



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 291 194**

(51) Int. Cl.:

C07D 417/06 (2006.01)

C07D 493/04 (2006.01)

C07D 405/06 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

A61K 31/4427 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **00909205 .7**

(86) Fecha de presentación : **18.02.2000**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1150980**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **07.11.2001**

(54) Título: **Derivados de 16-halógeno-epotilones, procedimiento acerca de su preparación y su utilización farmacéutica.**

(30) Prioridad: **18.02.1999 DE 199 08 765**
04.11.1999 DE 199 54 230

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2008

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2008

(73) Titular/es:
Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft
Mullerstrasse 178
13353 Berlin, DE

(72) Inventor/es: **Klar, Ulrich;**
Skuballa, Werner;
Buchmann, Bernd;
Schwede, Wolfgang y
Schirner, Michael

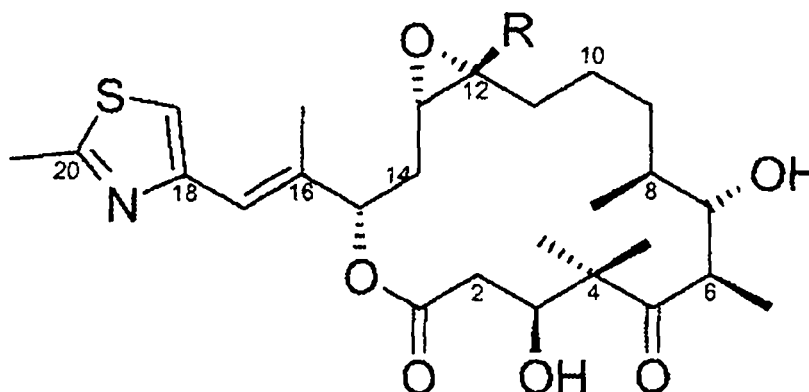
(74) Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de 16-halógeno-epotilones, procedimiento acerca de su preparación y su utilización farmacéutica.

Por Höfle y colaboradores se ha descrito el efecto citotóxico de las sustancias naturales epotilón A (R = hidrógeno) y epotilón B (R = metilo)



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

p.ej en Angew. Chem. 1996, 108, 1671-1673. A causa de la selectividad *in vitro* frente a linajes de células de mama e intestinos, y de su actividad, manifiestamente más alta en comparación con la del taxol, frente a linajes de tumores multirresistentes, que forman P-glicoproteínas así como sus propiedades físicas mejoradas con respecto a las del taxol, p.ej. una solubilidad en agua más alta en el factor de 30, esta nueva clase de estructuras es especialmente interesante para el desarrollo de un medicamento destinado a la terapia de tumores malignos. Las sustancias naturales no son suficientemente estables desde los puntos de vista tanto químico como metabólico para el desarrollo de medicamentos. Con el fin de eliminar estas desventajas, se necesitan ciertas modificaciones en la sustancia natural. Tales modificaciones son posibles solamente por una vía totalmente sintética y presuponen unas estrategias de síntesis, que hagan posible una amplia modificación de la sustancia natural. Una meta de las modificaciones estructurales es también la de elevar la amplitud terapéutica. Esto se puede conseguir mediante un mejoramiento de la selectividad del efecto y/o una elevación de la intensidad del efecto y/o una reducción de efectos colaterales tóxicos indeseados, tal como éstos se describen en Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1998, 95, 9642-9647.

La síntesis total del epotilón A ha sido descrita por Schinzer y colaboradores en Chem. Eur. J. 1996, 2, Nº 11, 1477-1482 y en Angew. Chem. 1997, 109, Nº 5, páginas 543-544).

Ciertos derivados de epotilones ya fueron descritos por Höfle y colaboradores en el documento de solicitud de patente internacional WO 97/19086. Estos derivados se preparaban partiendo de un epotilón A o B natural. También se han descrito como posibles productos de partida los epotilones C y D (en los que el doble enlace está situado entre los átomos de carbono 12 y 13: epotilón C = desoxi-epotilón A; epotilón D = desoxi-epotilón B).

Una síntesis adicional de un epotilón y de derivados de epotilones fue descrita por Nicolaou y colaboradores en Angew. Chem. 1997, 109, Nº 1/2, páginas 170 - 172. La síntesis de los epotilones A y B y de algunos compuestos análogos a epotilones se describió en Nature, volumen 387, 1997, páginas 268-272, la síntesis del epotilón A y sus derivados se describió en J. Am. Chem. Soc., volumen 119, Nº 34, 1997, páginas 7960 - 7973, así como la síntesis de los epotilones A y B y de algunos compuestos análogos a epotilones se describió asimismo por Nicolaou en J. Am. Chem. Soc., volumen 119, Nº 34, 1997, páginas 7974 - 7991.

Asimismo Nicolaou y colaboradores han descrito en Angew. Chem. 1997, 109, Nº 19, páginas 2181-2187 la preparación de compuestos análogos al epotilón A mediante una síntesis combinatoria en fase sólida. También se describen allí algunos compuestos análogos al epotilón B.

Ciertos derivados de epotilones, en parte también los epotilones C y D, se han descrito además en los documentos de solicitudes de patentes internacionales WO 99/07692, WO 99/02514, WO 99/01124, WO 99/67252, WO 98/25929, WO 97/19086, WO 98/38192, WO 99/22461 y WO 99/158534.

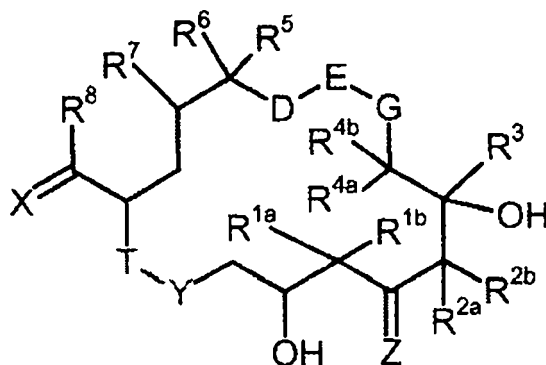
En los derivados de epotilones, que se han conocido hasta ahora, no puede estar situado ningún átomo de halógeno junto al átomo de carbono 16 del entramado de un epotilón.

La misión del presente invento consiste en poner a disposición nuevos derivados de epotilones, que sean suficientemente estables desde un punto de vista tanto químico como también metabólico para un desarrollo de medicamentos,

ES 2 291 194 T3

y que sean superiores, en lo referente a su amplitud terapéutica, a su selectividad del efecto y/o a efectos colaterales tóxicos indeseados y/o a su intensidad de la acción, con respecto a los derivados naturales.

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



I,

en la que

R^{1a} , R^{1b} son iguales o diferentes y significan hidrógeno, alquilo de C_1-C_{10} , arilo, aralquilo de C_7-C_{20} , o en común un grupo $-(CH_2)_m-$ con $m = 2, 3, 4$ o 5 ,

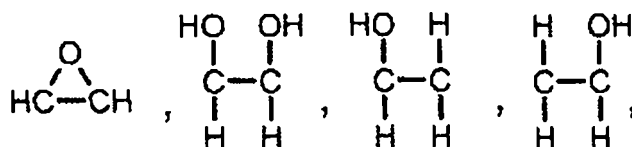
R^{2a} , R^{2b} son iguales o diferentes y significan hidrógeno, alquilo de C_1-C_{10} , arilo, aralquilo de C_7-C_{20} , o en común un grupo $-(CH_2)_n-$ con $n = 2, 3, 4$ o 5 ,

R^3 significa hidrógeno, alquilo de C_1-C_{10} , arilo o aralquilo de C_7-C_{20} ,

G significa un átomo de oxígeno o un grupo CH_2 ,

R^{4a} , R^{4b} son iguales o diferentes y significan hidrógeno, alquilo de C_1-C_{10} , arilo, aralquilo de C_7-C_{20} , o en común un grupo $-(CH_2)_p-$ con $p = 2, 3, 4$ o 5 ,

D-E significa un grupo H_2C-CH_2 , $HC=CH$, $C\equiv C$,



H_2C-O- o $-O-CH_2$,

R^5 significa hidrógeno, alquilo de C_1-C_{10} , arilo, aralquilo de C_7-C_{20} , CO_2H , CO_2 -alquilo, CH_2OH , CH_2O -alquilo, CH_2O -acilo, CN , CH_2NH_2 , CH_2N (alquilo, acilo)_{1,2} o CH_2Hal

R^6 y R^7 significan cada uno un átomo de hidrógeno, en común un enlace adicional o un átomo de oxígeno,

R^8 significa un átomo de halógeno o un grupo ciano,

X significa una agrupación $CR^{10}R^{11}$,
representando uno de los radicales

y el otro radical R^{11} un radical heteroarilo
eventualmente sustituido,

T-Y significa un grupo $O-C(=O)$, $O-CH_2$, $CH_2C(=O)$, $NR^{24}-C(=O)$ o $NR^{24}-SO_2$,

R^{24} significa hidrógeno o alquilo de C_1-C_{10} ,

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

siendo

R^{12} hidrógeno o un grupo protector PG^Z .

El átomo de halógeno R^8 puede ser un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

Se prefieren flúor, cloro y bromo, y entre éstos en particular flúor y cloro.

R^{2a} debe significar preferiblemente un grupo metilo, etilo, propilo o butilo.

Para los sustituyentes R^{1a} y R^{1b} se presenta preferiblemente en común un grupo trimetileno, o R^{1a} y R^{1b} significan cada uno un grupo metilo.

R^{10}/R^{11} en el grupo X representan preferiblemente un radical 2-piridilo/hidrógeno o un radical 2-metil-4-tiazolilo/hidrógeno o un radical 2-hidroximetil-4-tiazolilo/hidrógeno o un radical 2-metil-4-oxazolilo/hidrógeno o un radical 2-hidroximetil-4-oxazolilo/hidrógeno.

T-Y es preferiblemente un grupo $O-C(=O)$ o un grupo $NR^{24}-C(=O)$.

Z significa en primer término un átomo de oxígeno.

Entre los átomos de carbono 10 y 11 se encuentra en los compuestos de la fórmula general I un enlace simple, es decir que -D-E- representa un grupo etileno.

Además, en los compuestos conformes al invento R^3 representa habitualmente un átomo de hidrógeno.

Para los dos sustituyentes R^{4a}/R^{4b} se presenta preferiblemente la combinación H/CH_3 .

Una forma de realización del invento prevé aquellos compuestos de la fórmula general I, en la que R^8 representa un átomo de flúor o cloro y $R^{1a} + R^{1b}$ significan en común un grupo trimetileno.

De acuerdo con una forma de realización adicional, el invento se refiere a aquellos compuestos de la fórmula general I, en la que R^8 representa un átomo de flúor o cloro y R^{10}/R^{11} representan un radical 2-piridilo/ hidrógeno.

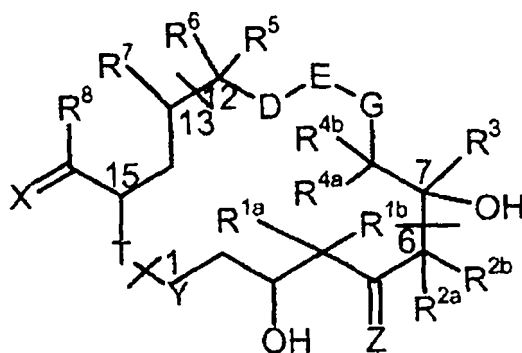
Todavía otra variante la constituyen aquellos compuestos de la fórmula general I, en la que R^8 representa un átomo de flúor o cloro y R^{2a}/R^{2b} representan etilo/hidrógeno.

Todavía otra forma de realización del invento la constituyen los compuestos de la fórmula general I, en la que R^8 representa un átomo de flúor o cloro, $R^{1a} + R^{1b}$ significan en común un grupo trimetileno, así como R^{2a}/R^{2b} representan etilo/hidrógeno.

Además hay que mencionar todavía esta variante para los compuestos conformes al invento, en los que R^8 representa un átomo de flúor o cloro, R^{2a}/R^{2b} representan etilo/hidrógeno y R^{10}/R^{11} representan un radical 2-piridilo/hidrógeno.

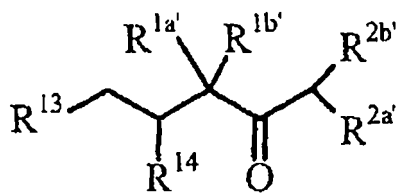
Otras formas de realización del presente invento se establecen a partir de las características de las reivindicaciones subordinadas.

La preparación de los nuevos derivados de epotilones se basa en la unión de tres fragmentos parciales A, B y C. Este procedimiento ha sido descrito para la preparación de derivados de epotilones, que como R^8 , en lugar del átomo de halógeno conforme al invento, contienen por ejemplo un grupo metilo o alquilo más largo, en el documento de solicitud de patente alemana DE 197 51 200.3, con el día de solicitud 13.11.1997, así como en el documento WO 99/07692. Los sitios de corte están situados tal como se señala en la fórmula general I'.



ES 2 291 194 T3

A significa un fragmento de C1-C6 (modalidad de numeración de los epotilones) de la fórmula general



A,

en la que

$R^{1a'}$, $R^{1b'}$, $R^{2a'}$ y $R^{2b'}$ tienen los significados ya mencionados para R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} y R^{2b} , y

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

R^{14} significa hidrógeno OR^{14a} , Hal o OSO_2R^{14b} ,

R^{13a} , R^{14a} significan hidrógeno, SO_2 -alquilo, SO_2 -arilo, SO_2 -aralquilo, o en común un grupo $-(CH_2)_o$, o en común un grupo $CR^{15a}R^{15b}$,

R^{13b} , R^{14b} significan hidrógeno, alquilo de C_1-C_{20} , arilo o aralquilo de C_7-C_{20} ,

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

Hal significa halógeno (F, Cl, Br, I),

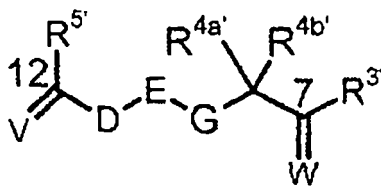
o significa de 2 a 4, y

q significa de 3 a 6,

incluyendo a todos los estereoisómeros así como a sus mezclas, así como

los grupos hidroxilo libres en R^{13} y R^{14} pueden estar eterificados o esterificados, los grupos carbonilo libres en A y R^{13} pueden estar cetalizados, transformados en un enoléter o reducidos, así como los grupos ácidos libres en A pueden ser transformados en sus sales con bases.

B representa un fragmento de C7-C12 (modalidad de numeración de los epotilones) de la fórmula general



B

en la que

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

D, E y G tienen los significados indicados en la fórmula general I y

V significa un átomo de oxígeno,

dos grupos alcoxi OR^{17} ,

un grupo alquilen C_2-C_{10} - α,ω -dioxi,

ES 2 291 194 T3

que puede ser lineal o ramificado, o

H/OR¹⁶,

significa un átomo de oxígeno,

dos grupos alcoxi OR¹⁹,

un grupo alquilen C₂-C₁₀- α,ω -dioxi,

que puede ser lineal o ramificado, o

H/OR¹⁸,

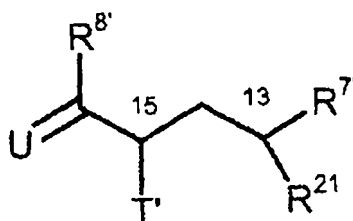
R¹⁶, R¹⁸ independientemente uno de otro,

significan hidrógeno o un grupo PG¹

R¹⁷, R¹⁹ independientemente uno de otro,

significan alquilo de C₁-C₂₀,

C representa un fragmento de C13-C16 (modalidad de numeración de los epotilones) de la fórmula general



C

en la que

R^{8'} significa un átomo de flúor o cloro o un grupo ciano, y

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

T' significa un grupo OR²⁰, siendo R²⁰ un átomo de hidrógeno o un grupo protector PG², o significa un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de bromo o yodo, un grupo azido o un grupo amino protegido.

R²¹ significa un grupo hidroxilo, halógeno, un grupo hidroxilo protegido OPG³, un radical de halogenuro de fosfonio PPh₃⁺Hal⁻ (Ph = fenilo; Hal = F, Cl, Br, I), un radical fosfonato P(O)(OQ)₂ (Q = alquilo C₁-C₁₀ o fenilo) o un radical de óxido de fosfina P(O)Ph₂

(Ph = fenilo),

U significa una agrupación CR¹⁰R¹¹,

siendo

R¹⁰, R¹¹ iguales o diferentes y representando hidrógeno, un radical alquilo de C₁-C₂₀, arilo, aralquilo de C₇-C₂₀ o

R¹⁰ y R¹¹ junto con el átomo de carbono del metileno representan en común un anillo carbocíclico de 5 a 7 miembros,

estando excluidos los compuestos (E)-3-fluoro-1-fenil-hex-2-eno-4,6-diol y 2-bromo-3-(terc.-butil-dimetil-sililoxi)-1-penten-5-ol.

Como grupos alquilo R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R³, R⁴, R⁵, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R^{13b}, R^{14b}, R^{15a}, R^{15b}, R¹⁷ y R²³ se han de considerar grupos alquilo de cadena lineal o ramificada con 1-20 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc.-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, heptilo, hexilo o decilo.

ES 2 291 194 T3

Los grupos alquilo 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} , R^{15b} , R^{17} y R^{23} pueden estar perfluorados o sustituidos con 1-5 átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos alcoxi de C_1 - C_4 , grupos arilo de C_6 - C_{12} (que pueden estar sustituidos con 1-3 átomos de halógeno).

5 Como radical arilo 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} y R^{15b} entran en cuestión radicales carbocíclicos o heterocíclicos, sustituidos y sin sustituir, con uno o varios heteroátomos, tales como p.ej. fenilo, naftilo, furilo, tienilo, piridilo, pirazolilo, pirimidinilo, oxazolilo, piridazinilo, pirazinilo, quinolilo o tiazolilo, que pueden estar sustituidos una o vez o múltiples veces con halógeno, OH, O-alquilo, CO_2H , CO_2 -alquilo, $-NH_2$, $-NO_2$, $-N_3$, $-CN$, alquilo de C_1 - C_{20} , acilo de C_1 - C_{20} o aciloxi de C_1 - C_{20} . Algunos heteroátomos en los radicales heteroarilo pueden estar oxidados; así, por ejemplo, el anillo de tiazol puede presentarse en forma del N-óxido.

Cuando no se menciona otra cosa distinta, la definición de "arilo" incluye al mismo tiempo siempre también a un "heteroarilo".

15 Los grupos aralquilo en 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} y R^{15b} pueden contener en el anillo hasta 14 átomos de C, preferiblemente de 6 a 10, y en la cadena de alquilo de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 4 átomos. Como radicales aralquilo entran en consideración, por ejemplo, bencilo, feniletilo, naftilmetilo, naftiletilo, furilmetilo, tieniletilo y piridilpropilo.

20 Los anillos pueden estar sustituidos una vez o múltiples veces con halógeno, OH, O-alquilo, CO_2H , CO_2 -alquilo, $-NO_2$, $-N_3$, $-CN$, alquilo de C_1 - C_{20} , acilo de C_1 - C_{20} o aciloxi de C_1 - C_{20} .

Los grupos alcoxi contenidos en X en la fórmula general I deben contener en cada caso de 1 a 20 átomos de carbono, siendo preferidos los grupos metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y t-butiloxi.

25 Como representantes de los grupos protectores PG se han de mencionar sililo sustituido con alquilo y/o arilo, alquilo de C_1 - C_{20} , cicloalquilo de C_4 - C_7 , que puede contener en el anillo adicionalmente un átomo de oxígeno, arilo, aralquilo de C_7 - C_{20} , acilo de C_1 - C_{20} , así como aroflo.

30 Como radicales alquilo, sililo y acilo para los grupos protectores PG entran en consideración los radicales conocidos para un experto en la especialidad. Son preferidos, entre los correspondientes éteres de alquilo y sililo, los radicales alquilo y respectivamente sililo que son fácilmente separables, tales como por ejemplo los radicales metoximetilo, metoxietilo, etoxietilo, tetrahidropirranilo, tetrahidrofuranilo, trimetil-sililo, trietil-sililo, terc.-butil-dimetil-sililo, terc.-butil-difenil-sililo, tribencil-sililo, triisopropil-sililo, bencilo, para-nitro-bencilo, para-metoxi-bencilo así como radicales alquil-sulfonilo y aril-sulfonilo. Como radicales acilo entran en cuestión p.ej. formilo, acetilo, propionilo, isopropionilo, pivalilo, butirilo o benzofilo, que pueden estar sustituidos con grupos amino y/o hidroxilo.

Los grupos acilo PG^x y respectivamente PG^z en R^9 y R^{12} pueden contener de 1 a 20 átomos de carbono, siendo preferidos los grupos formilo, acetilo, propionilo, isopropionilo y pivalilo.

40 Como grupos protectores de amino entran en consideración los radicales conocidos para un experto en la especialidad.

Por ejemplo, se han de mencionar los grupos Boc, Z, bencilo, f-Moc, Troc, Stabase o Benzostabase.

45 El índice m en el grupo alquileno formado a partir de R^{1a} y R^{1b} representa preferiblemente 2, 3 ó 4.

El grupo alquilen C_2 - C_{10} - α,ω -dioxi posible para X es preferiblemente un grupo etilencetal o neopentilcetal.

50 El presente invento se refiere en particular a los siguientes compuestos:

(4S,7R,8S,9S,13(Z o E),16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentametil-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

55 (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-dihidroxi-3-(1-fluoro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecano-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13(Z o E),16S(Z))-4,8-dihidroxi-7-etil-16-(1-fluoro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

60 (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-dihidroxi-10-etil-3-(1-fluoro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecano-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13(Z o E),16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metil-oxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentametil-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

65 (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-dihidroxi-3-(1-fluoro-2-(2-metil-oxazol-4-il)etenil)-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecano-5,9-diona

ES 2 291 194 T3

- (4S,7R,8S,9S,13(Z o E),16S(Z))-4,8-dihidroxi-7-etil-16-(1-fluoro-2-(2-metil-oxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-dihidroxi-10-etil-3-(1-fluoro-2-(2-metil-oxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicio[14.1.0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13(Z o E),16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentametil-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-dihidroxi-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxabicio[14.1.0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13(Z o E),16S(Z))-4,8-dihidroxi-7-etil-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-dihidroxi-10-etil-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicio[14.1.0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13(Z o E),16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-aza-5,5,7,9,13-pentametil-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-dihidroxi-3-(1-fluoro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8,10,12,16-pentametil-4-aza-17-oxabicio[14.1.0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13(Z o E),16S(Z))-4,8-dihidroxi-7-etil-16-(1-fluoro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-dihidroxi-10-etil-3-(1-fluoro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicio[14.1.0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13(Z o E),16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metil-oxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,7,9,13-pentametil-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-dihidroxi-3-(1-fluoro-2-(2-metil-oxazol-4-il)etenil)-8,8,10,12,16-pentametil-4-aza-17-oxabicio[14.1.0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13(Z o E),16S(Z))-4,8-dihidroxi-7-etil-16-(1-fluoro-2-(2-metil-oxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-dihidroxi-10-etil-3-(1-fluoro-2-(2-metil-oxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicio[14.1.0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13(Z o E),16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5,7,9,13-pentametil-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-dihidroxi-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,10,12,16-pentametil-4-aza-17-oxabicio[14.1.0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13(Z o E),16S(Z))-4,8-dihidroxi-7-etil-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-dihidroxi-10-etil-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicio[14.1.0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13(Z o E),16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentametil-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-dihidroxi-3-(1-cloro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxabicio[14.1.0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13(Z o E),16S(Z))-4,8-dihidroxi-7-etil-16-(1-cloro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-dihidroxi-10-etil-3-(1-cloro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicio[14.1.0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13(Z o E),16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metil-oxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentametil-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

ES 2 291 194 T3

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-dihidroxi-3-(1-cloro-2-(2-metil-oxazol-4-il)etenil)-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecano-5,9-diona

5 (4S,7R,8S,9S,13(Z o E),16S(Z))-4,8-dihidroxi-7-etil-16-(1-cloro-2-(2-metil-oxazol)-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-dihidroxi-10-etil-3-(1-cloro-2-(2-metil-oxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecano-5,9-diona

10 (4S,7R,8S,9S,13(Z o E),16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentametil-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-dihidroxi-3-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecano-5,9-diona

15 (4S,7R,8S,9S,13(Z o E),16S(Z))-4,8-dihidroxi-7-etil-16-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

20 (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-dihidroxi-10-etil-3-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecano-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13(Z o E),16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-aza-5,5,7,9,13-pentametil-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

25 (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-dihidroxi-3-(1-cloro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8,10,12,16-pentametil-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecano-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13(Z o E),16S(Z))-4,8-dihidroxi-7-etil-16-(1-cloro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

30 (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-dihidroxi-10-etil-3-(1-cloro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecano-5,9-diona

35 (4S,7R,8S,9S,13(Z o E),16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metil-oxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,7,9,13-pentametil-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-dihidroxi-3-(1-cloro-2-(2-metil-oxazol-4-il)etenil)-8,8,10,12,16-pentametil-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecano-5,9-diona

40 (4S,7R,8S,9S,13(Z o E),16S(Z))-4,8-dihidroxi-7-etil-16-(1-cloro-2-(2-metil-oxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-dihidroxi-10-etil-3-(1-cloro-2-(2-metil-oxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecano-5,9-diona

45 (4S,7R,8S,9S,13(Z o E),16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5,7,9,13-pentametil-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

50 (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-dihidroxi-3-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,10,12,16-pentametil-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecano-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13(Z o E),16S(Z))-4,8-dihidroxi-7-etil-16-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

55 (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-dihidroxi-10-etil-3-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecano-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13(Z o E),16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-7,9,13-trimetil-5,5-(1,3-trimetil)enil)ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

60 (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-dihidroxi-3-(1-fluoro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-10,12,16-trimetil-8,8-(1,3-trimetil)enil)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecano-5,9-diona

65 (4S,7R,8S,9S,13(Z o E),16S(Z))-4,8-dihidroxi-9,13-dimetil-7-etil-16-(1-fluoro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5-(1,3-trimetil)enil)ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-dihidroxi-12,16-dimetil-10-etil-3-(1-fluoro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8-(1,3-trimetil)enil)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecano-5,9-diona

ES 2 291 194 T3

- (4S,7R,8S,9S,13(Z o E),16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-aza-7,9,13-trimetil-5,5-(1,3-trimetilen)ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 5 (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-dihidroxi-3-(1-fluoro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-10,12,16-trimetil-8,8-(1,3-trimetilen)-4-aza-17-oxabicciclo[14.1.0]-heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13(Z o E),16S(Z))-4,8-dihidroxi-9,13-dimetil-7-etil-16-(1-fluoro-2-(2-metil-4-tiazolil)-etenil)-1-aza-5,5-(1,3-trimetilen)ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 10 (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-dihidroxi-12,16-dimetil-10-etil-3-(1-fluoro-2-(2-metil-4-tiazolil)-etenil)-8,8-(1,3-trimetilen)-4-aza-17-oxabicciclo[14.1.0]-heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13(Z o E),16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-7,9,13-trimetil-5,5-(1,3-trimetilen)ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 15 (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-dihidroxi-3-(1-cloro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-10,12,16-trimetil-8,8-(1,3-trimetilen)-4,17-dioxabicciclo[14.1.0]-heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13(Z o E),16S(Z))-4,8-dihidroxi-9,13-dimetil-7-etil-16-(1-cloro-2-(2-metil-4-tiazolil)-etenil)-1-oxa-5,5-(1,3-trimetilen)ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 20 5,5-(1,3-trimetilen)ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-dihidroxi-12,16-dimetil-10-etil-3-(1-cloro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8-(1,3-trimetilen)-4,17-dioxabicciclo[14.1.0]-heptadecano-5,9-diona
- 25 4S,7R,8S,9S,13(Z o E),16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-aza-7,9,13-trimetil-5,5-(1,3-trimetilen)ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-dihidroxi-3-(1-cloro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-10,12,16-trimetil-8,8-(1,3-trimetilen)-4-aza-17-oxabicciclo[14.1.0]-heptadecano-5,9-diona
- 30 (4S,7R,8S,9S,13(Z o E),16S(Z))-4,8-dihidroxi-9,13-dimetil-7-etil-16-(1-cloro-2-(2-metil-4-tiazolil)-etenil)-1-aza-5,5-(1,3-trimetilen)ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-dihidroxi-12,16-dimetil-10-etil-3-(1-cloro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8-(1,3-trimetilen)-4-aza-17-oxabicciclo[14.1.0]-heptadecano-5,9-diona
- 35 8,8-(1,3-trimetilen)-4-aza-17-oxabicciclo[14.1.0]-heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13(Z o E),16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-7,9,13-trimetil-5,5-(1,3-trimetilen)ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 40 (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-dihidroxi-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-10,12,16-trimetil-8,8-(1,3-trimetilen)-4,17-dioxabicciclo[14.1.0]-heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13(Z o E),16S(Z))-4,8-dihidroxi-9,13-dimetil-7-etil-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5-(1,3-trimetilen)ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 45 (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-dihidroxi-12,16-dimetil-10-etil-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8-(1,3-trimetilen)-4,17-dioxabicciclo[14.1.0]-heptadecano-5,9-diona
- 4S,7R,8S,9S,13(Z o E),16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-1-aza-7,9,13-trimetil-5,5-(1,3-trimetilen)ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 50 (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-dihidroxi-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-10,12,16-trimetil-8,8-(1,3-trimetilen)-4-aza-17-oxabicciclo[14.1.0]-heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13(Z o E),16S(Z))-4,8-dihidroxi-9,13-dimetil-7-etil-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5-(1,3-trimetilen)ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 55 (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-dihidroxi-12,16-dimetil-10-etil-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8-(1,3-trimetilen)-4-aza-17-oxabicciclo[14.1.0]-heptadecano-5,9-diona
- 60 (4S,7R,8S,9S,13(Z o E),16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-7,9,13-trimetil-5,5-(1,3-trimetilen)ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-dihidroxi-3-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-10,12,16-trimetil-8,8-(1,3-trimetilen)-4,17-dioxabicciclo[14.1.0]-heptadecano-5,9-diona
- 65 (4S,7R,8S,9S,13(Z o E),16S(Z))-4,8-dihidroxi-9,13-dimetil-7-etil-16-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5-(1,3-trimetilen)ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

ES 2 291 194 T3

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-dihidroxi-12,16-dimetil-10-etil-3-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-8,8-(1,3-trimetilen)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]-heptadecano-5,9-diona

4S,7R,8S,9S,13(Z o E),16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-1-aza-7,9,13-trimetil-5,5-(1,3-trimetilen)ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-dihidroxi-3-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-10,12,16-trimetil-8,8-(1,3-trimetilen)-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]-heptadecano-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13(Z o E),16S(Z))-4,8-dihidroxi-9,13-dimetil-7-etil-16-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5-(1,3-trimetilen)ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-dihidroxi-12,16-dimetil-10-etil-3-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-8,8-(1,3-trimetilen)-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]-heptadecano-5,9-diona.

Preparación de los fragmentos parciales A y B

Los fragmentos parciales (eslabones de síntesis) de las fórmulas generales A y B se pueden preparar tal como se ha descrito en el documento DE 19751200.3, y respectivamente en el correspondiente documento WO 99/ 07692.

Preparación de los fragmentos parciales C

La preparación de los fragmentos parciales conformes al invento de la fórmula C, en los que R^{8'} significa un átomo de flúor, se puede llevar a cabo tal como se indica en los siguientes Esquemas de fórmulas, dentro de la preparación de los compuestos conformes al invento de los Ejemplos 1 a 4.

Mediante variación del radical (hetero)arilo en el producto de partida en la etapa de reacción a) (en el presente caso, éste es el radical 2-metil-4-tiazolilo) se llega a eslabones de la fórmula C correspondientemente sustituidos, y a fin de cuentas a compuestos de la fórmula I.

La preparación de fragmentos de compuestos de la fórmula C, en los cuales R^{8'} significa un átomo de cloro, está descrita dentro del Ejemplo 5.

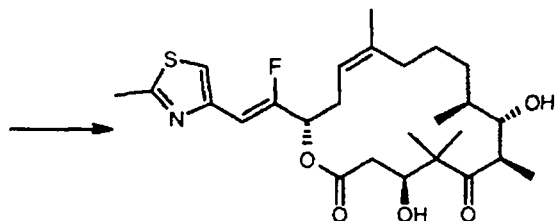
Si R^{8'} representa un átomo de bromo, éste se introduce en los fragmentos C de una manera análoga a como un átomo de cloro.

(Esquema pasa a página siguiente)

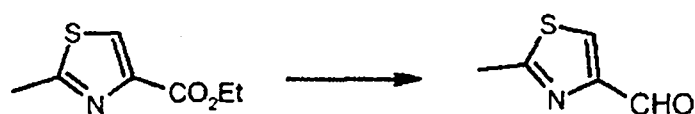
Esquemas de fórmulas para los ejemplos 1 a 4

Ejemplo 1

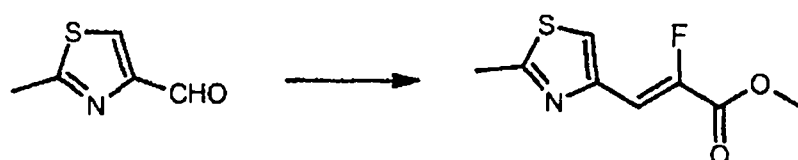
A partir de la sal de fosfonio 1)
de una manera análoga a la de DE 19751200 3



1a)



1b)



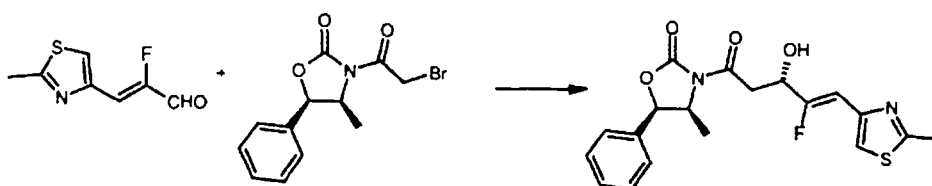
1c)



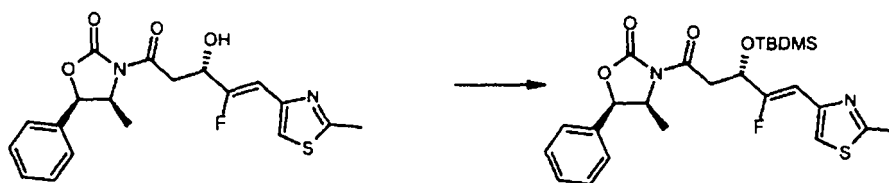
1d)



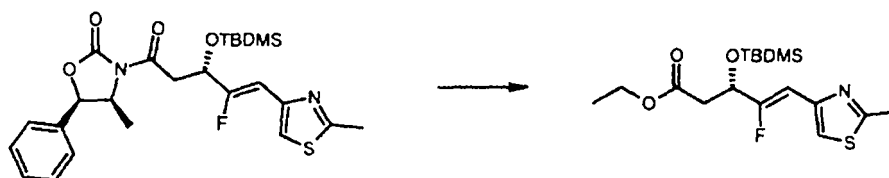
1e)



1f)



1g)



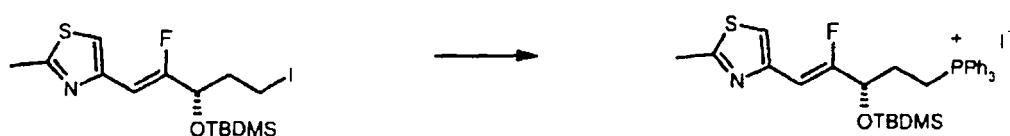
1h)



1i)

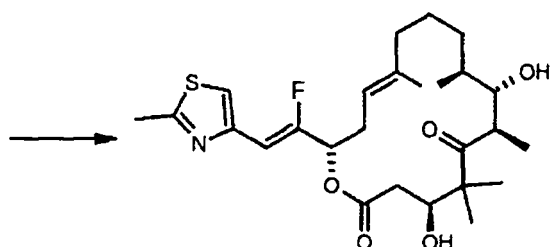


1j)

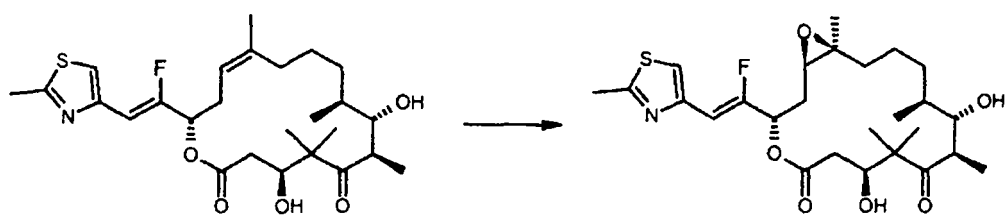


Ejemplo 2

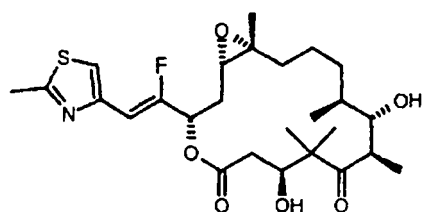
A partir de la sal de fosfonio 1)
de una manera análoga a la del Ejemplo 1



Ejemplo 3

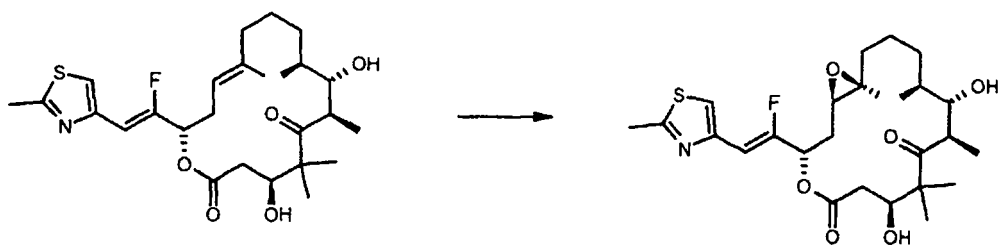


Compuesto A del título

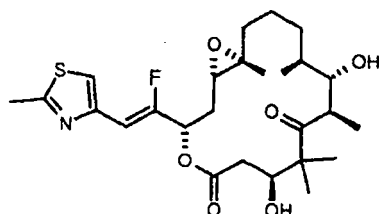


Compuesto B del título

Ejemplo 4



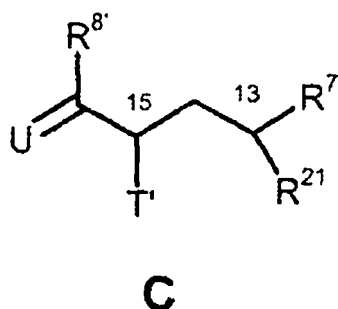
Compuesto A del título



Compuesto B del título

ES 2 291 194 T3

El presente invento se refiere, junto a los compuestos de la fórmula general I, además a los nuevos eslabones de epotilones C13-C16 de la fórmula general C como productos intermedios,



en los que

$R^{8'}$ significa un átomo de flúor o cloro o un grupo ciano y

$R^{7'}$ significa un átomo de hidrógeno

T' significa un grupo OR^{20} , siendo R^{20} un átomo de hidrógeno o un grupo protector PG^2 , halógeno o un grupo azido o un grupo amino protegido,

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

U significa una agrupación $R^{10}R^{11}$,

siendo

R^{10}, R^{11} iguales o diferentes y significando hidrógeno, un radical alquilo de C_1-C_{20} , arilo, aralquilo de C_7-C_{20} o representando

R^{10} y R^{11} junto con el átomo de carbono de metileno, en común un anillo carbocíclico de 5 a 7 miembros,

estando excluidos los compuestos (E)-3-fluoro-1-fenil-hex-2-eno-4,6-diol y 2-bromo-3-(terc.-butil-dimetil-sililoxi)-1-penten-5-ol.

Conforme al invento, se prefieren los compuestos de la fórmula general C, en la que

$R^{8'}$ representa un átomo de flúor, cloro o bromo, y/o

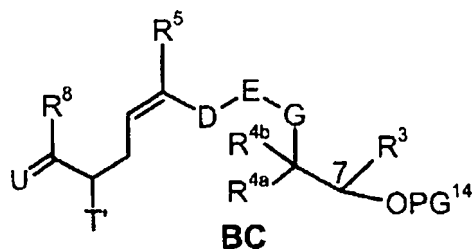
U representa un átomo de oxígeno y/o

el radical arilo, que se presenta por R^{10} y/o R^{11} , representa un radical fenilo sustituido eventualmente con 1 a 3 radicales, seleccionados entre el conjunto formado por los sustituyentes halógeno, un grupo hidroxilo libre o un grupo hidroxilo protegido OPG^3 , CO_2H , CO_2 -alquilo, alquilo de C_1-C_4 , azido, nitro, nitrilo, amino (NH_2) o representa un radical heteroarilo de 5 ó 6 miembros, eventualmente sustituido con 1 a 2 radicales alquilo de C_1-C_2 , en particular un sustituyente seleccionado entre el conjunto formado por 2-, 3-furanilo, 2-, 3-, 4-piridinilo, 2-, 4-, 5-tiazolilo, 2-, 4- y 5-imidazolilo, que eventualmente está sustituido con 1 ó 2 radicales alquilo de C_1-C_4 , y/o

PG^2 y PG^3 están seleccionados entre el conjunto formado por los sustituyentes radicales metoximetilo, metoxietilo, etoxietilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, trimetil-sililo, trietil-sililo, terc.-butil-dimetil-sililo, terc.-butil-difenil-sililo, tribencil-sililo, triisopropil-sililo, bencilo, para-nitro-bencilo, para-metoxi-bencilo, acetilo, propionilo, butirilo y benzoílo, en particular PG^2 es un radical terc.-butil-dimetil-sililo, acetilo, benzoílo, bencilo o tetrahidropiranilo.

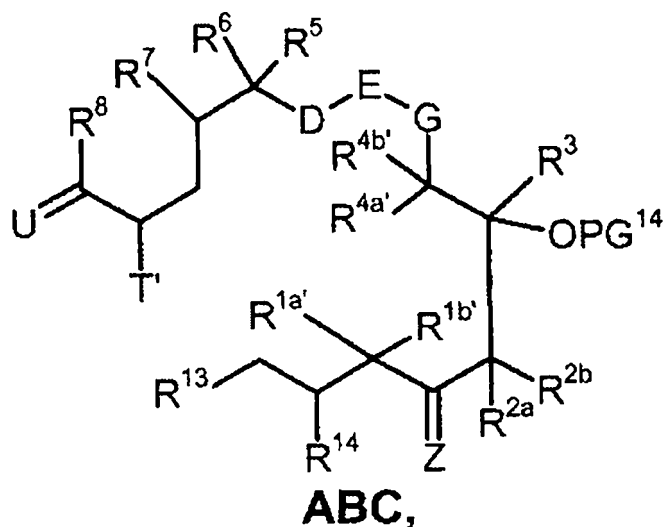
Como grupos protectores PG^4 y PG^5 entran en cuestión todos los grupos protectores ya indicados precedentemente para PG^2 y PG^3 .

El presente invento se refiere además a fragmentos parciales de la fórmula general BC



en la que R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^5 , R^8 , D, E, G, T' y U tienen los significados mencionados y PG^{14} representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector PG.

El presente invento se refiere además todavía a fragmentos parciales de la fórmula general ABC

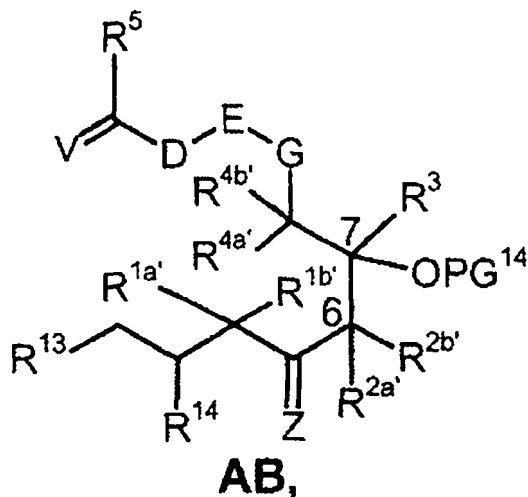


en la que $R^{1a'}$, $R^{1b'}$, $R^{2a'}$, $R^{2b'}$, R^3 , $R^{4a'}$, $R^{4b'}$, R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{13} , R^{14} , D, E, G, T', U y Z tienen los significados ya mencionados.

Preparación de los fragmentos parciales ABC y su ciclización para dar el compuesto I

La preparación y la ciclización se efectúan asimismo de una manera análoga a como la que se ha descrito en el documento DE 19751200.3 o respectivamente en el correspondiente documento WO 99/07692, teniendo ahora el fragmento C como sustituyente $R^{8'}$ en particular un átomo de flúor, cloro o bromo:

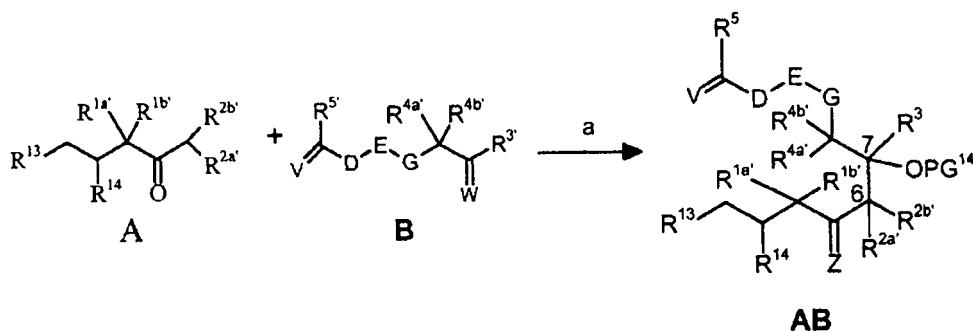
Fragmentos parciales de la fórmula general AB



ES 2 291 194 T3

en la que $R^{1a'}$, $R^{1b'}$, $R^{2a'}$, $R^{2b'}$, R^3 , $R^{4a'}$, $R^{4b'}$, R^5 , R^{13} , R^{14} , D, E, G, V y Z tienen los significados ya mencionados y PG^{14} representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector PG, se obtienen a partir de los fragmentos A y B descritos con anterioridad de acuerdo con el procedimiento mostrado en el Esquema 1.

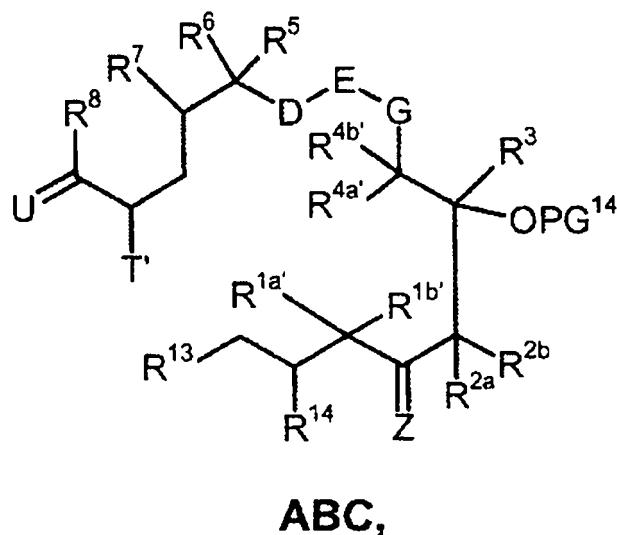
Esquema 1



Etapas a ($A + B \rightarrow AB$):

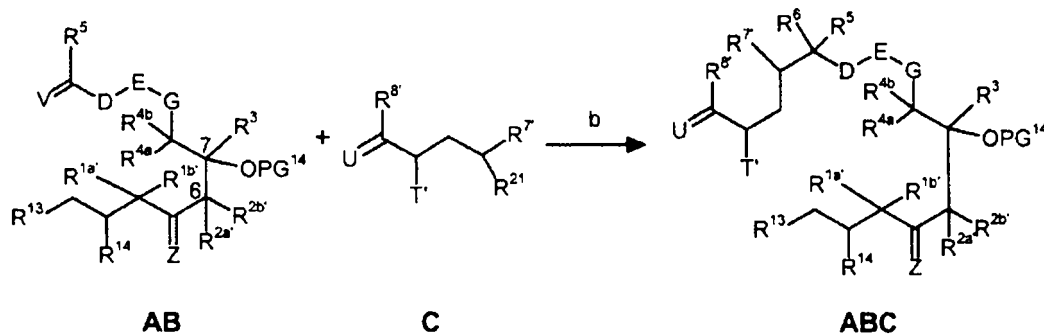
El compuesto B, en el que W tiene el significado de un átomo de oxígeno y los grupos carbonilo adicionales, eventualmente presentes, están protegidos, es sometido a alquilación con el enolato de un compuesto carbonílico de la fórmula general A. El enolato se prepara por acción de bases fuertes tales como p.ej. diisopropil-amiduro de litio y litio-hexametil-disilazano, a bajas temperaturas.

Fragmentos parciales de la fórmula general ABC



en la que $R^{1a'}$, $R^{1b'}$, $R^{2a'}$, $R^{2b'}$, R^3 , $R^{4a'}$, $R^{4b'}$, R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{13} , R^{14} , D, E, G, T', U y Z tienen los significados ya mencionados, se obtienen a partir de los fragmentos AB y C precedentemente descritos de acuerdo con el procedimiento mostrado en el Esquema 2.

Esquema 2



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

El compuesto C, en el que R^{21} tiene el significado de una sal de Wittig, y los grupos carbonilo adicionales, eventualmente presentes, están protegidos, es desprotonado mediante una base apropiada, tal como p.ej. n-butil-litio, diisopropil-amiduro de litio, terc.-butanolato de potasio, hexametil-disilaziduro de sodio o de litio, y se hace reaccionar con un compuesto AB, en el que V tiene el significado de un átomo de oxígeno.

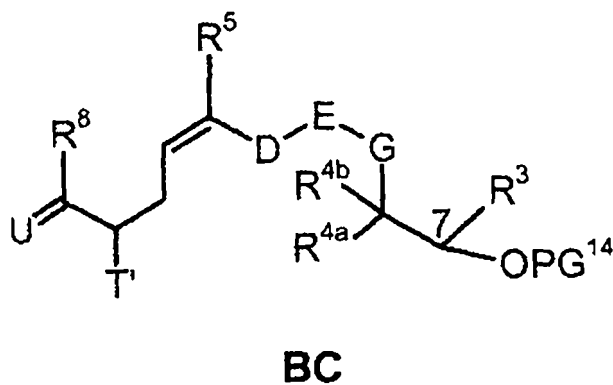
Etapa c ($ABC \rightarrow 1$):

Los compuestos ABC, en los que R^{13} representa un ácido carboxílico CO_2H , T' representa OR^{20} y R^{20} representa un átomo de hidrógeno, se hace reaccionar de acuerdo con los métodos conocidos para un experto en la especialidad para la formación de grandes macrólidos, para dar compuestos de la fórmula 1, en los que T-Y posee el significado $O-C(=O)$. Se prefiere el método descrito en "Reagents for Organic Synthesis [Reactivos para síntesis orgánicas], volumen 16, página 353", mediante utilización del cloruro de ácido 2,4,6-tricloro-benzoico y de bases apropiadas, tales como p.ej. trietil-amina, 4-dimetilamino-piridina e hidruro de sodio.

Etapa d ($ABC \rightarrow 1$):

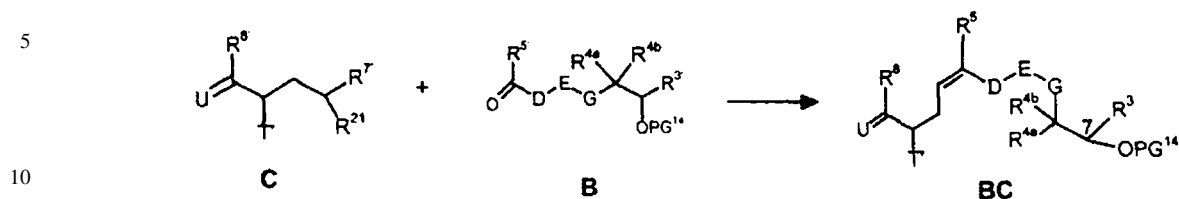
Los compuestos ABC, en los que R^{13} representa un grupo CH_2OH y R^{20} representa un átomo de hidrógeno, se pueden hacer reaccionar preferiblemente mediante utilización de trifenil-fosfina y de diésteres azoicos tales como por ejemplo el éster dietílico del ácido azodicarboxílico, para dar compuestos de la fórmula I, en los que T-Y tiene el significado de $O-CH_2$. Los compuestos ABC, en los que R^{13} representa un grupo CH_2OSO_2 alquilo o CH_2OSO_2 arilo o CH_2OSO_2 aralquilo y R^{20} representa un átomo de hidrógeno, se pueden ciclar después de una desprotonación con bases apropiadas, tales como por ejemplo hidruro de sodio, n-butil-litio, 4-dimetilamino-piridina, la base de Hünig y hexametil-silazanos de metales alcalinos, para dar compuestos de la fórmula I, en la que T-Y tiene el significado de $O-CH_2$.

De una manera alternativa a la precedente ruta, se pueden obtener fragmentos parciales de la fórmula general BC

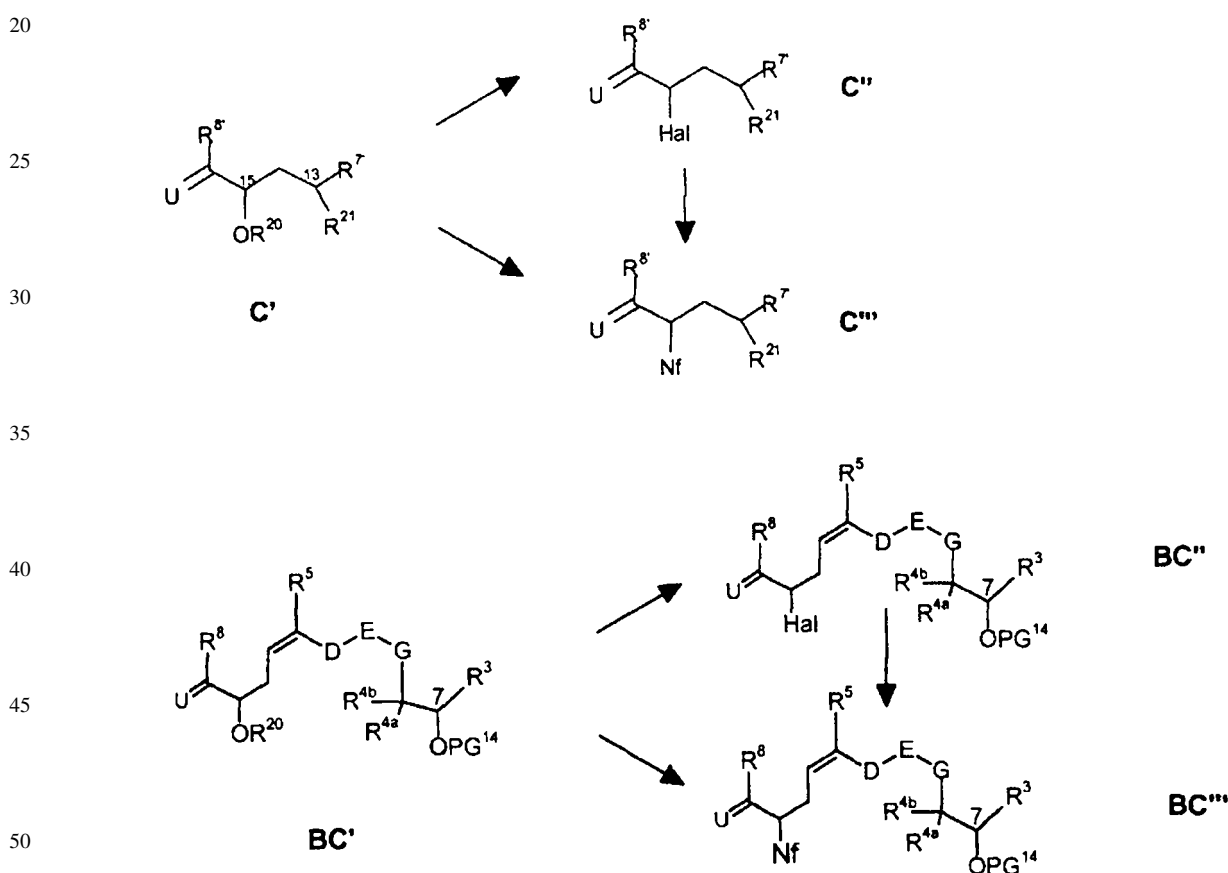


en la que R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^5 , R^8 , D, E, T' y U tienen los significados ya mencionados y PG^{14} representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector PG, a partir de los fragmentos B y C precedentemente descritos, de acuerdo con el procedimiento mostrado en el Esquema 3.

Esquema 3



15 Para la introducción de una función nitrogenada en C-15, facultativamente en la etapa C' (fragmento C con T' = OR²⁰) o BC' (fragmento BC con T' = OR²⁰) junto a la posición 15, la función oxigenada se puede transformar directamente (C''' y respectivamente BC''' con T' = Nf = azida o amina protegida) o a través de la etapa intermedia de un átomo de halógeno, en una función nitrogenada:

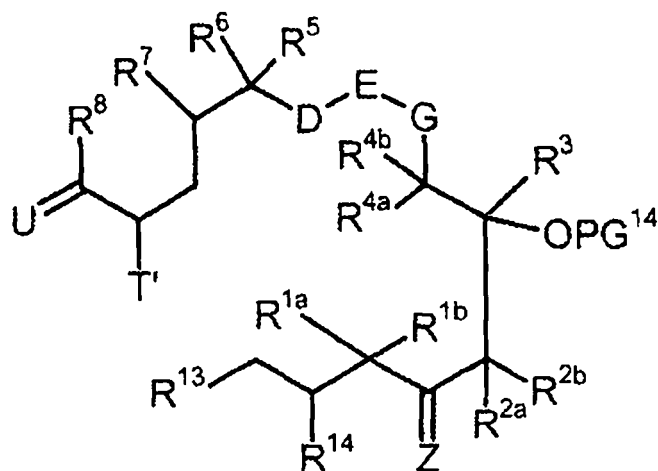


55 Si R²⁰ representa un átomo de hidrógeno, entonces el grupo hidroxilo se puede transformar, de acuerdo con los procedimientos conocidos para un experto en la especialidad, en un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro, bromo o yodo, que a continuación se transforma en una función nitrogenada Nf, representando Nf de manera preferida a una azida o una amina protegida. Alternativamente, el grupo hidroxilo junto a C-15 (R²⁰ con el significado de hidrógeno) se puede transformar en un grupo lábil, preferiblemente en un alquil- o aralquil-sulfonato y éste se puede sustituir con un grupo nucleófilo nitrogenado Nf.

60

65

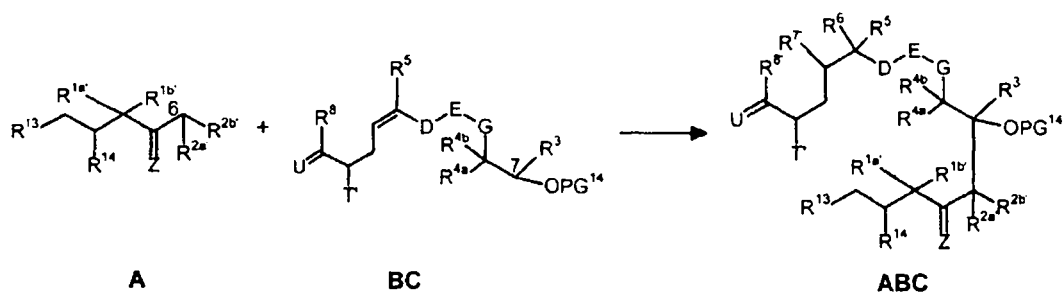
Fragmentos parciales de la fórmula general ABC



ABC,

en la que $R^{1a'}$, $R^{1b'}$, $R^{2a'}$, $R^{2b'}$, R^3 , $R^{4a'}$, $R^{4b'}$, R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{13} , R^{14} , D , E , G , T' , U y Z tienen los significados ya mencionados, se obtienen a partir de los fragmentos BC y A antes descritos, de acuerdo con el procedimiento mostrado en el Esquema 4.

Esquema 4



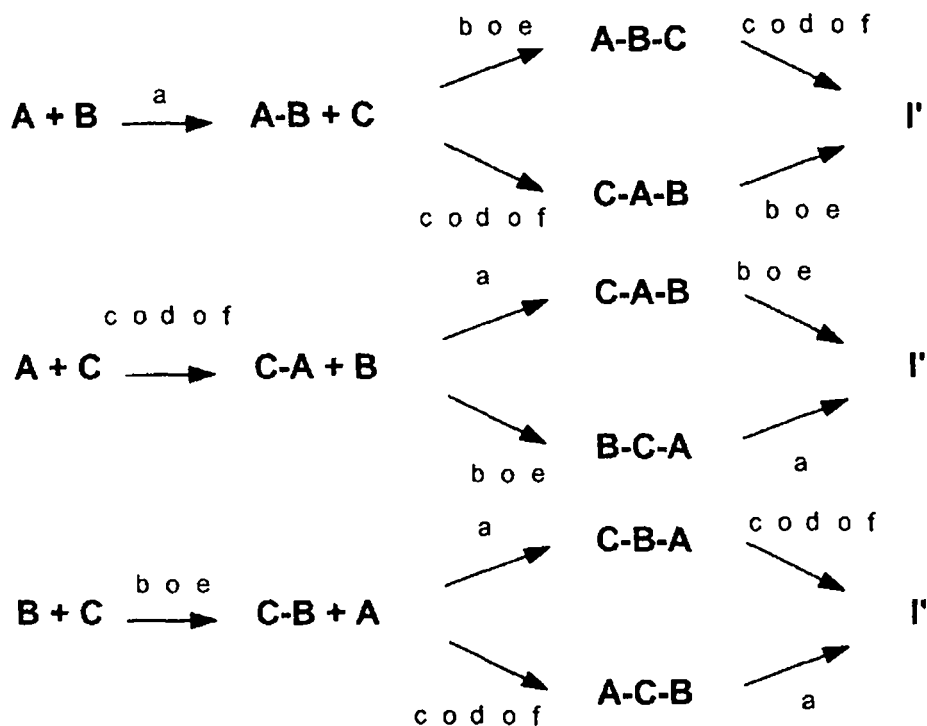
La introducción de la función nitrogenada en C-15 se puede efectuar tal como se ha descrito para C''' y respectivamente BC''', también en la etapa ABC. La funcionalización flexible de los eslabones A, B y C descritos, garantiza también una secuencia en serie de uniones, que se desvía del procedimiento arriba descrito, y que conduce a los eslabones ABC. Estos procedimientos se recopilan en la siguiente Tabla:

ES 2 291 194 T3

Posibilidades de unión	Métodos de unión a hasta e	Condiciones previas
$A + B \rightarrow A-B$	a: Aldol (véase el Esquema 1)	$Z = W = \text{oxígeno}$
$B + C \rightarrow B-C$	b: Wittig (de manera análoga al Esquema 2) e: McMurry	$U = \text{oxígeno y}$ $R^{21} = \text{sal de Wittig u}$ $\text{óxido de fosfina o}$ fosfonato $U = V = \text{oxígeno}$
$A + C \rightarrow A-C$	c: esterificación (p.ej. con cloruro de 2,4,6-tricloro-benzoílo y 4-dimetil-amino-piridina d: eterificación (p.ej. Mitsunobu) f: formación de una amida (p.ej. con $(\text{PhO})_2\text{P}(\text{O})\text{N}_3$) en presencia de una base (p.ej. NaHCO_3) en el seno de un disolvente inerte (p.ej. DMF)	$R^{13} = \text{CO}_2\text{R}^{13b} \text{ o } \text{COHal y}$ $R^{20} = \text{hidrógeno}$ $R^{13} = \text{CH}_2\text{OH y}$ $R^{20} = \text{hidrógeno o}$ $\text{SO}_2\text{-alquilo o SO}_2\text{-arilo}$ $\text{o SO}_2\text{-aralquilo}$ $R^{13} = \text{CO}_2\text{R}^{13b} \text{ o } \text{COHal y}$ $R^{20} = \text{hidrógeno}$ $T = \text{NH}_2, \text{NHR}^{24}$

De acuerdo con estos procedimientos se pueden unir los eslabones A, B y C, tal como se indica en el Esquema 5:

Esquema 5



Grupos hidroxilo libres en I, I', A, B, C, AB, ABC pueden ser transformados funcionalmente de modo adicional por eterificación o esterificación, los grupos carbonilo libres pueden ser transformados funcionalmente de modo adicional por cetalización, formación de enoléteres o reducción.

- 5 El presente invento se refiere a todos los estereoisómeros de los compuestos descritos y reivindicados y también a sus mezclas.

Efectos biológicos y campos de aplicaciones de los nuevos derivados

- 10 Los nuevos compuestos de la fórmula I son valiosos fármacos. Ellos interactúan con una tubulina, estabilizando a los microtúbulos formados, y por consiguiente están en la situación de influir sobre la división celular de un modo específico para ciertas fases. Esto implica sobre todo a células neoplásicas, que crecen con rapidez, cuyo crecimiento está ampliamente sin influir por mecanismos reguladores intercelulares. Las sustancias activas de este tipo son apropiadas en principio para el tratamiento de tumores malignos. Como sector de aplicación se ha de mencionar por ejemplo la
15 terapia de los carcinomas de ovario, de estómago, de colon, adenales, de mama, de pulmones, de cabeza y de nuca, del melanoma maligno, de la leucemia linfocitaria y mielocitaria aguda. Los compuestos conformes al invento son apropiados, a causa de sus propiedades, en principio para la terapia contra la angiogénesis así como para el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas, tales como por ejemplo la psoriasis o la artritis. Con el fin de evitar excrecencias celulares incontroladas así como para la mejor compatibilidad de los implantes médicos, ellos se pueden aplicar y
20 respectivamente incorporar en principio en los materiales poliméricos utilizados para esto. Los compuestos conformes al invento se pueden utilizar a solas o, con el fin de conseguir efectos aditivos o sinérgicos, en combinación con otros principios y clases de sustancias que son aplicables en la terapia de tumores.

Como ejemplos se ha de mencionar las combinaciones con

- 25
- Complejos con platino tales como p.ej. cisplatino, carboplatino
 - Sustancias intercaladoras p.ej. de la clase de las antraciclinas, tales como p.ej. doxorrubicina, o de la clase de los antipirazoles, tales como p.ej. el CI-941,
 - 30 ○ Sustancias que interactúan con tubulinas, p.ej. de la clase de los alcaloides de vinca, tales como p.ej. vincristina, vinblastina, o de la clase de los taxanos, tales como p.ej. taxol, taxotero, o de la clase de los macrólidos, tales como p.ej. rizoxina, u otros compuestos tales como p.ej. colquicina, combretastatina A-4,
 - 35 ○ Inhibidores de topoisomerasas de ADN, tales como p.ej. camptotecina, etopósido, topotecán, tenipósido.
 - Antimetabolitos de folatos o pirimidina, tales como p.ej. lometrexol, gemcitabina,
 - Compuestos alquilantes de ADN, tales como p.ej. adozelesina, distamicina A,
 - 40 ○ Inhibidores de factores de crecimiento (p.ej. de PDGF, EGF, TGF β , EGF) tales como p.ej. somatostatina, suramina, antagonistas de bombesina,
 - 45 ○ Inhibidores de la proteína tirosina cinasa o de las proteína - kinasas A o C tales como p.ej. erbstatina, genisteína, estaurosporina, ilmofofosina, 8-Cl-cAMP,
 - Antihormonas de la clase de los gestágenos, tales como p.ej. mifepristona, onapristona, o de la clase de los antiestrógenos, tales como p.ej. tamoxifeno, o de la clase de los antiandrógenos, tales como p.ej. acetato de ciproterona,
 - 50 ○ Compuestos inhibidores de las metástasis, p.ej. de la clase de los eicosanoides, tales como p.ej. PGI₂, PGE₁, 6-oxo-PGE₁, así como sus derivados estables (p.ej. iloprost, cicaprost, misoprostol),
 - Inhibidores de proteínas RAS oncógenas, que influyen sobre la transducción mitótica de señales, tales como por ejemplo inhibidores de la farnesil-proteína-transferasa,
 - 55 ○ anticuerpos naturales o producidos artificialmente, que están dirigidos contra factores o respectivamente sus receptores, que fomentan el crecimiento de tumores, tales como por ejemplo el anticuerpo erbB2

60

Actividad in vitro de derivados de epotilones en linajes de células tumorales humanas

- a) Valores de CI₅₀ (concentración inhibidora del 50%) [nM] para la inhibición del crecimiento de linajes de células de carcinomas de MCF-7 de mama humanos y de NCI/ADR resistentes a múltiples fármacos de derivados de epotilones con una 13Z-olefina en el ensayo de cristal violeta, en comparación con la del epotilón D
- 65

TABLA 1

Compuesto	MCF-7	NCI/ADR	Selectividad*
Epotilón D	23	50	2,2
Taxol	4,0	>>100	>>25
Ej. 1	4,3	12	2,8
Ej. 5	5,1	37	7,3
Ej. 9	5,0	10	2,0
Ej. 13	5,8	28	4,8
Ej. 17	6,1	33	5,4
*: Selectividad = CI_{50} (NCI/ADR) : CI_{50} (MCF-7)			

Los compuestos de los Ejemplos 1, 9, 13 y 17 poseen una intensidad de acción significativamente más alta en comparación con la del compuesto de referencia epotilón D, que es estructuralmente similar. Todos los compuestos muestran, a diferencia del taxol, un efecto sobre el linaje celular NCI/ADR resistente a múltiples fármacos.

b) Valores de CI_{50} [nM] para la inhibición del crecimiento de linajes de células de carcinoma de mama MCF-7 humanos y NCI/ADR resistentes a múltiples fármacos de derivados de epotilones con un 13,14- α -epóxido en el ensayo de cristal violeta en comparación con la del epotilón B.

TABLA 2

Compuesto	MCF-7	NCI/ADR	Selectividad*
Epotilón D	0,6	3,5	5,8
Taxol	4,0	>>100	>>25
Ej. 3B	0,3	1,4	4,7
Ej. 7A	0,8	6,0	7,5
Ej. 10A	2,1	3,9	1,9
Ej. 14A	0,5	3,5	7,0
Ej. 20A	0,6	4,6	7,6
*: Selectividad = CI_{50} (NCI/ADR) : CI_{50} (MCF-7)			

Los compuestos de los Ejemplos 3B, 14A y 20A poseen una intensidad de acción que es comparable o significativamente más alta en comparación con la del compuesto de referencia epotilón B, estructuralmente similar. Todos los compuestos, a diferencia del taxol, muestran un efecto sobre el linaje celular NCI/ADR resistente a fármacos múltiples. Los compuestos de los Ejemplos 3B y 10A muestran una selectividad mejorada para el linaje celular NCI/ADR resistente a múltiples fármacos, en comparación con la del compuesto de referencia epotilón B.

El invento se refiere también a medicamentos constituidos sobre la base de los compuestos no tóxicos con los compuestos de la fórmula general 1, farmacéuticamente compatibles, es decir que no son tóxicos en las dosis utilizadas, eventualmente en común con las usuales sustancias coadyuvantes y de vehículo.

Los compuestos conformes al invento se pueden transformar, de acuerdo con métodos en sí conocidos de la galénica, en formulaciones farmacéuticas para la aplicación por vía enteral, percutánea, parenteral o local. Ellos se pueden administrar en forma de tabletas, grageas, cápsulas de geles, granulados, supositorios, implantes, soluciones, suspensiones o emulsiones acuosas u oleosas, estériles inyectables, pomadas, cremas y geles.

La o las sustancia(s) activa(s) puede(n) mezclarse en este contexto con las sustancias coadyuvantes usuales en la galénica, tales como p.ej. goma arábica, talco, almidón, manita, metil-celulosa, lactosa, agentes tensioactivos tales como los Tween o Myrj, estearato de magnesio, vehículos acuosos o no acuosos, derivados de parafinas, agentes humectantes, dispersantes, emulsionantes, conservantes y sustancias aromatizantes para la corrección del sabor (p.ej. aceites etéreos o esenciales).

Los compuestos conformes al invento pueden presentarse en forma de los clatratos con α -, β - o γ -ciclodextrina, o pueden ser encapsulados en liposomas.

El invento se refiere por consiguiente también a composiciones farmacéuticas que, como sustancia activa, contienen por lo menos un compuesto conforme al invento. Una unidad de dosis contiene aproximadamente 0,1-100 mg de sustancia(s) activa(s). La dosificación de los compuestos conformes al invento está situada, en el caso de seres humanos, en aproximadamente 0,1-1.000 mg por día.

Los siguientes Ejemplos sirven para la explicación más detallada del invento, sin querer limitarlo a ellos.

Ejemplos para la preparación de los compuestos de la fórmula general I conformes al invento

Ejemplo 1

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentametil-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

De una manera análoga a la de los procedimientos descritos en el documento DE 19751200.3, a partir de la sal de fosfonio del Ejemplo 1j, se obtienen 36,5 mg del compuesto del título en forma de un aceite débilmente coloreado de amarillo.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ = 0,93 (3H), 0,94 (3H), 1,10 (3H), 0,8-1,4 (6H), 1,21 (3H), 1,62 (1 H), 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.

Ejemplo 1a

2-Metil-tiazol-4-carbaldehído

A una solución de 60 g del éster etílico de ácido 2-metil-tiazol-4-carboxílico en 1.070 ml de cloruro de metileno se le añaden gota a gota a -75°C bajo nitrógeno, con lentitud, 476 ml de una solución 1,2 molar de DIBAH en tolueno. Se sigue agitando durante 2 horas. Luego se añaden a esto gota a gota lentamente 150 ml de isopropanol, y a continuación 230 ml de agua, se retira el baño frigorífico y se sigue agitando de manera enérgica a 25°C durante 2 horas. El precipitado resultante se filtra con succión y se lava posteriormente con acetato de etilo. El material filtrado se concentra por evaporación en vacío, y el residuo obtenido de esta manera se purifica por cromatografía en presencia de gel de sílice. Con una mezcla de hexano y un éter 1:1 se obtienen 35,6 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 2,8 (3H), 8,05 (1H), 10,0 (1H) ppm.

Ejemplo 1b

(2Z)-Éster etílico de ácido 3-(2-metil-tiazol-4-il)-2-fluoro-2-propenoico

A una suspensión de 9,64 g de hidruro de sodio (suspensión al 60% en un aceite mineral) en 120 ml de dimetoxietano se le añade a 0°C una solución de 58,7 g del éster trietílico de ácido fosfonofluoroacético en 120 ml de dimetoxietano. Se agita durante 40 minutos y luego se añade gota a gota una solución de 15,4 g del aldehído preparado según el Ejemplo 1a en 120 ml de dimetoxietano y a continuación se agita durante 2 horas a 24°C bajo argón. Después de la mezclado con una solución acuosa de cloruro de amonio, se extrae tres veces con acetato de etilo, la fase orgánica se lava con una solución diluida de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra por evaporación en vacío. La mezcla de las olefinas configuradas como Z y E se separa por cromatografía en columna en presencia de gel de sílice. Con unas mezclas de hexano y acetato de etilo desde 4:6 hasta 3:7, junto a 3,9 g de una fracción mixta, se obtienen 7,5 g del (2E)-éster etílico de ácido 3-(2-metil-tiazol-4-il)-2-fluoro-2-propenoico y 7,3 g del compuesto del título en forma de aceites incoloros.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 1,36 (3H), 2,73 (3H), 4,33 (2H), 7,20 (1 H), 7,67 (1 H) ppm.

ES 2 291 194 T3

Ejemplo 1c

(2Z)-3-(2-Metil-tiazol-4-il)-2-fluoro-2-propen-1-ol

- 5 A una solución de 18,8 g del éster preparado precedentemente, en 260 ml de tolueno se le añaden gota a gota, a -70°C bajo nitrógeno, 136 ml de una solución 1,2 molar de DIBAH en tolueno. Después de una hora se añaden a esto gota a gota con lentitud 55 ml de isopropanol y a continuación 68 ml de agua, y se sigue agitando de manera enérgica durante 2 horas. El precipitado resultante se filtra con succión y se lava bien con acetato de etilo. El material filtrado se concentra por evaporación en vacío, el residuo obtenido de esta manera se purifica por cromatografía en presencia de gel de sílice. Con mezclas de hexano y 0-70% de acetato de etilo, se obtienen 13,4 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 2,69 (3H), 3,71 (1H), 4,27 (2H), 6,18 (1 H), 7,35 (1 H) ppm.

15

Ejemplo 1d

(2Z)-3-(2-Metil-tiazol-4-il)-2-fluoro-2-propenal

- 20 A una solución de 13,28 g del alcohol preparado precedentemente, en 200 ml de tolueno se le añaden en porciones en total 53,3 g de dióxido de manganeso y se sigue agitando de manera enérgica bajo nitrógeno durante 4 horas. El dióxido de manganeso se separa por filtración con succión a través de Celite, se lava bien con acetato de etilo, y el material filtrado se concentra por evaporación en vacío. El residuo obtenido de esta manera se purifica por cromatografía en presencia de gel de sílice. Con mezclas de hexano y 0-30% de acetato de etilo, se obtienen 9,93 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 2,77 (3H), 6,95 (1H), 7,88 (1H), 9,36 (1 H) ppm.

30

Ejemplo 1e

(3S,4Z)-5-(2-Metil-tiazol-4-il)-1-[(4S,5R)-4-metil-5-fenil-1,3-l,3-oxazolidin-2-on-3-il]-3-hidroxi-4-fluoro-4-penten-1-ona

- 35 Se disponen previamente 17,6 g de cloruro de cromo(II) anhidro en 210 ml de THF bajo argón, y se mezclan con 766 mg de yoduro de litio. A continuación se añade a esto gota a gota una solución de 9,8 g del aldehído preparado precedentemente y de 18,8 g de (4S,5R)-3-(bromoacetil)-4-metil-5-fenil-oxazolidin-2-ona en 38 ml de THF. Se sigue agitando durante 3 horas. Se añaden a esto 150 ml de una solución saturada de cloruro de sodio, se agita durante 30 minutos y las fases se separan. La fase acuosa se extrae dos veces con acetato de etilo, las fases orgánicas reunidas se extraen una vez con agua y una vez con una solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se separa por filtración y el material filtrado se concentra por evaporación en vacío. El residuo obtenido de esta manera se purifica por cromatografía en presencia de gel de sílice. Con mezclas de hexano y 0-60% de acetato de etilo se obtienen 11,22 g del compuesto del título juntamente con 9,53 g de una fracción mixta y 1,8 g del correspondiente compuesto del título diastereoisómero en forma de aceites de color claro.

45

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 0,93 (3H), 2,71 (3H), 3,36 (1H), 3,52 (1H), 4,82 (1H), 5,72 (1H), 6,29 (1 H), 7,2-7,5 (6H) ppm.

50

Ejemplo 1f

(3S,4Z)-5-(2-Metil-tiazol-4-il)-1-[(4S,5R)-4-metil-5-fenil-1,3-l,3-oxazolidin-2-on-3-il]-3-(terc.-butil-dimetil-sililo)-4-fluoro-4-penten-1-ona

- 55 A una solución de 11,2 g del compuesto del título preparado precedentemente en 86 ml de cloruro de metileno se le añaden gota a gota, a -70°C bajo nitrógeno, 4,68 ml de lutidina y se sigue agitando durante 5 minutos. Luego se añaden gota a gota lentamente 8,56 ml de trifluorometano-sulfonato de terc.-butil-dimetil-sililo. Después de una hora se mezcla con una solución saturada de cloruro de amonio y se deja que la mezcla de reacción se caliente a 25°C. Se diluye con un éter, se lava una vez con agua y una vez con una solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra por evaporación en vacío. El residuo obtenido de esta manera se purifica por cromatografía en presencia de gel de sílice. Con una mezcla de hexano y un éter 1:1 se obtienen 9,3 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

60

$^1\text{H-RMN}$ (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 (1 H), 5,66 (1H), 6,15 (1H), 7,26-7,50 (6H) ppm.

65

ES 2 291 194 T3

Ejemplo 1g

(3S,4Z)-Éster etílico de ácido 5-(2-metil-tiazol-4-il)-3-(terc.-butil-dimetil-sililoxi)-4-fluoro-4-pentinoico

5 A una solución de 15,5 g del compuesto del título preparado precedentemente, en 70 ml de etanol se le añaden 2,8 ml de etilato de titanio(IV), y se hierve a reflujo bajo nitrógeno durante 4 horas. La solución de reacción se concentra por evaporación en vacío, el residuo se recoge en 70 ml de acetato de etilo, se mezcla con agua y se agita durante 20 minutos. El óxido de titanio se filtra con succión, se lava bien con acetato de etilo y el material filtrado se concentra por evaporación en vacío. El residuo se mezcla con hexano, los cristales se filtran con succión y se lavan dos veces con hexano. El material filtrado se concentra por evaporación en vacío. El residuo obtenido de esta manera se purifica por cromatografía en presencia de gel de sílice. Con mezclas de hexano y 0-50% de acetato de etilo se obtienen 11,9 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

15 $^1\text{H-RMN}$ (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.

Ejemplo 1h

20 *(3S,4Z)-5-(2-Metil-tiazol-4-il)-3-(terc.-butil-dimetil-sililoxi)-4-fluoro-4-penten-1-ol*

25 A una solución de 10,5 g del compuesto del título preparado precedentemente en 250 ml de tolueno se le añaden gota a gota bajo nitrógeno a -70°C , con lentitud, 58,6 ml de una solución 1,2 molar de DIBAH en tolueno y se agita durante una hora a -30°C . Se añaden a esto gota a gota con lentitud a -70°C 10 ml de isopropanol, y a continuación 22 ml de agua, y se sigue agitando de manera enérgica durante 2 horas a 25°C . El precipitado se filtra con succión, se lava bien con acetato de etilo, y el material filtrado se concentra por evaporación en vacío. El residuo obtenido de esta manera se purifica por cromatografía en presencia de gel de sílice. Con mezclas de hexano y 0-70% de acetato de etilo se obtienen 7,73 g del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

30 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 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.

Ejemplo 1i

35 *(3S,4Z)-5-(2-Metil-tiazol-4-il)-3-(terc.-butil-dimetil-sililoxi)-1-yodo-4-fluoro-4-pentino*

40 A una solución de 7,31 g de trifenil-fosfina en 106 ml de cloruro de metileno se le añaden 1,90 g de imidazol. A esta solución se le añaden 7,07 g de yodo, se deja en agitación durante 10 minutos y luego se añade gota a gota una solución de 7,7 g del compuesto del título preparado precedentemente, en 28 ml de cloruro de metileno y se agita durante 30 minutos. Se separa por filtración, se lava bien con un éter, y el material filtrado se concentra por evaporación en vacío. El residuo obtenido de esta manera se purifica por cromatografía en presencia de gel de sílice. Con mezclas de hexano y 0-10% de acetato de etilo se obtienen 8,2 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

45 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 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.

Ejemplo 1j

(3S,4Z)-Yoduro de 5-(2-metil-tiazol-4-il)-3-(terc.-butil-dimetil-sililoxi)-4-fluoro-4-pentino-trifenil-fosfonio

55 Se mezclan 8,16 g del compuesto del título preparado precedentemente, con 5,33 g de trifenil-fosfina y se agita bajo nitrógeno a 100°C durante 2 horas. Después del enfriamiento, el residuo sólido se tritura dos veces con un éter y con un poco de acetato de etilo, siendo retirada con pipeta la solución sobrenadante. Luego, el residuo se disuelve en metanol y se concentra por evaporación en vacío. La espuma sólida se disuelve de nuevo en un poco de metanol, se mezcla con tolueno y se concentra nuevamente por evaporación en vacío. Este proceso se repite dos veces, y a continuación el residuo se seca en un alto vacío. Se obtienen 12,4 g del compuesto del título en forma de una sustancia sólida.

P.f.: $70-72^\circ\text{C}$

65

ES 2 291 194 T3

Ejemplo 2

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*E*),16*S*(*Z*))-4,8-Dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentametil-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

5

De una manera análoga a la del Ejemplo 1, a partir de la sal de fosfonio del Ejemplo 1j se obtienen 41,5 mg del compuesto del título en forma de un aceite débilmente coloreado de amarillo.

¹H-RMN (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), 2,18 (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.

10

Ejemplo 3

15

(1*R*,3*S*(*Z*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*S*)-7,11-Dihidroxi-3-(1-fluoro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecano-5,9-diona (A) y (1*S*,3*S*(*Z*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*R*)-7,11-dihidroxi-3-(1-fluoro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecano-5,9-diona (B)

20

A 15 mg del compuesto del título, preparado según el Ejemplo 1, en 0,3 ml de acetonitrilo se le añaden a 0°C bajo argón 0,172 ml EDTA y 0,288 ml 1,1,1-trifluoro-acetona, y a continuación se añade una mezcla de 35,0 mg de Oxone y 20,2 mg de hidrógeno-carbonato de sodio. Se agita durante 3,5 horas a 0°C. Se mezcla con 2 ml de una solución de tiosulfato de sodio, se agita durante 5 minutos y se diluye con 80 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lava una vez con una solución semisaturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra por evaporación en vacío. El residuo obtenido de esta manera se purifica por doble cromatografía en capa fina preparativa. Con una mezcla de cloruro de metileno y acetato de etilo 2:8 (1.PDC) y respectivamente con una mezcla de cloruro de metileno y metanol 98:2 (2.PDC), se obtienen 2,5 mg del compuesto A del título como componente no polar y 6 mg del compuesto B del título como componente polar, en forma de aceites incoloros.

25

30

¹H-RMN (MeOH-d⁴) de A: δ = 0,99 (3H), 1,04 (3H), 0,8-1,9 (11H), 1,30 (3H), 1,41 (3H), 2,17 (2H), 2,47 (1H), 2,58 (1H), 2,71 (3H), 3,01 (1H), 3,2-3,4 (1H), 3,78 (1H), 4,33 (1 H), 4,8-5,0 (1 H), 5,71 (1H), 6,26 (1H), 7,53 (1 H) ppm.

35

¹H-RMN (MeOH-d⁴) de 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 (1 H), 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.

Ejemplo 4

40

(1*R*,3*S*(*Z*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*R*)-7,11-Dihidroxi-3-(1-fluoro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecano-5,9-diona (A) y (1*S*,3*S*(*Z*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*S*)-7,11-dihidroxi-3-(1-fluoro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecano-5,9-diona (B)

45

De una manera análoga a la del Ejemplo 3, a partir de 38 mg del compuesto del título preparado según el Ejemplo 2, se obtienen 8,8 mg del compuesto A del título como componente no polar y 9,0 mg del compuesto B del título como componente polar en forma de aceites incoloros

50

¹H-RMN (MeOH-d⁴) de 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.

55

¹H-RMN (MeOH-d⁴) de 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 (1 H), 3,33 (1H), 3,70 (1H), 4,38 (1H), 5,66 (1H), 6,21 (1H), 7,51 (1H) ppm.

Ejemplo 5

60

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*Z*),16*S*(*Z*))-4,8-Dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentametil-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

Ejemplo 5a

65

2-Metil-tiazol-4-carbaldehído

50 g de 2-metil-tiazol-4-carboxilato de etilo se disuelven en 700 ml de cloruro de metileno, se enfrían a -70°C y se mezclan con precaución con 390 ml de hidruro de diisobutil-aluminio (1,2 molar en tolueno). Después de 1 h,

ES 2 291 194 T3

la conversión no era todavía completa, se añadieron gota a gota de nuevo 40 ml de hidruro de diisobutil-aluminio. Después de 40 min adicionales la mezcla de reacción se reunió con precaución con 100 ml de isopropanol y se agitó durante 15 minutos. A continuación, se añaden gota a gota 215 ml de agua y el baño frigorífico se retira. Después de 2 h, el precipitado cristalino se filtró con succión a través de una frita (material sinterizado), se lavó con acetato de etilo y el material filtrado se concentró por evaporación en vacío. Se obtienen 36,1 g del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): $\delta = 2,8$ (3H), 8,05 (1 H), 10,00 (1 H) ppm.

10 Ejemplo 5b

(2Z)-Éster etílico de ácido 3-(2-metil-tiazol-4-il)-2-cloro-propenoico

A una suspensión de 9 g de hidruro de sodio (suspensión al 60% en un aceite mineral) en 165 ml de dimetoxietano, se le añade, en el transcurso de 15 minutos, a 0°C bajo nitrógeno, una solución de 97 g de 2-cloro-2-fosfono-acetato de trietilo en 165 ml de dimetoxietano. Se agita durante 45 minutos a 24°C y luego se añade gota a gota una solución de 31,8 g del compuesto del título preparado según el Ejemplo 5a, en 165 ml de dimetoxietano y a continuación se sigue agitando durante 1 hora. Después de la reunión con una solución acuosa de cloruro de amonio, se extrae 3 veces con acetato de etilo, la fase orgánica se lava con una solución diluida de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra por evaporación en vacío. La mezcla de las olefinas configuradas como Z y E se separa mediante cromatografía en columna en presencia de gel de sílice. Después de una cromatografía en columna con mezclas de hexano y 10-30% de acetato de etilo y de una subsiguiente cristalización a partir de hexano, se obtienen 32 g del compuesto del título (p.f. 61-62°C),

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): $\delta = 1,37$ (3H), 2,76 (3H), 4,33 (2H), 8,13 (1H), 8,18 (1H) ppm.

Ejemplo 5c

(2Z)-3-(2-Metil-tiazol-4-il)-2-cloro 2-propen-1-ol

De una manera análoga a la del Ejemplo 1c, a partir de 32 g del éster preparado según el Ejemplo 5b, en tolueno como disolvente, se obtienen 22,8 g del compuesto del título.

35 Ejemplo 5d

(2Z)-3-(2-Metil-tiazol-4-il)-2-cloro-2-propenal

9,8 g del alcohol preparado según el Ejemplo 5c se disuelven en 500 ml de cloruro de metileno y se mezclan con 26,14 ml de trietil-amina. A continuación se añaden 16,14 g de un complejo de SO_3 y piridina y se agita durante 1 h a 24°C. Luego se mezcla con una solución de cloruro de amonio, se extrae con acetato de etilo, la fase orgánica se lava con una solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. Después de haber concentrado por evaporación en vacío, se obtienen 10,3 g del compuesto del título.

45

Ejemplo 5e

(3S,4Z)-5-(2-Metil-tiazol-4-il)-1-[(4S,5R)-4-metil-5-fenil-1,3-oxazolidin-2-on-3-il]-3-hidroxi-4-cloro-4-penten-1-ona

50

De una manera análoga a la del Ejemplo 1e, a partir de 3,3 g del aldehído preparado según el Ejemplo 5d, se obtienen 1,4 g del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): $\delta = 0,95$ (3H), 2,7 (3H), 3,38 (1H), 3,45-3,55 (1H), 3,56 (1H), 4,8 (1 H), 4,89 (1H), 5,7 (1H), 7,18 (1H), 7,28-7,48 (5H), 7,83 (1H) ppm.

60 Ejemplo 5f

(3S,4Z)-5-(2-Metil-tiazol-4-il)-1-[(4S,5R)-4-metil-5-fenil-1,3-oxazolidin-2-on-3-il]-3-(terc.-butil-dimetil-sililoxi)-4-cloro-4-penten-1-ona

De una manera análoga a la del Ejemplo 1f, a partir de 1,4 g del alcohol preparado según el Ejemplo 5e, se obtienen 580 mg del compuesto del título.

65

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): $\delta = 0,11$ (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.

ES 2 291 194 T3

Ejemplo 5g

(3S,4Z)-Éster etílico de ácido 5-(2-metil-tiazol-4-il)-3-(terc-butil-dimetil-sililoxi)-4-cloro-4-pentinoico

De una manera análoga a la del Ejemplo 1g, a partir de 12,5 g del silil éter preparada según el Ejemplo 5f, se obtienen 9,1 g del compuesto del título.

¹H-RMN (CDCl₃): 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 (1 H) ppm.

Ejemplo 5h

(3S,4Z)-5-(2-Metil-tiazol-4-il)-3-(terc.-butil-dimetil-sililoxi)-4-cloro-4-penten-1-ol

De una manera análoga a la del Ejemplo 1h, a partir de 9,1 g del éster etílico preparado según el Ejemplo 5g, se obtienen 7,5 g del compuesto del título

¹H-RMN (CDCl₃): 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 (1 H), 7,04 (1 H), 7,81 (1 H) ppm.

Ejemplo 5i

(3S,4Z)-5-(2-Metil-tiazol-4-il)-3-(terc.-butil-dimetil-sililoxi)-1-yodo-4-cloro-4-penteno

De una manera análoga a la del Ejemplo 1i, a partir de 1,7 g del alcohol preparado según el Ejemplo 5h, se obtienen 2,02 g del compuesto del título

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 0,08 (3H), 0,14 (3H), 0,92 (9H), 2,1-2,33 (2H), 2,72 (3H), 3,2 (2H), 4,45 (1 H), 7,03 (1 H), 7,82 (1H) ppm.

Ejemplo 5j

(3S,4Z)-Yoduro de 5-(2-Metil-tiazol-4-il)-3-(terc.-butil-dimetil-sililoxi)-4-cloro-4-penteno-trifenil-fosfonio

De una manera análoga a la del Ejemplo 1j, a partir de 9,6 g del yoduro preparado según el Ejemplo 5i, se obtienen 14,8 g del compuesto del título.

¹H-RMN (CDCl₃): 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.

Ejemplo 5k

(2S,6E/Z,9S,10Z)-10-Cloro-9-[[dimetil(1,1-dimetil-etil)silil]oxi]-11-(2-metil-4-tiazolil)-2,6-dimetil-undeca-6,10-dienol-tetrahidropiran-2-il-éter

A una solución de 8 g de la sal de fosfonio preparada según el Ejemplo 5j, en 22 ml de tetrahidrofurano, se le añaden gota a gota a 0°C bajo nitrógeno, con precaución 6,94 ml de butil-litio (1,6 molar en hexano) y se agita durante 20 minutos (solución de color rojo oscuro). A continuación se añadieron gota a gota a la mezcla de reacción 1,69 g de (6S)-6-metil-7-(tetrahidro-2H-piran-2-il(oxi)-heptan-2-ona, disueltos en 11 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se siguió agitando durante 30 minutos y a continuación se reunió con 11 ml de una solución saturada de cloruro de amonio. Después de 5 minutos adicionales, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó 1 vez con una solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró por evaporación en vacío. Después de una cromatografía en columna con mezclas de hexano y 0-50% de un éter se obtienen 4,8 g del compuesto del título.

¹H-RMN (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 (1 H) ppm.

ES 2 291 194 T3

Ejemplo 5l

(2S,6E/Z,9S,10Z)-10-Cloro-9-[[dimetil(1,1-dimetil-etil)-silil]oxi]-11-(2-metil-4-tiazolil)-2,6-dimetil-undeca-6,10-dienol

A una solución de 2,9 g de la olefina preparada según el Ejemplo 5k, en 40 ml de etanol se le añaden 134,38 mg de p-tolueno-sulfonato de piridinio y se agita durante 6 horas, a 55°C bajo nitrógeno. A continuación se concentra por evaporación en vacío. Después de una cromatografía en columna con mezclas de hexano y 0-30% de acetato de etilo, se obtienen 1,73 g del compuesto del título.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 0,05-0,1 (6H), 0,92 (9H), 1,02/1,09 (3H), 1,59/1,61 (3H), 1,15-1,8 (4H), 1,93-2,08 (2H), 2,23-2,52 (3H), 2,72 (3H), 4,27 (1H), 5,15 (1H), 6,95/6,98 (1 H), 7,81 (1 H), 9,54/9,6 (1 H) ppm.

Ejemplo 5m

(2S,6E/Z,9S,10Z)-10-Cloro-9-[[dimetil(1,1-dimetil-etil)-silil]oxi]-11-(2-metil-4-tiazolil)-2,6-dimetil-undeca-6,10-dienal

A una solución de 1,5 g del alcohol preparado según el Ejemplo 5i, en 32,7 ml de cloruro de metileno y 11 ml de dimetil-sulfóxido se le añaden a la temperatura ambiente bajo nitrógeno 2,28 ml de trietil-amina. A continuación, la mezcla de reacción se reúne con 1,042 g de un complejo de SO₃ y piridina y se agita durante 35 minutos. Después de haber añadido una solución saturada de cloruro de amonio, se sigue agitando durante 5 minutos, se diluye con un éter, se lava con una solución semisaturada de cloruro de sodio, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra por evaporación en vacío. Se obtienen 216 mg del compuesto del título.

Ejemplo 5n

(3S,6R,7S,8S,2E/Z,15S,16Z)-16-Cloro-17-(2-metil-4-tiazolil)-5-oxo-1,3,15-tris[[dimetil(1,1-dimetil-etil)-silil]oxi]-4,4,6,8,12-pentametil-heptadeca-12,16-dien-7-ol

3,3 ml de butil-litio (1,6 molar en hexano) se enfrían a 0°C y se mezclan con precaución con una solución de 535 mg de diisopropil-amina en 12 ml de tetrahidrofurano. A continuación, la mezcla de reacción se enfría a -70°C y se reúne gota a gota con una solución de 1,78 g de (3S)-1,3-bis[[dimetil(1,1-dimetil-etil)-silil]oxi]-4,4-dimetil-heptan-5-ona en 12 ml de tetrahidrofurano. Se agita durante 1 hora a una temperatura constante. Luego se añade gota a gota a la mezcla de reacción una solución de 1,34 g del aldehído preparado según el Ejemplo 5m, en 9,7 ml de tetrahidrofurano, y se agita nuevamente durante 1,5 horas. A continuación se mezcla con una solución saturada de cloruro de amonio, se diluye con un éter, se lava 2 veces con una solución semisaturada de cloruro de sodio, la fase orgánica se seca con sulfato de sodio y se concentra por evaporación en vacío. Después de una cromatografía en columna con una mezcla de hexano y 25% de acetato de etilo se obtienen 2,52 g del compuesto del título.

¹H-RMN (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.

Ejemplo 5o

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-16-Cloro-17-(2-metil-4-tiazolil)-5-oxo-1,3,7,15-tetrakis[[dimetil(1,1-dimetil-etil) silil]oxi]-4,4,6,8,12-pentametil-heptadeca-12,16-dieno

A una solución de 1,52 g del alcohol preparado según el Ejemplo 5n, disueltos en 21,3 ml de cloruro de metileno, se le añaden gota a 0°C bajo nitrógeno 722 μl de lutidina. Después de 5 minutos, se añaden 813 μl de terc.-butil-dimetil-silil-triflato a la mezcla de reacción y se sigue agitando durante 1,5 horas. A continuación se diluye con un éter, se lava 1 vez con ácido clorhídrico 1 N, 2 veces con una solución saturada de cloruro de sodio, la fase orgánica se seca con sulfato de sodio y se concentra por evaporación en vacío. Después de una cromatografía en columna con una mezcla de hexano y 0-20% éter se obtienen 221 mg del compuesto del título.

Ejemplo 5p

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-16-Cloro-17-(2-metil-4-tiazolil)-5-oxo-3,7,15-tris[[dimetil(1,1-dimetil-etil)-silil]oxi]-4,4,6,8,12-pentametil-heptadeca-12,16-dien-1-ol

A una solución de 1,9 g del silil-éter preparado según el Ejemplo 5o, en 15 ml de cloruro de metileno y 15 ml de metanol se le añaden a 0°C bajo nitrógeno 453,45 mg de ácido canfo-10-sulfónico y se sigue agitando durante 2 horas. A continuación, se reúne con 13 ml de trietil-amina, después de 5 minutos la mezcla de reacción se vierte sobre una

ES 2 291 194 T3

solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, se diluye con cloruro de metileno, la fase orgánica se lava 1 vez con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra por evaporación en vacío. Se obtienen 1,41 g del compuesto del título.

- 5 ¹H-RMN (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.

Ejemplo 5q

- 10 (3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-16-Cloro-17-(2-metil-4-tiazolil)-5-oxo-3,7,15-tris[[dimetil(1,1-dimetil-etil)-silil]oxi]-4,4,6,8,12-pentametil-heptadeca-12,16-dienal

- 15 A una solución de 1,4 g del alcohol preparado según el Ejemplo 5p, en 19 ml de cloruro de metileno y 4,5 ml de dimetil-sulfóxido se le añaden a la temperatura ambiente bajo nitrógeno 1,14 ml de trietil-amina. A continuación, la mezcla de reacción se reúne con 520 mg de un complejo de SO₃ y piridina, y se agita durante 2 horas. Después de haber añadido una solución saturada de cloruro de sodio, se agita durante 5 minutos, se diluye con un éter, se lava 2 veces con una solución semisaturada de cloruro de sodio, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra por evaporación en vacío. Se obtienen 1,44 g del compuesto del título.

20

Ejemplo 5r

- 25 (3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-Ácido 16-cloro-17-(2-metil-4-tiazolil)-5-oxo-3,7,15-tris[[dimetil(1,1-dimetil-etil)-silil]oxi]-4,4,6,8,12-pentametil-heptadeca-12,16-dienoico

- 30 A una solución de 1,44 g del aldehído preparado según el Ejemplo 5q, en 35 ml de acetona se le añaden a -30°C bajo nitrógeno 1,89 ml de un reactivo de Jones. Después de 45 minutos, la mezcla de reacción se reúne con 1,3 ml de isopropanol, se agita durante 10 minutos, se diluye con un éter, se lava 3 veces con una solución semisaturada de cloruro de sodio, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra por evaporación en vacío. Después de una purificación del producto bruto mediante una cromatografía preparativa en capa fina con una mezcla de hexano y 50% de un éter (que se ha pasado 3 veces) se obtienen 202 mg del compuesto título.

- 35 ¹H-RMN (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.

Ejemplo 5s

- 40 (3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-Ácido 16-cloro-17-(2-metil-4-tiazolil)-5-oxo-3,7-bis[[dimetil(1,1-dimetil-etil)silil]oxi]-15-hidroxi-4,4,6,8,12-pentametil-heptadeca-12,16-dienoico

- 45 A una solución de 22 mg del ácido carboxílico preparado según el Ejemplo 5r, en 4,3 ml de tetrahydrofurano se le añaden a la temperatura ambiente bajo nitrógeno 433,7 mg del fluoruro de tetrabutil-amonio y se sigue agitando durante 1,5 h. A continuación se diluye con acetato de etilo, se lava 1 vez con ácido clorhídrico 0,5 N, y 2 veces con una solución semisaturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra por evaporación en vacío. Después de una cromatografía en columna con una mezcla de hexano y 50% de acetato de etilo, se obtienen 43 mg del compuesto del título.

- 50 ¹H-RMN (CDCl₃): δ = 0,03-0,17 (12H), 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.

Ejemplo 5t

- 55 (A) (4S,7R,8S,9S,13(E),16S(Z))-4,8-Bis[[dimetil(1,1-dimetil-etil)silil]oxi]-16-(1-cloro-2-(2-metil-4-tiazolil)ete-nil)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentametil-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

- 60 (B) (4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(Z))-4,8-bis[[dimetil(1,1-dimetil-etil)silil]oxi]-16-(1-cloro-2-(2-metil-4-tiazolil)ete-nil)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentametil-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

- 65 A una solución de 180 mg del alcohol preparado según el Ejemplo 5s, en 3,4 ml de tetrahydrofurano se le añaden a 0°C bajo nitrógeno 72,7 μl de trietil-amina. A continuación se añaden 48,2 μl de cloruro de 2,4,6-tricloro-benzoilo y se agita durante 1 hora. Luego, esta suspensión se añade gota a gota a lo largo de 3 horas con una bomba dosificadora a una solución de 289,91 mg de 4-N,N-dimetilamino-piridina en 25,4 ml de tolueno y se agita durante 1 hora. Luego la mezcla de reacción se concentra por evaporación en vacío. Después de una cromatografía en columna con una mezcla de hexano y 20% de acetato de etilo y una subsiguiente purificación mediante una cromatografía de capa fina preparativa con una mezcla de cloruro de metileno y 0,5% de metanol se obtienen 32 mg del compuesto A del título (compuesto E) y 81 mg del compuesto B del título (compuesto Z).

ES 2 291 194 T3

(B) ^1H -RMN (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), 1,15 (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.

5 Ejemplo 5

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentametil-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

10 A una solución de 80 mg del compuesto B del título preparado según el Ejemplo 5t, en 314 μl de cloruro de metileno se le añaden a -20°C bajo nitrógeno 702 μl de una solución al 20% de ácido trifluoroacético en cloruro de metileno y se sigue agitando durante 5,5 horas a 0°C . A continuación, la mezcla de reacción se concentra por evaporación en vacío. Después de una cromatografía en columna con una mezcla de hexano y 50% de acetato de etilo se obtienen 43,8 mg del compuesto del título.

15 ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 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.

20 Ejemplo 6

(4S,7R,8S,9S,13(E),16S(Z))-4,8-Dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentametil-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

25 A una solución de 45 mg del compuesto A del título preparado según el Ejemplo 5t, en 177 μl de cloruro de metileno se le añaden a -20°C bajo nitrógeno 395 μl de una solución al 20% de ácido trifluoroacético en cloruro de metileno y se sigue agitando durante 5,5 horas a 0°C . A continuación, la mezcla de reacción se concentra por evaporación en vacío. Después de una cromatografía en columna con una mezcla de hexano y 50% de acetato de etilo se obtienen 27 mg del compuesto del título.

30 ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 100°C): δ = 0,8-2,7 (13H), 0,91 (3H), 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.

Ejemplo 7

35 (A) *(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihidroxi-3-(1-cloro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecano-5,9-diona*

40 (B) *(1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-dihidroxi-3-(1-cloro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecano-5,9-diona*

A una solución de 14 mg del derivado de epotilón D preparado según el Ejemplo 5, en 0,3 ml de acetonitrilo se le añaden a 0°C bajo nitrógeno 154,8 μg de la di-sal de sodio de ácido etilendiamina-tetraacético y 324,73 μg de 1,1,1-trifluoro-acetona. A continuación se añaden a la mezcla de reacción 34,65 μg de Oxone y 17,74 g de hidrógeno-carbonato de sodio y se agita durante 4 horas. Luego se mezcla con 2 ml de una solución de tiosulfato de sodio, se diluye con 100 ml de acetato de etilo, se lava con una solución semisaturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra por evaporación en vacío. Después de una purificación del producto bruto mediante una cromatografía de capa fina preparativa con una mezcla de cloruro de metileno y 20% de metanol se obtienen 3,8 mg del compuesto A del título (polar) y 2,5 mg del compuesto B del título (no polar).

50 (A) ^1H -RMN ($\text{MeOH}-d_4$): δ = 0,8-2,6 (9H), 1,03 (3H), 1,2 (3H), 1,29 (6H), 1,33 (3H), 2,7 (3H), 2,93 (1H), 3,67 (1H), 4,23 (1H), 5,63 (1H), 7,12 (1H), 7,44 (1H) ppm.

55 Ejemplo 8

(A) *(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihidroxi-3-(1-cloro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecano-5,9-diona*

60 (B) *(1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-(1-cloro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecano-5,9-diona*

A una solución de 14 mg del derivado de epotilón D preparado según el Ejemplo 6, en 0,3 ml de acetonitrilo se le añaden a 0°C bajo nitrógeno 154,8 μg de la di-sal de sodio de ácido etilendiamina-tetraacético y 324,73 μg de 1,1,1-trifluoro-acetona. A continuación se añaden a la mezcla de reacción 34,65 μg de Oxone y 17,74 μg de hidrógeno-carbonato de sodio y se agita durante 4 horas. Luego se mezcla con 2 ml de una solución de tiosulfato de sodio, se diluye con 100 ml de acetato de etilo, se lava con una solución semisaturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra por evaporación en vacío. Después de una purificación del producto bruto mediante

ES 2 291 194 T3

una cromatografía de capa fina preparativa con una mezcla de cloruro de metileno y 20% de metanol se obtienen 6,8 mg del compuesto A del título (polar) y 3,4 mg del compuesto B del título (no polar).

5 Ejemplo 9

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-7,9,13-trimetil-5,5-(1,3-trimetilen)ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

10 De una manera análoga a la del Ejemplo 5, a partir de 431 mg (0,585 mmol) del compuesto A descrito dentro del 9j se obtienen 235 mg del compuesto del título

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

15

Ejemplo 9a

(2S,6E/Z,9S,10Z)-9-[[Dimetil(1,1-dimetil-etil)silil]oxi]-10-fluoro-11-(2-metil-4-tiazolil)-2,6-dimetil-undeca-6,10-dienol-tetrahidropiran-2-il-éter

20

De una manera análoga a la del Ejemplo 5k, a partir de 247 mg (10,8 mmol) de 6(S)-6-metil-7-(tetrahydro-2H-piran-2-il(oxi))heptan-2-ona (acerca de su preparación véase el documento DE 19751200.3) y de 11,4 g (16,2 mmol) del compuesto descrito en el Ejemplo 1j, se obtienen 3,52 g del compuesto del título.

25

¹H-RMN (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.

Ejemplo 9b

30

(2S,6E/Z,9S,10Z)-9-[[Dimetil(1,1-dimetil-etil)silil]oxi]-10-fluoro-11-(2-metil-4-tiazolil)-2,6-dimetil-undeca-6,10-dienol

35 A partir de 3,52 g (0,70 mmol) del compuesto descrito dentro del 9a se obtienen, de una manera análoga a la del Ejemplo 5, 12,81 g del compuesto del título

¹H-RMN (CDCl₃): 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 (1 H) ppm.

40

Ejemplo 9c

(2S,6E/Z,9S,10Z)-9-[[Dimetil(1,1-dimetil-etil)silil]oxi]-10-fluoro-11-(2-metil-4-tiazolil)-2,6-dimetil-undeca-6,10-dienal

45

A partir de 2,81 g (6,37 mmol) del compuesto descrito dentro del 9b se obtienen, de una manera análoga a la del Ejemplo 5m, 2,80 g del compuesto del título

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 0,08 (6H), 0,90 (9H), 1,03-1,10 (3H), 1,58 + 1,67 (3H), 1,86 (1H), 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 (1 H), 7,34 (1H), 9,55 + 9,59 (1 H) ppm.

50

Ejemplo 9d

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-16-Fluoro-17-(2-metil-4-tiazolil)-5-oxo-6,8,12-trimetil-4,4-(1,3-trimetilen)-1,3,15-tris[[dimetil(1,1-dimetil-etil)silil]oxi]heptadeca-12,16-dien-7-ol

55

A partir de 2,77 g (6,68 mmol) de (S)-1-(1,3-bis[[dimetil(1,1-dimetil-etil)-silil]oxipropil]-ciclobutil)-propan-1-ona (acerca de su preparación véase el documento: DE 19751200.3) y de 1,65 g (3,75 mmol) del compuesto descrito dentro del 9c se obtienen, de una manera análoga a la del Ejemplo 5n, 2,18 g del compuesto del título.

60

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 0,04 (6H), 0,08 (6H), 0,15 (3H), 0,17 (3H), 0,79 (3H), 0,86-0,97 (27H), 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.

65

ES 2 291 194 T3

Ejemplo 9e

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-16-Fluoro-17-(2-metil-4-tiazolil)-5-oxo-1,3,7,15-tetrakis[[dimetil(1,1-dimetil-etil)silil]oxi]-6,8,12-trimetil-4,4-(1,3-trimetilen)-heptadeca-12,16-dieno

A partir de 2,18 g (2,55 mmol) del compuesto descrito dentro del 9d se obtienen, de una manera análoga a la del Ejemplo 5o, 2,47 g del compuesto del título.

¹H-RMN (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.

Ejemplo 9f

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-16-Fluoro-17-(2-metil-4-tiazolil)-5-oxo-6,8,12-trimetil-4,4-(1,3-trimetilen)-3,7,15-tris[[dimetil(1,1-dimetil-etil)silil]oxi]-heptadeca-12,16-dien-1-ol

A partir de 2,47 g (2,55 mmol) del compuesto descrito dentro del 9e se obtienen, de una manera análoga a la del Ejemplo 5p, 1,626 g del compuesto del título.

¹H-RMN (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.

Ejemplo 9g

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-16-Fluoro-17-(2-metil-4-tiazolil)-5-oxo-6,8,12-trimetil-4,4-(1,3-trimetilen)-3,7,15-tris[[dimetil(1,1-dimetil-etil)silil]oxi]-heptadeca-12,16-dienal

A partir de 1,626 g (1,91 mmol) del compuesto descrito dentro del 9f se obtienen, de una manera análoga a la del Ejemplo 5q, 1,628 g del compuesto del título.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 0,02-0,12 (15H), 0,18 (3H), 0,85-1,00 (30 H), 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.

Ejemplo 9h

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-Ácido 16-fluoro-17-(2-metil-4-tiazolil)-5-oxo-6,8,12-trimetil-4,4-(1,3-trimetilen)-3,7,15-tris[[dimetil(1,1-dimetil-etil)silil]oxi]-heptadeca-12,16-dienoico

A partir de 1,628 g (1,91 mmol) del compuesto descrito dentro del 9g se obtienen, de una manera análoga a la del Ejemplo 5r, 1,161 g del compuesto del título.

¹H-RMN (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 (1 H), 5,10-5,23 (1 H), 6,10 + 6,31 (1 H), 7,37 (1 H) ppm.

Ejemplo 9i

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-Ácido 3,7-bis[[dimetil(1,1-dimetil-etil)silil]oxi]-16-fluoro-15-hidroxi-17-(2-metil-4-tiazolil)-5-oxo-6,8,12-trimetil-4,4-(1,3-trimetilen)-heptadeca-12,16-dienoico

A partir de 1,161 g (1,34 mmol) del compuesto descrito dentro del 9h se obtienen, de una manera análoga a la del Ejemplo 5s, 1,01 g del compuesto del título

¹H-RMN (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.

ES 2 291 194 T3

Ejemplo 9j

4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*Z*),16*S*(*Z*)-4,8-Bis[[dimetil(1,1-dimetil-etil)silil]oxi]-16-(1-fluoro-2-(2-metil-4-tiazolil)-etenil)-1-oxa-7,9,13-trimetil-5,5-(1,3-trimetilen)-ciclohexa-dec-13-eno-2,6-diona (A) y 4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*E*),16*S*(*Z*)-4,8-bis[[dimetil(1,1-dimetil-etil)silil]oxi]-16-(1-fluoro-2-(2-metil-4-tiazolil)-etenil)-1-oxa-7,9,13-trimetil-5,5-(1,3-trimetilen)-ciclohexa-dec-13-eno-2,6-diona (B)

A partir de 1,01 g (1,34 mmol) del compuesto descrito dentro del 9i se obtienen, de una manera análoga a la del Ejemplo 5t, 434 mg del compuesto A del título y 395 mg del compuesto B del título.

¹H-RMN (CDCl₃) de A: δ = -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 (1 H) ppm.

¹H-RMN (CDCl₃) de B: δ = 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 (1 H) ppm.

Ejemplo 10

1*S*,3*S*(*Z*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*R*)-7,11-Dihidroxi-3-((1-fluoro)-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-10,12,16-trimetil-8,8-(1,3-trimetilen)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-diona (A) y (1*R*,3*S*(*Z*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*S*)-7,11-dihidroxi-3-((1-fluoro)-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-10,12,16-trimetil-8,8-(1,3-trimetilen)-4,17-dioxabicyclo-[14.1.0]heptadeca-5,9-diona (B)

A partir de 50 mg (0,098 mmol) del compuesto descrito dentro del Ejemplo 9 se obtienen, de una manera análoga a la del Ejemplo 7, 31 mg del compuesto A del título y 7 mg del compuesto B del título.

¹H-RMN (CDCl₃) de A: δ = 0,99 (3H), 1,25 (3H), 1,28 (3H), 2,71 (3H), 2,81 (1H), 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-RMN (CDCl₃) de B: δ = 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.

Ejemplo 11

4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*Z*),16*S*(*Z*)-4,8-Dihidroxi-16-((1-fluoro)-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-7,9,13-trimetil-5,5-(1,3-trimetilen)ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

A partir de 395 mg (0,54 mmol) del compuesto B descrito dentro del 9j se obtienen, de una manera análoga a la del Ejemplo 5t, 200 mg del compuesto del título.

¹H-RMN (CDCl₃): 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.

Ejemplo 12

1*S*,3*S*(*Z*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*S*)-7,11-Dihidroxi-3-((1-fluoro)-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-10,12,16-trimetil-8,8-(1,3-trimetilen)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-diona (A) y (1*R*,3*S*(*Z*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*R*)-7,11-dihidroxi-3-((1-fluoro)-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-10,12,16-trimetil-8,8-(1,3-trimetilen)-4,17-dioxabicyclo-[14.1.0]heptadeca-5,9-diona (B)

A partir de 100 mg (0,197 mmol) del compuesto descrito dentro del Ejemplo 11 se obtienen, de una manera análoga a la del Ejemplo 7, 41 mg del compuesto A del título y 36 mg del compuesto B del título.

¹H-RMN (CDCl₃) de A: δ = 0,93 (3H), 1,19 (3H), 1,22 (3H), 2,70 (3H), 2,88 (1H), 3,11 (1H), 3,19 (1H), 3,65 (1H), 3,72 (1H), 4,45 (1H), 5,61-5,72 (1H), 6,12-6,26 (1H), 7,37 (1H) ppm.

¹H-RMN (CDCl₃) de 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 (1 H), 6,22-6,36 (1H), 7,41 (1H) ppm.

Ejemplo 13

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihidroxi-9,13-dimetil-7-etil-16-(1-fluoro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5-(1,3-trimetilen)ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

De una manera análoga a la del Ejemplo 5, a partir de 400 mg (0,534 mmol) del compuesto descrito dentro del 13 se obtienen 181 mg del compuesto del título.

¹H-RMN (CDCl₃): 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,

Ejemplo 13a

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-8,12-Dimetil-6-etil-16-fluoro-17-(2-metil-4-tiazolil)-5-oxo-4,4-(1,3-trimetilen)-1,3,15-tris[[dimetil(1,1-dimetil-etil)silil]-oxi]heptadeca-12,16-dien-7-ol

A partir de 2,975 g (6,937 mmol) de (S)-1-(1,3-bis[[dimetil(1,1-dimetil-etil)silil]oxipropil]-ciclobutil)-butan-1-ona (acerca de su preparación véase el documento DE 19751200.3) y de 1,695 g (3,854 mmol) del compuesto descrito dentro del 9c se obtienen, de una manera análoga a la del Ejemplo 5n, 2,042 g del compuesto del título.

¹H-RMN (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), 3,40 (1H), 3,62 (2H), 4,06-4,25 (2H), 5,97-6,12 (1H), 7,34 (1H) ppm.

Ejemplo 13b

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-8,12-Dimetil-6-etil-16-fluoro-17-(2-metil-4-tiazolil)-5-oxo-1,3,7,15-tetrakis[[dimetil(1,1-dimetil-etil)silil]oxi]-4,4-(1,3-trimetilen)heptadeca-12,16-dieno

A partir de 2,042 g (2,351 mmol) del compuesto descrito dentro del 13a se obtienen, de una manera análoga a la del Ejemplo 5o, 2,311 g del compuesto del título.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 0,00-0,20 (24 H), 0,80-0,99 (42 H), 1,60 + 1,68 (3H), 2,70 (3H), 3,02 (1H), 3,60 (2H), 3,86 (1H), 4,04-4,25 (2H), 5,97-6,13 (1H), 7,32 (1H) ppm.

Ejemplo 13c

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-8,12-Dimetil-6-etil-16-fluoro-17-(2-metil-4-tiazolil)-5-oxo-4,4-(1,3-trimetilen)-3,7,15-tris[[dimetil(1,1-dimetil-etil)silil]-oxi]heptadeca-12,16-dien-1-ol

A partir de 2,311 g (2,351 mmol) del compuesto descrito dentro de 13b se obtienen, de una manera análoga a la del Ejemplo 5p, 1,593 g del compuesto del título.

¹H-RMN (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.

Ejemplo 13d

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-8,12-Dimetil-6-etil-16-fluoro-17-(2-metil-4-tiazolil)-5-oxo-4,4-(1,3-trimetilen)-3,7,15-tris[[dimetil(1,1-dimetil-etil)silil]-oxi]heptadeca-12,16-dienal

A partir de 1,593 g (1,834 mmol) del compuesto descrito dentro del 13c se obtienen, de una manera análoga a la del Ejemplo 5q, 1,589 g del compuesto del título.

¹H-RMN (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.

ES 2 291 194 T3

Ejemplo 13e

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16Z)-Ácido 8,12-dimetil-6-etil-16-fluoro-17-(2-metil-4-tiazolil)-5-oxo-4,4-(1,3-trimetilen)-3,7,15-tris[[dimetil(1,1-dimetil-etil)silil]-oxi]heptadeca-12,16-dienoico (A) y (3S,6R,7S,8S,12E,15S,16Z)-ácido 8,12-dimetil-6-etil-16-fluoro-17-(2-metil-4-tiazolil)-5-oxo-4,4-(1,3-trimetilen)-3,7,15-tris[[dimetil(1,1-dimetil-etil)silil]-oxi]heptadeca-12,16-dienoico (B)

A partir de 1,589 g (1,834 mmol) del compuesto descrito dentro del 13d se obtienen, de una manera análoga a la del Ejemplo 5r, 664 mg del compuesto A del título así como 566 mg del compuesto B del título:

¹H-RMN (CDCl₃) de A: δ = 0,00 (3H), 0,07-0,09 (9H), 0,12 (3H), 0,19 (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 (1 H), 7,38 (1 H) ppm.

¹H-RMN (CDCl₃) de 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.

Ejemplo 13f

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16Z)-Ácido 3,7-bis[[dimetil(1,1-dimetil-etil)silil]oxi]-8,12-dimetil-6-etil-16-fluoro-15-hidroxi-17-(2-metil-4-tiazolil)-5-oxo-4,4-(1,3-trimetilen)-heptadeca-12,16-dienoico

A partir de 663 mg (0,752 mmol) del compuesto A descrito dentro del 13e se obtienen, de una manera análoga a la del Ejemplo 5s, 578 mg del compuesto del título.

¹H-RMN (CDCl₃): 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 (1 H) ppm.

Ejemplo 13g

4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(Z)-4,8-Bis[[dimetil(1,1-dimetil-etil)silil]oxi]-9,13-dimetil-7-etil-16-(1-fluoro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5-(1,3-trimetilen)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

A partir de 578 mg (0,752 mmol) del compuesto descrito dentro del 13f se obtienen, de una manera análoga a la del Ejemplo 5t, 400 mg del compuesto del título.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = -0,09 (3H), 0,09 (3H), 0,15 (3H), 0,17 (3H), 0,80-0,97 (21 H), 1,00 (3H), 1,68 (3H), 2,70 (3H), 2,75-2,88 (1H), 2,98 (1H), 4,04 (1H), 4,42 (1H), 5,17 (3H), 6,07-6,20 (1H), 7,37 (1H) ppm.

Ejemplo 14

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihidroxi-12,16-dimetil-10-etil-3-(1-fluoro-2-(2-metil-4-tiazolil)-etenil)-8,8-(1,3-trimetilen)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]-heptadecano-5,9-diona (A) y (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-dihidroxi-12,16-dimetil-10-etil-3-(1-fluoro-2-(2-metil-4-tiazolil)-etenil)-8,8-(1,3-trimetilen)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]-heptadecano-5,9-diona (B)

A partir de 40 mg (0,0767 mmol) del compuesto descrito dentro del Ejemplo 13 se obtienen, de una manera análoga a la del Ejemplo 7, 26 mg del compuesto A del título y 6 mg del compuesto B del título.

¹H-RMN (CDCl₃) de A: δ = 0,95 (3H), 0,98 (3H), 1,29 (3H), 2,71 (3H), 2,78 (1H), 3,03 (1 H), 3,67 (1H), 4,40 (1H), 5,66 (1H), 6,16-6,79 (1H), 7,38 (1H) ppm.

¹H-RMN (CDCl₃) de 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

Ejemplo 15

(4S,7R,8S,9S,13(E),16S(Z))-4,8-Dihidroxi-9,13-dimetil-7-etil-16-(1-fluoro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5-(1,3-trimetilen)ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

De una manera análoga a la del Ejemplo 5, a partir de 433 mg (0,5778 mmol) del compuesto descrito dentro del 15b se obtienen 214 mg del compuesto del título

¹H-RMN (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 (1 H), 5,09 (1H), 5,54 (1H), 6,06-6,20 (1H), 7,37 (1 H) ppm.

ES 2 291 194 T3

Ejemplo 15a

(3S,6R,7S,8S,12E,15S,16Z)-Ácido 3,7-bis[[dimetil-(1,1-dimetil-etil)silil]oxi]-8,12-dimetil-6-etil-16-fluoro-15-hidroxi-17-(2-metil-4-tiazolil)-5-oxo-4,4-(1,3-trimetilen)heptadeca-12,16-dienoico

A partir de 566 mg (0,642 mmol) del compuesto B descrito dentro del 13e se obtienen, de una manera análoga a la del Ejemplo 5s, 493 mg del compuesto del título.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 0,01 (3H), 0,04 (3H), 0,09 (3H), 0,17 (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.

Ejemplo 15b

4S,7R,8S,9S,13(E),16S(Z)-4,8-Bis[[dimetil(1,1-dimetil-etil)silil]oxi]-9,13-dimetil-7-etil-16-(1-fluoro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5-(1,3-trimetilen)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

A partir de 493 mg (0,642 mmol) del compuesto descrito dentro del 15a se obtienen, de una manera análoga a la del Ejemplo 5t, 433 mg del compuesto del título.

¹H-RMN (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 (1 H), 5,36-5,47 (1H), 6,10-6,23 (1H), 7,37 (1H) ppm.

Ejemplo 16

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihidroxi-12,16-dimetil-10-etil-3-(1-fluoro-2-(2-metil-4-tiazolil)-etenil)-8,8-(1,3-trimetilen)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]-heptadecano-5,9-diona (A) y (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-12,16-dimetil-10-etil-3-(1-fluoro-2-(2-metil-4-tiazolil)-etenil)-8,8-(1,3-trimetilen)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]-heptadecano-5,9-diona (B)

A partir de 100 mg (0,1917 mmol) del compuesto descrito dentro del Ejemplo 15 se obtienen, de una manera análoga a la del Ejemplo 7, 40 mg del compuesto A del título y 39 mg del compuesto B del título.

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

Ejemplo 17

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-7-etil-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

Ejemplo 17a

2-Piridil-carbaldehído

La solución de 50 ml (370 mmol) del éster etílico de ácido 2-picolínico en 1 l de diclorometano anhidro, se enfría a -78°C bajo una atmósfera de argón seco, se mezcla con 500 ml de una solución 1,2 molar de hidruro de diisobutil-aluminio en tolueno y se agita todavía durante 1 hora. Se mezcla con 152 ml de isopropanol, 253 ml de agua, se deja calentar a 23°C y se agita todavía durante tanto tiempo hasta que se haya formado un precipitado de grano fino. Después de una filtración y de una eliminación del disolvente se aíslan 32,6 g (304 mmol, 82%) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido.

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

Ejemplo 17b

(2E/Z)-Éster etílico de ácido 3-(2-piridil)-2-fluoro-2-propenoico

A 20,7 g de una dispersión al 55% de hidruro de sodio en 230 ml de etilenglicol-dimetil-éter anhidro se le añaden gota a gota bajo una atmósfera de argón seco a 0°C la solución de 115 g del éster trietílico de ácido 2-fluoro-2-fosfono-acético en 230 ml de etilenglicol-dimetil-éter y se sigue agitando durante 1 hora. A continuación se mezcla con la solución de 27,6 g (258 mmol) del compuesto preparado según el Ejemplo 17a, en 230 ml de etilenglicol

ES 2 291 194 T3

dimetil-éter y se deja calentar a 23°C en el transcurso de 1 hora. Se vierte sobre una solución saturada de cloruro de amonio, se extrae múltiples veces con acetato de etilo, los extractos orgánicos reunidos se lavan con una solución saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio. El residuo, obtenido después de una filtración y de una eliminación del disolvente, se purifica mediante una destilación en vacío. Se aíslan 33,7 g (173 mmol, 67%) de los compuestos del título en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (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.

Ejemplo 17c

(2Z)-Éster etílico de ácido 3-(2-piridil)-2-fluoro-2-propenoico

La solución de 29,2 g (149 mmol) de la mezcla E/Z preparada según el Ejemplo 17b, en 280 ml de tolueno anhidro se mezcla bajo una atmósfera de argón seco con 2,0 g de yodo y se calienta a 100°C durante 7 días. La solución enfriada se lava con una solución saturada de tiosulfato de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. El residuo, obtenido después de una filtración y de una eliminación del disolvente, se purifica por cromatografía en presencia de 1 l de gel de sílice fino con un sistema de gradientes a base de n-hexano y acetato de etilo. Se aíslan 26,3 g (135 mmol, 90%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

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

Ejemplo 17d

(2Z)-3-(2-Piridil)-2-fluoro-2-propen-1-ol

La solución de 26,3 g (135 mmol) del compuesto preparado según el Ejemplo 17c, en 800 ml de tetrahydrofurano anhidro se enfría a -78°C bajo una atmósfera de argón seco, se mezcla con 80 g de tri-terc.-butoxi-hidruro de aluminio y litio, se deja calentar a 23°C y se agita durante 16 horas. Se mezcla con agua, se extrae múltiples veces con acetato de etilo, los extractos orgánicos reunidos se lavan con una solución saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio. El residuo, obtenido después de una filtración y de una eliminación de los disolventes, se purifica por cromatografía en presencia de 1,5 l de gel de sílice fino con un sistema de gradientes a base de n-hexano y acetato de etilo. Se aíslan 17,3 g (113 mmol, 84%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 1,93 (1H), 4,32 (2H), 6,19 (1H), 7,16 (1H), 7,69 (1H), 7,77 (1H), 8,52 (1H) ppm.

Ejemplo 17e

(2Z)-3-(2-Piridil)-2-fluoro-2-propenal

La solución de 17,3 g (113 mmol) del compuesto preparado según el Ejemplo 17d, en 2,5 l de tolueno anhidro se mezcla con 100 g de dióxido de manganeso y se agita durante 16 horas a 23°C. Se filtra a través de Celite y se aíslan 13,8 g (91 mmol, 81%) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 6,87 (1H), 7,32 (1H), 7,81 (1H), 7,99 (1H), 8,72 (1H), 9,43 (1 H) ppm.

Ejemplo 17f

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

A la solución de 16,8 ml de diisopropil-amina en 800 ml de tetrahydrofurano anhidro se le añaden gota a gota, a -30°C bajo una atmósfera de argón seco, 50 ml de una solución 2,4 molar de n-butil-litio en n-hexano, se agita durante 20 minutos, se enfría a -70°C y se mezcla en el transcurso de 4 horas con la solución de 23,6 g de (4S,5R)-3-acetil-4-metil-5-fenil-oxazolidin-2-ona en 800 ml de tetrahydrofurano. Después de 1 hora se añade gota a gota en el transcurso de 2 horas la solución de 10,3 g (68 mmol) del compuesto preparado según el Ejemplo 17e en 390 ml de tetrahydrofurano y se agita durante 16 horas a -70°C. Se vierte sobre una solución saturada de cloruro de amonio, se extrae múltiples veces con acetato de etilo, los extractos orgánicos reunidos se lavan con una solución saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio. El residuo, obtenido después de una filtración y de una eliminación de los disolventes, se separa mediante cromatografía repetida en presencia de gel de sílice fino con un sistema de gradientes a base de n-hexano, acetato de etilo y etanol. Se aíslan 8,60 g (23,2 mmol, 34%) del compuesto A del título en forma de un material sólido cristalino, así como 5,04 g (13,6 mmol, 20%) del compuesto B del título en forma de una espuma incolora.

ES 2 291 194 T3

¹H-RMN (CDCl₃) de A: δ = 0,94 (3H), 3,38 (1H), 3,56 (1H), 4,83 (1H), 4,89 (1 H), 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-RMN (CDCl₃) de B: δ = 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.

Ejemplo 17g

(4Z)-5-(2-Piridil)-1-[(4S,5R)-4-metil-5-fenil-1,3-oxazolidin-2-on-3-il]-4-fluoro-4-penteno-1,3-diona

De una manera análoga a la del Ejemplo 17e, se hacen reaccionar 3,54 g (9,56 mmol) del compuesto B preparado según el Ejemplo 17f, y después de un tratamiento se aíslan 3,01 g (8,17 mmol, 85%) del compuesto del título en forma de un material sólido cristalino.

¹H-RMN (CDCl₃) como una mezcla de una cetona y un enol: δ = 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.

Ejemplo 17h

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

La solución de 12,2 g (33,1 mmol) del compuesto preparado según el Ejemplo 17g, en una mezcla de 610 ml de diclorometano anhidro y de 65 ml de metanol anhidro, se reúne bajo una atmósfera de argón seco a -40°C con 732 mg de borohidruro de sodio y se agita durante 1 hora. Se vierte en una solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, se extrae múltiples veces con diclorometano, y los extractos orgánicos reunidos se secan sobre sulfato de sodio. El residuo, obtenido después de una filtración y de una eliminación del disolvente, se separa por cromatografía en presencia de gel de sílice fino con un sistema de gradientes a base de diclorometano y etanol. Se aíslan, junto al material de partida, 3,46 g (9,3 mmol, 28%) del compuesto A del título así como 3,38 g (9,1 mmol, 28%) del compuesto B del título, los cuales son en cada caso idénticos a los compuestos descritos en el Ejemplo 17f.

Ejemplo 17i

(3S,4Z)-5-(2-Piridil)-1-[(4S,5R)-4-metil-5-fenil-1,3-oxazolidin-2-on-3-il]-3-[[dimetil(1,1-dimetil-etil)-silil]oxi]-4-fluoro-4-penten-1-ona

La solución de 9,96 g (26,89 mmol) del compuesto A preparado según los Ejemplos 17f y/o 1 h en 85 ml de diclorometano anhidro, se enfría a -70°C bajo una atmósfera de argón seco, se mezcla con 7 ml de 2,6-lutidina, y con 12,4 ml del éster terc.-butil-dimetil-silílico de ácido trifluorometano-sulfónico, y se agita durante 2 horas. Se vierte sobre una solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, se extrae múltiples veces con diclorometano, los extractos orgánicos reunidos se lavan con una solución saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio. El residuo, obtenido después de una filtración y de una eliminación de los disolventes, se separa por cromatografía en presencia de gel de sílice fino con un sistema de gradientes a base de n-hexano, acetato de etilo y etanol. Se aíslan 12,9 g (26,6 mmol, 99%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 0,16 (6H), 0,90 (12H), 3,29 (1H), 3,59 (1H), 4,78 (1H), 4,92 (1H), 5,67 (1 H), 6,12 (1 H), 7,13 (1H), 7,24-7,47 (5H), 7,68 (1 H), 7,76 (1 H), 8,58 (1 H) ppm.

Ejemplo 17j

(3S,4Z)-Éster etílico de ácido 5-(2-piridil)-3-[[dimetil(1,1-dimetil-etil)silil]oxi]-4-fluoro-4-pentenoico

La solución de 12,8 g (26,5 mmol) del compuesto preparado según el Ejemplo 17i, en 130 ml de etanol anhidro se mezcla a 23°C bajo una atmósfera de argón seco con 6,7 ml de tetraetilato de titanio y se calienta a 85°C durante 2 horas. Se concentra por evaporación y el residuo se purifica por cromatografía en presencia de gel de sílice fino con un sistema de gradientes a base de n-hexano y acetato de etilo. Se aíslan 9,3 g (26,3 mmol, 99%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 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.

ES 2 291 194 T3

Ejemplo 17k

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

De una manera análoga a la del Ejemplo 17a se hacen reaccionar 9,7 g (27,4 mmol) del compuesto preparado según el Ejemplo 17j, y después de un tratamiento y de la purificación se aíslan 6,8 g (21,8 mmol, 80%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 0,12 (3H), 0,14 (3H), 0,93 (9H), 1,83 (1H), 2,00 (2H), 3,78 (1H), 3,85 (1H), 4,53 (1 H), 6,09 (1 H), 7,12 (1H), 7,65 (1 H), 7,72 (1H), 8,57 (1 H) ppm.

Ejemplo 17l

(3S,4Z)-5-(2-Piridil)-3-[[dimetil(1,1-dimetil-etil)-silil]oxi]-1-yodo-4-fluoro-4-penteno

La solución de 6,75 g de trifenil-fosfina en 120 ml de diclorometano anhidro se mezcla a 23°C, bajo una atmósfera de argón seco, con 1,78 g de imidazol, con 6,47 g de yodo, y se añade gota a gota mediando enfriamiento la solución de 6,8 g (21,8 mmol) del compuesto preparado según el Ejemplo 17k en 40 ml de diclorometano. Se agita durante 1 hora y se purifica directamente por cromatografía en presencia de gel de sílice fino con un sistema de gradientes a base de n-hexano y acetato de etilo. Se aíslan 6,7 g (15,9 mmol, 73%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (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.

Ejemplo 17m

(3S,4Z)-Yoduro de 5-(2-piridil)-3-[[dimetil(1,1-dimetil-etil)silil]oxi]-4-fluoro-4-penteno-1-trifenil-fosfonio

6,7 g (15,9 mmol) del compuesto preparado según el Ejemplo 17i se mezclan con 8,4 ml de etil-diisopropil-amina y con 50,3 g de trifenil-fosfina y se calienta a 85°C durante 4 horas. El residuo oleoso se purifica por cromatografía en presencia de gel de sílice fino con un sistema de gradientes a base de n-hexano y acetato de etilo. Se aíslan 8,9 g (13,0 mmol, 82%) del compuesto del título en forma de un material sólido cristalino.

¹H-RMN (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.

Ejemplo 17n

(2S,6E2,9S,10Z)-9-[[Dimetil(1,1-dimetil-etil)silil]oxi]-10-fluoro-11-(2-piridil)-1-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2,6-dimetil-undeca-6,10-dieno

La suspensión de 3,32 g (4,86 mmol) del compuesto preparado según el Ejemplo 17m, en 22 ml de tetrahidrofurano anhidro se mezcla a 0°C bajo una atmósfera de argón seco con 4,86 ml de una solución 1 M de bis-(trimetil-silil)-amiduro de sodio en tetrahidrofurano. A la solución de color rojo se le añade gota a gota con lentitud la solución de 753 mg (3,30 mmol) de (2S)-2-metil-6-oxo-heptano-1-(tetrahidropiran-2-iloxi), que se ha preparado de una manera análoga a la de los procedimientos descritos en el documento DE 197 51 200.3, en 22 ml de tetrahidrofurano, se deja en agitación durante 3 horas, se vierte sobre una solución saturada de cloruro de amonio y se extrae múltiples veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se secan sobre sulfato de sodio y se concentran por evaporación en vacío. Después de una cromatografía en presencia de gel de sílice con un sistema de gradientes a base de n-hexano y acetato de etilo, obtienen junto a 1,30 g (2,57 mmol, 78%) del compuesto del título en forma de una espuma incolora.

¹H-RMN (CDCl₃): 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.

ES 2 291 194 T3

Ejemplo 17o

(2S,6E/Z,9S,10Z)-9-[[Dimetil(1,1-dimetil-etil)silil]oxi]-10-fluoro-11-(2-piridil)-1-hidroxi-2,6-dimetil-undeca-6,10-dieno

A una solución de 1,30 g (2,57 mmol) del compuesto preparado según el Ejemplo 17n en 50 ml de metanol se le añaden 700 mg de p-tolueno-sulfonato de piridinio y se agita durante 3 horas a 23°C. A continuación, se concentra por evaporación en vacío y el residuo obtenido de esta manera se purifica por cromatografía en presencia de gel de sílice con un sistema de gradientes a base de n-hexano y acetato de etilo. Se aíslan 832 mg (1,97 mmol, 77%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃): 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.

Ejemplo 17p

(2S,6E/Z,9S,10Z)-9-[[Dimetil(1,1-dimetil-etil)silil]oxi]-10-fluoro-11-(2-piridil)-2,6-dimetil-undeca-6,10-dienal

A 598 μl de cloruro de oxalilo, disueltos en 25 ml de diclorometano, se les añaden gota a gota bajo nitrógeno con precaución a -70°C 971 μl de dimetil-sulfóxido, y se agita durante 10 minutos a esta temperatura. A continuación se añade gota a gota una solución de 1,45 g (3,44 mmol) del alcohol preparado según el Ejemplo 17o en 25 ml de diclorometano, y se agita durante 0,5 horas a una temperatura comprendida entre -60°C y -70°C. Luego se añaden 2,84 ml de trietil-amina y después de haber agitado durante 1 hora a -60°C, la mezcla de reacción se vierte sobre 30 ml de agua. Después de una separación entre fases, la fase acuosa se extrae múltiples veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con una solución saturada de cloruro de sodio. Después de haber secado sobre sulfato de sodio y de haber filtrado, se concentra por evaporación en vacío. El residuo se purifica por cromatografía en presencia de gel de sílice fino con un sistema de gradientes a base de n-hexano y acetato de etilo. Se obtienen 1,31 g (3,12 mmol, 91%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Ejemplo 17q

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14Z))-4-(13-[[1,1-Dimetil-etil)-dimetil-silil]oxi]-4-etil-14-fluoro-15-(2-piridil)-3-oxo-5-hidroxi-2,6,10-trimetil-pentadeca-10,14-dien-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano (A) y (4S(4S,5R,6S,10E/Z,13S,14Z))-4-(13-[[1,1-Dimetil-etil)-dimetil-silil]oxi]-4-etil-14-fluoro-15-(2-piridil)-3-oxo-5-hidroxi-2,6,10-trimetil-pentadeca-10,14-dien-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano (B)

La solución de 1,57 ml de diisopropil-amina en 40 ml de tetrahidrofurano anhidro se enfría a -30°C bajo una atmósfera de argón seco, se mezcla con 4,72 ml de una solución 2,4 molar de n-butil-litio en n-hexano, y se agita todavía durante 30 minutos. A -78°C se añade gota a gota la solución de 1,31 g (3,12 mmol) del compuesto preparado según el Ejemplo 17p, en 40 ml de tetrahidrofurano y se deja reaccionar durante 1 hora. A continuación se mezcla con la solución de 2,36 g (10,3 mmol) de (4S)-4-(2-metil-3-oxo-hex-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano, que se ha preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento DE 19751200.3, en 40 ml de tetrahidrofurano, y después de 60 minutos se vierte en una solución saturada de cloruro de amonio. Se diluye con agua, se extrae múltiples veces con acetato de etilo, los extractos orgánicos reunidos se lavan con una solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran por evaporación en vacío. Después de una cromatografía en columna en presencia de gel de sílice con un sistema de gradientes a base de n-hexano y acetato de etilo, junto con el material de partida se obtienen 1,56 g (2,41 mmol, 77%) del compuesto A del título así como 287 mg (0,44 mmol), 14% del compuesto B del título.

¹H-RMN (CDCl₃) de 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.

Ejemplo 17r

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-15-[[1,1-Dimetil-etil)-dimetil-silil]oxi]-6-etil-16-fluoro-1,3,7-trihidroxi-4,4,8,12-tetrametil-17-(2-piridil)-heptadeca-12,16-dien-5-ona

La solución de 1,45 g (2,24 mmol) del compuesto preparado según el Ejemplo 17q, en 36 ml de etanol anhidro se mezcla bajo una atmósfera de argón seco con 1,06 g de p-tolueno-sulfonato de piridinio y se agita durante 4 horas a 23°C. Después de haber eliminado el disolvente, el residuo se cromatografía en presencia de gel de sílice fino con una mezcla de n-hexano y acetato de etilo. Se aíslan 1,36 g (2,24 mmol, 93%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃): 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 (1 H) ppm.

Ejemplo 17s

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-6-Etil-1,3,7,15-tetrakis-[[1,1-dimetil-etil]dimetil-silil]oxi]-16-fluoro-4,4,8,12-tetrametil-17-(2-piridil)-heptadeca-12,16-dien-5-ona

La solución de 1,36 g (2,24 mmol) del compuesto preparado según el Ejemplo 17r en ml de diclorometano anhidro se enfría a -78°C bajo una atmósfera de argón seco, se mezcla con 3,45 ml de 2,6-lutidina y con 3,36 ml del éster terc.-butil-dimetil-silílico de ácido trifluorometano-sulfónico, se deja calentar a 0°C en el transcurso de 2 horas y se agita todavía durante 2 horas. Se vierte en una solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrae múltiples veces con diclorometano. Los extractos orgánicos reunidos se secan sobre sulfato de sodio y se concentran por evaporación en vacío. Después de una cromatografía en columna en presencia de gel de sílice con un sistema de gradientes a base de n-hexano y acetato de etilo se aíslan 1,83 g (1,92 mmol, 86%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃): 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.

Ejemplo 17t

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-6-Etil-3,7,15-tris-[[1,1-dimetil-etil]dimetil-silil]oxi]-1-hidroxi-16-fluoro-4,4,8,12-tetrametil-17-(2-piridil)-heptadeca-12,16-dien-5-ona

La solución de 1,83 g (1,92 mmol) del compuesto preparado según el Ejemplo 17s, en una mezcla de 20 ml de diclorometano y de 20 ml de metanol se reúne a 23°C bajo una atmósfera de argón seco con 446 mg de ácido canfo-10-sulfónico y se agita durante 2 horas. Se vierte en una solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrae múltiples veces con diclorometano. Los extractos orgánicos reunidos se secan sobre sulfato de sodio y se concentran por evaporación en vacío. Después de una cromatografía en columna en presencia de gel de sílice fino con un sistema de gradientes a base de n-hexano y acetato de etilo, se aíslan 1,40 g (1,67 mmol, 87%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃): 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.

Ejemplo 17u

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-6-Etil-3,7,15-tris-[[1,1-dimetil-etil]dimetil-silil]oxi]-16-fluoro-5-oxo-4,4,8,12-tetrametil-17-(2-piridil)-heptadeca-12,16-dienal

La solución de 400 µl de cloruro de oxalilo en 16 ml de diclorometano anhidro se enfría a -70°C bajo una atmósfera de argón seco, se mezcla con 650 µl de dimetil-sulfóxido, con la solución de 1,51 g (1,81 mmol) del compuesto preparado según el Ejemplo 17t, en 16 ml de diclorometano anhidro, y se agita durante 0,5 horas. A continuación se reúne con 2 ml de trietil-amina, se deja reaccionar a -30°C durante 1 hora y se mezcla con n-hexano y con una solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio. La fase orgánica se separa, la fase acuosa se extrae todavía múltiples veces con n-hexano, los extractos orgánicos reunidos se lavan con agua y se secan sobre sulfato de magnesio. El residuo, obtenido después de una filtración y de una eliminación de los disolventes, se purifica por cromatografía en presencia de gel de sílice fino con un sistema de gradientes a base de n-hexano y acetato de etilo. Se aíslan 1,48 g (1,77 mmol, 98%) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido.

¹H-RMN (CDCl₃) de una muestra purificada: 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.

ES 2 291 194 T3

Ejemplo 17v

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16Z)-Ácido 6-etil-3,7,15-tris-[[*(1,1*-dimetil-etil)dimetil-silil]oxi]-16-fluoro-5-oxo-4,4,8,12-tetrametil-17-(2-piridil)-heptadeca-12,16-dienoico (A) y (3S,6R,7S,8S,12E,15S,16Z)-Ácido 6-etil-3,7,15-tris-[[*(1,1*-dimetil-etil)dimetil-silil]oxi]-16-fluoro-5-oxo-4,4,8,12-tetrametil-17-(2-piridil)-heptadeca-12,16-dienoico (B)

La solución de 1,48 g (1,77 mmol) del compuesto preparado según el Ejemplo 17u, en 54 ml de terc.-butanol se mezcla con 50 ml de una solución 2 molar de 2-metil-2-butenol en tetrahydrofurano, se enfría a 2°C, se mezcla con 14 ml de agua, con 731 mg de dihidrógeno-fosfato de sodio y con 1,24 g de clorito de sodio, se deja calentar a 15°C y se agita durante 2 horas. Se vierte en una solución saturada de tiosulfato de sodio, se diluye con agua y se extrae múltiples veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se secan sobre sulfato de sodio y el residuo, obtenido después de una filtración y de una eliminación del disolvente, se purifica por cromatografía en presencia de gel de sílice fino con un sistema de gradientes a base de n-hexano y acetato de etilo. Se aíslan 487 mg (573 μmol, 32%) del compuesto A del título así como 506 mg (595 μmol, 34%) del compuesto B del título, en cada caso en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃) de 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 (1 H), 7,82 (1 H), 8,51 (1 H) ppm.

¹H-RMN (CDCl₃) de 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.

Ejemplo 17w

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16Z)-Ácido 6-etil-3,7-bis-[[*(1,1*-dimetil-etil)dimetil-silil]oxi]-16-fluoro-15-hidroxi-5-oxo-4,4,8,12-tetrametil-17-(2-piridil)-heptadeca-12,16-dienoico

La solución de 487 mg (573 μmol) del compuesto A preparado según el Ejemplo 17v, en 23 ml de tetrahydrofurano anhidro se mezcla bajo una atmósfera de argón seco con 8,55 ml de una solución 1 molar de fluoruro de tetrabutylamonio en tetrahydrofurano y se agita durante 1,5 horas a 23°C. Se mezcla con una solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, se extrae múltiples veces con acetato de etilo, se lava con una solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. El residuo, obtenido después de una filtración y de una eliminación de los disolventes, se hace reaccionar ulteriormente sin ninguna purificación.

Ejemplo 17x

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Bis-[[dimetil(*1,1*-dimetil-etil)silil]oxi]-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-7-etil-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

La solución de 486 mg (como máximo 570 μmol) del compuesto preparado según el Ejemplo 17w, en una mezcla de 5 ml de tetrahydrofurano anhidro y de 50 ml de tolueno, se reúne bajo una atmósfera de argón seco con 474 μl de trietil-amina y con 454 μl de cloruro de 2,4,6-tricloro-benzoilo y se agita durante 20 minutos. Esta solución se añade gota a gota en el transcurso de 4,5 horas a la solución de 727 mg de 4-dimetilamino-piridina en 215 ml de tolueno y se sigue agitando durante 0,5 horas a 23°C. Se concentra, se recoge en un poco de diclorometano y se purifica mediante una cromatografía en presencia de gel sílice fino con un sistema de gradientes a base de n-hexano y acetato de etilo. Se aíslan 310 mg (432 μmol, 76%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Ejemplo 17

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-7-etil-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

La solución de 308 mg (429 μmol) del compuesto preparado según el Ejemplo 17x, en 27 ml de tetrahydrofurano se mezcla bajo una atmósfera a base de argón seco, en porciones, en total con 4,6 ml de un complejo de HF y piridina, y se agita a 23°C durante 24 horas. Se vierte en una solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, se extrae múltiples veces con diclorometano y los extractos orgánicos reunidos se secan sobre sulfato de sodio. Después de una filtración y de una eliminación de los disolventes, se purifica el residuo obtenido mediante cromatografía en presencia de gel de sílice fino con una mezcla n-hexano y acetato de etilo. Se aíslan 135 mg (276 μmol, 64%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃): 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.

ES 2 291 194 T3

Ejemplo 18

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-7-etil-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

Ejemplo 18a

(3S,6R,7S,8S,12E,15S,16Z)-Ácido 6-etil-3,7-bis-[[1,1-dimetil-etil]dimetil-silil]oxi]-16-fluoro-15-hidroxi-5-oxo-4,4,8,12-tetrametil-17-(2-piridil)-heptadeca-12,16-dienoico

De una manera análoga a la del Ejemplo 17w, se hacen reaccionar 506 mg (595 μ mol) del compuesto B preparado según el Ejemplo 17v y se hace reaccionar ulteriormente el producto bruto obtenido después de un tratamiento.

Ejemplo 18b

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Bis-[[dimetil]1,1-dimetil-etil]silil]oxi]-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-7-etil-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

De una manera análoga a la del Ejemplo 17x se hacen reaccionar 577 mg (como máximo 595 μ mol) del compuesto preparado según el Ejemplo 18a y, después de un tratamiento y de una purificación, se aíslan 273 mg (380 μ mol, 64%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

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

Ejemplo 18

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-7-etil-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

De una manera análoga a la del Ejemplo 18 se hacen reaccionar 273 mg (380 μ mol) del compuesto preparado según el Ejemplo 18b y, después de un tratamiento y de una purificación, se aíslan 115 mg (235 μ mol, 62%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

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

Ejemplo 19

(1SR,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihidroxi-10-etil-3-(1-fluoro-2-(N-óxido-2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecano-5,9-diona

La solución de 50 mg (102 μ mol) del compuesto preparado según el Ejemplo 17, en 3 ml de acetonitrilo se mezcla a 0°C con 958 μ l de una solución acuosa 0,1 M de tetraacetato de etilendiamina, 1,45 ml de trifluoro-acetona, 373 mg de hidrógeno-carbonato de sodio, 448 mg de Oxone, y se agita durante 1,5 horas a 23°C. Se mezcla con una solución de tiosulfato de amonio, se extrae múltiples veces con acetato de etilo, los extractos orgánicos reunidos se lavan con una solución saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio. Se aíslan 61 mg (como máximo 102 μ mol) de los compuestos del título, que se hacen reaccionar ulteriormente sin ninguna purificación.

Ejemplo 20

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihidroxi-10-etil-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecano-5,9-diona (A) y *(1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-dihidroxi-10-etil-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecano-5,9-diona (B)*

La solución de 60 mg (como máximo 102 μ mol) de los compuestos preparados según el Ejemplo 19, en 12 ml de triclorometano, se mezclan bajo una atmósfera de argón seco con un tamiz molecular, 2,2 ml de isopropanol, 39 mg de perrutenato de tetrapropil-amonio, y se agita durante 2 días a 60°C. Se concentra por evaporación y el residuo se purifica por cromatografía en presencia de capas de placas de capa fina analíticas. Como agente disolvente sirve una mezcla de diclorometano e isopropanol y como agente de elución una mezcla de diclorometano y metanol. Se aíslan 17 mg (34 μ mol, 28%) del compuesto A del título así como 4,3 mg (9 μ mol, 8%) del compuesto B del título.

ES 2 291 194 T3

¹H-RMN (CDCl₃) de 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 (1 H), 4,21 (1 H), 4,44 (1 H), 5,69 (1 H), 6,17 (1H), 7,18 (1 H), 7,70 (2H), 8,54 (1 H) ppm.

5 ¹H-RMN (CDCl₃) de 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 (1 H), 4,32 (1 H), 5,78 (1 H), 6,19 (1 H), 7,18 (1H), 7,61-7,79 (2H), 8,52 (1 H) ppm.

10 Ejemplo 21

(1SR,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16SR)-7,11-Dihidroxi-10-etil-3-(1-fluoro-2-(N-óxido-2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecano-5,9-diona

15 De una manera análoga a la del Ejemplo 19, se hacen reaccionar 112 mg (229 μ mol) del compuesto preparado según el Ejemplo 18 y después de un tratamiento se aíslan 150 mg (como máximo 229 μ mol) de los compuestos del título en forma de un aceite incoloro.

20 Ejemplo 22

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihidroxi-7-etil-16-(1-fluoro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

25 De una manera análoga a la de los Ejemplos 1 y 5, mediando utilización de (3S)-1,3-bis[[dimetil(1,1-dimetil)silil]oxi]-4,4-dimetil-octan-5-ona como componente aldólico (véase el Ejemplo 5n), se obtienen 86 mg del compuesto del título como aceite débilmente coloreado de amarillo.

30 ¹H-RMN (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.

Ejemplo 23

35 *(4S,7R,8S,9S,13(E),16S(Z))-4,8-Dihidroxi-7-etil-16-(1-fluoro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona*

40 De una manera análoga a la de los Ejemplos 2 y 6, mediando utilización de (3S)-1,3-bis[[dimetil(1,1-dimetil)silil]oxi]-4,4-dimetil-octan-5-ona como componente aldólico (véase el Ejemplo 5n), se obtienen 96 mg del compuesto del título en forma de un aceite débilmente coloreado de amarillo.

45 ¹H-RMN (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.

Ejemplo 24

50 *(1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihidroxi-10-etil-3-(1-fluoro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecano-5,9-diona (A)* y *(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-etil-3-(1-fluoro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecano-5,9-diona (B)*

55 De una manera análoga a la del Ejemplo 3, a partir del compuesto del título preparado según el Ejemplo 22 se obtienen 8 mg de los compuestos A y B del título en la relación 1:4, en forma de un aceite débilmente coloreado de amarillo.

60 ¹H-RMN (señales características de la mezcla de A y 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.

Los compuestos A y B puros del título se separan mediante una HPLC (cromatografía de fase líquida de alto rendimiento) en presencia de una columna de Chiralpak AD 10 μ con mezclas de hexano y etanol 20-50%.

65

ES 2 291 194 T3

Ejemplo 25

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

De una manera análoga a la del Ejemplo 3, a partir del compuesto del título preparado según el Ejemplo 23, se obtienen 4,9 mg del compuesto A del título como componente no polar y 3,4 mg del compuesto B del título como componente polar, en forma de aceites incoloros.

¹H-RMN (CDCl₃) de 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-RMN (CDCl₃) de 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.

Ejemplo 26

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihidroxi-7-etil-16-(1-cloro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

De una manera análoga a la del Ejemplo 5, mediando utilización de (3S)-1,3-bis[[dimetil(1,1-dimetil)silil]-oxi]-4,4-dimetil-octan-5-ona como componente aldólico (véase el Ejemplo 5n) se obtiene el compuesto del título.

Ejemplo 27

(4S,7R,8S,9S,13(E),16S(Z))-4,8-Dihidroxi-7-etil-16-(1-cloro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

De una manera análoga a la del Ejemplo 6, mediando utilización de (3S)-1,3-bis[[dimetil(1,1-dimetil)silil]-oxi]-4,4-dimetil-octan-5-ona como componente aldólico (véase el Ejemplo 5n) se obtiene el compuesto del título.

Ejemplo 28

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16SR)-7,11-Dihidroxi-10-etil-3-(1-cloro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecano-5,9-diona (A) y (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-dihidroxi-10-etil-3-(1-cloro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecano-5,9-diona (B)

De una manera análoga a la del Ejemplo 3, a partir del compuesto del título preparado según el Ejemplo 26, se obtiene el compuesto del título.

Ejemplo 29

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihidroxi-10-etil-3-(1-cloro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecano-5,9-diona (A) y (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-etil-3-(1-cloro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecano-5,9-diona (B)

De una manera análoga a la del Ejemplo 3, a partir del compuesto del título preparado según el Ejemplo 27, se obtiene el compuesto del título.

Ejemplo 30

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihidroxi-10-etil-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecano-5,9-diona (A) y (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-etil-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecano-5,9-diona (B)

De una manera análoga a la del Ejemplo 20, se hacen reaccionar 150 mg (como máximo 229 μmol) de los compuestos preparados según el Ejemplo 21, y después de un tratamiento y de una purificación se aíslan 19 mg (38 μmol, 16%) del compuesto A del título así como 35 mg (69 μmol, 30%) del compuesto B del título, en cada caso en forma de un aceite incoloro.

ES 2 291 194 T3

¹H-RMN (CDCl₃) de 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), 3,51 (1H) ppm.

¹H-RMN (CDCl₃) de 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 (1 H), 4,39 (2H), 5,67 (1H), 6,22 (1H), 7,18 (1H), 7,69 (1H), 7,78 (1H), 8,51 (1H) ppm.

Ejemplo 31

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-7-etil-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

Ejemplo 31a

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

La mezcla de 16,6 ml (173 mmol) de 2-bromo-piridina, 21,6 ml de alcohol propargílico, 2,5 g de paladio-bis-trifenil-fosfina-dicloruro y 173 mg de yoduro de cobre (I) se reúne con 510 ml de dietil-amina y se calienta a 80°C durante 1,5 horas. Después de una filtración y de una eliminación del disolvente, el residuo se purifica por cromatografía en presencia de gel de sílice fino con un sistema de gradientes a base de n-hexano y acetato de etilo. Se aíslan 17,8 g (134 mmol, 77%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 3,70 (1H), 4,54 (2H), 7,24 (1H), 7,42 (1H), 7,67 (1H), 8,53 (1H) ppm.

Ejemplo 31b

(2Z)-3-(2-Piridil)-2-cloro-2-propen-1-ol

12,3 g (92,6 mmol) del compuesto preparado según el Ejemplo 31a se mezclan con 238 ml de ácido clorhídrico concentrado, y se calienta a 80°C durante 2,5 horas. Después del enfriamiento, se vierte con precaución dentro de una solución saturada de carbonato de potasio, se extrae múltiples veces con diclorometano, los extractos orgánicos reunidos se lavan con una solución saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio. El residuo, obtenido después de una filtración y de una eliminación del disolvente, se purifica por cromatografía en presencia de gel de sílice fino con un sistema de gradientes a base de n-hexano y acetato de etilo. Se aíslan 14,8 g (87,3 mmol, 94%) del compuesto del título en forma de un material sólido cristalino.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 4,36 (2H), 5,47 (1H), 7,18 (1H), 7,21 (1H), 7,72 (1H), 7,99 (1H), 8,56 (1H) ppm.

Ejemplo 31c

(2Z)-3-(2-Piridil)-2-cloro-2-propenal

De una manera análoga a la del Ejemplo 17e, se hacen reaccionar 14,8 g (87,5 mmol) del compuesto preparado según el Ejemplo 31b, y después de un tratamiento se aíslan 14,6 g (87,1 mmol, 99%) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 7,36 (1H), 7,74 (1H), 7,83 (1 H), 8,34 (1 H), 8,77 (1 H), 9,57 (1 H) ppm.

Ejemplo 31d

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

De una manera análoga a la del Ejemplo 17f, se hacen reaccionar 14,6 g (87,1 mmol) del compuesto preparado según el Ejemplo 31c y después de un tratamiento y de una purificación se aíslan 12,3 g (31,8 mmol, 37%) del compuesto A del título cristalino así como 9,6 g (24,8 mmol, 28%) del compuesto B del título, en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃) de B: δ = 0,94 (3H), 3,42 (1H), 3,58 (1 H), 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-RMN (CDCl₃) de A: 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.

ES 2 291 194 T3

Ejemplo 31e

(4Z)-5-(2-Piridil)-1-[(4S,5R)-4-metil-5-fenil-1,3-oxazolidin-2-ona-3-il]-4-cloro-4-penteno-1,3-diona

5 De una manera análoga a la del Ejemplo 17g, se hacen reaccionar 11,3 g (29,2 mmol) del compuesto B preparado según el Ejemplo 31d, y después de un tratamiento se aíslan 9,8 g (25,5 mmol, 87%) del compuesto del título en forma de un material sólido cristalino.

¹H-RMN (CDCl₃) como una mezcla de una cetona y un enol: 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.

Ejemplo 31f

15 *(3S,4Z)-5-(2-Piridil)-1-[(4S,5R)-4-metil-5-fenil-1,3-oxazolidin-2-on-3-il]-3-[[dimetil(1,1-dimetil-etil)silil]oxi]-4-cloro-4-penten-1-ona*

20 De una manera análoga a la del Ejemplo 17i se hacen reaccionar 12,3 g (31,7 mmol) del compuesto A preparado según el Ejemplo 31d y/o el Ejemplo 31f, y después de un tratamiento y de una purificación se aíslan 12,2 g (24,3 mmol, 77%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃): 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.

Ejemplo 31g

(3S,4Z)-Éster etílico de ácido 5-(2-piridil)-3-[[dimetil(1,1-dimetil-etil)silil]oxi]-4-cloro-4-pentenoico

30 De una manera análoga a la del Ejemplo 17j, se hacen reaccionar 12,1 g (24,1 mmol) del compuesto preparado según el Ejemplo 31f, y después de un tratamiento y de una purificación se aíslan 8,3 g (22,4 mmol, 93%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

35 ¹H-RMN (CDCl₃): 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.

Ejemplo 31h

40 *(3S,4Z)-5-(2-Piridil)-3-[[dimetil(1,1-dimetil-etil)-silil]oxi]-4-cloro-4-penten-1-ol*

De una manera análoga a la del Ejemplo 17k, se hacen reaccionar 8,1 g (21,9 mmol) del compuesto preparado según el Ejemplo 31g, y después de un tratamiento y de una purificación se aíslan 6,3 g (19,2 mmol, 88%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

45 ¹H-RMN (CDCl₃): 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.

Ejemplo 31i

50 *(3S,4Z)-5-(2-Piridil)-3-[[dimetil(1,1-dimetil-etil)-silil]oxi]-1-yodo-4-cloro-4-penteno*

55 De una manera análoga a la del Ejemplo 17l, se hacen reaccionar 6,3 g (19,2 mmol) del compuesto preparado según el Ejemplo 31h, y después de un tratamiento y de una purificación se aíslan 7,8 g (17,8 mmol, 93%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃): 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.

Ejemplo 31k

(3S,4Z)-Yoduro de 5-(2-piridil)-3-[[dimetil(1,1-dimetil-etil)silil]oxi]-4-cloro-4-penteno-1-trifenil-fosfonio

65 De una manera análoga a la del Ejemplo 17m, se hacen reaccionar 7,8 g (17,8 mmol) del compuesto preparado según el Ejemplo 31i, y después de un tratamiento y de una purificación se aíslan 11,4 g (16,3 mmol, 91%) del compuesto del título en forma de un material sólido cristalino.

ES 2 291 194 T3

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 0,15 (3H), 0,21 (3H), 0,90 (9H), 1,96-2,20 (2H), 3,52-3,91 (2H), 5,02 (1H), 7,15 (1H), 7,25 (1H), 7,63-7,88 (17H), 8,61 (1H) ppm.

5 Ejemplo 31l

(2S,6E/Z,9S,10Z)-9-[[Dimetil(1,1-dimetil-etil)silil]oxi]-10-cloro-11-(2-piridil)-1-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2,6-dimetil-undeca-6,10-dieno

10 De una manera análoga a la del Ejemplo 17n, se hacen reaccionar 3,00 g del compuesto preparado según el Ejemplo 31k, con 653 mg (2,86 mmol) de (2S)-2-metil-6-oxo-heptan-1-tetrahidropiran-2-iloxi, que se ha preparado de una manera análoga a la del procedimiento descrito en los documentos DE 197 51 200.3 y respectivamente WO 99/07692, y después de un tratamiento y de una purificación, junto al material de partida se aíslan 202 mg (0,39 mmol, 14%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

15 ¹H-RMN (CDCl₃): 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.

20 Ejemplo 31m

(2S,6E/Z,9S,10Z)-9-[[Dimetil(1,1-dimetil-etil)silil]oxi]-10-cloro-11-(2-piridil)-1-hidroxi-2,6-dimetil-undeca-6,10-dieno

25 De una manera análoga a la del Ejemplo 17o, se hacen reaccionar 472 mg (904 μmol) del compuesto preparado según el Ejemplo 31l, y después de un tratamiento y de una purificación se aíslan 278 mg (635 μmol, 70%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

30 ¹H-RMN (CDCl₃): 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.

Ejemplo 31n

35 *(2S,6E/Z,9S,10Z)-9-[[Dimetil(1,1-dimetil-etil)silil]oxi]-10-cloro-11-(2-piridil)-2,6-dimetil-undeca-6,10-dienal*

De una manera análoga a la del Ejemplo 17p, se hacen reaccionar 278 mg (635 μmol) del compuesto preparado según el Ejemplo 31m, y después de un tratamiento se aíslan 273 mg (626 μmol, 99%) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido.

40

Ejemplo 31o

45 *(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14Z))-4-(13-[[1,1-Dimetil-etil]-dimetil-silil]oxi)-4-etil-14-cloro-15-(2-piridil)-3-oxo-5-hidroxi-2,6,10-trimetil-pentadeca-10,14-dien-2-il)-2,2-dimetil[1,3]-dioxano (A) y (4S(4S,5R,6S,10E/Z,13S,14Z))-4-(13-[[1,1-dimetil-etil]dimetil-silil]oxi)-4-etil-14-cloro-15-(2-piridil)-3-oxo-5-hidroxi-2,6,10-trimetil-pentadeca-10,14-dien-2-il)-2,2-dimetil[1,3]-dioxano (B)*

50 De una manera análoga a la del Ejemplo 17q, se hacen reaccionar 273 mg (626 μmol) del compuesto preparado según el Ejemplo 31n con (4S)-4-(2-metil-3-oxo-hex-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano, que se ha preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en los documentos DE 19751200.3 y respectivamente WO 99/07692, y después de un tratamiento y de una purificación se aíslan 275 mg (414 μmol, 66%) del compuesto A del título, así como después de una purificación se aíslan 58 mg (87 μmol, 14%) del compuesto B del título, en cada caso en forma de un aceite incoloro.

55

¹H-RMN (CDCl₃) de 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.

60

Ejemplo 31p

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-15-[[1,1-Dimetil-etil]-dimetil-silil]oxi]-6-etil-16-cloro-1,3,7-trihidroxi-4,4,8,12-tetrametil-17-(2-piridil)-heptadeca-12,16-dien-5-ona

65

De una manera análoga a la del Ejemplo 17r, se hacen reaccionar 275 mg (414 μmol) del compuesto A preparado según el Ejemplo 31o, y después de un tratamiento y de una purificación se aíslan 234 mg (375 μmol, 91%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

ES 2 291 194 T3

¹H-RMN (CDCl₃): 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.

Ejemplo 31q

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-6-Etil-1,3,7,15-tetrakis-[[[(1,1-dimetil-etil)dimetil-silil]oxi]-16-cloro-4,4,8,12-tetrametil-17-(2-piridil)-heptadeca-12,16-dien-5-ona

De una manera análoga a la del Ejemplo 17s, se hacen reaccionar 234 mg (375 μmol) del compuesto preparado según el Ejemplo 31p, y después de un tratamiento y de una purificación se aíslan 325 mg (336 μmol, 90%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃): 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), 3,91 (1H), 4,26 (1H), 5,13 (1H), 6,91 (1H), 7,15 (1H), 7,68 (1H), 7,94 (1H), 8,60 (1H) ppm.

Ejemplo 31r

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-6-Etil-3,7,15-tris-[[[(1,1-dimetil-etil)dimetil-silil]oxi]-1-hidroxi-16-cloro-4,4,8,12-tetrametil-17-(2-piridil)-heptadeca-12,16-dien-5-ona

De una manera análoga a la del Ejemplo 17t se hacen reaccionar 325 mg (336 μmol) del compuesto preparado según el Ejemplo 31q, y después de un tratamiento y de una purificación se aíslan 264 mg (310 μmol, 92%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃): 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.

Ejemplo 31s

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-6-Etil-3,7,15-tris-[[[(1,1-dimetil-etil)dimetil-silil]oxi]-16-cloro-5-oxo-4,4,8,12-tetrametil-17-(2-piridil)-heptadeca-12,16-dienal

De una manera análoga a la del Ejemplo 17u se hacen reaccionar 264 mg (310 μmol) del compuesto preparado según el Ejemplo 31r, y después de un tratamiento se aíslan 238 mg (280 μmol, 90%) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido, que se hace reaccionar ulteriormente sin ninguna purificación.

Ejemplo 31t

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16Z)-Ácido 6-etil-3,7,15-tris-[[[(1,1-dimetil-etil)dimetil-silil]oxi]-16-cloro-5-oxo-4,4,8,12-tetrametil-17-(2-piridil)-heptadeca-12,16-dienoico (A) y (3S,6R,7S,8S,12E,15S,16Z)-Ácido 6-etil-3,7,15-tris-[[[(1,1-dimetil-etil)dimetil-silil]oxi]-16-cloro-5-oxo-4,4,8,12-tetrametil-17-(2-piridil)-heptadeca-12,16-dienoico (B)

De una manera análoga a la del Ejemplo 17v, se hacen reaccionar 238 mg (280 μmol) del compuesto preparado según el Ejemplo 31s, y después de un tratamiento y de una purificación se aíslan 111 mg (128 μmol, 46%) del compuesto A del título así como 102 mg (118 μmol, 42%) del compuesto B del título, en cada caso en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃) de 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-RMN (CDCl₃) de 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.

ES 2 291 194 T3

Ejemplo 31u

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16Z)-Ácido 6-etil-3,7-bis-[[1,1-dimetil-etil]dimetil-silil]oxi]-16-cloro-15-hidroxi-5-oxo-4,4,8,12-tetrametil-17-(2-piridil)heptadeca-12,16-dienoico

De una manera análoga a la del Ejemplo 17w, se hacen reaccionar 111 mg (128 μ mol) del compuesto A preparado según el Ejemplo 31t, y después de un tratamiento se aíslan 105 mg (como máximo 128 μ mol) del compuesto del título como un producto bruto, que se hace reaccionar ulteriormente sin purificación.

Ejemplo 31v

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Bis-[[dimetil(1,1-dimetil-etil)silil]oxi]-16-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-7-etil-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

De una manera análoga a la del Ejemplo 17x, se hacen reaccionar 105 mg (como máximo 128 μ mol) del compuesto preparado según el Ejemplo 31u, y después de un tratamiento y de una purificación se aíslan 61 mg (83 μ mol, 65%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃): 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.

Ejemplo 31

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-7-etil-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

De una manera análoga a la del Ejemplo 17, se hacen reaccionar 61 mg (83 μ mol) del compuesto preparado según el Ejemplo 31v, y después de un tratamiento y de una purificación se aíslan 24 mg (47 μ mol, 57%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃): 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 (1 H), 5,41 (1 H), 7,00 (1 H), 7,22 (1H), 7,72 (1 H), 7,91 (1H), 8,57 (1 H) ppm.

Ejemplo 32

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-7-etil-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

Ejemplo 32a

(3S,6R,7S,8S,12E,15S,16Z)-Ácido 6-etil-3,7-bis-[[1,1-dimetil-etil]dimetil-silil]oxi]-16-cloro-15-hidroxi-5-oxo-4,4,8,12-tetrametil-17-(2-piridil)heptadeca-12,16-dienoico

De una manera análoga a la del Ejemplo 17w se hacen reaccionar 102 mg (118 μ mol) del compuesto B preparado según el Ejemplo 31t, y después de un tratamiento se aíslan 92 mg (como máximo 118 μ mol) del compuesto del título como un producto bruto, que se hace reaccionar ulteriormente sin ninguna purificación.

Ejemplo 32b

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Bis-[[dimetil(1,1-dimetil-etil)silil]oxi]-16-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-7-etil-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

De una manera análoga a la del Ejemplo 17x se hacen reaccionar 92 mg (como máximo 118 μ mol) del compuesto preparado según el Ejemplo 32a, y después de un tratamiento y de una purificación se aíslan 62 mg (84 μ mol, 72%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃): 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.

ES 2 291 194 T3

Ejemplo 32

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-7-etil-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexa-dec-13-eno-2,6-diona

De una manera análoga a la del Ejemplo 17 se hacen reaccionar 62 mg (84 μ mol) del compuesto preparado según el Ejemplo 32b, y después de un tratamiento y de una purificación se aíslan 17 mg (34 μ mol, 40%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃): 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.

Ejemplo 33

(1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihidroxi-10-etil-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecano-5,9-diona

De una manera análoga a la del Ejemplo 19, se hacen reaccionar 17 mg (34 μ mol) del compuesto preparado según el Ejemplo 32, y después de un tratamiento se aíslan 23 mg (como máximo 34 μ mol) de los compuestos del título en forma de un aceite incoloro.

Ejemplo 34

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihidroxi-10-etil-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecano-5,9-diona (A) y (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-etil-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecano-5,9-diona (B)

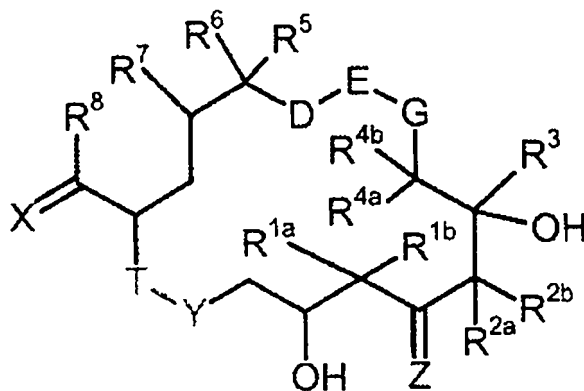
De una manera análoga a la del Ejemplo 17, se hacen reaccionar 23 mg (como máximo 34 μ mol) de los compuestos preparados según el Ejemplo 32, y después de un tratamiento y de una purificación se aíslan 3,6 mg (6,9 μ mol, 20,3%) del compuesto A del título así como 4,9 mg (9,4 μ mol, 27,7%) del compuesto B del título, en cada caso en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃) de 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), 2,98 (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-RMN (CDCl₃) de 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.

REIVINDICACIONES

1. Derivados de epotilones de la fórmula general I



I,

en la que

R^{1a} , R^{1b} son iguales o diferentes y significan hidrógeno, alquilo de C_1-C_{10} , arilo, aralquilo de C_7-C_{20} , o en común un grupo $-(CH_2)_m-$ con $m = 2, 3, 4$ o 5 ,

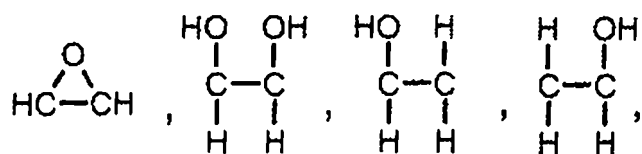
R^{2a} , R^{2b} son iguales o diferentes y significan hidrógeno, alquilo de C_1-C_{10} , arilo, aralquilo de C_7-C_{20} , o en común un grupo $-(CH_2)_n-$ con $n = 2, 3, 4$ o 5 ,

R^3 significa hidrógeno, alquilo de C_1-C_{10} , arilo o aralquilo de C_7-C_{20} ,

G significa un átomo de oxígeno o un grupo CH_2 ,

R^{4a} , R^{4b} son iguales o diferentes y significan hidrógeno, alquilo de C_1-C_{10} , arilo, aralquilo de C_7-C_{20} , o en común un grupo $-(CH_2)_p-$ con $p = 2, 3, 4$ o 5 ,

D-E significa un grupo H_2C-CH_2 , $HC=CH$, $C\equiv C$,



H_2C-O- o $-O-CH_2$,

R^5 significa hidrógeno, alquilo de C_1-C_{10} , arilo, aralquilo de C_7-C_{20} , CO_2H , CO_2 -alquilo, CH_2OH , CH_2O -alquilo, CH_2O -acilo, CN , CH_2NH_2 , CH_2N (alquilo, acilo)_{1,2} o CH_2Hal

R^6 y R^7 significan cada uno un átomo de hidrógeno, en común un enlace adicional o un átomo de oxígeno,

R^8 significa un átomo de halógeno o un grupo ciano,

X significa una agrupación $CR^{10}R^{11}$,

representando uno de los radicales

R^{10} hidrógeno y el otro radical

R^{11} un radical heteroarilo eventualmente sustituido,

T-Y significa un grupo $O-C(=O)$, $O-CH_2$, $CH_2C(=O)$, $NR^{24}-C(=O)$ o $NR^{24}-SO_2$,

ES 2 291 194 T3

R²⁴ significa hidrógeno o alquilo de C₁-C₁₀,

Z significa un átomo de oxígeno o H/OR¹²,

siendo

R¹² hidrógeno o un grupo protector PG^Z.

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que R⁸ es un átomo de flúor o un átomo de cloro.

3. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en los que R^{2a} significa un grupo metilo, etilo o propilo.

4. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, en los que R^{1a} y R^{1b} significan en común un grupo trimetileno.

5. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en los que R^{1a} y R^{1b} significan en cada caso un grupo metilo.

6. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en los que R¹⁰/R¹¹ representan un radical 2-piridilo/hidrógeno.

7. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en los que R¹⁰/R¹¹ representan un radical 2-metil-4-tiazolilo/hidrógeno.

8. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en los que R¹⁰/R¹¹ representan un radical 2-hidroximetil-4-tiazolilo/hidrógeno o un radical 2-metil-4-oxazolilo/hidrógeno o un radical 2-hidroximetil-4-oxazolilo/hidrógeno.

9. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en los que T-Y es un grupo O-C(=O).

10. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en los que T-Y es un grupo NR²⁴-C(=O) con R²⁴ en el significado ya indicado.

11. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en los que G es un grupo metileno.

12. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en los que Z es un átomo de oxígeno.

13. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en los que -D-E- representa un grupo etileno.

14. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en los que R³ representa un átomo de hidrógeno.

15. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en los que R^{4a}/R^{4b} representan H/CH₃.

16. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 2, en los que R^{2a}/R^{2b} representan metilo o etilo/hidrógeno.

17. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 4 ó 5, en los que R¹⁰/R¹¹ representan un radical 2-piridilo/hidrógeno o un radical 2-metil-4-tiazolilo/hidrógeno o un radical 2-hidroximetil-4-tiazolilo/hidrógeno o un radical 2-metil-4-oxazolilo/hidrógeno o un radical 2-hidroximetil-4-oxazolilo/hidrógeno.

18. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 17, en los que R^{2a}/R^{2b} representan metilo o etilo/hidrógeno.

19. Compuestos de la fórmula general I, concretamente

(4S,7R,8S,9S,13(Z o E),16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentametil-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-dihidroxi-3-(1-fluoro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecano-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13(Z o E),16S(Z))-4,8-dihidroxi-7-etil-16-(1-fluoro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-dihidroxi-10-etil-3-(1-fluoro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecano-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13(Z o E),16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metil-oxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentametil-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-dihidroxi-3-(1-fluoro-2-(2-metil-oxazol-4-il)etenil)-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecano-5,9-diona

ES 2 291 194 T3

- (4S,7R,8S,9S,13(Z o E),16S(Z))-4,8-dihidroxi-7-etil-16-(1-fluoro-2-(2-metil-oxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-dihidroxi-10-etil-3-(1-fluoro-2-(2-metil-oxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicio[14.1.0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13(Z o E),16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentametil-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-dihidroxi-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxabicio[14.1.0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13(Z o E),16S(Z))-4,8-dihidroxi-7-etil-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-dihidroxi-10-etil-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicio[14.1.0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13(Z o E),16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-aza-5,5,7,9,13-pentametil-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-dihidroxi-3-(1-fluoro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8,10,12,16-pentametil-4-aza-17-oxabicio[14.1.0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13(Z o E),16S(Z))-4,8-dihidroxi-7-etil-16-(1-fluoro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-dihidroxi-10-etil-3-(1-fluoro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicio[14.1.0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13(Z o E),16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metil-oxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,7,9,13-pentametil-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-dihidroxi-3-(1-fluoro-2-(2-metil-oxazol-4-il)etenil)-8,8,10,12,16-pentametil-4-aza-17-oxabicio[14.1.0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13(Z o E),16S(Z))-4,8-dihidroxi-7-etil-16-(1-fluoro-2-(2-metil-oxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-dihidroxi-10-etil-3-(1-fluoro-2-(2-metil-oxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicio[14.1.0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13(Z o E),16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5,7,9,13-pentametil-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-dihidroxi-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,10,12,16-pentametil-4-aza-17-oxabicio[14.1.0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13(Z o E),16S(Z))-4,8-dihidroxi-7-etil-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-dihidroxi-10-etil-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicio[14.1.0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13(Z o E),16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentametil-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-dihidroxi-3-(1-cloro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxabicio[14.1.0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13(Z o E),16S(Z))-4,8-dihidroxi-7-etil-16-(1-cloro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-dihidroxi-10-etil-3-(1-cloro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicio[14.1.0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13(Z o E),16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metil-oxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentametil-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

ES 2 291 194 T3

- (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-dihidroxi-3-(1-cloro-2-(2-metil-oxazol-4-il)etenil)-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecano-5,9-diona
- 5 (4S,7R,8S,9S,13(Z o E),16S(Z))-4,8-dihidroxi-7-etil-16-(1-cloro-2-(2-metil-oxazol)-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-dihidroxi-10-etil-3-(1-cloro-2-(2-metil-oxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecano-5,9-diona
- 10 (4S,7R,8S,9S,13(Z o E),16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentametil-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-dihidroxi-3-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecano-5,9-diona
- 15 (4S,7R,8S,9S,13(Z o E),16S(Z))-4,8-dihidroxi-7-etil-16-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-dihidroxi-10-etil-3-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecano-5,9-diona
- 20 (4S,7R,8S,9S,13(Z o E),16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-aza-5,5,7,9,13-pentametil-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-dihidroxi-3-(1-cloro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8,10,12,16-pentametil-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecano-5,9-diona
- 25 (4S,7R,8S,9S,13(Z o E),16S(Z))-4,8-dihidroxi-7-etil-16-(1-cloro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 30 (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-dihidroxi-10-etil-3-(1-cloro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13(Z o E),16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metil-oxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,7,9,13-pentametil-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 35 (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-dihidroxi-3-(1-cloro-2-(2-metil-oxazol-4-il)etenil)-8,8,10,12,16-pentametil-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecano-5,9-diona
- 40 (4S,7R,8S,9S,13(Z o E),16S(Z))-4,8-dihidroxi-7-etil-16-(1-cloro-2-(2-metil-oxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-dihidroxi-10-etil-3-(1-cloro-2-(2-metil-oxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecano-5,9-diona
- 45 (4S,7R,8S,9S,13(Z o E),16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5,7,9,13-pentametil-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-dihidroxi-3-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,10,12,16-pentametil-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecano-5,9-diona
- 50 (4S,7R,8S,9S,13(Z o E),16S(Z))-4,8-dihidroxi-7-etil-16-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 55 (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-dihidroxi-10-etil-3-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13(Z o E),16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-7,9,13-trimetil-5,5-(1,3-trimetil)ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 60 (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-dihidroxi-3-(1-fluoro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-10,12,16-trimetil-8,8-(1,3-trimetil)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13(Z o E),16S(Z))-4,8-dihidroxi-9,13-dimetil-7-etil-16-(1-fluoro-2-(2-metil-4-tiazolil)-etenil)-1-oxa-5,5-(1,3-trimetil)ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 65 (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-dihidroxi-12,16-dimetil-10-etil-3-(1-fluoro-2-(2-metil-4-tiazolil)-etenil)-8,8-(1,3-trimetil)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecano-5,9-diona

ES 2 291 194 T3

- (4S,7R,8S,9S,13(Z o E),16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-aza-7,9,13-trimetil-5,5-(1,3-trimetilen)ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-dihidroxi-3-(1-fluoro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-10,12,16-trimetil-8,8-(1,3-trimetilen)-4-aza-17-oxabicciclo[14.1.0]-heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13(Z o E),16S(Z))-4,8-dihidroxi-9,13-dimetil-7-etil-16-(1-fluoro-2-(2-metil-4-tiazolil)-etenil)-1-aza-5,5-(1,3-trimetilen)ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-dihidroxi-12,16-dimetil-10-etil-3-(1-fluoro-2-(2-metil-4-tiazolil)-etenil)-8,8-(1,3-trimetilen)-4-aza-17-oxabicciclo[14.1.0]-heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13(Z o E),16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-7,9,13-trimetil-5,5-(1,3-trimetilen)ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-dihidroxi-3-(1-cloro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-10,12,16-trimetil-8,8-(1,3-trimetilen)-4,17-dioxabicciclo[14.1.0]-heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13(Z o E),16S(Z))-4,8-dihidroxi-9,13-dimetil-7-etil-16-(1-cloro-2-(2-metil-4-tiazolil)-etenil)-1-oxa-5,5-(1,3-trimetilen)ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-dihidroxi-12,16-dimetil-10-etil-3-(1-cloro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8-(1,3-trimetilen)-4,17-dioxabicciclo[14.1.0]-heptadecano-5,9-diona
- 4S,7R,8S,9S,13(Z o E),16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-aza-7,9,13-trimetil-5,5-(1,3-trimetilen)ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-dihidroxi-3-(1-cloro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-10,12,16-trimetil-8,8-(1,3-trimetilen)-4-aza-17-oxabicciclo[14.1.0]-heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13(Z o E),16S(Z))-4,8-dihidroxi-9,13-dimetil-7-etil-16-(1-cloro-2-(2-metil-4-tiazolil)-etenil)-1-aza-5,5-(1,3-trimetilen)ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-dihidroxi-12,16-dimetil-10-etil-3-(1-cloro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8-(1,3-trimetilen)-4-aza-17-oxabicciclo[14.1.0]-heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13(Z o E),16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-7,9,13-trimetil-5,5-(1,3-trimetilen)ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-dihidroxi-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-10,12,16-trimetil-8,8-(1,3-trimetilen)-4,17-dioxabicciclo[14.1.0]-heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13(Z o E),16S(Z))-4,8-dihidroxi-9,13-dimetil-7-etil-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5-(1,3-trimetilen)ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-dihidroxi-12,16-dimetil-10-etil-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8-(1,3-trimetilen)-4,17-dioxabicciclo[14.1.0]-heptadecano-5,9-diona
- 4S,7R,8S,9S,13(Z o E),16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-1-aza-7,9,13-trimetil-5,5-(1,3-trimetilen)ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-dihidroxi-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-10,12,16-trimetil-8,8-(1,3-trimetilen)-4-aza-17-oxabicciclo[14.1.0]-heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13(Z o E),16S(Z))-4,8-dihidroxi-9,13-dimetil-7-etil-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5-(1,3-trimetilen)ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-dihidroxi-12,16-dimetil-10-etil-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8-(1,3-trimetilen)-4-aza-17-oxabicciclo[14.1.0]-heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13(Z o E),16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-7,9,13-trimetil-5,5-(1,3-trimetilen)ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-dihidroxi-3-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-10,12,16-trimetil-8,8-(1,3-trimetilen)-4,17-dioxabicciclo[14.1.0]-heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13(Z o E),16S(Z))-4,8-dihidroxi-9,13-dimetil-7-etil-16-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5-(1,3-trimetilen)ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

ES 2 291 194 T3

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-dihidroxi-12,16-dimetil-10-etil-3-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-8,8-(1,3-trimetilen)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]-heptadecano-5,9-diona

4S,7R,8S,9S,13(Z o E),16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-1-aza-7,9,13-trimetil-5,5-(1,3-trimetilen)ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-dihidroxi-3-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-10,12,16-trimetil-8,8-(1,3-trimetilen)-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]-heptadecano-5,9-diona

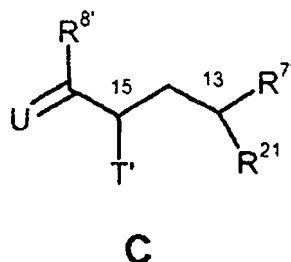
(4S,7R,8S,9S,13(Z o E),16S(Z))-4,8-dihidroxi-9,13-dimetil-7-etil-16-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5-(1,3-trimetilen)ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-dihidroxi-12,16-dimetil-10-etil-3-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-8,8-(1,3-trimetilen)-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]-heptadecano-5,9-diona.

20. Formulaciones farmacéuticas, que contienen por lo menos un compuesto de la fórmula general I de acuerdo con una de las precedentes reivindicaciones 1 a 19, así como un vehículo farmacéuticamente compatible.

21. Utilización de los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con las precedentes reivindicaciones 1 a 19, para la preparación de medicamentos.

22. Productos intermedios de la fórmula general C



en la que

R^8 tiene el significado mencionado en la fórmula general para R^8 , y

R^7 significa un átomo de hidrógeno,

T^1 significa un grupo OR^{20} , siendo R^{20} un átomo de hidrógeno o un grupo protector PG^2 , un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de bromo o de yodo, un grupo azido o un grupo amino protegido,

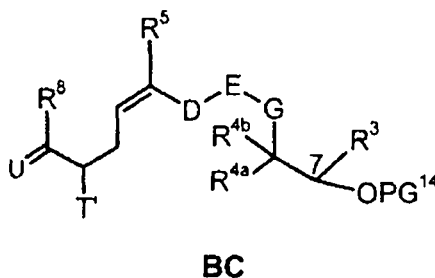
R^{21} es un grupo hidroxilo, halógeno, un grupo hidroxilo protegido OPG^3 , un radical de halogenuro de fosfonio $PPh_3^+Hal^-$ (Ph = fenilo; Hal = F, Cl, Br, I), un radical fosfonato $P(O)(OQ)_2$ (Q = alquilo C_1-C_{10} o fenilo) o un radical de óxido de fosfina $P(O)Ph_2$ (Ph = fenilo),

U significa una agrupación $CR^{10}R^{11}$, siendo

$R^{10}R^{11}$ iguales o diferentes y representando hidrógeno, un radical alquilo C_1-C_{20} , arilo, aralquilo C_7-C_{20} , o R^{10} y R^{11} junto con el átomo de carbono del metileno representan en común un anillo carbocíclico de 5 a 7 miembros,

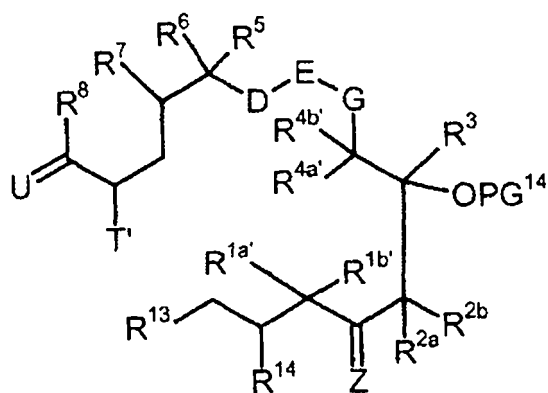
estando excluidos los compuestos (E)-3-fluoro-1-fenil-hex-2-eno-4,6-diol y 2-bromo-3-(terc.-butil-dimetil-sililoxi)-1-penten-5-ol.

23. Productos intermedios de la fórmula general BC



en la que R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^5 , R^8 , D, E, G, T' y U tienen los significados ya mencionados y PG^{14} representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector PG.

24. Productos intermedios de la fórmula general ABC



ABC,

en la que

$R^{1a'}$, $R^{1b'}$, $R^{2a'}$, $R^{2b'}$, R^3 , $R^{4a'}$, $R^{4b'}$, R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{13} , R^{14} , D, E, G, T', U y Z tienen los significados ya mencionados.