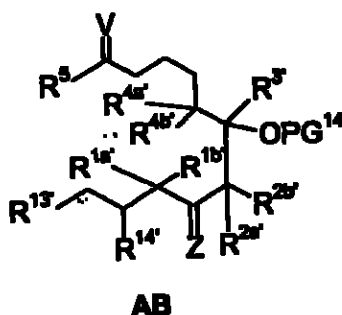
Los subfragmentos (unidades de síntesis) de la fórmula general B se pueden preparar, por ejemplo, como se describe en el documento WO 99/07692.

Obtención de los subfragmentos C:

Los subfragmentos (unidades de síntesis) de la fórmula general C se pueden preparar, por ejemplo, tal como se describe en los documentos DE 197 51 200.3, DE 199 07 480.1, WO 99/07692 y WO 00/01333.

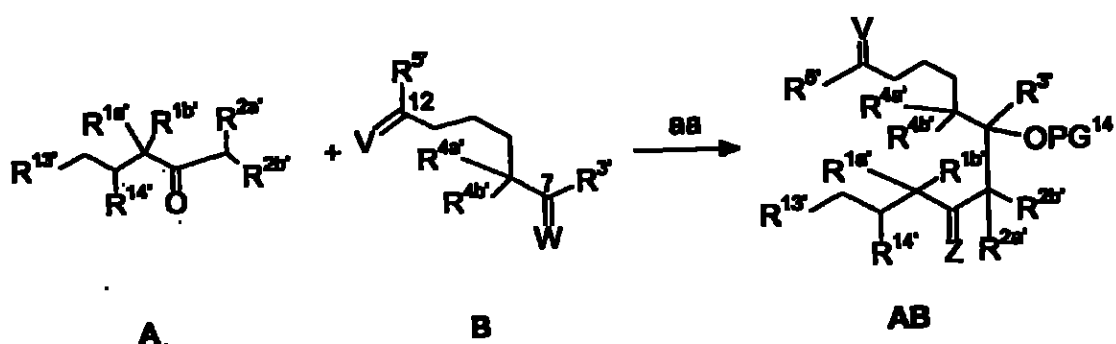
54

Los subfragmentos de la fórmula general AB



en donde $R^{1a'}$, $R^{1b'}$, $R^{2a'}$, $R^{2b'}$, R^3 , $R^{4a'}$, $R^{4b'}$, R^5 , $R^{13'}$, $R^{14'}$, V y Z tienen los significados ya mencionados y PG^{14} representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector PG, se obtienen a partir de los fragmentos A y B antes mencionados de acuerdo con el procedimiento indicado en el esquema 1.

Esquema 1



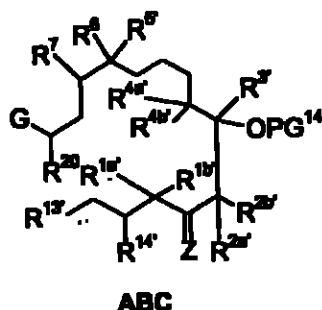
Etapaa aa ($A + B \rightarrow AB$):

El compuesto B, en donde W tiene el significado de un átomo de oxígeno y en donde están protegidos un grupo carbonilo adicional eventualmente existente en V o bien un grupo hidroxil adicional eventualmente existente en V (H/OR^{16}), se alquila con el enolato de un compuesto de

55

carbonilo de la fórmula general A, eventualmente en presencia de halogenuros de metal. El enolato se prepara por acción de bases fuertes, tales como, por ejemplo, diisopropilamida de litio, hexametildisilazano de litio a bajas temperaturas.

Los subfragmentos de la fórmula general ABC (AB + C)



en donde $R^{1a'}$, $R^{1b'}$, $R^{2a'}$, $R^{2b'}$, $R^{3'}$, $R^{4a'}$, $R^{4b'}$, $R^{5'}$, R^6 , R^7 , R^{13} , R^{14} , G y Z tienen los significados ya mencionados y PG^{14} representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector PG, se obtienen de los fragmentos AB y C previamente descritos de acuerdo con el procedimiento indicado en el esquema 2.

Esquema 2

Y



Etapa ac (AB + C $\rightarrow$ ABC):

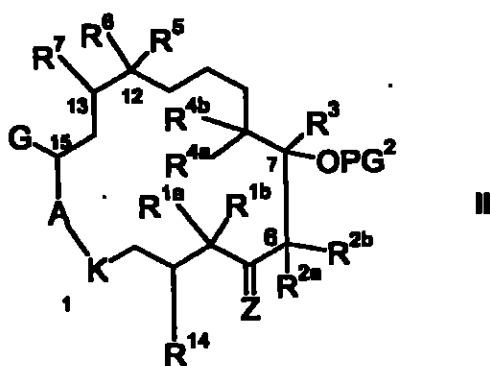
56/56

El compuesto C, en el que R^{21} tiene el significado de un radical halogenuro de fosfonio $PPh_3^+Hal^-$, preferentemente de un radical $PPh_3^+I^-$ o un radical fosfonato o un radical óxido de fosfina y grupos carbonilo adicionales eventualmente existentes están opcionalmente sustituidos, se desprotona por medio de una base apropiada tal como, por ejemplo, n-butil-litio, diisopropilamida de litio, ter.-butanolato de potasio, hexametildisilazida de sodio o de litio y se hace reaccionar con un compuesto AB, en donde V tiene el significado de un átomo de oxígeno.

El fragmento ABC obtenido de esta manera, que contiene los átomos de carbono del anillo C_1 a C_{15} del posterior macrociclo de 16 miembros, se convierte, por ejemplo, de acuerdo con los procedimientos descritos en los documentos WO 99/07692, WO 99/049154 o WO 00/01333 en los compuestos blanco deseados, tal como se mencionan en solicitudes de patentes del mismo nombre.

Por ello, la invención se refiere también a un procedimiento para preparar derivados de epotilonas de la fórmula general II

57



en donde A-K significa un grupo $-O-C(=O)-$, $-OCH_2-$, $-CH_2C(=O)-$, $-NR^{29}-C(=O)-$, $-NR^{29}-SO_2-$, y los sustituyentes R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^5 , R^6 , R^7 , G , OPG^2 y Z tienen los significados indicados en la fórmula general I, procedimiento en el que se ciclan compuestos de la fórmula general I, obtenidos de acuerdo con el procedimiento según la invención, en compuestos de la fórmula general II.

Por medio del procedimiento aquí descrito ($A+B \Rightarrow AB + C \Rightarrow ABC$) resulta incorporar por último el fragmento C que se prepara por síntesis de manera costosa. De esta manera, se reducen las cantidades del fragmento C necesario, en comparación con el orden de unión $C+B \Rightarrow BC + A \Rightarrow ABC$, lo cual es ventajoso tanto económica como ecológicamente para la preparación del fragmento ABC.

Ejemplo 1

Ácido (3S,6R,7S,8S,12Z,15S)-4,4,8,12-tetrametil-5-oxo-6-alil-3,7,15-tris-(ter.-butildimetilsililoxi)-15-(2-metilbenzotiazol-5-il)-pentadec-12-enoico

58

Ejemplo 1a

(4S,4'R,5'S,6'S,10'RS)-4-(2,6-Dimetil-3-oxo-4-alil-5-hidroxi-10-(ter.-butildifenilsililoxi)-undecan-2-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxano (A) y (4S,4'R,5'S,6'S,10'RS)-4-(2,6-dimetil-3-oxo-4-alil-5-hidroxi-10-(ter.-butildifenilsililoxi)-undecan-2-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxano (B)

La solución de 13,8 ml de diisopropilamina en 350 ml de tetrahidrofurano anhidro se mezcla a -30 °C bajo una atmósfera de argón seco con 39,5 ml de una solución 2,5 molar de n-butil-litio en n-hexano, se agita durante 30 minutos y se enfría hasta -70 °C. En un lapso de 20 minutos se vierte gota a gota la solución de 22,6 g (94 mmol) de (4S)-4-(2-metil-3-oxo-hept-6-en-2-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxano, que fue preparada por analogía al procedimiento descrito en los documentos WO 99/07692, WO 99049154, WO 00/01333, en 350 ml de tetrahidrofurano y se deja calentar en un lapso de 2 horas hasta -30 °C. Luego se enfría nuevamente hasta -70 °C, se mezcla con la solución de 12,8 g de cloruro de cinc anhidro en 130 ml de tetrahidrofurano y después de 15 minutos se vierte gota a gota la solución de 16,8 g (43,9 mmol) de (2S,6RS)-2-metil-6-(ter.-butildifenilsililoxi)-heptanal, preparada por analogía al procedimiento descrito en los documentos WO 99/07692, WO

59
SK

99049154, WO 00/01333, en 400 ml de tetrahidrofurano. Se agita durante otras 2,5 horas a -70°C , se vierte en una solución saturada de cloruro de amonio y se extrae varias veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y se purifican el residuo obtenido después de filtrar y eliminar el solvente por cromatografía en gel de sílice fino con una mezcla de eluyentes de n-hexano y acetato de etilo. Se aíslan 19,8 g (31,8 mmol, 72%) del compuesto del título A, 2,28 g (3,7 mmol, 8%) del compuesto del título B y 12,5 g de (4S)-4-(2-metil-3-oxo-hept-6-en-2-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxano, cada uno como aceite incoloro.

^1H -RMN (CDCl_3) de A: $\delta = 0,80$ (3H), $0,96$ – $1,06$ (16H), $1,10$ – $1,74$ (4H), $1,23$ (3H), $1,30$ (3H), $1,37$ (3H), $1,57$ (3H), $2,21$ (1H), $2,43$ (1H), $2,88$ (1H), $3,32$ (1H), $3,44$ (1H), $3,86$ (2H), $3,97$ (1H), $4,12$ (2H), $4,97$ (1H), $5,03$ (1H), $5,70$ (1H), $7,31$ – $7,44$ (6H), $7,64$ – $7,70$ (4H) ppm.

^1H -RMN (CDCl_3) de B: $\delta = 0,89$ – $1,55$ (36H), $1,66$ (1H), $2,30$ (1H), $2,40$ (1H), $2,66$ (1H), $3,28$ (1H), $3,51$ (1H), $3,78$ – $4,17$ (3H), $4,97$ (1H), $5,03$ (1H), $5,70$ (1H), $7,32$ – $7,46$ (6H), $7,64$ – $7,71$ (4H) ppm.

Ejemplo 1b

60 ~~10~~

(4S,4'R,5'S,6'S,10'RS)-4-(2,6-Dimetil-3-oxo-4-alil-5-(2H-tetrahidropiran-2-iloxi)-10-(ter.-butildifenilsililoxi)-undecan-2-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxano

La solución de 19,7 g (31,7 mmol) del compuesto A obtenido de acuerdo con el Ejemplo 1a en 500 ml de diclorometano anhidro se mezcla con 40 ml de 3,4-dihidro-(2H)-pirano, 1,6 g de sal de piridinio de ácido p-toluensulfónico y se agita durante 2 días a 23 °C. Se vierte en una solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, se extrae con diclorometano y los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de sodio. Después de filtrar y eliminar el solvente, se purifica el residuo por cromatografía en gel de sílice fino con una mezcla de eluyentes de n-hexano y acetato de etilo. Se aíslan 22,0 g (31,1 mmol, 98%) del compuesto del título en forma de aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 0,87-1,91 (42H), 2,14-2,41 (1H), 2,57 (1H), 3,14-4,28 (8H), 4,40-4,53 (1H), 4,90-5,05 (2H), 5,58-5,89 (1H), 7,31-7,45 (6H), 7,64-7,70 (4H) ppm.

Ejemplo 1c

(4S,4'R,5'S,6'S,10'RS)-4-(2,6-Dimetil-3-oxo-4-alil-5-(2H-tetrahidropiran-2-iloxi)-10-hidroxi-undecan-2-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxano

61/61

La solución de 22,0 g (31,1 mmol) del compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 1b en 400 ml de tetrahidrofurano se mezcla con 62,3 ml de una solución 1 molar de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano y se agita durante 12 horas a 80 °C. Se vierte en una solución saturada de cloruro de sodio, se diluye con agua y se extrae varias veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de sodio y el residuo obtenido se purifica después de filtrar y eliminar el solvente por cromatografía en gel de sílice fino con una mezcla de eluyentes de n-hexano y acetato de etilo. Se aíslan 13,6 g (29,0 mmol, 93%) del compuesto del título en forma de aceite incoloro.

^1H -RMN (CDCl_3): δ = 0,91-1,81 (34H), 2,14-2,42 (1H), 2,58 (1H), 3,15-3,46 (2H), 3,63-4,29 (6H), 4,38-4,57 (1H), 4,89-5,06 (2H), 5,57-5,88 (1H) ppm.

Ejemplo 1d

(4S,4'R,5'S,6'S)-4-(2,6-Dimetil-3,10-dioxo-4-alil-5-(2H-tetrahidropiran-2-iloxi)-undecan-2-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxano

La solución de 13,6 g (29,0 mmol) del compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 1c en 480 ml de diclorometano anhidro se mezcla con aproximadamente 1 g de tamiz molecular (4A), 6,06 g N-óxido de N-metilmorfolina,

62/2

400 mg de perrutenato de tetrapropilamonio y se agita durante 18 horas a 23 °C. Se concentra y se purifica el residuo por cromatografía en gel de sílice fino con una mezcla de eluyentes de n-hexano y acetato de etilo. Se aíslan 11,6 g (24,9 mmol, 86%) del compuesto del título en forma de aceite incoloro.

^1H -RMN (CDCl_3): δ = 0,91-1,83 (29H), 2,13 (3H), 2,05-2,63 (4H), 3,15-4,02 (5H), 4,22 (1H), 4,40+4,51 (1H), 4,90-5,05 (2H), 5,57-5,88 (1H) ppm.

Ejemplo 1e

(4S,4'R,5'S,6'S,10'E/Z,13'S)-4-(2,6,10-Trimetil-3-oxo-4-alil-5-(2H-tetrahidropiran-2-iloxi)-13-(2-metilbenzotiazol-5-il)-13-(ter.-butildimetilsililoxi)-tridec-10-en-2-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxano

La solución de 6,72 g de yoduro de [(3S)-3-(2-metilbenzotiazol-5-il)-3-(ter.-butildimetilsililoxi)-propil]-trifenilfosfonio, preparada por analogía al procedimiento descrito en los documentos WO 99/07692, WO 99049154, WO 00/01333, en 45 ml de tetrahidrofurano anhidro se mezcla a 0 °C con 9,5 ml de una solución 1 molar de hexametildisilazano de sodio en tetrahidrofurano y luego con la solución de 3,0 g (6,43 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 1d en 45 ml de tetrahidrofurano. Se deja reaccionar durante 5 horas a 23 °C, se vierte en una

63/2

solución saturada de cloruro de amonio y se extrae varias veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y el residuo obtenido se purifica después de filtrar y eliminar el solvente por cromatografía en gel de sílice fino con una mezcla de eluyentes de n-hexano y acetato de etilo. Se aíslan 4,25 g (5,52 mmol, 86%) del compuesto del título en forma de aceite incoloro.

^1H -RMN (CDCl_3): δ = -0,12 (3H), 0,03 (3H), 0,88 (9H), 0,82-2,65 (37H), 2,83 (3H), 3,14-4,29 (7H), 4,40-4,56 (1H), 4,73 (1H), 4,88-5,04 (2H), 5,15 (1H), 5,58-5,89 (1H), 7,32 (1H), 7,72 (1H), 7,86 (1H) ppm.

Ejemplo 1f

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S)-4,4,8,12-Tetrametil-5-oxo-6-alil-15-(ter.-butildimetilsililoxi)-15-(2-metilbenzotiazol-5-il)-pentadec-12-en-1,3,7-triol

La solución de 10,3 g (13,4 mmol) del compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 1e en 270 ml de etanol se mezcla con 5,33 g de ácido p-toluensulfónico monohidrato y se agita durante 5 horas a 23 °C. Se concentra, se toma el residuo en diclorometano, se lava con solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. El producto bruto obtenido después de filtrar y

64 ~~64~~

eliminar el solvente se sigue haciendo reaccionar sin purificación.

Ejemplo 1g

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S)-4,4,8,12-tetrametil-6-alil-1,3,7,15-tetrakis-(ter.-butildimetilsililoxi)-15-(2-metilbenzotiazol-5-il)-pentadec-12-en-5-ona

La solución del producto bruto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 1f (máx. 13,4 mmol) en 340 ml de diclorometano anhidro se mezcla a 0 °C con 20,8 ml de 2,6-lutidina, 20,2 ml de éster ter.-butildimetilsilílico del ácido trifluorometansulfónico y se agita durante 4 horas de 0 °C a 23 °C. Se lava con un ácido clorhídrico 1 molar, luego con solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. Después de filtrar y eliminar el solvente, el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice fino con una mezcla de eluyentes de n-hexano y acetato de etilo. Se aíslan 12,0 g (12,1 mmol, 91%) del compuesto del título en forma de aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = -0,13-0,08 (24H), 0,88 (36H), 0,89-1,67 (19H), 1,91 (2H), 2,19-2,52 (4H), 2,83 (3H), 3,13 (1H), 3,49-3,71 (2H), 3,75 (1H), 3,85 (1H), 4,74 (1H), 4,92 (1H), 4,98 (1H), 5,15 (1H), 5,75 (1H), 7,32 (1H), 7,73 (1H), 7,86 (1H) ppm.

65/5

Ejemplo 1h

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S)-4,4,8,12-tetrametil-6-alil-1-hidroxi-3,7,15-tris-(ter.-butildimetilsililoxi)-15-(2-metilbenzotiazol-5-il)-pentadec-12-en-5-ona

La solución de 12,0 g (12,1 mmol) del compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 1g en una mezcla de 205 ml de diclorometano y 100 ml de metanol se mezcla a 0 °C con 2,68 g de ácido rac.-canfer-10-sulfónico y se agita durante 3 horas a 0 °C. Se vierte en una solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, se extrae con diclorometano y los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de sodio. Después de filtrar y eliminar el solvente, se purifica el residuo por cromatografía en gel de sílice fino con una mezcla de eluyentes de n-hexano y acetato de etilo. Se aíslan 9,07 g (10,4 mmol, 86%) del compuesto del título en forma de aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = -0,13 (3H), 0,01-0,11 (15H), 0,80-0,95 (30H), 0,99-1,68 (13H), 1,48+1,65 (3H), 1,86-2,00 (3H), 2,20-2,52 (4H), 2,83 (3H), 3,12 (1H), 3,65 (2H), 3,77 (1H), 4,03 (1H), 4,74 (1H), 4,91-5,03 (2H), 5,16 (1H), 5,75 (1H), 7,32 (1H), 7,73 (1H), 7,86 (1H) ppm.

Ejemplo 1i

66/6

(3S,6R,7S,8S,12E/2,15S)-4,4,8,12-Tetrametil-5-oxo-6-alil-3,7,15-tris-(ter.-butildimetilsililoxi)-15-(2-metilbenzotiazol-5-il)-pentadec-12-enal

La solución de 1,81 ml de cloruro de oxalilo en 95 ml de diclorometano anhidro se mezcla a -70 °C con la solución de 2,94 ml de dimetilsulfóxido en 10 ml de diclorometano y después de 10 minutos con la solución de 9,07 g (10,4 mmol) del compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 1h en 95 ml de diclorometano. Se agita durante 30 minutos a -70 °C, se mezcla con 9,2 ml de trietilamina y se agita durante otros 30 minutos a -20 °C. Se vierte en una solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, se extrae con diclorometano y los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de sodio. Después de filtrar y eliminar el solvente, se purifica el residuo por cromatografía en gel de sílice fino con una mezcla de eluyentes de n-hexano y acetato de etilo. Se aíslan 8,83 g (10,1 mmol, 97%) del compuesto del título en forma de aceite de color amarillo pálido.

Ejemplo 1k

Ácido (3S,6R,7S,8S,12Z,15S)-4,4,8,12-tetrametil-5-oxo-6-alil-3,7,15-tris-(ter.-butildimetilsililoxi)-15-(2-metilbenzotiazol-5-il)-pentadec-12-enoico (A) y ácido (3S,6R,7S,8S,12E,15S)-4,4,8,12-tetrametil-5-oxo-6-alil-

67, 71
10

3,7,15-tris-(ter.-butildimetilsililoxi)-15-(2-metilbenzotiazol-5-il)-pentadec-12-enoico (B)

La solución de 8,83 g (10,1 mmol) del compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 11 en una mezcla de 310 ml de ter.-butanol, 235 ml de tetrahidrofurano y 78 ml de agua se mezcla a 0 °C con 4,41 g de hidrógeno-fosfato de sodio monohidrato, 70 ml de 2-metil-2-butenol, 7,5 g de clorito de sodio y se agita durante 1 hora a 0 °C. Se vierte en una solución saturada de sulfato de sodio, se extrae con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de sodio. Después de filtrar y eliminar el solvente, se purifica el residuo por cromatografía en gel de sílice fino con una mezcla de eluyentes de n-hexano y acetato de etilo. Se aíslan 3,86 g (4,34 mmol, 43%) del compuesto del título A, así como 3,96 g (4,46 mmol, 44%) del compuesto del título B en forma de aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃) de A: δ = -0,12 (3H), -0,03 (3H), 0,00 (3H), 0,07 (6H), 0,15 (3H), 0,85-0,90 (27H), 0,96 (3H), 1,03-1,95 (4H), 1,06 (3H), 1,18 (3H), 1,73 (3H), 1,74-1,95 (3H), 2,22-2,60 (7H), 2,83 (3H), 3,20 (1H), 3,66 (1H), 4,46 (1H), 4,79 (1H), 4,93 (1H), 4,99 (1H), 5,29 (1H), 5,71 (1H), 7,47 (1H), 7,75 (1H), 8,28 (1H) ppm.

¹H-RMN (CDCl₃) de B: δ = -0,10 (3H), 0,01 (6H), 0,06 (3H), 0,12 (3H), 0,16 (3H), 0,89 (30H), 1,00-1,48 (5H), 1,11 (3H), 1,21 (3H), 1,34 (3H), 1,76-2,03 (2H), 2,25-2,64 (6H),

68/6

2,84 (3H), 3,24 (1H), 3,80 (1H), 4,35 (1H), 4,67 (1H), 4,93-5,04 (2H), 5,12 (1H), 5,76 (1H), 7,46 (1H), 7,75 (1H), 7,82 (1H) ppm.

Ejemplo 2

Ácido (3S,6R,7S,8S,12Z,15S)-4,4,8,12-tetrametil-5-oxo-6-alil-3,7,15-tris-(ter.-butildimetilsililoxi)-15-(2-metilbenzotiazol-5-il)-pentadec-12-enoico

Ejemplo 2a

(2S)-2-Metil-6-oxo-heptanol

La solución de 20 g (87,6 mmol) de (2S)-2-metil-6-oxo-heptan-1-(tetrahidropiran-2-iloxi), preparada por analogía al procedimiento descrito en el documento DE 197 51 200.3, en 400 ml de etanol anhidro se mezcla con 8,33 g de ácido p-toluensulfónico monohidrato y se agita durante 2,5 horas a 23 °C. Se concentra, se toma el residuo en diclorometano, se lava con solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. Se purifica el residuo obtenido después de filtrar y eliminar el solvente por cromatografía en gel de sílice fino con una mezcla de n-hexano y acetato de etilo. Se aíslan 10,6 g (73,5 mmol, 83,9%) del compuesto del título en forma de aceite incoloro.

^1H -RMN (CDCl_3): δ = 0,93 (3H), 1,13 (1H), 1,41 (1H), 1,48-1,76 (4H), 2,14 (3H), 2,45 (2H), 3,48 (2H) ppm.

69 LG

Ejemplo 2b

2-Metil-2-((2S)-2-metil-1-hidroxi-pent-5-il)-1,3-dioxolano

La solución de 10,6 g (73,5 mmol) del compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 2a en 550 ml de tolueno anhidro se mezcla con 50 ml de etilenglicol, cantidades catalíticas de ácido p-toluensulfónico monohidrato y se hierve durante 3 horas a reflujo en el separador de agua. Después de enfriar, se diluye con acetato de etilo, se lava con solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, agua y se seca sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de filtrar y eliminar el solvente se purifica por cromatografía en gel de sílice fino con una mezcla de n-hexano y acetato de etilo. Se aíslan 11,6 g (61,6 mmol, 83,8%) del compuesto del título en forma de aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 0,92 (3H), 1,12 (1H), 1,31 (3H), 1,32-1,69 (5H), 3,42 (2H), 3,50 (2H), 3,93 (4H) ppm.

Ejemplo 2c

2-Metil-2-((2S)-2-metil-1-oxo-pent-5-il)-1,3-dioxolano

La solución de 3,63 ml de cloruro de oxalilo en 200 ml de diclorometano se enfría bajo una atmósfera de argón seco hasta -70°C , se mezcla con la solución de 5,92 ml de dimetilsulfóxido en 20 ml de diclorometano y al cabo de 10 minutos se vierte gota a gota la solución de 5,0 g (26,6

70

mmol) del compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 2b en 200 ml de diclorometano. Después de 45 minutos, se mezcla con 18,3 ml de trietilamina y se deja calentar en un lapso de una hora a 0 °C. Se lava con agua y solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. Se toma el residuo obtenido después de filtrar y eliminar el solvente en un poco de éter dietílico, se filtra sobre Celite y se concentra. Se aíslan 5,1 g (máx. 26,2 mmol) del compuesto del título en forma de aceite de color amarillo pálido, que se sigue haciendo reaccionar sin purificación.

¹H-RMN (CDCl₃) de una muestra analítica purificada: δ = 1,09 (3H), 1,30 (3H), 1,32-1,77 (6H), 2,34 (1H), 3,92 (4H), 9,61 (1H) ppm.

Ejemplo 2d

(4S,4'R,5'S,6'S,10'RS)-4-[2,6-Dimetil-3-oxo-4-alil-5-hidroxi-9-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-nonan-2-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxano (A) y (4S,4'S,5'R,6'S,10'RS)-4-[2,6-dimetil-3-oxo-4-alil-5-hidroxi-9-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-nonan-2-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxano (B)

La solución de 9,71 ml de diisopropilamina en 200 ml de tetrahidrofurano anhidro se mezcla a -30 °C bajo una atmósfera de argón seco con 27,7 ml de una solución 2,5 molar de n-butil-litio en n-hexano, se agita durante 30 minutos y se enfría hasta -70 °C. En un lapso de 20 minutos

71 ~~10~~

se vierte gota a gota la solución de 15,96 g (66,4 mmol) de (4S)-4-(2-metil-3-oxo-hept-6-en-2-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxano, preparada por analogía al procedimiento descrito en los documentos WO 99/07692, WO 99049154, WO 00/01333, en 200 ml de tetrahidrofurano y se deja calentar en un lapso de 2 horas hasta -30 °C. Luego se enfría nuevamente hasta -70 °C, se mezcla con la solución de 9,04 g de cloruro de cinc anhidro en 92 ml de tetrahidrofurano y después de 15 minutos se vierte gota a gota la solución de 5,1 g (máx 26,2 mmol) del compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 2c en 240 ml de tetrahidrofurano. Se agita durante otras 2 horas a -70 °C, se vierte en una solución saturada de cloruro de amonio y se extrae varias veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y el residuo obtenido se purifica después de filtrar y eliminar el solvente por cromatografía en gel de sílice fino con una mezcla de eluyentes de n-hexano y acetato de etilo. Se aíslan 8,22 g (19,3 mmol, 73,5%) del compuesto del título A, 0,706 g (1,65 mmol, 6,3%) del compuesto del título B, así como 10,2 g de (4S)-4-(2-metil-3-oxo-hept-6-en-2-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxano, cada uno en forma de aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃) de A: δ = 0,87 (3H), 0,96 (3H), 1,10 (1H), 1,23 (3H), 1,31 (6H), 1,37 (3H), 1,22-1,40 (2H), 1,43-1,84 (6H), 2,23 (1H), 2,43 (1H), 2,94 (1H), 3,34 (1H), 3,48

720
21

(1H), 3,81-4,01 (6H), 4,13 (1H), 4,97 (1H), 5,03 (1H), 5,71 (1H) ppm.

^1H -RMN (CDCl_3) de B: δ = 0,88 (1H), 0,97 (3H), 1,07 (3H), 1,16 (3H), 1,31 (6H), 1,40 (3H), 1,08-1,75 (8H), 2,~2 (1H), 2,42 (1H), 2,69 (1H), 3,31 (1H), 3,56 (1H), 3,81-4,00 (6H), 4,08 (1H), 4,98 (1H), 5,04 (1H), 5,72 (1H) ppm.

Ejemplo 2e

(3S,6R,7S,8S)-4,4,8-Trimetil-5-oxo-tridecan-1,3,7-triol

La solución de 6,78 g (15,9 mmol) del compuesto A preparada de acuerdo con el Ejemplo 2d en una mezcla de 200 ml de etanol y 50 ml de agua se combina con 6,7 g de ácido p-toluensulfónico monohidrato y se agita durante 4 horas a 23 °C. Se mezcla con solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, se extrae con diclorometano y los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de filtrar y eliminar el solvente se sigue haciendo reaccionar sin purificación. Se aíslan 5,8 g (máx. 15,9 mmol) del compuesto del título en forma de aceite incoloro.

^1H -RMN (CDCl_3): δ = 0,91 (3H), 1,06 (3H), 1,14 (1H), 1,21 (3H), 1,48 (1H), 1,57-1,74 (4H), 2,13 (3H), 2,26 (1H), 2,39-2,56 (4H), 2,92 (1H), 3,28 (1H), 3,32 (1H), 3,41 (1H), 3,72 (1H), 3,81-3,94 (2H), 4,04 (1H), 4,99 (1H), 5,05 (1H), 5,70 (1H) ppm.

732

Ejemplo 2f

(3S,6R,7S,8S)-4,4,8-Trimetil-1,3,7-tris-(ter.-
butildimetilsililoxi)-tridecan-5-ona

La solución de 5,8 g (máx. 15,9 mmol) del compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 2e en 240 ml de diclorometano se mezcla a -70 °C bajo una atmósfera de argón seco con 22 ml de 2,6-lutidina, 21,7 ml de éster ter.-butildimetilsilílico del ácido trifluorometansulfónico y se deja calentar en un lapso de 15 horas hasta 23 °C. Se vierte en solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, se extrae con diclorometano, los extractos orgánicos combinados se lavan con ácido clorhídrico 1 N y solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de filtrar y eliminar el solvente se purifica por cromatografía en gel de sílice fino con una mezcla de eluyentes de n-hexano y acetato de etilo. Se aíslan 4,77 g (6,96 mmol, 43,8%) del compuesto del título y 4,37 g de una mezcla isomérica del sililenoléter del compuesto del título que se pueden convertir por tratamiento con fluoruro de tetrabutylamonio en tetrahidrofurano en el compuesto del título.

^1H -RMN (CDCl_3): δ = 0,01-0,10 (18H), 0,89 (27H), 0,95 (3H), 1,05 (3H), 1,09 (1H), 1,20 (3H), 1,33-1,76 (6H), 2,14 (3H), 2,26 (1H), 2,35-2,50 (3H), 3,13 (1H), 3,55 (1H), 3,65

21
74

(1H), 3,76 (1H), 3,86 (1H), 4,94 (1H), 4,99 (1H), 5,75 (1H)
ppm.

Ejemplo 2g

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S)-4,4,8,12-Tetrametil-6-alil-1,3,7,15-tetrakis-(ter.-butildimetilsililoxi)-15-(2-metilbenzotiazol-5-il)-pentadec-12-en-5-ona

La solución de 7,2 g de yoduro de [(3S)-3-(2-metilbenzotiazol-5-il)-3-(ter.-butildimetilsililoxi)-propil]-trifenilfosfonio, preparada por analogía al procedimiento descrito en los documentos WO 99/07692, WO 99049154, WO 00/01333, en 50 ml de tetrahidrofurano anhidro se mezcla a 0 °C con 10,2 ml de una solución 1 molar de hexametildisilazano de sodio en tetrahidrofurano y luego con la solución de 4,73 g (6,90 mmol) del compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 2f en 50 ml de tetrahidrofurano. Se deja reaccionar durante 5 horas a 23 °C, se vierte en una solución saturada de cloruro de amonio y se extrae varias veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y se purifica el residuo obtenido después de filtrar y eliminar el solvente por cromatografía en gel de sílice fino con una mezcla de eluyentes de n-hexano y acetato de etilo. Se aíslan 6,18 g

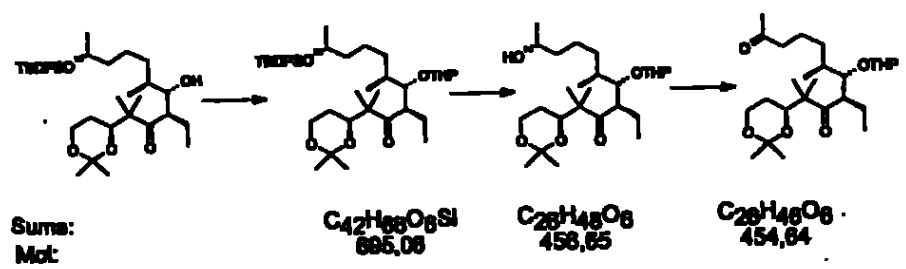
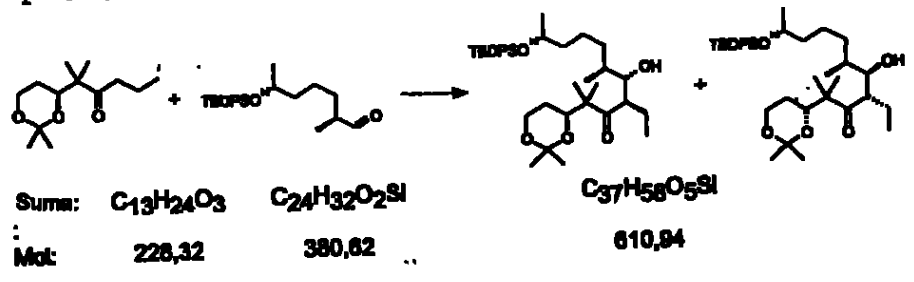
75
25

(6,25 mmol, 90,6%) del compuesto del título en forma de aceite incoloro.

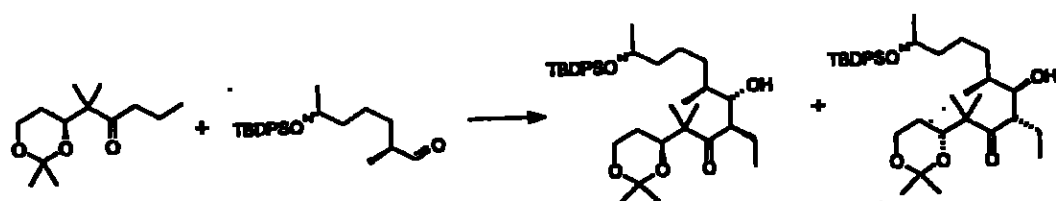
¹H-RMN (CDCl₃): δ = -0,13-0,08 (24H), 0,88 (36H), 0,89-1,67 (19H), 1,91 (2H), 2,19-2,52 (4H), 2,83 (3H), 3,13 (1H), 3,49-3,71 (2H), 3,75 (1H), 3,85 (1H), 4,74 (1H), 4,92 (1H), 4,98 (1H), 5,15 (1H), 5,75 (1H), 7,32 (1H), 7,73 (1H), 7,86 (1H) ppm.

Por analogía al Ejemplo 1, se prepararon los siguientes fragmentos AB:

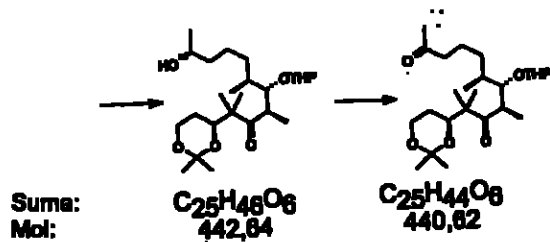
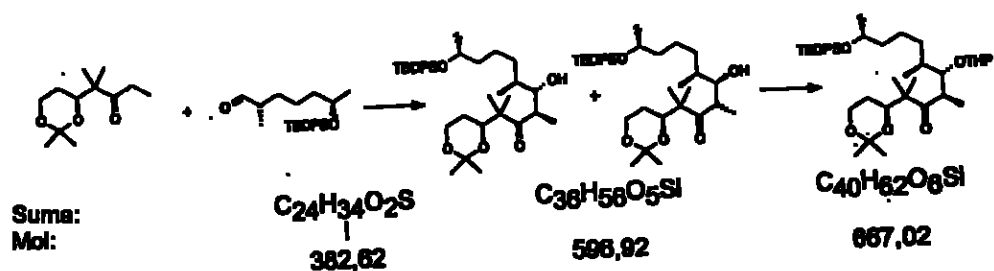
Ejemplo 3:



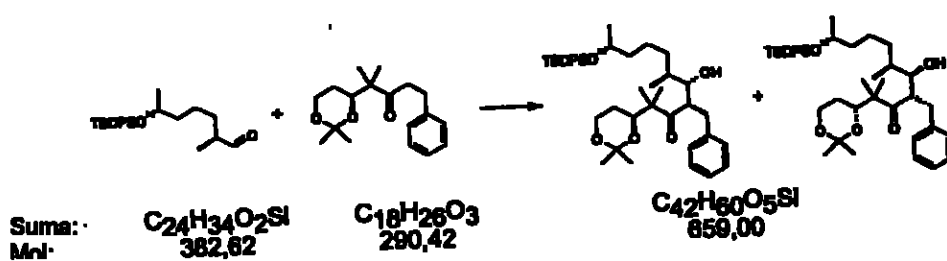
76



Ejemplo 4:

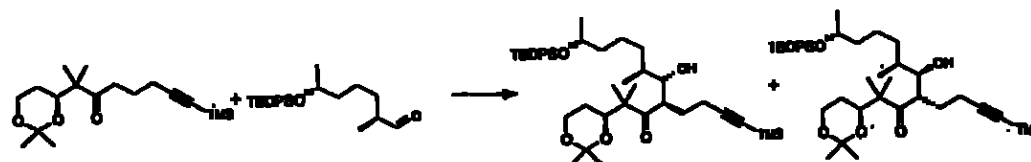


Ejemplo 5:

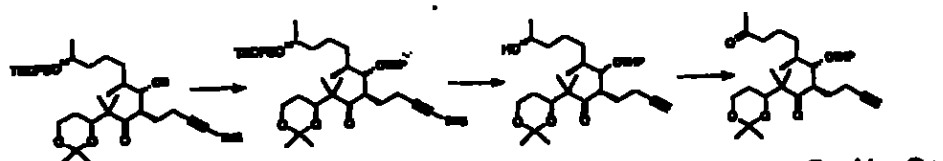


779

Ejemplo 6:

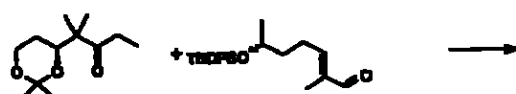


Suma: $C_{18}H_{32}O_3Si$ $C_{24}H_{34}O_2Si$ $C_{42}H_{66}O_5Si_2$
 Mol: 324,53 382,82 707,15

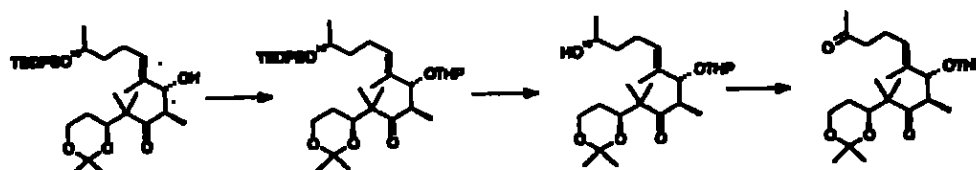


Suma: $C_{47}H_{74}O_6Si_2$ $C_{28}H_{48}O_6$ $C_{28}H_{48}O_6$
 Mol: 781,26 489,68 478,68

Ejemplo 7:



Suma: $C_{12}H_{22}O_3$ $C_{24}H_{32}O_2Si$
 Mol: 214,30 380,60



Suma: $C_{36}H_{54}O_5Si$ $C_{41}H_{62}O_6Si$ $C_{25}H_{44}O_6$ $C_{25}H_{42}O_6$
 Mol: 524,04 679,23 440,62 438,61

La metilcetona de las unidades AB preparadas de esta manera se pueden combinar con las sales de Wittig de las más diversas unidades C y convertir en los principios activos preferidos de manera especial:

78 8

(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

79 ~~29~~

(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-fluorovinil]-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

40 *LD*

(1S, 3S(Z), 7S, 10R, 11S, 12S, 16R)-7, 11-dihidroxi-3-[2-(2-hidroxiometil-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-hidroxiometil-tiazol-4-il)-1-clorovinil]-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-hidroxiometil-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

81/46

(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-fluorovinil]-1-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-clorovinil]-7-etil-5, 5, 9, 13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2, 6-diona

42/8

(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

43, 3

(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

84
~~84~~

(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

85 ~~86~~

(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-fluorovinil]-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

86

(1S, 3S(Z), 7S, 10R, 11S, 12S, 16R)-7, 11-dihidroxi-3-[2-(2-hidroxiometil-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-hidroxiometil-oxazol-4-il)-1-clorovinil]-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(2), 7S, 10R, 11S, 12S, 16R)-7, 11-dihidroxi-3-[2-(2-hidroxiometil-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

87 2

(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(2), 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(2), 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(2), 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-clorovinil]-7-etil-5, 5, 9, 13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2, 6-diona

48
AB

(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-metiltiazol-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

49
26

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-[2-(2-hidroxiometil-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-metiltiazol-4-il)-vinil]-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona

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

90 98

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

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-16-(2-metilbenzotiazol-5-il)-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-16-(2-hidroximetilbenzotiazol-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-metilbenzotiazol-5-il)-4,17-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

91/24

(1S, 3S, 7S, 10R, 11S, 12S, 16R)-7, 11-dihidroxi-3-(2-hidroxi-
metil-benzotiazol-5-il)-8, 8, 19, 12, 16-pentametil-4, 17-
dioxo-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-dioxo-
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-metilbenzotiazol-5-il)-oxaciclohexadec-13-
en-2, 6-diona

(4S, 7R, 8S, 9S, 13Z, 16S)-4, 8-dihidroxi-16-(2-hidroxi-
metil-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-
dioxo-biciclo[14.1.0]heptadecan-5, 9-diona

(1S, 3S, 7S, 10R, 11S, 12S, 16R)-7, 11-dihidroxi-3-(2-
hidroxi-
metil-benzotiazol-5-il)-10-etil-8, 8, 12, 16-tetrametil-
4, 17-dioxo-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-
dioxo-biciclo[14.1.0]heptadecan-5, 9-diona

92 

(4S, 7R, 8S, 9S, 13Z, 16S)-4, 8-dihidroxi-7-propil-5, 5, 9, 13-tetrametil-16-(2-metilbenzotiazol-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

93

(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-metilbenzotiazol-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

94 ~~61~~

(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-metilbenzotiazol-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

95
A

(4S, 7R, 8S, 9S, 13Z, 16R)-4, 8-dihidroxi-7-but-3-enil-
5, 5, 9, 13-tetrametil-16-(2-metilbenzotiazol-5-il)-
oxaciclohexadec-13-en-2, 6-diona

(4S, 7R, 8S, 9S, 13Z, 16R)-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, 16R)-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-
dioxo-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-dioxo-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-dioxo-biciclo[14.1.0]heptadecan-5, 9-diona

(4S, 7R, 8S, 9S, 13Z, 16R)-4, 8-dihidroxi-7-but-3-enil-
5, 5, 9, 13-tetrametil-16-(2-metilbenzotiazol-5-il)-
oxaciclohexadec-13-en-2, 6-diona

(4S, 7R, 8S, 9S, 13Z, 16R)-4, 8-dihidroxi-16-(2-hidroximetil-
benzotiazol-5-il)-7-but-3-enil-5, 5, 9, 13-tetrametil-
oxaciclohexadec-13-en-2, 6-diona

96

(4S,7R,8S,9S,13Z,16R)-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-metilbenzoxazol-5-il)-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona

(4S,7R,8S,9S,13Z,16R)-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,16R)-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-metilbenzoxazol-5-il)-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

qr
~~h~~

(1S, 3S, 7S, 10R, 11S, 12S, 16R)-7, 11-dihidroxi-3-(2-hidroxi-
metil-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-metilbenzoxazol-5-il)-oxaciclohexadec-13-
en-2, 6-diona

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

98
OK

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihidroxi-7-propil-5,5,9,13-tetrametil-16-(2-metilbenzoxazol-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-dioxabicyclo[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-dioxabicyclo[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-dioxabicyclo[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-metilbenzoxazol-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

99
64

(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-dioxabiciclo[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-dioxabiciclo[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-dioxabiciclo[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-metilbenzoxazol-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-dioxabiciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

109

(1S, 3S, 7S, 10R, 11S, 12S, 16R)-7, 11-dihidroxi-3-(2-hidroxiometil-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-metilbenzoxazol-5-il)-oxaciclohexadec-13-en-2, 6-diona

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

101
~~101~~

(4S, 7R, 8S, 9S, 13Z, 16S)-4, 8-dihidroxi-7-but-3-enil-
5, 5, 9, 13-tetrametil-16-(2-metilbenzoxazol-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-
dioxo-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-dioxo-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-dioxo-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-metilbenzoxazol-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

102
102

(4S,7R,8S,9S,13Z,16R)-16-(2-aminometil-benzoxazol-5-il)-4,8-dihidroxi-7-but-3-inil-5,5,9,13-tetrametil-oxaciclohexadec-13-en-2,6-diona

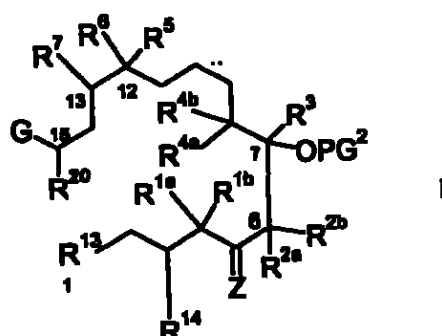
(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-but-3-inil-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-benzoxazol-5-il)-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(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

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de fragmentos de epotilona C₁-C₁₅ de la fórmula general I,



en donde

R^{1a}, R^{1b} son iguales o diferentes y son hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, arilo, aralquilo C₇-C₂₀, o juntos son un grupo -(CH₂)_m con m = 2, 3, 4 ó 5,

R^{2a}, R^{2b} son iguales o diferentes y son hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, arilo, aralquilo C₇-C₂₀ o juntos son un grupo -(CH₂)_n con n = 2, 3, 4 ó 5,

R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, arilo, aralquilo C₇-C₂₀,

R^{4a}, R^{4b} son iguales o diferentes y son hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, arilo, aralquilo C₇-C₂₀ o juntos son un grupo -(CH₂)_p- con p = 2, 3, 4 ó 5,

R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, arilo, aralquilo C₇-C₂₀,

- R^6, R^7 cada uno es un átomo de hidrógeno, juntos son un enlace adicional o juntos son un átomo de oxígeno,
- G es un grupo $X=CR^8-$, un radical arilo bi- o tríciclico,
- R^8 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_{20} , arilo, aralquilo C_7-C_{20} , que pueden estar todos sustituidos,
- X es un átomo de oxígeno, dos grupos alcoxi OR^{23} , un grupo alquilen $C_2-C_{10}-\alpha,\omega$ -dioxi, que puede ser de cadena lineal o ramificada, H/OR^9 o un grupo $CR^{10}R^{11}$,
 en donde
- R^{23} es un radical alquilo C_1-C_{20} ,
- R^9 es hidrógeno o un grupo protector PG^x ,
- R^{10}, R^{11} son iguales o diferentes y son hidrógeno, un radical alquilo C_1-C_{20} , arilo, aralquilo C_7-C_{20} o R^{10} y R^{11} junto con el átomo de carbono del metileno son juntos un anillo carbocíclico de 5 a 7 miembros,
- R^{13} es CH_2OR^{13a} , CH_2-Hal , CHO , CO_2R^{13b} , $COHal$,
- R^{14} es hidrógeno, OR^{14a} , Hal , OSO_2R^{14b} ,
- R^{13a}, R^{14a} son hidrógeno, SO_2 -alquilo, SO_2 -arilo, SO_2 -aralquilo o juntos un grupo $-(CH_2)_o$ o juntos un grupo $CR^{15a}R^{15b}$,

105
X

R^{13b} , R^{14b} son hidrógeno, alquilo C_1-C_{20} , arilo, aralquilo C_1-C_{20} ,

R^{15a} , R^{15b} son iguales o distintos y son hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , arilo, aralquilo C_7-C_{20} , o juntos son un grupo $-(CH_2)_q$,

o es 2 a 4,

q es 3 a 6,

R^{20} es OPG^3 , NHR^{29} , N_3 ,

Z es un átomo de oxígeno o H/OR^{12} ,

en donde

R^{12} es hidrógeno o un grupo protector PG^4 ,

incluyendo todos los estereoisómeros y sus mezclas, así como se pueden eterificar o esterificar grupos hidroxilo libres en R^{13} y R^{14} , cetalizar grupos carbonilo libres en Z y R^{13} , convertir o reducir en un éter enólico, así como convertir grupos ácidos libres en R^{13} y R^{14} en sus sales con bases, caracterizado porque

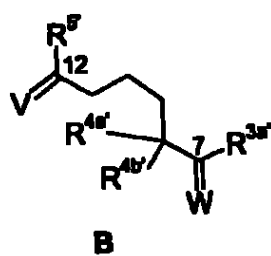
se hace reaccionar un fragmento de C_1-C_6 (forma de conteo de epotilona) de la fórmula general A,

en donde

106

$R^{1a'}$, $R^{1b'}$, $R^{2a'}$, $R^{2b'}$, R^{13} y R^{14} tienen los significados ya mencionados para R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^{13} y R^{14} , incluyendo todos los estereoisómeros y sus mezclas, así como pueden estar eterificados o esterificados grupos hidroxilo libres en R^{13} y R^{14} , cetalizados grupos carbonilo libres en A y R^{13} , convertidos o reducidos en un éter enólico, así como convertidos grupos ácidos libres en A en sus sales con bases,

con un fragmento de C₇-C₁₂ (forma de conteo de epotilonas) de la fórmula general



en donde

$R^{3a'}$, $R^{4a'}$, $R^{4b'}$ y R^5 tienen los significados ya mencionados para R^{3a} , R^4 y R^5 , y

V es un átomo de oxígeno, dos grupos alcoxi OR^{17} , un grupo alquilen C₂-C₁₀- α,ω -dioxi, que puede ser de cadena lineal o ramificada o H/ OR^{16} ,

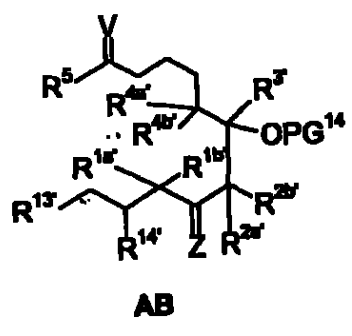
W es un átomo de oxígeno, dos grupos alcoxi OR^{19} , un grupo alquilen C₂-C₁₀- α,ω -dioxi que puede ser de cadena lineal o ramificada o H/ OR^{18} ,

107
108

R^{16} , R^{18} son, de modo independiente entre sí, hidrógeno o un grupo protector PG^1 ,

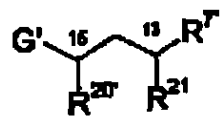
R^{17} , R^{19} son, de modo independiente entre sí, alquilo C_1 - C_{20} ,

en un subfragmento de la fórmula general AB



en donde $R^{1a'}$, $R^{1b'}$, $R^{2a'}$, $R^{2b'}$, R^3 , $R^{4a'}$, $R^{4b'}$, R^5 , $R^{13'}$, $R^{14'}$, V y Z tienen los significados ya mencionados y PG^{14} representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector PG ,

y este subfragmento de la fórmula general AB se hace reaccionar con un fragmento de C_{13} - C_{15} (forma de conteo de epotilonas) de la fórmula general C



en donde

G' tiene el significado ya mencionado en la fórmula general I para G y

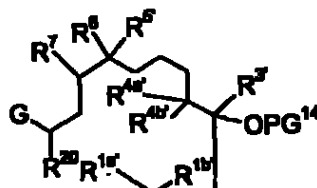
$R^{7'}$ es un átomo de hidrógeno,

109
108

R^{20} , es halógeno, N_3 , NHR^{29} , un grupo hidroxilo, un grupo hidroxilo protegido $O-PG^3$, un grupo amino protegido $NR^{29}PG^3$, un grupo alquilo C_1-C_{10} -sulfonilo, que opcionalmente puede estar perfluorado, un grupo benzoilo, eventualmente sustituido con alquilo C_1-C_4 , nitrógeno, cloro o bromo, un grupo $NR^{29}SO_2CH_3$, un grupo $NR^{29}C(=O)CH_3$, un grupo $CH_2-C(=O)-CH_3$,

R^{21} es un grupo hidroxilo, halógeno, un grupo hidroxilo protegido OPG^3 , un radical halogenado de fosfonio $PPh_3^+Hal^-$ (Ph = fenilo; Hal = F, Cl, Br, I), un radical fosfonato $P(O)(OQ)_2$ (Q = alquilo C_1-C_{10} o fenilo) o un radical óxido de fosfina $P(O)Ph_2$ (Ph = fenilo),

R^{29} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6
en un compuesto de la fórmula general ABC (= compuesto de la fórmula general I)



en donde
 R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^5 , R^6 , R^7 , R^{13} , R^{14} , G
y Z tienen los significados ya mencionados y

109 ~~88~~

PG¹⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector PG.

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara un compuesto de la fórmula general I,

en donde

R^{1a}, R^{1b} son iguales y son alquilo C₁-C₆, o juntos son un grupo -(CH₂)_m con m = 2, 3 ó 4,

R^{2a}, R^{2b} son distintos y son hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀ o aralquilo C₇-C₂₀,

R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆,

R⁸ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆,

R^{15a}, R^{15b} son iguales o diferentes y son hidrógeno, alquilo C₁-C₆, arilo, aralquilo C₇-C₂₀, o juntos son un grupo -(CH₂)_q,

q es 3 a 6.

3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara un compuesto de la fórmula general I, en donde

R^{1a}, R^{1b} son iguales y son alquilo C₁-C₃, o juntos son un grupo -(CH₂)_m con m = 2, 3 ó 4,

R^{2a} es hidrógeno,

R^{2b} es alquilo C₁-C₅, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆,

R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₃,

110 ~~110~~

- R^6, R^7 son juntos un enlace adicional,
 G es un grupo $X=CR^8-$, un radical arilo bicíclico,
 R^8 es hidrógeno, flúor, cloro, alquilo C_1-C_3 ,
 X es oxígeno o un grupo $CR^{10}R^{11}$,
 R^{10} es hidrógeno,
 R^{11} es arilo,
 R^{13} es CH_2OR^{13a} , CO_2R^{13b} ,
 R^{14} es OR^{14a} ,
 R^{13a}, R^{14a} son juntos un grupo $CR^{15a}R^{15b}$,
 R^{13b} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 ,
 R^{15a}, R^{15b} son iguales y son alquilo C_1-C_3 , o juntos son un grupo $-(CH_2)_q$, o
 R^{15a}, R^{15b} son distintos y son hidrógeno, arilo,
 q es 4 ó 5,
 Z es oxígeno.

4. Procedimiento para la preparación de los derivados de epotilona de la fórmula general II

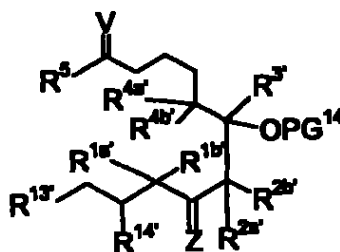


en donde los sustituyentes R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^5 , R^6 , R^7 , G , OPG^2 y Z tienen los significados indicados en la

III

fórmula general I, y A-K es un grupo $-O-C(=O)$, $-OCH_2-$, $-CH_2C(=O)-$, $-NR^{29}-C(=O)-$, $-NR^{29}-SO_2$, caracterizado porque se cicla un producto previo de epotilona de la fórmula general I obtenido de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3 precedentes.

5. Compuestos de la fórmula general AB



AB

en donde R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^5 , R^{13} , R^{14} , V y Z tienen los significados ya mencionados y PG^{14} representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector PG.

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

112
112

Remitente: EL ORGANISMO ENCARGADO DEL
EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL

A SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT Müllerstrasse 178 13342 Berlin Alemania	PCT NOTIFICACIÓN DE ENVÍO DEL INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD (regla PCT Nº 71.1)	
	Fecha de envío (día/mes/año) 07.07.2005	
Referencia del Solicitante o Agente 53110AWO	NOTIFICACIÓN IMPORTANTE	
Referencia Internacional PCT/EP 2004/006885	Fecha de Presentación Internacional (día/mes/año) 19.06.2004	Fecha de Prioridad (día/mes/año) 03.07.2003
Solicitante SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT		

1. 2. 3. 4.	Se notifica al solicitante que el organismo encargado del Examen Preliminar Internacional envía mediante la presente el Informe de Examen Preliminar Internacional elaborado para esta Solicitud Internacional, eventualmente, con los anexos correspondientes. Una copia del Informe – eventualmente con los anexos correspondientes – es enviada a la Oficina Internacional para su comunicación a todos los organismos seleccionados. A petición de un organismo seleccionado, la Oficina Internacional traducirá el Informe (pero no sus anexos) al inglés y lo enviará a tal organismo. RECORDATORIO Para el ingreso en la fase nacional, el solicitante debe proceder, dentro de los 30 meses de la fecha de prioridad (o más tarde en otros organismos), a llevar a cabo ciertos trámites (presentación de traducciones y pago de tasas nacionales) (artículo 39 (1)) (ver también la información brindada por la Oficina Internacional por medio del formulario PCT/IB/301). Cuando se debe enviar a un organismo seleccionado una traducción de la solicitud internacional, esta traducción debe contener también las traducciones de todos los anexos del Informe del Examen Preliminar Internacional. Es responsabilidad del solicitante elaborar tales traducciones y enviarlas directamente al organismo correspondiente seleccionado. Otros detalles de los plazos y requisitos normativos de los organismos seleccionados se pueden tomar del Manual PCT para solicitantes. El solicitante es advertido acerca del artículo 33 (5) en el cual se aclara que los criterios de novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial descriptos en el artículo 33 (2) a (4) solo tiene significado para el Examen Preliminar Internacional, y que "cada estado adherido (...) puede disponer atributos adicionales o modificatorios en tal estado para la determinación de la patentabilidad de la invención reivindicada" (ver también artículo 27 (5)). Tales atributos adicionales se pueden referir, por ejemplo, a excepciones de patentabilidad, a requisitos para la revelación de la invención, así como a claridad y apoyo de los reivindicaciones.
--	--

Nombre y Dirección Postal del Organismo encargado del Examen Preliminar Internacional Oficina de Patentes Europeas D-80298 Munich Tel. +49 89 2369 – 0; Tlx: 523856 epmu d Fax: +49 89 2369 – 4465	Funcionario Apoderado Brell, S Tel: +49 89 2369-4048
---	---

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD (Capítulo II del Tratado de Cooperación Internacional en Materia de Patentes) (Artículo PCT 36 y regla PCT 70))

113

Referencia del Solicitante o Agente 53110AWO	PROCEDER Ver formulario PCT/PEA/416)	
Referencia Internacional PCT/EP 2004/008885	Fecha de Presentación Internacional (día/mes/año) 19.06.2004	Fecha de Prioridad (día/mes/año) 03.07.2003
Clasificación Internacional de Patente (CIP) o Clasificación Nacional y CIP C07C49/17, C07D417/08, C07D483/04		
Solicitante SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT		

- Este Informe se trata del Examen Preliminar Internacional, confeccionado por el organismo encargado del Examen Preliminar Internacional según el artículo 35 y enviado al solicitante según el artículo 38.
- Este INFORME comprende, en total, hojas, incluida esta carátula.
- Además, este Informe posee ANEXOS; los mismos comprenden:
 - ☐ (remitidos al solicitante y a la Oficina Internacional) en total hojas; aquí se trata de:
 - ☐ hojas con las descripciones, reivindicaciones, y/o ilustraciones que fueron modificadas y en las cuales se basa este Informe y/u hojas con correcciones que aprobó el organismo (ver regla 70.16 y sector 807 de los reglamentos administrativos de PCT).
 - ☐ hojas que reemplazan hojas anteriores pero que, según opinión del organismo, contienen una modificación por los motivos indicados en el campo N° 1, punto 4, superando el contenido revelado en la Solicitud Internacional en la versión presentada originalmente.
 - ☐ (remitidos solo a la Oficina Internacional) > en total (rogamos indicar tipo y cantidad del (los) soporte(s) electrónico(s) que contiene(n), solo en forma legible por computadora, el (los) protocolo de secuencias y/o las tablas correspondientes tal como está indicado en el campo suplementario referido al protocolo de secuencias (ver sector 802 de las normas administrativas).

- Este Informe contiene indicaciones acerca de los siguientes puntos:
 - ☒ Campo N° I Fundamento del Informe
 - ☐ Campo N° II Prioridad
 - ☐ Campo N° III No realización de ningún dictamen sobre novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial
 - ☐ Campo N° IV Falta de uniformidad de la invención
 - ☒ Campo N° V Resolución fundada según regla PCT 43bis.1(a)(i) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; documentos y aclaraciones destinadas a apoyar esta resolución.
 - ☐ Campo N° VI Documentos específicos expuestos
 - ☐ Campo N° VII Carencias específicas de la solicitud internacional
 - ☐ Campo N° VIII Observaciones específicas a la solicitud internacional

Fecha de presentación de la solicitud 01.12.2004	Fecha de confección de este Informe 07.07.2005
Nombre y Dirección Postal del organismo encargado del Examen Internacional Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0; Tlx 523856 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4485	Funcionario Apoderado Seilmann, I Tel: +49 89 2399-

Formulario PCT/PEA/409 (carátula)(enero 2004)

114
114

Campo N° I	Fundamento del Informe
------------	------------------------

1. Con respecto al idioma, el informe está basado sobre la solicitud Internacional, en el idioma en que fue presentada, en tanto en este punto no se indique otra cosa.
 - ☐ El informe está basado sobre una traducción del idioma original al siguiente idioma, el que se trata del idioma de la traducción presentada a los siguientes efectos:
 - ☐ búsqueda internacional (según reglas 12.3 y 23.1 b))
 - ☐ publicación de la solicitud Internacional (según regla 12.4)
 - ☐ examen preliminar internacional (según reglas 55.2 y 55.3)
 2. Desde el punto de vista de los componentes* de la Solicitud Internacional, el informe se basa en *(las hojas de reemplazo que fueron presentadas al organismo como requisito según el artículo 14 son válidas como "presentadas originalmente" en el marco de este informe y no se adjuntan)*:

Descripción, páginas

1 – 36 en la versión presentado originalmente.

Reivindicaciones, N°

1 – 5 en la versión presentado originalmente.

 - ☐ un protocolo de secuencias y/o algunas tablas que correspondan – con respecto al protocolo de secuencias, ver campo adicional.
 3. ☐ Como consecuencia de las modificaciones caducaron los siguientes documentos:
 - ☐ Descripción: páginas
 - ☐ Reivindicaciones N°:
 - ☐ Ilustraciones: hoja/figura
 - ☐ Protocolo de secuencias *(especificar)*:
 - ☐ Eventuales tablas pertenecientes al protocolo de secuencias *(especificar)*:
 4. ☐ Este informe fue elaborado sin tomar en consideración (algunas de) las modificaciones adjuntadas a este informe y listadas a continuación, dado que las mismas, según opinión del organismo y por los motivos expresados, exceden el contenido revelado en el texto presentado originalmente (regla 70.2(c)), tal como se indica en el campo suplementario..
 - ☐ Descripción: páginas
 - ☐ Reivindicaciones N°:
 - ☐ Ilustraciones: hoja/figura
 - ☐ Protocolo de secuencias *(especificar)*:
 - ☐ Eventuales tablas pertenecientes al protocolo de secuencias *(especificar)*:
- * Cuando corresponde el punto 4, algunas o todas estas hojas pueden estar provistas de la observación "reemplazada".

115
78

Campo Nº V	Resolución fundada según regla PCT 43bis.1(a)(i) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; documentos y aclaraciones destinadas a apoyar esta resolución		
1. Resolución			
Novedad (N)	SI No	Reivindicaciones: Reivindicaciones:	1 – 5
Actividad inventiva (IS)	SI No	Reivindicaciones: Reivindicaciones:	1 – 5
Aplicabilidad industrial (IA)	SI No	Reivindicaciones: Reivindicaciones:	1 – 5
2. Documentos y aclaraciones (regla 70.7):			
ver hoja adjunta			

116
116

La presente solicitud parece no cumplir con los requerimientos del artículo PCT 33(2), porque el objeto de las reivindicaciones no es novedoso. La reivindicación 9 y las páginas 49-50 de la descripción de D1 (WO 99/07692 A) se refieren, entre otras cosas, a un procedimiento para la elaboración de derivados de epotilona a partir de los fragmentos $A + B = A - B$ y $A - B + C = A - B - C$, donde todos los tres fragmentos se superponen estructuralmente con los A, B y C reivindicados en la presente. La fórmula AB de la reivindicación 9 de D1 parece entonces lesionar lo novedoso para la presente reivindicación 5. El procedimiento de la reivindicación 9 de D1 parece asimismo lesivo de lo novedoso para las presentes reivindicaciones 1 - 4. En particular, el fragmento C de $U = C - R$ se superpone con G en D1, y el fragmento AB, CH-CH no conduce, frente a D - E en AB de D1, a una nueva selección, dado que D - E constituyen una unidad o no pueden ser seleccionados independientemente entre sí. Son considerados por ello como una elección unitaria de una lista.

El estado de la técnica más cercano está representado por el documento D1. El mismo revela la preparación de derivados de epotilona a partir de los fragmentos $A + B = A - B$ y $A - B + C = A - B - C$. Como objetivo de la presente invención se considera la disponibilidad de un procedimiento alternativo para la preparación de epotilonas. Desde el punto de vista de la parte experimental se puede asumir que este problema queda resuelto en la solicitud. En tanto el objeto de la presente solicitud pueda ser considerado como novedoso, los fragmentos A, B y C, no obstante, son tan similares a los de D1 que la solución es evidente para el especialista. El objetivo fundamental de la solicitud debe ser visto bajo el aspecto de un procedimiento alternativo que presente propiedades inesperadas con respecto al estado de la técnica más cercano (D1). Sin resultados experimentales comparativos u otros argumentos para justificar la patentabilidad, no se puede evaluar si la invención cumple con los requisitos del artículo PCT 33(3). La presente solicitud parece no cumplir con los requisitos del artículo PCT 33(2), porque el objeto de las reivindicaciones no es novedoso. La reivindicación 9 y las páginas 40 - 50 de la descripción de D1 (WO 99/07692) se refieren, entre otras cosas, a un procedimiento para la preparación de derivados de epotilona a partir de los fragmentos $A + B = A - B$ y $A - B + C = A - B - C$, donde todos los tres fragmentos se superponen estructuralmente con los A, B y C reivindicados en la presente. La fórmula AB de la reivindicación 9 de D1 parece entonces lesionar lo novedoso para la presente reivindicación 5. El procedimiento de la reivindicación 9 de D1 parece asimismo lesivo de lo novedoso para las presentes reivindicaciones 1 - 4. En particular, el fragmento C de $U = C - R$ se superpone con G en D1, y el fragmento AB, CH-CH no conduce, frente a D - E en AB de D1, a una nueva selección, dado que D - E constituyen una unidad o no pueden ser seleccionados independientemente entre sí. Son considerados por ello como una elección unitaria de una lista.

El estado de la técnica más cercano está representado por el documento D1. El mismo da a conocer la elaboración de derivados de epotilona a partir de los fragmentos $A + B = A - B$ y $A - B + C = A - B - C$. Se considera la puesta a disposición de un procedimiento alternativo para la elaboración de epotilonas como objetivo de la presente invención. Con respecto a la parte experimental, se puede suponer que este problema queda solucionado en la solicitud. En tanto el objeto de la presente solicitud pueda ser considerado novedoso, los fragmentos A, B y C son tan similares a los de D1 que la solución es obvia para el especialista en la materia. El objetivo fundamental de la solicitud se debe considerar entonces bajo el aspecto de un procedimiento alternativo que presente propiedades inesperadas o sorprendentes con respecto al estado de la técnica más cercano (D1). Sin resultados de ensayos comparativos u otros argumentos por los cuales la invención merezca ser patentable, no se puede evaluar si la invención cumple con los requisitos del artículo PCT 33(3).

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

13

PCT

117
X

An:

Schering Aktiengesellschaft
Müllerstrasse 178
D-13342 Berlin
ALLEMAGNE

11. JULI 2005

ON-PR

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG
DES INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
BERICHTS ZUR PATENTIERBARKEIT
(Regel 71.1 PCT)

TH

Absenddatum
(Tag/Monat/Jahr) 07.07.2005

Aldanzzeichen des Anmelders oder Anwalts 53110AWO		WICHTIGE MITTEILUNG	
Internationales Aldanzzeichen PCT/EP2004/006685	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 19.06.2004	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 03.07.2003	
Anmelder SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT			

1. Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß ihm die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde hiermit den zu der internationalen Anmeldung erstellten internationalen vorläufigen Bericht zur Patentierbarkeit, gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen, übermittelt.
2. Eine Kopie des Berichts wird - gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen - dem Internationalen Büro zur Weiterleitung an alle ausgewählten Ämter übermittelt.
3. Auf Wunsch eines ausgewählten Amtes wird das Internationale Büro eine Übersetzung des Berichts (jedoch nicht der Anlagen) ins Englische anfertigen und diesem Amt übermitteln.

4. ERINNERUNG

Zum Eintritt in die nationale Phase hat der Anmelder vor jedem ausgewählten Amt innerhalb von 30 Monaten ab dem Prioritätsdatum (oder in manchen Ämtern noch später) bestimmte Handlungen (Einreichung von Übersetzungen und Entrichtung nationaler Gebühren) vorzunehmen (Artikel 39 (1)) (siehe auch die durch das Internationale Büro im Formblatt PCT/IB/301 übermittelte Information).

Ist einem ausgewählten Amt eine Übersetzung der internationalen Anmeldung zu übermitteln, so muß diese Übersetzung auch Übersetzungen aller Anlagen zum internationalen vorläufigen Bericht zur Patentierbarkeit enthalten. Es ist Aufgabe des Anmelders, solche Übersetzungen anzufertigen und den betroffenen ausgewählten Ämtern direkt zuzuleiten.

Weitere Einzelheiten zu den maßgebenden Fristen und Erfordernissen der ausgewählten Ämter sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

Der Anmelder wird auf Artikel 33(5) hingewiesen, in welchem erklärt wird, daß die Kriterien für Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit, die im Artikel 33(2) bis (4) beschrieben werden, nur für die internationale vorläufige Prüfung Bedeutung haben, und daß "jeder Vertragsstaat (...) für die Entscheidung über die Patentfähigkeit der beanspruchten Erfindung in diesem Staat zusätzliche oder abweichende Merkmale aufstellen" kann (siehe auch Artikel 27(5)). Solche zusätzlichen Merkmale können z.B. Ausnahmen von der Patentierbarkeit, Erfordernisse für die Offenbarung der Erfindung sowie Klarheit und Stützung der Ansprüche betreffen.

Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80299 München Tel. +49 89 2369 - 0 Tlx 523855 epmu d Fax +49 89 2369 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Brell, S Tel. +49 89 2369-7271 
--	---

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

(Kapitel II des Vertrags über die Internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 53110AWO	WEITERES VORGEHEN siehe Formblatt PCT/IPEA/16	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP2004/006685	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 19.06.2004	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 03.07.2003
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07C49/17, C07D417/06, C07D493/04		
Anmelder SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT		
1. Bei diesem Bericht handelt es sich um den internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, der von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde nach Artikel 35 erstellt wurde und dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt wird. 2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt <u>9</u> Blätter einschließlich dieses Deckblatts. 3. Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; diese umfassen a. ☐ (an den Anmelder und das Internationale Büro gesandt) insgesamt Blätter; dabei handelt es sich um ☐ Blätter mit der Beschreibung, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit Berichtigungen, denen die Behörde zugestimmt hat (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsvorschriften). ☐ Blätter, die frühere Blätter ersetzen, die aber aus den in Feld Nr. 1, Punkt 4 und im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde eine Änderung enthalten, die über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgeht. b. ☐ (nur an das Internationale Büro gesandt) insgesamt (bitte Art und Anzahl der/dies elektronischen Datenträger(s) angeben), der/die ein Sequenzprotokoll und/oder die dazugehörigen Tabellen enthält/enhalten, nur in computerlesbarer Form, wie im Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll angegeben (siehe Abschnitt 602 der Verwaltungsvorschriften).		
4. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten: ☒ Feld Nr. I Grundlage des Bescheides ☐ Feld Nr. II Priorität ☐ Feld Nr. III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit ☐ Feld Nr. IV Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung ☒ Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung ☐ Feld Nr. VI Bestimmte angeführte Unterlagen ☐ Feld Nr. VII Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung ☐ Feld Nr. VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung		
Datum der Einreichung des Antrags 01.12.2004	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 07.07.2005	
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80288 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Beauftragter Seelmann, I Tel. +49 89 2399- 	

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT
ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT**

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/006685

119
X

Feld Nr. I Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der Sprache beruht der Bericht auf der internationalen Anmeldung in der Sprache, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.
- ☐ Der Bericht beruht auf einer Übersetzung aus der Originalsprache in die folgende Sprache, bei der es sich um die Sprache der Übersetzung handelt, die für folgenden Zweck eingereicht worden ist:
- ☐ internationale Recherche (nach Regeln 12.3 und 23.1 b))
 - ☐ Veröffentlichung der internationalen Anmeldung (nach Regel 12.4)
 - ☐ Internationale vorläufige Prüfung (nach Regeln 55.2 und/oder 55.3)
2. Hinsichtlich der Bestandteile* der internationalen Anmeldung beruht der Bericht auf *(Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt)*:

Beschreibung, Seiten

1-36 In der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-5 In der ursprünglich eingereichten Fassung

☐ einem Sequenzprotokoll und/oder etwaigen dazugehörigen Tabellen - siehe Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll

3. ☐ Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:
- ☐ Beschreibung: Seite
 - ☐ Ansprüche: Nr.
 - ☐ Zeichnungen: Blatt/Abb.
 - ☐ Sequenzprotokoll (*genaue Angaben*):
 - ☐ etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen (*genaue Angaben*):
4. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der diesem Bericht beigelegten und nachstehend aufgelisteten Änderungen erstellt worden, da diese aus den im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2 c)).
- ☐ Beschreibung: Seite
 - ☐ Ansprüche: Nr.
 - ☐ Zeichnungen: Blatt/Abb.
 - ☐ Sequenzprotokoll (*genaue Angaben*):
 - ☐ etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen (*genaue Angaben*):

* Wenn Punkt 4 zutrifft, können einige oder alle dieser Blätter mit der Bemerkung "ersetzt" versehen werden.

120
120

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT
ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT**

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/006685

Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Artikel 35 (2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

- 1. Feststellung
Neuheit (N) Ja: Ansprüche
Nein: Ansprüche 1-5
Erfinderische Tätigkeit (IS) Ja: Ansprüche
Nein: Ansprüche 1-5
Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) Ja: Ansprüche: 1-5
Nein: Ansprüche:

- 2. Unterlagen und Erklärungen (Regel 70.7):
siehe Beiblatt

121
X

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
BERICHT ZUR PATENTIERBARKEIT
(BEIBLATT)**

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/006685

Die vorliegende Anmeldung scheint die Erfordernisse des Artikels 33 (2) PCT nicht zu erfüllen, weil der Gegenstand der Ansprüche nicht neu ist. Anspruch 9 und die Seiten 49-50 der Beschreibung von D1 (WO 99/07692 A) beziehen sich u.a. auf ein Verfahren zur Herstellung von Epothilon Derivaten aus den Fragmenten $A+B = A-B$ und $A-B + C = A-B-C$, wobei alle drei Fragmente strukturell mit den gegenwärtig beanspruchten A, B und C überlappen. Die Formel AB in Anspruch 9 von D1 scheint daher neuheitsschädlich für den gegenwärtigen Anspruch 5 zu sein. Das Verfahren aus Anspruch 9 aus D1 scheint ebenfalls neuheitsschädlich für die gegenwärtigen Ansprüche 1-4 zu sein. Insbesondere scheint im C Fragment $U=C-R$ mit G in D1 zu überlappen und im Fragment AB führt CH-CH vis-a-vis D-E in AB aus D1 nicht zu einer neuen Auswahl, da D-E eine Einheit bilden, bzw. nicht unabhängig voneinander gewählt werden können. Es wird daher als eine einfache Auswahl aus einer Liste angesehen.

Der nächstliegende Stand der Technik wird durch das Dokument D1 repräsentiert. Es offenbart die Herstellung von Epothilon Derivaten aus den Fragmenten $A+B = A-B$ und $A-B + C = A-B-C$. Als Aufgabe der vorliegenden Erfindung wird das zur Verfügung stellen eines alternativen Verfahrens zur Herstellung von Epothilonen angesehen. Im Hinblick auf den experimentellen Teil, kann angenommen werden, daß dieses Problem in der Anmeldung gelöst wird. Sofern der Gegenstand der gegenwärtigen Anmeldung als Neu angesehen werden kann, sind die Fragmente A, B und C jedoch mit denen aus D1 so ähnlich, daß die Lösung für den Fachmann nahe liegt. Die der Anmeldung zugrundeliegende Aufgabe muß daher unter dem Aspekt eines alternativen Verfahrens, das unerwartete oder überraschende Eigenschaften gegenüber dem nächsten Stand der Technik (D1) aufweist, gesehen werden. Ohne vergleichende Testergebnisse oder andere Argumente, warum die Erfindung patentfähig sein sollte, kann nicht beurteilt werden, ob die Erfindung die Erfordernisse des Artikels 33(3) PCT erfüllt. Die vorliegende Anmeldung scheint die Erfordernisse des Artikels 33 (2) PCT nicht zu erfüllen, weil der Gegenstand der Ansprüche nicht neu ist. Anspruch 9 und die Seiten 49-50 der Beschreibung von D1 (WO 99/07692 A) beziehen sich u.a. auf ein Verfahren zur Herstellung von Epothilon Derivaten aus den Fragmenten $A+B = A-B$ und $A-B + C = A-B-C$, wobei alle drei Fragmente strukturell mit den gegenwärtig beanspruchten A, B und C überlappen. Die Formel AB in Anspruch 9 von D1 scheint daher neuheitsschädlich für den gegenwärtigen Anspruch 5 zu sein. Das Verfahren aus Anspruch 9 aus D1 scheint ebenfalls neuheitsschädlich für die gegenwärtigen Ansprüche 1-4 zu sein. Insbesondere scheint im C Fragment $U=C-R$ mit G in D1 zu überlappen und im Fragment AB führt CH-CH vis-a-vis D-E in AB aus D1 nicht zu einer neuen Auswahl, da D-E eine Einheit bilden, bzw. nicht unabhängig voneinander gewählt werden können. Es wird daher als eine einfache Auswahl aus einer Liste angesehen.

Der nächstliegende Stand der Technik wird durch das Dokument D1 repräsentiert. Es offenbart die Herstellung von Epothilon Derivaten aus den Fragmenten $A+B = A-B$ und $A-B + C = A-B-C$. Als Aufgabe der vorliegenden Erfindung wird das zur Verfügung stellen eines alternativen Verfahrens zur Herstellung von Epothilonen angesehen. Im Hinblick auf den experimentellen Teil, kann angenommen werden, daß dieses Problem in der Anmeldung

122
29

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
BERICHT ZUR PATENTIERBARKEIT
(BEIBLATT)**

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/006685

gelöst wird. Sofern der Gegenstand der gegenwärtigen Anmeldung als Neu angesehen werden kann, sind die Fragmente A, B und C jedoch mit denen aus D1 so ähnlich, daß die Lösung für den Fachmann nahe liegt. Die der Anmeldung zugrundeliegende Aufgabe muß daher unter dem Aspekt eines alternativen Verfahrens, das unerwartete oder überraschende Eigenschaften gegenüber dem nächsten Stand der Technik (D1) aufweist, gesehen werden. Ohne vergleichende Testergebnisse oder andere Argumente, warum die Erfindung patentfähig sein sollte, kann nicht beurteilt werden, ob die Erfindung die Erfordernisse des Artikels 33(3) PCT erfüllt.

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES

123 ~~23~~

PCT
Informe de Búsqueda Internacional

(Artículo PCT 18, así como reglas PCT 43 y 44)

Referencia del solicitante o del agente 53110AWO	PROCEDER Ver notificación del envío del informe de búsqueda internacional (formulario PCT/ISA/220), así como, en tanto corresponda, el siguiente punto 5.	
Referencia Internacional PCT/EP 2004/006685	Fecha de presentación Internacional 19.06.2004	Fecha de prioridad (la más antigua) (día/mes/año) 03.07.2003
*Solicitante SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT		

Este Informe de Búsqueda Internacional fue elaborado por el Organismo de Búsqueda Internacional 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, 3 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. Con respecto al 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. ☐ Con respecto a los nucleótidos y/o aminoácidos revelados en la solicitud internacional, ver campo Nº 1

2. ☐ Determinadas reivindicaciones no eran investigables (ver campo II).

3. ☐ Escasa uniformidad de la invención (ver campo III).

4. Con respecto al título de la invención,

☒ se aprueba el texto presentado por el solicitante.

☐ el texto fue establecido por el organismo como sigue:

5. Con respecto al 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.

6. Con respecto a las ilustraciones

a. Con el resumen se debe publicar la siguiente figura de Las Ilustraciones: figura Nº 1 .

☐ sugerida el solicitante.

☐ seleccionada por el organismo, dado que el mismo solicitante no sugiere ninguna figura.

☐ seleccionada por el organismo, dado que esta figura caracteriza mejor la invención.

b. ☐ con el resumen no se publica ninguna de las ilustraciones

124
X

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL		Referencia Internacional PCT/EP 2004/006885
A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD		
IPK7 C07C49/17 C07D417/06 C07D493/04		
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)		
IPK 7 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, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de las piezas consideradas	Con referencia a reivindicación N°
X	WO 99/07892 A (KLAR, ULRICH; SCHERING AG (DE); BUCHMANN BERND (DE); SKUBALA WERNER O) 18 de febrero de 1999 (1999.02.18) mencionado en la solicitud página 48, renglón 1 – página 50 renglón 15; reivindicación 9	1 – 5
☐ Se pueden escoger otras publicaciones en la continuación del campo C ☒ Ver familia de patentes en el anexo		
"A" Categorías particulares indicadas en publicaciones 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 "Z" publicación que es miembro de la misma familia	
Fecha de finalización de la búsqueda internacional		Fecha de envío del Informe de Búsqueda Internacional
13 de octubre de 2004		20.10.2004
Nombre y Código Postal del Organismo de Búsqueda Internacional European Patent Office – P.B. 6818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel.: (+31-70) 340-2040; Tx: 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016		Funcionario Apoderado Seelmann, I

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
Detalle de publicaciones que pertenecen a la misma familia de patentes

Referencia Internacional

PCT/EP 2004/006685

Documentos de Patente citados en el Informe de Búsqueda	Fecha de la publicación	Miembros de la familia de patentes	Fecha de la publicación
WO 9907692 A	18.02.1999	DE 19735574 A1	11.02.1999
		DE 19735575 A1	11.02.1999
		DE 19735578 A1	11.02.1999
		DE 19748928 A1	29.04.1999
		DE 19749717 A1	06.05.1999
		DE 19751200 A1	20.05.1999
		DE 19813821 A1	23.09.1999
		AU 9340998 A	01.03.1999
		CA 2299608 A1	18.02.1999
		WO 9907692 A2	18.02.1999
		EP 1005465 A2	07.06.2000
		JP 2001512723 T	28.08.2001
		US 2003144523 A1	31.07.2003
		ZA 9810403 A	15.05.2000

125
X

Dependencia: 8000 DIVISION DE NUEVAS OPERACIONES



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

**Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones**

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

PATENTE DE INVENCION ()	MODELO DE UTILIDAD ()	USUARIO ()	RADICADOR ()
-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 se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica y 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 se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de Identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	

Firma Responsable:**Fecha:**

127

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RAISBECK J. IAN

REFERENCIA	Radicación No.	6 9530
	Solicitud internacional	EP2004/006685
	Fecha inicio fase nacional	03/02/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	3369

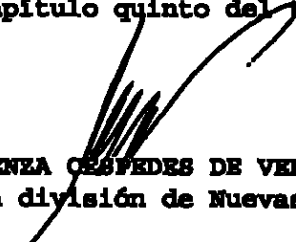
Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

2. En la documentación allegada no se evidencia la existencia y representación de la sociedad solicitante, por lo tanto debe allegar el documento que así lo acredite.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifiquese al presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMONA CRESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 24 MAR. 2006
jramos