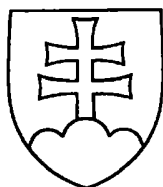


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky: 18. 2. 2000
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 19908765.2
19954230.9
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 18. 2. 1999
4. 11. 1999
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: DE, DE
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: 4. 4. 2002
Vestník ÚPV SR č.: 4/2002
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: PCT/EP00/01333
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: WO00/49021

(11), (21) Číslo dokumentu:

1185-2001

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl. 7:

C07D493/00,
A61P 35/00

(71) Prihlasovateľ: Schering Aktiengesellschaft, Berlin, DE;

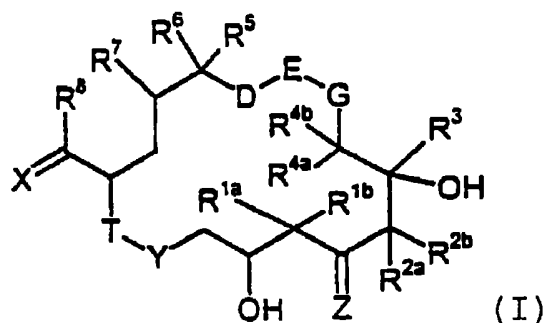
(72) Pôvodca: Klar Ulrich, Berlin, DE;
Skuballa Werner, Berlin, DE;
Buchmann Bernd, Hohen Neuendorf, DE;
Schwede Wolfgang, Berlin, DE;
Schirner Michael, Berlin, DE;

(74) Zástupca: Čechvalová Dagmar, Bratislava, SK;

(54) Názov Deriváty epotilónu, spôsoby ich výroby a ich farmaceutické použitie

(57) Anotácia:

Sú opísané epotilónové deriváty všeobecného vzorca (I), kde R^8 je halogénový atóm alebo kyanoskupina, X je kyslíkový atóm, dve alkoxy skupiny OR^{23} , C_{2-10} -alkylén- α , ω -dioxoskupina, H/OR^9 alebo skupina $CR^{10}R^{11}$, kde R^{23} je C_{1-20} -alkylový zvyšok, R^9 je vodík alebo ochranná skupina PG^x , R^{10} , R^{11} sú rovnaké alebo rôzne, sú vodík, C_{1-20} -alkylový, aryllový, C_{7-20} -aralkylový zvyšok alebo R^{10} , R^{11} tvoria spolu s metylénovým uhlíkovým atómom 5 až 7 členný karbocyklický kruh, T-Y je skupina $O-C(=O)$, $O-CH_2$, $CH_2C(=O)$, $NR^{24}-C(=O)$, $NR^{24}-SO_2$, R^{24} je H, C_{1-10} -alkyl, Z je O alebo H/OR^{12} , kde R^{12} je H alebo ochranná skupina PG^z , G je atóm O alebo skupina CH_2 a význam zvyšných substituentov je uvedený v opise. Ďalej sú opísané medziprodukty na ich prípravu a farmaceutické preparáty s ich obsahom na terapiu malígnych nádorov.



PV 1185-2001

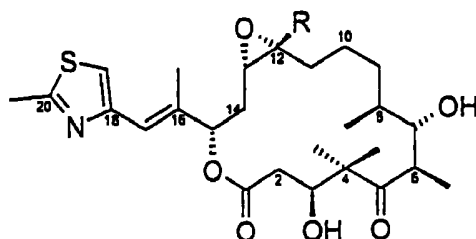
Deriváty epothilonu, spôsoby ich výroby a ich farmaceutické použitie

Oblasť techniky

Vynález sa týka nových derivátov epothilonu, ktoré sú vhodné na výrobu medikamentov.

Doterajší stav techniky

Van Höfle a kol. opísal cytotoxické pôsobenie prírodnej látky Epothilonu A (R = vodík) a Epothilonu B (R = metyl), napr. v Angew. Chem. 1996, 108, 1671-1673.



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

Kvôli *in vitro* selektivite proti bunkovým líniam prsníkových a črevných buniek a kvôli ich v porovnaní s Taxolom značne zvýšenej aktivite proti multirezistentným nádorovým líniam viažucim P-glykoproteín, rovnako ako vďaka ich oproti taxolu zlepšeným fyzikálnym vlastnostiam, napr. vďaka ich tridsaťkrát vyššej rozpustnosti vo vode, je táto skupina prírodných zlúčenín zvlášť zaujímavá pre vývoj nových liečiv na terapiu malígnych nádorov. Prírodné látky nie sú ako chemicky, tak aj metabolicky dostatočne stabilné pre vývoj nových liečiv. Na odstránenie tejto nevýhody sú potrebné modifikácie prírodných látok. Takéto modifikácie sú možné len cestou totálnej syntézy a existujúce syntetické stratégie dovoľujú široké spektrum modifikácií prírodných látok. Cieľom štruktúrnych zmien je tiež rozšírenie terapeutického použitia. Dosiahlo sa to prostredníctvom zlepšenia selektivity

účinku a/alebo zvýšením sily pôsobenia a/alebo znížením nežiaducich toxických vedľajších účinkov, pozri napr. opis v Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1998, 95, 9642-9647.

Totálna syntéza epothilonu A je opísaná von Schinzerom a kol. (v Chem. Eur. J. 1996, 2, č. 11, 1477-1482 a v Angew. Chem. 1997, 109, č. 5, 543-544). Epothilonové deriváty sú opísané už von Höflom a kol. vo WO 97/19086. Tieto deriváty sa pripravili vychádzajúc z prírodného epothilonu A alebo B. Tiež epothilon C a D (dvojitá väzba medzi uhlíkovými atómami 12 a 13: Epothilon C = Desoxyepothilon A; Epothilon D = Desoxyepctilon B) sa tu opísali ako možné produkty. Ďalšie syntézy epothilonu a epothilonových derivátov sú opísané vo von Nicolaou a kol., Angew. Chem. 1997, 109, č. 1/2, 17072. Syntéza epcthilonu A a B a niektorých epothilonových analógov je opísaná v Nature, vol. 387, 1997, 268-272, syntéza epothilonu A a jeho derivátov je opísaná v J. Am. Chem. Soc., 119, 34, 1997, 7960-7973, rovnako ako syntéza epothilonu A a B a niektorých epothilonových analógov opísaná v J. Am. Chem. Soc., vol. 119, 34, 1997, 7974-7991 (von Nicolaou a kol.).

Podobne, von Nicolaou a kol. opísal v Angew. Chem. 1997, 109, 19, 2181-2187 prípravu analógov epothilonu A prostredníctvom kombinatorickej chémie na pevnej fáze. Opísali sa tu tiež analógy epothilonu B.

Deriváty epothilonu, čiastočne tiež epothilcnu C a D, sú ďalej opísané v patentovej prihláške WO 99/07692, WO 99/02514, WO 99/01124, WO 99/67252, WO 98/25929, WO 97/19086, WO 98/38192, WO 99/22461 a WO 99/58534.

V doteraz známych epothilonových derivátoch nie sú známe zlúčeniny nesúce na uhlíku č. 16 epothilonového zvyšku halogénový atóm.

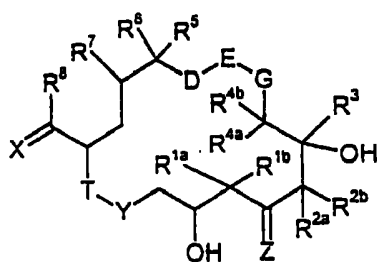
Obsah prioritných dokumentov DE 199 08 765.2 a DE 199 54 230.9 k predloženej patentovej prihláške, rovnako ako

WO 99/07692 je tu zahrnutý ako referencia.

Cieľom predloženej prihlášky je zaistenie nových epothilono- vých derivátov, ktoré sú chemicky a tiež metabolicky dostatočne stabilné pre vývoj liečiv, a ak ide o porovnanie s prírodnými derivátmi, majú lepšiu terapeutický záber, lepšiu selektivitu ich pôsobenia a/alebo menšie nežiaduce toxické vedľajšie pôsobenie a/alebo lepšiu silu účinku.

Podstata vynálezu

Predložený vynález opisuje nové deriváty epothilonu všeobecného vzorca I



(I)

kde

R^{1a} , R^{1b} sú rovnaké alebo rôzne a sú vodík, C_1 až C_{10} alkyl, aryl, C_7 až C_{20} aralkyl, alebo spolu tvoria $-(CH_2)_m-$ skupinu, kde $m = 2, 3, 4$ alebo 5 ,

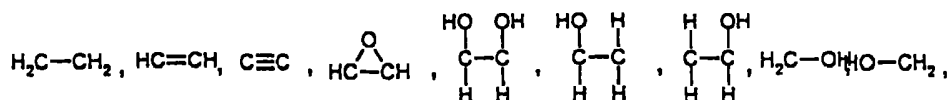
R^{2a} , R^{2b} sú rovnaké alebo rôzne a sú vodík, C_1 až C_{10} alkyl, aryl, C_7 až C_{20} aralkyl, alebo spolu tvoria $-(CH_2)_n-$ skupinu, kde $n = 2, 3, 4$ alebo 5 ,

R^3 je vodík, C_1 až C_{10} alkyl, aryl, C_7 až C_{20} aralkyl,

G je atóm kyslíka alebo skupina CH_2 ,

R^{4a} , R^{4b} sú rovnaké alebo rôzne a sú vodík, C_1 až C_{10} alkyl, aryl, C_7 až C_{20} aralkyl, alebo spolu tvoria $-(CH_2)_p-$ skupinu, kde $p = 2, 3, 4$ alebo 5 ,

D-E je skupina



R^5 je vodík, C_1 až C_{10} alkyl, aryl, C_7 až C_{20} aralkyl, CO_2H , CO_2 -alkyl, CH_2OH , CH_2C -alkyl, CH_2O -acyl, CN , CH_2NH_2 , $\text{CH}_2\text{N}(\text{alkyl}, \text{acyl})_{1,2}$, CH_2Hal ,

R^6 , R^7 je vodík, tvoria spolu ďalšiu väzbu alebo kyslíkový atóm,

R^8 je atóm halogénu alebo kyanoskupina,

X je kyslíkový atóm, dve alkoxy skupiny OR^{23} , C_2 až C_{10} -alkylén- α , ω -dioxoskupina, ktorá môže byť rovná alebo rozvetvená, H/OR^9 alebo skupina $\text{CR}^{10}\text{R}^{11}$,

kde R^{23} je C_1 až C_{20} alkylový zvyšok,

R^9 je vodík alebo ochranná skupina PG^* ,

R^{10} , R^{11} sú rovnaké alebo rôzne, sú vodík, C_1 až C_{20} alkylový, aryl-
lový, C_7 až C_{20} aralkylový zvyšok alebo

R^{10} , R^{11} tvoria spolu s metylénovým uhlíkovým atómom 5 až 7-členný karbocyklický kruh,

T-Y je skupina O-C(=O) , O-CH_2 , $\text{CH}_2\text{C(=O)}$, $\text{NR}^{24}-\text{C(=O)}$, $\text{NR}^{24}-\text{SO}_2$,

R^{24} je vodík, C_1 až C_{10} alkyl,

Z je kyslíkový atóm alebo H/OR^{12} ,

kde R^{12} je vodík alebo ochranná skupina PG^2 .

Atóm halogénu R^5 môže byť fluór, chlór, bróm alebo jód. Pri-
čom fluór, chlór a bróm sú výhodné, a fluór a chlór sú zvlášť
výhodné.

R^{2a} sú najmä metylová, etylová, propylová alebo butylová
skupina.

Substituenty R^{1a} a R^{1b} tvoria spolu výhodne trimetylénovú
skupinu alebo sú R^{1a} a R^{1b} metylová skupina. $\text{R}^{10}/\text{R}^{11}$ v skupine X sú
výhodne 2-pyridylový zvyšok/vodík alebo 2-metyl-4-tiazolylový

zvyšok/vodík alebo 2-hydroxymetyl-4-tiazolylový zvyšok/vodík alebo 2-metyl-4-oxazolylový zvyšok/vodík alebo 2-hydroxymetyl-4-oxazolylový zvyšok/vodík.

T-Y je výhodne skupina $O-C(=O)$ alebo skupina $NR^{24}-C(=O)$.

Z je predovšetkým kyslíkový atóm.

V preferovaných zlúčeninách všeobecného vzorca I sa medzi uhlíkovými atómami 10 a 11 nachádza jednoduchá väzba, to znamená, že -D-E- označuje etylénovú skupinu.

Okrem toho, v zlúčeninách podľa tohto vynálezu R^3 je obvykle vodíkový atóm.

Substituenty R^{4a}/R^{4b} je najmä kombinácia H/CH_3 .

V jednom z uskutočnení tohto vynálezu sú zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R^8 je fluór alebo chlór a $R^{1a}+R^{1b}$ tvoria spolu trimetylénovú skupinu.

Podobne, ďalšie uskutočnenie tohto vynálezu sa týka zlúčenín všeobecného vzorca I, kde R^8 je fluór alebo chlór a R^{10}/R^{11} je 2-pyridylový zvyšok/vodík.

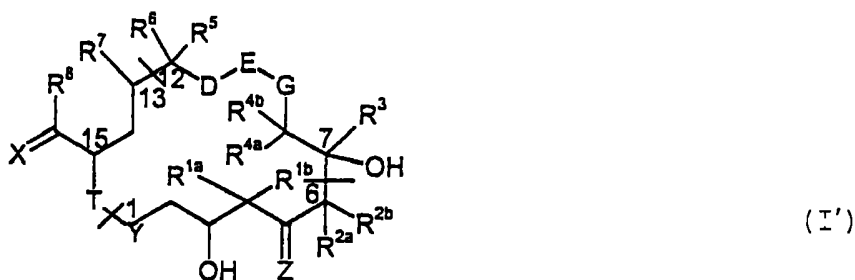
Ďalšie uskutočnenie tohto vynálezu obsahuje zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R^8 je fluór alebo chlór a R^{2a}/R^{2b} je etyl/vodík.

V ďalšom uskutočnení tohto vynálezu sú zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R^8 je fluór alebo chlór a $R^{1a} + R^{1b}$ tvoria spolu trimetylénovú skupinu a R^{1a}/R^{1b} je etyl/vodík.

Ďalší variant uskutočnenia tohto vynálezu sa týka zlúčenín, kde R^8 je fluór alebo chlór, R^{2a}/R^{2b} je etyl/vodík a R^{10}/R^{11} sú 2-pyridylový zvyšok/vodík.

Ďalšie uskutočnenia tohto vynálezu vyplývajú zo znakov ďalej uvedených nárokov.

Príprava nových epothilonových derivátov je založená na spojení troch fragmentov A, B a C. Vedie to k vzniku epothilonových derivátov, obsahujúcich atómy halogénu podľa tohto vynálezu, ktoré majú v pozícii R^8 napríklad metyl alebo dlhšie alkylové skupiny, opísané v DE 197 51 200.3, podanom 13.11.1997, rovnako ako v zodpovedajúcom WO 99/07692. Miesta rozpojenia sú znázornené na všeobecnom vzorci I'.



A označuje C1-C6 fragment (epothilonové značenie) všeobecného vzorca



kde

význam R^{1a}, R^{1b}, R^{2a} a R^{2b} bol už definovaný pre R^{1a}, R^{1b}, R^{2a} a R^{2b} ,

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

R^{14} je vodík, $OR^{14a}, Hal, OSO_2R^{14b}$,

R^{13a}, R^{14a} sú vodík, SO_2 -alkyl, SO_2 -aryl, SO_2 -aralkyl alebo spolu tvoria $-(CH_2)_5$ -skupinu alebo tvoria spolu $CR^{13a}R^{15b}$ skupinu,

R^{13b}, R^{14b} sú vodík, C_1 až C_{20} alkyl, aryl, C_7 až C_{20} aralkyl,

R^{15a}, R^{15b} sú rovnaké alebo rôzne a sú vodík, C_1 až C_{15} alkyl, aryl, C_7 až C_{20} aralkyl alebo tvoria spolu $-(CH_2)_q$ -skupinu,

Hal je halogén (F, Cl, Br, I),

o je 2 až 4,

q je 3 až 6,

zahŕňa všetky stereoizoméry alebo ich zmesi

rovnako ako éterované alebo esterované voľné hydroxyskupiny v R^{13} a R^{14} , voľné karbonylové skupiny v A a R^{13} môžu byť ketalizované, prevedené na enolétery alebo redukované rovnako ako voľné kyslé skupiny v A môžu sa previesť na soli pôsobením zásad.

B označuje C7 - C12 fragment (epothilonové značenie) všeobecného vzorca



kde

význam $R^{3'}$, $R^{4a'}$, $R^{4b'}$ a $R^{5'}$ bol už definovaný pre R^3 , R^{4a} , R^{4b} a R^5 ,

D, E a G majú rovnaký význam ako vo všeobecnom vzorci I, a

V je atóm kyslíka, dve alkokyskupiny OR^{17} , C_2 až C_{10} alkylén- α,ω -dioxoskupina, ktorá môže byť rovná alebo rozvetvená alebo H/OR^{16}

W je atóm kyslíka, dve alkokyskupiny OR^{19} , C_2 až C_{10} alkylén- α,ω -dioxoskupina, ktorá môže byť rovná alebo rozvetvená alebo H/OR^{18}

R^{16} , R^{18} sú nezávisle od seba vodík alebo ochranná skupina PG^1 ,

R^{17} , R^{19} sú nezávisle od seba C_1 až C_{20} alkyl.

C označuje C13-C16 fragment (epothilonové značenie) všeobecného vzorca



kde

R^8 má rovnaký význam ako R^8 vo všeobecnom vzorci I, a

R^7 je vodíkový atóm,

T' je skupina OR^{20} , kde R^{20} je vodík alebo ochranná skupina, PG^2 , atóm halogénu, ako napríklad bróm alebo jód, azidoskupina alebo chránená aminoskupina,

R^{21} je hydroxyskupina, halogén, chránená hydroxyskupina OPG^3 , fosfóniumhalogenidový zvyšok $PPh_3^+Hal^-$ (Ph = fenyl; Hal = F, Cl, Br, I), fosfonátový zvyšok $P(O)(OQ)_2$ (Q = C_1 až C_{10} alkyl alebo fenyl) alebo fosfínoxidový zvyšok $P(O)Ph_2$ (Ph = fenyl),

U je kyslíkový atóm, dve alkoxyskupiny OR^{23} , C_2 až C_{10} alkylén- α , ω -dioxoskupina, ktorá môže byť rovná alebo rozvetvená, alebo H/OR^9 alebo skupina $CR^{10}R^{11}$, kde

R^{23} je C_1 až C_{20} alkylový zvyšok,

R^9 je vodík alebo ochranná skupina PG^3 ,

R^{10} , R^{11} sú rovnaké alebo rôzne a sú vodík, C_1 až C_{20} alkyl, aryl, C_7 až C_{20} aralkyl alebo

R^{10} a R^{11} spolu s metylénovým uhlíkovým atómom tvoria 5 až 7 členný karbocyklický kruh.

Ako alkylové skupiny R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13b} , R^{14b} , R^{15a} , R^{15b} , R^{17} a R^{23} sú rovné alebo rozvetvené alkylové skupiny majúce 1 až 20 atómov uhlíka, ako napríklad metyl, etyl, propyl, izopropyl, butyl, izobutyl, terc-butyl, pentyl, izopentyl, neopentyl, heptyl, hexyl, decyl.

Alkylové skupiny R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13b} , R^{14b} , R^{15a} , R^{15b} , R^{17} a R^{23} môžu byť perfluórované alebo substituované s 1 až 5 atómami halogénu, hydroxyskupinami, C_1 až C_4 alkoxyskupinami, C_6 až C_{12} arylovými skupinami (ktoré môžu byť substituované s 1 až 3 halogénovými atómami).

Ako arylové skupiny R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{10} , R^{11} ,

R^{12} , R^{13b} , R^{14b} , R^{15a} a R^{15b} sú substituované alebo nesubstituované karbocyklické alebo heterocyklické zvyšky s jedným alebo viacerými heteroatómami, ako napr. fenyl, naftyl, furyl, tienyl, pyridyl, pyrazolyl, pyrimidinyl, oxazolyl, pyridaziny, pyrazinyl, chinolyl, tiazolyl, ktoré môžu byť raz alebo viacnásobne substituované s halogénom, OH, O-alkyl, CO_2H , CO_2 -alkyl, $-NH_2$, $-NO_2$, $-N_3$, $-CN$, C_1 až C_{20} -alkyl, C_1 až C_{20} acyl, C_1 až C_{20} acyloxyskupinou. Heteroatómy v heteroarylovom zvyšku môžu byť oxidované, takže napr. tiazolový kruh môže byť vo forme N-oxidu. Ak nie je uvedené inak, definícia "aryl" vždy zahŕňa tiež "heteroaryl". Ako aralkylové skupiny R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^3 , R^4 , R^5 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13b} , R^{14b} , R^{15a} a R^{15b} môžu byť kruhy až do 14 uhlíkových atómov, výhodne 6 až 10 uhlíkových atómov a alkylový reťazec majúci 1 až 8 uhlíkových atómov, výhodne 1 až 4 uhlíkové atómy. Ako aralkylové zvyšky prichádzajú do úvahy napr. benzyl, fenyletyl, naftylmetyl, naftyletyl, furylmetyl, tienyletyl, pyridylpropyl. Kruhy môžu byť raz alebo viacnásobne substituované s halogénom, OH, O-alkyl, CO_2H , CO_2 -alkyl, $-NO_2$, $-N_3$, $-CN$, C_1 až C_{20} -alkyl, C_1 až C_{20} acyl, C_1 až C_{20} acyloxyskupinou.

Alkoxyskupiny obsiahnuté v X všeobecného vzorca I obsahujú 1 až 20 uhlíkových atómov, pričom sú preferované metoxy, etoxy, propoxy, izopropoxy a terc-butyloxy skupiny.

Ako zástupcu ochrannej skupiny PG môžeme uviesť alkyl a/alebo arylsubstituované silylskupiny, C_1 až C_{20} alkyl, C_4 až C_{20} cykloalkyl, kde kruh môže obsahovať atóm kyslíka, aryl, C_7 až C_{20} aralkyl, C_1 až C_{20} acyl, prípadne aroyl.

Ako alkylové, silylové a acylové zvyšky ochrannej skupiny PG prichádzajú do úvahy substituenty známe v odbore. Preferované sú alkylové, prípadne silylové zvyšky ľahko odštiepiteľné z alkyl a silyléterov, ako napr. metoxymetyl, metoxyetyl, etoxyetyl, tetrahydropyrany, tetrahydrofurany, trimetylsilyl, trietylsilyl, terc-butyldimetylsilyl, terc-butyldifenylsilyl, tribenzylsilyl, triizopropylsilyl, benzyl, p-nitrobenzyl, p-metoxybenzy-

lový zvyšok, rovnako ako alkylsulfonylové a arylsulfonylové zvyšky. Ako acylové zvyšky prichádzajú do úvahy formyl, acetyl, propionyl, izopropionyl, pivalyl, butyryl alebo benzoyl, ktoré môžu byť substituované s amino- a/alebo hydroxy skupinami.

Acylové skupiny PG^x prípadne PG^z v R^9 a R^{12} môžu mať 1 až 20 uhlíkových atómov, pričom sú preferované formyl, acetyl, propionyl, izopropionyl a pivalylová skupina.

Ako ochranná skupina aminoskupiny prichádzajú do úvahy skupiny známe v odbore, pričom ako príklad je možné uviesť Boc-, Z-, Benzyl, f-Moc-, Troc-, stabase alebo benzostabasovú skupinu.

Index m v R^{1a} a R^{1b} je výhodne 2, 3 alebo 4.

C_2 až C_{10} -alkylén- α,ω -dioxyskupina v X je výhodne etylénketalová skupina alebo neopentylketalová skupina.

Predložený vynález sa zvlášť týka nasledujúcich zlúčenín:

(4S,7R,8S,9S,13(Z alebo E), 16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentametylcyklohexadec-13-én-2,6-dión,

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-8,8,10,12,16-pentametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión,

(4S,7R,8S,9S,13(Z alebo E), 16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-etyl-16-(1-fluór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametylcyklohexadec-13-én-2,6-dión,

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-10-etyl-3-(1-fluór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión,

(4S,7R,8S,9S,13(Z alebo E), 16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluór-2-(2-metyloxazol-4-yl)etenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentametylcyklohexadec-13-én-2,6-dión,

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluór-2-(2-

-metyloxazol-4-yl)etenyl)-8,8,10,12,16-pentametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión,

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*Z* alebo *E*),16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-7-etyl-16-(1-fluór-2-(2-metyloxazol-4-yl)etenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametylcyklohexadec-13-én-2,6-dión,

(1*RS*,3*S*(*Z*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*RS*)-7,11-Dihydroxy-10-etyl-3-(1-fluór-2-(2-metyloxazol-4-yl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión,

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*Z* alebo *E*),16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluór-2-(2-pyridyl)etenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentametylcyklohexadec-13-én-2,6-dión,

(1*RS*,3*S*(*Z*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*RS*)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluór-2-(2-pyridyl)etenyl)-8,8,10,12,16-pentametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión,

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*Z* alebo *E*),16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-7-etyl-16-(1-fluór-2-(2-pyridyl)etenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametylcyklohexadec-13-én-2,6-dión,

(1*RS*,3*S*(*Z*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*RS*)-7,11-Dihydroxy-10-etyl-3-(1-fluór-2-(2-pyridyl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioxabicyklo-[14.1.0]heptadekán-5,9-dión,

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*Z* alebo *E*),16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-1-aza-5,5,7,9,13-pentametylcyklohexadec-13-én-2,6-dión,

(1*RS*,3*S*(*Z*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*RS*)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-8,8,10,12,16-pentametyl-4-aza-17-oxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión,

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*Z* alebo *E*),16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-7-etyl-16-(1-fluór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-1-aza-5,5,9,13-tetrametylcyklohexadec-13-én-2,6-dión,

(1*RS*,3*S*(*Z*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*RS*)-7,11-Dihydroxy-10-etyl-3-(1-fluór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4-aza-17-oxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión,

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*Z* alebo *E*),16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluór-2-(2-metyloxazol-4-yl)etenyl)-1-aza-5,5,7,9,13-pentametylcyklohexadec-13-én-2,6-dión,

(1*RS*,3*S*(*Z*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*RS*)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluór-2-(2-metyloxazol-4-yl)etenyl)-8,8,10,12,16-pentametyl-4-aza-17-oxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión,

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*Z* alebo *E*),16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-7-etyl-16-(1-fluór-2-(2-metyloxazol-4-yl)etenyl)-1-aza-5,5,9,13-tetrametylcyklohexadec-13-én-2,6-dión,

(1*RS*,3*S*(*Z*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*RS*)-7,11-Dihydroxy-10-etyl-3-(1-fluór-2-(2-metyloxazol-4-yl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4-aza-17-oxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión,

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*Z* alebo *E*),16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluór-2-(2-pyridyl)etenyl)-1-aza-5,5,7,9,13-pentametylcyklohexadec-13-én-2,6-dión,

(1*RS*,3*S*(*Z*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*RS*)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluór-2-(2-pyridyl)etenyl)-8,8,10,12,16-pentametyl-4-aza-17-oxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión,

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*Z* alebo *E*),16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-7-etyl-16-(1-fluór-2-(2-pyridyl)etenyl)-1-aza-5,5,9,13-tetrametylcyklohexadec-13-én-2,6-dión,

(1*RS*,3*S*(*Z*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*RS*)-7,11-Dihydroxy-10-etyl-3-(1-fluór-2-(2-pyridyl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4-aza-17-oxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión,

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*Z* alebo *E*),16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentametylcyklohexadec-13-én-2,6-dión,

(1*RS*,3*S*(*Z*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*RS*)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-8,8,10,12,16-pentametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión,

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*Z* alebo *E*),16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-7-etyl-16-(1-chlór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametyl-

cyklohexadec-13-én-2,6-dión,

(1*RS*, 3*S*(*Z*), 7*S*, 10*R*, 11*S*, 12*S*, 16*RS*)-7,11-Dihydroxy-10-etyl-3-(1-chlór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión,

(4*S*, 7*R*, 8*S*, 9*S*, 13(*Z* alebo *E*), 16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlór-2-(2-metyloxazol-4-yl)etenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentametylcyklohexadec-13-én-2,6-dión,

(1*RS*, 3*S*(*Z*), 7*S*, 10*R*, 11*S*, 12*S*, 16*RS*)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlór-2-(2-metyloxazol-4-yl)etenyl)-8,8,10,12,16-pentametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión,

(4*S*, 7*R*, 8*S*, 9*S*, 13(*Z* alebo *E*), 16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-7-etyl-16-(1-chlór-2-(2-metyloxazol-4-yl)etenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametylcyklohexadec-13-én-2,6-dión,

(1*RS*, 3*S*(*Z*), 7*S*, 10*R*, 11*S*, 12*S*, 16*RS*)-7,11-Dihydroxy-10-etyl-3-(1-chlór-2-(2-metyloxazol-4-yl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]-heptadekán-5,9-dión,

(4*S*, 7*R*, 8*S*, 9*S*, 13(*Z* alebo *E*), 16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlór-2-(2-pyridyl)etenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentametylcyklohexadec-13-én-2,6-dión,

(1*RS*, 3*S*(*Z*), 7*S*, 10*R*, 11*S*, 12*S*, 16*RS*)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlór-2-(2-pyridyl)etenyl)-8,8,10,12,16-pentametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión,

(4*S*, 7*R*, 8*S*, 9*S*, 13(*Z* alebo *E*), 16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-7-etyl-16-(1-chlór-2-(2-pyridyl)etenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametylcyklohexadec-13-én-2,6-dión,

(1*RS*, 3*S*(*Z*), 7*S*, 10*R*, 11*S*, 12*S*, 16*RS*)-7,11-Dihydroxy-10-etyl-3-(1-chlór-2-(2-pyridyl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión,

(4*S*, 7*R*, 8*S*, 9*S*, 13(*Z* alebo *E*), 16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-1-aza-5,5,7,9,13-pentametylcyklohexadec-13-én-2,6-dión,

(1*RS*, 3*S*(*Z*), 7*S*, 10*R*, 11*S*, 12*S*, 16*RS*)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlór-2-(2-

-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-8,8,10,12,16-pentametyl-4-aza-17-oxa-bicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión,

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*Z* alebo *E*),16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-7-etyl-16-(1-chlór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-1-aza-5,5,9,13-tetrametyl-cyklohexadec-13-én-2,6-dión,

(1*RS*,3*S*(*Z*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*RS*)-7,11-Dihydroxy-10-etyl-3-(1-chlór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4-aza-17-oxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión,

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*Z* alebo *E*),16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlór-2-(2-metyloxazol-4-yl)etenyl)-1-aza-5,5,7,9,13-pentametylcyklohexadec-13-én-2,6-dión,

(1*RS*,3*S*(*Z*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*RS*)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlór-2-(2-metyloxazol-4-yl)etenyl)-8,8,10,12,16-pentametyl-4-aza-17-oxa-bicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión,

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*Z* alebo *E*),16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-7-etyl-16-(1-chlór-2-(2-metyloxazol-4-yl)etenyl)-1-aza-5,5,9,13-tetrametyl-cyklohexadec-13-én-2,6-dión,

(1*RS*,3*S*(*Z*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*RS*)-7,11-Dihydroxy-10-etyl-3-(1-chlór-2-(2-metyloxazol-4-yl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4-aza-17-oxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión,

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*Z* alebo *E*),16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlór-2-(2-pyridyl)etenyl)-1-aza-5,5,7,9,13-pentametylcyklohexadec-13-én-2,6-dión,

(1*RS*,3*S*(*Z*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*RS*)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlór-2-(2-pyridyl)etenyl)-8,8,10,12,16-pentametyl-4-aza-17-oxabicyklo-[14.1.0]heptadekán-5,9-dión,

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*Z* alebo *E*),16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-7-etyl-16-(1-chlór-2-(2-pyridyl)etenyl)-1-aza-5,5,9,13-tetrametylcyklohexadec-13-én-2,6-dión,

(1*RS*,3*S*(*Z*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*RS*)-7,11-Dihydroxy-10-etyl-3-(1-chlór-2-(2-pyridyl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4-aza-17-oxa-bicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión,

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*Z* alebo *E*),16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-1-oxa-7,9,13-trimetyl-5,5-(1,3-trimetylén)cyklohexadec-13-én-2,6-dión,

(1*RS*,3*S*(*Z*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*RS*)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-10,12,16-trimetyl-8,8-(1,3-trimetylén)-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadeka-5,9-dión,

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*Z* alebo *E*),16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimetyl-7-etyl-16-(1-fluór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-1-oxa-5,5-(1,3-trimetylén)cyklohexadec-13-én-2,6-dión,

(1*RS*,3*S*(*Z*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*RS*)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimetyl-10-etyl-3-(1-fluór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-8,8-(1,3-trimetylén)-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión,

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*Z* alebo *E*),16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-1-aza-7,9,13-trimetyl-5,5-(1,3-trimetylén)cyklohexadec-13-én-2,6-dión,

(1*RS*,3*S*(*Z*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*RS*)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-10,12,16-trimetyl-8,8-(1,3-trimetylén)-4-aza-17-oxabicyklo[14.1.0]heptadeka-5,9-dión,

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*Z* alebo *E*),16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimetyl-7-etyl-16-(1-fluór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-1-aza-5,5-(1,3-trimetylén)cyklohexadec-13-én-2,6-dión,

(1*RS*,3*S*(*Z*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*RS*)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimetyl-10-etyl-3-(1-fluór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-8,8-(1,3-trimetylén)-4-aza-17-oxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión,

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*Z* alebo *E*),16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-1-oxa-7,9,13-trimetyl-5,5-(1,3-trimetylén)cyklohexadec-13-én-2,6-dión,

(1*RS*,3*S*(*Z*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*RS*)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-10,12,16-trimetyl-8,8-(1,3-trimetylén)-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadeka-5,9-dión,

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*Z* alebo *E*),16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimetyl-7-etyl-16-(1-chlór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-1-oxa-5,5-(1,3-

-trimetylén)cyklohexadec-13-én-2,6-dión,

(1*RS*,3*S*(*Z*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*RS*)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimetyl-10-etyl-3-(1-chlór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-8,8-(1,3-trimetylén)-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión,

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*Z* alebo *E*),16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-1-aza-7,9,13-trimetyl-5,5-(1,3-trimetylén)cyklohexadec-13-én-2,6-dión,

(1*RS*,3*S*(*Z*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*RS*)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-10,12,16-trimetyl-8,8-(1,3-trimetylén)-4-aza-17-oxabicyklo[14.1.0]heptadeka-5,9-dión,

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*Z* alebo *E*),16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimetyl-7-etyl-16-(1-chlór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-1-aza-5,5-(1,3-trimetylén)cyklohexadec-13-én-2,6-dión,

(1*RS*,3*S*(*Z*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*RS*)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimetyl-10-etyl-3-(1-chlór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-8,8-(1,3-trimetylén)-4-aza-17-oxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión,

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*Z* alebo *E*),16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluór-2-(2-pyridyl)etenyl)-1-oxa-7,9,13-trimetyl-5,5-(1,3-trimetylén)-cyklohexadec-13-én-2,6-dión,

(1*RS*,3*S*(*Z*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*RS*)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluór-2-(2-pyridyl)etenyl)-10,12,16-trimetyl-8,8-(1,3-trimetylén)-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadeka-5,9-dión,

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*Z* alebo *E*),16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimetyl-7-etyl-16-(1-fluór-2-(2-pyridyl)etenyl)-1-oxa-5,5-(1,3-trimetylén)cyklohexadec-13-én-2,6-dión,

(1*RS*,3*S*(*Z*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*RS*)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimetyl-10-etyl-3-(1-fluór-2-(2-pyridyl)etenyl)-8,8-(1,3-trimetylén)-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión,

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*Z* alebo *E*),16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluór-2-(2-pyridyl)etenyl)-1-aza-7,9,13-trimetyl-5,5-(1,3-trimetylén)-cyklohexadec-13-én-2,6-dión,

(1*RS*,3*S*(*Z*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*RS*)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluór-2-(2-

-pyridyl)etenyl)-10,12,16-trimetyl-8,8-(1,3-trimetylén)-4-aza-
-17-oxabicyklo[14.1.0]heptadeka-5,9-dión,

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*Z* alebo *E*),16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimetyl-7-
-etyl-16-(1-fluór-2-(2-pyridyl)etenyl)-1-aza-5,5-(1,3-trimety-
lén)cyklohexadec-13-én-2,6-dión,

(1*RS*,3*S*(*Z*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*RS*)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimetyl-
-10-etyl-3-(1-fluór-2-(2-pyridyl)etenyl)-8,8-(1,3-trimetylén)-4-
-aza-17-oxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión,

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*Z* alebo *E*),16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlór-2-
-(2-pyridyl)etenyl)-1-oxa-7,9,13-trimetyl-5,5-(1,3-trimetylén)-
cyklohexadec-13-én-2,6-dión,

(1*RS*,3*S*(*Z*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*RS*)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlór-2-(2-
-pyridyl)etenyl)-10,12,16-trimetyl-8,8-(1,3-trimetylén)-4,17-di-
oxabicyklo[14.1.0]heptadeka-5,9-dión,

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*Z* alebo *E*),16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimetyl-7-
-etyl-16-(1-chlór-2-(2-pyridyl)etenyl)-1-oxa-5,5-(1,3-trimety-
lén)cyklohexadec-13-én-2,6-dión,

(1*RS*,3*S*(*Z*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*RS*)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimetyl-10-
-etyl-3-(1-chlór-2-(2-pyridyl)etenyl)-8,8-(1,3-trimetylén)-4,17-
dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión,

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*Z* alebo *E*),16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlór-2-
-(2-pyridyl)etenyl)-1-aza-7,9,13-trimetyl-5,5-(1,3-trimetylén)-
-cyklohexadec-13-én-2,6-dión,

(1*RS*,3*S*(*Z*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*RS*)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlór-2-(2-
-pyridyl)etenyl)-10,12,16-trimetyl-8,8-(1,3-trimetylén)-4-aza-
-17-oxabicyklo[14.1.0]heptadeka-5,9-dión,

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*Z* alebo *E*),16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimetyl-7-
-etyl-16-(1-chlór-2-(2-pyridyl)etenyl)-1-aza-5,5-(1,3-trimety-
lén)cyklohexadec-13-én-2,6-dión,

(1*RS*,3*S*(*Z*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*RS*)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimetyl-10-
etyl-3-(1-chlór-2-(2-pyridyl)etenyl)-8,8-(1,3-trimetylén)-4-aza-
-17-oxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión.

Príprava fragmentov A a B

Príprava fragmentov (stavebné kamene syntézy) všeobecného vzorca A a B sa uskutočnila podľa opisu v patente DE 19751200.3, prípadne podľa zodpovedajúceho patentu WO 99/07692.

Príprava fragmentu C

Príprava fragmentu všeobecného vzorca C podľa tohto vynálezu, kde $R^{8'}$ je atóm fluóru, sa uskutočňovala podľa nasledujúcich schém 1 až 4 v rámci prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa tohto vynálezu.

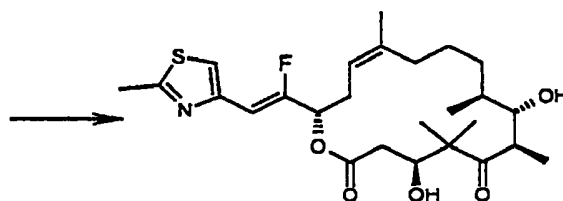
Variáciou (hetero)arylového zvyšku vo východiskovej látke reakčného kroku a) (v uvedenom príklade je to 2-metyl-4-tiazolylový zvyšok) je možné docieľiť prípravu zodpovedajúcich stavebných kameňov všeobecného vzorca C a nakoniec aj prípravu zlúčenín všeobecného vzorca I.

Príprava fragmentov všeobecného vzorca C, kde $R^{2'}$ je atóm chlóru, je opísaná v rámci schémy 5. V prípade, ak $R^{8'}$ je atóm brómu, zavádza sa taký analóg do fragmentu C rovnako ako atóm chlóru.

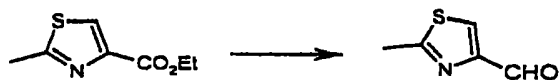
Schémy k príkladom 1 až 4

Príklad 1

Z fosfóniovej soli 1j
ako analógia k DE 19751200.3



1a)



1b)



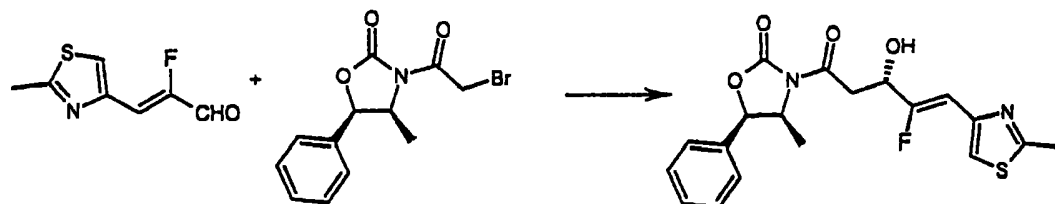
1c)



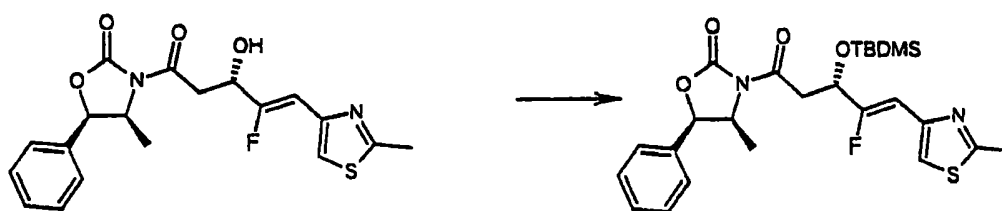
1d)



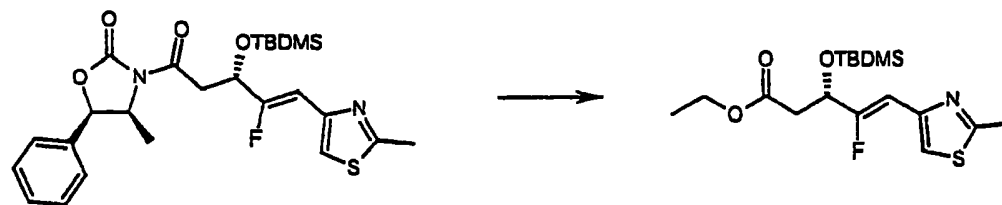
1e)



1f)



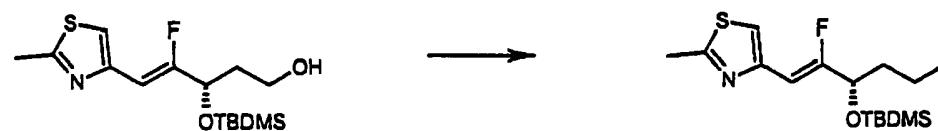
1g)



1h)



1i)

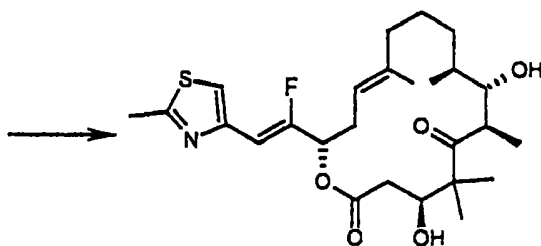


1j)

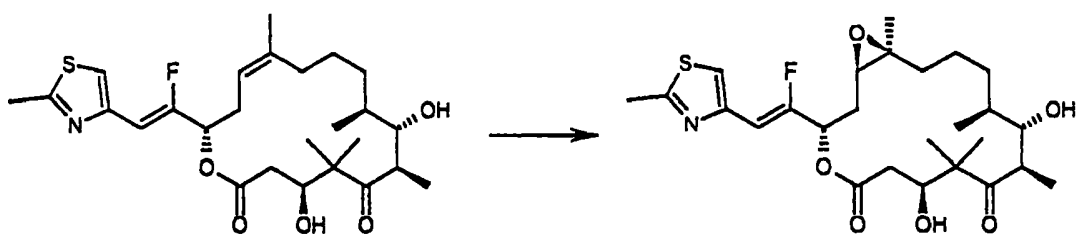


Príklad 2

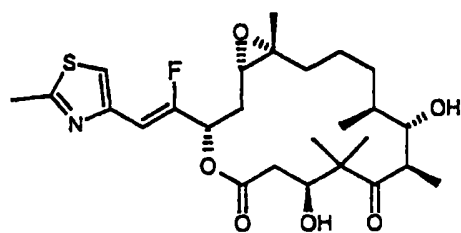
Z fosfóniovej soli 1j
ako analógia k Príkladu 1



Príklad 3

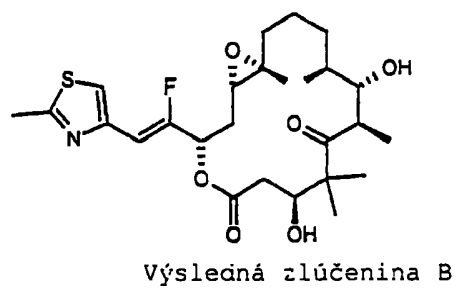
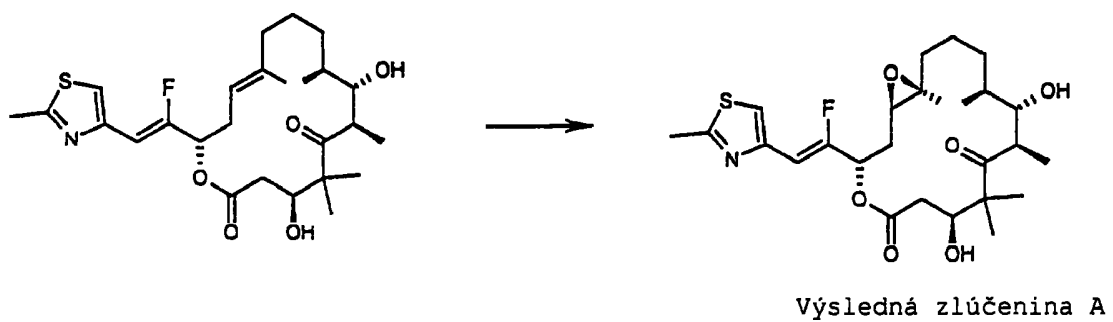


Výsledná zlúčenina A

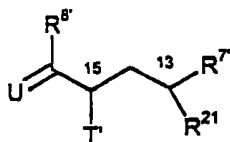


Výsledná zlúčenina B

Příklad 4



Predložený vynález sa týka okrem zlúčenín všeobecného vzorca I tiež nového C13-C16 epothilonového stavebného kameňa všeobecného vzorca C ako medziproduktu.



(C)

kde

R^8 má rovnaký význam ako je uvedené pre R^8 vo všeobecnom vzorci I,

R^7 je vodíkový atóm,

T' je skupina OR^{20} , kde R^{20} je vodíkový atóm alebo ochranná skupina PG^2 , halogén alebo azidoskupina alebo chránená aminoskupina,

R^{21} je hydroxyskupina, halogén, chránená hydroxyskupina OPG^3 , fosfóniumhalogenidový zvyšok $PPh_3^+Hal^-$ (Ph = fenyl, Hal = F, Cl, Br, I), fosfonátový zvyšok $P(O)(OQ)_2$ (Q = C_1 až C_{10} alkyl alebo fenyl) alebo fosfínoxidový zvyšok $P(O)Ph_2$ (Ph = fenyl), U kyslíkový atóm, dve alkoxyskupiny OR^{23} , C_2 až C_{10} alkylén- α,ω -dioxyskupina, ktorá môže byť rovná alebo rozvetvená, H/OR^9 alebo skupina $CR^{10}R^{11}$,

kde

R^{23} je C_1 až C_{20} alkylový zvyšok,

R^9 je vodík alebo ochranná skupina PG^3 ,

R^{10} , R^{11} sú rovnaké alebo rôzne a sú vodík, C_1 až C_{20} alkyl, aryl, C_2 až C_{20} aralkyl alebo

R^{10} , R^{11} tvoria spolu s metylénovým uhlíkovým atómom 5 až 7 členný karbocyklický kruh.

Podľa tohto vynálezu sú preferované zlúčeniny všeobecného vzorca C, kde

R^8 je fluór, chlór alebo bróm a/alebo

U je kyslíkový atóm a/alebo

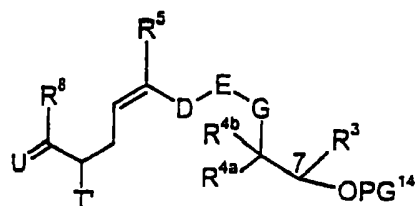
alkylový zvyšok R^{10} a/alebo R^{11} je v danom prípade s 1 až 3 zvyškami, vybranými zo skupiny obsahujúcej halogén, voľná hydroxyskupina alebo chránená hydroxyskupina OPG^5 , CO_2H , CO_2 -alkyl, C_1 až C_4 alkyl, azido, nitro, nitril, amino (NH_2), substituovaný fenylový zvyšok alebo v jednom prípade 5 až 6 členný heteroarylovým zvyškom substituovaným s 1 až 2 C_1 až C_4 alkylovými zvyškami,

zvlášť preferované sú také, ktoré sú vybrané zo skupiny obsahujúcej 2-, 3-, 4-pyridyl, 2-, 4-, 5-tiazolyl, 2-, 4- a 5-imidazolyl, ktorý je substituovaný s 1 alebo 2 C_1 až C_4 alkylovými zvyškami a/alebo

PG^2 a PG^3 sú vybrané zo skupiny obsahujúcej metoxymetyl, metoxyetyl, etoxyetyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, trimetylsilyl, trietylsilyl, terc-butyldimetylsilyl, terc-butyldifenylsilyl, tribenzylsilyl, triizopropylsilyl, benzyl, p-nitrobenzyl, p-metoxybenzyl, acetyl, propionyl, butyryl a benzoylový zvyšok, zvlášť PG^2 je terc-butyldimetylsilyl, acetyl, benzoyl, benzyl, tetrahydropyranylový zvyšok.

Ako ochranné skupiny PG^2 a PG^3 prichádzajú do úvahy všetky ochranné skupiny uvedené už pre PG^2 a PG^3 .

Predložený vynález sa okrem toho zaoberá fragmentmi všeobecného vzorca BC

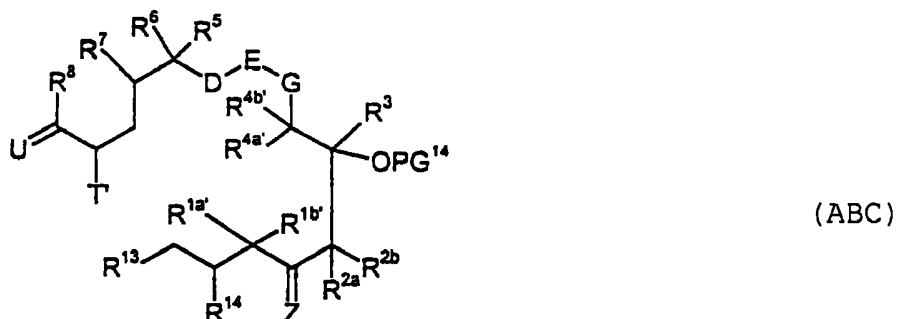


(BC)

kde substituenty R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^5 , R^8 , D, E, G, T' a U majú už zná-

my význam a PG^{14} je vodíkový atóm alebo ochranná skupina PG.

Predložený vynález sa okrem toho týka tiež fragmentu všeobecného vzorca ABC

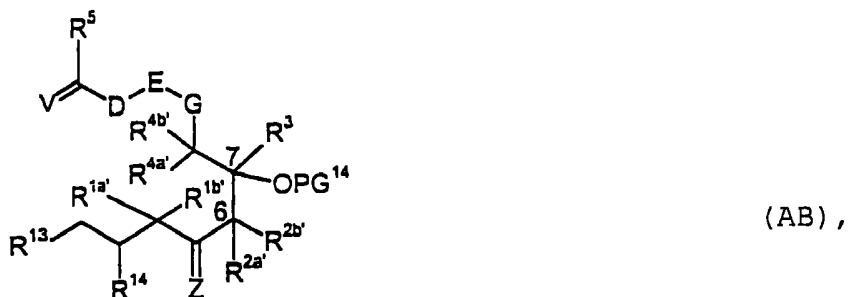


kde R^{1a'}, R^{1b'}, R^{2a'}, R^{2b'}, R³, R^{4a'}, R^{4b'}, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R¹³, R¹⁴, D, E, G, T', U a Z majú už známy význam.

Príprava fragmentu ABC a jeho cyklizácia na zlúčeninu I

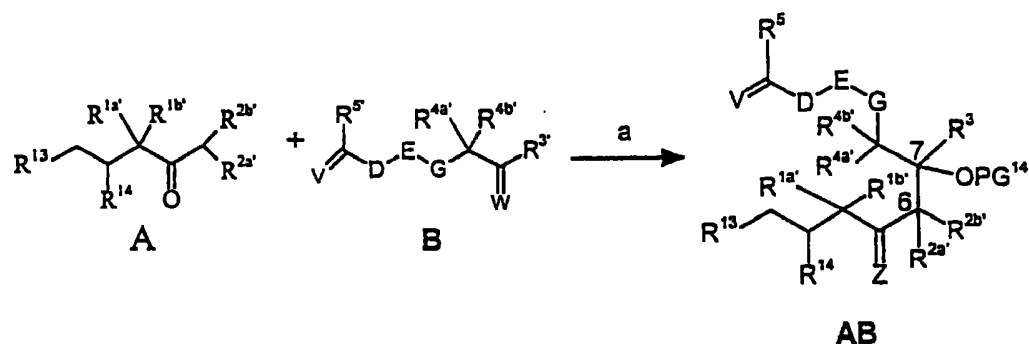
Príprava a cyklizácia prebieha analogicky k opisu v DE 19751200.3, prípadne podľa zodpovedajúceho WO 99/07692, kde fragment C vykazuje ako substituent R^{8'} zvlášť atóm fluóru, chlóru alebo brómu.

Fragment všeobecného vzorca AB



kde R^{1a'}, R^{1b'}, R^{2a'}, R^{2b'}, R³, R^{4a'}, R^{4b'}, R⁵, R¹³, R¹⁴, D, E, G, V a Z majú už známy význam a PG^{14} je vodíkový atóm alebo ochranná skupina PG, sa získal podľa schémy 1 zo skôr opísaných fragmentov A a B.

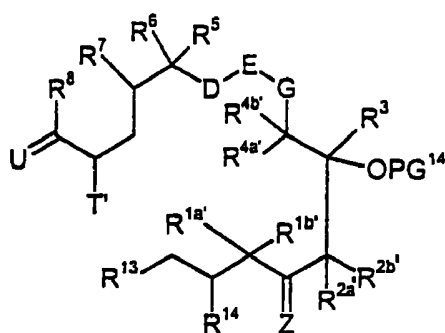
Schéma 1



Krok a ($A + B \rightarrow AB$)

Zlúčenina B, kde W je kyslíkový atóm, a ktorá má chránenú ďalšiu eventuálne existujúcu karbonylovú skupinu, sa alkylovala s enolátom karbonylovej zlúčeniny všeobecného vzorca A. Enolát sa získal pôsobením silnej zásady ako je napríklad lítium diizopropylamid alebo lítium hexametyldisilazán za nízkej teploty.

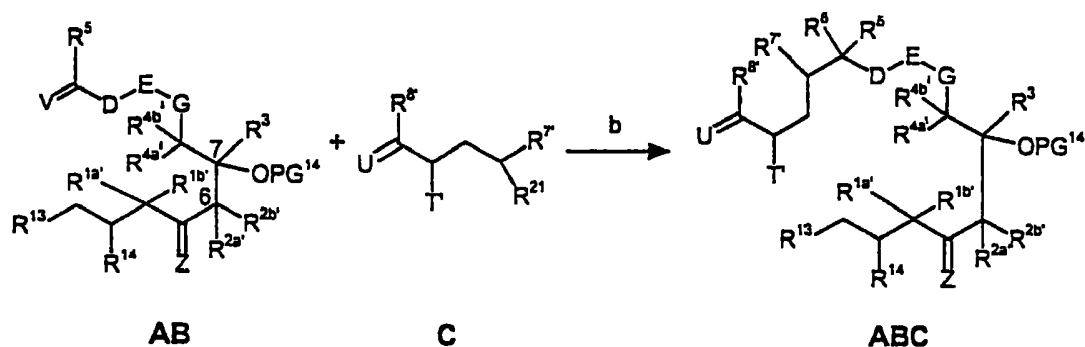
Fragment všeobecného vzorca ABC



(ABC),

kde $R^{1a'}$, $R^{1b'}$, $R^{2a'}$, $R^{2b'}$, R^3 , $R^{4a'}$, $R^{4b'}$, R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{13} , R^{14} , D, E, G, T', U a Z majú už známy význam, sa pripravil zo skôr opísaných fragmentov AB a C podľa schémy 2.

Schéma 2



Krok b ($AB + C \rightarrow ABC$)

Zlúčenina C, kde R^{21} označuje Wittigovu soľ a ktorá má chránenú ďalšiu eventuálne existujúcu karbonylovú skupinu, sa deprotonizovala pôsobením vhodnej zásady ako napríklad *n*-butyl-lítium, lítiumdiizopropylamid, *tert*-butanolát draselný alebo lítium hexametyldisilazid a nechala sa reagovať so zlúčeninou AB, kde V označuje kyslíkový atóm.

Krok c ($ABC \rightarrow I$)

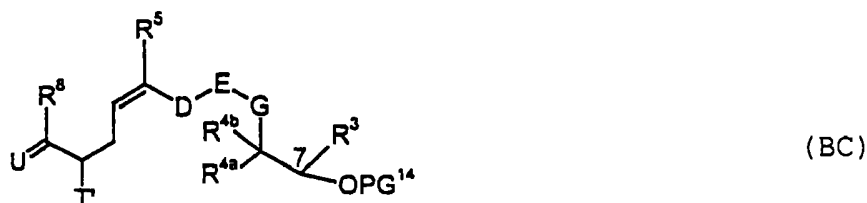
Zlúčenina ABC, kde R^{13} je karboxylová skupina CO_2H , T' je OR^{20} a R^{20} je vodíkový atóm, sa použila na prípravu zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde T-Y je $O-C(=O)$, pomocou spôsobov známych odborníkom v odbore. Prednostne pomocou metódy opísanej v "Reagents for Organic Synthesis, vol. 16, str. 353" reakciou 2,4,6-trichlórbenzoylchloridu s vhodnou zásadou, ako je trietylamin, 4-dimetylaminopyridín, hydrid sodný.

Krok d ($ABC \rightarrow I$)

Zlúčenina ABC, kde R^{13} je skupina CH_2OH a R^{20} je vodíkový atóm, sa previedla prednostne s využitím trifenylfosfínu a azodiesteru ako napríklad dietylésteru azodikarboxylovej kyseliny na zlúčeninu I, kde T-Y je CH_2OH . Zlúčenina ABC, kde R^{13} je skupina CH_2OSO_2alkyl alebo CH_2OSO_2aryl alebo $CH_2OSO_2araalkyl$ a R^{20} je vodíkový atóm, sa deprotonizáciou pomocou vhodnej zásady, ako

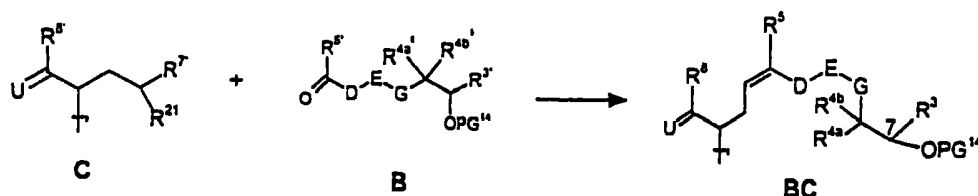
napríklad hydrid sodný, *n*-butyllítium, 4-dimetylaminopyridín, Hünigova zásada, hexametyldisilazán alkalických kovov, cyklizovala na zlúčeninu všeobecného vzorca I, kde T-Y je O-CH₂.

Alternatívne k predchádzajúcej ceste môže byť fragment všeobecného vzorca BC,

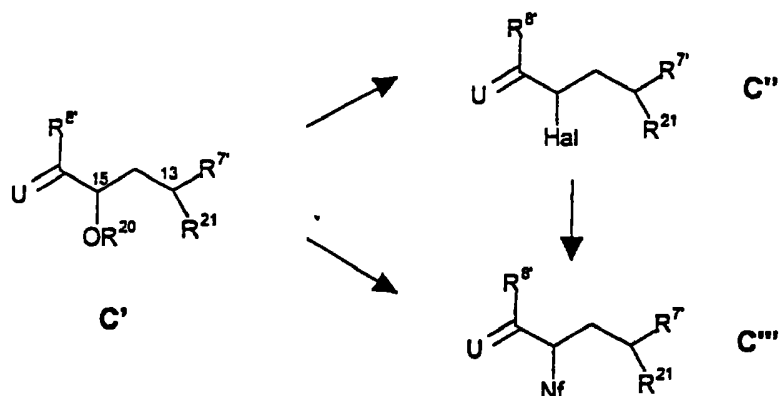


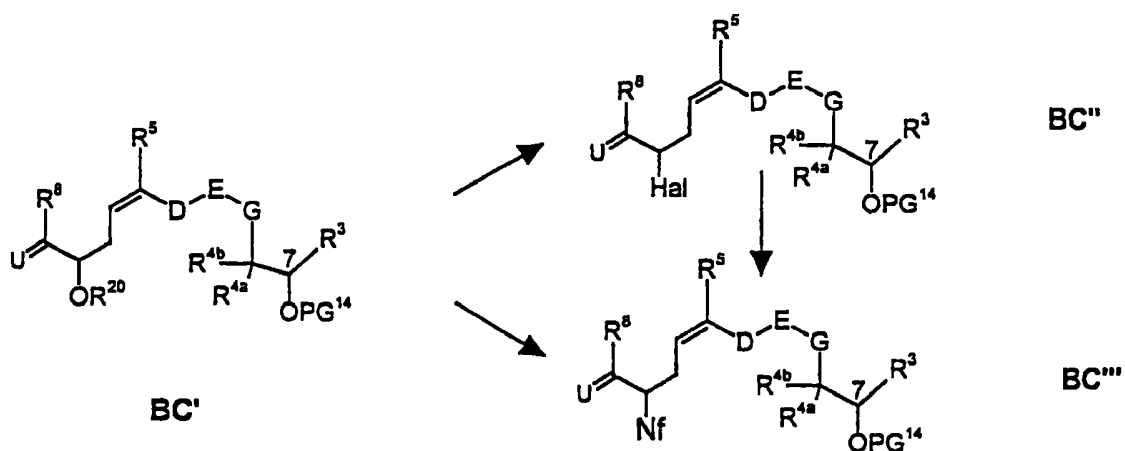
kde R³, R^{4a}, R^{4b}, R⁵, R⁸, D, E, T' a U majú už uvedený význam a PG¹⁴ je vodíkový atóm alebo ochranná skupina PG, získaná zo skôr opísaných fragmentov B a C podľa schémy 3.

Schéma 3



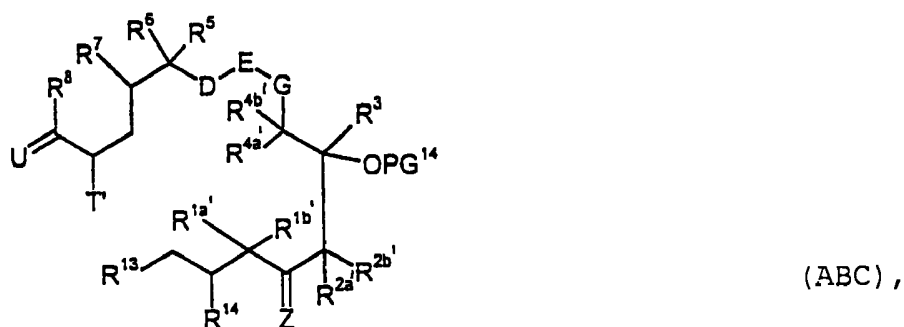
Na zavedenie dusíkatej funkcie na C-15 je možné použiť priame zavedenie dusíkatej funkcie v pozícii 15 zlúčeniny C' (fragment C s T' = OR²⁰) alebo BC' (fragment BC s T' = OR²⁰) (C'' prípadne BC''' s T'=Nf=azid alebo chránený amín) alebo je možné dusíkatú funkciu zaviesť prostredníctvom halogénových medziproduktov:





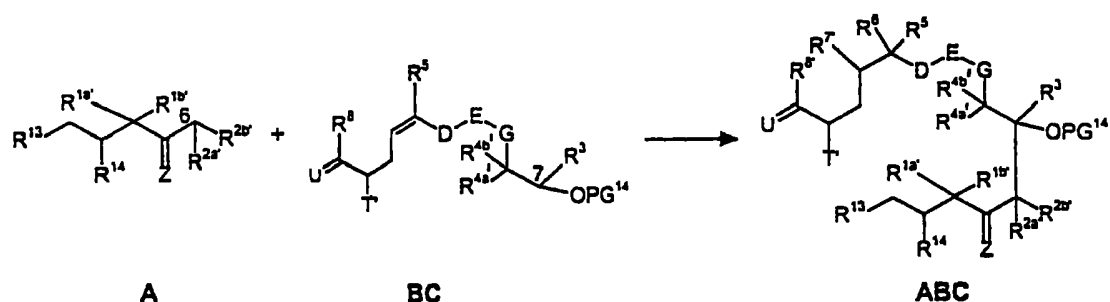
Ak je R^{20} vodíkový atóm, odborník v odbore môže previesť hydroxyskupinu na halogénový atóm, zvlášť na chlór, bróm alebo jód, ktorý je následne prevedený na dusikátú funkciu Nf , kde Nf je výhodne azid alebo chránený amín. Alternatívne môže byť hydroxyskupina na C-15 (R^{20} je vodíkový atóm) prevedená na odstupujúcu skupinu ako je alkyl- alebo arylsulfonát a táto môže byť substituovaná s Nf dusikátým nukleofilom.

Fragment všeobecného vzorca ABC



kde $R^{1a'}$, $R^{1b'}$, $R^{2a'}$, $R^{2b'}$, R^3 , $R^{4a'}$, $R^{4b'}$, R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{13} , R^{14} , D , E , G , T' , U a Z majú už známy význam, sa získal reakciou skôr opísaných fragmentov **BC** a **A** podľa schémy 4.

Schéma 4

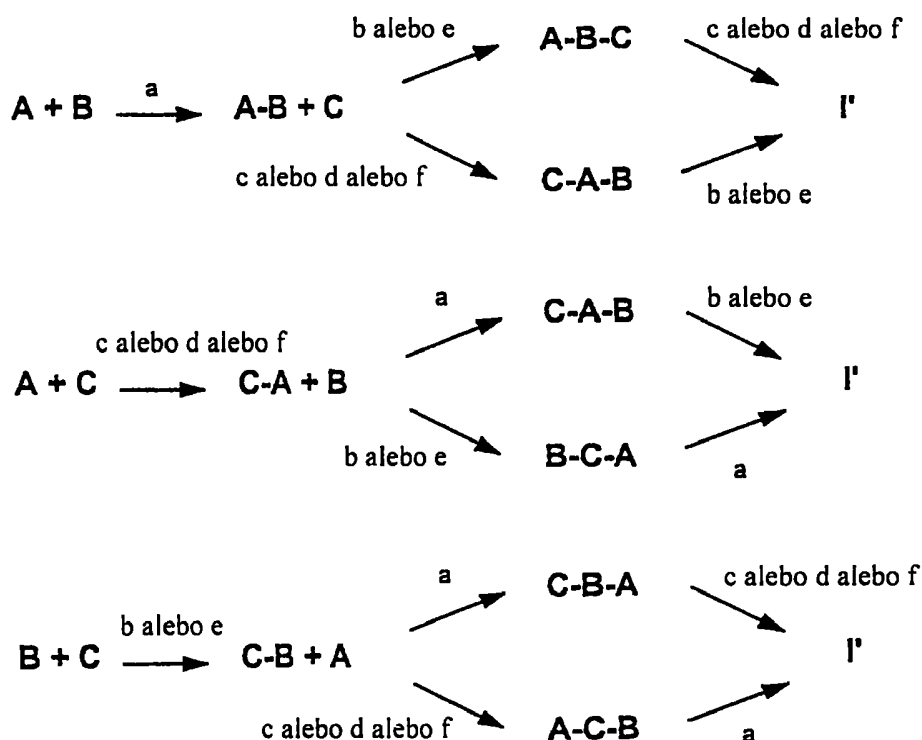


Zavedenie dusíkatej funkcie do pozície C-15 je možné u zlúčeniny ABC uskutočniť rovnako ako je už opísané u zlúčenín C''', prípadne BC'''. Flexibilnú funkcionalizáciu opísaných stavebných kameňov A, B a C zaručuje tiež jedna zo skôr opísaných možností rôzneho spôsobu spájania, vedúceho k fragmentu ABC. Tieto možnosti sú zhrnuté v nasledujúcej tabuľke:

Možnosti spájania	Spôsoby spájania a až e	Predpoklady
A+B→A-B	a: aldol (pozri schéma 1)	Z=W=kyslík
B+C→B-C	b: Wittig (analógia schémy 2) e: McMurry	U=kyslík a R ²¹ =Wittigova soľ alebo fosfinoxíd alebo fosfonát U=V=kyslík
A+C→A-C	c: esterifikácia (napr. 2, 4,6-trichlór-cenoylochloria)/4-dimetylaminopyridín d: eterifikácia (napr. Mitsunobu) f: vznik amidu (napr. s (PhO) ₂ P(O)N ₃) v prítomnosti zásady (napr. NaHCO ₃) v inertnom rozpúšťadle napr. DMF)	R ¹³ =CO ₂ R ^{13a} alebo COHal a R ²⁰ =vodík R ¹³ =CH ₂ OH a R ²¹ =vodík alebo SO ₂ -alkyl alebo SO ₂ -aryl alebo SO ₂ -aralkyl R ¹³ =CO ₂ R ^{13b} alebo COHal a R ²⁰ =vodík T=NH ₂ , NHR ⁻¹

Stavebné kamene A, B a C je možné týmito postupmi spájať tak, ako je uvedené v schéme 5.

Schéma 5



Voľné hydroxyskupiny v **I**, **I'**, **A**, **B**, **C**, **AB**, **ABC** môžu byť pozmenené pomocou eterifikácie alebo esterifikácie, voľné karboxylové skupiny môžu byť ketalizované, prevedené na enolétery alebo môžu byť redukované.

Predložený vynález sa vzťahuje na všetky stereoizoméry opísaných a nárokováných zlúčenín, rovnako ako na ich zmesi.

Biologické pôsobenie a rozsah použitia nových derivátov

Nové zlúčeniny všeobecného vzorca **I** sú cenné farmaká. Interagujú s tubulínom, čím stabilizujú vzniknuté mikrotubule a ovplyvňujú teda špecificky fázu bunkového delenia. To postihuje predovšetkým rýchlo rastúce neoplastické bunky, ktorých rast nie je príliš ovplyvňovaný medzibunkovými regulačnými mechanizmami. Účinné látky tohto typu sú principiálne vhodné na liečenie malígnych tumorov. Ako ich možné použitie uvedme napríklad terapiu karcinómov vaječníkov, žalúdka, hrubého čreva, adenokarcinómu, karcinómov prsníka, pľúc, hlavy a šíje, liečenie malígnych

melanómov, akútnu lymfocytnú a myelocytnú leukémiu. Zlúčeniny podľa tohto vynálezu sú vďaka svojim vlastnostiam principiálne vhodné pre antiangiogenetickú terapiu rovnako ako pre liečenie chronických zápalových ochorení ako je napr. psoriáza alebo artritída. Na zamedzenie nekontrolovateľného bunkového bujnenia rovnako ako pre lepšie prijatie medicínálnych implantátov sa tieto zlúčeniny všeobecne za týmto cieľom rozpúšťajú v použitých polymérnych materiáloch alebo sa privádzajú spolu s nimi. Zlúčeniny podľa tohto vynálezu sa môžu používať samotné alebo s ďalšími aditívami alebo je možné využiť ich synergické pôsobenie v kombinácii s ďalšími skupinami látok používanými v nádorovej terapii.

Ako príklad uvádzame kombinácie s

- platinové komplexy ako napríklad Cisplatina alebo Karboplatina,
- interkalované zlúčeniny, ako napríklad zlúčeniny z triedy antracyklínov, napr. Doxorubicín alebo z triedy antrapyrázolov, napr. C1-941,
- zlúčeniny interagujúce s tubulínom, napr. z triedy alkaloidov, ako napríklad Vincristín, Vinblastín alebo z triedy taxánov, ako napríklad Taxol, Taxoter alebo z triedy makrolidov, ako napríklad Rhizoxín alebo aj iné zlúčeniny ako sú Colchicín, Combretastatín A-4,
- inhibitory DNA topoizomeráz, ako napríklad Camptothecín, Etoposid, Topotecan, Teniposid,
- folátové alebo pyrimidínové antimetabolity, ako napríklad Lometrexol, Gemcitubín,
- zlúčeniny alkylujúce DNA, ako napríklad Adozelesín, Dystamycin A,
- inhibitory rastových faktorov (napr. PDGF, EGF, TGF β , EGF), ako napríklad Somatostatín, Suramín, Bombesínové antagonisty,

- inhibitory proteíntyrozínkinázy alebo proteínkinázy A alebo C, ako napríklad Erbstatín, Genisteín, Staurosporín, Ilmofo-sín, 8-Cl-cAMP,
- antihormóny z triedy antigestagénov, ako napríklad Mifepris-ton, Onapriston, alebo z triedy antiestrogénov, ako naprí-klad Tamoxifén alebo z triedy antiandrogénov, ako napríklad Cyproterónacetát,
- zlúčeniny inhibujúce metastazén, napríklad z triedy eikosa-noidov, ako napríklad PGI₂, PGE₁, 6-oxo-PGE₁ rovnako ako ich stabilné deriváty (napr. Iloprost, Cicaprost, Misoprostol),
- inhibitory onkogénnych RAS-proteínov ovplyvňujúce mitotickú transdukciu signálu, ako napríklad inhibitory farnesylpro-teíntransferázy,
- prírodne alebo umelo vyrábané protilátky smerované proti faktorom, prípadne ich receptorom, ovplyvňujúce rast tumo-rov, ako napríklad protilátka erbB2.

In vitro aktivity epothilonových derivátov u ľudských nádorových línii

a) Hodnoty IC₅₀ [nM] na brzdenie rastu bunkovej línie karcinómu ľudského prsníka MCF-7 a multirezistentnej bunkovej línie NCI/ADR pomocou epothilonových derivátov s 13-Z-olefinickou väz-bou v porovnaní s epothilonom D (Krystal-Violett assay).

Tabuľka 1

Zlúčenina	MCF-7	NCI/ADR	Selektivita*
Epothilon D	23	50	2,2
Taxol	4,0	>>100	>>25
Príklad 1	4,3	12	2,8
Príklad 5	5,1	37	7,3
Príklad 9	5,0	10	2,0
Príklad 13	5,8	28	4,8
Príklad 17	6,1	33	5,4

*Selektivita = IC₅₀(NCI/ADR) : IC₅₀(MCF-7).

Zlúčeniny z Príkladu 1, 9, 13 a 17 vykazujú významne vyššie účinky v porovnaní s podobnou referenčnou zlúčeninou epothilon D. Všetky zlúčeniny vykazujú na rozdiel od taxolu pôsobenie na multirezistentnú bunkovú líniu NCI/ADR.

b) Hodnoty IC_{50} [nM] na brzdenie rastu bunkovej línie karcinómu ľudského prsníka MCF-7 a multirezistentné bunkové línie NCI/ADR pomocou epothilonových derivátov s 13,14- α -epoxidickou väzbou v porovnaní s epothilonom B (Krystal-Violet assay).

Tabuľka 2:

Zlúčenina	MCF-7	NCI/ADR	Selektivita*
Epothilon B	0,6	3,5	5,8
Taxol	4,0	>>100	>>25
Príklad 3B	0,3	1,4	4,7
Príklad 7A	0,8	6,0	7,5
Príklad 10A	2,1	3,9	1,9
Príklad 14A	0,5	3,5	7,0
Príklad 20A	0,6	4,6	7,6

*Selektivita = $IC_{50}(\text{NCI/ADR}) : IC_{50}(\text{MCF-7})$

Zlúčeniny z príkladu 3B, 14A a 20A vykazujú porovnateľné alebo významne vyššie účinky v porovnaní s podobnou referenčnou zlúčeninou epothilon B. Všetky zlúčeniny vykazujú na rozdiel od taxolu pôsobenie na multirezistentnú bunkovú líniu NCI/ADR. Zlúčeniny z príkladov 3B a 10A vykazujú zlepšenú selektivitu proti multirezistentnej bunkovej línii NCI/ADR v porovnaní s referenčnou zlúčeninou epothilon B.

Tento vynález sa týka tiež liečivých prostriedkov na báze farmaceuticky prijateľných, to znamená v použitých dávkach netoxických zlúčenín všeobecného vzorca I, eventuálne spolu s obvyklými pomocnými látkami a nosičmi.

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu sa môžu spracovať známymi metódami v odbore na farmaceutické preparáty, vhodné pre enterálne, perkutánne, parenterálne alebo lokálne aplikácie. Môžu

sa spracovať do formy tabliet, dražé, gélových kapsúl, granulátov, čapíkov, implantátov, injektovateľných sterilných vodných alebo olejových roztokov, suspenzií alebo emulzií, mastí, krémov a gélov.

Zlúčeniny sa tu môžu zmiešať s obvyklými pomocnými látkami, známymi v odbore, napr. arabská guma, mastenec, škrob, manitol, metylcelulóza, laktóza, tenzidy ako je Tweens alebo Myrj, stearát horečnatý, vodné alebo nevodné nosiče, parafínové deriváty, sieťovacie činidlá, dispergujúce činidlá, emulgačné činidlá, konzervačné činidlá a aromatické látky na úpravu chuti (napr. éterické oleje).

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu môžu byť vo forme α -, β - alebo γ -cyklodextrínových klatrátov alebo môžu byť enkapsulované v lipozómoch.

Vynález sa týka tiež farmaceutických prípravkov, obsahujúcich ako aktívnu zložku aspoň jednu zlúčeninu podľa tohto vynálezu. Dávková jednotka obsahuje asi 0,1 až 100 mg aktívnej látky (látok). Dávkovanie zlúčenín podľa tohto vynálezu je u ľudí od 0,1 do asi 1000 mg denne.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Nasledujúce príklady bližšie osvetľujú predložený vynález, bez toho aby ho akokoľvek obmedzovali.

Príklady prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I podľa tohto vynálezu.

Príklad 1

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentametylcyklohexadec-13-én-2,6-dión

Analogicky k opisu v DE 19751200.3 sa z fosfónicovej soli

z príkladu 1j získala výsledná zlúčenina vo forme bezfarebného oleja (36,5 mg).

^1H NMR (DMSO- d_6): δ = 0,93 (3H), 0,94 (3H), 1,10 (3H), 0,8-1,4 (6H), 1,62 (1H), 1,66 (3H), 1,87 (1H), 2,24 (1H), 2,3-2,6 (3H), 2,64 (3H), 2,73 (1H), 3,13 (1H), 3,53 (1H), 4,22 (1H), 5,16 (1H), 5,36 (1H), 6,22 (1H), 7,46 (1H) ppm.

Príklad 1a

2-metyltiazol-4-karbaldehyd

K roztoku 60 g etylesteru 2-metyltiazol-4-karboxylovej kyseliny v 1070 ml metylénchloridu sa pomaly pod dusíkovou atmosférou prikvapkalo pri teplote -75°C 476 ml 1,2 molárneho roztoku DIBAH v toluéne. Zmes sa miešala 2 hodiny a potom sa pomaly prikvapkalo 150 ml izopropanolu, nakoniec 230 ml vody, potom sa odstránil chladiaci kúpeľ a zmes sa miešala 2 hodiny pri teplote 25°C . Vzniknutá zrazenina sa odsala a premyla etylacetátom. Filtrát sa zahustil vo vákuu a takto získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na silikagéli. Pomocou zmesi hexán/éter 1:1 sa získalo 35,6 g výslednej zlúčeniny vo forme bezfarebného oleja.

^1H NMR (CDCl_3): δ = 2,8 (3H), 8,05 (1H), 10,0 (1H) ppm.

Príklad 1b

Etylester (2Z)-3-(2-Metyltiazol-4-yl)-2-fluór-2-propénovej kyseliny

K suspenzii 9,64 g hydridu sodného (60% suspenzia v minerálnom oleji) v 120 ml dimetoxyetánu sa pridal pri 0°C roztok 58,7 g trietylesteru fosfonofluóroctovej kyseliny v 120 ml dimetoxyetánu. Zmes sa miešala 40 minút a potom sa prikvapkal roztok 15,4 g aldehydu, pripraveného v príklade 1a v 120 ml dimetoxyetánu a zmes sa miešala 2 hodiny pri 24°C pod argónovou atmosférou. Po rozložení s vodným roztokom chloridu amónneho sa zmes trikrát extrahovala s etylacetátom, organická fáza sa premyla riedeným roztokom chloridu sodného, sušila nad síranom sodným a odparila vo vákuu. Zmes Z- a E-olefinu sa rozdelila pomocou stĺpcovej

chromatografie na silikagéli. S využitím zmesi hexán/etylacetát 4:6 až 3:7 sa získalo okrem 3,9 g zmesovej frakcie tiež 7,5 g etylesteru (2E)-3-(2-metyltiazol-4-yl)-2-fluór-2-propénovej kyseliny a 7,3 g výslednej zlúčeniny vo forme bezfarebného oleja.

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 1,36$ (3H), $2,73$ (3H), $4,33$ (2H), $7,20$ (1H), $7,67$ (1H) ppm.

Príklad 1c

(2Z)-3-(2-Metyltiazol-4-yl)-2-fluór-2-propen-1-ol

K roztoku 18,8 g už skôr získaného esteru v 260 ml toluénu sa prikvapkalo pri -70°C pod dusíkovou atmosférou 136 ml 1,2 M roztoku DIBAH v toluéne. Po jednej hodine sa pomaly prikvapkalo 55 ml izopropanolu a nakoniec 68 ml vody a zmes sa intenzívne miešala. Vzniknutá zrazenina sa odsala a premyla s etylacetátom. Filtrát sa odparil vo vákuu a vzniknutý zvyšok sa čistil chromatografiou na silikagéli. S využitím zmesi hexán/etylacetát sa získalo 13,4 g výslednej zlúčeniny vo forme bezfarebného oleja.

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 2,69$ (3H), $3,71$ (1H), $4,27$ (2H), $6,18$ (1H), $7,35$ (1H) ppm.

Príklad 1d

(2Z)-3-(2-Metyltiazol-4-yl)-2-fluór-2-propenal

K roztoku 13,28 g už skôr získaného alkoholu v 200 ml toluénu sa po častiach pridalo 53,3 g burelu a zmes sa miešala 4 hodiny pod dusíkovou atmosférou. Burel sa odfiltroval cez vrstvu celitu, dobre premyl etylacetátom a filtrát sa odparil vo vákuu. Takto získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na silikagéli. S využitím zmesi hexán/0% až 30% etylacetát sa získalo 9,93 g výslednej zlúčeniny vo forme bezfarebného oleja.

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 2,77$ (3H), $6,95$ (1H), $7,88$ (1H), $9,36$ (1H) ppm.

Príklad 1e

(3S,4Z)-5-(2-Metyltiazol-4-yl)-1-[(4S,5R)-4-metyl-5-fenyl-1,3-

-1,3-oxadiazolidin-2-on-3-yl]-3-hydroxy-4-fluór-4-penten-1-ón

Do 210 ml THF sa predložilo 17,6 g bezvodého chloridu chrómatého pod argónovou atmosférou a pridalo sa 766 mg jodidu lítneho. Potom sa prikvapkal roztok 9,8 g už skôr získaného aldehydu a 18,8 g (4*S*,5*R*)-3-(brómacetyl)-4-metyl-5-fenyloxazolidin-2-ónu v 38 ml THF. Potom sa zmes 3 hodiny miešala. Potom sa pridalo 150 ml nasýteného roztoku chloridu sodného, zmes sa miešala 30 minút a fázy sa oddelili. Vodná fáza sa dvakrát extrahovala s etylacetátom, spojené organické fázy sa premyli vodou, nasýteným roztokom chloridu sodného. Organická fáza sa potom sušila nad síranom sodným, sfiltrovala a filtrát sa odparil vo vákuu. Takto získaný roztok sa čistil chromatografiou na silikagéli. S využitím zmesi hexán/0-60% etylacetát sa získalo 11,22 g výslednej zlúčeniny, 9,53 g zmesovej frakcie a 1,8 g zodpovedajúceho diastereoizoméru vo forme svetlého oleja.

¹H NMR (CDCl₃): δ = 0,93 (3H), 2,71 (3H), 3,36 (1H), 3,52 (1H), 4,82 (1H), 5,72 (1H), 6,29 (1H), 7,2-7,5 (6H) ppm.

Príklad 1f

(3*S*,4*Z*)-5-(2-Metyltiazol-4-yl)-1-[(4*S*,5*R*)-4-metyl-5-fenyl-1,3-oxadiazolidin-2-on-3-yl]-3-(terc-butyldimetylsilyloxy)-4-fluór-4-penten-1-ón

K roztoku 11,2 g už skôr získanej výslednej zlúčeniny v 86 ml metylénchloridu sa pod atmosférou dusíka pri -70°C prikvapkalo 4,68 ml lutidínu a potom sa zmes miešala 5 minút. Potom sa pomaly prikvapkalo 8,56 ml terc-butyldimetylsilyltrifluórmétánsulfonátu. Po jednej hodine sa reakcia skončila prídavkom nasýteného roztoku chloridu amónneho a reakčná zmes sa nechala zahriať na 25°C. Zmes sa zriedila s éterom, premyla vodou a s nasýteným roztokom chloridu sodného. Organická fáza sa sušila nad síranom sodným a odparila vo vákuu. Takto získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na silikagéli. S využitím zmesi hexán/éter 1:1 sa získalo 9,3 g výslednej zlúčeniny vo forme bezfarebného oleja.

^1H NMR (CDCl_3): δ = 0,15 (6H), 0,90 (9H), 0,93 (3H), 2,70 (3H), 3,27 (1H), 3,57 (1H), 4,77 (1H), 4,90 (1H), 5,66 (1H), 6,15 (1H), 7,26-7,50 (6H) ppm.

Príklad 1g

Etylster kyseliny (3S,4Z)-5-(2-Metyltiazol-4-yl)-3-(terc-butyl-dimetylsilyloxy)-4-fluór-4-penténovej

K roztoku 15,5 g už skôr získanej výslednej zlúčeniny v 70 ml etanolu sa pridalo 2,8 ml etylátu titaničitého a zmes sa zahrievala do refluxu 4 hodiny pod dusíkovou atmosférou. Reakčný roztok sa odparil vo vákuu, zvyšok sa spracoval so 70 ml etylacetátu, pridala sa voda a zmes sa 20 minút miešala. Oxid titaničitý sa odsal, dobre premyl etylacetátom a filtrát sa odparil vo vákuu. K zvyšku sa pridal hexán, získané kryštály sa odsali a dvakrát sa premyli hexánom. Filtrát sa odparil vo vákuu. Takto získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na silikagéli. S využitím zmesi hexán/0-50% etylacetát sa získalo 11,9 g výslednej zlúčeniny vo forme bezfarebného oleja.

^1H NMR (CDCl_3): δ = 0,11 (6H), 0,91 (9H), 1,26 (3H), 2,70 (2H), 2,71 (3H), 4,15 (2H), 4,74 (1H), 6,12 (1H), 7,37 (1H) ppm.

Príklad 1h

(3S,4Z)-5-(2-Metyltiazol-4-yl)-3-(terc-butyl-dimetylsilyloxy)-4-fluór-4-penten-1-ol

K roztoku 10,5 g už skôr získanej výslednej zlúčeniny v 250 ml toluénu sa pri -70°C pod dusíkovou atmosférou prikvapkalo 58,6 ml 1,2 M roztoku DIBAL v toluéne a zmes sa miešala pri -30°C . Potom sa pri -70°C pomaly prikvapkalo 10 ml izopropanolu, nakoniec sa pridalo 22 ml vody a zmes sa 2 hodiny intenzívne miešala pri 25°C . Zrazenina sa sfiltrovala, dobre premyla etylacetátom a filtrát sa odparil vo vákuu. Takto získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na silikagéli. S využitím zmesi hexán/0-70% etylacetát sa získalo 7,73 g výslednej zlúčeniny vo forme žltého oleja.

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 0,12$ (3H), $0,16$ (3H), $0,93$ (9H), $2,00$ (2H), $2,72$ (3H), $3,77$ (1H), $3,86$ (1H), $4,53$ (1H), $6,13$ (1H), $7,36$ (1H) ppm.

Príklad 1i

(3S,4Z)-5-(2-Metyltiazol-4-yl)-3-(terc-butyldimetylsilyloxy)-1-jód-4-fluór-4-pentén

K roztoku 7,31 g trifenyľfosfínu v 106 ml metylénchloridu sa pridalo 1,90 g imidazolu. K tomuto roztoku sa pridalo 7,07 g jódu, zmes sa 10 minút miešala a potom sa pridala roztok 7,7 g už skôr získanej výslednej zlúčeniny v 28 ml dichlórmétanu a zmes sa miešala 30 minút. Zmes sa sfiltrovala, filtrát sa dobre premyl éterom a filtrát sa odparil vo vákuu. Takto získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na silikagéli. S využitím zmesi hexán/0-10% etylacetát sa získalo 8,2 g výslednej zlúčeniny vo forme bezfarebného oleja.

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 0,11$ (3H), $0,16$ (3H), $0,93$ (9H), $2,23$ (2H), $2,71$ (3H), $3,24$ (2H), $4,36$ (1H), $6,12$ (1H), $7,36$ (1H) ppm.

Príklad 1j

(3S,4Z)-5-(2-Metyltiazol-4-yl)-3-(terc-butyldimetylsilyloxy)-4-fluór-4-pentén trifenyľfosfónium jodid

Získaná výsledná zlúčenina (8,16 g) sa zmiešala s 5,33 g trifenyľfosfínu a zmes sa miešala 2 hodiny pri 100°C pod dusíkovou atmosférou. Po ochladení sa získal tuhý zvyšok, ktorý sa dvakrát premiešal s éterom a troškou etylacetátu a roztok sa odpipetoval. Zvyšok sa potom rozpustil v metanole a odparil vo vákuu. Tuhá pena sa znova rozpustila v troške metanolu, pridala sa toluén a všetko sa znova odparilo. Tento postup sa dvakrát opakoval a na záver sa zvyšok sušil vo vysokom vákuu. Získalo sa 12,4 g výslednej zlúčeniny vo forme tuhej látky.

Bod topenia: $70-72^\circ\text{C}$.

Príklad 2

(4*S*, 7*R*, 8*S*, 9*S*, 13(*E*), 16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentametylcyklohexadec-13-én-2,6-dión

Analogicky k príkladu 1 sa z fosfóniovej soli z príkladu 1j získalo 41,5 mg výslednej zlúčeniny vo forme nažltlého oleja.

¹H NMR (CDCl₃): δ = 0,99 (3H), 1,05 (3H), 0,8-1,4 (6H), 1,16 (3H), 1,30 (3H), 1,5-1,7 (1H), 1,76 (1H), 2,00 (1H), 2,43 (1H), 2,56 (1H), 2,63 (2H), 2,70 (3H), 3,25 (1H), 3,40 (2H), 3,66 (1H), 4,30 (1H), 5,13 (1H), 5,61 (1H), 6,18 (1H), 7,48 (1H) ppm.

Príklad 3

(1*R*, 3*S*(*Z*), 7*S*, 10*R*, 11*S*, 12*S*, 16*S*)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-8,8,10,12,16-pentametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión (A) a

(1*S*, 3*S*(*Z*), 7*S*, 10*R*, 11*S*, 12*S*, 16*R*)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-8,8,10,12,16-pentametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión (B)

K 15 mg výslednej zlúčeniny z príkladu 1 v 0,3 ml acetonitrilu sa pod argónovou atmosférou pri 0°C pridalo 0,172 ml EDTA a 0,288 ml 1,1,1-trifluóracetónu, potom sa pridá zmes 35,0 mg oxónu a 20,2 mg hydrogenuhličitanu sodného. Zmes sa miešala 3,5 hodiny pri 0°C. Potom sa pridalo 2 ml roztoku ticsulfátu sodného, zmes sa miešala 5 minút a potom zriedila 80 ml etylacetátu. Organická fáza sa premyla polonasýteným roztokom chloridu sodného, sušila sa nad síranom sodným a odparila vo vákuu. Takto získaný zvyšok sa čistil pomocou dvojnásobnej preparatívnej tenkovrstvovej chromatografie. S využitím zmesi metylénchlorid/etylacetát 2:8 (1.PDC) prípadne metylénchlorid/metanol 98:2 (2.PDC) sa získalo 2,5 mg výslednej zlúčeniny A ako nepolárnej zložky a výsledná zlúčenina B ako polárna zložka vo forme bezfarebného oleja.

¹H NMR (MeOH-d₄) látka A: δ = 0,99 (3H), 1,04 (3H), 0,8-1,9 (11H), 1,30 (3H), 1,41 (3H), 2,17 (1H), 2,47 (1H), 2,71 (3H), 3,01

(1H), 3,2-3,4 (1H), 3,78 (1H), 4,33 (1H), 4,8-5,0 (1H), 5,71 (1H), 6,26 (1H), 7,53 (1H) ppm.

¹H NMR (MeOH-d₄) látka B: δ = 0,99 (3H), 1,01 (3H), 0,9-1,9 (6H), 1,12 (3H), 1,30 (3H), 1,33 (3H), 1,95-2,10 (4H), 2,18 (2H), 2,41 (1H), 2,48 (1H), 2,70 (3H), 3,2-3,4 (1H), 3,63 (1H), 3,85 (1H), 4,34 (1H), 5,34 (1H), 5,63 (1H), 6,19 (1H), 7,51 (1H) ppm.

Príklad 4

(1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-8,8,10,12,16-pentametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión (A) a

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-8,8,10,12,16-pentametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión (B)

Analogicky k príkladu 3 sa z 38 mg výslednej zlúčeniny z príkladu 2 získalo 8,8 mg výslednej zlúčeniny A ako nepolárnej zložky a 9,0 mg výslednej zlúčeniny B ako polárnej zlúčeniny ako bezfarebného oleja.

¹H NMR (MeOH-d₄) látka A: δ = 0,95 (3H), 1,00 (3H), 0,8-1,65 (8H), 1,14 (3H), 1,28 (3H), 1,33 (3H), 1,91 (1H), 2,18 (2H), 2,54 (2H), 2,68 (3H), 3,05 (1H), 3,43 (1H), 3,63 (1H), 4,26 (1H), 5,66 (1H), 6,24 (1H), 7,52 (1H) ppm.

¹H NMR (MeOH-d₄) látka B: δ = 0,95 (3H), 1,02 (3H), 0,8-1,7 (8H), 1,14 (3H), 1,29 (3H), 1,32 (3H), 1,77 (1H), 2,09 (1H), 2,23 (1H), 2,5-2,65 (2H), 2,69 (3H), 3,14 (1H), 3,33 (1H), 3,70 (1H), 4,38 (1H), 5,66 (1H), 6,21 (1H), 7,51 (1H) ppm.

Príklad 5

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentametylcyklohexadec-13-én-2,6-dión

Príklad 5a

2-Metyltiazol-4-karbaldehyd

Etyl 2-metyltiazol-4-karboxylát (50 g) sa rozpustil v 700 ml dichlórmetánu, ochladil na -70°C a potom sa opatrne pridalo 390 ml diizobutylalumíniumhydridu (1,2 M) v toluéne. Po 1 hodine bola reakcia ešte neúplná, preto sa prikvapkalo ďalších 40 ml diizobutylalumíniumhydridu. Po ďalších 40 minútach sa reakcia opatrne rozložila so 100 ml izopropanolu a zmes sa 15 minút miešala. Nakoniec sa pridalo 215 ml vody a chladiaci kúpeľ sa odstránil. Po 2 hodinách sa kryštalická zrazenina odsala na frite, premyla etylacetátom a filtrát sa odparil vo vákuu. Získalo sa 36,1 g výslednej zlúčeniny.

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 2,8$ (3H), 8,05 (1H), 10,00 (1H) ppm.

Príklad 5b

Etylester (2Z)-3-(2-metyltiazol-4-yl)-2-chlór-2-propénovej kyseliny

K suspenzii 9 g hydridu sodného (60% suspenzia v minerálnom oleji) v 165 ml dimetoxyetánu sa v priebehu 15 minút pridal pri 0°C roztok 97 g trietylésteru 2-chlór-2-fosfonooctovej kyseliny v 165 ml dimetoxyetánu. Zmes sa miešala 45 minút pri 24°C a potom sa prikvapkal roztok 31,8 g výslednej zlúčeniny pripravenej v príklade 5a v 165 ml dimetoxyetánu a zmes sa miešala 1 hodinu. Po rozložení s vodným roztokom chloridu amónneho sa zmes trikrát extrahovala s etylacetátom, organická fáza sa premyla riedeným roztokom chloridu sodného, sušila nad síranom sodným a odparila vo vákuu. Zmes Z- a E-olefinu sa rozdelila pomocou stĺpcovej chromatografie na silikagéli. S využitím zmesi hexán/etylacetát 10-30% a záverečnej kryštalizácie z hexánu sa získalo 32 g výslednej zlúčeniny. (Bod topenia: $61-62^{\circ}\text{C}$).

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 1,37$ (3H), 2,76 (3H), 4,33 (2H), 8,13 (1H), 8,18 (1H) ppm.

Príklad 5c

(2Z)-3-(2-Metyltiazol-4-yl)-2-chlór-2-propen-1-ol

Analogicky k príkladu 1c sa z 32 g esteru z príkladu 5b pri-

pravilo 22,8 g výslednej zlúčeniny s využitím toluénu ako rozpúšťadla.

Príklad 5d

(2Z)-3-(2-Metyltiazol-4-yl)-2-chlór-2-propenal

Alkohol získaný v príklade 5c (9,8 g) sa rozpustil v 500 ml dichlórmetánu a pridalo sa 26,14 ml trietylamínu. Potom sa pridalo 16,14 g komplexu SO₃-pyridín a zmes sa 1 hodinu miešala pri 24°C. Zmes sa potom rozložila roztokom chloridu amónneho, extrahovala s etylacetátom, organická fáza sa premyla nasýteným roztokom chloridu sodného a potom sušila nad síranom sodným. Po odparení vo vákuu sa získalo 10,03 g výslednej zlúčeniny.

Príklad 5e

(3S,4Z)-5-(2-Metyltiazol-4-yl)-1-[(4S,5R)-4-metyl-5-fenyl-1,3-oxadiazolidin-2-on-3-yl]-3-hydroxy-4-chlór-4-penten-1-ón

Analogicky k príkladu 1e sa z 3,3 g zlúčeniny z príkladu 5d pripravilo 1,4 g výslednej zlúčeniny.

¹H NMR (CDCl₃): δ = 0,95 (3H), 2,7 (3H), 3,38 (1H), 3,45-3,55 (1H), 3,56 (1H), 4,8 (1H), 4,89 (1H), 5,7 (1H), 7,18 (1H), 7,28-7,48 (5H), 7,83 (1H) ppm.

Príklad 5f

(3S,4Z)-5-(2-Metyltiazol-4-yl)-1-[(4S,5R)-4-metyl-5-fenyl-1,3-oxadiazolidin-2-on-3-yl]-3-(terc-butyldimetylsilyloxy-4-chlór-4-penten-1-ón

Analogicky k príkladu 1f sa z 1,4 g zlúčeniny z príkladu 5e pripravilo 580 mg výslednej zlúčeniny.

¹H NMR (CDCl₃): δ = 0,11 (3H), 0,15 (3H), 0,9 (9H), 0,85-0,95 (3H), 2,7 (3H), 3,26 (1H), 3,58 (1H), 4,77 (1H), 4,99 (1H), 5,64 (1H), 7,05 (1H), 7,25-7,46 (5H), 7,83 (1H) ppm.

Príklad 5g

Etylester kyseliny (3S,4Z)-5-(2-Metyltiazol-4-yl)-3-(terc-butyl-

dimetylsilyloxy)-4-chlór-4-penténovej

Analogicky k príkladu 1g sa z 12,5 g silyléteru z príkladu 5f pripravilo 9,1 g výslednej zlúčeniny.

^1H NMR (CDCl_3): δ = 0,09 (3H), 0,1 (3H), 0,9 (9H), 1,26 (3H), 2,68-2,78 (2H), 2,72 (3H), 4,15 (2H), 4,82 (1H), 7,04 (1H), 7,8 (1H) ppm.

Príklad 5h

(3S,4Z)-5-(2-Metyltiazol-4-yl)-3-(terc-butyldimetylsilyloxy)-4-chlór-4-penten-1-ol

Analogicky k príkladu 1h sa z 9,1 g etylesteru z príkladu 5g pripravilo 7,5 g výslednej zlúčeniny.

^1H NMR (CDCl_3): δ = 0,09 (3H), 0,14 (3H), 0,94 (9H), 1,92-2,12 (3H), 2,72 (3H), 3,68-3,88 (2H), 4,58 (1H), 7,04 (1H), 7,81 (1H) ppm.

Príklad 5i

(3S,4Z)-5-(2-Metyltiazol-4-yl)-3-(terc-butyldimetylsilyloxy)-1-jód-4-chlór-4-pentén

Analogicky k príkladu 1i sa z 1,7 g alkoholu z príkladu 5h pripravilo 2,02 g výslednej zlúčeniny.

^1H NMR (CDCl_3): δ = 0,08 (3H), 0,14 (3H), 0,92 (9H), 2,1-2,33 (3H), 3,2 (2H), 4,45 (1H), 7,03 (1H), 7,82 (1H) ppm.

Príklad 5j

(3S,4Z)-5-(2-Metyltiazol-4-yl)-3-(terc-butyldimetylsilyloxy)-4-chlór-4-penténtrifenylfosfónium jodid

Analogicky k príkladu 1j sa z 9,6 g jodidu z príkladu 5i pripravilo 14,8 g výslednej zlúčeniny.

^1H NMR (CDCl_3): δ = 0,1 (3H), 0,18 (3H), 0,9 (9H), 2,07 (2H), 2,69 (3H), 3,47-3,63 (1H), 3,68-3,85 (1H), 4,99 (1H), 7,21 (1H), 7,67-7,87 (16H) ppm.

Príklad 5k

(2*S*,6*E*/*Z*,9*S*,10*Z*)-10-chlór-9-[[dimetyletyl(1,1-dimetyletyl)silyl]oxy]-11-(2-metyl-4-tiazolyl)-2,6-dimetylundeka-6,10-dienolte tra-hydropyran-2-yl éter

K roztoku 8 g fosfóniovej soli, pripravenej v príklade 5j v 22 ml tetrahydrofuránu sa pod dusíkovou atmosférou pri 0°C prikvapkalo opatrne 6,94 ml butyllítia (1,6 M roztok v hexáne) a zmes sa 20 minút miešala (tmavo červený roztok). Potom sa k reakčnej zmesi prikvapkal roztok 1,69 g (6*S*)-6-metyl-7-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)-heptan-2-ónu v 11 ml tetrahydrofuránu. Reakčná zmes sa miešala 30 minút a potom sa rozložila s 11 ml nasýteného roztoku chloridu amónneho. Po ďalších 5 minútach sa reakčná zmes zriedila s etylacetátom, premyla s nasýteným roztokom chloridu sodného, sušila nad síranom sodným a odparila vo vákuu. Stĺpcová chromatografia s využitím zmesi hexán/éter 0-50% poskytla 4,8 g výslednej zlúčeniny.

¹H NMR (CDCl₃): δ = 0,05-0,1 (6H), 0,85-0,95 (12H), 1,0-2,52 (14H), 1,6 (3H), 2,7 (3H), 3,07-3,27 (1H), 3,42-3,54 (3H), 3,86 (1H), 4,26 (1H), 4,56 (1H), 5,12 (1H), 6,97 (1H), 7,81 (1H) ppm.

Príklad 5l

(2*S*,6*E*/*Z*,9*S*,10*Z*)-10-chlór-9-[[dimetyletyl(1,1-dimetyletyl)silyl]oxy]-11-(2-metyl-4-tiazolyl)-2,6-dimetylundeka-6,10-dienol

K roztoku 2,9 g olefinu z príkladu 5k v 40 ml etanolu sa pridalo 134,38 mg pyridínium-p-toluénsulfonátu a zmes sa miešala 6 hodín pod dusíkovou atmosférou pri 55°C. Zmes sa odparila vo vákuu. Po stĺpcovej chromatografii s využitím zmesi hexán/etylacetát 0-30% sa získalo 1,73 g výslednej zlúčeniny.

¹H NMR (CDCl₃): δ = 0,05-0,1 (6H), 0,92 (9H), 1,0-1,09 (3H), 1,59-1,61 (3H), 1,15-1,8 (4H), 1,93-2,08 (2H), 2,23-2,52 (3H), 4,27 (1H), 5,15 (1H), 6,95-6,98 (1H), 7,81 (1H), 9,54-9,6 (1H) ppm.

Príklad 5m

(2*S*, 6*E/Z*, 9*S*, 10*Z*)-10-chlór-9-[[dimetyletyl(1,1-dimetyletyl)silyl]oxy]-11-(2-metyl-4-tiazolyl)-2,6-dimetylundeka-6,10-dienal

K roztoku 1,5 g alkoholu z príkladu 5l v 32,7 ml dichlórmetánu a 11 g dimetylsulfoxidu sa pod dusíkovou atmosférou za laboratórnej teploty pridalo 2,28 ml trietylamínu. Potom sa k reakčnej zmesi pridalo 1,042 g komplexu piridín-SO₃ a zmes sa miešala 35 minút. Po pridaní nasýteného roztoku chloridu amónneho sa zmes 5 minút miešala, zriedila s éterom, premyla s polonasýteným roztokom chloridu sodného, organická fáza sa sušila nad síranom sodným a odparila vo vákuu. Získalo sa 216 mg výslednej zlúčeniny.

Príklad 5n

(3*S*, 6*R*, 7*S*, 8*S*, 12*E/Z*, 15*S*, 16*Z*)-16-chlór-17-(2-metyl-4-tiazolyl)-5-oxo-1,3,15-tris[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)silyl]oxy]-4,4,6,8,12-pentametylheptadeka-12,16-dien-7-ol

Roztok butyllítia (3,3 ml, 1,6 M v hexáne) sa ochladil na 0°C a opatrne sa k nemu pridal roztok 535 mg diizopropylamínu v 12 ml tetrahydrofuránu. Reakčná zmes sa potom ochladila na -70°C a prikvapkal sa roztok 1,78 g (3*S*)-1,3-bis[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)silyl]oxy]-4,4-dimetylheptan-5-ónu v 12 ml tetrahydrofuránu. Zmes sa miešala 1 hodinu pri rovnakej teplote a prikvapkal sa roztok 1,34 g aldehydu z príkladu 5m v 9,7 ml tetrahydrofuránu a zmes sa miešala ďalšiu 1,5 hodinu. Nakoniec sa zmes rozložila nasýteným roztokom chloridu amónneho, zriedila s éterom, premyla sa dvakrát s polonasýteným roztokom chloridu sodného, organická fáza sa sušila nad síranom sodným a odparila vo vákuu. Po stĺpcovej chromatografii na silikagéli s využitím zmesi hexán/etylacetát 25% sa získalo 2,52 g výslednej zlúčeniny.

¹H NMR (CDCl₃): δ = 0,0-0,1 (18H), 0,77-0,81 (3H), 0,7-1,8 (8H), 0,85-0,9 (27H), 1,0 (3H), 1,07 (3H), 1,21 (3H), 1,58 (3H), 1,9-2,04 (2H), 2,34-2,47 (2H), 2,71 (3H), 3,28 (2H), 3,53-3,7 (2H), 3,88 (1H), 4,18-4,28 (1H), 5,11 (1H), 6,92 (1H), 7,79 (1H) ppm.

Príklad 5o

(3*S*, 6*R*, 7*S*, 8*S*, 12*E/Z*, 15*S*, 16*Z*)-16-chlór-17-(2-metyl-4-tiazolyl)-5-oxo-1,3,7,15-tetrakis[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)silyl]oxy]-4,4,6,8,12-pentametylheptadeka-12,16-dién

K roztoku 1,52 g alkoholu z príkladu 5n v 21,3 ml dichlórmetánu sa pod dusíkovou atmosférou pri 0°C prikvapkalo 722 µl lutidínu. Po 5 minútach sa k reakčnej zmesi pridalo 813 µl terc-butylldimetylsilyltriflátu a zmes sa miešala 1,5 hodiny. Reakčná zmes sa potom zriedila éterom, premyla sa 1N kyselinou chlorovodíkovou, dvakrát nasýteným roztokom chloridu sodného, organická fáza sa sušila nad síranom sodným a odparila vo vákuu. Stĺpcovou chromatografiou s využitím zmesi hexán/éter 0-20% sa získalo 221 mg výslednej zlúčeniny.

Príklad 5p

(3*S*, 6*R*, 7*S*, 8*S*, 12*E/Z*, 15*S*, 16*Z*)-16-chlór-17-(2-metyl-4-tiazolyl)-5-oxo-3,7,15-tris[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)silyl]oxy]-4,4,6,8,12-pentametylheptadeka-12,16-dien-1-ol

K roztoku 1,9 g silyléteru získaného v príklade 5o v 15 ml dichlórmetánu a 15 ml metanolu sa pod dusíkovou atmosférou pri 0°C pridalo 453,45 mg gáfor-10-sulfónovej kyseliny a zmes sa miešala 2 hodiny. Potom sa pridalo 13 ml trietylamínu a po 5 minútach sa pridal k reakčnej zmesi nasýtený roztok hydrogenuhličitanu sodného, zmes sa zriedila dichlórmetánom, organická fáza sa premyla nasýteným roztokom chloridu sodného, sušila nad síranom sodným a odparila vo vákuu. Získalo sa 1,41 g výslednej zlúčeniny.

¹H NMR (CDCl₃): δ = 0,02-0,13 (18H), 0,85-0,96 (30H), 1,08 (3H), 1,23 (3H), 1,6 (3H), 1,0-2,1 (10H), 2,32-2,52 (2H), 2,72 (3H), 3,13 (1H), 3,65 (2H), 3,8 (1H), 4,08 (1H), 4,21-4,3 (1H), 5,13 (1H), 6,98 (1H), 7,8 (1H) ppm.

Príklad 5q

3*S*, 6*R*, 7*S*, 8*S*, 12*E/Z*, 15*S*, 16*Z*)-16-chlór-17-(2-metyl-4-tiazolyl)-5-

-oxo-3,7,15-tris[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)silyl]oxy]-4,4,6,8,12-pentametylheptadeka-12,16-dienal

K roztoku 1,4 g alkoholu získaného v príklade 5p v 19 ml di-chlórmétanu a 4,5 ml dimetylsulfoxidu sa pod dusíkovou atmosférou pridalo pri laboratórnej teplote 1,14 ml trietylamínu. Potom sa k reakčnej zmesi pridalo 520 mg komplexu SO₃-pyridín a zmes sa miešala 2 hodiny. Po pridaní nasýteného roztoku chloridu amónneho sa zmes miešala 5 minút, zriedila sa éterom, premyla dvakrát polonasýteným roztokom chloridu sodného, organická fáza sa sušila nad síranom sodným a odparila vo vákuu. Získalo sa 1,44 g výslednej zlúčeniny.

Príklad 5r

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-16-chlór-17-(2-metyl-4-tiazolyl)-5-oxo-3,7,15-tris[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)silyl]oxy]-4,4,6,8,12-pentametylheptadeka-12,16-diénová kyselina

K roztoku 1,44 g aldehydu z príkladu 5q v 35 ml acetónu sa pri -30°C pod dusíkovou atmosférou pridalo 1,89 ml Jonesovho činidla. Po 45 minútach sa reakčná zmes rozložila s 1,3 ml izopropanolu, zmes sa 10 minút miešala, organická fáza sa sušila nad síranom sodným a odparila vo vákuu. Surový produkt sa čistil pomocou preparatívnej tenkovrstvovej chromatografie s využitím zmesi hexán/éter 50% (3 x vyvinuté) a získalo sa 202 mg výslednej zlúčeniny.

¹H NMR (CDCl₃): δ = 0,03-0,16 (18H), 0,88-0,94 (30H), 1,09 (3H), 1,15 (3H), 1,18 (3H), 1,7 (3H), 1,0-2,44 (12H), 2,7 (3H), 3,15 (1H), 3,72 (1H), 4,32 (1H), 4,42 (1H), 5,19 (1H), 7,25 (1H), 7,87 (1H) ppm.

Príklad 5s

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-16-chlór-17-(2-metyl-4-tiazolyl)-5-oxo-3,7-bis[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)silyl]oxy]-15-hydroxy-4,4,6,8,12-pentametylheptadeka-12,16-diénová kyselina

K roztoku 22 mg karboxylovej kyseliny z príkladu 5r v 4,3 ml tetrahydrofuránu sa pod dusíkovou atmosférou pri laboratórnej teplote pridalo 433,7 mg tetrabutylamónium fluoridu a zmes sa miešala 1,5 hodiny. Zmes sa potom zriedila etylacetátom, premyla sa 0,5N kyselinou chlorovodíkovou, dvakrát polonasýteným roztokom chloridu sodného, sušila nad síranom sodným a odparila vo vákuu. Po stĺpcovej chromatografii s využitím zmesi hexán/etylacetát 50% sa získalo 43 mg výslednej zlúčeniny.

^1H NMR (CDCl_3): δ = 0,03-0,17 (18H), 0,83-0,98 (21H), 1,08 (3H), 1,18 (6H), 1,1-2,6 (12H), 1,73 (3H), 1,95 (2H), 2,22 (2H), 2,71 (3H), 3,16 (1H), 3,77 (1H), 4,33 (1H), 4,42 (1H), 5,2 (1H), 7,29 (1H), 7,85 (1H) ppm.

Príklad 5t

(A) (4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*E*),16*S*(*Z*))-4,8-bis[[dimetyl(1,1-dimetyl-ethyl)silyl]oxy]-16-(1-chlór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentametylcyklohexadec-13-én-2,6-dión

(B) (4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*Z*),16*S*(*Z*))-4,8-bis[[dimetyl(1,1-dimetyl-ethyl)silyl]oxy]-16-(1-chlór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentametylcyklohexadec-13-én-2,6-dión

K roztoku 180 mg alkoholu z príkladu 5s v 3,4 ml tetrahydrofuránu sa pod dusíkovou atmosférou pridalo pri 0°C 72,7 μl triethylamínu. Potom sa pridalo 48,2 μl 2,4,6-trichlórbenzoylchloridu a zmes sa miešala 1 hodinu. Potom sa táto suspenzia pridala pomocou dávkovacej pumpy v priebehu 3 hodín k roztoku 289,91 mg 4-*N,N*-dimetylamino-pyridínu v 25,4 ml toluénu a zmes sa miešala 1 hodinu. Reakčná zmes sa potom odparila vo vákuu. Po stĺpcovej chromatografii s využitím zmesi hexán/etylacetát 20% a následnej preparatívnej tenkovrstvovej chromatografii so zmesou dichlórmetán/metanol 0,5% sa získalo 32 mg (zlúčenina *E*) výslednej zlúčeniny A a 81 mg (zlúčenina *Z*) výslednej zlúčeniny B.

(B) ^1H NMR (CDCl_3): δ = 0,02-0,15 (12H), 0,85 (9H), 0,97 (9H), 0,9-2,95 (11H), 1,0 (3H), 1,1 (3H), 1,27 (3H), 1,57 (3H), 2,71

(3H), 3,04 (1H), 3,9 (1H), 4,03 (1H), 5,13 (1H), 5,19 (1H), 7,06 (1H), 7,83 (1H) ppm.

Príklad 5

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*Z*),16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentametylcyklohexadec-13-én-2,6-diól

K roztoku 80 mg výslednej zlúčeniny z príkladu 5t v 314 μ l dichlórmetánu sa pod dusíkovou atmosférou pri -20°C pridalo 702 μ l 20% roztoku trifluóroctovej kyseliny v dichlórmetáne a zmes sa miešala 5,5 hodiny pri 0°C . Reakčná zmes sa potom odparila vo vákuu. Stĺpcová chromatografia s využitím zmesi hexán/etylacetát 50% poskytla 43,8 mg výslednej zlúčeniny.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 100°C): δ = 0,94 (3H), 0,82-3,3 (14H), 1,11 (3H), 1,23 (6H), 1,67 (3H), 2,64 (3H), 3,58 (1H), 4,27 (1H), 5,16 (1H), 5,39 (1H), 7,06 (1H), 7,77 (1H) ppm.

Príklad 6

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*E*),16*S*(*Z*))-4,8-dihydroxy-16-(1-chlór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentametylcyklohexadec-13-én-2,6-diól

K roztoku 45 mg výslednej zlúčeniny A z príkladu 5t v 177 μ l dichlórmetánu sa pri -20°C pod dusíkovou atmosférou pridalo 395 μ l 20% roztoku trifluóroctovej kyseliny v dichlórmetáne a zmes sa miešala 5,5 hodiny pri 0°C . Reakčná zmes sa potom odparila. Po stĺpcovej chromatografii s využitím zmesi hexán/etylacetát 50% sa získalo 27 mg výslednej zlúčeniny.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 100°C): δ = 0,91 (3H), 0,8-2,7 (13H), 1,11 (3H), 1,12 (6H), 1,6 (3H), 2,65 (3H), 3,25 (1H), 3,54 (1H), 4,46 (1H), 5,18 (1H), 5,44 (1H), 7,05 (1H), 7,83 (1H) ppm.

Príklad 7

(A) (1*S*,3*S*(*Z*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*R*)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-8,8,10,12,16-pentametyl-4,17-dioxa-

bicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión

(B) (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-8,8,10,12,16-pentametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión

K roztoku 14 mg derivátu epothilonu D z príkladu 5 v 0,3 ml acetónu sa pod dusíkovou atmosférou pri 0°C pridalo 154,8 µg di-sodnej soli kyseliny etyléndiamíntetraoctovej a 324,73 µg 1,1,1-trifluóracetónu. Potom sa k reakčnej zmesi pridalo 34,65 µg oxónu a 17,74 µg hydrogenuhličitanu sodného a zmes sa miešala 4 hodiny. Potom sa reakcia rozložila prídavkom 2 ml roztoku tio-síranu sodného, zmes sa zriedila 100 ml etylacetátu, premyla sa polonasýteným roztokom chloridu sodného, sušila nad síranom sodným a odparila vo vákuu. Po čistení surového produktu pomocou preparatívnej tenkovrstvovej chromatografie s využitím zmesi di-chlórmetán/metanol 20% sa získalo 3,8 mg (polárnej) výslednej zlúčeniny A a 2,5 mg (nepolárnej) výslednej zlúčeniny B.

(A) ^1H NMR (MeOH- d_4): δ = 0,8-2,6 (9H), 1,03 (3H), 1,2 (3H), 1,29 (6H), 1,33 (3H), 2,7 (3H), 2,93 (1H), 4,23 (1H), 5,63 (1H), 7,12 (1H), 7,44 (1H) ppm.

Príklad 8

(A) (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-8,8,10,12,16-pentametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión

(B) (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-8,8,10,12,16-pentametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión

K roztoku 14 mg derivátu epothilonu D z príkladu 6 v 0,3 ml acetonitrilu sa pod dusíkovou atmosférou pri 0°C pridalo 154,8 µg di-sodnej soli kyseliny etyléndiamíntetraoctovej a 324,73 µg 1,1,1-trifluóracetónu. Potom sa k reakčnej zmesi pridalo 34,65 µg oxónu a 17,74 µg hydrogenuhličitanu sodného a zmes

sa miešala 4 hodiny. Potom sa reakcia rozložila prídavkom 2 ml roztoku tiosíranu sodného, zmes sa zriedila so 100 ml etylacetátu, premyla sa polonasýteným roztokom chloridu sodného, sušila nad síranom sodným a odparila vo vákuu. Po čistení surového produktu pomocou preparatívnej tenkovrstvovej chromatografie s využitím zmesi dichlórmetán/metanol 20% sa získalo 6,8 mg (polárnej) výslednej zlúčeniny A a 3,4 mg (nepolárnej) výslednej zlúčeniny B.

Príklad 9

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*Z*),16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-1-oxa-7,9,13-trimetyl-5,5-(1,3-trimetylén)-cyklohexadec-13-én-2,6-diól

Analogicky k príkladu 5 sa zo 431 mg (0,585 mmol) zlúčeniny A z príkladu 9j pripravilo 235 mg výslednej zlúčeniny.

¹H NMR (CDCl₃): δ = 1,00 (3H), 1,27 (3H), 1,66 (3H), 2,70 (3H), 2,75-3,04 (3H), 3,43 (1H), 3,68 (1H), 4,42 (1H), 5,13 (1H), 5,37-5,46 (1H), 6,15-6,29 (1H), 7,36 (1H) ppm.

Príklad 9a

(2*S*,6*E/Z*,9*S*,10*Z*)-9-[[Dimetyl(1,1-dimetyletyl)silyl]oxy]-10-fluór-11-(2-metyl-4-tiazolyl)-2,6-dimetylundeka-6,10-dienol-tetrahydropyran-2-yl éter

Analogicky k príkladu 5k sa z 2,47 g (10,8 mmol) 6(*S*)-6-metyl-7-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl(oxy))heptan-2-ónu (príprava pozri DE 19751200.3) a 11,4 g (16,2 mmol) zlúčeniny opísanej v príklade 1j pripravilo 3,52 g výslednej zlúčeniny.

¹H NMR (CDCl₃): δ = 0,08 (6H), 0,85-0,95 (12H), 0,60 + 0,69 (3H), 2,37-2,50 (2H), 2,70 (3H), 3,10-3,30 (1H), 3,45-3,65 (2H), 3,82-3,92 (1H), 4,13-4,26 (1H), 4,57 (1H), 5,14 (1H), 5,98-6,12 (1H), 7,33 (1H) ppm.

Príklad 9b

(2*S*,6*E/Z*,9*S*,10*Z*)-9-[[Dimetyl(1,1-dimetyletyl)silyl]oxy]-10-flu-

ór-11-(2-metyl-4-tiazolyl)-2,6-dimetylundeka-6,10-dienol

Z 3,52 g (6,70 mmol) zlúčeniny opísanej v príklade 9a sa analogicky k príkladu 5l získalo 2,81 g výslednej zlúčeniny.

^1H NMR (CDCl_3): δ = 0,09 (6H), 0,87 (3H), 0,91 (9H), 1,58 + 1,69 (3H), 1,95-2,05 (2H), 2,35-2,52 (2H), 2,70 (3H), 3,38-3,55 (2H), 4,32 (1H), 5,14 (1H), 5,95-6,12 (1H), 7,34 (1H) ppm.

Príklad 9c

(2S,6E/Z,9S,10Z)-9-[[Dimetyl(1,1-dimetyletyl)silyl]oxy]-10-fluór-11-(2-metyl-4-tiazolyl)-2,6-dimetylundeka-6,10-dienal

Z 2,81 g (6,37 mmol) zlúčeniny opísanej v príklade 9b sa analogicky k príkladu 5m pripravilo 2,80 g výslednej zlúčeniny.

^1H NMR (CDCl_3): δ = 0,08 (6H), 0,90 (9H), 1,03-1,10 (3H), 1,58 + 1,67 (3H), 1,86 (2H), 1,95-2,11 (2H), 2,24-2,51 (3H), 2,70 (3H), 3,75 (1H), 4,15-4,27 (1H), 5,18 (1H), 5,97-6,14 (1H), 7,34 (1H), 9,55 + 9,59 (1H) ppm.

Príklad 9d

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-16-Fluór-17-(2-metyl-4-tiazolyl)-5-oxo-6,8,12-trimetyl-4,4-1,3-trimetylén)-1,3,15-tris[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)silyl]oxy]heptadeka-12,16-dien-7-ol

Z 2,77 g (6,68 mmol) (S)-1-(1,3-bis[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)silyl]oxypropyl]cyclobutyl)propan-1-ónu (príprava pozri DE 19751200.3) a 1,65 g (3,75 mmol) zlúčeniny opísanej v príklade 9c sa analogicky k príkladu 5n získalo 2,18 g výslednej zlúčeniny.

^1H NMR (CDCl_3): δ = 0,04 (6H), 0,08 (6H), 0,15 (3H), 0,17 (3H), 0,79 (3H), 0,86-0,97 (2H), 1,03 (3H), 1,25-1,41 (2H), 1,59 + 1,68 (3H), 1,69-1,87 (4H), 1,90-2,09 (2H), 2,23-2,50 (4H), 2,70 (3H), 3,20-3,36 (2H), 3,58 (2H), 4,08-4,25 (2H), 5,14 (1H), 5,98-6,13 (1H), 7,33 (1H) ppm.

Príklad 9e

(3*S*,6*R*,7*S*,8*S*,12*E/Z*,15*S*,16*Z*)-16-Fluór-17-(2-metyl-4-tiazolyl)-5-
-oxo-1,3,7,15-tetrakis[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)silyl]oxy]-6,8,
12-trimetyl-4,4-(1,3-trimetylén)heptadeka-12,16-dién

Z 2,18 g (2,55 mmol) zlúčeniny opísanej v príklade 9d sa analogicky k príkladu 5o získalo 2,47 g výslednej zlúčeniny.

¹H NMR (CDCl₃): δ = 0,00-0,20 (24H), 0,85-1,00 (39H), 1,06 (3H),
1,48 + 1,67 (3H), 2,20-2,47 (4H), 2,72 (3H), 3,08 (1H), 3,59
(2H), 3,78 (1H), 4,10 (1H), 4,14-4,25 (1H), 5,15 (1H), 6,00-6,13
(1H), 7,35 (1H) ppm.

Príklad 9f

(3*S*,6*R*,7*S*,8*S*,12*E/Z*,15*S*,16*Z*)-16-Fluór-17-(2-metyl-4-tiazolyl)-5-
-oxo-6,8,12-trimetyl-4,4-(1,3-trimetylén)-3,7,15-tris[[dime-
tyl(1,1-dimetyletyl)silyl]oxy]-heptadeka-12,16-dien-1-ol

Z 2,47 g (2,55 mmol) zlúčeniny z príkladu 9e sa analogicky
k príkladu 5p pripravilo 1,626 g výslednej zlúčeniny.

¹H NMR (CDCl₃): δ = 0,03-0,13 (12H), 0,04-0,20 (6H), 0,86-1,03
(30H), 1,08 (3H), 1,59 + 1,68 (3H), 1,70-2,50 (10H), 2,72 (3H),
3,12 (1H), 3,64 (2H), 3,81 (1H), 4,08 (1H), 4,13-4,27 (1H), 5,15
(1H), 6,00-6,17 (1H), 7,35 (1H) ppm.

Príklad 9g

(3*S*,6*R*,7*S*,8*S*,12*E/Z*,15*S*,16*Z*)-16-Fluór-17-(2-metyl-4-tiazolyl)-5-
-oxo-6,8,12-trimetyl-4,4-(1,3-trimetylén)-3,7,15-tris[[dime-
tyl(1,1-dimetyletyl)silyl]oxy]-heptadeka-12,16-dienal

Z 1,626 g (1,91 mmol) zlúčeniny z príkladu 9f sa analogicky
k príkladu 5q pripravilo 1,628 g výslednej zlúčeniny.

¹H NMR (CDCl₃): δ = 0,02-0,12 (15H), 0,18 (3H), 0,85-1,00 (30H),
1,05-1,10 (3H), 1,59 + 1,68 (3H), 1,70-2,55 (10H), 2,71 (3H),
3,75 (1H), 4,12-4,25 (1H), 4,53 (1H), 5,17 (1H), 6,00-6,15 (1H),
7,33 (1H), 9,75 (1H) ppm.

Príklad 9h

(3*S*,6*R*,7*S*,8*S*,12*E/Z*,15*S*,16*Z*)-16-Fluór-17-(2-metyl-4-tiazolyl)-5-oxo-6,8,12-trimetyl-4,4-(1,3-trimetylén)-3,7,15-tris[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)silyl]oxy]-heptadeka-12,16-diénová kyselina

Z 1,628 g (1,91 mmol) zlúčeniny z príkladu 9g sa analogicky k príkladu 5r pripravilo 1,161 g výslednej zlúčeniny.

¹H NMR (CDCl₃): δ = 0,02-0,15 (15H), 0,19 (3H), 0,84-1,00 (30H), 1,10-1,07 (3H), 1,56 + 1,69 (3H), 2,10-2,55 (10H), 2,70 (3H), 2,97-3,14 (1H), 3,78 (1H), 3,84 (1H), 4,09-4,27 (2H), 4,41 + 4,48 (1H), 5,10-5,23 (1H), 6,10 + 6,31 (1H), 7,37 (1H) ppm.

Príklad 9i

(3*S*,6*R*,7*S*,8*S*,12*E/Z*,15*S*,16*Z*)-3,7-Bis[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)silyl]oxy]-16-fluór-15-hydroxy-17-(2-metyl-4-tiazolyl)-5-oxo-6,8,12-trimetyl-4,4-(1,3-trimetylén)-heptadeka-12,16-diénová kyselina

Z 1,161 g (1,34 mmol) zlúčeniny z príkladu 9h sa analogicky k príkladu 5s pripravilo 1,01 g výslednej zlúčeniny.

¹H NMR (CDCl₃): δ = 0,01-0,15 (9H), 0,17 (3H), 0,83-1,01 (21H), 1,07-1,15 (3H), 1,61 + 1,73 (3H), 2,07-2,60 (10H), 2,71 (3H), 2,92-3,11 (2H), 2,85 (1H), 3,80 (1H), 4,18-4,30 (1H), 4,40 + 4,48 (1H), 5,11-5,22 (1H), 6,19 + 6,37 (1H), 7,37 (1H) ppm.

Príklad 9j

4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*Z*),16*S*(*Z*)-4,8-Bis[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)silyl]oxy]-16-(1-fluór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl-1-oxa-7,9,13-trimetyl-5,5-(1,3-trimetylén)cyklohexadec-13-én-2,6-dión (A) a
4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*E*),16*S*(*Z*)-4,8-Bis[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)silyl]oxy]-16-(1-fluór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl-1-oxa-7,9,13-trimetyl-5,5-(1,3-trimetylén)cyklohexadec-13-én-2,6-dión (B)

Z 1,01 g (1,34 mmol) zlúčeniny z príkladu 9i sa analogicky k príkladu 5t pripravilo 434 mg výslednej zlúčeniny A a 395 mg výslednej zlúčeniny B.

^1H NMR (CDCl_3) zlúčenina A: $\delta = -0,07$ (3H), $0,07-0,20$ (9H), $0,80$ (9H), $0,93$ (9H), $0,98$ (3H), $1,22$ (3H), $1,68$ (3H), $1,80-1,90$ (1H), $2,00-2,10$ (1H), $2,20-2,50$ (4H), $2,60-2,68$ (4H), $2,72$ (3H), $2,76-3,00$ (2H), $3,92$ (1H), $4,41$ (1H), $5,08-5,12$ (2H), $6,08-6,22$ (1H), $7,38$ (1H) ppm.

^1H NMR (CDCl_3) zlúčenina B: $\delta = 0,02$ (3H), $0,07$ (3H), $0,11$ (3H), $0,14$ (3H), $0,90$ (9H), $0,93$ (9H), $1,02$ (3H), $1,25$ (3H), $1,51$ (3H), $1,70-2,15$ (8H), $2,30-2,60$ (4H), $2,72$ (3H), $2,77-2,93$ (2H), $4,19$ (1H), $4,59$ (1H), $5,10$ (1H), $5,42$ (1H), $6,09-6,23$ (1H), $7,36$ (1H) ppm.

Príklad 10

(1*S*,3*S*(*Z*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*R*)-7,11-Dihydroxy-3-((1-fluór)-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-10,12,16-trimetyl-8,8-(1,3-trimetylén)-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadeka-5,9-dión (A) a

(1*R*,3*S*(*Z*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*S*)-7,11-Dihydroxy-3-((1-fluór)-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-10,12,16-trimetyl-8,8-(1,3-trimetylén)-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadeka-5,9-dión (B)

Z 50 mg (0,098 mmol) zlúčeniny z príkladu 9 sa analogicky k príkladu 7 pripravilo 31 mg výslednej zlúčeniny A a 7 mg výslednej zlúčeniny B.

^1H NMR (CDCl_3) zlúčenina A: $\delta = 0,99$ (3H), $1,25$ (3H), $2,71$ (3H), $3,02-3,12$ (1H), $3,62-3,77$ (2H), $4,40$ (1H), $5,56-5,68$ (1H), $6,17-6,81$ (1H), $7,37$ (1H) ppm.

^1H NMR (CDCl_3) zlúčenina B: $\delta = 0,92$ (3H), $1,20$ (3H), $1,38$ (3H), $2,75$ (3H), $3,00$ (1H), $3,11$ (1H), $3,86$ (1H), $4,42$ (1H), $5,29$ (1H), $6,26-6,39$ (1H), $7,41$ (1H) ppm.

Príklad 11

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*Z*),16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-16-((1-fluór)-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-1-oxa-7,9,13-trimetyl-5,5-(1,3-trimetylén)cyklohexadec-13-én-2,6-dión

Z 395 mg (0,54 mmol) zlúčeniny B opisanej v príklade 9j sa

analogicky k príkladu 5t pripravilo 200 mg výslednej zlúčeniny.

^1H NMR (CDCl_3): δ = 1,00 (3H), 1,25 (3H), 1,54 (3H), 2,69 (1H), 2,97-3,08 (1H), 3,63 (1H), 4,44 (1H), 5,09 (1H), 5,54-5,63 (1H), 6,11-6,25 (1H), 7,38 (1H) ppm.

Príklad 12

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-((1-fluór)-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-10,12,16-trimetyl-8,8-(1,3-trimetylén)-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadeka-5,9-dión (A) a

(1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-((1-fluór)-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-10,12,16-trimetyl-8,8-(1,3-trimetylén)-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadeka-5,9-dión (B)

Zo 100 mg (0,197 mmol) zlúčeniny opísanej v príklade 11 sa analogicky k príkladu 7 pripravilo 41 mg výslednej zlúčeniny A a 36 mg výslednej zlúčeniny B.

^1H NMR (CDCl_3) zlúčenina A: δ = 0,93 (3H), 1,19 (3H), 1,22 (3H), 2,70 (3H), 2,88 (1H), 3,11 (1H), 3,19 (1H), 3,72 (1H), 4,45 (1H), 5,61-5,72 (1H), 6,12-6,26 (1H), 7,37 (1H) ppm.

^1H NMR (CDCl_3) zlúčenina B: δ = 0,98 (3H), 1,22-1,27 (6H), 2,72 (3H), 2,93 (1H), 3,07-3,17 (1H), 3,30 (1H), 3,67 (1H), 3,85 (1H), 4,40 (1H), 5,68-5,77 (1H), 6,22-6,36 (1H), 7,41 (1H) ppm.

Príklad 13

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimetyl-7-etyl-16-((1-fluór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-1-oxa-5,5-(1,3-trimetylén)cyklohexadec-13-én-2,6-dión

Zo 400 mg (0,534 mmol) zlúčeniny opísanej v príklade 5 sa analogicky k príkladu 13g pripravilo 181 mg výslednej zlúčeniny.

^1H NMR (CDCl_3): δ = 0,94 (3H), 1,01 (3H), 1,69 (3H), 2,68-2,82 (1H), 2,71 (3H), 2,96 (1H), 3,38 (1H), 3,68 (1H), 4,42 (1H), 5,10 (1H), 5,42 (1H), 6,13-6,27 (1H), 7,37 (1H) ppm.

Príklad 13a

(3*S*, 6*R*, 7*S*, 8*S*, 12*E/Z*, 15*S*, 16*Z*)-8,12-dimetyl-6-etyl-16-fluór-17-(2-metyl-4-tiazolyl)-5-oxo-4,4-(1,3-trimetylén)-1,3,15-tris[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)silyl]oxy]heptadeka-12,16-dien-7-ol

Z 2,975 g (6,937 mmol) (S)-1-(1,3-bis[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)silyl]oxypropyl]cyklobutyl)butan-1-ónu (príprava pozri DE 19751200.3 a 1,695 g (3,854 mmol) zlúčeniny opísanej v príklade 9c sa analogicky k príkladu 5n pripravilo 2,042 g výslednej zlúčeniny.

¹H NMR (CDCl₃): δ = 0,01-0,20 (18H), 0,84-1,00 (33H), 1,60 + 1,69 (3H), 2,69 (3H), 3,11 (1H), 3,22 (1H), 3,62 (2H), 4,06-4,25 (2H), 5,97-6,12 (1H), 7,34 (1H) ppm.

Príklad 13b

(3*S*, 6*R*, 7*S*, 8*S*, 12*E/Z*, 15*S*, 16*Z*)-8,12-Dimetyl-6-etyl-16-fluór-17-(2-metyl-4-tiazolyl)-5-oxo-1,3,7,15-tetrakis[[dimetyl-(1,1-dimetyletyl)silyl]oxy]-4,4-(1,3-trimetylén)heptadeka-12,16-dién

Z 2,042 g (2,351 mmol) zlúčeniny opísanej v príklade 13a sa analogicky k príkladu 5c pripravilo 2,311 g výslednej zlúčeniny.

¹H NMR (CDCl₃): δ = 0,00-0,20 (24H), 0,80-0,99 (42H), 1,60 - 1,68 (3H), 3,02 (1H), 3,60 (2H), 3,86 (1H), 4,04-4,25 (2H), 5,97-6,13 (1H), 7,32 (1H) ppm.

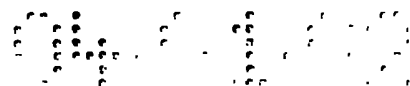
Príklad 13c

(3*S*, 6*R*, 7*S*, 8*S*, 12*E/Z*, 15*S*, 16*Z*)-8,12-Dimetyl-6-etyl-16-fluór-17-(2-metyl-4-tiazolyl)-5-oxo-4,4-(1,3-trimetylén)-3,7,15-tris[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)silyl]oxy]heptadeka-12,16-dien-1-ol

Z 2,311 g (2,351 mmol) zlúčeniny opísanej v príklade 13b sa analogicky k príkladu 5p pripravilo 1,593 g výslednej zlúčeniny.

¹H NMR (CDCl₃): δ = 0,02-0,19 (18H), 0,80-0,99 (33H), 1,57 (3H) + 1,67 (3H), 2,70 (3H), 3,04 (1H), 3,60-3,71 (2H), 3,87 (1H), 4,04-4,25 (2H), 5,13 (1H), 5,95-6,11 (1H), 7,33 (1H) ppm.

Príklad 13d



(3*S*,6*R*,7*S*,8*S*,12*E/Z*,15*S*,16*Z*)-8,12-Dimetyl-6-etyl-16-fluór-17-(2-metyl-4-tiazolyl)-5-oxo-4,4-(1,3-trimetylén)-3,7,15-tris[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)silyl]oxy]heptadeka-12,16-dienal

Z 1,593 g (1,834 mmol) zlúčeniny opísanej v príklade 13c sa analogicky k príkladu 5q pripravilo 1,589 g výslednej zlúčeniny.

¹H NMR (CDCl₃): δ = 0,04-0,20 (18H), 0,82-1,00 (33H), 1,58 (3H) + 1,68 (3H), 2,71 (3H), 3,04 (1H), 3,86 (1H), 4,19 (1H), 4,55 (1H), 5,17 (1H), 5,98-6,12 (1H), 7,33 (1H), 9,79 (1H) ppm.

Príklad 13e

(3*S*,6*R*,7*S*,8*S*,12*Z*,15*S*,16*Z*)-8,12-Dimetyl-6-etyl-16-fluór-17-(2-metyl-4-tiazolyl)-5-oxo-4,4-(1,3-trimetylén)-3,7,15-tris[[dimetyl-(1,1-dimetyletyl)silyl]oxy]heptadeka-12,16-diénová kyselina (A)
a

(3*S*,6*R*,7*S*,8*S*,12*E*,15*S*,16*Z*)-8,12-Dimetyl-6-etyl-16-fluór-17-(2-metyl-4-tiazolyl)-5-oxo-4,4-(1,3-trimetylén)-3,7,15-tris[[dimetyl-(1,1-dimetyletyl)silyl]oxy]heptadeka-12,16-diénová kyselina (B)

Z 1,589 g (1,834 mmol) zlúčeniny opísanej v príklade 13d sa analogicky k príkladu 5r pripravilo 664 mg výslednej zlúčeniny.

¹H NMR (CDCl₃) zlúčenina A: δ = 0,00 (3H), 0,07-0,09 (9H), 0,12 (3H), 0,86-1,03 (33H), 1,70 (3H), 2,70 (3H), 2,90 (1H), 3,73 (1H), 4,21 (1H), 4,48 (1H), 5,21 (1H), 6,38-6,52 (1H), 7,38 (1H) ppm.

¹H NMR (CDCl₃) zlúčenina B: δ = 0,00 (3H), 0,05 (3H), 0,07 (3H), 0,09 (3H), 0,15 (3H), 0,20 (3H), 0,84-0,99 (33H), 1,56 (3H), 2,69 (3H), 2,98 (1H), 3,87 (1H), 4,40 (1H), 5,12 (1H), 6,07-6,22 (1H), 7,38 (1H) ppm.

Príklad 13f

(3*S*,6*R*,7*S*,8*S*,12*Z*,15*S*,16*Z*)-3,7-Bis[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)silyl]oxy]-8,12-dimetyl-6-etyl-16-fluór-15-hydroxy-17-(2-metyl-4-tiazolyl)-5-oxo-4,4-(1,3-trimetylén)heptadeka-12,16-diénová kyselina

Zo 663 mg (0,752 mmol) zlúčeniny opísanej v príklade 13e sa analogicky k príkladu 5s pripravilo 578 mg výslednej zlúčeniny.

^1H NMR (CDCl_3): δ = 0,03 (3H), 0,06 (3H), 0,09 (3H), 0,17 (3H), 0,85-1,00 (24H), 1,75 (3H), 2,71 (3H), 2,89 (1H), 3,78 (1H), 4,25 (1H), 4,49 (1H), 5,21 (1H), 6,43-6,57 (1H), 7,39 (1H) ppm.

Príklad 13g

4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(Z)-4,8-Bis[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)silyl]oxy]-9,13-dimetyl-7-etyl-16-(1-fluór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)-etenyl-1-oxa-5,5-(1,3-trimetylén)cyklohexadec-13-én-2,6-dión

Z 578 mg (0,752 mmol) zlúčeniny opísanej v príklade 13f sa analogicky k príkladu 5t pripravilo 400 mg výslednej zlúčeniny.

^1H NMR (CDCl_3): δ = -0,09 (3H), 0,09 (3H), 0,15 (3H), 0,17 (3H), 0,80-0,97 (21H), 1,00 (3H), 1,68 (3H), 2,70 (3H), 2,75-2,88 (2H), 2,98 (1H), 4,04 (1H), 4,42 (1H), 5,17 (3H), 6,07-6,20 (1H), 7,37 (1H) ppm.

Príklad 14

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimetyl-10-etyl-3-(1-fluór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-8,8-(1,3-trimetylén)-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión (A) a

(1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimetyl-10-etyl-3-(1-fluór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-8,8-(1,3-trimetylén)-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión (B)

Zo 40 mg (0,0767 mmol) zlúčeniny opísanej v príklade 13 sa analogicky k príkladu 7 pripravilo 26 mg výslednej zlúčeniny A a 6 mg výslednej zlúčeniny B.

^1H NMR (CDCl_3) zlúčenina A: δ = 0,95 (3H), 0,98 (3H), 1,29 (3H), 2,71 (3H), 2,78 (1H), 3,03 (1H), 3,67 (1H), 4,40 (1H), 5,66 (1H), 6,16-6,79 (1H), 7,38 (1H) ppm.

^1H NMR (CDCl_3) zlúčenina B: δ = 0,95-1,00 (6H), 1,26 (3H), 2,70 (3H), 2,91 (1H), 2,95-3,05 (2H), 3,34 (1H), 3,73 (1H), 4,48 (1H), 5,73 (1H), 6,22-6,35 (1H), 7,40 (1H) ppm.

Príklad 15

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*E*),16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimetyl-7-etyl-16-(1-fluór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-1-oxa-5,5-(1,3-trimetylén)cyklohexadec-13-én-2,6-dión

Zo 433 mg (0,5778 mmol) zlúčeniny opisanej v príklade 5 sa analogicky k príkladu 15b pripravilo 214 mg výslednej zlúčeniny.

¹H NMR (CDCl₃): δ = 0,94 (3H), 1,02 (3H), 1,54 (3H), 2,61-2,74 (1H), 2,68 (3H), 3,08 (1H), 3,73 (1H), 3,98 (2H), 4,52 (1H), 5,09 (1H), 5,54 (1H), 6,06-6,20 (1H), 7,37 (1H) ppm.

Príklad 15a

(3*S*,6*R*,7*S*,8*S*,12*E*,15*S*,16*Z*)-3,7-Bis[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)silyl]oxy]-8,12-dimetyl-6-etyl-16-fluór-15-hydroxy-17-(2-metyl-4-tiazolyl)-5-oxo-4,4-(1,3-trimetylén)heptadeka-12,16-diénová kyselina

Z 566 mg (0,642 mmol) zlúčeniny B opisanej v príklade 13e sa analogicky k príkladu 5s pripravilo 493 mg výslednej zlúčeniny.

¹H NMR (CDCl₃): δ = 0,01 (3H), 0,04 (3H), 0,09 (3H), 0,1⁻ (3H), 0,82-0,95 (24H), 1,62 (3H), 2,68 (3H), 2,95 (3H), 3,82 (1H), 4,17-4,30 (1H), 4,40 (1H), 5,15 (1H), 6,15-6,28 (1H), 7,37 (1H) ppm.

Príklad 15b

4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*E*),16*S*(*Z*)-4,8-Bis[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)silyl]oxy]-9,13-dimetyl-7-etyl-16-(1-fluór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-1-oxa-5,5-(1,3-trimetylén)cyklohexadec-13-én-2,6-dión

Zo 493 mg (0,642 mmol) zlúčeniny opisanej v príklade 15a sa analogicky k príkladu 5t pripravilo 433 mg výslednej zlúčeniny.

¹H NMR (CDCl₃): δ = 0,07 (3H), 0,10 (3H), 0,12 (3H), 0,15 (3H), 0,85-1,04 (24H), 2,71 (3H), 2,92 (1H), 4,06 (1H), 5,15 (1H), 5,36-5,47 (1H), 6,10-6,23 (1H), 7,37 (1H) ppm.

Príklad 16

(1*S*,3*S*(*Z*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*S*)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimetyl-10-etyl-3-(1-fluór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-8,8-(1,3-trimetylén)-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión (A) a

(1*R*,3*S*(*Z*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*R*)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimetyl-10-etyl-3-(1-fluór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-8,8-(1,3-trimetylén)-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión (B)

Zo 100 mg (0,1917 mmol) zlúčeniny opísanej v príklade 15 sa analogicky k príkladu 7 pripravilo 40 mg výslednej zlúčeniny A a 39 mg výslednej zlúčeniny B.

¹H NMR (CDCl₃) zlúčenina A: δ = 0,94 (3H), 0,96 (3H), 1,27 (3H), 2,68 (3H), 2,90 (2H), 3,08 (1H), 3,59 (1H), 3,77 (1H), 5,67 (1H), 6,11-6,24 (1H), 7,37 (1H) ppm.

¹H NMR (CDCl₃) zlúčenina B: δ = 0,89-1,00 (6H), 1,24 (3H), 2,67 (3H), 2,89 (1H), 3,11 (1H), 3,47 (1H), 3,68-3,81 (2H), 4,46 (1H), 5,68 (1H), 6,19-6,32 (1H), 7,38 (1H) ppm.

Príklad 17

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13*Z*,16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluór-2-(2-pyridyl)etenyl)-7-etyl-1-oxa-5,5,9,13-tetrametylcyklohexadec-13-én-2,6-dión

Príklad 17a

2-Pyridylkarbaldehyd

Roztok 50 ml (370 mmol) etylesteru 2-pikolínovej kyseliny v 1 l bezvodého dichlórmetánu sa v atmosfére suchého argónu ochladil na -78°C a pridalo sa 500 ml 1,2 M roztoku diizobutylaluminiumhydridu v toluéne a zmes sa miešala 1 hodinu. Reakcia sa potom rozložila so 152 ml izopropanolu, 253 ml vody, nechala sa zahriať na 23°C a miešala sa až do vytvorenia jemnej zrazeniny. Po filtrácii a odstránení rozpúšťadla sa získalo 32,6 g (304 mmol, 82%) výslednej zlúčeniny vo forme blede žltého oleja.

¹H NMR (CDCl₃): δ = 7,52 (1H), 7,89 (1H), 7,99 (1H), 8,80 (1H), 10,10 (1H) ppm.

Príklad 17b

Etylester (2*E/Z*)-3-(2-pyridyl)-2-fluór-2-propénovej kyseliny

K 20,7 g 55% disperzie hydridu sodného v 230 ml bezvodého etylénglykoldimetyléteru sa pod argónovou atmosférou pri 0°C prikvapkalo 115 g trietylesteru 2-fluór-2-fosfonooctovej kyseliny a zmes sa miešala 1 hodinu. Nakoniec sa pridal roztok 27,6 g (258 mmol) zlúčeniny pripravenej v príklade 17a v 230 ml etylénglykoldimetyléteru a zmes sa nechala v priebehu 1 hodiny zahriať na 23°C. Zmes sa naliata na nasýtený roztok chloridu amónneho a niekoľkokrát extrahovala s etylacetátom. Organická vrstva sa premyla nasýteným roztokom chloridu sodného a sušila nad síranom sodným. Zvyšok získaný po filtrácii a odstránení rozpúšťadla sa čistil vákuovou destiláciou. Izolovalo sa 33,7 g (173 mmol, 67%) výslednej zlúčeniny vo forme bezfarebného oleja.

¹H NMR (CDCl₃): δ = 1,22 + 1,39 (3H), 4,25 + 4,37 (2H), 6,90 + 7,13 (1H), 7,23 + 7,26 (1H), 7,56 + 7,90 (1H), 7,67 + 7,76 (1H), 8,59 - 8,67 (1H) ppm.

Príklad 17c

Etylester (2*Z*)-3-(2-pyridyl)-2-fluór-2-propénovej kyseliny

Roztok 29,2 g (149 mmol) zmesi *E/Z* izomérov získanej v príklade 17b v 280 ml bezvodého toluénu sa nechal pod argónovou atmosférou reagovať s 2,0 g jódu a zmes sa 7 dní zahrievať na 100°C. Ochladený roztok sa premyl s nasýteným roztokom tiosulfátu sodného a sušil nad síranom sodným. Zvyšok získaný po filtrácii a odstránení rozpúšťadla sa čistil chromatografiou na silikagéli (asi 1 l) s gradientovým systémom *n*-hexán/etylacetát. Izolovalo sa 26,3 g (135 mmol, 90%) výslednej zlúčeniny vo forme bezfarebného oleja.

¹H NMR (CDCl₃): δ = 1,39 (3H), 4,37 (2H), 7,13 (1H), 7,26 (1H), 7,76 (1H), 7,90 (1H), 8,67 (1H) ppm.

Príklad 17d

(2Z)-3-(2-Pyridyl)-2-fluór-2-propen-1-ol

Roztok 26,3 g (135 mmol) zlúčeniny pripravenej v príklade 17c v 800 ml bezvodého tetrahydrofuránu sa ochladil v atmosfére suchého argónu na -78°C a nechal sa reagovať s 80 g lítium-tri-*tert*-butoxyalumínium hydridu. Zmes sa nechala zahriať na 23°C a miešala sa 16 hodín. Zmes sa rozložila s vodou, extrahovala viackrát s etylacetátom, spojené organické extrakty sa premyli nasýteným roztokom chloridu sodného a sušili sa nad síranom sodným. Zvyšok získaný po filtrácii a odstránení rozpúšťadla sa čistil chromatografiou na asi 1,5 l jemného silikagélu s využitím gradientového systému *n*-hexán/etylacetát. Izolovalo sa 17,3 g (113 mmol, 84%) výslednej zlúčeniny vo forme bezfarebného oleja.

^1H NMR (CDCl_3): δ = 1,93 (1H), 4,32 (2H), 6,19 (1H), 7,16 (1H), 7,69 (1H), 7,77 (1H), 8,52 (1H) ppm.

Príklad 17e

(2Z)-3-(2-Pyridyl)-2-fluór-2-propenal

Roztok 17,3 g (113 mmol) zlúčeniny z príkladu 17d v 2,5 l bezvodého toluénu sa nechal reagovať so 100 g burelu a miešal sa 16 hodín pri 23°C . Zmes sa sfiltrovala cez vrstvu celitu a izolovalo sa 13,8 g (91 mmol, 81%) výslednej zlúčeniny vo forme svetlo žltého oleja.

^1H NMR (CDCl_3): δ = 6,87 (1H), 7,32 (1H), 7,81 (1H), 7,99 (1H), 8,72 (1H), 9,43 (1H) ppm.

Príklad 17f

(3S,4Z)-5-(2-Pyridyl)-1-[(4S,5R)-4-metyl-5-fenyl-1,3-oxazolidin-2-on-3-yl]-3-hydroxy-4-fluór-4-penten-1-ón (A), a

(3R,4Z)-5-(2-Pyridyl)-1-[(4S,5R)-4-metyl-5-fenyl-1,3-oxazolidin-2-on-3-yl]-3-hydroxy-4-fluór-4-penten-1-ón (B)

K roztoku 16,8 ml diizopropylamínu v 800 ml bezvodého tetrahydrofuránu sa v atmosfére suchého argónu pri -30°C prikvapkalo

50 ml 2,4 M roztoku *n*-butyllítia v *n*-hexáne, zmes sa miešala 20 minút, ochladila na -70°C a nechala sa v priebehu 4 hodín reagovať s roztokom 23,6 g (4*S*,5*R*)-3-acetyl-4-metyl-5-fenyloxazolidin-2-ónu v 800 ml tetrahydrofuránu. Po jednej hodine sa v priebehu 2 hodín prikvapkal roztok 10,3 g (68 mmol) zlúčeniny z príkladu 17e v 390 ml tetrahydrofuránu a zmes sa miešala 16 hodín pri -70°C . Potom sa reakčná zmes naliala na nasýtený roztok chloridu amónneho, niekoľkokrát extrahovala s etylacetátom, spojené extrakty sa premyli s nasýteným roztokom chloridu sodného a sušili nad síranom sodným. Po filtrácii a odstránení rozpúšťadla sa zvyšok rozdelil pomocou opakovanej chromatografie na jemnom silikagéli s gradientovým systémom *n*-hexán/etylacetát/etanol. Izolovalo sa 8,60 g (23,2 mmol, 34%) výslednej zlúčeniny A vo forme kryštalickej tuhej látky a 5,04 g (13,6 mmol, 20%) výslednej zlúčeniny B vo forme bezfarebnej peny.

^1H NMR (CDCl_3) zlúčenina A: $\delta = 0,94$ (3H), 3,38 (1H), 3,56 (1H), 4,83 (1H), 4,89 (1H), 5,70 (1H), 6,33 (1H), 7,14 (1H), 7,23–7,48 (5H), 7,68 (1H), 7,76 (1H), 8,58 (1H) ppm.

^1H NMR (CDCl_3) zlúčenina B: $\delta = 0,94$ (3H), 3,47 (2H), 4,19 (1H), 4,81 (1H), 4,89 (1H), 5,72 (1H), 6,29 (1H), 7,16 (1H), 7,22–7,49 (5H), 7,69 (1H), 7,76 (1H), 8,59 (1H) ppm.

Príklad 17g

(4*Z*)-5-(2-Pyridyl)-1-[(4*S*,5*R*)-4-metyl-5-fenyl-1,3-oxazolidin-2-on-3-yl]-4-fluór-4-pentén-1,3-dión

Analogicky k príkladu 17e sa zobralo 3,54 g (9,56 mmol) zlúčeniny B z príkladu 17f a po spracovaní sa izolovalo 3,01 g (8,17 mmol, 85%) výslednej zlúčeniny vo forme kryštalickej tuhej látky.

^1H NMR (CDCl_3) zmes ketón/enol formy: $\delta = 0,97$ (3H), 4,39 + 7,17 + 13,19 (2H), 4,88 (1H), 5,72 + 5,76 (1H), 6,99 + 7,07 (1H), 7,20–7,50 (6H), 7,75 + 7,78 (1H), 7,91 (1H), 8,65 + 8,70 (1H), ppm.

Príklad 17h

(3*S*,4*Z*)-5-(2-Pyridyl)-1-[(4*S*,5*R*)-4-metyl-5-fenyl-1,3-oxazolidin-2-on-3-yl]-3-hydroxy-4-fluór-4-penten-1-ón (A) a

(3*R*,4*Z*)-5-(2-Pyridyl)-1-[(4*S*,5*R*)-4-metyl-5-fenyl-1,3-oxazolidin-2-on-3-yl]-3-hydroxy-4-fluór-4-penten-1-ón (B)

Roztok 12,2 g (33,1 mmol) zlúčeniny z príkladu 17g v zmesi 610 ml dichlórmétanu a 65 ml bezvodého metanolu sa pod argónovou atmosférou nechal reagovať pri -40°C so 732 mg borohydridu sodného a reakčná zmes sa miešala 1 hodinu. Zmes sa potom naliala do nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, extrahovala niekoľkokrát s dichlórmétanom a organická vrstva sa sušila nad síranom sodným. Po sfiltrovaní a odstránení rozpúšťadla sa vzniknutý zvyšok delil pomocou chromatografie na jemnom silikagéli s gradientovým systémom dichlórmétán/etanol. Okrem východiskovej látky sa izolovalo 3,46 g (9,3 mmol, 28%) výslednej zlúčeniny A a 3,38 g (9,1 mmol, 28%) výslednej zlúčeniny B, ktoré sú identické so zlúčeninami získanými v príklade 17f.

Príklad 17i

(3*S*,4*Z*)-5-(2-Pyridyl)-1-[(4*S*,5*R*)-4-metyl-5-fenyl-1,3-oxazolidin-2-on-3-yl]-3-[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)silyl]oxy]-4-fluór-4-penten-1-ón

Roztok 9,96 g (26,89 mmol) zlúčeniny A získanej v príklade 17f a/alebo 1h v 85 ml bezvodého dichlórmétanu sa pod atmosférou suchého argónu ochladil na -70°C a pridalo sa 7 ml 2,6-lutidínu, 12,4 ml terc-butyldimetylsilylesteru trifluórmétánsulfónovej kyseliny a zmes sa miešala 2 hodiny. Zmes sa potom naliala do nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, niekoľkokrát sa extrahovala s dichlórmétanom, spojené organické extrakty sa premyli s nasýteným roztokom chloridu sodného a sušili sa nad síranom sodným. Po filtrácii a odstránení rozpúšťadla sa získaný zvyšok delil pomocou chromatografie na jemnom silikagéli s využitím gradientového systému *n*-hexán/etylacetát/etanol. Izolovalo sa 12,9 g (26,6 mmol, 99%) výslednej zlúčeniny vo forme bezfa-

rebného oleja.

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 0,16$ (6H), $0,90$ (12H), $3,29$ (1H), $3,59$ (1H), $4,78$ (1H), $4,92$ (1H), $5,67$ (1H), $6,12$ (1H), $7,13$ (1H), $7,24$ – $7,47$ (5H), $7,68$ (1H), $7,76$ (1H), $8,58$ (1H) ppm.

Príklad 17j

Etylester (3S,4Z)-5-(2-Pyridyl)-3-[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)silyl]oxy]-4-fluór-4-penténovej kyseliny

Roztok $12,8$ g ($26,5$ mmol) zlúčeniny z príkladu 17i v 130 ml bezvodého etanolu sa pod atmosférou suchého argónu pri 23°C nechal reagovať so $6,7$ ml titántetraetylátu a zmes sa zahrievala 2 hodiny na 85°C . Zmes sa odparila a zvyšok sa čistil chromatografiou na jemnom silikagéli s gradientovým systémom *n*-hexán/etylacetát. Izolovalo sa $9,3$ g ($26,3$ mmol, 99%) výslednej zlúčeniny vo forme bezfarebného oleja.

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 0,12$ (6H), $0,91$ (9H), $1,28$ (3H), $2,72$ (2H), $4,17$ (2H), $4,77$ (1H), $6,09$ (1H), $7,15$ (1H), $7,68$ (1H), $7,73$ (1H), $8,59$ (1H) ppm.

Príklad 17k

(3S,4Z)-5-(2-Pyridyl)-3-[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)silyl]oxy]-4-fluór-4-penten-1-ol

Analogicky k príkladu 17a sa použilo $9,7$ g ($27,4$ mmol) zlúčeniny z príkladu 17j a po spracovaní a čistení sa izolovalo $6,8$ g ($21,3$ mmol, 80%) výslednej zlúčeniny vo forme bezvodého oleja.

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 0,12$ (3H), $0,14$ (3H), $0,93$ (9H), $1,83$ (1H), $2,00$ (2H), $3,78$ (1H), $3,85$ (1H), $4,53$ (1H), $6,09$ (1H), $7,12$ (1H), $7,65$ (1H), $7,72$ (1H), $8,57$ (1H) ppm.

Príklad 17l

(3S,4Z)-5-(2-Pyridyl)-3-[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)silyl]oxy]-1-jód-4-fluór-4-pentén

Roztok 6,75 g trifenyľfosfínu v 120 ml bezvodého dichlórmetánu sa pod argónovou atmosférou pri 23°C nechal reagovať s 1,78 g imidazolu, 6,47 g jódu a potom sa za chladenia prikvapkal roztok 6,8 g (21,8 mmol) zlúčeniny z príkladu 17k v 40 ml dichlórmetánu. Zmes sa miešala 1 hodinu a čistila priamo chromatografiou na jemnom silikagéli s gradientovým systémom *n*-hexán/etylacetát. Izolovalo sa 6,7 g (15,9 mmol, 73%) výslednej zlúčeniny vo forme bezfarebného oleja.

¹H NMR (CDCl₃): δ = 0,13 (3H), 0,19 (3H), 0,93 (9H), 2,25 (2H), 3,28 (2H), 4,38 (1H), 6,09 (1H), 7,17 (1H), 7,69 (1H), 7,75 (1H), 8,58 (1H) ppm.

Príklad 17m

(3*S*,4*Z*)-5-(2-Pyridyl)-3-[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)silyl]oxy]-4-fluór-4-pentén-1-trifenyľfosfónium jodid

Zlúčenina z príkladu 17l (6,7 g, 15,9 mmol) sa nechala reagovať s 8,4 ml etyldiizopropylamínu, 50,3 g trifenyľfosfínu a zmes sa zahrievala 4 hodiny na 85°C. Olejový zvyšok sa čistil pomocou chromatografie na jemnom silikagéli s gradientovým systémom *n*-hexán/etylacetát. Izolovalo sa 8,9 g (13,0 mmol, 82%) výslednej zlúčeniny vo forme kryštalickej tuhej látky.

¹H NMR (CDCl₃): δ = 0,16 (3H), 0,22 (3H), 0,90 (9H), 2,01 (1H), 2,18 (1H), 3,50 (1H), 4,07 (1H), 4,90 (1H), 6,19 (1H), 7,12 (1H), 7,59-7,88 (17H), 8,54 (1H) ppm.

Príklad 17n

(2*S*,6*E/Z*,9*S*,10*Z*)-9-[[Dimetyl(1,1-dimetyletyl)silyl]oxy]-10-fluór-11-(2-pyridyl)-1-(tetrahydropyran-2-yloxy)-2,6-dimetylundeká-6,10-dién

Suspenzia 3,32 g (4,86 mmol) zlúčeniny z príkladu 17m v 22 ml bezvodého tetrahydrofuránu sa nechala reagovať pod argónovou atmosférou pri 0°C so 4,86 ml 1 M roztoku natrium-bis(trimetylsilyl)amid v tetrahydrofuráne. K červenému roztoku sa prikvapkal pomaly roztok 753 mg (3,30 mmol) (2*S*)-2-metyl-6-oxo-hep-

tán-1-(tetrahydropyran-2-yloxy), ktorý sa pripravil analogicky k opisu v DE 197 51 200.3, v 22 ml tetrahydrofuránu a zmes sa 3 hodiny miešala. Zmes sa potom naliala do nasýteného roztoku chloridu amónneho a viackrát sa extrahovala s etylacetátom. Spojené organické extrakty sa sušili nad síranom sodným a odparili vo vákuu. Stĺpcová chromatografia na silikagéli s využitím gradientového systému *n*-hexán/etylacetát poskytla 1,30 g (2,57 mmol, 78%) výslednej zlúčeniny vo forme bezfarebnej peny.

^1H NMR (CDCl_3): δ = 0,10 (6H), 0,83-0,96 (12H), 1,10 (1H), 1,20-2,07 (12H), 1,60 + 1,68 (3H), 2,43 (2H), 3,04-3,27 (1H), 3,42-3,63 (2H), 3,85 (1H), 4,22 (1H), 4,57 (1H), 5,19 (1H), 6,04 (1H), 7,13 (1H), 7,68 (1H), 7,76 (1H), 8,57 (1H) ppm.

Príklad 17o

(2*S*,6*E/Z*,9*S*,10*Z*)-9-[[Dimetyl(1,1-dimetyletyl)silyl]oxy]-10-fluór-11-(2-pyridyl)-1-hydroxy)-2,6-dimetylundeka-6,10-dién

K roztoku 1,30 g (2,57 mmol) zlúčeniny z príkladu 17n v 50 ml etanolu sa pridalo 700 mg pyridínium-*p*-toluénsulfonátu a zmes sa miešala 3 hodiny pri 23°C. Zmes sa odparila vo vákuu a zvyšok sa čistil chromatograficky na silikagéli s využitím gradientového systému *n*-hexán/etylacetát. Izolovalo sa 832 mg (1,97 mmol, 77%) výslednej zlúčeniny vo forme bezfarebného oleja.

^1H NMR (CDCl_3): δ = 0,11 (6H), 0,88 + 0,91 (3H), 0,95 (9H), 1,07 (1H), 1,24-1,71 (5H), 1,60 + 1,69 (3H), 1,92-2,11 (2H), 2,34-2,58 (2H), 3,34-3,54 (2H), 4,24 (1H), 5,19 (1H), 6,00 + 6,02 (1H), 7,12 (1H), 7,66 (1H), 7,75 (1H), 8,56 (1H) ppm.

Príklad 17p

(2*S*,6*E/Z*,9*S*,10*Z*)-9-[[Dimetyl(1,1-dimetyletyl)silyl]oxy]-10-fluór-11-(2-pyridyl)-2,6-dimetylundeka-6,10-dienal

K 598 μl oxalylchloridu rozpustenom v 25 ml dichlórmetánu sa pod dusíkovou atmosférou pri -70°C prikvapkalo 971 μl dimetyl-

sulfoxidu a zmes sa miešala 10 minút pri tejto teplote. Nakoniec sa prikvapkalo 1,45 g (3,44 mmol) alkoholu z príkladu 17o v 25 ml dichlórmetánu a zmes sa 0,5 hodiny miešala v rozsahu od -60°C do -70°C . Potom sa pridalo 2,84 mmol trietylaminu, zmes sa miešala 1 hodinu pri -60°C a reakčná zmes sa naliala do 30 ml vody. Po oddelení fáz sa vodná fáza niekoľkokrát extrahovala s dichlórmetánom. Spojené organické vrstvy sa premyli nasýteným roztokom chloridu sodného, sušili nad síranom sodným, sfiltrovali a odparili vo vákuu. Zvyšok sa čistil pomocou chromatografie na jemnom silikagéli s využitím gradientového systému *n*-hexán/etylacetát. Získalo sa 1,31 g (3,12 mmol, 91%) výslednej zlúčeniny vo forme bezfarebného oleja.

Príklad 17q

(4*S*(4*R*, 5*S*, 6*S*, 10*E/Z*, 13*S*, 14*Z*))-4-(13-[[(1,1-Dimetyletyl)-dimetylsilyl]oxy]-4-etyl-14-fluór-15-(2-pyridyl)-3-oxo-5-hydroxy-2,6,10-trimetylpentadeka-10,14-dien-2-yl)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxán (A) a

(4*S*(4*S*, 5*R*, 6*S*, 10*E/Z*, 13*S*, 14*Z*))-4-(13-[[(1,1-Dimetyletyl)dimetylsilyl]oxy]-4-etyl-14-fluór-15-(2-pyridyl)-3-oxo-5-hydroxy-2,6,10-trimetylpentadeka-10,14-dien-2-yl)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxán (B)

Roztok 1,57 ml diizopropylaminu v 40 ml bezvodého tetrahydrofuránu sa ochladil pod atmosférou suchého argónu na -30°C a pridalo sa 4,72 ml 2,4 M roztoku *n*-butyllítia v *n*-hexáne a zmes sa miešala 30 minút. Pri -78°C sa prikvapkal roztok 1,31 g (3,12 mmol) zlúčeniny z príkladu 17p v 40 ml tetrahydrofuránu a zmes sa 1 hodinu miešala. Nakoniec sa pridalo 2,36 g (10,3 mmol) (4*S*)-4-(2-metyl-3-oxo-hex-2-yl)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxánu, ktorý sa pripravil podľa opisu v DE 19751200.3, v 40 ml tetrahydrofuránu a zmes sa po 60 minútach naliala do nasýteného roztoku chloridu amónneho. Zmes sa zriedila vodou, viackrát extrahovala s etylacetátom, spojené organické vrstvy sa premyli s nasýteným roztokom chloridu sodného, sušili nad síranom sodným a odparili vo vákuu. Stĺpcová chromatografia na silikagéli

s pomocou gradientového systému *n*-hexán/etylacetát poskytla vedľa východiskovej zlúčeniny 1,56 g (2,41 mmol, 77%) výslednej zlúčeniny A a 287 mg (0,44 mmol, 14%) výslednej zlúčeniny B.

^1H NMR (CDCl_3) zlúčenina A: δ = 0,09 (6H), 0,81 (3H), 0,85 (3H), 0,92 (9H), 1,00 (3H), 1,08 (1H), 1,18–1,83 (8H), 1,26 (3H), 1,32 (3H), 1,39 (3H), 1,60 + 1,68 (3H), 1,88–2,08 (2H), 2,32–2,52 (2H), 2,87 + 2,91 (1H), 3,19 (1H), 3,44 (1H), 3,87 (1H), 3,98 (1H), 4,16 (1H), 4,22 (1H), 5,18 (1H), 6,00 (1H), 7,11 (1H), 7,65 (1H), 7,73 (1H), 8,56 (1H) ppm.

Príklad 17r

(3*S*,6*R*,7*S*,8*S*,12*E/Z*,15*S*,16*Z*)-15-[[[(1,1-Dimetyletyl)dimetylsilyl]oxy]-6-etyl-16-fluór-1,3,7-trihydroxy-4,4,8,12-tetrametyl-17-(2-pyridyl)-heptadeka-12,16-dien-5-ón

Roztok 1,45 g (2,24 mmol) zlúčeniny z príkladu 17q v 36 ml bezvodého etanolu sa pod argónovou atmosférou nechal za miešania reagovať 4 hodiny s 1,06 g pyridínium-*p*-toluénsulfonátom pri teplote 23°C. Zvyšok po odstránení rozpúšťadla sa chromatografoval na silikagéli s využitím zmesi *n*-hexán/etylacetát. Izolovalo sa 1,36 g (2,24 mmol, 93%) výslednej zlúčeniny vo forme bezfarebného oleja.

^1H NMR (CDCl_3) zlúčenina A: δ = 0,10 (6H), 0,78–0,90 (6H), 0,92 (9H), 0,99–2,12 (11H), 1,08 (3H), 1,26 (3H), 1,58 + 1,68 (3H), 2,32–2,53 (2H), 2,79–3,03 (2H), 3,19 (1H), 3,41 (1H), 3,73–3,93 (3H), 4,06–4,25 (2H), 5,13 + 5,21 (1H), 5,93 (1H), 7,13 (1H), 7,67 (1H), 7,77 (1H), 8,58 (1H) ppm.

Príklad 17s

(3*S*,6*R*,7*S*,8*S*,12*E/Z*,15*S*,16*Z*)-6-Etyl-1,3,7,15-tetrakis[[[(1,1-Dimetyletyl)dimetylsilyl]oxy]-16-fluór-4,4,8,12-tetrametyl-17-(2-pyridyl)-heptadeka-12,16-dien-5-ón

Roztok 1,36 g (2,24 mmol) zlúčeniny z príkladu 17r v ml bezvodého dichlórmétanu sa v atmosfére suchého argónu ochladil na -78°C, pridalo sa 3,45 ml 2,6-lutidínu, 3,36 ml *terc*-butyldi-

metylsilylesteru trifluórmétánsulfónovej kyseliny, zmes sa nechala v priebehu 2 hodín zahriať na 0°C a miešala sa ďalšie 2 hodiny. Potom sa reakčná zmes naliala do nasýteného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného a niekoľkokrát sa extrahovala s dichlórmetánom. Spojené organické extrakty sa sušili nad síranom sodným a odparili vo vákuu. Stĺpcovou chromatografiou na silikagéli s využitím gradientového systému *n*-hexán/etylacetát sa izolovalo 1,83 g (1,92 mmol, 86%) výslednej zlúčeniny vo forme bezfarebného oleja.

^1H NMR (CDCl_3): δ = 0,00-0,12 (24H), 0,83 (3H), 0,85-0,98 (39H), 1,00-1,82 (9H), 1,03 (3H), 1,21 (3H), 1,61 + 1,68 (3H), 1,98 (2H), 2,42 (2H), 3,01 (1H), 3,47-3,73 (2H), 3,82 (1H), 3,91 (1H), 4,21 (1H), 5,19 (1H), 6,01 (1H), 7,12 (1H), 7,65 (1H), 7,73 (1H), 8,58 (1H) ppm.

Příklad 17t

(3*S*,6*R*,7*S*,8*S*,12*E/Z*,15*S*,16*Z*)-6-Etyl-3,7,15-tris-[[[(1,1-dimetyletyl)dimetylsilyl]oxy]-1-hydroxy-16-fluór-4,4,8,12-tetrametyl-17-(2-pyridyl)heptadeka-12,16-dien-5-ón

Roztok 1,83 g (1,92 mmol) zlúčeniny z príkladu 17s v zmesi 20 ml dichlórmetánu a 20 ml metanolu sa miešal 2 hodiny pri 23°C pod atmosférou suchého argónu so 446 mg gáfor-10-sulfónovej kyseliny. Reakčná zmes sa naliala do nasýteného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného a zmes sa niekoľkokrát extrahovala s dichlórmetánom. Spojené organické extrakty sa sušili nad síranom sodným a odparili vo vákuu. Stĺpcovou chromatografiou na jemnom silikagéli s využitím gradientového systému *n*-hexán/etylacetát sa izolovalo 1,40 g (1,67 mmol, 87%) výslednej zlúčeniny vo forme bezfarebného oleja.

^1H NMR (CDCl_3): δ = 0,02-0,14 (18H), 0,85 (3H), 0,88-0,97 (30H), 1,03-1,80 (9H), 1,08 (3H), 1,20 (3H), 1,60 + 1,68 (3H), 1,90-2,06 (3H), 2,42 (2H), 3,01 (1H), 3,68 (2H), 3,83 (1H), 4,08 (1H), 4,21 (1H), 5,18 (1H), 6,01 (1H), 7,12 (1H), 7,63 (1H), 7,72 (1H), 8,56 (1H) ppm.

Príklad 17u

(3*S*,6*R*,7*S*,8*S*,12*E/Z*,15*S*,16*Z*)-6-Etyl-3,7,15-tris-[[[(1,1-dimetyl-etyl)dimetylsilyl]oxy]-16-fluór-5-oxo-4,4,8,12-tetrametyl-17-(2-pyridyl)heptadeka-12,16-dienal

Roztok 400 μ l oxalylchloridu v 16 ml bezvodého dichlórmetánu sa pod atmosférou suchého argónu ochladil na -70°C a pridalo sa 650 μ l dimetylsulfoxidu, potom sa pridal roztok 1,51 g (1,81 mmol) zlúčeniny z príkladu 17t v 16 ml bezvodého dichlórmetánu a zmes sa miešala 0,5 hodiny. Nakoniec sa pridali 2 ml trietylaminu, zmes sa nechala 1 hodinu reagovať pri -30°C a pridal sa *n*-hexán a nasýtený roztok hydrogenuhličitanu sodného, organická fáza sa oddelila, vodná váza sa niekoľkokrát extrahovala s *n*-hexánom. Spojené organické fázy sa premyli vodou a sušili sa nad síranom sodným. Po filtrácii a odstránení rozpúšťadla sa získal zvyšok, čistený pomocou chromatografie na jemnom silikagéli s využitím gradientového systému *n*-hexán/etylacetát. Izolovalo sa 1,48 g (1,77 mmol, 98%) výslednej zlúčeniny vo forme svetlo žltého oleja.

^1H NMR (CDCl_3) vyčistená vzorka: δ = 0,02-0,13 (18H), 0,82 (3H), 0,85-0,97 (30H), 1,01-1,80 (7H), 1,10 (3H), 1,22 (3H), 1,60 + 1,68 (3H), 1,89-2,07 (2H), 2,32-2,48 (3H), 2,57 (1H), 3,00 (1H), 3,81 (1H), 4,21 (1H), 4,48 (1H), 5,18 (1H), 6,01 (1H), 7,12 (1H), 7,66 (1H), 7,73 (1H), 8,57 (1H), 9,78 (1H) ppm.

Príklad 17v

(3*S*,6*R*,7*S*,8*S*,12*Z*,15*S*,16*Z*)-6-Etyl-3,7,15-tris-[[[(1,1-dimetyl-etyl)dimetylsilyl]oxy]-16-fluór-5-oxo-4,4,8,12-tetrametyl-17-(2-pyridyl)heptadeka-12,16-diénová kyselina (A) a

(3*S*,6*R*,7*S*,8*S*,12*E*,15*S*,16*Z*)-6-Etyl-3,7,15-tris-[[[(1,1-dimetyl-etyl)dimetylsilyl]oxy]-16-fluór-5-oxo-4,4,8,12-tetrametyl-17-(2-pyridyl)-heptadeka-12,16-diénová kyselina (B)

K roztoku 1,43 g (1,77 mmol) zlúčeniny z príkladu 17u v 54 ml *tert*-butanolu sa pridalo 50 ml 2 M roztoku 2-metyl-2-buté-

nu v tetrahydrofuráne, zmes sa ochladila na 2°C, pridalo sa 14 ml vody, 731 mg dihydrogenfosfátu sodného, 1,24 g chlórnanu sodného, zmes sa nechala zahriať na 15°C a miešala sa 2 hodiny. Reakčná zmes sa naliala do nasýteného roztoku tiosíranu sodného, zriedila sa vodou a niekoľkokrát extrahovala s etylacetátom. Spojené organické vrstvy sa sušili nad síranom sodným a po sfiltrovaní sa odparili. Zvyšok sa čistil chromatografiou na silikagéli s využitím gradientového systému *n*-hexán/etylacetát. Izolovalo sa 487 mg (573 μ mol, 32%) výslednej zlúčeniny A a 506 mg (595 μ mol, 34%) výslednej zlúčeniny B vo forme bezfarebného oleja.

^1H NMR (CDCl_3) zlúčenina A: δ = 0,00 (3H), 0,03-0,11 (12H), 0,13 (3H), 0,79-0,98 (33H), 1,03-1,80 (8H), 1,12 (3H), 1,20 (3H), 1,71 (3H), 1,89 (1H), 2,18 (1H), 2,30-2,48 (3H), 2,52 (1H), 3,03 (1H), 3,75 (1H), 4,22 (1H), 4,41 (1H), 5,20 (1H), 6,38 (1H), 7,20 (1H), 7,72 (1H), 7,82 (1H), 8,51 (1H) ppm.

^1H NMR (CDCl_3) zlúčenina B: δ = 0,00 (3H), 0,04 (3H), 0,07 (3H), 0,09 (3H), 0,11 (3H), 0,15 (3H), 0,74-0,95 (33H), 0,99-1,72 (8H), 1,10 (3H), 1,22 (3H), 1,53 (3H), 1,86 (1H), 1,98 (1H), 2,27-2,66 (4H), 3,08 (1H), 3,82 (1H), 4,16 (1H), 4,33 (1H), 5,13 (1H), 6,04 (1H), 7,18 (1H), 7,71 (1H), 7,82 (1H), 8,52 (1H) ppm.

Príklad 17w

(3*S*,6*R*,7*S*,8*S*,12*Z*,15*S*,16*Z*)-6-Etyl-3,7-bis-[(1,1-dimetyletyl)dimetylsilyl]oxy]-16-fluór-15-hydroxy-5-oxo-4,4,8,12-tetrametyl-17-(2-pyridyl)heptadeka-12,16-diénová kyselina

K roztoku 487 mg (573 μ mol) zlúčeniny A z príkladu 17v v 23 ml bezvodého tetrahydrofuránu sa pod atmosférou suchého argónu pridalo 8,55 ml 1 M roztoku tetrabutylamóniumfluoridu v tetrahydrofuráne a zmes sa miešala 1,5 hodiny pri 23°C. Reakčná zmes sa rozložila nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného, extrahovala niekoľkokrát s etylacetátom, premyla nasýteným roztokom chloridu sodného a sušila sa nad síranom sodným.

Zvyšok získaný po filtrácii a odstránení rozpúšťadla sa použil v ďalšom kroku bez ďalšieho čistenia.

Príklad 17x

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13*Z*,16*S*(*Z*))-4,8-Bis-[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)silyl]oxy]-16-(1-fluór-2-(2-pyridyl)etenyl)-7-etyl-1-oxa-5,5,9,13-tetrametylcyklohexadec-13-én-2,6-dión

K roztoku 486 mg (max. 570 μmol) zlúčeniny z príkladu 17w v zmesi 5 ml bezvodého tetrahydrofuránu a 50 ml toluénu sa pod atmosférou suchého argónu pridalo 474 μl trietylamínu, 454 ml 2,4,6-trichlórbenzoylchloridu a zmes sa miešala 20 minút. Tento roztok sa prikvapkal v priebehu 4,5 hodiny k roztoku 727 mg 4-dimetylaminopyridínu v 215 ml toluénu a zmes sa 0,5 hodiny miešala pri 23°C. Zmes sa odparila, rozpustila v malom množstve dichlórmetánu a čistila sa chromatograficky na jemnom silikagéli s využitím gradientového systému *n*-hexán/etylacetát. Izolovalo sa 310 mg (432 μmol , 76%) výslednej zlúčeniny vo forme bezfarebného oleja.

Príklad 17

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13*Z*,16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluór-2-(2-pyridyl)etenyl)-7-etyl-1-oxa-5,5,9,13-tetrametylcyklohexadec-13-én-2,6-dión

K roztoku 308 mg (429 μmol) zlúčeniny z príkladu 17x v 27 ml bezvodého tetrahydrofuránu sa pod atmosférou suchého argónu po častiach pridalo 4,5 ml komplexu HF-pyridín a zmes sa pri 23°C miešala 24 hodín. Zmes sa naliala do nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, extrahovala sa niekoľkokrát s dichlórmetánom a spojené organické extrakty sa sušili nad síranom sodným. Po sfiltrovaní a odstránení rozpúšťadla sa zvyšok čistil chromatografiou na jemnom silikagéli s využitím zmesi *n*-hexán/etylacetát. Izolovalo sa 135 mg (276 μmol , 64%) výslednej zlúčeniny vo forme bezfarebného oleja.

^1H NMR (CDCl_3): δ = 0,88 (3H), 1,03 (3H), 1,10 (3H), 1,13-1,95 (8H), 1,32 (3H), 1,71 (3H), 2,28 (1H), 2,34-2,49 (3H), 2,56 (1H), 2,80 (1H), 3,21 (1H), 3,56 (1H), 3,70 (1H), 4,22 (1H), 5,13 (1H), 5,41 (1H), 6,12 (1H), 7,16 (1H), 7,63-7,75 (2H), 8,53 (1H) ppm.

Príklad 18

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13*E*,16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluór-2-(2-pyridyl)etenyl)-7-etyl-1-oxa-5,5,9,13-tetrametylcyklohexadec-13-én-2,6-diól

Príklad 18a

(3*S*,6*R*,7*S*,8*S*,12*E*,15*S*,16*Z*)-6-Etyl-3,7-bis-[[1,1-dimetyletyl)dimetylsilyl]oxy]-16-fluór-15-hydroxy-5-oxo-4,4,8,12-tetrametyl-17-(2-pyridyl)heptadeca-12,16-diénová kyselina

Analogicky k príkladu 17w sa z 506 mg (595 μmol) zlúčeniny B z príkladu 17v získal surový produkt, ktorý sa použil do ďalšej reakcie.

Príklad 18b

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13*E*,16*S*(*Z*))-4,8-Bis-[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)silyl]oxy]-16-(1-fluór-2-(2-pyridyl)etenyl)-7-etyl-1-oxa-5,5,9,13-tetrametylcyklohexadec-13-én-2,6-diól

Analogicky k príkladu 17x sa z 577 mg (595 μmol) zlúčeniny z príkladu 18a získalo po spracovaní a čistení 273 mg (380 μmol , 64%) výslednej zlúčeniny vo forme bezfarebného oleja.

^1H NMR (CDCl_3): δ = 0,01-0,13 (12H), 0,78-0,96 (24H), 1,09 (3H), 1,20 (3H), 1,26-1,90 (8H), 1,59 (3H), 2,16 (1H), 2,39 (1H), 2,59 (1H), 2,68 (2H), 2,91 (1H), 3,91 (1H), 4,35 (1H), 5,22 (1H), 5,45 (1H), 6,08 (1H), 7,12 (1H), 7,65 (1H), 7,71 (1H), 8,56 (1H) ppm.

Príklad 18

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13*E*,16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluór-2-(2-pyri-

dyl)etenyl)-7-etyl-1-oxa-5,5,9,13-tetrametylcyklohexadec-13-én-
-2,6-dión

Analogicky k príkladu 18 sa zobralo 273 mg (380 μmol) zlúčeniny z príkladu 18b a po spracovaní a čistení sa izolovalo 115 mg (235 μmol , 62%) výslednej zlúčeniny vo forme bezfarebného oleja.

^1H NMR (CDCl_3): δ = 0,72 (1H), 0,84 (3H), 1,00 (6H), 1,22-2,02 (8H), 1,30 (3H), 1,60 (3H), 2,21 (1H), 2,33-2,57 (3H), 2,62 (1H), 3,40 (1H), 3,78 (1H), 4,51 (1H), 5,09 (1H), 5,22 (1H), 5,53 (1H), 6,11 (1H), 7,16 (1H), 7,70 (1H), 7,80 (1H), 8,43 (1H) ppm.

Príklad 19

(1SR,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-10-etyl-3-(1-fluór-
ór-2-(N-oxido-2-pyridyl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioxa-
bicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión

K roztoku 50 mg (102 μmol) zlúčeniny z príkladu 17 v 3 ml acetonitrilu sa pri 0°C pridalo 958 μl 0,1 M vodného roztoku etyléndiamíntetraacetátu, 1,45 ml trifluóracetónu, 373 mg hydrogenuhličitanu sodného, 448 mg oxónu a zmes sa pri 23°C miešala 1,5 hodiny. Zmes sa rozložila s roztokom tiosíranu sodného, extrahovala opakovane s etylacetátom, spojené organické extrakty sa premyli s nasýteným roztokom chloridu sodného a sušili nad síranom sodným. Izolovalo sa 61 mg (max. 102 μmol) výslednej zlúčeniny, ktorá sa použila v ďalšom kroku bez následného čistenia.

Príklad 20

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-etyl-3-(1-fluór-
-2-(2-pyridyl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioxabicyklo-
-[14.1.0]heptadekán-5,9-dión (A) a

(1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-etyl-3-(1-fluór-
-2-(2-pyridyl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioxabicyklo-

-[14.1.0]heptadekán-5,9-dión (B)

K roztoku 60 mg (max. 102 μmol) zlúčeniny z príkladu 19 v 12 ml trichlórmetánu sa pod atmosférou argónu sušeného molekulovými sitami pridalo 2,2 ml izopropanolu, 39 mg tetrapropylamóniumperutenátu a zmes sa pri 60°C miešala 2 dni. Rozpúšťadlo sa odstránilo a zvyšok sa čistil chromatograficky na preparatívnej tenkej vrstve, pričom ako elučné činidlo sa použila zmes dichlórmetánu a metanolu. Izolovalo sa 17 mg (34 μmol , 28%) výslednej zlúčeniny A a 4,3 mg (9 μmol , 8%) výslednej zlúčeniny B.

^1H NMR (CDCl_3) zlúčenina A: δ = 0,87 (3H), 1,00 (3H), 1,04 (3H), 1,25-1,98 (9H), 1,29 (3H), 1,37 (3H), 2,10-2,21 (2H), 2,42 (1H), 2,51 (1H), 2,62 (1H), 2,89 (1H), 3,33 (1H), 3,69 (1H), 4,21 (1H), 4,44 (1H), 5,69 (1H), 6,17 (1H), 7,18 (1H), 7,70 (2H), 8,54 (1H) ppm.

^1H NMR (CDCl_3) zlúčenina B: δ = 0,83 (3H), 0,94 (3H), 1,07 (3H), 1,16-2,03 (10H), 1,30 (3H), 1,38 (3H), 2,27 (1H), 2,49-2,52 (2H), 2,90-3,04 (2H), 3,21 (1H), 3,72 (1H), 3,89 (1H), 4,32 (1H), 5,78 (1H), 6,19 (1H), 7,18 (1H), 7,61-7,79 (2H), 8,52 (1H) ppm.

Príklad 21

(1*SR*, 3*S*(*Z*), 7*S*, 10*R*, 11*S*, 12*S*, 16*SR*)-7,11-Dihydroxy-10-etyl-3-(1-fluór-2-(*N*-oxido-2-pyridyl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión

Analogicky k príkladu 19 sa zobralo 112 mg (229 μmol) zlúčeniny z príkladu 18 a po spracovaní a izolácii sa získalo 150 mg (max. 229 μmol) výslednej zlúčeniny vo forme bezfarebného oleja.

Príklad 22

(4*S*, 7*R*, 8*S*, 9*S*, 13(*Z*), 16*S*(*Z'*))-4,8-Dihydroxy-7-etyl-16-(1-fluór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametylcyklohexadec-13-én-2,6-dión

Analogicky k príkladu 1 a 5 s využitím (3*S*)-1,3-bis[[dime-tyl(1,1-dimetyl)silyl]oxy]-4,4-dimetyloktan-2-ónu (pozri príklad 5n) ako aldolového komponenta sa získalo 86 mg výslednej zlúče-niny vo forme slabo žltého oleja.

¹H NMR (CDCl₃): δ = 0,87 (3H), 1,04 (3H), 1,15-1,75 (8H), 1,10 (3H), 1,33 (3H), 1,72 (3H), 1,86 (2H), 2,20-2,40 (2H), 2,42 (1H), 2,56 (1H), 2,73 (3H), 2,82 (1H), 3,23 (1H), 3,71 (1H), 4,18 (1H), 5,12 (1H), 5,42 (1H), 6,23 (1H), 7,38 (1H) ppm.

Príklad 23

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*E*),16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-7-etyl-16-(1-fluór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametylcyklohexa-dec-13-én-2,6-dión

Analogicky k príkladu 1 a 5 s využitím (3*S*)-1,3-bis[[dime-tyl(1,1-dimetyl)silyl]oxy]-4,4-dimetyloktan-2-ónu ako aldolového komponenta (pozri príklad 5n) sa získalo 96 mg výslednej zlúče-niny vo forme slabo žltého oleja.

¹H NMR (CDCl₃): δ = 0,85 (3H), 0,7-1,6 (7H), 1,00 (3H), 1,02 (3H), 1,31 (3H), 1,62 (3H), 1,78 (1H), 1,82-2,01 (2H), 2,20 (1H), 2,40-2,67 (3H), 2,68 (3H), 3,37 (1H), 3,73 (1H), 4,40 (1H), 4,48 (1H), 5,10 (1H), 5,53 (1H), 6,15 (1H), 7,35 (1H) ppm.

Príklad 24

(1*R*,3*S*(*Z*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*S*)-7,11-Dihydroxy-10-etyl-3-(1-fluór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioxa-bicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión (A) a

(1*S*,3*S*(*Z*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*R*)-7,11-Dihydroxy-10-etyl-3-(1-fluór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioxa-bicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión (B)

Analogicky k príkladu 3 sa z výslednej zlúčeniny z príkladu 22 získalo 8 mg výslednej zlúčeniny A a B v pomere 1:4 vo forme slabo nažltlého oleja.

¹H NMR (charakteristické signály zmesi A a B, CDCl₃): δ = 0,86

(3H), 0,94 (3H, A), 1,00 (3H, B), 1,05 (3H), 1,26 (3H), 1,29 (3H), 1,36 (3H), 1,69 (1H, B), 1,75-1,95 (1H), 2,34 (1H, B), 2,22 (1H, A), 2,44 (1H), 2,60 (1H), 2,75 (3H), 2,86 (1H, B), 2,97 (1H, A), 3,22 (1H, A), 3,35 (1H, B), 3,70 (1H, B), 3,88 (1H, A), 4,21 (1H, B), 4,31 (1H, A), 5,68 (1H, B), 5,76 (1H, A), 6,29 (1H), 7,41 (1H) ppm.

Čisté výsledné zlúčeniny A a B sa získali pomocou HPLC na kolóne Charalpak AD 10 μ s využitím 20-50% zmesi hexán/etanol.

Príklad 25

(1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-etyl-3-(1-fluór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión (A) a

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-etyl-3-(1-fluór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión (B)

Analogicky k príkladu 3 sa z výslednej zlúčeniny z príkladu 23 získalo 4,9 mg výslednej zlúčeniny A ako nepolárnej zložky a 3,4 mg výslednej zlúčeniny B ako nepolárnej zložky vo forme bezfarebného oleja.

^1H NMR (CDCl_3) zlúčenina A: δ = 0,86 (3H), 0,95 (3H), 1,0-1,7 (6H), 1,04 (3H), 1,30 (3H), 1,38 (3H), 1,76 (1H), 1,85 (2H), 1,90-2,30 (3H), 2,55 (2H), 2,70 (3H), 2,89 (1H), 3,32 (1H), 3,79 (1H), 4,13 (1H), 4,30 (1H), 5,66 (1H), 6,25 (1H), 7,39 (1H) ppm.

^1H NMR (CDCl_3) zlúčenina B: δ = 0,86 (3H), 0,96 (3H), 1,10 (3H), 1,15-1,93 (7H), 1,23 (3H), 1,35 (3H), 1,95-2,38 (4H), 2,58 (2H), 2,70 (3H), 2,99 (1H), 3,01 (1H), 3,27 (1H), 3,65-3,75 (2H), 4,24 (1H), 5,62 (1H), 6,21 (1H), 7,35 (1H) ppm.

Príklad 26

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-etyl-16-(1-chlór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametylcyklohexadec-13-én-2,6-dión

Analogicky k príkladu 5 s využitím (3S)-1,3-bis[[dimetyl-(1,1-dimetyl)silyl]oxy]-4,4-dimetyloktan-5-ónu ako aldolového komponenta (pozri príklad 5n) sa získala výsledná zlúčenina.

Príklad 27

(4S,7R,8S,9S,13(E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-etyl-16-(1-chlór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametylcyklohexadec-13-én-2,6-dión

Analogicky k príkladu 6 s využitím (3S)-1,3-bis[[dimetyl-(1,1-dimetyl)silyl]oxy]-4,4-dimetyloktan-5-ónu ako aldolového komponenta (pozri príklad 5n) sa získala výsledná zlúčenina.

Príklad 28

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16SR)-7,11-Dihydroxy-10-etyl-3-(1-chlór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión (A) a

(1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-etyl-3-(1-chlór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión (B)

Analogicky k príkladu 3 sa zo zlúčeniny z príkladu 26 získala výsledná zlúčenina.

Príklad 29

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-etyl-3-(1-chlór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión (A) a

(1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-etyl-3-(1-chlór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión (B)

Analogicky k príkladu 3 sa zo zlúčeniny z príkladu 27 získala výsledná zlúčenina.

Príklad 30

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-etyl-3-(1-fluór-

-2-(2-pyridyl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioxabicyklo-
-[14.1.0]heptadekán-5,9-dión (A) a

(1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-etyl-3-(1-fluór-
-2-(2-pyridyl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioxabicyklo-
-[14.1.0]heptadekán-5,9-dión (B)

Analogicky k príkladu 20 sa zobralo 150 mg (max. 229 μmol)
zlúčeniny z príkladu 21 a po spracovaní a čistení sa získalo
19 mg (38 μmol , 16%) výslednej zlúčeniny A a 35 mg (69 μmol , 30%)
výslednej zlúčeniny B vo forme bezfarebného oleja.

^1H NMR (CDCl_3) zlúčenina A: δ = 0,83 (3H), 0,93 (3H), 1,08 (3H),
1,18-1,97 (9H), 1,21 (3H), 1,36 (3H), 2,09 (1H), 2,31 (1H), 2,59
(2H), 2,99 (1H), 3,30 (1H), 3,44 (1H), 3,70 (1H), 4,33 (1H),
4,40 (1H), 5,67 (1H), 6,19 (1H), 7,18 (1H), 7,70 (2H), 8,51 (1H)
ppm.

^1H NMR (CDCl_3) zlúčenina B: δ = 0,85 (3H), 0,94 (3H), 1,00-1,97
(9H), 1,02 (3H), 1,29 (3H), 1,38 (3H), 2,06 (1H), 2,28 (1H),
2,54 (2H), 2,90 (1H), 3,35 (1H), 3,61 (1H), 3,79 (1H), 4,39 (2H),
5,67 (1H), 6,22 (1H), 7,18 (1H), 7,69 (1H), 7,78 (1H), 8,51 (1H)
ppm.

Príklad 31

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlór-2-(2-pyri-
dyl)etenyl)-7-etyl-1-oxa-5,5,9,13-tetrametylcyklohexadec-13-én-
-2,6-dión

Príklad 31a

3-(2-pyridyl)-2-propin-1-ol

Zmes 16,6 ml (173 mmol) 2-brómpyridínu, 21,6 ml propargylal-
koholu, 2,5 g paládium-bis-trifenylfosfíndichloridu a 173 mg jo-
didu meďného sa zahrievala 1,5 hodiny v 510 ml dietylamínu pri
teplote 80°C. Po filtrácii a odstránení rozpúšťadla sa zvyšok
čistil chromatograficky na jemnom silikagéli s využitím gradian-
tového systému *n*-hexán/etylacetát. Izolovalo sa 17,8 g (134 mmol,

77%) výslednej zlúčeniny vo forme bezfarebného oleja.

^1H NMR (CDCl_3): δ = 3,70 (1H), 4,54 (2H), 7,24 (1H), 7,42 (1H), 7,67 (1H), 8,53 (1H) ppm.

Príklad 31b

(2Z)-3-(2-pyridyl)-2-chlór-2-propen-1-ol

Zlúčenina z príkladu 31a (12,3 g, 92,6 mmol) sa zliala s 238 ml koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej a zmes sa zahrievala 2,5 hodiny pri 80°C . Po ochladení sa zmes opatrne naliala do nasýteného roztoku uhličitanu draselného, extrahovaná opakovane s dichlórmetánom. Spojené organické extrakty sa premyli s nasýteným roztokom chloridu sodného a sušili nad síranom sodným. Po filtrácii a odstránení rozpúšťadla sa zvyšok čistil chromatografiou na jemnom silikagéli s využitím gradientového systému *n*-hexán/etylacetát. Izolovalo sa 14,8 g (87,3 mmol, 94%) výslednej zlúčeniny vo forme kryštalickej tuhej látky.

^1H NMR (CDCl_3): δ = 4,36 (2H), 5,47 (1H), 7,18 (1H), 7,21 (1H), 7,72 (1H), 7,99 (1H), 8,56 (1H) ppm.

Príklad 31c

(2Z)-3-(2-pyridyl)-2-chlór-2-propenal

Analogicky k príkladu 17e sa zo 14,6 mg (87,5 mmol) zlúčeniny z príkladu 31b získalo po spracovaní a izolácii 14,6 mg (87,1 mmol, 99%) výslednej zlúčeniny vo forme svetlo žltého oleja.

^1H NMR (CDCl_3): δ = 7,36 (1H), 7,74 (1H), 7,83 (1H), 8,34 (1H), 8,57 (1H), 9,57 (1H) ppm.

Príklad 31d

(3S,4Z)-5-(2-Pyridyl)-1-[(4S,5R)-4-metyl-5-fenyl-1,3-oxazolidin-2-on-3-yl]-3-hydroxy-4-chlór-4-penten-1-ón (A) a

(3R,4Z)-5-(2-Pyridyl)-1-[(4S,5R)-4-metyl-5-fenyl-1,3-oxazolidin-2-on-3-yl]-3-hydroxy-4-chlór-4-penten-1-ón (B)

Analogicky k príkladu 17f sa zo 14,6 mg (87,1 mmol) zlúčeniny 31c a po spracovaní a izolácii získalo 12,3 g (31,8 mmol, 37%) kryštalickej výslednej zlúčeniny A a 9,6 g (24,8 mmol, 28%) výslednej zlúčeniny B vo forme bezfarebného oleja.

^1H NMR (CDCl_3) zlúčenina A: δ = 0,94 (3H), 3,42 (1H), 3,58 (1H), 4,50 (1H), 4,81 (1H), 4,91 (1H), 5,70 (1H), 7,14–7,48 (7H), 7,72 (1H), 7,96 (1H), 8,62 (1H) ppm.

^1H NMR (CDCl_3) zlúčenina B: δ = 0,96 (3H), 3,50 (2H), 4,82 (1H), 4,96 (1H), 5,72 (1H), 7,13–7,50 (7H), 7,73 (1H), 7,97 (1H), 8,65 (1H) ppm.

Príklad 31e

(4Z)-5-(2-Pyridyl)-1-[(4S,5R)-4-metyl-5-fenyl-1,3-oxazolidin-2-on-3-yl]-4-chlór-4-pentén-1,3-dión

Analogicky k príkladu 17g sa z 11,3 mg (29,2 mmol) výslednej zlúčeniny B z príkladu 31d získalo po spracovaní a izolácii 9,8 mg (25,5 mmol, 87%) výslednej zlúčeniny vo forme kryštalickej pevnej látky.

^1H NMR (CDCl_3) ako zmes keto a enol formy: δ = 0,99 (3H), 4,49 (0,6H), 4,60 (0,6H), 4,87 (1H), 5,71 + 5,76 (1H), 7,21–7,52 (6,4H), 7,79 (1H), 7,92 (1H), 8,10 + 8,20 (1H), 8,72 (1H), 13,66 (0,4H) ppm.

Príklad 31f

(3S,4Z)-5-(2-Pyridyl)-1-[(4S,5R)-4-metyl-5-fenyl-1,3-oxazolidin-2-on-3-yl]-3-[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)silyl]oxy]-4-chlór-4-pentén-1-ón

Analogicky k príkladu 17i sa z 12,3 g (31,7 mmol) výslednej zlúčeniny A z príkladu 31d a/alebo 31f po spracovaní a izolácii získalo 12,2 g (24,3 mmol, 77%) výslednej zlúčeniny vo forme bezfarebného oleja.

^1H NMR (CDCl_3): δ = 0,13 (6H), 0,90 (12H), 3,30 (1H), 3,59 (1H), 4,78 (1H), 5,01 (1H), 5,66 (1H), 7,02 (1H), 7,19 (1H), 7,23–7,48

(5H), 7,71 (1H), 7,97 (1H), 8,62 (1H) ppm.

Príklad 31g

Etylester kyseliny (3S,4Z)-5-(2-Pyridyl)-3-[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)silyl]oxy]-4-chlór-4-penténovej

Analogicky k príkladu 17j sa z 12,1 g (24,1 mmol) výslednej zlúčeniny z príkladu 31f po spracovaní a izolácii získalo 8,3 g (22,4 mmol, 93%) výslednej zlúčeniny vo forme bezfarebného oleja.

^1H NMR (CDCl_3): δ = 0,11 (6H), 0,90 (9H), 1,26 (3H), 2,75 (2H), 4,14 (2H), 4,83 (1H), 7,00 (1H), 7,18 (1H), 7,69 (1H), 7,91 (1H), 8,61 (1H) ppm.

Príklad 31h

(3S,4Z)-5-(2-Pyridyl)-3-[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)silyl]oxy]-4-chlór-4-penten-1-ol

Analogicky k príkladu 17k sa z 8,1 g (21,9 mmol) výslednej zlúčeniny z príkladu 31g po spracovaní a izolácii získalo 6,3 g (19,2 mmol, 88%) výslednej zlúčeniny vo forme bezfarebného oleja.

^1H NMR (CDCl_3): δ = 0,13 (3H), 0,18 (3H), 0,96 (9H), 1,98-2,10 (3H), 3,70-3,91 (2H), 4,60 (1H), 7,00 (1H), 7,19 (1H), 7,70 (1H), 7,93 (1H), 8,62 (1H) ppm.

Príklad 31i

(3S,4Z)-5-(2-Pyridyl)-3-[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)silyl]oxy]-1-jód-4-chlór-4-pentén

Analogicky k príkladu 17l sa zo 6,3 g (19,2 mmol) výslednej zlúčeniny z príkladu 31h po spracovaní a izolácii získalo 7,8 g (17,8 mmol, 93%) výslednej zlúčeniny vo forme bezfarebného oleja.

^1H NMR (CDCl_3): δ = 0,12 (3H), 0,19 (3H), 0,93 (9H), 2,25 (2H), 3,24 (2H), 4,48 (1H), 7,00 (1H), 7,20 (1H), 7,71 (1H), 7,97

(1H), 8,63 (1H) ppm.

Príklad 31k

(3S,4Z)-5-(2-Pyridyl)-3-[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)silyl]oxy]-4-chlór-4-pentén-1-trifenyľfosfóniumjodid

Analogicky k príkladu 17m sa zo 7,8 g (17,8 mmol) výslednej zlúčeniny z príkladu 31i po spracovaní a izolácii získalo 11,4 g (16,3 mmol, 91%) výslednej zlúčeniny vo forme kryštalickej tuhej látky.

^1H NMR (CDCl_3): δ = 0,15 (3H), 0,21 (3H), 0,90 (9H), 1,96-2,20 (2H), 3,52-3,91 (2H), 5,02 (1H), 7,18 (1H), 7,25 (1H), 7,63-7,88 (17H), 8,61 (1H) ppm.

Príklad 31l

(2S,6E/Z,9S,10Z)-9-[[Dimetyl(1,1-dimetyletyl)silyl]oxy]-10-chlór-11-(2-pyridyl)-1-(tetrahydropyran-2-yloxy)-2,6-dimetylundeka-6,10-dién

Analogicky k príkladu 17n sa zobrali 3,00 g zlúčeniny z príkladu 31k so 653 mg (2,86 mmol) (2S)-2-metyl-6-oxo-heptán-1-(tetrahydropyran-2-yloxy), získaného analogicky k opisu v DE 19751200.3 prípadne WO 99/07692, a po spracovaní a čistení sa okrem východiskového materiálu získalo 202 mg (0,39 mmol, 14%) výslednej zlúčeniny vo forme bezfarebného oleja.

^1H NMR (CDCl_3): δ = 0,08 (6H), 0,80-0,96 (12H), 1,08 (1H), 1,22-2,05 (12H), 1,61 + 1,67 (3H), 2,31-2,55 (2H), 3,03-3,25 (1H), 3,40-3,62 (2H), 3,84 (1H), 4,28 (1H), 4,53 (1H), 5,15 (1H), 6,91 (1H), 7,16 (1H), 7,68 (1H), 7,95 (1H), 8,60 (1H) ppm.

Príklad 31m

(2S,6E/Z,9S,10Z)-9-[[Dimetyl(1,1-dimetyletyl)silyl]oxy]-10-chlór-11-(2-pyridyl)-1-hydroxy-2,6-dimetylundeka-6,10-dién

Analogicky k príkladu 17o sa zo 462 mg (904 μmol) výslednej zlúčeniny z príkladu 31l po spracovaní a čistení získalo 278 mg

(635 μmol , 70%) výslednej zlúčeniny vo forme bezfarebného oleja.

^1H NMR (CDCl_3): δ = 0,09 (6H), 0,82-0,97 (12H), 0,98-2,12 (8H), 1,60 + 1,68 (3H), 2,32-2,58 (2H), 3,36-3,54 (2H), 4,30 (1H), 5,11 + 5,19 (1H), 6,89 + 6,92 (1H), 7,19 (1H), 7,70 (1H), 7,98 + 8,04 (1H), 8,59 (1H) ppm.

Príklad 31n

(2S,6E/Z,9S,10Z)-9-[[Dimetyl(1,1-dimetyletyl)silyl]oxy]-10-chlór-11-(2-pyridyl)-2,6-dimetylundeka-6,10-dienal

Analogicky k príkladu 17p sa z 278 mg (635 μmol) výslednej zlúčeniny z príkladu 31m získalo po spracovaní 273 mg (626 μmol , 99%) výslednej zlúčeniny vo forme svetlo žltého oleja.

Príklad 31o

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14Z))-4-(13-[[(1,1-Dimetyletyl)dimetylsilyl]oxy]-4-etyl-14-chlór-15-(2-pyridyl)-3-oxo-5-hydroxy-2,6,10-trimetylpentadeka-10,14-dien-2-yl)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxán (A) a
(4S(4S,5R,6S,10E/Z,13S,14Z))-4-(13-[[(1,1-Dimetyletyl)dimetylsilyl]oxy]-4-etyl-14-chlór-15-(2-pyridyl)-3-oxo-5-hydroxy-2,6,10-trimetylpentadeka-10,14-dien-2-yl)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxán (B)

Analogicky k príkladu 17q sa zobralo 273 mg (626 μmol) zlúčeniny z príkladu 31n so (4S)-4-(2-metyl-3-oxo-hex-2-yl)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxánom, pripraveným podľa opisu v DE 19751200.3 prípadne WO 99/07692, a po spracovaní a čistení sa izolovalo 275 mg (414 μmol , 66%; výslednej zlúčeniny A a 58 mg (87 μmol , 14%) výslednej zlúčeniny B vo forme bezfarebného oleja.

^1H NMR (CDCl_3) zlúčenina A: δ = 0,07 (6H), 0,82 (6H), 0,91 (9H), 0,99 (3H), 1,08 (1H), 1,17-2,08 (9H), 1,23 (3H), 1,31 (3H), 1,39 (3H), 1,60 + 1,68 (3H), 2,31-2,56 (2H), 2,89 (1H), 3,19 (1H), 3,43 (1H), 3,88 (1H), 3,98 (1H), 4,18 (1H), 4,29 (1H), 5,16 (1H), 6,91 (1H), 7,18 (1H), 7,69 (1H), 7,97 (1H), 8,60 (1H) ppm.

Príklad 31p

(3*S*,6*R*,7*S*,8*S*,12*E/Z*,15*S*,16*Z*)-15-[[*(*1,1-Dimetyletyl)dimetylsilyl]-oxy]-6-etyl-16-chlór-1,3,7-trihydroxy-4,4,8,12-tetrametyl-17-(2-pyridyl)-heptadeka-12,16-dien-5-ón

Analogicky k príkladu 17r sa z 275 mg (414 μ mol) výslednej zlúčeniny z príkladu 31o získalo po spracovaní a čistení 234 mg (375 μ mol, 91%) výslednej zlúčeniny vo forme bezfarebného oleja.

^1H NMR (CDCl_3): δ = 0,03-0,12 (6H), 0,78-0,95 (15H), 0,98-2,18 (10H), 1,09 (3H), 1,26 (3H), 1,60 + 1,68 (3H), 2,32-2,58 (2H), 2,72-2,98 (2H), 3,19 (1H), 3,41 (1H), 3,71-4,00 (3H), 4,12 (1H), 4,28 (1H), 5,11 + 5,21 (1H), 6,82 + 6,83 (1H), 7,20 (1H), 7,71 (1H), 8,03 (1H), 8,63 (1H) ppm.

Príklad 31q

(3*S*,6*R*,7*S*,8*S*,12*E/Z*,15*S*,16*Z*)-6-Etyl-1,3,7,15-tetrakis-[[*(*1,1-dimetyletyl)dimetylsilyl]oxy]-16-chlór-4,4,8,12-tetrametyl-17-(2-pyridyl)-heptadeka-12,16-dien-5-ón

Analogicky k príkladu 17s sa z 234 mg (375 μ mol) výslednej zlúčeniny z príkladu 31p získalo po spracovaní a čistení 325 mg (336 μ mol, 90%) výslednej zlúčeniny vo forme bezfarebného oleja.

^1H NMR (CDCl_3): δ = -0,04-0,10 (24H), 0,76-1,78 (51H), 1,01 (3H), 1,23 (3H), 1,59 + 1,63 (3H), 1,89-2,03 (2H), 2,29-2,54 (2H), 3,00 (1H), 3,50-3,71 (2H), 3,80 (1H), 3, (1H), 4,26 (1H), 5,13 (1H), 6,91 (1H), 7,15 (1H), 7,68 (1H), 7,94 (1H), 8,60 (1H) ppm.

Príklad 31r

(3*S*,6*R*,7*S*,8*S*,12*E/Z*,15*S*,16*Z*)-6-Etyl-3,7,15-tris-[[*(*1,1-dimetyletyl)dimetylsilyl]oxy]-1-hydroxy-16-chlór-4,4,8,12-tetrametyl-17-(2-pyridyl)-heptadeka-12,16-dien-5-ón

Analogicky k príkladu 17t sa z 325 mg (336 μ mol) výslednej zlúčeniny z príkladu 31q získalo po spracovaní a čistení 264 mg (310 μ mol, 92%) výslednej zlúčeniny vo forme bezfarebného oleja.

^1H NMR (CDCl_3): δ = 0,01-0,12 (18H), 0,79-0,97 (33H), 1,01-2,08

(12H), 1,08 (3H), 1,19 (3H), 1,60 + 1,68 (3H), 2,31-2,56 (2H), 3,01 (1H), 3,68 (2H), 3,84 (1H), 4,08 (1H), 4,29 (1H), 5,18 (1H), 6,93 (1H), 7,19 (1H), 7,69 (1H), 7,97 (1H), 8,61 (1H) ppm.

Príklad 31s

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-6-Etyl-3,7,15-tris-[[[(1,1-dimetyl-etyl)dimetylsilyl]oxy]-16-chlór-5-oxo-4,4,8,12-tetrametyl-17-(2-pyridyl)-heptadeka-12,16-dienal

Analogicky k príkladu 17u sa z 264 mg (310 μmol) výslednej zlúčeniny z príkladu 31r získalo po spracovaní 238 mg (280 μmol , 90%) výslednej zlúčeniny vo forme svetlo žltého oleja, ktorý sa použil v ďalšej reakcii bez následného čistenia.

Príklad 31t

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16Z)-6-Etyl-3,7,15-tris-[[[(1,1-dimetyl-etyl)dimetylsilyl]oxy]-16-chlór-5-oxo-4,4,8,12-tetrametyl-17-(2-pyridyl)-heptadeka-12,16-dienová kyselina (A), a

(3S,6R,7S,8S,12E,15S,16Z)-6-Etyl-3,7,15-tris-[[[(1,1-dimetyl-etyl)dimetylsilyl]oxy]-16-chlór-5-oxo-4,4,8,12-tetrametyl-17-(2-pyridyl)-heptadeka-12,16-dienová kyselina (B)

Analogicky k príkladu 17v sa z 238 mg (280 μmol) výslednej zlúčeniny z príkladu 31s po spracovaní a čistení získalo 111 mg (128 μmol , 46%) výslednej zlúčeniny A a 102 mg (118 μmol , 42%) výslednej zlúčeniny B vo forme bezfarebného oleja.

^1H NMR (CDCl_3) zlúčenina A: δ = -0,01-0,15 (18H), 0,79-0,97 (33H), 1,02-2,43 (13H), 1,12 (3H), 1,21 (3H), 1,71 (3H), 2,56 (1H), 3,01 (1H), 3,77 (1H), 4,31 (1H), 4,39 (1H), 5,19 (1H), 7,16 (1H), 7,24 (1H), 7,76 (1H), 8,09 (1H), 8,59 (1H) ppm.

^1H NMR (CDCl_3) zlúčenina B: δ = 0,00-0,19 (18H), 0,78-0,97 (33H), 1,00-1,73 (8H), 1,11 (3H), 1,21 (3H), 1,58 (3H), 1,87 (1H), 2,00 (1H), 2,29-2,43 (2H), 2,53 (1H), 2,63 (1H), 3,09 (1H), 3,87 (1H), 4,32 (2H), 5,13 (1H), 6,93 (1H), 7,26 (1H), 7,78 (1H), 8,12 (1H), 8,61 (1H) ppm.

Príklad 31u

(3*S*,6*R*,7*S*,8*S*,12*Z*,15*S*,16*Z*)-6-Etyl-3,7-bis-[[(1,1-dimetyletyl)dimetylsilyl]oxy]-16-chlór-15-hydroxy-5-oxo-4,4,8,12-tetrametyl-17-(2-pyridyl)-heptadeka-12,16-diénová kyselina

Analogicky k príkladu 17w sa zo 111 mg (128 μmol) výslednej zlúčeniny A z príkladu 31t po spracovaní získalo 105 mg (max. 128 μmol) surovej výslednej zlúčeniny, ktorá sa použila ďalej bez následného čistenia.

Príklad 31v

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13*Z*,16*S*(*Z*))-4,8-Bis-[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)silyl]oxy]-16-(1-chlór-2-(2-pyridyl)etenyl)-7-etyl-1-oxa-5,5,9,13-tetrametylcyklohexadec-13-én-2,6-dión

Analogicky k príkladu 17x sa zo 105 mg (max. 128 μmol) výslednej zlúčeniny z príkladu 31u po spracovaní a čistení získalo 61 mg (83 μmol , 65%) výslednej zlúčeniny vo forme bezfarebného oleja.

^1H NMR (CDCl_3): δ = -0,11 (3H), 0,08 (3H), 0,11 (6H), 0,69-1,98 (19H), 0,73 (3H), 0,84 (9H), 0,94 (3H), 1,22 (3H), 1,68 (3H), 2,29 (1H), 2,45 (1H), 2,65 (1H), 2,84 (1H), 3,02 (1H), 3,99 (2H), 5,14 (2H), 6,98 (1H), 7,19 (1H), 7,69 (1H), 7,98 (1H), 8,61 (1H) ppm.

Príklad 31

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13*Z*,16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlór-2-(2-pyridyl)etenyl)-7-etyl-1-oxa-5,5,9,13-tetrametylcyklohexadec-13-én-2,6-dión

Analogicky k príkladu 17 sa zo 61 mg (83 μmol) zlúčeniny z príkladu 31v po spracovaní a čistení získalo 24 mg (47 μmol , 57%) výslednej zlúčeniny vo forme bezfarebného oleja.

^1H NMR (CDCl_3): δ = 0,88 (3H), 1,03 (3H), 1,09 (3H), 1,20-1,92 (7H), 1,36 (3H), 1,86 (3H), 2,24-2,62 (5H), 2,82 (1H), 3,22

(1H), 3,49 (1H), 3,70 (1H), 4,06 (1H), 4,32 (1H), 5,12 (1H), 5,41 (1H), 7,00 (1H), 7,22 (1H), 7,72 (1H), 7,91 (1H), 8,57 (1H) ppm.

Príklad 32

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlór-2-(2-pyridyl)etenyl)-7-etyl-1-oxa-5,5,9,13-tetrametylcyklohexadec-13-én-2,6-dión

Príklad 32a

(3S,6R,7S,8S,12E,15S,16Z)-6-Etyl-3,7-bis-[[1,1-dimetyletyl)dimethylsilyl]oxy]-16-chlór-15-hydroxy-5-oxo-4,4,8,12-tetrametyl-17-(2-pyridyl)-heptadeka-12,16-diénová kyselina

Analogicky k príkladu 17w sa zo 102 mg (118 μmol) zlúčeniny z príkladu 31t po spracovaní získalo 92 mg (max. 118 μmol) surovej výslednej zlúčeniny, ktorá sa použila ďalej bez následného čistenia.

Príklad 32b

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Bis-[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)silyl]oxy]-16-(1-chlór-2-(2-pyridyl)etenyl)-7-etyl-1-oxa-5,5,9,13-tetrametylcyklohexadec-13-én-2,6-dión

Analogicky k príkladu 17x sa z 92 mg (max. 118 μmol) zlúčeniny z príkladu 32a po spracovaní a čistení získalo 62 mg (84 μmol , 72%) výslednej zlúčeniny vo forme bezfarebného oleja.

^1H NMR (CDCl_3): δ = 0,04-0,19 (12H), 0,78-2,00 (14H), 0,58 (9H), 0,90 (9H), 1,11 (3H), 1,22 (3H), 1,62 (3H), 2,16 (1H), 2,41 (1H), 2,52-2,81 (3H), 2,91 (1H), 3,91 (1H), 4,36 (1H), 5,23 (1H), 5,47 (1H), 6,98 (1H), 7,18 (1H), 7,69 (1H), 7,89 (1H), 8,61 (1H) ppm.

Príklad 32

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlór-2-(2-pyridyl)etenyl)-7-etyl-1-oxa-5,5,9,13-tetrametylcyklohexadec-13-én-2,6-dión

Analogicky k príkladu 17 sa zo 62 mg (84 μmol) zlúčeniny z príkladu 32b po spracovaní a čistení získalo 17 mg (34 μmol , 40%) výslednej zlúčeniny vo forme bezfarebného oleja.

^1H NMR (CDCl_3): δ = 0,76 (1H), 0,83 (3H), 0,99 (3H), 1,02 (3H), 1,28 (3H), 1,37–2,00 (8H), 1,61 (3H), 2,21 (1H), 2,42 (1H), 2,51 (1H), 2,61 (2H), 3,40 (1H), 3,76 (1H), 4,55 (1H), 5,04 (1H), 5,10 (1H), 5,51 (1H), 6,96 (1H), 7,21 (1H), 7,73 (1H), 8,17 (1H), 8,49 (1H) ppm.

Príklad 33

(1*RS*,3*S*(*Z*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*RS*)-7,11-Dihydroxy-10-etyl-3-(1-fluór-2-(2-pyridyl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioxabicyklo-[14.1.0]heptadekán-5,9-dión

Analogicky k príkladu 17 sa zo 17 mg (34 μmol) zlúčeniny z príkladu 32 po spracovaní a čistení získalo 23 mg (max. 34 μmol) výslednej zlúčeniny vo forme bezfarebného oleja.

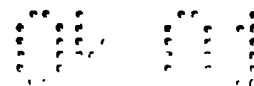
Príklad 34

(1*S*,3*S*(*Z*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*S*)-7,11-Dihydroxy-10-etyl-3-(1-fluór-2-(2-pyridyl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioxabicyklo-[14.1.0]heptadekán-5,9-dión (A) a

(1*R*,3*S*(*Z*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*R*)-7,11-Dihydroxy-10-etyl-3-(1-fluór-2-(2-pyridyl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioxabicyklo-[14.1.0]heptadekán-5,9-dión (B)

Analogicky k príkladu 17 sa z 23 mg (max. 34 μmol) zlúčeniny z príkladu 32 po spracovaní a čistení získalo 3,6 mg (6,9 μmol , 20,3%) výslednej zlúčeniny A a 4,9 mg (9,4 μmol , 27,7%) výslednej zlúčeniny B vo forme bezfarebného oleja.

^1H NMR (CDCl_3) zlúčenina A: δ = 0,85 (3H), 0,95 (3H), 1,08 (3H), 1,24 (3H), 1,37 (3H), 1,72–1,95 (3H), 2,24 (2H), 2,50–2,64 (2H), 2,95 (1H), 3,23 (1H), 3,30 (1H), 3,69 (1H), 4,07 (1H), 4,34 (1H), 5,64 (1H), 7,07 (1H), 7,23 (1H), 7,73 (1H), 7,97 (1H),

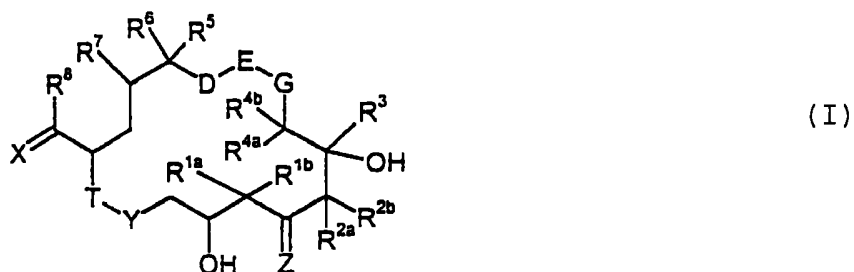


8,58 (1H) ppm.

^1H NMR (CDCl_3) zlúčenina B: δ = 0,87 (3H), 0,97 (3H), 1,04 (3H), 1,29 (3H), 1,37 (3H), 1,75–2,09 (6H), 2,40 (1H), 2,54 (2H), 2,87 (1H), 3,38 (1H), 3,80 (1H), 4,20 (1H), 4,47 (1H), 5,61 (1H), 7,11 (1H), 7,23 (1H), 7,76 (1H), 8,10 (1H), 8,57 (1H) ppm.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Deriváty epothilonu všeobecného vzorca I



kde

R^{1a} , R^{1b} sú rovnaké alebo rôzne a sú vodík, C_1 až C_{10} alkyl, aryl, C_7 až C_{20} aralkyl, alebo spolu tvoria $-(CH_2)_m-$ skupinu, kde $m = 2, 3, 4$ alebo 5 ,

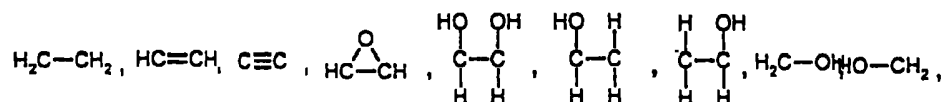
R^{2a} , R^{2b} sú rovnaké alebo rôzne a sú vodík, C_1 až C_{10} alkyl, aryl, C_7 až C_{20} aralkyl, alebo spolu tvoria $-(CH_2)_n-$ skupinu, kde $n = 2, 3, 4$ alebo 5 ,

R^3 je vodík, C_1 až C_{10} alkyl, aryl, C_7 až C_{20} aralkyl,

G je atóm kyslíka alebo skupina CH_2 ,

R^{4a} , R^{4b} sú rovnaké alebo rôzne a sú vodík, C_1 až C_{10} alkyl, aryl, C_7 až C_{20} aralkyl, alebo spolu tvoria $-(CH_2)_p-$ skupinu, kde $p = 2, 3, 4$ alebo 5 ,

D-E je skupina



R^5 je vodík, C_1 až C_{10} alkyl, aryl, C_7 až C_{20} aralkyl, CO_2H , CO_2 -alkyl, CH_2OH , CH_2O -alkyl, CH_2O -acyl, CN , CH_2NH_2 , CH_2N (alkyl, acyl)_{1,2}, CH_2Hal ,

R^6 , R^7 je atóm vodíka, tvoria spolu ďalšiu väzbu alebo kyslíkový atóm,

R^8 je atóm halogénu alebo kyanoskupina,

X je kyslíkový atóm, dve alkoxy skupiny OR^{23} , C_2 až C_{10} -alkylén- α , ω -dioxoskupina, ktorá môže byť rovná alebo rozvetvená, H/OR^9 alebo skupina $CR^{10}R^{11}$,

kde R^{23} je C_1 až C_{20} alkylový zvyšok,

R^9 je vodík alebo ochranná skupina PG^x ,

R^{10} , R^{11} sú rovnaké alebo rôzne, sú vodík, C_1 až C_{20} alkylový, aryllový, C_7 až C_{20} aralkylový zvyšok alebo

R^{10} , R^{11} tvoria spolu s metylénovým uhlíkovým atómom 5 až 7-členný karbocyklický kruh,

T-Y je skupina $O-C(=O)$, $O-CH_2$, $CH_2C(=O)$, $NR^{24}-C(=O)$, $NR^{24}-SO_2$,

R^{24} je vodík, C_1 až C_{10} alkyl,

Z je kyslíkový atóm alebo H/OR^{12} ,

kde R^{12} je vodík alebo ochranná skupina PG^2 .

2. Zlúčeniny podľa nároku 1, kde R^8 je fluórový atóm.

3. Zlúčeniny podľa nároku 1, kde R^8 je atóm chlóru.

4. Zlúčeniny podľa nároku 1, kde R^{2a} je metylová, etylová alebo propylová skupina.

5. Zlúčeniny podľa nároku 2, kde R^{2a} je metylová, etylová alebo propylová skupina.

6. Zlúčeniny podľa nároku 3, kde R^{2a} je metylová, etylová alebo propylová skupina.

7. Zlúčeniny podľa nároku 1, kde R^{1a} a R^{1b} tvoria spolu trimetylenovú skupinu.

8. Zlúčeniny podľa nároku 2, kde R^{1a} a R^{1b} tvoria spolu trimetylénovú skupinu.

9. Zlúčeniny podľa nároku 3, kde R^{1a} a R^{1b} tvoria spolu trimetylénovú skupinu.

10. Zlúčeniny podľa nároku 1, kde R^{1a} a R^{1b} predstavujú metylovú skupinu.

11. Zlúčeniny podľa nároku 2, kde R^{1a} a R^{1b} predstavujú metylovú skupinu.

12. Zlúčeniny podľa nároku 3, kde R^{1a} a R^{1b} predstavujú metylovú skupinu.

13. Zlúčeniny podľa nároku 1, kde R^{10}/R^{11} označuje 2-pyridylový zvyšok/vodík.

14. Zlúčeniny podľa nároku 2, kde R^{10}/R^{11} označuje 2-pyridylový zvyšok/vodík.

15. Zlúčeniny podľa nároku 3, kde R^{10}/R^{11} označuje 2-pyridylový zvyšok/vodík.

16. Zlúčeniny podľa nároku 1, kde R^{10}/R^{11} označuje 2-metyl-4-tiazolylový zvyšok/vodík.

17. Zlúčeniny podľa nároku 2, kde R^{10}/R^{11} označuje 2-metyl-4-tiazolylový zvyšok/vodík.

18. Zlúčeniny podľa nároku 3, kde R^{10}/R^{11} označuje 2-metyl-4-tiazolylový zvyšok/vodík.

19. Zlúčeniny podľa nároku 1, kde R^{10}/R^{11} označuje 2-hydroxymetyl-4-tiazolylový zvyšok/vodík alebo 2-metyl-4-oxazolylový zvyšok/vodík alebo 2-hydroxymetyl-4-oxazolylový zvyšok/vodík.
20. Zlúčeniny podľa nároku 2, kde R^{10}/R^{11} označuje 2-hydroxymetyl-4-tiazolylový zvyšok/vodík alebo 2-metyl-4-oxazolylový zvyšok/vodík alebo 2-hydroxymetyl-4-oxazolylový zvyšok/vodík.
21. Zlúčeniny podľa nároku 3, kde R^{10}/R^{11} označuje 2-hydroxymetyl-4-tiazolylový zvyšok/vodík alebo 2-metyl-4-oxazolylový zvyšok/vodík alebo 2-hydroxymetyl-4-oxazolylový zvyšok/vodík.
22. Zlúčeniny podľa nároku 1, kde T-Y je skupina $O-C(=O)$.
23. Zlúčeniny podľa nároku 2, kde T-Y je skupina $O-C(=O)$.
24. Zlúčeniny podľa nároku 3, kde T-Y je skupina $O-C(=O)$.
25. Zlúčeniny podľa nároku 1, kde T-Y je skupina $NR^{24}-C(=O)$, pričom R^{24} má skôr uvedený význam.
26. Zlúčeniny podľa nároku 2, kde T-Y je skupina $NR^{24}-C(=O)$, pričom R^{24} má skôr uvedený význam.
27. Zlúčeniny podľa nároku 3, kde T-Y je skupina $NR^{24}-C(=O)$, pričom R^{24} má skôr uvedený význam.
28. Zlúčeniny podľa nároku 1, kde G je metylénová skupina.
29. Zlúčeniny podľa nároku 2, kde G je metylénová skupina.
30. Zlúčeniny podľa nároku 3, kde G je metylénová skupina.

31. Zlúčeniny podľa nároku 1, kde Z je kyslíkový atóm.
32. Zlúčeniny podľa nároku 2, kde Z je kyslíkový atóm.
33. Zlúčeniny podľa nároku 3, kde Z je kyslíkový atóm.
34. Zlúčeniny podľa nároku 1, kde -D-E- je etylénová skupina.
35. Zlúčeniny podľa nároku 2, kde -D-E- je etylénová skupina.
36. Zlúčeniny podľa nároku 3, kde -D-E- je etylénová skupina.
37. Zlúčeniny podľa nároku 1, kde R^3 je kyslíkový atóm.
38. Zlúčeniny podľa nároku 2, kde R^3 je kyslíkový atóm.
39. Zlúčeniny podľa nároku 3, kde R^3 je kyslíkový atóm.
40. Zlúčeniny podľa nároku 1, kde R^{4a}/R^{4b} je H/CH_3 .
41. Zlúčeniny podľa nároku 2, kde R^{4a}/R^{4b} je H/CH_3 .
42. Zlúčeniny podľa nároku 3, kde R^{4a}/R^{4b} je H/CH_3 .
43. Zlúčeniny podľa nároku 2, kde R^{2a}/R^{2b} je metyl alebo etyl/vodík.
44. Zlúčeniny podľa nároku 3, kde R^{2a}/R^{2b} je metyl alebo etyl/vodík.
45. Zlúčeniny podľa nároku 8, kde R^{2a}/R^{2b} je metyl alebo etyl/vodík.

46. Zlúčeniny podľa nároku 9, kde R^{2a}/R^{2b} je metyl alebo etyl/vodík.

47. Zlúčeniny podľa nároku 8, kde R^{10}/R^{11} označuje 2-pyridylový zvyšok/vodík alebo 2-metyl-4-tiazolylový zvyšok/vodík alebo 2-hydroxymetyl-4-tiazolylový zvyšok/vodík alebo 2-metyl-4-oxazolylový zvyšok/vodík alebo 2-hydroxymetyl-4-oxazolylový zvyšok/vodík.

48. Zlúčeniny podľa nároku 9, kde R^{10}/R^{11} označuje 2-pyridylový zvyšok/vodík alebo 2-metyl-4-tiazolylový zvyšok/vodík alebo 2-hydroxymetyl-4-tiazolylový zvyšok/vodík alebo 2-metyl-4-oxazolylový zvyšok/vodík alebo 2-hydroxymetyl-4-oxazolylový zvyšok/vodík.

49. Zlúčeniny podľa nároku 11, kde R^{10}/R^{11} označuje 2-pyridylový zvyšok/vodík alebo 2-metyl-4-tiazolylový zvyšok/vodík alebo 2-hydroxymetyl-4-tiazolylový zvyšok/vodík alebo 2-metyl-4-oxazolylový zvyšok/vodík alebo 2-hydroxymetyl-4-oxazolylový zvyšok/vodík.

50. Zlúčeniny podľa nároku 12, kde R^{10}/R^{11} označuje 2-pyridylový zvyšok/vodík alebo 2-metyl-4-tiazolylový zvyšok/vodík alebo 2-hydroxymetyl-4-tiazolylový zvyšok/vodík alebo 2-metyl-4-oxazolylový zvyšok/vodík alebo 2-hydroxymetyl-4-oxazolylový zvyšok/vodík.

51. Zlúčeniny podľa nároku 47, kde R^{2a}/R^{2b} je metyl alebo etyl/vodík.

52. Zlúčeniny podľa nároku 48, kde R^{2a}/R^{2b} je metyl alebo etyl/vodík.

53. Zlúčeniny podľa nároku 49, kde R^{2a}/R^{2b} je metyl alebo etyl/vodík.

dík.

54. Zlúčeniny podľa nároku 50, kde R^{2a}/R^{2b} je metyl alebo etyl/vodík.

55. Zlúčeniny všeobecného vzorca I, a to

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*Z* alebo *E*), 16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentametylcyklohexadec-13-én-2,6-dión,

(1*RS*,3*S*(*Z*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*RS*)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-8,8,10,12,16-pentametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión,

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*Z* alebo *E*),16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-7-etyl-16-(1-fluór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametylcyklohexadec-13-én-2,6-dión,

(1*RS*,3*S*(*Z*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*RS*)-7,11-Dihydroxy-10-etyl-3-(1-fluór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión,

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*Z* alebo *E*), 16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluór-2-(2-metyloxazol-4-yl)etenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentametylcyklohexadec-13-én-2,6-dión,

(1*RS*,3*S*(*Z*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*RS*)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluór-2-(2-metyloxazol-4-yl)etenyl)-8,8,10,12,16-pentametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión,

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*Z* alebo *E*),16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-7-etyl-16-(1-fluór-2-(2-metyloxazol-4-yl)etenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametylcyklohexadec-13-én-2,6-dión,

(1*RS*,3*S*(*Z*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*RS*)-7,11-Dihydroxy-10-etyl-3-(1-fluór-2-(2-metyloxazol-4-yl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión,

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*Z* alebo *E*),16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluór-2-(2-pyridyl)etenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentametylcyklohexadec-13-

-én-2,6-dión,

(1*RS*,3*S*(*Z*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*RS*)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluór-2-(2-pyridyl)etenyl)-8,8,10,12,16-pentametyl-4,17-dioxabicyklo-[14.1.0]heptadekán-5,9-dión,

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*Z* alebo *E*),16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-7-etyl-16-(1-fluór-2-(2-pyridyl)etenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametylcyklohexadec-13-én-2,6-dión,

(1*RS*,3*S*(*Z*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*RS*)-7,11-Dihydroxy-10-etyl-3-(1-fluór-2-(2-pyridyl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioxabicyklo-[14.1.0]heptadekán-5,9-dión,

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*Z* alebo *E*),16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-1-aza-5,5,7,9,13-pentametylcyklohexadec-13-én-2,6-dión,

(1*RS*,3*S*(*Z*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*RS*)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-8,8,10,12,16-pentametyl-4-aza-17-oxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión,

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*Z* alebo *E*),16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-7-etyl-16-(1-fluór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-1-aza-5,5,9,13-tetrametylcyklohexadec-13-én-2,6-dión,

(1*RS*,3*S*(*Z*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*RS*)-7,11-Dihydroxy-10-etyl-3-(1-fluór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4-aza-17-oxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión,

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*Z* alebo *E*),16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluór-2-(2-metyloxazol-4-yl)etenyl)-1-aza-5,5,7,9,13-pentametylcyklohexadec-13-én-2,6-dión,

(1*RS*,3*S*(*Z*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*RS*)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluór-2-(2-metyloxazol-4-yl)etenyl)-8,8,10,12,16-pentametyl-4-aza-17-oxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión,

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*Z* alebo *E*),16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-7-etyl-16-(1-fluór-2-(2-metyloxazol-4-yl)etenyl)-1-aza-5,5,9,13-tetrametylcyklohexadec-13-én-2,6-dión,

(1*RS*,3*S*(*Z*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*RS*)-7,11-Dihydroxy-10-etyl-3-(1-flu-

ór-2-(2-metyloxazol-4-yl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4-aza-17-oxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión,

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*Z* alebo *E*),16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluór-2-(2-pyridyl)etenyl)-1-aza-5,5,7,9,13-pentametylcyklohexadec-13-én-2,6-dión,

(1*RS*,3*S*(*Z*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*RS*)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluór-2-(2-pyridyl)etenyl)-8,8,10,12,16-pentametyl-4-aza-17-oxabicyklo-[14.1.0]heptadekán-5,9-dión,

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*Z* alebo *E*),16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-7-etyl-16-(1-fluór-2-(2-pyridyl)etenyl)-1-aza-5,5,9,13-tetrametylcyklohexadec-13-én-2,6-dión,

(1*RS*,3*S*(*Z*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*RS*)-7,11-Dihydroxy-10-etyl-3-(1-fluór-2-(2-pyridyl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4-aza-17-oxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión,

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*Z* alebo *E*),16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentametylcyklohexadec-13-én-2,6-dión,

(1*RS*,3*S*(*Z*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*RS*)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-8,8,10,12,16-pentametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión,

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*Z* alebo *E*),16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-7-etyl-16-(1-chlór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametylcyklohexadec-13-én-2,6-dión,

(1*RS*,3*S*(*Z*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*RS*)-7,11-Dihydroxy-10-etyl-3-(1-chlór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión,

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*Z* alebo *E*),16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlór-2-(2-metyloxazol-4-yl)etenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentametylcyklohexadec-13-én-2,6-dión,

(1*RS*,3*S*(*Z*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*RS*)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlór-2-(2-metyloxazol-4-yl)etenyl)-8,8,10,12,16-pentametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión,

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*Z* alebo *E*),16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-7-etyl-16-(1-chlór-2-(2-metyloxazol-4-yl)etenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametylcyklohexadec-13-én-2,6-dión,

(1*RS*,3*S*(*Z*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*RS*)-7,11-Dihydroxy-10-etyl-3-(1-chlór-2-(2-metyloxazol-4-yl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]-heptadekán-5,9-dión,

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*Z* alebo *E*),16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlór-2-(2-pyridyl)etenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentametylcyklohexadec-13-én-2,6-dión,

(1*RS*,3*S*(*Z*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*RS*)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlór-2-(2-pyridyl)etenyl)-8,8,10,12,16-pentametyl-4,17-dioxabicyklo-[14.1.0]heptadekán-5,9-dión,

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*Z* alebo *E*),16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-7-etyl-16-(1-chlór-2-(2-pyridyl)etenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametylcyklohexadec-13-én-2,6-dión,

(1*RS*,3*S*(*Z*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*RS*)-7,11-Dihydroxy-10-etyl-3-(1-chlór-2-(2-pyridyl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión,

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*Z* alebo *E*),16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-1-aza-5,5,7,9,13-pentametylcyklohexadec-13-én-2,6-dión,

(1*RS*,3*S*(*Z*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*RS*)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-8,8,10,12,16-pentametyl-4-aza-17-oxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión,

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*Z* alebo *E*),16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-7-etyl-16-(1-chlór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-1-aza-5,5,9,13-tetrametylcyklohexadec-13-én-2,6-dión,

(1*RS*,3*S*(*E*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*RS*)-7,11-Dihydroxy-10-etyl-3-(1-chlór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4-aza-17-oxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión,

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*Z* alebo *E*),16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlór-2-(2-metyloxazol-4-yl)etenyl)-1-aza-5,5,7,9,13-pentametylcyklo-

hexadec-13-én-2,6-dión,

(1*RS*,3*S*(*Z*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*RS*)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlór-2-(2-metyloxazol-4-yl)etenyl)-8,8,10,12,16-pentametyl-4-aza-17-oxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión,

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*Z* alebo *E*),16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-7-etyl-16-(1-chlór-2-(2-metyloxazol-4-yl)etenyl)-1-aza-5,5,9,13-tetrametylcyklohexadec-13-én-2,6-dión,

(1*RS*,3*S*(*Z*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*RS*)-7,11-Dihydroxy-10-etyl-3-(1-chlór-2-(2-metyloxazol-4-yl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4-aza-17-oxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión,

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*Z* alebo *E*),16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlór-2-(2-pyridyl)etenyl)-1-aza-5,5,7,9,13-pentametylcyklohexadec-13-én-2,6-dión,

(1*RS*,3*S*(*Z*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*RS*)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlór-2-(2-pyridyl)etenyl)-8,8,10,12,16-pentametyl-4-aza-17-oxabicyklo-[14.1.0]heptadekán-5,9-dión,

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*Z* alebo *E*),16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-7-etyl-16-(1-chlór-2-(2-pyridyl)etenyl)-1-aza-5,5,9,13-tetrametylcyklohexadec-13-én-2,6-dión,

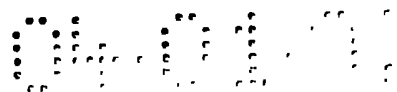
(1*RS*,3*S*(*Z*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*RS*)-7,11-Dihydroxy-10-etyl-3-(1-chlór-2-(2-pyridyl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4-aza-17-oxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión,

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*Z* alebo *E*),16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-1-oxa-7,9,13-trimetyl-5,5-(1,3-trimetylén)cyklohexadec-13-én-2,6-dión,

(1*RS*,3*S*(*Z*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*RS*)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-10,12,16-trimetyl-8,8-(1,3-trimetylén)-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadeka-5,9-dión,

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*Z* alebo *E*),16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimetyl-7-etyl-16-(1-fluór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-1-oxa-5,5-(1,3-trimetylén)cyklohexadec-13-én-2,6-dión,

(1*RS*,3*S*(*Z*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*RS*)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimetyl-10-



-etyl-3-(1-fluór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-8,8-(1,3-trimetylén)-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión,

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*Z* alebo *E*),16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-1-aza-7,9,13-trimetyl-5,5-(1,3-trimetylén)cyklohexadec-13-én-2,6-dión,

(1*RS*,3*S*(*Z*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*RS*)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-10,12,16-trimetyl-8,8-(1,3-trimetylén)-4-aza-17-oxabicyklo[14.1.0]heptadeka-5,9-dión,

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*Z* alebo *E*),16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimetyl-7-etyl-16-(1-fluór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-1-aza-5,5-(1,3-trimetylén)cyklohexadec-13-én-2,6-dión,

(1*RS*,3*S*(*Z*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*RS*)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimetyl-10-etyl-3-(1-fluór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-8,8-(1,3-trimetylén)-4-aza-17-oxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión,

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*Z* alebo *E*),16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-1-oxa-7,9,13-trimetyl-5,5-(1,3-trimetylén)cyklohexadec-13-én-2,6-dión,

(1*RS*,3*S*(*Z*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*RS*)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-10,12,16-trimetyl-8,8-(1,3-trimetylén)-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadeka-5,9-dión,

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*Z* alebo *E*),16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimetyl-7-etyl-16-(1-chlór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-1-oxa-5,5-(1,3-trimetylén)cyklohexadec-13-én-2,6-dión,

(1*RS*,3*S*(*Z*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*RS*)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimetyl-10-etyl-3-(1-chlór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-8,8-(1,3-trimetylén)-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión,

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*Z* alebo *E*),16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-1-aza-7,9,13-trimetyl-5,5-(1,3-trimetylén)cyklohexadec-13-én-2,6-dión,

(1*RS*,3*S*(*Z*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*RS*)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-10,12,16-trimetyl-8,8-(1,3-trimetylén)-4-aza-17-oxabicyklo[14.1.0]heptadeka-5,9-dión,

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*Z* alebo *E*),16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimetyl-7-
-etyl-16-(1-chlór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-1-aza-5,5-(1,3-
-trimetylén)cyklohexadec-13-én-2,6-dión,

(1*RS*,3*S*(*Z*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*RS*)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimetyl-10-
-etyl-3-(1-chlór-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-8,8-(1,3-trimetyl-
lén)-4-aza-17-oxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión,

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*Z* alebo *E*),16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluór-2-
-(2-pyridyl)etenyl)-1-oxa-7,9,13-trimetyl-5,5-(1,3-trimetylén)-
-cyklohexadec-13-én-2,6-dión,

(1*RS*,3*S*(*Z*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*RS*)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluór-2-(2-
-pyridyl)etenyl)-10,12,16-trimetyl-8,8-(1,3-trimetylén)-4,17-di-
oxabicyklo[14.1.0]heptadeka-5,9-dión,

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*Z* alebo *E*),16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimetyl-7-
-etyl-16-(1-fluór-2-(2-pyridyl)etenyl)-1-oxa-5,5-(1,3-trimetyl-
lén)cyklohexadec-13-én-2,6-dión,

(1*RS*,3*S*(*Z*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*RS*)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimetyl-10-
-etyl-3-(1-fluór-2-(2-pyridyl)etenyl)-8,8-(1,3-trimetylén)-4,17-
-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión,

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*Z* alebo *E*),16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluór-2-
-(2-pyridyl)etenyl)-1-aza-7,9,13-trimetyl-5,5-(1,3-trimetylén)-
cyklohexadec-13-én-2,6-dión,

(1*RS*,3*S*(*Z*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*RS*)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluór-2-(2-
-pyridyl)etenyl)-10,12,16-trimetyl-8,8-(1,3-trimetylén)-4-aza-
-17-oxabicyklo[14.1.0]heptadeka-5,9-dión,

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*Z* alebo *E*),16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimetyl-7-
-etyl-16-(1-fluór-2-(2-pyridyl)etenyl)-1-aza-5,5-(1,3-trimetyl-
lén)cyklohexadec-13-én-2,6-dión,

(1*RS*,3*S*(*Z*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*RS*)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimetyl-
-10-etyl-3-(1-fluór-2-(2-pyridyl)etenyl)-8,8-(1,3-trimetylén)-4-
-aza-17-oxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión,

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*Z* alebo *E*),16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlór-2-
-(2-pyridyl)etenyl)-1-oxa-7,9,13-trimetyl-5,5-(1,3-trimetylén)-

cyklohexadec-13-én-2,6-dión,

(1*RS*, 3*S*(*Z*), 7*S*, 10*R*, 11*S*, 12*S*, 16*RS*)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlór-2-(2-pyridyl)etenyl)-10,12,16-trimetyl-8,8-(1,3-trimetylén)-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadeka-5,9-dión,

(4*S*, 7*R*, 8*S*, 9*S*, 13(*Z* alebo *E*), 16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimetyl-7-etyl-16-(1-chlór-2-(2-pyridyl)etenyl)-1-oxa-5,5-(1,3-trimetylén)cyklohexadec-13-én-2,6-dión,

(1*RS*, 3*S*(*Z*), 7*S*, 10*R*, 11*S*, 12*S*, 16*RS*)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimetyl-10-etyl-3-(1-chlór-2-(2-pyridyl)etenyl)-8,8-(1,3-trimetylén)-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión,

(4*S*, 7*R*, 8*S*, 9*S*, 13(*Z* alebo *E*), 16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlór-2-(2-pyridyl)etenyl)-1-aza-7,9,13-trimetyl-5,5-(1,3-trimetylén)-cyklohexadec-13-én-2,6-dión,

(1*RS*, 3*S*(*Z*), 7*S*, 10*R*, 11*S*, 12*S*, 16*RS*)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlór-2-(2-pyridyl)etenyl)-10,12,16-trimetyl-8,8-(1,3-trimetylén)-4-aza-17-oxabicyklo[14.1.0]heptadeka-5,9-dión,

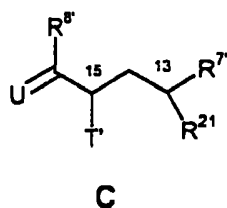
(4*S*, 7*R*, 8*S*, 9*S*, 13(*Z* alebo *E*), 16*S*(*Z*))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimetyl-7-etyl-16-(1-chlór-2-(2-pyridyl)etenyl)-1-aza-5,5-(1,3-trimetylén)cyklohexadec-13-én-2,6-dión,

(1*RS*, 3*S*(*Z*), 7*S*, 10*R*, 11*S*, 12*S*, 16*RS*)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimetyl-10-etyl-3-(1-chlór-2-(2-pyridyl)etenyl)-8,8-(1,3-trimetylén)-4-aza-17-oxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión.

56. Farmaceutické preparáty, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že obsahujú aspoň jednu zlúčeninu všeobecného vzorca I, podľa predchádzajúcich nárokov 1 až 55 a farmaceuticky prijateľný nosič.

57. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca I, podľa nárokov 1 až 55, na prípravu liečiv.

58. Medziprodukty všeobecného vzorca C



(C)

kde

$R^{8'}$ má rovnaký význam ako je uvedené pre R^8 vo všeobecnom vzorci I,

$R^{7'}$ je vodíkový atóm,

T' je skupina OR^{20} , kde R^{20} je vodíkový atóm alebo ochranná skupina PG^2 , halogénový atóm, výhodne bróm alebo jód, azidoskupina alebo chránená aminoskupina,

R^{21} je hydroxyskupina, halogén, chránená hydroxyskupina OPG^3 , fosfóniumhalogenidový zvyšok $PPh_3^+Hal^-$ (Ph = fenyl, Hal = F, Cl, Br, I), fosfonátový zvyšok $P(O)(OQ)_2$ (Q = C_1 až C_{10} alkyl alebo fenyl) alebo fosfínoxidový zvyšok $P(O)Ph_2$ (Ph = fenyl),

U kyslíkový atóm, dve alkoxyskupiny OR^{23} , C_2 až C_{10} alkylén- α,ω -dioxyskupina, ktorá môže byť rovná alebo rozvetvená, H/OR^9 alebo skupina $CR^{10}R^{11}$,

kde

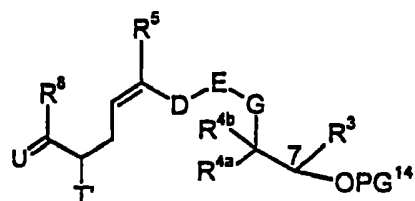
R^{23} je C_1 až C_{20} alkylový zvyšok,

R^9 je vodík alebo ochranná skupina PG^3 ,

R^{10} , R^{11} sú rovnaké alebo rôzne a sú vodík, C_1 až C_{20} alkyl, aryl, C_2 až C_{20} aralkyl alebo

R^{10} , R^{11} tvoria spolu s metylénovým uhlíkovým atómom 5 až 7 členný karbocyklický kruh,

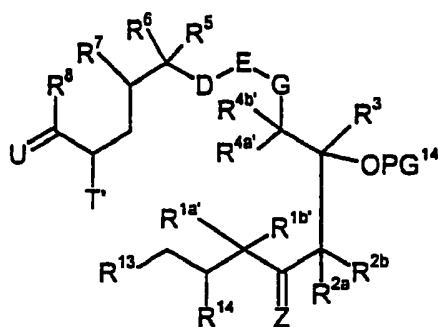
59. Medziprodukty všeobecného vzorca BC



(BC)

kde substituenty R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^5 , R^8 , D , E , G , T' a U majú skôr opísaný význam a PG^{14} je vodíkový atóm alebo ochranná skupina PG.

60. Medziprodukty všeobecného vzorca ABC



(ABC)

kde $R^{1a'}$, $R^{1b'}$, $R^{2a'}$, $R^{2b'}$, R^3 , $R^{4a'}$, $R^{4b'}$, R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{13} , R^{14} , D , E , G , T' , U a Z majú skôr opísaný význam.