



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 331 506**

51 Int. Cl.:

C07D 493/04 (2006.01) **C07D 405/06** (2006.01)

C07D 417/06 (2006.01) **C07D 405/14** (2006.01)

C07D 413/06 (2006.01) **A61K 31/335** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **00922826 .3**

96 Fecha de presentación : **01.05.2000**

97 Número de publicación de la solicitud: **1173441**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.01.2002**

54 Título: **Derivados de 6-alquenil-, 6-alquinil-, 6-epoxi-epotilona, procedimiento para su producción, y su uso en preparaciones farmacéuticas.**

30 Prioridad: **30.04.1999 DE 199 21 086**
04.11.1999 DE 199 54 228
27.03.2000 DE 100 15 836

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.01.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.01.2010

73 Titular/es:
Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft
Müllerstrasse 178
13353 Berlin, DE

72 Inventor/es: **Klar, Ulrich;**
Schwede, Wolfgang;
Skuballa, Werner;
Buchmann, Bernd;
Hoffmann, Jens y
Lichtner, Rosemarie

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

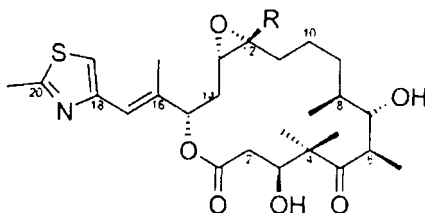
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 6-alquenil-, 6-alquinil- y 6-epoxi-epotilona, procedimiento para su producción, y su uso en preparaciones farmacéuticas.

Antecedentes de la invención

En Angew. Chem. [Applied Chem.], 1996, 108, 1671-1673, por ejemplo, Höfle *et al.* describen la acción citotóxica de las sustancias naturales epotilona A (R = hidrógeno) y epotilona B (R = metilo) de la siguiente fórmula:



Debido a su selectividad *in vitro* por estirpes celulares de mama e intestino, y a su actividad significativamente más elevada frente a estirpes tumorales multirresistentes formadoras de glicoproteína P en comparación con taxol, así como a sus propiedades físicas, que son superiores a las de taxol, por ejemplo una solubilidad en agua que es 30 veces mayor, esta nueva clase estructural es especialmente ventajosa para el desarrollo de un agente farmacéutico para tratar tumores malignos.

Las sustancias naturales no son suficientemente estables tanto química como metabólicamente para el desarrollo de agentes farmacéuticos. Para eliminar estos inconvenientes, son necesarias modificaciones de la sustancia natural. Tales modificaciones son sólo posibles con un enfoque de síntesis total, y requieren estrategias de síntesis que hacen posible una amplia modificación de la sustancia natural. El fin de los cambios estructurales es también aumentar el margen terapéutico. Esto se puede hacer mejorando la selectividad de acción y/o aumentando la potencia activa y/o reduciendo los efectos secundarios tóxicos indeseables, como se describe en Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1998, 95, 9642-9647.

La síntesis total de epotilona A se ha descrito por Schinzer *et al.* en Chem. Eur. J. 1996, 2, nº 11, 1477-1482, y en Angew. Chem. 1997, 109, nº 5, p. 543-544. Los derivados de epotilona ya se describieron por Höfle *et al.* en el documento WO 97/19086. Estos derivados se produjeron a partir de epotilona natural A o B. También, las epotilonas C y D (doble enlace entre los átomos de carbono 12 y 13: epotilona C = desoxiepotilona A; epotilona D = desoxiepotilona B) se describen como posibles productos de partida para este fin.

Otra síntesis de epotilona y derivados de epotilona ha sido descrita por Nicolaou *et al.* en Angew. Chem. 1997, 109, nº 1/2, p. 170-172. La síntesis de epotilona A y B y varios análogos de epotilona ha sido descrita en Nature, Vol. 387, 1997, p. 268-272; y la síntesis de epotilona A y sus derivados se describió en J. Am. Chem. Soc., Vol. 119, nº 34, 1997, p. 7960-7973, así como la síntesis de epotilona A y B y varios análogos de epotilona en J. Am. Chem. Soc., Vol. 119, nº 34, 1997, p. 7974-7991, asimismo por Nicolaou *et al.*

Asimismo, Nicolaou *et al.* describen en Angew. Chem. 1997, 109, nº 19, p. 2181-2187, la producción de análogos de epotilona A usando síntesis combinatoria en fase sólida. Se describen también allí varios análogos de epotilona B.

En las Solicitudes de patentes 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 99/58534 también se describen derivados de epotilona, en algunos casos también epotilona C y D.

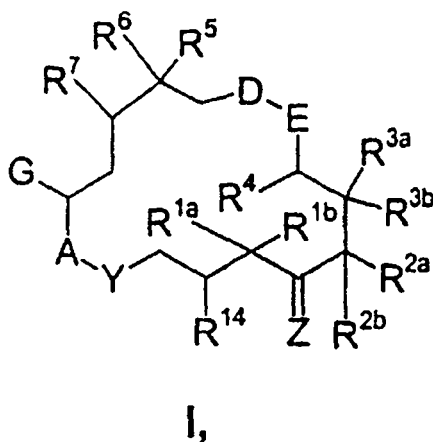
En los derivados de epotilona previamente conocidos no se proporcionó ningún radical alquénflico, alquínflico o epoxi sobre el átomo de carbono 6 (véase la fórmula anterior) del esqueleto de epotilona.

Sumario de la invención

Un objeto de esta invención es proporcionar nuevos derivados de epotilona, que sean suficientemente estables tanto química como metabólicamente para el desarrollo de agentes farmacéuticos, y que sean superiores a los derivados naturales en lo que respecta a su margen terapéutico, su selectividad de acción y/o efectos secundarios tóxicos indeseables y/o su potencia activa.

Otros objetos y ventajas de esta invención serán manifiestos para los expertos en la técnica al estudiar adicionalmente la memoria descriptiva y las reivindicaciones anejas.

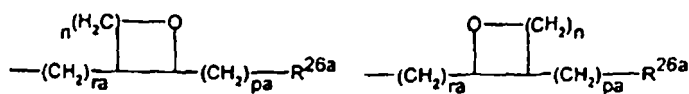
Incluidos en la invención se encuentran los nuevos derivados de epotilona y compuestos de fórmula general I,



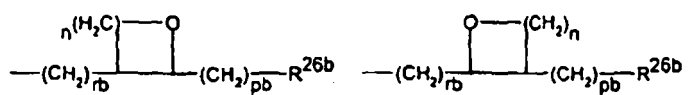
en la que

R^{1a} , R^{1b} son iguales o diferentes, y significan hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , arilo C_6-C_{12} o aralquilo C_7-C_{20} , todos opcionalmente sustituidos, o juntos un grupo $-(CH_2)_m-$ con $m = 1, 2, 3, 4$ ó 5 o un grupo $-(CH_2)-O-(CH_2)-$,

R^{2a} significan hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , arilo C_6-C_{12} o aralquilo C_7-C_{20} , todos opcionalmente sustituidos, $-(CH_2)_{ra}-C\equiv C-(CH_2)_{pa}-R^{26a}$, $-(CH_2)_{ra}-C=C-(CH_2)_{pa}-R^{26a}$,



R^{2b} significa $-(CH_2)_{rb}-C\equiv C-(CH_2)_{pb}-R^{26b}$, $-(CH_2)_{rb}-C=C-(CH_2)_{pb}-R^{26b}$,



n significa 0 a 5,

ra , rb son iguales o diferentes, y significan 0 a 4,

pa , pb son iguales o diferentes y significan 0 a 3,

R^{3a} significa hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , arilo C_6-C_{12} , o aralquilo C_7-C_{20} , todos opcionalmente sustituidos

R^{14} significa hidrógeno, OR^{14a} , Hal,

R^{3b} significa OH o OPG^{14} ,

R^4 significa hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , arilo C_6-C_{12} , o aralquilo C_7-C_{20} , todos opcionalmente sustituidos, Hal, OR^{25} , CN,

R^{25} significa hidrógeno, un grupo protector PG^5 ,

R^{26a} , R^{26b} son iguales o diferentes, y significan hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , arilo C_6-C_{12} , o aralquilo C_7-C_{20} , todos opcionalmente sustituidos, acilo C_1-C_{10} , o, si pa o $pb > 0$, adicionalmente un grupo OR^{27} ,

ES 2 331 506 T3

R^{27} significa hidrógeno, un grupo protector PG^6 ,

R^5 significa hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , arilo C_6-C_{12} , aralquilo C_7-C_{20} , todos opcionalmente sustituidos, $(CH_2)_s-T$,
en el que

s representa 1, 2, 3 ó 4,

T representa OR^{22} o Hal ,

R^{22} representa hidrógeno o un grupo protector PG^4 ,

R^6, R^7 significan cada uno un átomo de hidrógeno, o, tomados juntos, un enlace adicional o un átomo de oxígeno,

G significa un grupo $X=CR^8-$, un radical arilo bi- o tricíclico,

R^8 significa hidrógeno, halógeno, CN , alquilo C_1-C_{20} , arilo C_6-C_{12} , aralquilo C_7-C_{20} , los cuales pueden estar todos sustituidos,

X significa un átomo de oxígeno, dos grupos alcoxi OR^{23} , un grupo alquilen $C_2-C_{10}-\alpha,\omega$ -dioxi, que puede ser de cadena lineal o ramificado, H/OR^9 o un agrupamiento $CR^{10}R^{11}$,

en el que

R^{23} representa un radical alquilo C_1-C_{20} , opcionalmente sustituido

R^9 representa hidrógeno o un grupo protector PG^x ,

R^{10}, R^{11} son iguales o diferentes, y representan hidrógeno, un radical alquilo C_1-C_{20} , arilo C_6-C_{12} , o aralquilo C_7-C_{20} , todos opcionalmente sustituidos, o R^{10} y R^{11} , junto con el átomo de carbono metilénico, representan conjuntamente un anillo carbocíclico de 5 a 7 miembros,

$D-E$ significa un grupo $-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-$,

$A-Y$ significa un grupo $O-C(=O)$, $O-CH_2$, $CH_2C(=O)$, $NR^{29}-C(=O)$, $NR^{29}-SO_2$,

R^{29} significa hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} ,

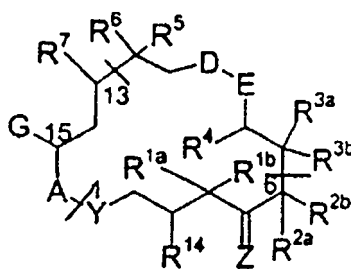
Z significa un átomo de oxígeno o H/OR^{12} ,

en el que

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

Hal significa halógeno, preferiblemente flúor, cloro, bromo o yodo.

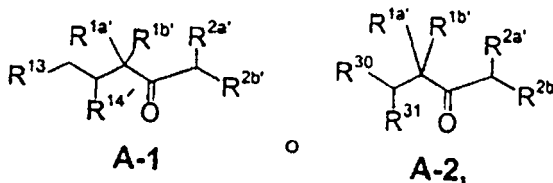
La producción de los nuevos compuestos y derivados de epotilona se puede llevar a cabo mediante la unión de tres fragmentos parciales A_f , B_f y C_f , proceso el cual es un aspecto adicional de la invención. Las interfaces entre los fragmentos son como se indican mediante las tres bandas que cruzan las líneas en la fórmula general I'.



I',

ES 2 331 506 T3

A significa un fragmento de C₁-C₆ (sistema de numeración de las epotilonas) de la fórmula general A-1 o A-2



en las 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

R¹³ significa CH₂OR^{13a}, CH₂-Hal, CHO, CO₂R^{13b}, COHal,

R^{14'} significa hidrógeno, OR^{14a}, Hal, OSO₂R^{14b},

R^{13a}, R^{14a} significan hidrógeno, SO₂-alquilo, SO₂-arilo, SO₂-aralquilo, o, juntos, un grupo -(CH₂)_o-, o, juntos, un grupo CR^{15a}R^{15b},

R^{13b}, R^{14b} significan hidrógeno, alquilo C₁-C₂₀, arilo C₆-C₁₂, aralquilo C₇-C₂₀, cada uno opcionalmente sustituido

R^{15a}, R^{15b} son iguales o diferentes, y significan hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, arilo, aralquilo C₇-C₂₀, o, juntos, un grupo -(CH₂)_q,

o significa 2 a 4,

q significa 3 a 6,

R³⁰ significa hidrógeno,

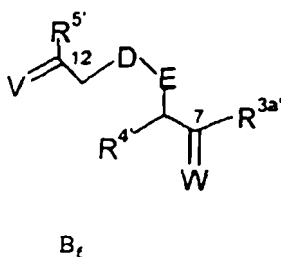
R³¹ significa hidróxilo, o

R³⁰, R³¹ juntos significan un átomo de oxígeno o un grupo alquilen C₂-C₁₀-α,ω-dioxi, que puede ser de cadena lineal o ramificado, o

R³⁰, R³¹ significan independientemente un grupo alcoxi C₁-C₁₀,

incluyendo todos los estereoisómeros así como sus mezclas, y los grupos hidroxilo libres en R¹³, R^{14'} y R³¹ se pueden eterificar o esterificar, los grupos carbonilo libres en A-1 o A-2 y R¹³ se pueden convertir en un éter enólico o se pueden reducir, y los grupos ácidos libres en A-1 o A-2 se pueden convertir en sus sales con bases.

B_f representa un fragmento de C₇-C₁₂ (sistema de numeración de las epotilonas) de la fórmula general



en la que

D, E, R^{3a'}, R^{4'} y R^{5'} tienen los significados ya mencionados para D, E, R^{3a}, R⁴, y R⁵, y

V significa un átomo de oxígeno, dos grupos alcoxi OR¹⁷, un grupo alquilen C₂-C₁₀-dioxi, que puede ser de cadena lineal o ramificado o H/OR¹⁶,

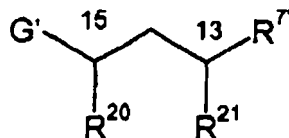
W⁻ significa un átomo de oxígeno, dos grupos alcoxi OR¹⁹, un grupo alquilen C₂-C₁₀-dioxi, que puede ser de cadena lineal o ramificado o H/OR¹⁸,

ES 2 331 506 T3

R^{16} , R^{18} independientemente entre sí, significan hidrógeno o un grupo protector PG^1 ,

R^{17} , R^{19} , independientemente entre sí, significan alquilo C_1 - C_{20} opcionalmente sustituido,

5 C_r significa un fragmento de C_{13} - C_{16} (sistema de numeración de las eptilonas) de la fórmula general



C_r

en la que

20 G' significa un grupo $X=CR^{8'}$, un radical arilo bicíclico o tricíclico,

$R^{8'}$ tiene el significado ya mencionado en la fórmula general I para R^8 , y

25 $R^{7'}$ significa un átomo de hidrógeno,

R^{20} significa halógeno, N_3 , NHR^{29} , un grupo hidroxilo, un grupo hidroxilo protegido $O-PG^2$, un grupo amino protegido $NR^{29}PG^2$, un grupo alquilo C_1 - C_{10} -sulfonilo, que opcionalmente puede estar perfluorado, un grupo benzoilo, que está opcionalmente sustituido con alquilo C_1 - C_4 , nitro, cloro o bromo, un grupo $NR^{29}SO_2CH_3$, un grupo $NR^{29}C(=O)CH_3$, un grupo $CH_2-C(=O)-CH_3$,

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

35 X significa un átomo de oxígeno, dos grupos alcoxi OR^{23} , un grupo alquilo C_2 - C_{10} - α,ω -dioxo, que puede ser de cadena lineal o ramificado, H/OR^9 o un agrupamiento $CR^{10}R^{11}$,

en el que

40 R^{23} significa un radical alquilo C_1 - C_{20} ,

R^9 significa hidrógeno o un grupo protector PG^3 ,

45 R^{10} , R^{11} son iguales o diferentes, y representan hidrógeno, un radical alquilo C_1 - C_{20} , arilo C_6 - C_{12} , o aralquilo C_7 - C_{20} , cada uno opcionalmente sustituido, o R^{10} y R^{11} , junto con el átomo de carbono metilénico, representan habitualmente un anillo carbocíclico de 5 a 7 miembros.

50 Como grupos alquilo R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} , R^4 , R^5 , R^8 , R^{10} , R^{11} , R^{13a} , R^{13b} , R^{14a} , R^{14b} , R^{15a} , R^{15b} , R^{17} , R^{19} , R^{23} , R^{26a} , R^{26b} , R^{28a} , R^{28b} y R^{29} , se pueden considerar grupos alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada con 1-20 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, heptilo, hexilo, y decilo.

55 Los grupos alquilo R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} , R^4 , R^5 , R^8 , R^{10} , R^{11} , R^{13a} , R^{13b} , R^{14a} , R^{14b} , R^{15a} , R^{15b} , R^{17} , R^{19} , R^{23} , R^{26a} , R^{26b} , R^{28a} y R^{28b} pueden estar perfluorados o sustituidos con 1-5 átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos alcoxi C_1 - C_4 , grupos arilo C_6 - C_{12} (los cuales pueden estar sustituidos con 1-3 átomos de halógeno).

60 Como radicales arilo arriba y abajo, particularmente R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} , R^4 , R^5 , R^8 , R^{10} , R^{11} , R^{13a} , R^{13b} , R^{14a} , R^{14b} , R^{15a} , R^{15b} , R^{26a} , R^{26b} , R^{28a} y R^{28b} , son ejemplos adecuados los radicales carbocíclicos o heterocíclicos, sustituidos y no sustituidos, con uno o más heteroátomos, tales como, por ejemplo, fenilo, naftilo, furilo, tienilo, piridilo, pirazolilo, pirimidinilo, oxazolilo, piridazinilo, pirazinilo, quinolilo, tiazolilo, benzotiazolilo y benzoxazolilo, que pueden estar sustituidos en uno o más lugares con grupos halógeno, OH, O-alquilo, CO_2H , CO_2 -alquilo, $-NH_2$, $-NO_2$, $-N_3$, $-CN$, alquilo C_1 - C_{20} , acilo C_1 - C_{20} , acil C_1 - C_{20} -oxi.

65 Como radicales arilo bi- y tricíclicos G o G' , son adecuados los radicales carbocíclicos o heterocíclicos, sustituidos y no sustituidos, con uno o más heteroátomos, tales como, por ejemplo, naftilo, antrilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, benzoxazinilo, benzofuranilo, indolilo, indazolilo, quinoxalinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tienopiridinilo, piridopiridinilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, dihidroindolilo,

que pueden estar sustituidos en uno o más lugares con grupos halógeno, OH, O-alquilo, CO₂H, CO₂-alquilo, -NH₂, -NO₂, -N₃, -CN, alquilo C₁-C₂₀, acilo C₁-C₂₀, acil C₁-C₂₀-oxi.

Los grupos aralquilo en R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^{3a}, R⁴, R⁵, R⁸, R¹⁰, R¹¹, R^{13a}, R^{13b}, R^{14a}, R^{14b}, R^{15a}, R^{15b}, R^{26a}, R^{26b}, R^{28a} y R^{28b} pueden contener en el anillo o anillos hasta 14 átomos de C, preferiblemente 6 a 10, y, en la cadena alquímica, 1 a 8, preferiblemente 1 a 4 átomos. Como radicales aralquilo son adecuados por ejemplo bencilo, feniletilo, naftilmetilo, naftiletilo, furilmetilo, tieniletilo y piridinilpropilo. Los anillos pueden estar sustituidos en uno o más lugares con grupos halógeno, OH, O-alquilo, CO₂H, CO₂-alquilo, -NO₂, -N₃, -CN, alquilo C₁-C₂₀, acilo C₁-C₂₀, acil C₁-C₂₀-oxi.

Los grupos alcoxi que están contenidos en R³⁰, R³¹ y X en la fórmula general I contienen en cada caso 1 a 20 átomos de carbono, con lo que se prefieren los grupos metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y t-butiloxi.

Como representantes de todos los grupos protectores PG (es decir, cada uno de los grupos PG, incluyendo aquellos con un superíndice) se pueden mencionar sililo sustituido con alquilo y/o arilo, alquilo C₁-C₂₀, cicloalquilo C₄-C₇, que además puede contener un átomo de oxígeno en el anillo, arilo, aralquilo C₇-C₂₀, acilo C₁-C₂₀, aroilo y alcoxi C₁-C₂₀-carbonilo. Otros grupos protectores son conocidos en la técnica, y se pueden usar como se conocen.

Como radicales alquilo, sililo y acilo para los grupos protectores PG, son adecuados los radicales que son conocidos por el experto en la técnica. Se prefieren los radicales alquilo o sililo que se pueden romper fácilmente de los éteres de alquilo o sililo correspondientes, tales como, por ejemplo, el radical metoximetilo, metoxietilo, etoxietilo, tetrahidropirano, tetrahidrofuranilo, trimetilsililo, trietilsililo, terc-butildimetilsililo, terc-butildifenilsililo, tribencilsililo, triisopropilsililo, bencilo, para-nitrobencilo, para-metoxibencilo, así como los radicales alquil-sulfonilo y aril-sulfonilo. Como radicales acilo, son adecuados, por ejemplo, formilo, acetilo, propionilo, isopropionilo, pivalilo, butyryl o benzoilo, que pueden estar sustituidos con grupos amino y/o hidroxilo.

Como grupos protectores de amino, son adecuados los radicales que son conocidos por un experto en la técnica. Por ejemplo, se pueden mencionar los grupos Alloc-, Boc-, Z-, bencilo, f-Moc, Troc, Stabase o Benzostabase.

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

El índice m en el grupo alquileo que se forma a partir de R^{1a} y R^{1b} representa preferiblemente 2, 3 ó 4.

El grupo alquilen C₂-C₁₀-α,ω-dioxi, que es posible para R³⁰, R³¹, U, V, W y X, es preferiblemente un grupo etilencetal o neopentilcetal.

Según la invención, se prefieren los compuestos que se mencionan más abajo:

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

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona

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

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona

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

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona

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

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona

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

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona

ES 2 331 506 T3

- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 5 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicciclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 10 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicciclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 15 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicciclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 20 (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicciclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 25 (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicciclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 30 (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicciclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 35 (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicciclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 40 (4S,7R,8S,9S,13E/2,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicciclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 45 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicciclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 50 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 55 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicciclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 60 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicciclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 65 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicciclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona

ES 2 331 506 T3

- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 5 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicciclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 10 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicciclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 15 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicciclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 20 (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicciclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 25 (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicciclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 30 (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicciclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 35 (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicciclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 40 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicciclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 45 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicciclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 50 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicciclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 55 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 60 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicciclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 65 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicciclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona

ES 2 331 506 T3

- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 5 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicciclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 10 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicciclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 15 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicciclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 20 (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicciclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 25 (1S/R,3S(E),7S,(10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicciclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 30 (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicciclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 35 (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicciclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 40 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicciclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 45 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicciclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 50 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicciclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 55 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicciclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 60 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 65 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicciclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona

ES 2 331 506 T3

- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 5 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 10 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 15 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 20 (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 25 (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 30 (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 35 (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 40 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 45 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 50 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 55 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 60 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 65 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona

ES 2 331 506 T3

- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 5 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicciclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 10 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicciclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 15 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicciclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 20 (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicciclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 25 (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicciclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 30 (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicciclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 35 (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicciclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 40 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicciclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 45 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicciclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 50 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicciclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 55 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicciclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 60 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 65 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicciclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona

ES 2 331 506 T3

- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 5 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 10 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 15 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 20 (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 25 (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 30 (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 35 (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 40 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8-trimetilen-12,16-dimetil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 45 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8-trimetilen-12,16-dimetil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 50 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8-trimetilen-12,16-dimetil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 55 (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 60 (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8-trimetilen-12,16-dimetil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 65 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8-trimetilen-12,16-dimetil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona

ES 2 331 506 T3

- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 5 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8-trimetilen-12,16-dimetil-4,17-dioxabicio[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 10 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8-trimetilen-12,16-dimetil-4,17-dioxabicio[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 15 (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8-trimetilen-12,16-dimetil-4,17-dioxabicio[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 20 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8-trimetilen-12,16-dimetil-4,17-dioxabicio[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 25 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8-trimetilen-12,16-dimetil-4,17-dioxabicio[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 30 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8-trimetilen-12,16-dimetil-4,17-dioxabicio[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 35 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8-trimetilen-12,16-dimetil-4,17-dioxabicio[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 40 (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8-trimetilen-12,16-dimetil-4,17-dioxabicio[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 45 (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8-trimetilen-12,16-dimetil-9,17-dioxabicio[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 50 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-metil-benzoxazol-5-il)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 55 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(2-metil-benzoxazol-5-il)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicio[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-metil-benzoxazol-5-il)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 60 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(2-metil-benzoxazol-5-il)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicio[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-metil-benzoxazol-5-il)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 65 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(2-metil-benzoxazol-5-il)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicio[14,1,0]heptadecano-5,9-diona

ES 2 331 506 T3

- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-metil-benzoxazol-5-il)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona.
- 5 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(2-metil-benzoxazol-5-il)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-metil-benzoxazol-5-il)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(3-metil-but-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 10 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(2-metil-benzoxazol-5-il)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 15 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 20 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 25 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 30 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(3-metil-but-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 35 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(quinolin-2-il)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 40 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(quinolin-2-il)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(quinolin-2-il)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 45 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(quinolin-2-il)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(quinolin-2-il)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 50 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(quinolin-2-il)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(quinolin-2-il)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 55 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(quinolin-2-il)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(quinolin-2-il)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 60 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(quinolin-2-il)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(quinolin-2-il)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(3-metil-but-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 65 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(quinolin-2-il)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona

ES 2 331 506 T3

- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-metil-benzoxazol-5-il)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 5 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(2-metil-benzoxazol-5-il)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-metil-benzoxazol-5-il)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 10 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(2-metil-benzoxazol-5-il)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-metil-benzoxazol-5-il)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 15 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(2-metil-benzoxazol-5-il)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-metil-benzoxazol-5-il)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 20 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(2-metil-benzoxazol-5-il)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-metil-benzoxazol-5-il)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(3-metil-but-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 25 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(2-metil-benzoxazol-5-il)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 30 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 35 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 40 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 45 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 50 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(3-metil-but-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 55 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(quinolin-2-il)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 60 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(quinolin-2-il)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(quinolin-2-il)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 65 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(quinolin-2-il)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona

ES 2 331 506 T3

- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(quinolin-2-il)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 5 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(quinolin-2-il)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(quinolin-2-il)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 10 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(quinolin-2-il)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(quinolin-2-il)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(3-metil-but-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 15 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(quinolin-2-il)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 20 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 25 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 30 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 35 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 40 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 45 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 50 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 55 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 60 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 65 (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona

ES 2 331 506 T3

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

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona

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

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona

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

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona

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

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona

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

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona

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

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona

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

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona

ES 2 331 506 T3

- (4S,7R (RS),8S,9S,13E/Z,16S (E)) - 4,8 - dihidroxi - 16-(2-(2 - piridil) etenil) - 1 - aza - 5,5,9,13 - tetrametil - 7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 5 (1S/R,3S (E),7S,10R (RS),11R,12S,16R/S) - 7,11 - dihidroxi - 10-(oxaciclopropilmetil - 3-(2-(2 - piridil) etenil) - 8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R (RS),8S,9S,13E/Z,16S (E)) - 4,8 - dihidroxi - 16-(1 - fluoro - 2-(2 - piridil) etenil) - 1 - aza - 5,5,9,13 - tetrametil - 7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 10 (1S/R,3S (E),7S,10R (RS),11R,12S,16R/S) - 7,11 - dihidroxi - 10-(oxaciclopropilmetil) - 3-(1 - fluoro - 2-(2 - piridil) etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R (RS),8S,9S,13E/Z,16S (E)) - 4,8 - dihidroxi - 16-(1 - cloro - 2-(2 - piridil) etenil) - 1 - aza - 5,5,9,13 - tetrametil - 7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 15 (1S/R,3S (E),7S,10R (RS),11R,12S,16R/S) - 7,11 - dihidroxi - 10-(oxaciclopropilmetil) - 3-(1 - cloro - 2-(2 - piridil) etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 20 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 25 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 30 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 35 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 40 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 45 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 50 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)-etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 55 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 60 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 65 (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona

ES 2 331 506 T3

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicio[14,1,0]heptadecano-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicio[14,1,0]heptadecano-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicio[14,1,0]heptadecano-5,9-diona

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

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicio[14,1,0]heptadecano-5,9-diona

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

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicio[14,1,0]heptadecano-5,9-diona

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

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicio[14,1,0]heptadecano-5,9-diona

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

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicio[14,1,0]heptadecano-5,9-diona

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

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicio[14,1,0]heptadecano-5,9-diona

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

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicio[14,1,0]heptadecano-5,9-diona

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

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicio[14,1,0]heptadecano-5,9-diona

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

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicio[14,1,0]heptadecano-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicio[14,1,0]heptadecano-5,9-diona

ES 2 331 506 T3

- (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 5 (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicio[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 10 (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicio[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 15 (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicio[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 20 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicio[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 25 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicio[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 30 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicio[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 35 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicio[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 40 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicio[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 45 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicio[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 50 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 55 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicio[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 60 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicio[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 65 (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicio[14,1,0]heptadecano-5,9-diona

ES 2 331 506 T3

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicio[14,1,0]heptadecano-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicio[14,1,0]heptadecano-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicio[14,1,0]heptadecano-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicio[14,1,0]heptadecano-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicio[14,1,0]heptadecano-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicio[14,1,0]heptadecano-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicio[14,1,0]heptadecano-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicio[14,1,0]heptadecano-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicio[14,1,0]heptadecano-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicio[14,1,0]heptadecano-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicio[14,1,0]heptadecano-5,9-diona

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicio[14,1,0]heptadecano-5,9-diona

ES 2 331 506 T3

- (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 5 (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicio[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 10 (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicio[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 15 (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicio[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 20 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8-trimetilen-12,16-dimetil-4-aza-17-oxabicio[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 25 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8-trimetilen-12,16-dimetil-4-aza-17-oxabicio[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 30 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8-trimetilen-12,16-dimetil-4-aza-17-oxabicio[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 35 (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8-trimetilen-12,16-dimetil-4-aza-17-oxabicio[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 40 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8-trimetilen-12,16-dimetil-4-aza-17-oxabicio[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 45 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8-trimetilen-12,16-dimetil-4-aza-17-oxabicio[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 50 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 55 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8-trimetilen-12,16-dimetil-4-aza-17-oxabicio[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 60 (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8-trimetilen-12,16-dimetil-4-aza-17-oxabicio[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 65 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8-trimetilen-12,16-dimetil-4-aza-17-oxabicio[14,1,0]heptadecano-5,9-diona

ES 2 331 506 T3

- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 5 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8-trimetilen-12,16-dimetil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 10 (1S/R,3S(E),7S,10R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8-trimetilen-12,16-dimetil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 15 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8-trimetilen-12-16-dimetil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 20 (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8-trimetilen-12,16-dimetil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 25 (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8-trimetilen-12,16-dimetil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(3-metil-but-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 30 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 35 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(3-metil-but-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 40 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(3-metil-but-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 45 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(3-metil-but-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 50 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(3-metil-but-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 55 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(3-metil-but-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 60 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(3-metil-but-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 65 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona

ES 2 331 506 T3

- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(3-metil-but-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 5 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(3-metil-but-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 10 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(3-metil-but-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 15 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(3-metil-but-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 20 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(3-metil-but-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 25 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(3-metil-but-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 30 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(3-metil-but-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 35 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(3-metil-but-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 40 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(3-metil-but-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 45 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(3-metil-but-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 50 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(3-metil-but-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 60 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(3-metil-but-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 65 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona

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

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona

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

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona

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

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona

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

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona

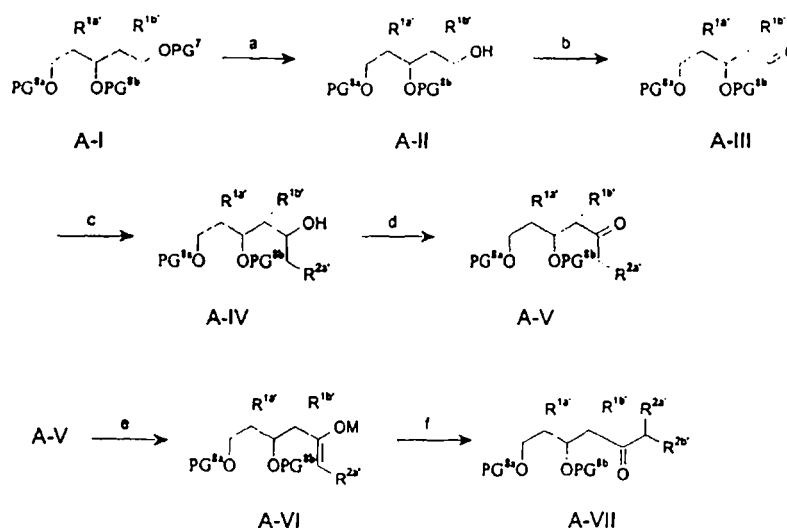
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(3-metil-but-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona

Preparación de los fragmentos parciales A_f

Los fragmentos parciales (componentes de la síntesis) de fórmula general A-1 se pueden producir partiendo de los precursores descritos en el documento WO 99/07692, tal como, por ejemplo, A-I. Esto se explica adicionalmente a título de ejemplo en el Diagrama 1.

Diagrama 1



Etapas a (A-I - A-II)

Se libera el grupo hidroxilo que está protegido mediante PG⁷ en A-I. Como grupo protector PG⁷, son adecuados los grupos protectores descritos anteriormente y que son conocidos por los expertos en la técnica, tales como, p.ej., los

radicales metoximetilo, metoxietilo, etoxietilo, tetrahidropiraniilo, tetrahidrofuranilo, trimetilsililo, trietilsililo, terc-butildimetilsililo, terc-butildifenilsililo, tribencilsililo, triisopropilsililo, bencilo, para-nitrobencilo, para-metoxibencilo, formilo, acetilo, propionilo, isopropionilo, pivalilo, butirilo o benzoílo. Por ejemplo, en "Protective Groups in Organic Synthesis", Theodora W. Green, John Wiley and Sons, se encuentra un repaso.

Se prefieren aquellos grupos protectores que se pueden romper por acción de fluoruro, tales como, p.ej., el radical trimetilsililo, terc-butildimetilsililo, terc-butil-difenilsililo, tribencilsililo, o triisopropilsililo.

Son particularmente preferidos el radical terc-butildimetilsililo, el radical triisopropilsililo y el radical terc-butildifenilsililo.

Como grupos protectores PG^{8a} y PG^{8b} , son adecuados los grupos que ya se han mencionado para PG^7 y junto con un grupo $-CR^{28a}R^{28b}$, en el que R^{28a} y R^{28b} pueden ser iguales o diferentes y significan hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , arilo, aralquilo C_7-C_{20} .

Se prefieren aquellos grupos protectores $-CR^{28a}R^{28b}$ en los que R^{28a} y R^{28b} significan alquilo C_1-C_8 , o R^{28a} significa hidrógeno y R^{28b} significa arilo.

Se prefiere especialmente un grupo $-C(CH_3)_2$.

El grupo protector PG^7 se rompe según un proceso que es conocido por un experto en la técnica. Este es un éter de sililo, adecuado así para la escisión en la reacción con fluoruros, tales como, por ejemplo, fluoruro de tetrabutylamonio, complejo de fluoruro de hidrógeno-piridina, fluoruro de potasio, o el uso de ácidos minerales diluidos, el uso de cantidades catalíticas de ácidos, tales como, p.ej., ácido para-toluenosulfónico, sal piridínica del ácido para-toluenosulfónico, ácido canfosulfónico en disoluciones alcohólicas, preferiblemente en etanol o isopropanol.

Etapa b ($A-II \Rightarrow A-III$)

La oxidación del alcohol primario en A-II al aldehído A-III se lleva a cabo según los métodos conocidos por el experto en la técnica. Por ejemplo, se puede mencionar la oxidación con clorocromato de piridinio, dicromato de piridinio, complejo de trióxido de cromo-piridina, la oxidación según Swern o métodos relacionados, p.ej. con el uso de cloruro de oxalilo en dimetilsulfóxido, el uso de peryodinano de Dess-Martin, el uso de óxidos de nitrógeno tales como, p.ej., N-óxido de N-metil-morfolino en presencia de catalizadores adecuados, tales como, p.ej., perrutenato de tetrapropilamonio en disolventes inertes. Se prefiere la oxidación según Swern, así como con N-óxido de N-metil-morfolino usando perrutenato de tetrapropilamonio.

Etapa c ($A-III \Rightarrow A-IV$)

La reacción de los aldehídos A-III para dar alcoholes de fórmula A-IV se lleva a cabo con compuestos organometálicos de fórmula teórica $M-CHR_2R^{2a'}$, en la que M representa indio, un metal alcalino, preferiblemente litio, o un metal divalente MX, en el que X representa un halógeno, y el radical $R^{2a'}$ tiene los significados mencionados anteriormente. Como metal divalente, se prefieren magnesio y cinc; como halógeno X, se prefieren cloro, bromo y yodo.

Etapa d ($A-IV \Rightarrow A-V$)

La oxidación del alcohol secundario en A-IV para dar la cetona A-V se lleva a cabo según las condiciones mencionadas en la etapa b). Se prefiere la oxidación con N-óxido de N-metil-morfolino con el uso de perrutenato de tetrapropilamonio.

Etapa e ($A-V \Rightarrow A-VI$)

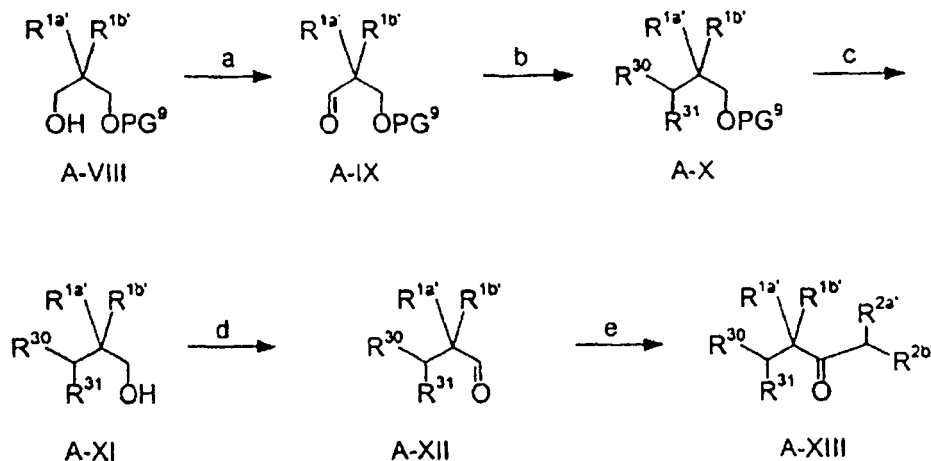
Para la introducción opcional de un radical $R^{2b'}$, que, excepto para hidrógeno, puede tener los significados ya mencionados, la cetona de fórmula general A-V se convierte en el enolato, con M en el significado del contraíón, con el uso de bases fuertes, tales como preferiblemente diisopropilamiduro de litio.

Etapa f ($A-VI \Rightarrow A-VII$)

El enolato de fórmula A-VI se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general $X-R^{2b'}$, en la que X representa un halógeno u otro grupo saliente, tal como, por ejemplo, un alquilsulfonato o arilsulfonato. Como halógeno, X es preferiblemente cloro, bromo, y yodo.

Los fragmentos parciales (componentes de la síntesis) de fórmula general A-2 se pueden producir mediante métodos conocidos, tales como se describen en Angew. Chemie 1996, 108, 2976-2978. En el Diagrama 2 se muestra otro proceso:

Diagrama 2



Etapa a (A-VIII - A-IX)

La oxidación del alcohol primario en A-VIII al aldehído A-IX se lleva a cabo según los métodos que se describen para el Diagrama 1, etapa a. Se prefiere la oxidación según Swern y con N-óxido de N-metil-morfolino usando perrutenato de tetrapropilamonio.

Etapa b (A-IX $\Rightarrow$ A-X)

El grupo carbonilo en A-IX se puede convertir opcionalmente en un cetal según los métodos que son conocidos por un experto en la técnica.

Etapa c (A-X $\Rightarrow$ A-XI)

Se libera el grupo hidroxilo que está protegido en A-X mediante PG^9 . Como grupo protector PG^9 , son adecuados los grupos protectores que se describen en el Diagrama 1, etapa a. Se prefieren aquellos grupos protectores que se pueden romper por acción de fluoruro, tales como, p.ej., el radical trimetilsililo, terc-butildimetilsililo, terc-butil-difenilsililo, tribencilsililo, o triisopropilsililo.

Se prefieren especialmente el radical terc-butildimetilsililo, el radical triisopropilsililo y el radical terc-butildifenilsililo.

Etapa d (A-XI $\Rightarrow$ A-XII)

La oxidación del alcohol primario en A-XI al aldehído A-XII se lleva a cabo según los métodos que se describen para el Diagrama 1, etapa b. Se prefiere la oxidación según Swern y con N-óxido de N-metil-morfolino usando perrutenato de tetrapropilamonio.

Etapa e (A-XII $\Rightarrow$ A-XIII)

La introducción de los radicales $\text{R}^{2a'}$ y/o $\text{R}^{2b'}$ y la producción de la cetona A-XIII se llevan a cabo como se describe en el Diagrama 1 en las etapas c a f.

Producción de los fragmentos parciales B_f

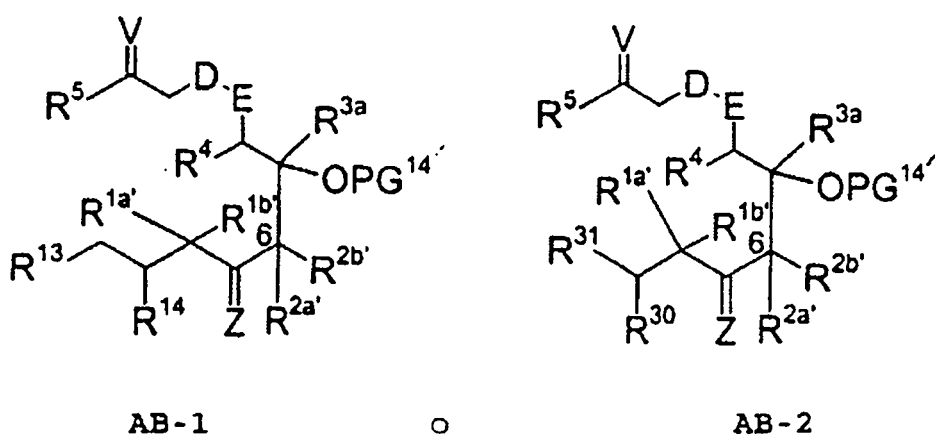
Los fragmentos parciales (componentes de la síntesis) de fórmula general B_f se pueden producir mediante métodos conocidos, tales como se describen en el documento WO 99/07692.

Producción de los fragmentos parciales C_f

Los fragmentos parciales (componentes de la síntesis) de fórmula general C_f se pueden producir como se describe en los documentos DE 197 51 200.3, DE 199 07 480.1 y WO 99/07692, así como en PCT/EP00/01333 y el Ejemplo 21.

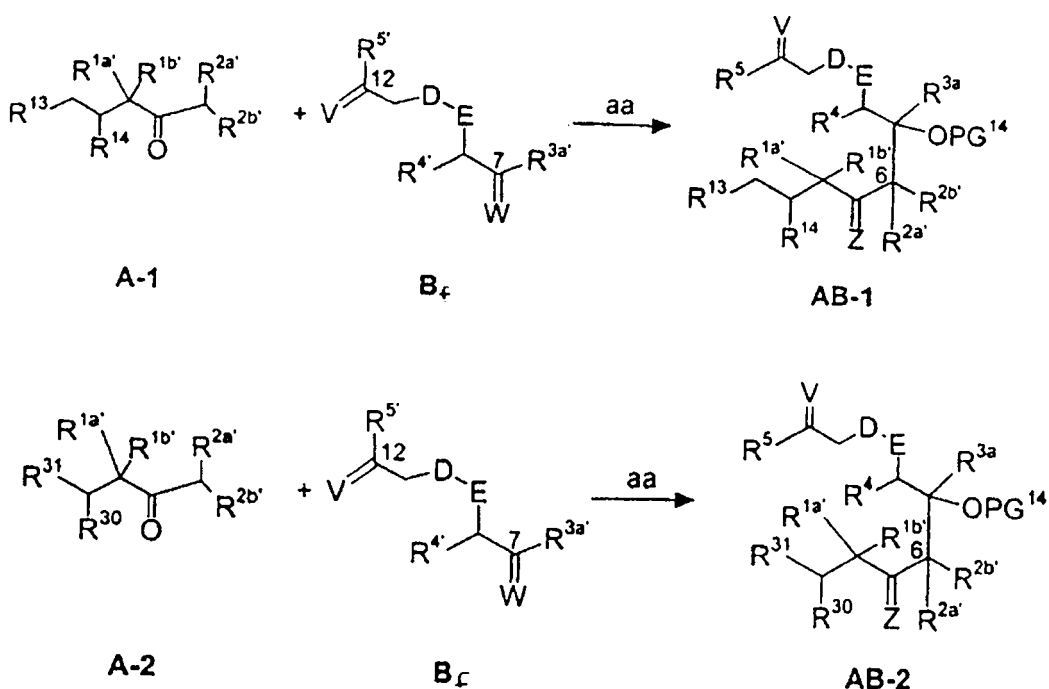
La producción de fragmentos parciales A_f , B_f y C_f , y su ciclación para formar I, también se lleva a cabo de forma análoga a lo que se describe en el documento WO 99/07692 para numerosos derivados de epotilona, con la diferencia de que, en los derivados conocidos, en la posición 6 no hay ningún radical insaturado. El documento WO 99/07692 ya confirma la utilizabilidad general del principio sintético que se describe más abajo para los compuestos según la invención. Además, en el documento WO 99/07692 se describen numerosos componentes sintéticos de fórmulas generales A_f , B_f y C_f , con los cuales, opcionalmente en forma modificada en el caso de la sustitución según la invención en el carbono 6, se pueden obtener otros compuestos de fórmula general I reivindicados aquí. Los componentes sintéticos de fórmula general C_f , en los que, como R^8 , está presente un átomo de halógeno, especialmente un átomo de flúor, cloro o bromo, son el objeto del documento DE 199 07 480.1 así como de PCT/EP00/01333.

Los fragmentos parciales de fórmula general AB



en la que $R^{1a'}$, $R^{1b'}$, $R^{2a'}$, $R^{2b'}$, R^{3a} , R^4 , R^5 , R^{13} , R^{14} , R^{30} , R^{31} , V y Z tienen los significados ya mencionados, y $PG^{14'}$ representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector PG, se pueden obtener a partir de los fragmentos mencionados anteriormente A_f y B_f según el procedimiento que se muestra en el Diagrama 3.

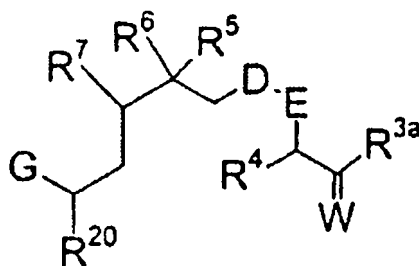
Diagrama 3



Etapa aa ($A_f + B_f = AB$)

El compuesto B_f , en el que W tiene el significado de un átomo de oxígeno, y los grupos carbonilo adicionales, opcionalmente presentes, están protegidos, se somete a alquilación con el enolato de un compuesto carbonílico de fórmula general A_f . El enolato se prepara por acción de bases fuertes, tales como, p.ej., hexametildisilazano de litio a bajas temperaturas.

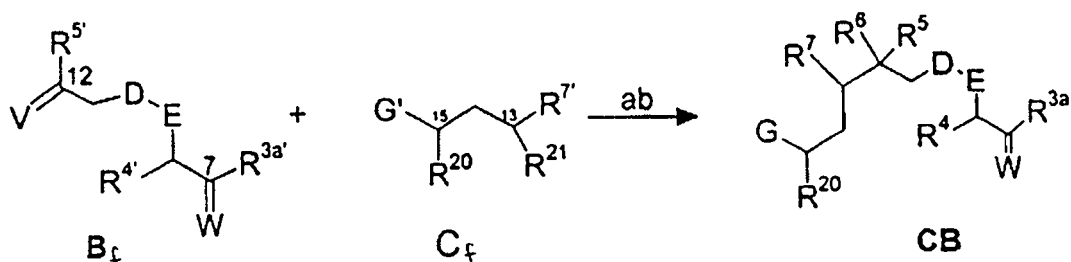
Los fragmentos parciales de fórmula general BC



BC,

en la que R^{3a} , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{20} , D, E, G y W tienen los significados ya mencionados, se obtienen a partir de los fragmentos descritos previamente B_f y C_f según el proceso que se muestra en el Diagrama 4.

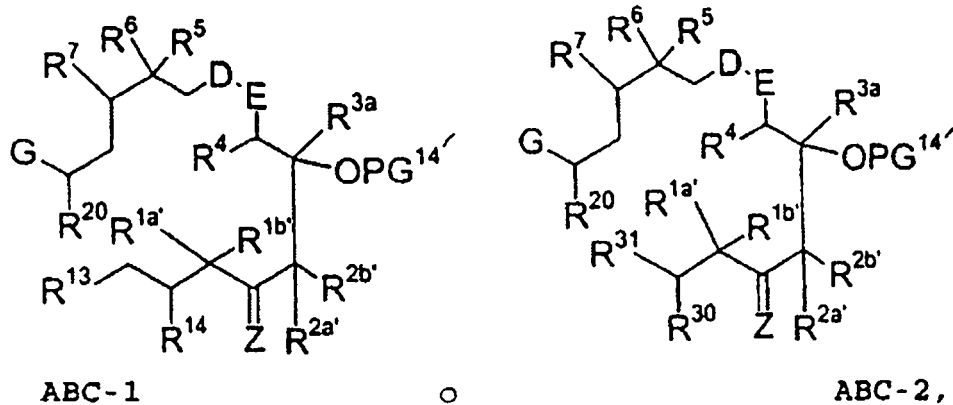
Diagrama 4



Etapa ab ($B_f + C_f = BC$)

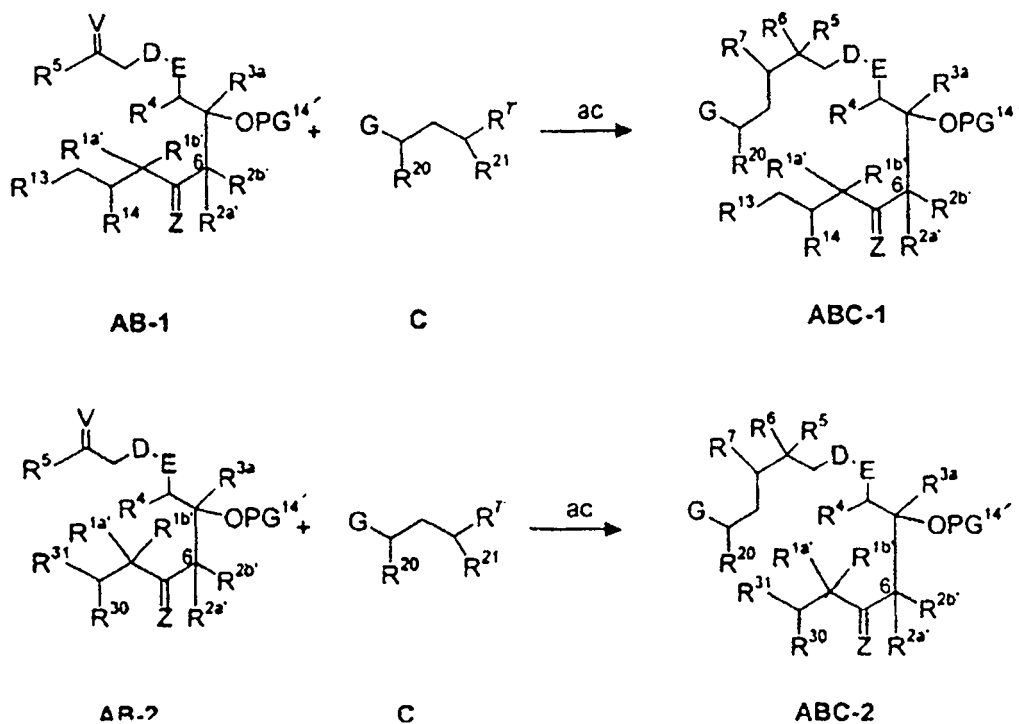
El compuesto C, en el que R^{21} tiene el significado de una sal de Wittig, y los grupos carbonilo adicionales, opcionalmente presentes, están protegidos, se desprotona mediante una base adecuada, tal como, p.ej., n-butil-litio, diisopropilamiduro de litio, terc-butanolato de potasio, hexametildisilaziduro de sodio o de litio, y se hace reaccionar con un compuesto B_f , en el que V tiene el significado de un átomo de oxígeno, y W tiene el significado de dos grupos alcoxi OR^{19} , o un grupo alquilen $C_2-C_{10}-\alpha,\omega$ -dioxi, que puede ser de cadena lineal o ramificado, o tiene H/OR^{18} .

Los fragmentos parciales de fórmula general ABC (AB + C_f)



en las que R^{1a'}, R^{1b'}, R^{2a'}, R^{2b'}, R^{3a}, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R¹³, R¹⁴, R²⁰, R³¹, D, E, G 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 AB y C previamente descritos según el proceso que se muestra en el Diagrama 5 y Diagrama 6.

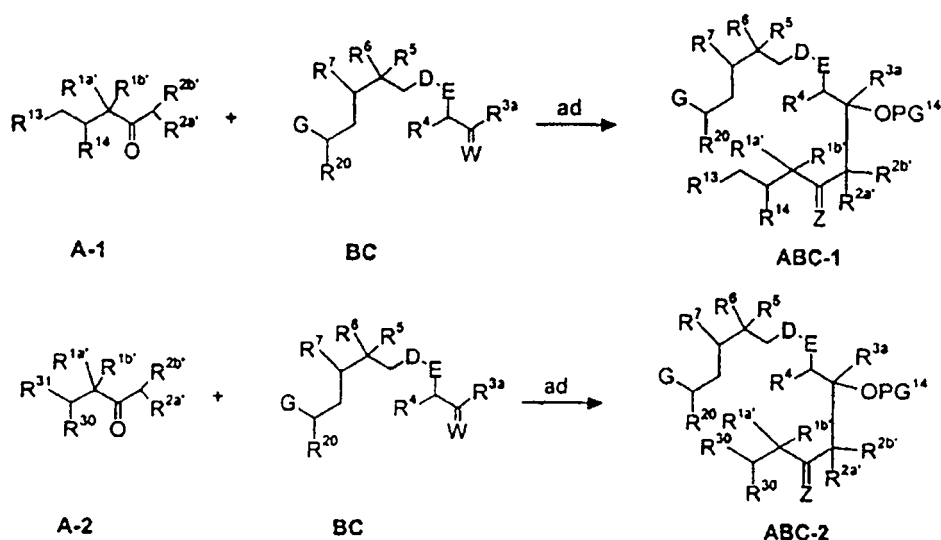
Diagrama 5



Etapa ac ($AB + C_f \Rightarrow ABC$)

El compuesto C_f , en el que R^{21} tiene el significado de una sal de Wittig, y los grupos carbonilo adicionales, opcionalmente presentes, están protegidos opcionalmente, se desprotona mediante una base adecuada, tal como, p.ej., n-butil-litio, diisopropilamido de litio, terc-butanolato de potasio, hexametildisilazido 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.

Diagrama 6



Etapa ad ($A_f + BC \Rightarrow ABC$)

El compuesto BC, en el que W tiene el significado de un átomo de oxígeno, y los grupos carbonilo adicionales, opcionalmente presentes, están protegidos, se somete a alquilación con el enolato de un compuesto carbonílico de fórmula general A_f . El enolato se prepara por acción de bases fuertes, tales como, p.ej., diisopropilamido de litio, hexametildisilazano de litio a bajas temperaturas.

Etapa ae ($ABC-1 \Rightarrow I$)

Los compuestos ABC-1, en los que R^{13} representa un ácido carboxílico CO_2H , y R^{20} representa un grupo hidroxilo o un grupo amino, se hacen reaccionar según los métodos que son conocidos por un experto en la técnica para la formación de grandes macrólidos o macrolactamas, para dar compuestos de fórmula I, en la que A-Y tiene el significado de un grupo O-C(=O) o un grupo $\text{NR}^{29}\text{-C(=O)}$. Por ejemplo, para la formación de una lactona, se prefiere el método que se describe en "Reagents for Organic Synthesis", Vol. 16, p. 353, con el uso de cloruro de ácido 2,4,6-triclorobenzoico y bases apropiadas, tales como, p.ej., trietilamina, 4-dimetilaminopiridina, hidruro de sodio. Por ejemplo, para la formación de una lactama, se prefiere la reacción del aminoácido (R^{13} es un ácido carboxílico CO_2H , y R^{20} es un grupo NHR^{29}) con azida difenilfosforílica en presencia de una base.

Etapa af ($ABC-1 \Rightarrow I$)

Los compuestos ABC-1, en los que R^{13} representa un grupo CH_2OH y R^{20} representa un grupo hidroxilo, se pueden hacer reaccionar preferiblemente con el uso de trifenilfosfina y azodiésteres, tales como, por ejemplo, el éster dietílico del ácido azodicarboxílico, para dar compuestos de fórmula I, en la que A-Y tiene el significado de un grupo O-CH_2 .

Los compuestos ABC, en los que R^{13} representa un grupo $\text{CH}_2\text{-Hal}$ o $\text{CH}_2\text{OSO}_2\text{-alquilo}$ o $\text{CH}_2\text{OSO}_2\text{-arilo}$ o $\text{CH}_2\text{OSO}_2\text{-aralquilo}$, y R^{20} representa un grupo hidroxilo, se pueden ciclar después de la desprotonación con bases adecuadas, tales como, por ejemplo, hidruro de sodio, n-butil-litio, 4-dimetilamino-piridina, la base de Hünig y alquil-hexametilsilazanos, para dar compuestos de fórmula I, en la que A-Y tiene el significado de un grupo O-CH_2 .

Etapa ag (ABC-2 $\Rightarrow$ 1)

Los compuestos ABC-2, en los que R^{30} y R^{31} representan juntos un átomo de oxígeno, y R^{20} representa un grupo $NR^{29}SO_2CH_3$, se pueden ciclar a bajas temperaturas para dar la sulfonamida I, en la que A-Y tiene el significado de un grupo $NR^{29}SO_2$, mediante la acción de bases fuertes, tales como, p.ej., diisopropilamidu de litio, hexametildisilazano de litio.

Etapa ah (ABC-2 $\Rightarrow$ 1)

Los compuestos ABC-2, en los que R^{30} y R^{31} representan juntos un átomo de oxígeno, y R^{20} representa un grupo $O-C(=O)CH_3$, se pueden ciclar a bajas temperaturas para dar la lactona I, en la que A-Y tiene el significado de un grupo $O-C(=O)$, mediante la acción de bases fuertes, tales como, p.ej., diisopropilamidu de litio, o hexametildisilazano de metal alcalino.

Etapa ah (ABC-2 $\Rightarrow$ I)

Los compuestos ABC-2, en los que R^{30} y R^{31} representan juntos un átomo de oxígeno, y R^{20} representa un grupo $CH_2C(=O)CH_3$, se pueden ciclar a bajas temperaturas para dar la lactona I, en la que A-Y tiene el significado de un grupo $CH_2C(=O)$, mediante la acción de bases fuertes, tales como, p.ej., diisopropilamidu de litio, o hexametildisilazano de metal alcalino.

Introducción del grupo nitrogenado para R^{20}

El grupo amino NHR^{29} se puede introducir en la etapa del fragmento C_f , del fragmento BC o del fragmento ABC según los métodos que son conocidos por un experto en la técnica. Se prefiere la producción a partir de la azida ($R^{20} = N_3$), que se convierte en primer lugar en la fosfamina según los métodos que son conocidos por un experto en la técnica, preferiblemente con el uso de una fosfina tal como, por ejemplo, trifenilfosfina; la fosfamina se convierte entonces en presencia de agua en la amina ($R^{20} = NHR^{29}$), que se va a proteger opcionalmente para el transcurso posterior de la reacción. La introducción de la azida se puede llevar a cabo con el uso de la reacción de Mitsunobu en presencia de azidas metálicas, preferiblemente azida de sodio o de estaño, o mediante sustitución de un grupo saliente adecuado, tal como, por ejemplo, un átomo de cloro, bromo o yodo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfonilo perfluorado, un grupo arilsulfonilo o un grupo aralquilsulfonilo por azidas.

La funcionalización flexible de los componentes A_f , B_f y C_f descritos asegura también una secuencia de uniones que se desvía del procedimiento arriba descrito, y que conduce a los componentes ABC. Estos procedimientos se enumeran en la siguiente tabla:

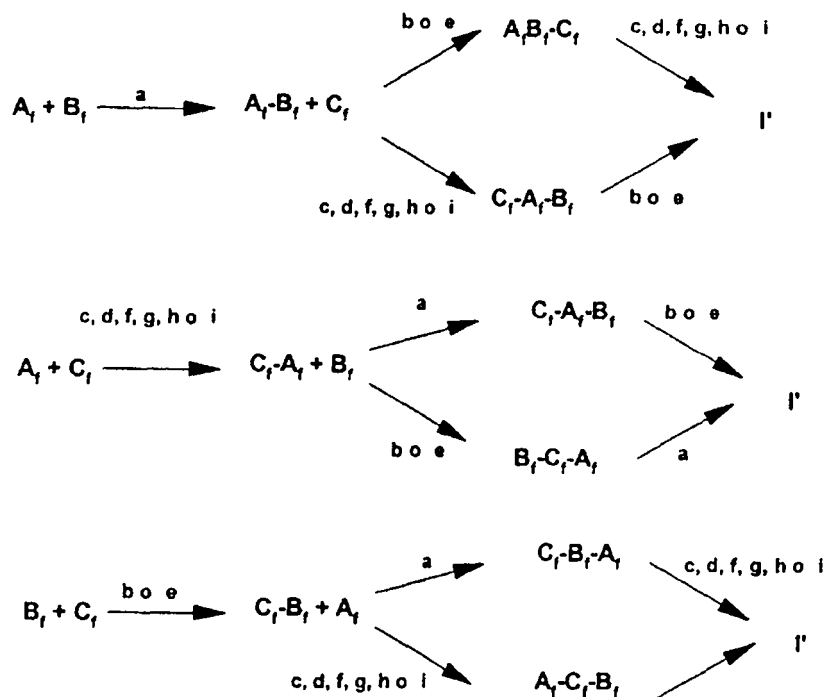
Uniones posibles	Métodos de unión a a e	Requisitos previos
$A_f + B_f \Rightarrow A_f - B_f$	a: Aldol (véase el Diagrama 3)	$Z = W = \text{oxígeno}$
$B_f + C_f \Rightarrow B_f - C_f$	b: Wittig (de forma análoga al Diagrama 4) e: McMurry	$U = \text{oxígeno y } R^{21}$ = sal de Wittig, óxido de fosfina

ES 2 331 506 T3

Uniones posibles	Métodos de unión a a e	Requisitos previos
		o fosfonato U = V = oxígeno
$A_f + C_f \Rightarrow A_f - C_f$	c: Esterificación (p.ej., de 2,4,6-triclorobenzoilo y 4-dimetilaminopiridina)	$R^{13} = CO_2R^{13b}$ o $COHal$ y $R^{20} =$ hidroxilo
	d: Eterificación (p.ej., según Mitsunobu)	$R^{13} = CH_2OH$ y $R^{20} =$ hidroxilo o OSO_2- alquilo o OSO_2- arilo o OSO_2- aralquilo
	f. formación de amida (p.ej., con $(PhO)_2P(O)N_3$ en presencia de una base en un disolvente inerte	$R^{13} = CO_2R^{13b}$ o $COHal$ y $R^{20} =$ NHR^{29}
	g. formación de cetona mediante reacción aldólica con una base fuerte.	$R^{20} = CH_2C(=O)CH_3$ y $R^{30}, R^{31} =$ oxígeno
	h. formación de sulfonamida en presencia de una base fuerte.	$R^{20} = NR^{29}SO_2CH_3$ y $R^{30}, R^{31} =$ oxígeno
	i. formación de amida en presencia de una base fuerte.	$R^{20} = NR^{29}C(=O)CH_3$ y $R^{30}, R^{31} =$ oxígeno

De acuerdo con estos procedimientos, se pueden unir los componentes A_f , B_f y C_f se pueden unir como se indica en el Diagrama 7:

Diagrama 7



Los grupos hidroxilo libres en I, A_f , B_f , C_f , AB, BC, ABC se pueden modificar funcionalmente de modo adicional mediante eterificación o esterificación; los grupos carbonilo libres mediante cetalización, formación de éteres enólicos o reducción.

La invención se refiere a todos los estereoisómeros de estos compuestos, y también a sus mezclas.

La invención también se refiere a todas las formulaciones de profármacos de estos compuestos, es decir, todos los compuestos que liberan *in vivo* un componente de ingrediente activo bioactivo de fórmula general I.

Efectos biológicos y aplicaciones de los nuevos derivados

Los nuevos compuestos de fórmula I son fármacos valiosos. Interaccionan con la tubulina, estabilizando los microtúbulos que se forman, y de este modo son capaces de influir de manera específica para las fases en la división celular. En consecuencia, los compuestos encuentran uso para tratar enfermedades o afecciones asociadas con el crecimiento, división y/o proliferación celular. Tienen aplicación particular con células neoplásicas de crecimiento rápido, cuyo crecimiento no está influido sensiblemente por mecanismos reguladores intercelulares. Los ingredientes activos que tienen propiedades de este tipo, incluyendo los compuestos de esta invención, son adecuados para tratar tumores malignos. Como aplicaciones, se pueden mencionar, por ejemplo, la terapia de carcinomas de ovario, estómago, colon, adenocarcinomas, de mama, pulmón, cabeza y cuello, el melanoma maligno, y leucemias linfocíticas y mielocíticas agudas, particularmente contra tumores asociados con ellos. Los compuestos según la invención son adecuados además debido a sus propiedades para la terapia contra la angiogénesis, así como para el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas, tales como, por ejemplo, la soriasis, la esclerosis múltiple o la artritis. Los compuestos de la invención tienen usos análogos a aquellos para derivados de epotilona conocidos, explicados anteriormente, pero con las ventajas explicadas anteriormente y más abajo. Al igual que con las epotilonas conocidas, los nuevos compuestos se pueden administrar para y de una manera análoga a fármacos conocidos tales como Taxol, pero modificados, para aprovechar sus superiores propiedades particulares con respecto a aquellos.

En otras realizaciones, para evitar la proliferación descontrolada de células y/o para una mejor compatibilidad de los implantes médicos, los nuevos compuestos, o las formulaciones farmacéuticas que los contienen, se pueden aplicar o introducir en los materiales polímeros que se usan para estos fines.

ES 2 331 506 T3

Los compuestos según la invención se pueden usar solos o en combinación con otros principios y clases de sustancias utilizables en la terapia de tumores, para lograr efectos aditivos o sinérgicos. Como ejemplos se puede mencionar la combinación con

- 5 • complejos de platino, tales como, p.ej., cisplatino, carboplatino,
- sustancias intercalantes, p.ej. de la clase de las antraciclinas, tales como, p.ej., doxorubicina, o de la clase de los antrapirazoles, tales como, p.ej., CI-941,
- 10 • sustancias que interaccionan con la tubulina, p.ej. de la clase de los alcaloides de la vinca, tales como, p.ej., vincristina, vinblastina, o de la clase de los taxanos, tales como, p.ej., taxol, taxotere, o de la clase de los macrólidos, tales como, p.ej., rizoxina, u otros compuestos, tales como, p.ej., colquicina, combretastatina A-4, discodermolida y sus análogos,
- 15 • inhibidores de las ADN-topoisomerasas, tales como, p.ej., camptotecina, etopósido, topotecán, tenipósido,
- antimetabolitos de folato o pirimidina, tales como, p.ej., lometrexol, gemcitabina,
- compuestos que alquilan el DNA, tales como, p.ej., adozelesina, distamicina A,
- 20 • inhibidores de factores de crecimiento (p.ej. de PDGF, EGF, TGF β , EGF), tales como, p.ej., somatostatina, suramina, antagonistas de la bombesina,
- inhibidores de proteína tirosina cinasas o proteína cinasas A o C, tales como, p.ej., erbstatina, genisteína, estaurosporina, limofosina, 8-Cl-cAMP,
- 25 • antihormonas de la clase de los antigestágenos, 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,
- 30 • 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 más estables (p.ej. iloprost, cicaprost, y misoprostol),
- inhibidores de proteínas RAS oncogénicas, que influyen en la transducción de señales mitóticas, tales como, por
- 35 ejemplo, inhibidores de la farnesil-proteína-transferasa,
- anticuerpos naturales o producidos sintéticamente, que están dirigidos contra factores o sus receptores, que promueven el crecimiento de tumores, tales como, por ejemplo, el anticuerpo erbB2.

40 La invención también se refiere a agentes farmacéuticos que se basan en compuestos farmacéuticamente compatibles, es decir, compuestos de fórmula general I que son no tóxicos en las dosis usadas, opcionalmente junto con adyuvantes y vehículos usados habitualmente.

45 En otras realizaciones, los compuestos según la invención se pueden encapsular con liposomas, o se pueden incluir en un clatrato de α -, β - o γ -ciclodextrina.

50 Según métodos de galénica que son conocidos en la técnica, los compuestos según la invención se pueden procesar en preparaciones farmacéuticas para la administración entérica, percutánea, parenteral o local. Se pueden administrar, por ejemplo, en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas de gel, granulados, supositorios, implantes, disoluciones acuosas o aceitosas estériles inyectables, suspensiones o emulsiones, ungüentos, cremas y geles.

55 En este caso, el ingrediente o ingredientes activos se pueden mezclar con los adyuvantes que se usan habitualmente en galénica, tales como, p.ej., goma arábiga, talco, almidón, manitol, metilcelulosa, lactosa, tensioactivos como Tweens o Myrj, estearato de magnesio, vehículos acuosos o no acuosos, derivados de parafina, agentes limpiadores, dispersantes, emulsionantes, conservantes, y agentes aromáticos para la corrección del sabor (p.ej. aceites esenciales).

60 De este modo, la invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen, como ingredientes activos, al menos un compuesto según la invención. Una unidad de dosificación contendrá preferiblemente alrededor de 0,1-100 mg de ingrediente o ingredientes activos. En seres humanos, la dosificación de los compuestos según la invención es preferiblemente aproximadamente 0,1 y 1000 mg por día.

Los ejemplos a continuación se usan para una explicación más detallada de la invención, sin pretender que esté limitada por estos ejemplos.

65 La descripción completa de todas las Solicitudes, patentes y publicaciones, citadas anteriormente o más abajo, y de las Solicitudes alemanas n^{os} 199 21 086.1, presentada el 30 de abril de 1999, y 199 54 228.7, presentada el 4 de noviembre de 1999, se incorporan aquí como referencia.

Ejemplos

Sin elaboración adicional, se cree que un experto en la técnica puede, usando la descripción precedente, utilizar la presente invención en toda su plenitud. Por lo tanto, las siguientes realizaciones específicas preferidas se han de interpretar como meramente ilustrativas, y de ninguna manera como limitativas del resto de la descripción.

En lo anterior y en los siguientes ejemplos, todas las temperaturas se dan sin corregir en grados Celsius; y, excepto que se indique de otro modo, todas las partes y porcentajes están en peso.

Ejemplo 1

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

Producción de (4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-hidroxi-5-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)-2,6,10,14-tetrametil-3-oxo-15-(2-piridil)-4-(but-3-in-1-il)-undec-6-in-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano; Variante I:

Ejemplo 1a

(3RS,4S)-4-(2-Metil-3-hidroxi-8-(trimetilsilil)-oct-7-in-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano

La disolución de 6,33 g (34 mmoles) de (4S)-4-(2-metil-1-oxo-prop-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano, que se produjo de forma análoga al procedimiento descrito en el documento DE 197 51 200.3, en 10 ml de tetrahydrofurano anhidro, se mezcla en porciones en una atmósfera de argón seco con la disolución de un total de 50 mmoles de bromuro de 5-trimetilsilil-pent-4-in-1-il-magnesio en tetrahydrofurano, se deja calentar hasta 60°C y se agita durante 1,5 horas. Se vierte sobre agua y se extrae varias veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua y disolución saturada de cloruro de sodio, y se secan sobre sulfato de sodio. El residuo que se obtuvo tras filtrar y eliminar el disolvente se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice fina con un sistema de gradiente que consiste en n-hexano y acetato de etilo. Se aíslan en cada caso como un aceite incoloro 6,22 g (19 mmoles, 56%) de los epímeros 3R y 3S cromatográficamente separables del compuesto del título y 1,35 g de (4S)-4-(2-metil-1-hidroxi-prop-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano.

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 0,14 (9H), 0,73+0,88 (3H), 0,91 (3H), 1,28-1,93 (12H), 2,21-2,33 (2H), 3,40-3,72 (2H), 3,80-4,03 (3H) ppm.

Ejemplo 1b

(4S)-4-(2-Metil-3-oxo-8-(trimetilsilil)-oct-7-in-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano

La disolución de 6,22 g (19 mmoles) de una mezcla de los compuestos, producidos según el Ejemplo 1a, en 200 ml de diclorometano anhidro, se mezcla con un tamiz molecular (4A, alrededor de 20 peletes), 4,01 g de N-óxido de N-metilmorfolino, 335 mg de perrutenato de tetrapropilamonio, y se agita durante 16 horas a 23°C en una atmósfera de argón seco. Se concentra mediante evaporación, el producto bruto que se obtiene se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice fina con un sistema de gradiente que consiste en n-hexano y acetato de etilo. Se aíslan 5,17 g (15,9 mmoles, 84%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 0,15 (9H), 1,07 (3H), 1,13 (3H), 1,28-1,36 (1H), 1,33 (3H), 1,41 (3H), 1,53-1,81 (3H), 2,22 (2H), 2,62 (2H), 3,85 (1H), 3,97 (1H), 4,06 (1H) ppm.

Ejemplo 1c

(4S(4R,5S,6S,10RS))-4-(5-Hidroxi-2,6-dimetil-3-oxo-4-(4-(trimetilsilil)-but-3-in-1-il)-10-[[difenil(1,1-dimeteil)silil]oxi]-undec-6-in-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano (A) y (4S(4S,5R,6S,10RS))-4-(5-hidroxi-2,6-dimetil-3-oxo-4-(4-(trimetilsilil)-but-3-in-1-il)-10-[[difenil(1,1-dimeteil)silil]oxi]-undec-6-in-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano (B)

La disolución de 1,33 ml de diisopropilamina en 35 ml de tetrahydrofurano anhidro se enfría en una atmósfera de argón seco hasta -30°C, se mezcla con 4,28 ml de una disolución 2,4 molar de n-butil-litio en n-hexano y se agita durante otros 15 minutos. A -78°C, la disolución de 2,87 g (8,84 mmoles) del compuesto, producido según el Ejemplo 1c, en 35 ml de tetrahydrofurano, se añade en gotas y se deja reaccionar durante 1 hora. Después, se mezcla lentamente con la disolución de 3,93 g (10,3 mmoles) de (2S, 6RS)-2-metil-6-(terc-butil-difenilsililoxi)-heptanal, que se produjo de forma análoga al procedimiento descrito en el documento DE 197 51 200.3, en 35 ml de tetrahydrofurano, y se vierte en disolución saturada de cloruro de amonio después de 1 hora. Se diluye con agua, se extrae varias veces con acetato de etilo, los extractos orgánicos combinados se lavan con disolución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran mediante evaporación a vacío. Después de la cromatografía en columna sobre

ES 2 331 506 T3

gel de sílice con un sistema de gradiente que consiste en n-hexano y acetato de etilo, se obtienen 2,40 g (3,39 mmoles, 38%) del compuesto del título A y 1,52 g (2,15 mmoles, 24%) del diastereómero B, además del material de partida.

RMN ¹H (CDCl₃) de A: δ = 0,16 (9H), 0,83 (3H), 1,00 (3H), 1,02 (3H), 1,04 (9H), 1,10-1,77 (10H), 1,28 (3H), 1,31 (3H), 1,37 (3H), 1,83-2,03 (2H), 2,19-2,38 (2H), 3,52 (1H), 3,62 (1H), 3,78-3,92 (2H), 3,98 (1H), 4,23 (1H), 7,30-7,46 (6H), 7,67 (4H) ppm.

RMN ¹H (CDCl₃) de B: δ = 0,13 (9H), 0,86+0,92 (3H), 0,95-1,77 (16H), 1,03 (9H), 1,21+1,25 (3H), 1,32 (3H), 1,40 (3H), 1,88-2,09 (2H), 2,26 (1H), 2,39 (1H), 3,29-3,54 (2H), 3,77-3,90 (2H), 3,96 (1H), 4,18 (1H), 7,31-7,46 (6H), 7,67 (4H) ppm.

Ejemplo 1d

(4S(4R,5S,6S,10RS))-4-(2,6-Dimetil-3-oxo-4-(4-(trimetilsilil)-5-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)-but-3-in-1-il)-10-[[difenil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-undec-6-in-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano

La disolución de 2,35 g (3,32 mmoles) de compuesto A, producido según el Ejemplo 1c, en 55 ml de diclorometano anhidro, se mezcla en una atmósfera de argón seco con 3,04 ml de 3,4-dihidro-2H-pirano, 0,67 g de ácido p-toluenosulfónico, y se agita durante 48 horas a 23°C. Se vierte en una disolución saturada de bicarbonato de sodio, la fase orgánica se separa, y se seca sobre sulfato de sodio. Tras filtrar y eliminar el disolvente, el residuo se cromatografía sobre gel de sílice fina con una mezcla que consiste en n-hexano y acetato de etilo. Se aíslan 2,29 g (2,89 mmoles, 87%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 0,05 (9H), 0,88-2,15 (28H), 1,03 (9H), 1,41 (3H), 1,59 (3H), 2,21-2,48 (1H), 3,31-4,53 (9H), 7,30-7,45 (6H), 7,69 (4H) ppm.

Ejemplo 1e

(4S(4R,5S,6S,10RS))-4-(2,6-Dimetil-10-hidroxi-3-oxo-5-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)-4-(but-3-in-1-il)-undec-6-in-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano

La disolución de 2,48 g (3,13 mmoles) del compuesto, producido según el Ejemplo 1d, en 25 ml de tetrahydrofurano anhidro, se mezcla en una atmósfera de argón seco con 12,5 ml de una disolución 1 molar de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahydrofurano, y se agita durante 4 horas a 23°C. Se mezcla con disolución saturada de bicarbonato de sodio, se extrae varias veces con acetato de etilo, se lava con disolución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. El residuo que se obtiene tras filtrar y eliminar el disolvente se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice fina con un sistema de gradiente que consiste en n-hexano y acetato de etilo. Se aíslan 1,41 g (2,93 mmoles, 94%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

Ejemplo 1f

(4S(4R,5S,6S,10RS))-4-(2,6-Dimetil-3,10-dioxo-5-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)-4-(but-3-in-1-il)-undec-6-in-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano

De forma análoga al Ejemplo 1b, se hacen reaccionar 1,27 g (2,63 mmoles) del compuesto, producido según el Ejemplo 1e, y, después del tratamiento y la purificación, se aíslan 1,14 g (2,38 mmoles, 91%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 0,95-2,48 (29H), 0,98+1,01 (3H), 1,42 (3H), 2,13 (3H), 3,29-3,47 (2H), 3,64-4,04 (4H), 4,20+4,32 (1H), 4,39+4,50 (1H) ppm.

Ejemplo 1g

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-[[Difenil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-5-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)-2,6,10,14-tetrametil-3-oxo-15-(2-piridil)-4-(but-3-in-1-il)-undec-6-in-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano

La suspensión de 2,87 g (3,57 mmoles) de yoduro de (5E,3S)-[3-[[[1,1-dimetiletil]difenilsilil]oxi]-4-metil-5-(2-piridil)-pent-4-en-1-il]-trifenilfosfonio, que se produjo de forma análoga al procedimiento descrito en el documento DE 197 51 200.3, en 11 ml de tetrahydrofurano anhidro, se mezcla a 0°C en una atmósfera de argón seco con 2,72 ml de una disolución 1,6 M de n-butil-litio en n-hexano, y se deja calentar hasta 23°C. La disolución de 1,14 g (2,38 mmoles) del compuesto, producido según el Ejemplo 1f, en 11 ml de tetrahydrofurano, se añade lentamente en gotas a la disolución roja, se deja agitar durante 2 horas, se vierte sobre disolución saturada de cloruro de amonio y se extrae varias veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de sodio, y se concentran mediante evaporación a vacío. Después de la cromatografía en columna sobre gel de sílice con un sistema de gradiente

ES 2 331 506 T3

que consiste en n-hexano y acetato de etilo, se obtienen 860 mg (0,98 mmoles, 41%) del compuesto del título, además de 20% de material de partida.

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 0,82-2,41 (41H), 1,05 (9H), 2,00 (3H), 3,23-3,45 (2H), 3,60-4,02 (3H), 4,08-4,51 (3H), 4,92-5,24 (1H), 6,16-6,76 (1H), 6,92-7,08 (2H), 7,21-7,43 (6H), 7,49-7,72 (5H), 8,55 (1H) ppm.

Ejemplo 1h; Variante I

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-Hidroxi-5-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)-2,6,10,14-tetrametil-3-oxo-15-(2-piridil)-4-(but-3-in-1-il)-undec-6-in-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano

De forma análoga al Ejemplo 1b, se hacen reaccionar 482 mg (550 μmoles) del compuesto que se produce según el Ejemplo 1g, y, después del tratamiento y la purificación, se aíslan 256 mg (401 μmoles, 73%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 0,88-2,48 (35H), 1,42 (3H), 1,64+1,72 (3H), 2,08 (3H), 3,29-3,47 (2H), 3,64-4,04 (4H), 4,12-4,35 (2H), 4,41+4,51 (1H), 5,20 (1H), 6,59 (1H), 7,09 (1H), 7,23 (1H), 7,63 (1H), 8,60 (1H) ppm.

Producción de (4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-hidroxi-5-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)-2,6,10,14-tetrametil-3-oxo-15-(2-piridil)-4-(but-3-in-1-il)-undec-6-in-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano; Variante II

Ejemplo 1i

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-[[Difenil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-5-hidroxi-2,6,10,14-tetrametil-3-oxo-15-(2-piridil)-4-(4-(trimetilsilil)-but-3-in-1-il)-undec-6-in-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano (A) y (4S(4S,5R,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-[[difenil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-5-hidroxi-2,6,10,14-tetrametil-3-oxo-15-(2-piridil)-4-(4-(trimetilsilil)-but-3-in-1-il)-undec-6-in-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano (B)

De forma análoga al Ejemplo 1c, se hacen reaccionar 2,85 g (8,78 mmoles) del compuesto, producido según el Ejemplo 1b, con 3,62 g (6,71 mmoles) de (2S, 6E/Z, 9S, 10E)-2,6,10-trimetil-9-[[difenil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-1-oxo-11-(2-piridil)-undeca-6,10-dieno, que se produjo de forma análoga al procedimiento descrito en el documento DE 197 51 200.3, y, después del tratamiento y la purificación, además del material de partida, se aislaron en cada caso como un aceite incoloro 1,28 g (1,48 mmoles, 22%) del compuesto del título C así como 1,73 g (2,00 mmoles, 30%) del compuesto del título B.

RMN ¹H (CDCl₃) de A: δ = 0,13 (9H), 0,86-2,52 (36H), 1,08 (9H), 1,42+1,58 (3H), 2,01 (3H), 3,32-4,85 (9H), 5,00 (1H), 6,23 (1H), 6,97-7,09 (2H), 7,21-7,45 (6H), 7,57 (1H), 7,61-7,75 (4H), 8,56 (1H) ppm.

RMN ¹H (CDCl₃) de B: δ = 0,12 (9H), 0,77-2,53 (36H), 1,08 (9H), 1,38+1,62 (3H), 2,00 (3H), 3,23-4,86 (9H), 5,02 (1H), 6,23 (1H), 6,96-7,09 (2H), 7,19-7,47 (6H), 7,53-7,76 (5H), 8,57 (1H) ppm.

Ejemplo 1j

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-[[Difenil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-5-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)-2,6,10,14-tetrametil-3-oxo-15-(2-piridil)-4-(4-(trimetilsilil)-but-3-in-1-il)-undec-6-in-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano

De forma análoga al Ejemplo 1d, se hacen reaccionar 1,16 g (1,34 mmoles) del compuesto que se produce según el Ejemplo 1i, y, después del tratamiento y la purificación, se aíslan 1,12 g (1,18 mmoles, 88%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 0,13 (9H), 0,86-2,52 (39H), 1,08 (9H), 2,01 (3H), 3,32-4,85 (9H), 5,00 (1H), 6,22 (1H), 6,96-7,09 (2H), 7,21-7,44 (6H), 7,56 (1H), 7,61-7,75 (4H), 8,56 (1H) ppm.

Ejemplo 1h

Variante II (4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-hidroxi-5-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)-2,6,10,14-tetrametil-3-oxo-15-(2-piridil)-4-(but-3-in-1-il)-undec-6-in-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano

De forma análoga al Ejemplo 1e, se hacen reaccionar 1,12 g (1,18 mmoles) del compuesto que se produce según el Ejemplo 1j, y, después del tratamiento y la purificación, se aíslan 654 mg (1,03 mmoles, 87%) del compuesto del título como un aceite incoloro. La cobertura del espectro de RMN ¹H es idéntica a la descrita en el Ejemplo 1h, Variante I.

ES 2 331 506 T3

Ejemplo 1k

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-1,3,7,15-Tetrahidroxi-4,4,8,12,16-pentametil-17-(2-piridil)-6-(but-3-in-1-il)-heptadeca-12,16-dien-5-ona

La disolución de 654 mg (1,03 mmoles) del compuesto, producido según el Ejemplo 1h, en 27 ml de etanol anhidro, se mezcla en una atmósfera de argón seco con 588 mg de monohidrato del ácido p-toluenosulfónico, y se agita durante 3 horas a 23°C. Tras eliminar el disolvente, el residuo se cromatografía sobre gel de sílice fina con una mezcla de n-hexano y acetato de etilo. Se aíslan 484 mg (942 μ moles, 91%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

RMN ^1H (CDCl_3): δ = 0,90+0,92 (3H), 1,07 (3H), 1,11-2,16 (14H), 1,29 (3H), 1,63+1,42 (3H), 2,00+2,02 (3H), 2,20-2,60 (4H), 2,98 (1H), 3,48-3,67 (2H), 3,78-3,93 (2H), 4,06-4,23 (3H), 5,16+5,24 (1H), 6,52+6,57 (1H), 7,11 (1H), 7,30 (1H), 7,66 (1H), 8,58 (1H) ppm.

Ejemplo 1l

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-1,3,7,15-Tetraquis-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-4,4,8,12,16-pentametil-17-(2-piridil)-6-(but-3-in-1-il)-heptadeca-12,16-dien-5-ona

La disolución de 673 mg (1,31 mmoles) del compuesto, producido según el Ejemplo 1k, en 37 ml de diclorometano anhidro, se enfría en una atmósfera de argón seco hasta -78°C, se mezcla con 2,14 ml de 2,6-lutidina, 2,41 ml de éster terc-butildimetilsilílico del ácido trifluorometanosulfónico, se deja calentar en 2 horas hasta 0°C y se agita durante otras 2 horas. Se vierte en disolución saturada de bicarbonato de sodio, y se extrae veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de sodio y se concentran mediante evaporación a vacío. Después de la cromatografía en columna sobre gel de sílice con un sistema de gradiente que consiste en n-hexano y acetato de etilo, se aíslan 1,11 g (1,29 mmoles, 99%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

RMN ^1H (CDCl_3): δ = -0,01-0,12 (24H), 0,82-2,33 (55H), 1,08 (3H), 1,22 (3H), 1,60+1,68 (3H), 2,05 (3H), 3,22 (1H), 3,51-3,73 (2H), 3,81 (1H), 3,92 (1H), 4,11 (1H), 5,18 (1H), 6,47 (1H), 7,08 (1H), 7,22 (1H), 7,61 (1H), 8,59 (1H) ppm.

Ejemplo 1m

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-1-Hidroxi-3,7,15-tris-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-4,4,8,12,16-pentametil-17-(2-piridil)-6-(but-3-in-1-il)-heptadeca-12,16-dien-5-ona

La disolución de 1,10 mg (1,13 mmoles) del compuesto, producido según el Ejemplo 1l, en una mezcla de 14 ml de diclorometano y 14 ml de metanol se mezcla a 23°C en una atmósfera de argón seco con 312 mg de ácido canfo-10-sulfónico, y se agita durante 2 horas. Se vierte en una disolución saturada de bicarbonato de sodio y se extrae varias veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de sodio y se concentran mediante evaporación a vacío. Después de la cromatografía en columna sobre gel de sílice fina con un sistema de gradiente que consiste en n-hexano y acetato de etilo, se aíslan 814 mg (950 μ moles, 84%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

RMN ^1H (CDCl_3): δ = 0,01-0,13 (18H), 0,83-2,33 (47H), 1,12 (3H), 1,23 (3H), 1,61+1,68 (3H), 2,05 (3H), 3,28 (1H), 3,68 (2H), 3,84 (1H), 4,02-4,18 (2H), 5,18 (1H), 6,48 (1H), 7,08 (1H), 7,22 (1H), 7,61 (1H), 8,60 (1H) ppm.

Ejemplo 1n

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-3,7,15-Tris-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-4,4,8,12,16-pentametil-5-oxo-17-(2-piridil)-6-(but-3-in-1-il)-heptadeca-12,16-dienal

La disolución de 0,129 ml de cloruro de oxalilo en 6,3 ml de diclorometano anhidro se enfría en una atmósfera de argón seco hasta -70°C, se mezcla con 209 μ l de dimetilsulfóxido, la disolución de 814 mg (950 μ moles) del compuesto, producido según el Ejemplo 1m, en 6,3 ml de diclorometano anhidro, y se agita durante 0,5 horas. Después, se mezcla con 646 μ l de trietilamina, se deja reaccionar durante 1 hora a -30°C, y se mezcla con n-hexano y disolución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se separa, la fase acuosa se extrae varias veces más con n-hexano, los extractos orgánicos combinados se lavan con agua y se secan sobre sulfato de magnesio. El residuo que se obtiene tras filtrar y eliminar el disolvente se hace reaccionar posteriormente sin purificación.

Ejemplo 1o

Ácido (3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-3,7,15-Tris-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-4,4,8,12,16-pentametil-5-oxo-17-(2-piridil)-6-(but-3-in-1-il)-heptadeca-12,16-dienoico (A) y ácido (3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-3,7,15-tris-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-4,4,8,12,16-pentametil-5-oxo-17-(2-piridil)-6-(but-3-in-1-il)-heptadeca-12,16-dienoico (B)

La disolución de 852 mg (máx. 950 μ moles) del compuesto, producido según el Ejemplo 1n, en 23 ml de acetona, se enfría hasta -30°C, se mezcla con 1,19 ml de una disolución de ácido cromosulfúrico 8N estandarizada, y se agita durante 1 hora. Se vierte en una mezcla que consiste en agua y éter dietílico, la fase orgánica se lava con disolución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. Tras filtrar y eliminar el disolvente, el residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice fina con un sistema de gradiente que consiste en n-hexano y acetato de etilo. Se aíslan en cada caso como un aceite incoloro 298 mg (342 moles, 36% con relación al aducto en el Ejemplo 1l) del compuesto del título A, así como 234 mg (269 μ moles, 28% con relación al aducto en el Ejemplo 1l) del compuesto del título B.

RMN ^1H (CDCl_3) de A: δ = -0,02-0,15 (18H), 0,81-0,99 (30H), 1,05-2,3 (15H), 1,12 (3H), 1,24 (3H), 1,71 (3H), 1,92 (3H), 2,38 (1H), 2,51 (1H), 3,27 (1H), 3,80 (1H), 4,17 (1H), 4,43 (1H), 5,23 (1H), 6,67 (1H), 7,18 (1H), 7,36 (1H), 7,72 (1H), 8,62 (1H) ppm.

RMN ^1H (CDCl_3) de B: δ = -0,01-0,19 (18H), 0,80-0,96 (30H), 1,00-2,45 (16H), 1,13 (3H), 1,27 (3H), 1,57 (3H), 1,94 (3H), 2,54 (1H), 3,28 (1H), 3,88 (1H), 4,13 (1H), 4,40 (1H), 5,12 (1H), 6,49 (1H), 7,18 (1H), 7,38 (1H), 7,71 (1H), 8,62 (1H) ppm.

Ejemplo 1p

Ácido (3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-15-Hidroxi-3,7-bis-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-4,4,8,12,16-pentametil-5-oxo-17-(2-piridil)-6-(but-3-in-1-il)-heptadeca-12,16-dienoico

De forma análoga al Ejemplo 1e, se hacen reaccionar 298 mg (342 μ moles) del compuesto A, producido según el Ejemplo 1o, y, después del tratamiento, se aíslan 294 mg (máx. 342 μ moles) del compuesto del título como un producto bruto, que se hace reaccionar posteriormente sin purificación.

Ejemplo 1q

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Bis-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

La disolución de 294 mg (máx. 342 μ moles) del compuesto, producido según el Ejemplo 1p, en una mezcla que consiste en 2,6 ml de tetrahidrofurano anhidro y 30 ml de tolueno, se mezcla en una atmósfera de argón seco con 284 μ l de trietilamina, 268 μ l de cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo, y se agita durante 20 minutos. Esta disolución se añade en gotas en 4,5 horas a la disolución de 434 mg de 4-dimetilaminopiridina en 132 ml de tolueno, y se agita durante 0,5 hora más a 23°C. Se concentra mediante evaporación, se recoge en un poco de diclorometano, y se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice fina con un sistema de gradiente que consiste en n-hexano y acetato de etilo. Se aíslan 136 mg (184 μ moles, 54%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

RMN ^1H (CDCl_3): δ = -0,08 (3H), 0,13 (9H), 0,80-2,32 (12H), 0,85 (9H), 0,94 (9H), 0,99 (3H), 1,15 (3H), 1,24 (3H), 1,68 (3H), 2,13 (3H), 2,47 (1H), 2,59-2,89 (3H), 3,11 (1H), 4,00 (1H), 4,06 (1H), 5,00 (1H), 5,18 (1H), 6,57 (1H), 7,10 (1H), 7,26 (1H), 7,63 (1H), 8,60 (1H) ppm.

Ejemplo 1r

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

La disolución de 20 mg (27 μ moles) del compuesto, producido según el Ejemplo 1p, en 2 ml de tetrahidrofurano anhidro, se mezcla en una atmósfera de argón seco en porciones con un total de 0,57 ml de complejo de HF-piridina, y se agita a 23°C durante 24 horas. Se vierte en disolución saturada de bicarbonato de sodio, se extrae varias veces con diclorometano, y los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de sodio. Tras filtrar y eliminar el disolvente, el residuo que se obtiene se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice fina con una mezcla que consiste en n-hexano y acetato de etilo. Se aíslan 9,1 mg (17,9 μ moles, 66%) del compuesto del título como un aceite incoloro, así como mg de monosililéter.

ES 2 331 506 T3

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 1,09 (6H), 1,19-2,12 (11H), 1,38 (3H), 6,9 (3H), 2,06 (3H), 2,21-2,41 (3H), 2,50 (1H), 2,63 (1H), 2,68 (1H), 3,53 (1H), 3,70 (1H), 4,42 (1H), 4,59 (1H), 5,12 (1H), 5,22 (1H), 6,61 (1H), 7,13 (1H), 7,29 (1H), 7,68 (1H), 8,53 (1H) ppm.

5 Ejemplo 2

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

10 Ejemplo 2a

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Bis-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

15 La disolución de 25 mg (34 μmoles) del compuesto, producido según el Ejemplo 1q, en 3 ml de etanol, se mezcla con 25 μl de piridina, una cantidad catalítica de paladio sobre sulfato de bario (10%), y se hidrogena a 1 atmósfera de hidrógeno. Tras filtrar y eliminar el disolvente, el residuo se purifica mediante cromatografía sobre una placa de capa fina analítica. Como disolvente móvil, se usa una mezcla de n-hexano y acetato de etilo. Se aíslan 13 mg (18 μmoles, 52%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

20 RMN ¹H (CDCl₃): δ = -0,10 (3H), 0,06 (3H), 0,11 (6H), 0,80-2,20 (11H), 0,83 (9H), 0,92 (9H), 0,98 (3H), 1,12 (3H), 1,19 (3H), 1,67 (3H), 2,12 (3H), 2,43 (1H), 2,55-2,82 (3H), 3,07 (1H), 4,00 (1H), 4,03 (1H), 4,90-5,03 (3H), 5,18 (1H), 5,72 (1H), 6,57 (1H), 7,09 (1H), 7,25 (1H), 7,62 (1H), 8,59 (1H) ppm.

25 Ejemplo 2b

30 *(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona*

De forma análoga al Ejemplo 1, se hacen reaccionar 10,3 mg (14 μmoles) del compuesto que se produce según el Ejemplo 2a, y, después del tratamiento y la purificación, se aíslan 5,7 mg (11 μmoles, 80%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

35 RMN ¹H (CDCl₃): δ = 1,04 (3H), 1,09 (3H), 0,25-2,38 (13H), 1,36 (3H), 1,70 (3H), 2,07 (3H), 2,48 (1H), 2,63 (1H), 2,74 (1H), 3,31 (1H), 3,69 (1H), 4,38 (1H), 4,61 (1H), 4,97 (1H), 5,02 (1H), 5,11 (1H), 5,19 (1H), 5,77 (1H), 6,60 (1H), 7,13 (1H), 7,29 (1H), 7,68 (1H), 8,54 (1H) ppm.

40 Ejemplo 3

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

45 Ejemplo 3a

Ácido (3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-15-hidroxi-3,7-bis-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-4,4,8,12,16-pentametil-5-oxo-17-(2-piridil)-6-(but-3-in-1-il)-heptadeca-12,16-dienoico

50 De forma análoga al Ejemplo 1e, se hacen reaccionar 234 mg (269 μmoles) de compuesto B, que se produce según el Ejemplo 10, y, después del tratamiento, se aíslan 229 mg (máx. 269 μmoles) del compuesto del título como un producto bruto, que se hace reaccionar posteriormente sin purificación.

55 Ejemplo 3b

60 *(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Bis-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona*

De forma análoga al Ejemplo 1q, se hacen reaccionar 229 mg (máx. 269 μmoles) del compuesto que se produce según el Ejemplo 3a, y, después del tratamiento y la purificación, se aíslan 112 mg (152 μmoles, 56%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

65 RMN ¹H (CDCl₃): δ = 0,05 (3H), 0,11 (6H), 0,15 (3H), 0,80-2,30 (33H), 1,13 (3H), 1,21 (3H), 1,62 (3H), 2,61 (3H), 2,40-2,72 (4H), 3,10 (1H), 3,91 (1H), 4,46 (1H), 5,22 (1H), 5,30 (1H), 6,56 (1H), 7,09 (1H), 7,20 (1H), 7,62 (1H), 8,60 (1H) ppm.

ES 2 331 506 T3

Ejemplo 3c

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

De forma análoga al Ejemplo 1, se hacen reaccionar 72 mg (98 μ moles) del compuesto que se produce según el Ejemplo 3b, y, después del tratamiento y la purificación, se aíslan 32 mg (63 μ moles, 64%) del compuesto del título como una espuma incolora.

RMN ^1H (CDCl_3): δ = 1,00 (3H), 1,04 (3H), 1,30-2,71 (16H), 1,32 (3H), 1,61 (3H), 2,10 (3H), 3,63 (1H), 3,70 (1H), 3,86 (1H), 3,99 (1H), 4,48 (1H), 5,10 (1H), 5,41 (1H), 6,58 (1H), 7,13 (1H), 7,33 (1H), 7,68 (1H), 8,54 (1H) ppm.

Ejemplo 4

(1*S*,3*S*(*E*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*R*)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona (A) y (1*R*,3*S*(*E*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*S*)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona (B)

La disolución de 5 mg (10 μ moles) del compuesto, producido según el Ejemplo 1, en 1 ml de diclorometano, se mezcla en una atmósfera de argón seco a -20°C con 11,3 μ l de una disolución al 20% de ácido trifluoroacético en diclorometano y 5,6 mg de ácido m-cloroperbenzoico (60%). Se agita durante 18 horas a -18°C, se vierte sobre disolución saturada de tiosulfato de sodio, se extrae varias veces con diclorometano, los extractos orgánicos combinados se lavan con disolución de bicarbonato de sodio, con disolución saturada de cloruro de sodio, y se secan sobre sulfato de magnesio. El residuo que se obtiene tras filtrar y eliminar el disolvente se purifica mediante cromatografía sobre una placa de capa fina analítica. Como disolvente móvil y eluyente, se usa una mezcla que consiste en diclorometano y etanol. Se aíslan en cada caso como un aceite incoloro 1,3 mg (2,5 μ moles, 25%) del compuesto del título A (o B) y 2,0 mg (3,8 μ moles, 39%) del compuesto del título B (o A).

RMN ^1H (CDCl_3) de A (o B): δ = 1,01 (3H), 1,07 (3H), 1,23-2,20 (13H), 1,30 (3H), 1,46 (3H), 2,10 (3H), 2,26 (1H), 2,40 (1H), 2,58 (1H), 2,82 (1H), 2,97 (1H), 3,63 (2H), 4,39 (1H), 5,22 (1H), 5,47 (1H), 6,61 (1H), 7,15 (1H), 7,28 (1H), 7,69 (1H), 8,55 (1H) ppm.

RMN ^1H (CDCl_3) de B (o A): δ = 0,98 (3H), 1,08 (3H), 1,27-2,19 (13H), 1,32 (3H), 1,43 (3H), 2,12 (3H), 2,30 (1H), 2,48 (1H), 2,70 (1H), 2,96 (1H), 3,15 (1H), 3,47 (1H), 3,57 (1H), 4,01 (1H), 4,49 (1H), 5,50 (1H), 6,67 (1H), 7,12 (1H), 7,27 (1H), 7,66 (1H), 8,58 (1H) ppm.

Ejemplo 5

(1*S*,3*S*(*E*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*R*)-7,11-Dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona (A) y (1*R*,3*S*(*E*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*S*)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona (B)

De forma análoga al Ejemplo 4, se hacen reaccionar 6,6 mg (13 μ moles) del compuesto que se produce según el Ejemplo 2, y, después del tratamiento y la purificación, se aíslan en cada caso como una espuma incolora 1,4 mg (2,7 μ moles, 20%) del compuesto del título A (o B) y 0,9 mg (1,7 μ moles, 13%) del compuesto del título B (o A).

RMN ^1H (CDCl_3) de A (o B): δ = 1,00 (3H), 1,07 (3H), 1,21-2,05 (12H), 1,30 (3H), 1,40 (3H), 2,10 (3H), 2,16 (1H), 2,38 (1H), 2,57 (1H), 2,81 (1H), 2,97 (1H), 3,44 (1H), 3,63 (1H), 4,38 (1H), 4,98 (1H), 5,02 (1H), 5,28 (1H), 5,45 (1H), 5,77 (1H), 6,62 (1H), 7,18 (1H), 7,31 (1H), 7,71 (1H), 8,56 (1H) ppm.

RMN ^1H (CDCl_3) de B (o A): δ = 0,94 (3H), 1,05 (3H), 1,18-2,17 (13H), 1,30 (3H), 1,38 (3H), 2,12 (3H), 2,48 (1H), 2,62 (1H), 2,95 (1H), 3,28 (1H), 3,30 (1H), 3,50 (1H), 3,96 (1H), 4,41 (1H), 4,95 (1H), 5,00 (1H), 5,52 (1H), 5,25 (1H), 6,73 (1H), 7,18 (1H), 7,33 (1H), 7,71 (1H), 8,58 (1H) ppm.

Ejemplo 6

(1*S*,3*S*(*E*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*S*)-7,11-Dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona (A) y (1*R*,3*S*(*E*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*R*)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona (B)

De forma análoga al Ejemplo 4, se hacen reaccionar 14 mg (27 μ moles) del compuesto que se produce según el Ejemplo 3, y, después del tratamiento y la purificación, se aíslan en cada caso como una espuma incolora 7,8 mg (15 μ moles, 55%) del compuesto del título A (o B) y 4,7 mg (9 μ moles, 33%) del compuesto del título B (o A).

ES 2 331 506 T3

RMN ¹H (CDCl₃) de A (o B): δ = 0,93 (3H), 1,04 (3H), 1,23-2,19 (13H), 1,29 (3H), 1,42 (3H), 2,13 (3H), 2,28 (1H), 2,48-2,65 (2H), 2,71 (1H), 2,89 (1H), 3,57 (1H), 3,83 (1H), 4,36 (1H), 4,47 (1H), 5,51 (1H), 6,63 (1H), 7,12 (1H), 7,28 (1H), 7,67 (1H), 8,57 (1H) ppm.

5 RMN ¹H (CDCl₃) de B (o A): δ = 0,96 (3H), 1,10 (3H), 1,21-2,18 (13H), 1,26 (3H), 1,40 (3H), 2,10 (3H), 2,29 (1H), 2,61 (2H), 2,86 (1H), 2,99 (1H), 3,58 (1H), 3,79 (2H), 4,37 (1H), 5,46 (1H), 6,61 (1H), 7,12 (1H), 7,26 (1H), 7,66 (1H), 8,57 (1H) ppm.

10 Ejemplo 7

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

15 De forma análoga al Ejemplo 2a, se hacen reaccionar 14 mg (27 μmoles) del compuesto que se produce según el Ejemplo 3, y, después del tratamiento y la purificación, se aíslan 4,1 mg (8 μmoles, 29%) del compuesto del título como una espuma incolora.

20 RMN ¹H (CDCl₃): δ = 0,98 (3H), 1,02 (3H), 1,30 (3H), 1,36-2,68 (16H), 1,61 (3H), 2,09 (3H), 3,43 (1H), 3,70 (1H), 4,17 (1H), 4,45 (1H), 4,94 (1H), 5,00 (1H), 5,09 (1H), 5,39 (1H), 5,72 (1H), 6,58 (1H), 7,12 (1H), 7,35 (1H), 7,67 (1H), 8,52 (1H) ppm.

Ejemplo 8

25 *(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona (A)* y *(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona (B)*

30 De forma análoga al Ejemplo 4, se hacen reaccionar 4,1 mg (8 μmoles) del compuesto que se produce según el Ejemplo 7, y, después del tratamiento y la purificación, se aíslan en cada caso como una espuma incolora 1,7 mg (3,2 μmoles, 40%) del compuesto del título A (o B) y 0,4 mg (0,8 μmoles, 9%) del compuesto del título B (o A).

35 RMN ¹H (CDCl₃) de A (o B): δ = 0,91 (3H), 1,02 (3H), 1,13-2,17 (15H), 1,28 (3H), 1,38 (3H), 2,11 (3H), 2,53 (2H), 2,87 (1H), 2,96 (1H), 3,38 (1H), 3,78 (1H), 4,35 (1H), 4,37 (1H), 4,95 (1H), 5,00 (1H), 5,50 (1H), 5,76 (1H), 6,64 (1H), 7,12 (1H), 7,30 (1H), 7,67 (1H), 8,57 (1H) ppm.

40 RMN ¹H (CDCl₃) de B (o A): δ = 0,92 (3H), 1,09 (3H), 1,18-2,13 (15H), 1,26 (3H), 1,38 (3H), 2,08 (3H), 2,49-2,60 (2H), 2,85-2,99 (2H), 3,39 (1H), 3,72 (1H), 3,89 (1H), 4,28 (1H), 4,92-5,06 (2H), 5,45 (1H), 5,76 (1H), 6,60 (1H), 7,12 (1H), 7,26 (1H), 7,68 (1H), 8,57 (1H) ppm.

Ejemplo 9

45 *(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona*

Ejemplo 9a

50 *(3RS,4S)-4-(2-Metil-3-hidroxi-hept-6-en-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano*

De forma análoga al Ejemplo 1a, se hacen reaccionar 5,5 g (30 mmoles) de (4S)-4-(2-metil-1-oxo-prop-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano, que se produjo de forma análoga al procedimiento descrito en el documento DE 197 51 200.3, con bromuro de but-3-en-1-il-magnesio, y, después del tratamiento y la purificación, se aíslan 3,84 g (15,8 mmoles, 53%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

Ejemplo 9b

60 *(4S)-4-(2-Metil-3-oxo-hept-6-en-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano*

De forma análoga al Ejemplo 1b, se hacen reaccionar 3,84 g (15,8 mmoles) del compuesto que se produce según el Ejemplo 9a, y, después del tratamiento y la purificación, se aíslan 3,0 g (12,5 mmoles, 79%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

65 RMN ¹H (CDCl₃): δ = 1,07 (3H), 1,14 (3H), 1,33 (4H), 1,41 (3H), 1,62 (1H), 2,29 (2H), 2,60 (2H), 3,86 (1H), 3,97 (1H), 4,05 (1H), 4,96 (1H), 5,02 (1H), 5,81 (1H) ppm.

ES 2 331 506 T3

Ejemplo 9c

(4*S*(4*R*,5*S*,6*S*,10*E*/*Z*,13*S*,14*E*))-4-(13-[[*Dimetil*(1,1-*dimetiletil*)*silil*]*oxi*]-5-*hidroxi*-2,6,10,14-*tetrametil*-3-*oxo*-15-(2-*metiltiazol*-4-*il*)-4-(*prop*-2-*en*-1-*il*)-*pentadec*-2-*il*)-2,2-*dimetil*-[1,3]*dioxano* (A) y (4*S*(4*S*,5*R*,6*S*,10*E*/*Z*,13*S*,14*E*))-4-(13-[[*dimetil*(1,1-*dimetiletil*)*silil*]*oxi*]-5-*hidroxi*-2,6,10,14-*tetrametil*-3-*oxo*-15-(2-*metiltiazol*-4-*il*)-4-(*prop*-2-*en*-1-*il*)-*pentadec*-2-*il*)-2,2-*dimetil*-[1,3]*dioxano* (B)

De forma análoga al Ejemplo 1c, se hacen reaccionar 2,07 g (8,61 mmoles) del compuesto, producido según el Ejemplo 9b, con 2,01 g (4,61 mmoles) de (2*S*,6*E*/*Z*,9*S*,10*E*)-2,6,10-*trimetil*-9-[[*dimetil*(1,1-*dimetiletil*)*silil*]*oxi*]-1-*oxo*-11-(2-*metiltiazol*-4-*il*)-*undeca*-6,10-*dieno* que se produjo de forma análoga al procedimiento que se describe en el documento DE 197 51 200.3, y, después del tratamiento y la purificación, además de material de partida, se aislaron en cada caso como un aceite incoloro 995 mg (1,47 mmoles, 32%) del compuesto del título A así como 784 mg (1,16 mmoles, 25%) del compuesto del título B.

RMN ¹H (CDCl₃) de A: δ = 0,01 (3H), 0,07 (3H), 0,85 (3H), 0,90 (9H), 0,98 (3H), 1,00-2,33 (12H), 1,23 (3H), 1,33 (3H), 1,39 (3H), 1,60+1,67 (3H), 2,00 (3H), 2,46 (1H), 2,72 (3H), 2,99 (1H), 3,34 (1H), 3,49 (1H), 3,87 (1H), 3,98 (1H), 4,09 (1H), 4,13 (1H), 4,98 (1H), 5,03 (1H), 5,13 (1H), 5,71 (1H), 6,44 (1H), 6,93 (1H) ppm.

RMN ¹H (CDCl₃) de B: δ = 0,00 (3H), 0,03 (3H), 0,88 (9H), 0,94 (3H), 1,03-1,72 (7H), 1,08 (3H), 1,17 (3H), 1,31 (3H), 1,39 (3H), 1,60+1,68 (3H), 1,89-2,08 (2H), 1,99 (3H), 2,17-2,51 (4H), 2,71 (3H), 2,74+2,87 (1H), 3,31 (1H), 3,57 (1H), 3,84 (1H), 3,95 (1H), 4,03-4,17 (2H), 4,98 (1H), 5,03 (1H), 5,13 (1H), 5,73 (1H), 6,64 (1H), 6,92 (1H) ppm.

Ejemplo 9d

(3*S*,6*R*,7*S*,8*S*,12*E*/*Z*,15*S*,16*E*)-15-[[*Dimetil*(1,1-*dimetiletil*)*silil*]*oxi*]-1,3,7-*trihidroxi*-4,4,8,12,16-*pentametil*-17-(2-*metiltiazol*-4-*il*)-6-(*prop*-2-*en*-1-*il*)-*heptadeca*-12,16-*dien*-5-*ona*

De forma análoga al Ejemplo 1k, se hacen reaccionar 1,33 g (1,97 mmoles) de compuesto A que se produce según el Ejemplo 9c, y, después del tratamiento y la purificación, se aíslan 1,02 g (1,60 mmoles, 81%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 0,01 (3H), 0,07 (3H), 0,89 (12H), 1,00-2,38 (12H), 1,40+1,07 (3H), 1,23+1,25 (3H), 1,60+1,68 (3H), 1,97+1,99 (3H), 2,52 (1H), 2,67-2,89 (1H), 2,73+2,77 (3H), 3,01 (1H), 3,33 (1H), 3,40-3,53 (1H), 3,74-3,93 (3H), 4,03-4,19 (2H), 5,00 (1H), 5,06 (1H), 5,10+5,20 (1H), 5,71 (1H), 6,42 (1H), 6,93 (1H) ppm.

Ejemplo 9e

(3*S*,6*R*,7*S*,8*S*,12*E*/*Z*,15*S*,16*E*)-1,3,7,15-*Tetraquis*-[[*dimetil*(1,1-*dimetiletil*)*silil*]*oxi*]-4,4,8,12,16-*pentametil*-17-(2-*metiltiazol*-4-*il*)-6-(*prop*-2-*en*-1-*il*)-*heptadeca*-12,16-*dien*-5-*ona*

De forma análoga al Ejemplo 1l, se hacen reaccionar 1,02 g (1,60 mmoles) del compuesto que se produce según el Ejemplo 9d, y, después del tratamiento y la purificación, se aíslan 1,46 g (1,49 mmoles, 93%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 0,00-0,11 (24H), 0,83-0,98 (39H), 1,01-1,62 (8H), 1,07 (3H), 1,20 (3H), 1,59+1,67 (3H), 1,97 (1H), 2,00 (3H), 2,19-2,34 (3H), 2,48 (1H), 2,72 (3H), 3,13 (1H), 3,57 (1H), 3,67 (1H), 3,78 (1H), 3,87 (1H), 4,09 (1H), 4,93 (1H), 4,99 (1H), 5,15 (1H), 5,77 (1H), 6,64 (1H), 6,91 (1H) ppm.

Ejemplo 9f

(3*S*,6*R*,7*S*,8*S*,12*E*/*Z*,15*S*,16*E*)-1-*Hidroxi*-3,7,15-*tris*-[[*dimetil*(1,1-*dimetiletil*)*silil*]*oxi*]-4,4,8,12,16-*pentametil*-17-(2-*metiltiazol*-4-*il*)-6-(*prop*-2-*en*-1-*il*)-*heptadeca*-12,16-*dien*-5-*ona*

De forma análoga al Ejemplo 1m, se hacen reaccionar 1,45 g (1,48 mmoles) del compuesto que se produce según el Ejemplo 9e, y, después del tratamiento y la purificación, se aíslan 1,19 g (1,37 mmoles, 93%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 0,01-0,14 (18H), 0,82-0,97 (30H), 1,04-1,70 (7H), 1,09 (3H), 1,19 (3H), 1,59+1,68 (3H), 1,84-2,08 (3H), 2,00 (3H), 2,18-2,36 (3H), 2,47 (1H), 2,71 (3H), 3,13 (1H), 3,66 (2H), 3,80 (1H), 4,40 (1H), 4,10 (1H), 4,96 (1H), 5,01 (1H), 5,14 (1H), 5,77 (1H), 6,46 (1H), 6,92 (1H) ppm.

Ejemplo 9g

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-3,7,15-Tris-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-4,4,8,12,16-pentametil-17-(2-metiltiazol-4-il)-5-oxo-6-(prop-2-en-1-il)-heptadeca-12,16-dienal

De forma análoga al Ejemplo 1n, se hacen reaccionar 1,18 g (1,37 mmoles) del compuesto que se produce según el Ejemplo 9f, y, después del tratamiento, se aíslan 1,25 g (máx. 1,37 mmoles) del compuesto del título como un aceite amarillo, que se hace reaccionar posteriormente sin purificación.

Ejemplo 9h

Ácido (3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-3,7,15-tris-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-4,4,8,12,16-pentametil-17-(2-metiltiazol-4-il)-5-oxo-6-(prop-2-en-1-il)-heptadeca-12,16-dienoico (A) y ácido (3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-3,7,15-tris-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-4,4,8,12,16-pentametil-17-(2-metiltiazol-4-il)-5-oxo-6-(prop-2-en-1-il)-heptadeca-12,16-dienoico (B)

De forma análoga al Ejemplo 1o, se hacen reaccionar 1,25 g (máx. 1,37 mmoles) del compuesto que se produce según el Ejemplo 9g, y, después del tratamiento y la purificación, se aíslan en cada caso como un aceite incoloro 302 mg (0,34 mmoles, 25%) del compuesto del título A y 230 mg (0,26 mmoles, 19%) del compuesto del título B.

RMN ¹H (CDCl₃) de A: δ = -0,02-0,15 (18H), 0,82-0,97 (30H), 1,05-2,53 (14H), 1,12 (3H), 1,17 (3H), 1,70 (3H), 1,96 (3H), 2,71 (3H), 3,17 (1H), 3,72 (1H), 4,16 (1H), 4,37 (1H), 4,94 (1H), 4,99 (1H), 5,20 (1H), 5,73 (1H), 6,66 (1H), 6,93 (1H) ppm.

RMN ¹H (CDCl₃) de B: δ = -0,03-0,15 (18H), 0,81-0,95 (30H), 1,01-2,50 (13H), 1,12 (3H), 1,18 (3H), 1,57 (3H), 1,95 (3H), 2,60 (1H), 2,70 (3H), 3,22 (1H), 3,79 (1H), 4,08 (1H), 4,32 (1H), 4,94 (1H), 5,00 (1H), 5,11 (1H), 5,74 (1H), 6,46 (1H), 6,93 (1H) ppm.

Ejemplo 9i

Ácido (3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-3,7-bis-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-15-hidroxi-4,4,8,12,16-pentametil-17-(2-metiltiazol-4-il)-5-oxo-6-(prop-2-en-1-il)-heptadecano-12,16-dienoico

De forma análoga al Ejemplo 1e, se hacen reaccionar 302 mg (0,34 mmoles) de compuesto A que se produce según el Ejemplo 9h, y, después del tratamiento, se aíslan 296 mg (máx. 0,34 mmoles) del compuesto del título como un aceite amarillo pálido, que se hace reaccionar posteriormente sin purificación.

Ejemplo 9j

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Bis-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-16-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)-etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

De forma análoga al Ejemplo 1q, se hacen reaccionar 296 mg (máx. 0,34 mmoles) del compuesto que se produce según el Ejemplo 9i, y, después del tratamiento y la purificación, se aíslan 166 mg (0,22 mmoles, 65%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃): δ = -0,10 (3H), 0,09 (3H), 0,11 (3H), 0,13 (3H), 0,86 (9H), 0,80-2,85 (13H), 0,94 (9H), 1,00 (3H), 1,10 (3H), 12,0 (3H), 1,68 (3H), 2,10 (3H), 2,71 (3H), 3,11 (1H), 4,01 (2H), 4,85-5,03 (3H), 5,16 (1H), 5,78 (1H), 6,57 (1H), 6,98 (1H) ppm.

Ejemplo 9k

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

De forma análoga al Ejemplo 1, se hacen reaccionar 25 mg (34 μmoles) del compuesto que se produce según el Ejemplo 9j, y, después del tratamiento y la purificación, se aíslan 10 mg (19 μmoles, 57%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 1,03 (3H), 1,05 (3H), 1,20-2,74 (14H), 1,30 (3H), 1,69 (3H), 2,07 (3H), 2,69 (3H), 3,33 (1H), 3,69 (1H), 3,72 (1H), 4,23 (1H), 5,02 (1H), 5,07 (1H), 5,12 (1H), 5,21 (1H), 5,76 (1H), 6,57 (1H), 6,96 (1H) ppm.

ES 2 331 506 T3

Ejemplo 10

(1*S*,3*S*(*E*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*R*)-7,11-Dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona (A) y (1*R*,3*S*(*E*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*S*)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona (B)

La disolución de 8,0 mg (15,5 μ moles) del compuesto, producido según el Ejemplo 9, en 1 ml de acetonitrilo, se mezcla con 89 μ l de una disolución 1M de etilendiaminotetraacetato de sodio, se enfría hasta 0°C y se mezcla con 148 μ l de 1,1,1-trifluoroacetona así como con una mezcla que consiste en 22 mg de oxona y 41 mg de bicarbonato de sodio. Se deja reaccionar durante 5 horas, se vierte sobre disolución de tiosulfato de sodio y se extrae varias veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con disolución saturada de cloruro de sodio, y el residuo que se obtiene tras filtrar y eliminar el disolvente se purifica mediante cromatografía sobre una placa de capa fina analítica. Como disolvente móvil, se usa una mezcla de n-hexano y acetato de etilo. se aíslan en cada caso como un aceite incoloro 3,2 mg (6 μ moles, 39%) del compuesto del título A y 1,0 mg (2 μ moles, 12%) del compuesto del título B.

RMN ¹H (CDCl₃) de A: δ = 1,00 (3H), 1,02 (3H), 1,21-1,82 (7H), 1,29 (3H), 1,36 (3H), 1,95-2,06 (2H), 2,11 (3H), 2,30 (1H), 2,40 (1H), 2,48-2,62 (2H), 2,72 (3H), 2,81 (2H), 3,50 (1H), 3,69 (1H), 4,27 (1H), 4,52 (1H), 5,01 (1H), 5,06 (1H), 5,46 (1H), 5,72 (1H), 6,59 (1H), 6,99 (1H) ppm.

RMN ¹H (CDCl₃) de B: δ = 0,96 (3H), 1,00 (3H), 1,20-1,91 (8H), 1,29 (3H), 1,34 (3H), 2,04 (1H), 2,09 (3H), 2,33 (1H), 2,42-2,61 (3H), 2,76 (3H), 2,93 (1H), 2,96 (1H), 3,38 (1H), 3,68 (1H), 3,99 (1H), 4,29 (1H), 4,98 (1H), 5,01 (1H), 5,57 (1H), 5,74 (1H), 6,69 (1H), 7,01 (1H) ppm.

Ejemplo 11

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13*E*,16*S*(*E*))-4,8-Dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

Ejemplo 11a

Ácido (3*S*,6*R*,7*S*,8*S*,12*E*,15*S*,16*E*)-3,7-bis-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-15-hidroxi-4,4,8,12,16-pentametil-17-(2-metiltiazol-4-il)-5-oxo-6-(prop-2-en-1-il)-heptadeca-12,16-dienoico

De forma análoga al Ejemplo 1e, se hacen reaccionar 230 mg (0,26 mmoles) de compuesto B que se produce según el Ejemplo 9h, y, después del tratamiento, se aíslan 214 mg (máx. 0,26 mmoles) del compuesto del título como un aceite amarillo pálido, que se hace reaccionar posteriormente sin purificación.

Ejemplo 11b

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13*E*,16*S*(*E*))-4,8-Bis-[[dimetil(1,1-dimetiletil)-silil]oxi]-16-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

De forma análoga al Ejemplo 1q, se hacen reaccionar 214 mg (máx. 0,26 mmoles) del compuesto que se produce según el Ejemplo 11a, y, después del tratamiento y la purificación, se aíslan 114 mg (0,15 mmoles, 59%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

Ejemplo 11c

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13*E*,16*S*(*E*))-4,8-Dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

De forma análoga al Ejemplo 1, se hacen reaccionar 15 mg (20 μ moles) del compuesto que se produce según el Ejemplo 11b, y, después del tratamiento y la purificación, se aíslan 7,3 mg (14 μ moles, 71%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 0,80-2,62 (13H), 0,99 (3H), 1,01 (3H), 1,26 (3H), 1,60 (3H), 2,04 (3H), 2,69 (3H), 3,49 (1H), 3,73 (1H), 4,01 (1H), 4,12 (1H), 4,42 (1H), 4,95-5,10 (3H), 5,37 (1H), 5,71 (1H), 6,56 (1H), 6,99 (1H) ppm.

ES 2 331 506 T3

Ejemplo 12

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona (A) y (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona (B)

De forma análoga al Ejemplo 10, se hacen reaccionar 7,3 mg (14 μ moles) del compuesto que se produce según el Ejemplo 11, y, después del tratamiento y la purificación, se aíslan en cada caso como un aceite incoloro 2,3 mg (4,3 μ moles, 31%) del compuesto del título A (o B) y 2,0 mg (3,7 μ moles, 27%) del compuesto del título B (o A).

RMN ^1H (CDCl_3) de A (o B): δ = 0,90-2,34 (10H), 0,95 (3H), 1,01 (3H), 1,29 (3H), 1,38 (3H), 2,10 (3H), 2,47-2,62 (3H), 2,72 (3H), 2,88 (2H), 3,48 (1H), 3,80 (1H), 4,19 (1H), 4,32 (1H), 5,02 (1H), 5,07 (1H), 5,48 (1H), 5,77 (1H), 6,63 (1H), 7,00 (1H) ppm.

RMN ^1H (CDCl_3) de B (o A): δ = 0,97 (3H), 1,06 (3H), 1,20-2,12 (9H), 1,25 (3H), 1,34 (3H), 2,08 (3H), 2,28 (1H), 2,46-2,62 (3H), 2,72 (3H), 2,92 (2H), 3,40 (1H), 3,68 (1H), 3,75 (1H), 4,28 (1H), 5,01 (1H), 5,06 (1H), 5,44 (1H), 5,72 (1H), 6,62 (1H), 6,99 (1H) ppm.

Ejemplo 13

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

Ejemplo 13a

(3R,4S)-4-(2-Metil-3-hidroxi-8-(trimetilsilil)-hept-6-in-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano

De forma análoga al Ejemplo 1a, se hacen reaccionar 7,0 g (37 μ moles) de (4S)-4-(2-metil-1-oxo-prop-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano, que se produjo de forma análoga al procedimiento descrito en el documento DE 197 51 200.3, con bromuro de 4-trimetilsilil-but-3-in-1-il-magnesio, y, después del tratamiento y la purificación, se aíslan 4,9 g (15,7 μ moles, 42%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

Ejemplo 13b

(4S)-4-(2-Metil-3-oxo-8-(trimetilsilil)-hept-6-in-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano

De forma análoga al Ejemplo 1b, se hacen reaccionar 4,87 g (15,6 μ moles) del compuesto que se produce según el Ejemplo 13a, y, después del tratamiento y la purificación, se aíslan 4,10 g (13,2 μ moles, 85%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

RMN ^1H (CDCl_3): δ = 0,13 (9H), 1,08 (3H), 1,13 (3H), 1,32 (1H), 1,34 (3H), 1,41 (3H), 1,61 (1H), 2,45 (2H), 2,73 (2H), 3,84 (1H), 3,96 (1H), 4,02 (1H) ppm.

Ejemplo 13c

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-[[Dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-5-hidroxi-2,6,10,14-tetrametil-3-oxo-15-(2-piridil)-4-(4-(trimetilsilil)-prop-2-in-1-il)-pentadec-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano (A) y (4S(4S,5R,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-5-hidroxi-2,6,10,14-tetrametil-3-oxo-15-(2-piridil)-4-(4-(trimetilsilil)-prop-2-in-1-il)-pentadec-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano (B)

De forma análoga al Ejemplo 1c, se hacen reaccionar 2,74 g (8,82 μ moles) del compuesto que se produce según el Ejemplo 13b con 3,02 g (7,27 μ moles) de (2S,6E/Z,9S,10E)-2,6,10-trimetil-9-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-1-oxo-11-(2-piridil)-undeca-6,10-dieno, que se produjo de forma análoga al procedimiento descrito en el documento DE 197 51 200.3, y, después del tratamiento y la purificación, además de 50% de material de partida, se aíslan en cada caso como un aceite incoloro 1,63 g (2,2 μ moles, 31%) del compuesto del título A y 0,50 g (0,69 μ moles, 9%) del compuesto del título B.

RMN ^1H (CDCl_3) de A: δ = 0,00-0,20 (15H), 0,83-0,95 (12H), 1,00-1,80 (20H), 1,60+1,68 (3H), 1,90-2,10 (1H), 2,05 (3H), 2,28 (2H), 2,41 (1H), 2,55 (1H), 3,03+3,09 (1H), 3,46 (1H), 3,52 (1H), 3,78-4,20 (4H), 5,18 (1H), 6,49 (1H), 7,09 (1H), 7,23 (1H), 7,63 (1H), 8,60 (1H) ppm.

RMN ^1H (CDCl_3) de B: δ = 0,00-0,20 (15H), 0,86-1,00 (12H), 1,00-1,76 (19H), 1,61+1,70 (3H), 1,90-2,10 (2H), 2,06 (3H), 2,29 (2H), 2,53 (2H), 3,04 (1H), 3,43 (1H), 3,61 (1H), 3,80-4,18 (4H), 5,18 (1H), 6,48 (1H), 7,09 (1H), 7,23 (1H), 7,62 (1H), 8,59 (1H) ppm.

ES 2 331 506 T3

Ejemplo 13d

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-15-[[Dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-1,3,7-trihidroxi-4,4,8,12,16-pentametil-17-(2-piridil)-6-(3-(trimetilsilil)-prop-2-in-1-il)-heptadeca-12,16-dien-5-ona

De forma análoga al Ejemplo 1k, se hacen reaccionar 2,25 g (3,10 mmoles) del compuesto que se produce según el Ejemplo 13c, y, después del tratamiento y la purificación, además de material de partida, se aíslan 1,31 g (1,91 mmoles, 62%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 0,00-0,19 (9H), 0,85-0,98 (12H), 1,03-2,43 (25H), 1,60+1,69 (3H), 2,00+2,02 (3H), 2,69 (1H), 3,01+3,10 (1H), 3,31-3,60 (3H), 3,84 (2H), 4,02-4,26 (2H), 5,10+5,26 (1H), 6,41 (1H), 7,13 (1H), 7,32 (1H), 7,68 (1H), 8,61 (1H) ppm.

Ejemplo 13e

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-1,3,7,15-Tetraquis-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-4,4,8,12,16-pentametil-17-(2-piridil)-6-(3-(trimetilsilil)-prop-2-in-1-il)-heptadeca-12,16-dien-5-ona

De forma análoga al Ejemplo 1l, se hacen reaccionar 1,49 g (2,17 mmoles) del compuesto que se produce según el Ejemplo 13d, y, después del tratamiento y la purificación, se aíslan 1,95 g (1,90 mmoles, 87%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 0,00-0,18 (33H), 0,86-0,98 (39H), 1,01-1,73 (7H), 1,08 (3H), 1,26 (3H), 1,61+1,69 (3H), 1,90-2,09 (2H), 2,05 (3H), 2,29 (2H), 2,51 (2H), 3,29 (1H), 3,53-3,71 (2H), 3,79 (1H), 3,89 (1H), 4,11 (1H), 5,17 (1H), 6,48 (1H), 7,09 (1H), 7,23 (1H), 7,61 (1H), 8,60 (1H) ppm.

Ejemplo 13f

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-1-Hidroxi-3,7,15-tris-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-4,4,8,12,16-pentametil-17-(2-piridil)-6-(3-(trimetilsilil)-prop-2-in-1-il)-heptadeca-12,16-dien-5-ona

De forma análoga al Ejemplo 1m, se hacen reaccionar 1,95 g (1,89 mmoles) del compuesto que se produce según el Ejemplo 13e, y, después del tratamiento y la purificación, se aíslan 1,56 g (1,71 mmoles, 90%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 0,00-0,17 (27H), 0,86-0,99 (30H), 1,07-1,78 (8H), 1,11 (3H), 1,26 (3H), 1,60+1,69 (3H), 1,90-2,09 (2H), 2,04 (3H), 2,29 (2H), 2,48 (1H), 2,68 (1H), 3,27 (1H), 3,66 (2H), 3,80 (1H), 4,11 (2H), 5,18 (1H), 6,49 (1H), 7,09 (1H), 7,22 (1H), 7,62 (1H), 8,60 (1H) ppm.

Ejemplo 13g

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-3,7,15-Tris-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-4,4,8,12,16-pentametil-5-oxo-17-(2-piridil)-6-(3-(trimetilsilil)-prop-2-in-1-il)-heptadeca-12,16-dienal

De forma análoga al Ejemplo 1n, se hacen reaccionar 1,56 g (1,71 mmoles) del compuesto que se produce según el Ejemplo 13f, y, después del tratamiento, se aíslan 1,61 g (máx. 1,71 mmoles) del compuesto del título como un aceite amarillo, que se hace reaccionar posteriormente sin purificación.

Ejemplo 13h

Ácido (3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-3,7,15-tris-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-4,4,8,12,16-pentametil-5-oxo-17-(2-piridil)-6-(3-(trimetilsilil)-prop-2-in-1-il)-heptadeca-12,16-dienoico (A) y ácido (3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-3,7,15-tris-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-4,4,8,12,16-pentametil-5-oxo-17-(2-piridil)-6-(3-(trimetilsilil)-prop-2-in-1-il)-heptadeca-12,16-dienoico (B)

La disolución de 1,51 g (máx. 1,60 mmoles) del compuesto, producido según el Ejemplo 13g, en 57 ml de terc-butanol, se mezcla con 47 ml de 2-metil-2-buteno, se enfría hasta 2°C, se mezcla con 12,9 ml de agua, 685 mg de dihidrogenofosfato de sodio, 1,16 g de clorito de sodio, se deja calentar hasta 23°C y se agita durante 3 horas. Se vierte en disolución saturada de tiosulfato de sodio, se diluye con agua y se extrae varias veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de sodio, y el residuo que se obtiene tras filtrar y eliminar el disolvente se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice fina con un sistema de gradiente que consiste en n-hexano y acetato de etilo. Se aíslan en cada caso como un aceite incoloro 749 mg (807 μmoles, 50%) del compuesto del título A y 579 mg (623 μmoles, 39%) del compuesto del título B.

ES 2 331 506 T3

RMN ¹H (CDCl₃) de A: δ = -0,02-0,17 (27H), 0,76-1,72 (6H), 0,88 (27H), 0,94 (3H), 1,10 (3H), 1,29 (3H), 1,68 (3H), 1,91-2,60 (7H), 2,02 (3H), 2,91 (1H), 3,39 (1H), 3,81 (1H), 4,11 (1H), 4,31 (1H), 5,18 (1H), 6,51 (1H), 7,09 (1H), 7,23 (1H), 7,62 (1H), 8,60 (1H) ppm.

RMN ¹H (CDCl₃) de B: δ = 0,00-0,17 (27H), 0,80-0,98 (30H), 0,98-1,68 (6H), 1,08 (3H), 1,30 (3H), 1,60 (3H), 1,83-2,85 (8H), 2,05 (3H), 3,39 (1H), 3,79 (1H), 4,11 (1H), 4,30 (1H), 5,18 (1H), 6,48 (1H), 7,08 (1H), 8,22 (1H), 7,62 (1H), 8,60 (1H) ppm.

Ejemplo 13i

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

De forma análoga al Ejemplo 1e, se hacen reaccionar 726 mg (782 μmoles) de compuesto A que se produce según el Ejemplo 13h, y, después del tratamiento, se aíslan 657 mg (máx. 782 μmoles) del compuesto del título, que se hace reaccionar posteriormente sin purificación.

Ejemplo 13j

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

De forma análoga al Ejemplo 1q, se hacen reaccionar 657 mg (máx. 782 μmoles) del compuesto que se produce según el Ejemplo 13i, y, después del tratamiento y la purificación, se aíslan 300 mg (414 μmoles, 53%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃): δ = -0,08 (3H), 0,10 (3H), 0,15 (3H), 0,19 (3H), 0,81-2,20 (8H), 0,86 (9H), 0,95 (9H), 1,02 (3H), 1,14 (3H), 1,23 (3H), 1,68 (3H), 2,14 (3H), 2,33-2,82 (6H), 3,12 (1H), 4,06 (1H), 4,11 (1H), 5,02 (1H), 5,19 (1H), 6,58 (1H), 7,11 (1H), 7,26 (1H), 7,63 (1H), 8,59 (1H) ppm.

Ejemplo 13k

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

De forma análoga al Ejemplo 1, se hacen reaccionar 140 mg (193 μmoles) del compuesto que se produce según el Ejemplo 13j, y, después del tratamiento y la purificación, se aíslan 52 mg (105 μmoles, 54%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 1,08 (3H), 1,10 (3H), 1,20-1,92 (6H), 1,42 (3H), 1,68 (3H), 2,02 (1H), 2,08 (3H), 2,22-2,72 (7H), 2,86 (1H), 3,43 (1H), 3,78 (1H), 4,37 (1H), 4,54 (1H), 5,12 (1H), 5,20 (1H), 6,61 (1H), 7,13 (1H), 7,30 (1H), 7,69 (1H), 8,55 (1H) ppm.

Ejemplo 14

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

Ejemplo 14a

Ácido (3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-15-hidroxi-3,7-bis-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-4,4,8,12,16-pentametil-5-oxo-17-(2-piridil)-6-(prop-2-in-1-il)-heptadeca-12,16-dienoico

De forma análoga al Ejemplo 1e, se hacen reaccionar 534 mg (575 μmoles) de compuesto B que se produce según el Ejemplo 13h, y, después del tratamiento, se aíslan 434 mg (máx. 585 μmoles) del compuesto del título, que se hace reaccionar posteriormente sin purificación.

ES 2 331 506 T3

Ejemplo 14b

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13*E*,16*S*(*E*))-4,8-Bis-[[dimetil(1,1-dimetiletil)-silil]oxi]-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

De forma análoga al Ejemplo 1q, se hacen reaccionar 434 mg (máx. 585 μ moles) del compuesto que se produce según el Ejemplo 14a, y, después del tratamiento y la purificación, se aíslan 382 mg (527 μ moles, 90%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

RMN ^1H (CDCl_3): δ = 0,04 (3H), 0,07-0,12 (9H), 0,85 (9H), 0,88 (9H), 0,93 (3H), 1,00-2,20 (8H), 1,14 (3H), 1,22 (3H), 1,58 (3H), 2,00 (1H), 2,12 (3H), 2,44-2,62 (5H), 3,19 (1H), 3,91 (1H), 4,41 (1H), 5,19 (1H), 5,29 (1H), 6,53 (1H), 7,09 (1H), 7,18 (1H), 7,62 (1H), 8,59 (1H) ppm.

Ejemplo 14c

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13*Z*,16*S*(*E*))-4,8-Dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

De forma análoga al Ejemplo 1, se hacen reaccionar 110 mg (152 μ moles) del compuesto que se produce según el Ejemplo 14b, y, después del tratamiento y la purificación, se aíslan 48 mg (97 μ moles, 64%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

RMN ^1H (CDCl_3): δ = 0,89-1,80 (5H), 1,01 (3H), 1,06 (3H), 1,35 (3H), 1,61 (3H), 1,93 (1H), 2,00 (1H), 2,10 (3H), 2,17 (1H), 2,38-2,66 (6H), 3,58 (1H), 3,79 (2H), 3,88 (1H), 4,44 (1H), 5,10 (1H), 5,40 (1H), 6,59 (1H), 7,13 (1H), 7,33 (1H), 7,68 (1H), 8,56 (1H) ppm.

Ejemplo 15

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13*Z*,16*S*(*E*))-4,8-Dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

Ejemplo 15a

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13*Z*,16*S*(*E*))-4,8-Bis-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona (A) y (4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13*Z*,16*S*(*RS*))-4,8-bis-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-16-(1-metil-2-(2-piridil)etil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona (B)

La disolución de 150 mg (207 μ moles) del compuesto, producido según el Ejemplo 13j, en 16 ml de acetato de etilo, se mezcla con una cantidad catalítica de paladio sobre sulfato de bario, 153 μ l de piridina, y se hidrogena a 23°C en una atmósfera de hidrógeno. Tras filtrar y eliminar el disolvente, el residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice fina con un sistema de gradiente que consiste en n-hexano y acetato de etilo. Además de material de partida, se aíslan en cada caso como un aceite aislado 66 mg (91 μ moles, 44%) del compuesto del título A y 64 mg (88 μ moles, 42%) del compuesto del título B.

RMN ^1H (CDCl_3) de A: δ = -0,09 (3H), 0,07 (3H), 0,11 (6H), 0,78-1,82 (7H), 0,84 (9H), 0,92 (9H), 0,98 (3H), 1,09 (3H), 1,18 (3H), 1,67 (3H), 2,06-2,82 (7H), 2,13 (3H), 3,11 (1H), 4,02 (1H), 4,85-5,03 (3H), 5,18 (1H), 5,78 (1H), 6,57 (1H), 7,09 (1H), 7,25 (1H), 7,62 (1H), 8,59 (1H) ppm.

Ejemplo 15b

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13*Z*,16*S*(*E*))-4,8-Dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

De forma análoga al Ejemplo 1, se hacen reaccionar 65,6 mg (90 μ moles) de compuesto A que se produce según el Ejemplo 15a, y, después del tratamiento y la purificación, se aíslan 24,6 mg (49 μ moles, 55%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

RMN ^1H (CDCl_3): δ = 1,05 (6H), 1,19-1,89 (5H), 1,32 (3H), 1,69 (3H), 2,05 (3H), 2,13-2,57 (6H), 2,64 (1H), 2,82 (1H), 3,33 (1H), 3,71 (2H), 4,34 (1H), 4,62 (1H), 5,01 (1H), 5,05 (1H), 5,12 (1H), 5,19 (1H), 5,75 (1H), 6,60 (1H), 7,12 (1H), 7,29 (1H), 7,68 (1H), 8,52 (1H) ppm.

ES 2 331 506 T3

Ejemplo 16

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

Ejemplo 16a

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Bis-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

De forma análoga al Ejemplo 15a, se hacen reaccionar 114 g (157 μ moles) del compuesto que se produce según el Ejemplo 14b, y, después del tratamiento y la purificación, se aíslan 68 mg (94 μ moles, 60%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

RMN ^1H (CDCl_3): δ = 0,04 (3H), 0,08 (3H), 0,10 (3H), 0,13 (3H), 0,83-0,98 (24H), 1,11 (3H), 1,15-1,96 (6H), 1,20 (3H), 2,08-2,65 (7H), 2,14 (3H), 3,03 (1H), 3,88 (1H), 4,31 (1H), 4,98 (1H), 5,02 (1H), 5,22 (1H), 5,29 (1H), 5,79 (1H), 6,54 (1H), 7,09 (1H), 7,20 (1H), 7,62 (1H), 8,60 (1H) ppm.

Ejemplo 16b

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

De forma análoga al Ejemplo 1, se hacen reaccionar 67,7 mg (93 μ moles) del compuesto que se produce según el Ejemplo 16a, y, después del tratamiento y la purificación, se aíslan 36,8 mg (74 μ moles, 80%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

RMN ^1H (CDCl_3): δ = 0,96-2,66 (13H), 0,99 (6H), 1,28 (3H), 1,62 (3H), 2,10 (3H), 3,49 (1H), 3,72 (1H), 4,01 (2H), 4,43 (1H), 4,91-5,13 (3H), 5,39 (1H), 5,71 (1H), 6,58 (1H), 7,12 (1H), 7,34 (1H), 7,66 (1H), 8,53 (1H) ppm.

Ejemplo 17

(1S/1R,3S(E),7S,10R(RS),11S,12S,16R/S)-7,11-Dihidro-10-(2,3-epoxiprop-1-il)-3-(1-metil-2-(2-N-óxido-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona

De forma análoga al Ejemplo 10, se hacen reaccionar 36 mg (74 μ moles) del compuesto que se produce según el Ejemplo 16, y, después del tratamiento y la purificación, se aíslan en cada caso como un aceite incoloro 12 mg (22 μ moles, 30%) de una mezcla de dos diastereómeros A y B y 20 mg (37 μ moles, 50%) de una mezcla de dos diastereómeros C y D del compuesto del título.

MS (FAB): m/e = 546 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 18

(1S,3S(E),7S,10R(R ó S),11S,12S,16R)-7,11-Dihidroxi-10-(2,3-epoxiprop-1-il)-3-(1-metil-2-(2-N-óxido-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona (A) y (1R,3S(E),7S,10R(R ó S),11S,12S,16S)-7,11-dihidroxi-10-(2,3-epoxiprop-1-il)-3-(1-metil-2-(2-N-óxido-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona (B)

La disolución de 20 mg (37 μ moles) de una mezcla de compuestos C y D, producidos según el Ejemplo 17, en 3,1 ml de triclorometano anhidro, se mezcla con un tamiz molecular (4A), 789 ml de isopropanol, 14,2 mg de perrutenato de tetrapropilamonio, y se agita durante 5 horas a 55°C en una atmósfera de argón seco. Se concentra mediante evaporación, y el producto bruto que se obtiene se purifica mediante cromatografía sobre placas de capa fina analíticas. Como disolvente móvil, se usa una mezcla de etanol y acetato de etilo; como eluyente, se usa una mezcla de diclorometano y etanol. Se aíslan en cada caso como un aceite incoloro 4,6 mg (8,7 μ moles, 23%) del compuesto del título A o B y 3,3 mg (6,2 μ moles, 17%) del compuesto del título B o A.

RMN ^1H (CDCl_3) de A o B: δ = 0,96 (3H), 1,06 (3H), 1,12-2,03 (11H), 1,22 (3H), 1,30 (3H), 2,11 (3H), 2,22 (1H), 2,58 (2H), 2,76 (1H), 3,44 (1H), 3,52 (1H), 3,73-3,91 (2H), 4,08-4,21 (2H), 4,47 (1H), 5,59 (1H), 6,59 (1H), 7,11 (1H), 7,23 (1H), 7,63 (1H), 8,59 (1H) ppm.

RMN ^1H (CDCl_3) de B o A: δ = 0,96 (3H), 1,05 (3H), 1,11-1,96 (9H), 1,23 (3H), 1,31 (3H), 2,12 (3H), 2,19-2,35 (3H), 2,50-2,66 (2H), 2,78 (1H), 3,50-3,69 (3H), 3,93 (1H), 4,16 (1H), 4,25 (1H), 4,41 (1H), 5,59 (1H), 6,60 (1H), 7,12 (1H), 7,22 (1H), 7,64 (1H), 8,59 (1H) ppm.

ES 2 331 506 T3

Ejemplo 19

(1S/R,3S(E),7S,10R(S ó R),11S,12S,16R/S)-7,11-Dihidroxi-10-(2,3-epoxiprop-1-il)-3-(1-metil-2-(2-N-óxido-piridil)etil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona

De forma análoga al Ejemplo 18, se hacen reaccionar 6,3 mg (12 μ moles) de compuestos A y B que se producen según el Ejemplo 17, y, después del tratamiento y la purificación, se aíslan 2,4 mg (4,5 μ moles, 38%) de una mezcla de los compuestos del título como un aceite incoloro.

RMN ^1H (CDCl_3): δ = 0,95-2,22 (11H), 1,01 (3H), 1,10 (3H), 1,27 (3H), 1,31 (3H), 2,11 (3H), 2,34 (1H), 2,45-2,57 (2H), 2,90 (1H), 3,39-3,87 (4H), 4,01-4,37 (3H), 5,49 (1H), 6,62 (1H), 7,13 (1H), 7,24 (1H), 7,66 (1H), 8,58 (1H) ppm.

Ejemplo 20

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(R ó S))-4,8-Dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona (A) y (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(S ó R))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona (B)

De forma análoga al Ejemplo 1, se hacen reaccionar 7,0 mg (9,6 μ moles) de compuestos B que se producen según el Ejemplo 15a, y, después del tratamiento y la purificación, se aíslan en cada caso como un aceite incoloro 1,4 mg (2,8 μ moles, 29%) del compuesto del título A y 1,7 mg (3,4 μ moles, 35%) del compuesto del título B.

RMN ^1H (CDCl_3) de A: δ = 0,88 (1H), 0,92 (3H), 1,04 (3H), 1,07 (3H), 1,18-2,57 (14H), 1,30 (3H), 1,68 (3H), 2,91 (1H), 3,17 (1H), 3,28 (1H), 3,68 (1H), 4,47 (1H), 4,91-5,10 (4H), 5,70 (1H), 7,13-7,22 (2H), 7,68 (2H), 8,46 (1H) ppm.

RMN ^1H (CDCl_3) de B: δ = 1,00 (6H), 1,05 (3H), 1,10-2,59 (15H), 1,33 (3H), 1,63 (3H), 2,93 (1H), 3,11 (1H), 3,28 (1H), 3,63 (1H), 4,44 (1H), 4,91-5,12 (4H), 5,79 (1H), 6,39 (1H), 7,18 (2H), 7,67 (1H), 8,46 (1H) ppm.

Ejemplo 21

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihidroxi-16-(2-metil-benzoxazol-5-il)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

Ejemplo 21a

Éster etílico del ácido (2E/Z)-3-(2-metil-benzoxazol-5-il)-2-propenoico

La suspensión de 58 g (346 μ moles) de 5-cloro-2-metilbenzoxazol, 200 ml de dimetilformamida, 57 g de yoduro de sodio y 16,2 g de bromuro de níquel (II) se calienta durante 4 horas hasta 150°C. Tras enfriar, se mezcla con 42 ml de éster etílico del ácido acrílico, 53 ml de trietilamina, 998 mg de tris-(dibencilidenacetona)-dipaladio(0), 36,4 g de trifenilfosfina, y se calienta durante tres días hasta 150°C. La mezcla enfriada se vierte en agua, se acidifica y se extrae varias veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con disolución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio, y el residuo que se obtiene tras filtrar y eliminar el disolvente se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice fina con un sistema de gradiente que consiste en n-hexano y acetato de etilo. Se aíslan 6,4 g (28 μ moles, 8%) del compuesto del título como un sólido cristalino.

RMN ^1H (CDCl_3): δ = 1,33 (3H), 2,64 (3H), 4,28 (2H), 6,42 (1H), 7,47 (2H), 7,78 (1H), 7,81 (1H) ppm.

Ejemplo 21b

(2-Metilbenzoxazol-5-il)-carbaldehído

La disolución de 9,5 g (41 μ moles) del compuesto, producido según el Ejemplo 21a, en ml de tetrahidrofurano, se mezcla con ml de agua, ml de una disolución al 2,5% de tetraóxido de osmio en terc-butanol, g de peryodato de sodio, y se agita durante 6 horas a 23°C. Se vierte sobre disolución saturada de tiosulfato de sodio y se extrae varias veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con disolución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio, y el residuo que se obtiene tras filtrar y eliminar el disolvente se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice fina con un sistema de gradiente que consiste en n-hexano y acetato de etilo. Se aíslan 4,86 g (30 μ moles, 74%) del compuesto del título como un sólido cristalino.

RMN ^1H (CDCl_3): δ = 2,69 (3H), 7,60 (1H), 7,90 (1H), 8,16 (1H), 10,08 (1H) ppm.

ES 2 331 506 T3

Ejemplo 21c

*(3R,S)-3-(2-Metil-benzoxazol-5-il)-1-[(4S,5R)-4-metil-5-fenil-oxazolidin-2-on-3-il]-3-hidroxi*propil-1-ona

5 Se añaden en gotas a -30°C en una atmósfera de argón seco 50 ml de una disolución 2,4 molar de n-butil-litio en n-hexano a la disolución de 14,1 ml de diisopropilamina en 670 ml de tetrahidrofurano anhidro, se agita durante 20 minutos, se enfría hasta -70°C y se mezcla en 4,5 horas con la disolución de 19,8 g (4S,5R)-3-acetil-4-metil-5-feniloxazolidin-2-ona en 670 ml de tetrahidrofurano. Después de 1 hora, la disolución de 4,86 g (30,1 mmoles) del compuesto, producido según el Ejemplo 21b, en 175 ml de tetrahidrofurano, se añade en gotas en 1,5 horas, y se
10 agita durante 1 hora a -70°C. Se vierte sobre una disolución saturada de cloruro de amonio, se extrae varias veces con acetato de etilo, los extractos orgánicos combinados se lavan con disolución saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio. El residuo que se obtiene tras filtrar y eliminar el disolvente se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice fina con un sistema de gradiente que consiste en n-hexano y acetato de etilo. Se aíslan 11,3 g (29,7 mmoles, 98%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

Ejemplo 21d

20 *(3S)-3-(2-Metil-benzoxazol-5-il)-1-[(4S,5R)-4-metil-5-fenil-oxazolidin-2-on-3-il]-3-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-propil-1-ona* (A) y *(3R)-3-(2-metil-benzoxazol-5-il)-1-[(4S,5R)-4-metil-5-fenil-oxazolidin-2-on-3-il]-3-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-propil-1-ona* (B)

La disolución de 12,5 g (32,8 mmoles) del compuesto, producido según el Ejemplo 21c, en 110 ml de diclorometano anhidro, se enfría en una atmósfera de argón seco hasta -70°C, se mezcla con 7,8 ml de 2,6-lutidina y 13,9
25 ml de éster terc-butildimetilsilílico del ácido trifluorometanosulfónico, y se agita durante 1 hora. Se vierte sobre una disolución saturada de bicarbonato de sodio, se extrae varias veces con diclorometano, los extractos orgánicos combinados se lavan con disolución saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio. El residuo que se obtiene tras filtrar y eliminar el disolvente se separa mediante cromatografía sobre gel de sílice fina con un sistema de gradiente que consiste en n-hexano, acetato de etilo y etanol. Se aíslan 8,9 g (18,0 mmoles, 55%) del compuesto
30 del título A como un sólido cristalino, y se aíslan 2,9 g (5,9 mmoles, 18%) del compuesto del título B como un aceite incoloro.

35 RMN ¹H (CDCl₃) de A: δ = -0,19 (3H), 0,02 (3H), 0,82 (9H), 0,88 (3H), 2,61 (3H), 3,19 (1H), 3,51 (1H), 4,69 (1H), 5,36 (1H), 5,55 (1H), 7,21-7,44 (7H), 7,64 (1H) ppm.

RMN ¹H (CDCl₃) de B: δ = -0,19 (3H), 0,04 (3H), 0,85 (9H), 0,88 (3H), 2,63 (3H), 3,04 (1H), 4,67 (1H), 4,77 (1H), 5,39 (1H), 5,63 (1H), 7,21-7,46 (7H), 7,67 (1H) ppm.

Ejemplo 21e

Éster etílico del ácido (3S)-3-(2-metil-benzoxazol-5-il)-3-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-propiónico

45 La disolución de 13,9 g (28,2 mmoles) del compuesto, producido según el Ejemplo 21d, en 140 ml de etanol anhidro, se mezcla a 23°C en una atmósfera de argón seco con 7,1 ml de tetraetilato de titanio, y se calienta durante 3 horas hasta 85°C. Se concentra mediante evaporación, y el residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice fina con un sistema de gradiente que consiste en n-hexano y acetato de etilo. Se aíslan 10,1 g (27,8 mmoles, 99%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

50 RMN ¹H (CDCl₃): δ = -0,20 (3H), 0,02 (3H), 0,82 (9H), 1,26 (3H), 2,55 (1H), 2,62 (3H), 2,76 (1H), 4,12 (2H), 5,26 (1H), 7,29 (1H), 7,40 (1H), 7,62 (1H) ppm.

Ejemplo 21f

55 *(3S)-3-(2-Metil-benzoxazol-5-il)-3-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-propan-1-ol*

La disolución de 10,1 g (27,8 mmoles) del compuesto, producido según el Ejemplo 21e, en ml de diclorometano anhidro, se enfría en una atmósfera de argón seco hasta -78°C, se mezcla con 58 ml de una disolución 1,2 molar de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno, y se agita durante 1 hora más. Se mezcla con 16 ml de isopropanol, 32 ml de agua, se deja calentar hasta 23°C y se agita hasta que se ha formado un precipitado de grano fino. Tras filtrar y eliminar el disolvente, se aíslan 7,2 g (22,4 mmoles, 81%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

65 RMN ¹H (CDCl₃): δ = -0,18 (3H), 0,07 (3H), 0,89 (9H), 1,97 (2H), 2,35 (1H), 2,66 (3H), 3,73 (2H), 5,06 (1H), 7,28 (1H), 7,42 (1H), 7,60 (1H) ppm.

ES 2 331 506 T3

Ejemplo 21g

(3S)-3-(2-Metil-benzoxazol-5-il)-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-1-yodo-propano

La disolución de 2,83 g de trifenilfosfina en 40 ml de diclorometano anhidro se mezcla a 23°C en una atmósfera de argón seco con 737 mg de imidazol, 2,71 g de yodo, y la disolución de 2,65 g (8,2 mmoles) del compuesto, producido según el Ejemplo 21f, en 30 ml de diclorometano, se añade en gotas mientras se enfría. Se agita durante 1 hora, y se purifica directamente mediante cromatografía sobre gel de sílice fina con un sistema de gradiente que consiste en n-hexano y acetato de etilo. Se aíslan 2,3 g (5,3 mmoles, 65%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃): δ = -0,20 (3H), 0,06 (3H), 0,85 (9H), 2,10 (1H), 2,21 (1H), 2,61 (3H), 3,11 (1H), 3,23 (1H), 4,82 (1H), 7,22 (1H), 7,39 (1H), 7,59 (1H) ppm.

Ejemplo 21h

Yoduro de (3S)-3-(2-metil-benzoxazol-5-il)-3-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-propan-1-trifenilfosfonio

Se mezclan 2,3 g (5,3 mmoles) del compuesto que se produce según el Ejemplo 21g con 2,9 ml de etildiisopropilamina, 17,5 g de trifenilfosfina, y se calienta durante 4 horas hasta 85°C. El residuo oleoso se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice fina con un sistema de gradiente que consiste en n-hexano y acetato de etilo. Se aíslan 3,3 g (4,8 mmoles, 89%) del compuesto del título como un sólido cristalino.

RMN ¹H (CDCl₃): δ = -0,19 (3H), 0,12 (3H), 0,84 (9H), 1,89 (1H), 2,09 (1H), 2,60 (3H), 3,41 (1H), 4,06 (1H), 5,37 (1H), 7,38 (1H), 7,49 (1H), 7,59 (1H), 7,62-7,84 (15H) ppm.

Ejemplo 21i

(2S,6E/Z,9S)-9-[[Dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-9-(2-metil-benzoxazol-5-il)-1-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2,6-dimetil-non-6-eno

La disolución de 2,3 g (3,3 mmoles) del compuesto, producido según el Ejemplo 21h, en 15 ml de tetrahidrofurano anhidro, se mezcla en una atmósfera de argón seco a 0°C con 5 ml de una disolución 1,0 molar de hexametildisilazano sódico en tetrahidrofurano; la disolución de 513 mg (2,25 mmoles) de (2S)-2-metil-6-oxo-heptan-1-(tetrahidropiran-2-iloxi), que se produjo de forma análoga al procedimiento descrito en el documento DE 197 51 200.3, se añade en gotas en 15 ml de tetrahidrofurano, se deja calentar hasta 23°C y se hace reaccionar durante 3 horas más. Se vierte sobre una disolución saturada de cloruro de amonio, se extrae varias veces con acetato de etilo, los extractos orgánicos combinados se lavan con disolución saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio. El residuo que se obtiene tras filtrar y eliminar el disolvente se separa mediante cromatografía sobre gel de sílice fina con un sistema de gradiente que consiste en n-hexano y acetato de etilo. Se aíslan 506 mg (1,0 mmoles, 44%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃): δ = -0,15 (3H), 0,01 (3H), 0,80-0,92 (12H), 1,02 (1H), 1,19-1,97 (12H), 1,46+1,62 (3H), 2,21-2,48 (2H), 2,60 (3H), 3,10+3,19 (1H), 3,40-3,61 (2H), 3,82 (1H), 4,53 (1H), 4,69 (1H), 5,11 (1H), 7,22 (1H), 7,37 (1H), 7,57 (1H) ppm.

Ejemplo 21j

(2S,6E/Z,9S)-9-[[Dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-9-(2-metil-benzoxazol-5-il)-1-hidroxi-2,6-dimetil-non-6-eno

De forma análoga al Ejemplo 1k, se hacen reaccionar 447 mg (0,87 mmoles) del compuesto que se produce según el Ejemplo 21i, y, después del tratamiento y la purificación, se aíslan 298 mg (0,69 mmoles, 79%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃): δ = -0,12 (3H), 0,01 (3H), 0,82-0,92 (12H), 1,01 (1H), 1,16-1,67 (4H), 1,44+1,63 (3H), 1,83-1,98 (2H), 2,18 (1H), 2,33 (1H), 2,44 (1H), 2,62 (3H), 3,31-3,53 (2H), 4,71 (1H), 5,07+5,13 (1H), 7,24+7,29 (1H), 7,39 (1H), 7,53+7,58 (1H) ppm.

Ejemplo 21k

(2S,6E/Z,9S)-9-[[Dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-9-(2-metil-benzoxazol-5-il)-1-oxo-2,6-dimetil-non-6-eno

De forma análoga al Ejemplo 1n, se hacen reaccionar 272 mg (0,63 mmoles) del compuesto que se produce según el Ejemplo 21j, y, después del tratamiento y la purificación, se aíslan 236 mg (0,55 mmoles, 87%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

ES 2 331 506 T3

RMN ¹H (CDCl₃): δ = -0,16 (3H), 0,01 (3H), 0,84 (9H), 1,02+1,05 (3H), 1,13-2,50 (9H), 1,44+1,61 (3H), 2,61 (3H), 4,71 (1H), 5,13 (1H), 7,21 (1H), 7,37 (1H), 7,55 (1H), 9,54 (1H) ppm.

Ejemplo 21l

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S))-4-(13-[[1,1-Dimetiletil]dimetilsilil]oxi)-4-(prop-2-en-1-il)-13-(2-metil-benzoxazol-5-il)-3-oxo-5-hidroxi-2,6,10-trimetil-tridec-10-en-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano (A) y (4S(4S,5R,6S,10E/Z,13S))-4-(13-[[1,1-dimetiletil]dimetilsilil]oxi)-4-(prop-2-en-1-il)-13-(2-metil-benzoxazol-5-il)-3-oxo-5-hidroxi-2,6,10-trimetil-tridec-10-en-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano (B)

De forma análoga al Ejemplo 1c, se hacen reaccionar 236 mg (0,55 mmoles) del compuesto que se produce según el Ejemplo 21k con 433 mg (1,80 mmoles) de (4S)-4-(2-metil-3-oxo-hept-6-en-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano, que se produjo de forma análoga al procedimiento descrito en el documento DE 197 51 200.3, y, después del tratamiento y la purificación, además de material de partida, se aíslan en cada caso como un aceite incoloro 221 mg (0,33 mmoles, 60%) del compuesto del título A y 72 mg (0,11 mmoles, 20%) del compuesto del título B.

RMN ¹H (CDCl₃) de A: δ = -0,13 (3H), 0,01 (3H), 0,78-0,88 (12H), 0,96 (3H), 1,04 (1H), 1,11-2,52 (12H), 1,23 (3H), 1,31 (3H), 1,39 (3H), 1,47+1,64 (3H), 2,62 (3H), 2,90+2,98 (1H), 3,32 (1H), 3,47 (1H), 3,87 (1H), 3,97 (1H), 4,13 (1H), 4,70 (1H), 4,98 (1H), 5,03 (1H), 5,12 (1H), 5,71 (1H), 7,22 (1H), 7,38 (1H), 7,56 (1H) ppm.

Ejemplo 21m

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S)-15-[[1,1-Dimetiletil]dimetilsilil]oxi]-6-(prop-2-en-1-il)-1,3,7-trihidroxi-4,4,8,12-tetrametil-15-(2-metil-benzoxazol-5-il)-pentadec-12-en-5-ona

De forma análoga al Ejemplo 1k, se hacen reaccionar 221 mg (0,33 mmoles) de compuesto A que se produce según el Ejemplo 21l, y, después del tratamiento y la purificación, se aíslan 163 mg (0,26 mmoles, 78%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃): δ = -0,15 (3H), 0,01 (3H), 0,79-0,90 (12H), 1,05 (3H), 1,17-2,59 (13H), 1,20+1,24 (3H), 1,43+1,62 (3H), 2,62+2,64 (3H), 2,81+3,07 (1H), 3,25-3,70 (3H), 3,86 (2H), 4,08 (2H), 4,68 (1H), 4,92-5,19 (3H), 5,69 (1H), 7,25+7,29 (1H), 7,39 (1H), 7,48+7,52 (1H) ppm.

Ejemplo 21n

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S)-6-(Prop-2-en-1-il)-1,3,7,15-tetraquis-[[1,1-dimetiletil]dimetilsilil]oxi]-4,4,8,12-tetrametil-15-(2-metil-benzoxazol-5-il)-pentadec-12-en-5-ona

De forma análoga al Ejemplo 1l, se hacen reaccionar 163 mg (0,26 mmoles) del compuesto que se produce según el Ejemplo 21m, y, después del tratamiento y la purificación, se aíslan 236 mg (0,24 mmoles, 93%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃): δ = -0,06 (3H), -0,04-0,08 (21H), 0,79-0,93 (39H), 0,96-1,66 (7H), 1,01 (3H), 1,17 (3H), 1,47+1,62 (3H), 1,88 (2H), 2,18-2,52 (4H), 2,61 (3H), 3,11 (1H), 3,53 (1H), 3,63 (1H), 3,73 (1H), 3,84 (1H), 4,68 (1H), 4,91 (1H), 4,97 (1H), 5,12 (1H), -5,72 (1H), 7,21 (1H), 7,36 (1H), 7,56 (1H) ppm.

Ejemplo 21o

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S)-1-Hidroxi-6-(prop-2-en-1-il)-3,7,15-tris-[[1,1-dimetiletil]dimetilsilil]oxi]-4,4,8,12-tetrametil-15-(2-metil-benzoxazol-5-il)-pentadec-12-en-5-ona

De forma análoga al Ejemplo 1m, se hacen reaccionar 236 mg (0,24 mmoles) del compuesto que se produce según el Ejemplo 21n, y, después del tratamiento y la purificación, se aíslan 146 mg (0,17 mmoles, 71%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

Ejemplo 21p

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S)-5-Oxo-6-(prop-2-en-1-il)-3,7,15-tris-[[1,1-dimetiletil]dimetilsilil]oxi]-4,4,8,12-tetrametil-15-(2-metil-benzoxazol-5-il)-pentadec-12-enal

De forma análoga al Ejemplo 1n, se hacen reaccionar 146 mg (0,17 mmoles) del compuesto que se produce según el Ejemplo 21o, y, después del tratamiento y la purificación, se aíslan 143 mg (0,17 mmoles, 98%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

ES 2 331 506 T3

Ejemplo 21q

Ácido (3S,6R,7S,8S,12Z,15S)-5-oxo-6-(prop-2-en-1-il)-3,7,15-tris-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-4,4,8,12-tetrametil-5-(2-metil-benzoxazol-5-il)-pentadec-12-enoico (A) y ácido (3S,6R,7S,8S,12E,15S)-5-oxo-6-(prop-2-en-1-il)-3,7,15-tris-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-4,4,8,12-tetrametil-15-(2-metil-benzoxazol-5-il)-pentadec-12-enoico (B)

La disolución de 143 mg (0,17 mmoles) del compuesto, producido según el Ejemplo 21p, en 5 ml de terc-butanol, se mezcla a 0°C con la disolución de 1,1 ml de 2-metil-2-butenol en 3,6 ml de tetrahidrofurano, 1,3 ml de agua, 67 mg de dihidrogenofosfato de sodio, 117 mg de clorito de sodio, y se agita durante 2 horas. Se vierte sobre una disolución saturada de tiosulfato de sodio, se extrae varias veces con acetato de etilo, los extractos orgánicos combinados se lavan con disolución saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio. El residuo que se obtiene tras filtrar y eliminar el disolvente se separa mediante cromatografía sobre gel de sílice fina con un sistema de gradiente que consiste en n-hexano y acetato de etilo. Se aíslan en cada caso como un aceite incoloro 58 mg (66 μ moles, 39%) del compuesto del título A y 52 mg (60 μ moles, 35%) del compuesto del título B.

RMN ^1H (CDCl_3) de A: δ = -0,13 (3H), -0,02 (6H), 0,04 (6H), 0,12 (3H), 0,80-0,92 (27H), 0,96 (3H), 1,06 (3H), 1,09-1,96 (7H), 1,15 (3H), 1,70 (3H), 2,13-2,60 (7H), 2,62 (3H), 3,20 (1H), 3,66 (1H), 4,43 (1H), 4,72 (1H), 4,92 (1H), 4,99 (1H), 5,26 (1H), 5,70 (1H), 7,34 (1H), 7,40 (1H), 7,89 (1H) ppm.

RMN ^1H (CDCl_3) de B: δ = -0,11 (3H), 0,02 (6H), 0,07 (3H), 0,10 (3H), 0,16 (3H), 0,86-0,94 (30H), 0,90-2,05 (8H), 1,12 (3H), 1,19 (3H), 1,39 (3H), 2,23-2,60 (6H), 2,63 (3H), 3,21 (1H), 3,79 (1H), 4,36 (1H), 4,68 (1H), 4,98 (1H), 5,01 (1H), 5,10 (1H), 5,77 (1H), 7,36 (1H), 7,41 (1H), 7,54 (1H) ppm.

Ejemplo 21r

Ácido (3S,6R,7S,8S,12Z,15S)-15-hidroxi-5-oxo-6-(prop-2-en-1-il)-3,7-bis-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-4,4,8,12-tetrametil-15-(2-metil-benzoxazol-5-il)-pentadec-12-enoico

De forma análoga al Ejemplo 1p, se hacen reaccionar 58 mg (66 μ moles) de compuesto A que se produce según el Ejemplo 21q, y, después del tratamiento, se aíslan 52 mg (máx. 66 μ moles) del compuesto del título, que se hace reaccionar posteriormente sin purificación.

Ejemplo 21s

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Bis-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-16-(2-metil-benzoxazol-5-il)-7-(prop-2-en-1-il)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

De forma análoga al Ejemplo 1q, se hacen reaccionar 52 mg (máx. 66 μ moles) del compuesto que se produce según el Ejemplo 21r, y, después del tratamiento y la purificación, se aíslan 42 mg (57 μ moles, 86%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

RMN ^1H (CDCl_3): δ = -0,08 (3H), 0,09 (6H), 0,14 (3H), 0,77-1,88 (7H), 0,85 (9H), 0,93 (9H), 1,01 (3H), 1,09 (3H), 1,15 (3H), 1,71 (3H), 2,10-2,75 (6H), 2,62 (3H), 2,91 (1H), 3,11 (1H), 4,00 (1H), 4,92 (1H), 4,99 (1H), 5,19 (1H), 5,57 (1H), 5,79 (1H), 7,32 (1H), 7,44 (1H), 7,68 (1H) ppm.

Ejemplo 21t

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihidroxi-16-(2-metil-benzoxazol-5-il)-7-(prop-2-en-1-il)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

De forma análoga al Ejemplo 1, se hacen reaccionar 42 mg (57 μ moles) del compuesto que se produce según el Ejemplo 21s, y, después del tratamiento y la purificación, se aíslan 19 mg (37 μ moles, 65%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

RMN ^1H (CDCl_3): δ = 1,02 (3H), 1,08 (3H), 1,14-1,97 (6H), 1,22 (3H), 1,70 (3H), 2,22-2,60 (7H), 2,62 (3H), 2,78-2,95 (2H), 3,36 (1H), 3,78 (1H), 4,10 (1H), 5,03 (1H), 5,09 (1H), 5,19 (1H), 5,76 (1H), 5,85 (1H), 7,28 (1H), 7,43 (1H), 7,63 (1H) ppm.

Ejemplo 22

(4S,7R,8S,9S,13E,16S)-4,8-Dihidroxi-16-(2-metil-benzoxazol-5-il)-7-(prop-2-en-1-il)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

Ejemplo 22a

Ácido (3S,6R,7S,8S,12E,15S)-15-hidroxi-5-oxo-6-(prop-2-en-1-il)-3,7-bis-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-4,4,8,12-tetrametil-15-(2-metil-benzoxazol-5-il)-pentadec-12-enoico

De forma análoga al Ejemplo 1p, se hacen reaccionar 52 mg (60 μ moles) de compuesto B que se produce según el Ejemplo 21q, y, después del tratamiento, se aíslan 46 mg (máx. 60 μ moles) del compuesto del título, que se hace reaccionar posteriormente sin purificación.

Ejemplo 22b

(4S,7R,8S,9S,13E,16S)-4,8-Bis-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-16-(2-metil-benzoxazol-5-il)-7-(prop-2-en-1-il)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

De forma análoga al Ejemplo 1q, se hacen reaccionar 46 mg (máx. 60 μ moles) del compuesto que se produce según el Ejemplo 22a, y, después del tratamiento y la purificación, se aíslan 32 mg (43 μ moles, 72%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

RMN ^1H (CDCl_3): δ = 0,03-0,11 (12H), 0,89 (9H), 0,91 (9H), 0,94-1,96 (6H), 0,98 (3H), 1,12 (3H), 1,21 (3H), 1,59 (3H), 2,10-2,76 (7H), 2,63 (3H), 3,08 (1H), 3,91 (1H), 4,31 (1H), 5,02 (1H), 5,07 (1H), 5,29 (1H), 5,79 (1H), 5,89 (1H), 7,30 (1H), 7,42 (1H), 7,62 (1H) ppm.

Ejemplo 22c

(4S,7R,8S,9S,13E,16S)-4,8-Dihidroxi-16-(2-metil-benzoxazol-5-il)-7-(prop-2-en-1-il)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

De forma análoga al Ejemplo 1, se hacen reaccionar 32 mg (43 μ moles) del compuesto que se produce según el Ejemplo 22b, y, después del tratamiento y la purificación, se aíslan 15 mg (29 μ moles, 68%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

RMN ^1H (CDCl_3): δ = 0,99 (3H), 1,02 (3H), 1,27 (3H), 1,38-1,99 (6H), 1,64 (3H), 2,18 (1H), 2,23-2,76 (6H), 2,62 (3H), 3,34 (1H), 3,49 (2H), 3,75 (1H), 4,32 (1H), 4,96-5,08 (3H), 5,73 (1H), 5,98 (1H), 7,23 (1H), 7,42 (1H), 7,67 (1H) ppm.

Ejemplo 23

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

Ejemplo 23a

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14Z))-4-(13-[[[(1,1-Dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-4-(prop-2-in-1-il)-14-fluoro-15-(2-metiltiazol-4-il)-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-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-4-(prop-2-in-1-il)-14-fluoro-15-(2-metiltiazol-4-il)-3-oxo-5-hidroxi-2,6,10-trimetil-pentadeca-10,14-dien-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano (B)

De forma análoga al Ejemplo 1c, se hacen reaccionar 2,89 g (6,57 mmoles) de (2S,6E/Z,9S,10Z)-9-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-10-fluoro-11-(2-metil-4-tiazolil)-2,6-dimetilundeca-6,10-dienal, que se produjo de forma análoga al procedimiento descrito en el documento DE 19907480.1, con 5,09 g (16,4 mmoles) de (4S)-4-(2-metil-3-oxo-7-trimetilsilil-hept-6-in-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano, que se produjo según el procedimiento descrito en el documento DE 19751200.3, y, después del tratamiento y la purificación, además de material de partida, se aíslan en cada caso como un aceite incoloro 3,26 g (4,35 μ moles, 66%) del compuesto del título A así como 602 mg (0,80 mmoles, 12%) del compuesto del título B.

RMN ^1H (CDCl_3) de A: δ = 0,03-0,13 (15H), 0,82-0,92 (12H), 0,97-2,08 (12H), 1,06 (3H), 1,30 (6H), 1,38 (3H), 1,58+1,65 (3H), 2,33-2,47 (3H), 2,55 (1H), 2,70 (3H), 3,44 (1H), 3,52 (1H), 3,80-4,28 (2H), 5,13 (1H), 6,03 (1H), 7,32 (1H) ppm.

ES 2 331 506 T3

RMN ¹H (CDCl₃) de B: δ = 0,05-0,65 (15H), 0,88-0,99 (12H), 1,02-1,73 (8H), 1,18 (6H), 1,32 (3H), 1,41 (3H), 1,60+1,69 (3H), 1,90-2,08 (2H), 2,33-2,58 (4H), 2,70 (3H), 3,43 (1H), 3,60 (1H), 3,79-4,26 (4H), 5,18 (1H), 6,05 (1H), 7,33 (1H) ppm.

Ejemplo 23b

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-15-[[[(1,1-Dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-6-(3-(trimetilsilil)-prop-2-in-1-il)-16-fluoro-1,3,7-trihidroxi-4,4,8,12-tetrametil-17-(2-metiltiazol-4-il)-heptadeca-12,16-dien-5-ona

De forma análoga al Ejemplo 1k, se hacen reaccionar 3,26 g (4,35 mmoles) de compuesto A que se produce según el Ejemplo 23a, y, después del tratamiento y la purificación, además de material de partida, se aíslan 2,44 g (3,43 μmoles, 79%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 0,03-0,15 (15H), 0,85-0,95 (12H), 0,98-2,08 (8H), 1,14 (3H), 1,26 (3H), 1,58+1,67 (3H), 2,31-2,49 (3H), 2,59-2,76 (2H), 2,72 (3H), 2,89 (1H), 3,06 (1H), 3,42 (1H), 3,47 3,58 (2H), 3,88 (2H), 4,08-4,22 (2H), 5,11+5,18 (1H), 5,98 (1H), 7,33 (1H) ppm.

Ejemplo 23c

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-16-Fluoro-1,3,7,15-tetraquis-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-6-(3-(trimetilsilil)-prop-2-in-1-il)-4,4,8,12-tetrametil-17-(2-metiltiazol-4-il)-heptadeca-12,16-dien-5-ona

De forma análoga al Ejemplo 1l, se hacen reaccionar 2,77 g (3,90 mmoles) del compuesto que se produce según el Ejemplo 23b, y, después del tratamiento y la purificación, se aíslan 3,48 g (3,31 mmoles, 85%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 0,00-0,15 (33H), 0,83-0,97 (39H), 1,00-1,75 (7H), 1,07 (3H), 1,27 (3H), 1,60+1,68 (3H), 1,88-2,03 (2H), 2,31-2,48 (2H), 2,51 (2H), 2,70 (3H), 3,29 (1H), 3,52-3,71 (2H), 3,29 (1H), 3,89 (1H), 4,19 (1H), 5,15 (1H), 6,06 (1H), 7,33 (1H) ppm.

Ejemplo 23d

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-16-Fluoro-1-hidroxi-3,7,15-tris-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-6-(3-(trimetilsilil)-prop-2-in-1-il)-4,4,8,12-tetrametil-17-(2-metiltiazol-4-il)-heptadeca-12,16-dien-5-ona

De forma análoga al Ejemplo 1m, se hacen reaccionar 3,48 g (3,31 mmoles) del compuesto que se produce según el Ejemplo 23c, y, después del tratamiento y la purificación, se aíslan 2,36 g (2,5 mmoles, 76%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 0,00-0,18 (27H), 0,83-0,99 (30H), 1,01-1,80 (7H), 1,12 (3H), 1,27 (3H), 1,60+1,68 (3H), 1,86-2,07 (3H), 2,83-2,52 (3H), 2,64 (1H), 2,70 (3H), 3,26 (1H), 3,66 (2H), 3,80 (1H), 4,10 (1H), 4,20 (1H), 5,16 (1H), 6,06 (1H), 7,32 (1H) ppm.

Ejemplo 23e

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-16-Fluoro-5-oxo-3,7,15-tris-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-6-(3-(trimetilsilil)-prop-2-in-1-il)-4,4,8,12-tetrametil-17-(2-metiltiazol-4-il)-heptadeca-12,16-dienal

De forma análoga al Ejemplo 1n, se hacen reaccionar 2,36 g (2,51 mmoles) del compuesto que se produce según el Ejemplo 23d, y, después del tratamiento y la purificación, se aíslan 2,25 g (2,40 mmoles, 96%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

Ejemplo 23f

Ácido (3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16Z)-16-fluoro-5-oxo-3,7,15-tris-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-6-(3-(trimetilsilil)-prop-2-in-1-il)-4,4,8,12-tetrametil-17-(2-metiltiazol-4-il)-heptadeca-12,16-dienoico (A) y ácido (3S,6R,7S,8S,12E,15S,16Z)-16-fluoro-5-oxo-3,7,15-tris-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-6-(3-(trimetilsilil)-prop-2-in-1-il)-4,4,8,12-tetrametil-17-(2-metiltiazol-4-il)-heptadeca-1,2,16-dienoico (B)

De forma análoga al Ejemplo 22q, se hacen reaccionar 2,25 g (2,40 mmoles) del compuesto que se produce según el Ejemplo 23e, y, después del tratamiento y la purificación, se aíslan en cada caso como un aceite incoloro 960 mg (1,01 mmoles, 42%) del compuesto del título A así como 937 mg (0,98 mmoles, 41%) del compuesto del título.

ES 2 331 506 T3

RMN ¹H (CDCl₃) de A: δ = -0,02-0,17 (27H), 0,89 (27H), 0,94 (3H), 1,08-1,67 (6H), 1,18 (3H), 1,22 (3H), 1,70 (3H), 1,89 (1H), 2,12 (1H), 2,28-2,53 (5H), 2,61 (1H), 2,69 (3H), 3,31 (1H), 3,71 (1H), 4,20 (1H), 4,38 (1H), 5,18 (1H), 6,40 (1H), 7,36 (1H) ppm.

RMN ¹H (CDCl₃) de B: δ = -0,01-0,18 (27H), 0,84-0,97 (30H), 1,00-1,55 (6H), 1,20 (3H), 1,23 (3H), 1,59 (3H), 1,82-2,05 (2H), 2,25-2,60 (4H), 2,65 (1H), 2,70 (3H), 3,33 (1H), 3,76 (1H), 4,16 (1H), 4,38 (1H), 5,13 (1H), 6,12 (1H), 7,38 (1H) ppm.

Ejemplo 23g

Ácido (3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16Z)-16-fluoro-5-oxo-3,7-bis-[[1,1-dimetiletil]dimetilsilil]oxi]-15-hidroxi-6-(prop-2-in-1-il)-4,4,8,12-tetrametil-17-(2-metiltiazol-4-il)-heptadeca-12,16-dienoico

De forma análoga al Ejemplo 1e, se hacen reaccionar 960 mg (1,01 mmoles) de compuesto A que se produce según el Ejemplo 23f, y, después del tratamiento, se aíslan 898 mg (máx. 1,01 mmoles) del compuesto del título, que se hace reaccionar posteriormente sin purificación.

Ejemplo 23h

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Bis-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-16-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)-etenil)-7-(prop-2-in-1-il)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

De forma análoga al Ejemplo 1q, se hace reaccionar en varias porciones un total de 896 mg (máx. 1,01 mmoles) del compuesto que se produce según el Ejemplo 23b, y, después del tratamiento y la purificación, se aíslan 480 mg (0,64 mmoles, 64%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃): δ = -0,10 (3H), 0,12 (3H), 0,15 (3H), 0,19 (3H), 0,80-1,83 (96H), 0,85 (9H), 0,94 (9H), 1,01 (3H), 1,18 (3H), 1,23 (3H), 1,68 (3H), 2,08 (1H), 2,22-2,89 (7H), 2,69 (3H), 3,09 (1H), 4,00-4,12 (2H), 5,07-5,21 (2H), 6,13 (1H), 7,36 (1H) ppm.

Ejemplo 23i

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

De forma análoga al Ejemplo 1, se hacen reaccionar 60 mg (80 μ moles) del compuesto que se produce según el Ejemplo 23h, y, después del tratamiento y la purificación, se aíslan 28 mg (54 μ moles, 67%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 1,05 (3H), 1,11 (3H), 1,18-1,42 (3H), 1,38 (3H), 1,56-1,97 (3H), 1,90 (3H), 2,05 (1H), 2,28 (1H), 2,33-2,66 (6H), 2,69 (3H), 2,79 (1H), 3,30 (1H), 3,38 (1H), 3,79 (1H), 4,21 (1H), 5,12 (1H), 5,46 (1H), 6,19 (1H), 7,36 (1H) ppm.

Ejemplo 24

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-7-(prop-2-in-1-il)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-eno-12,6-diona

Ejemplo 24a

Ácido (3S,6R,7S,8S,12E,15S,16Z)-16-fluoro-5-oxo-3,7-bis-[[1,1-dimetiletil]dimetilsilil]oxi]-15-hidroxi-6-(prop-2-in-1-il)-4,4,8,12-tetrametil-17-(2-metiltiazol-4-il)-heptadeca-12,16-dienoico

De forma análoga al Ejemplo 1e, se hacen reaccionar 937 mg (0,98 mmoles) de compuesto B que se produce según el Ejemplo 23f, y, después del tratamiento, se aíslan 914 mg (máx. 0,98 mmoles) del compuesto del título, que se hace reaccionar posteriormente sin purificación.

ES 2 331 506 T3

Ejemplo 24b

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

De forma análoga al Ejemplo 1q, se hacen reaccionar 914 mg (máx. 0,98 mmoles) del compuesto que se produce según el Ejemplo 24a, y, después del tratamiento y la purificación, se aíslan 451 mg (603 μ moles, 62%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

RMN ^1H (CDCl_3): δ = 0,02-0,12 (12H), 0,79-1,73 (5H), 0,89 (18H), 0,96 (3H), 1,12 (3H), 1,22 (3H), 1,58 (3H), 1,91 (1H), 2,01 (1H), 2,11 (1H), 2,39-2,80 (6H), 2,69 (3H), 3,15 (1H), 3,91 (1H), 4,33 (1H), 5,17 (1H), 5,42 (1H), 6,12 (1H), 7,36 (1H) ppm.

Ejemplo 24c

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

De forma análoga al Ejemplo 1, se hacen reaccionar 451 mg (603 μ moles) del compuesto que se produce según el Ejemplo 24b, y, después del tratamiento y la purificación, se aíslan 170 mg (327 μ moles, 54%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

RMN ^1H (CDCl_3): δ = 0,86 (1H), 1,00 (3H), 1,03 (3H), 1,26-2,23 (7H), 1,33 (3H), 1,60 (3H), 2,41-2,62 (6H), 2,69 (3H), 3,59 (1H), 3,79 (1H), 4,02-4,19 (2H), 4,39 (1H), 5,11 (1H), 5,54 (1H), 6,17 (1H), 7,37 (1H) ppm.

Ejemplo 25

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihidroxi-3-(1-fluoro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-10-(prop-2-in-1-il)-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-3-(1-fluoro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-10-(prop-2-in-1-il)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona (B)

La disolución de 50 mg (96 μ moles) del compuesto producido según el Ejemplo 23, en 4,5 ml de acetonitrilo, se mezcla a 0°C con 554 μ l de una disolución acuosa 0,1 M de etilendiaminotetraacetato, 638 μ l de trifluoroacetona, 260 mg de bicarbonato de sodio, 150 mg de oxona, y se agita durante 1,5 horas a 23°C. Se mezcla con disolución de tiosulfato de sodio, se extrae varias veces con acetato de etilo, los extractos orgánicos combinados se lavan con disolución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio, y el residuo se purifica mediante cromatografía sobre placas de capa fina analíticas. Como disolvente móvil, se usa una mezcla que consiste en diclorometano e isopropanol; como eluyente, se usa una mezcla que consiste en diclorometano y metanol. Se aíslan en cada caso como un aceite incoloro 29 mg (54 μ moles, 56%) del compuesto del título A así como 9 mg (17 μ moles, 18%) del compuesto del título B.

RMN ^1H (CDCl_3) de A: δ = 1,01 (3H), 1,08 (3H), 1,22-1,81 (7H), 1,28 (3H), 1,39 (3H), 2,01 (1H), 2,04 (1H), 2,19 (1H), 2,40-2,76 (5H), 2,69 (3H), 2,91 (1H), 3,60 (1H), 3,80 (1H), 4,19 (1H), 4,31 (1H), 5,70 (1H), 6,23 (1H), 7,38 (1H) ppm.

RMN ^1H (CDCl_3) de B: δ = 0,97 (3H), 1,08 (3H), 1,19-1,96 (8H), 1,25 (3H), 1,42 (3H), 1,99 (1H), 2,28 (1H), 2,42-2,62 (4H), 2,70 (3H), 2,98 (1H), 3,04 (1H), 3,49 (1H), 3,62 (1H), 4,04 (1H), 4,23 (1H), 5,80 (1H), 6,21 (1H), 7,38 (1H) ppm.

Ejemplo 26

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihidroxi-3-(1-fluoro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-10-(prop-2-in-1-il)-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-3-(1-fluoro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-10-(prop-2-in-1-il)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona (B) y (1SR,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16SR)-7,11-dihidroxi-3-(1-fluoro-2-(2-metil-4-(N-óxido)-tiazolil)etenil)-10-(prop-2-in-1-il)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona (C)

De forma análoga al Ejemplo 25, se hacen reaccionar 80 mg (154 μ moles) del compuesto que se produce según el Ejemplo 24, y, después del tratamiento y la purificación, se aíslan en cada caso como un aceite incoloro 21 mg (39 μ moles, 25%) del compuesto del título A, 31 mg (58 μ moles, 38%) del compuesto del título B, así como 3 mg (6 μ moles, 4%) del compuesto del título C.

ES 2 331 506 T3

RMN ¹H (CDCl₃) de A o B: δ = 0,96 (3H), 1,08 (3H), 1,18-1,85 (7H), 1,22 (3H), 1,38 (3H), 1,99 (1H), 2,09 (1H), 2,20 (1H), 2,40 (1H), 2,5-1-2,72 (3H), 2,68 (3H), 2,99 (1H), 3,13 (1H), 3,53 (1H), 3,75 (1H), 3,82 (1H), 4,30 (1H), 5,66 (1H), 6,21 (1H), 7,37 (1H) ppm.

5 RMN ¹H (CDCl₃) de B o A: δ = 0,93 (3H), 1,04 (3H), 1,11-1,81 (7H), 1,28 (3H), 1,41 (3H), 1,99 (1H), 2,06-2,23 (2H), 2,43 (1H), 2,51-2,72 (4H), 2,69 (3H), 2,87 (1H), 3,55 (1H), 3,85 (1H), 4,19 (1H), 4,31 (1H), 5,66 (1H), 6,24 (1H), 7,39 (1H) ppm.

10 RMN ¹H de C (CDCl₃) δ = 0,95+0,99 (3H), 1,08+1,10 (3H), 1,13-2,77 (14H), 1,22+1,26 (3H), 1,45+1,51 (3H), 2,59 (3H), 2,95 (1H), 3,52-3,86 (2H), 4,13+5,41 (1H), 4,43-4,70 (2H), 5,63+5,72 (1H), 6,56+6,59 (1H), 7,41+7,46 (1H) ppm.

Ejemplo 27

15 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z)-4,8-Dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-7-(prop-2-in-1-il)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

Ejemplo 27a

20 4-(2-Metiloxazolil)-carbaldehído

La disolución de 36,6 g (236 mmoles) de éster etílico del ácido 4-(2-metiloxazolil)-carboxílico en 795 ml de diclorometano anhidro se enfría en una atmósfera de argón seco hasta -78°C, se mezcla con 378 ml de una disolución 25 1,0 molar de hidruro de diisobutilaluminio en n-hexano, y se agita durante 1 hora más. Se mezcla con 96 ml de isopropanol, 160 ml de agua, se deja calentar hasta 23°C y se agita hasta que se ha formado un precipitado de grano fino. Tras filtrar y eliminar el disolvente, se aíslan 24,7 g (222 mmoles, 94%) del compuesto del título como un aceite amarillo pálido.

30 RMN ¹H (CDCl₃): δ = 2,53 (3H), 8,17 (1H), 9,90 (1H) ppm.

Ejemplo 27b

35 Éster etílico del ácido (2Z)-3-(2-metiloxazol-4-il)-2-fluoro-2-propenoico (A) y éster etílico del ácido (2E)-3-(2-metiloxazol-4-il)-2-fluoro-2-propenoico (B)

La disolución de 106 g de éster trietilico del ácido 2-fluoro-2-fosfonoacético en 224 ml de etilenglicol-dimetil-éter se añade en gotas en una atmósfera de argón seco a 0°C a 19,1 g de una dispersión al 55% de hidruro de sodio en 224 ml de etilenglicol-dimetil-éter anhidro, y se agita durante una hora más. Entonces, se mezcla con la disolución 40 de 26,4 g (238 mmoles) del compuesto, producido según el Ejemplo 27a, en 224 ml de etilenglicol-dimetil-éter, y se deja calentar en 1 hora hasta 23°C. Se vierte sobre una disolución saturada de cloruro de amonio, se extrae varias veces con acetato de etilo, los extractos orgánicos combinados se lavan con disolución saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio. El residuo que se obtiene tras filtrar y eliminar el disolvente se purifica mediante 45 cromatografía sobre gel de sílice fina con un sistema de gradiente que consiste en n-hexano y acetato de etilo. Se aíslan 24,8 g (125 mmoles, 52%) del compuesto del título A como un sólido cristalino, y se aíslan 12,5 g (63 mmoles, 26%) del compuesto del título B como un aceite incoloro.

50 RMN ¹H (CDCl₃) de A: δ = 1,37 (3H), 2,49 (3H), 4,32 (2H), 6,91 (1H), 7,94 (1H) ppm.

RMN ¹H (CDCl₃) de B: δ = 1,39 (3H), 2,47 (3H), 4,36 (2H), 6,75 (1H), 8,53 (1H) ppm.

Ejemplo 27c

55 Éster etílico del ácido (2Z)-3-(2-metiloxazol-4-il)-2-fluoro-2-propenoico

La disolución de 24,4 g (123 mmoles) de compuesto B, producido según el Ejemplo 27b, en 130 ml de tolueno 60 anhidro, se mezcla con 5,3 ml de tiofenol, y se agita durante 2 días en una atmósfera de argón seco a 23°C. Se vierte en una disolución al 5% de hidróxido de sodio, se extrae varias veces con acetato de etilo, los extractos orgánicos combinados se lavan con agua, con disolución saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de magnesio. El residuo que se obtiene tras filtrar y eliminar el disolvente se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice 65 fina con un sistema de gradiente que consiste en n-hexano y acetato de etilo. Se aíslan 19,5 g (98 mmoles, 80%) del compuesto del título como un sólido cristalino.

ES 2 331 506 T3

Ejemplo 27d

(2Z)-3-(2-Metiloxazol-4-il)-2-fluoro-2-propenal

5 La disolución de 26,2 g (131 mmoles) de compuesto A, producido según el Ejemplo 27b o 3c, en 380 ml de tolueno anhidro, se enfría en una atmósfera de argón seco hasta -78°C, se mezcla con 180 ml de una disolución 1,2 M de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno, y se agita durante 8 horas. Se mezcla con agua, se extrae varias veces con acetato de etilo, los extractos orgánicos combinados se lavan con disolución saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio. Tras filtrar y eliminar el disolvente, se aíslan 20,1 g (128 mmoles, 98%) del compuesto del
10 título como un aceite incoloro, que se hace reaccionar posteriormente sin purificación.

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 2,51- (3H), 6,69 (1H), 8,07 (1H), 9,32 (1H) ppm.

15

Ejemplo 27e

(3S,4Z)-5-(2-Metiloxazol-4-il)-1-[(4S,5R)-4-metil-5-fenil-oxazolidin-2-on-3-il]-3-hidroxi-4-fluoro-4-penten-1-ona (A) y *(3R,4Z)-5-(2-metiloxazol-4-il)-1-[(4S,5R)-4-metil-5-fenil-oxazolidin-2-on-3-il]-3-hidroxi-4-fluoro-4-penten-1-ona (B)*
20

Se añaden en gotas a -30°C en una atmósfera de argón seco 136 ml de una disolución 2,4 molar de n-butil-litio en n-hexano a la disolución de 45,8 ml de diisopropilamina en 2 l de tetrahidrofurano anhidro, y se agita durante 20 minutos, se enfría hasta -70°C y se mezcla en 4 horas con la disolución de 64,2 g de (4S,5R)-3-acetil-4-metil-
25 5-feniloxazolidin-2-ona en 1 l de tetrahidrofurano. Después de 1 hora, la disolución de 15,1 g (97,6 mmoles) del compuesto, producido según el Ejemplo 27d, en 650 ml de tetrahidrofurano, se añade en gotas en 2 horas, y se agita durante 16 horas a -70°C. Se vierte sobre una disolución saturada de cloruro de amonio, se extrae varias veces con acetato de etilo, los extractos orgánicos combinados se lavan con disolución saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio. El residuo que se obtiene tras filtrar y eliminar el disolvente se separa mediante cromatografía
30 repetida sobre gel de sílice fina con un sistema de gradiente que consiste en n-hexano, acetato de etilo y etanol. Se aíslan 19,9 g (53 mmoles, 54%) del compuesto del título A como un sólido cristalino, y se aíslan 8,2 g (22 mmoles, 22%) del compuesto del título B como una espuma incolora.

RMN ¹H (CDCl₃) de A: δ = 0,92 (3H), 2,47 (3H), 3,33 (1H), 3,50 (1H), 3,70 (1H), 4,73-4,88 (2H), 5,71 (1H), 5,97
35 (1H), 7,26-7,48 (5H), 7,75 (1H) ppm.

RMN ¹H (CDCl₃) de B: δ = 0,93 (3H), 2,48 (3H), 3,40 (2H), 4,73-4,90 (2H), 5,70 (1H), 5,98 (1H), 7,24-7,49 (5H),
7,76 (1H) ppm.

40

Ejemplo 27f

(3S,4Z)-5-(2-Metiloxazol-4-il)-1-[(4S,5R)-4-metil-5-fenil-oxazolidin-2-on-3-il]-3-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-4-fluoro-4-penten-1-ona
45

De forma análoga al Ejemplo 11, se hacen reaccionar 16,2 g (43,5 mmoles) de compuesto A que se produce según el Ejemplo 27e, y, después del tratamiento y la purificación, se aíslan 15,9 g (32,5 mmoles, 75%) del compuesto del
50 título como un aceite incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 0,11 (6H), 0,88 (9H), 0,90 (3H), 2,46 (3H), 3,24 (1H), 3,52 (1H), 4,77 (1H), 4,89 (1H), 5,66
(1H), 5,83 (1H), 7,23-7,48 (5H), 7,74 (1H) ppm.

55

Ejemplo 27g

Éster etílico del ácido (3S,4Z)-5-(2-metiloxazol-4-il)-3-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-4-fluoro-4-pentenoico

60 De forma análoga al Ejemplo 22e, se hacen reaccionar 15,6 g (32,6 mmoles) del compuesto que se produce según el Ejemplo 27f, y, después del tratamiento y la purificación, se aíslan 11,4 g (32 mmoles, 98%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

65 RMN ¹H (CDCl₃): δ = 0,08 (6H), 0,88 (9H), 1,26 (3H), 2,43 (3H), 2,67 (2H), 4,13 (2H), 4,71 (1H), 5,80 (1H), 7,72 (1H) ppm.

ES 2 331 506 T3

Ejemplo 27h

(3S,4Z)-5-(2-Metiloxazol-4-il)-3-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-4-fluoro-4-penten-1-ol

5 De forma análoga al Ejemplo 22f, se hacen reaccionar 11,4 g (31,9 mmoles) del compuesto que se produce según el Ejemplo 27g, y, después del tratamiento y la purificación, se aíslan 9,16 g (29 mmoles, 91%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

10 RMN ¹H (CDCl₃): δ = 0,07 (3H), 0,10 (3H), 0,90 (9H), 1,94 (2H), 2,08 (1H), 2,43 (3H), 3,73 (1H), 3,80 (1H), 4,49 (1H), 5,80 (1H), 7,71 (1H) ppm.

Ejemplo 27i

15 *(3S,4Z)-5-(2-Metiloxazol-4-il)-3-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-1-yodo-4-fluoro-4-penteno*

De forma análoga al Ejemplo 22g, se hacen reaccionar 7,16 g (22,7 mmoles) del compuesto que se produce según el Ejemplo 27h, y, después del tratamiento y la purificación, se aíslan 8,06 g (18,9 mmoles, 83%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

20 RMN ¹H (CDCl₃): δ = 0,09 (3H), 0,15 (3H), 0,91 (9H), 2,20 (2H), 2,46 (3H), 3,23 (2H), 4,33 (1H), 5,80 (1H), 7,73 (1H) ppm.

Ejemplo 27j

25 *Yoduro de (3S,4Z)-5-(2-metiloxazol-4-il)-3-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-4-fluoro-4-penteno-1-trifenilfosfonio*

30 De forma análoga al Ejemplo 22h, se hacen reaccionar 8,06 g (18,9 mmoles) del compuesto que se produce según el Ejemplo 27i, y, después del tratamiento y la purificación, se aíslan 10,7 g (15,6 mmoles, 82%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

35 RMN ¹H (CDCl₃): δ = 0,10 (3H), 0,18 (3H), 0,87 (9H), 1,97 (1H), 2,10 (1H), 2,42 (3H), 3,48 (1H), 3,97 (1H), 4,86 (1H), 5,93 (1H), 7,63-7,88 (16H) ppm.

Ejemplo 27k

40 *(2S,6E/Z,9S,10Z)-9-[[Dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-10-fluoro-11-(2-metiloxazol-4-il)-1-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2,6-dimetil-undeca-6,10-dieno*

De forma análoga al Ejemplo 22i, se hacen reaccionar 3,20 g (14,0 mmoles) del compuesto que se produce según el Ejemplo 27j, y, después del tratamiento y la purificación, se aíslan 3,53 g (6,9 mmoles, 49%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

50 RMN ¹H (CDCl₃): δ = 0,08 (6H), 0,84-0,97 (12H), 1,09 (1H), 1,22-2,04 (12H), 1,59+1,68 (3H), 2,30-2,49 (2H), 2,44 (3H), 3,06-3,27 (1H), 3,42-3,62 (2H), 3,86 (1H), 4,19 (1H), 4,55 (1H), 5,12 (1H), 5,73 (1H), 7,71 (1H) ppm.

Ejemplo 27l

55 *(2S,6E/Z,9S,10Z)-9-[[Dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-10-fluoro-11-(2-metiloxazol-4-il)-1-hidroxi-2,6-dimetil-undeca-6,10-dieno*

De forma análoga al Ejemplo 1k, se hacen reaccionar 3,48 g (6,83 mmoles) del compuesto que se produce según el Ejemplo 27k, y, después del tratamiento y la purificación, se aíslan 2,28 g (5,36 mmoles, 78%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

60 RMN ¹H (CDCl₃): δ = 0,08 (6H), 0,83-0,94 (12H), 1,03 (1H), 1,21-1,70 (5H), 1,58+1,68 (3H), 1,91-2,05 (2H), 2,27-2,50 (2H), 2,44 (3H), 3,37-3,52 (2H), 4,19 (1H), 5,12 (1H), 5,72 (1H), 7,72 (1H) ppm.

65

ES 2 331 506 T3

Ejemplo 27m

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

De forma análoga al Ejemplo 1n, se hacen reaccionar 2,28 g (5,36 mmoles) del compuesto que se produce según el Ejemplo 27l, y, después del tratamiento y la purificación, se aíslan 2,27 g (5,36 mmoles, 100%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 0,06 (6H), 0,90 (9H), 1,03+1,08 (3H), 1,21-1,46 (4H), 1,57+1,66 (3H), 2,00 (2H), 2,21-2,42 (3H), 2,45 (3H), 4,19 (1H), 5,14 (1H), 5,73 (1H), 7,71 (1H), 9,59 (1H) ppm.

Ejemplo 27n

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14Z))-4-(13-[[1,1-Dimetiletil]dimetilsilil]oxi)-4-(prop-2-in-1-il)-14-fluoro-15-(2-metiloxazol-4-il)-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-dimetiletil]dimetilsilil]oxi)-4-(prop-2-in-1-il)-14-fluoro-15-(2-metiloxazol-4-il)-3-oxo-5-hidroxi-2,6,10-trimetil-pentadeca-10,14-dien-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano (B)

De forma análoga al Ejemplo 1c, se hacen reaccionar 1,87 g (4,41 mmoles) del compuesto, producido según el Ejemplo 27m, con (4S)-4-(2-metil-3-oxo-7-trimetilsilil-hept-6-in-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano, que se produjo según el procedimiento descrito en el documento DE 19751200.3, y, después del tratamiento y la purificación, además de material de partida, se aíslan en cada caso como un aceite incoloro 1,37 g (1,87 mmoles, 42%) del compuesto del título A así como 190 mg (0,26 mmoles, 6%) del compuesto del título B.

RMN ¹H (CDCl₃) de A: δ = 0,02-0,16 (15H), 0,81-0,93 (12H), 0,97-1,78 (13H), 1,06 (3H), 1,39 (3H), 1,58+1,67 (3H), 1,91-2,08 (2H), 2,30-2,48 (3H), 2,44 (3H), 2,55 (1H), 3,03 (1H), 3,45 (1H), 3,52 (1H), 3,88 (1H), 3,99 (1H), 4,08-4,23 (2H), 5,12 (1H), 5,72 (1H), 7,72 (1H) ppm.

RMN ¹H (CDCl₃) de B: δ = 0,01-0,12 (15H), 0,82-1,73 (18H), 0,89 (9H), 1,17 (3H), 1,40 (3H), 1,58+1,67 (3H), 1,88-2,05 (2H), 2,28-2,57 (3H), 2,42 (3H), 3,41 (1H), 3,59 (1H), 3,79-4,05 (3H), 4,18 (1H), 5,11 (1H), 5,72 (1H), 7,70 (1H) ppm.

Ejemplo 27o

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-15-[[1,1-Dimetiletil]dimetilsilil]oxi]-6-(3-(trimetilsilil)-prop-2-in-1-il)-16-fluoro-1,3,7-trihidroxi-4,4,8,12-tetrametil-17-(2-metiloxazol-4-il)-heptadeca-12,16-dien-5-ona

De forma análoga al Ejemplo 1k, se hacen reaccionar 2,16 g (2,94 mmoles) de compuesto A que se produce según el Ejemplo 27n, y, después del tratamiento y la purificación, se aíslan 1,47 g (2,12 mmoles, 72%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 0,03 (6H), 0,15 (9H), 0,85-0,95 (12H), 0,98-1,80 (7H), 1,15 (3H), 1,27 (3H), 1,57+1,66 (3H), 1,90-1,08 (2H), 2,30-2,45 (3H), 2,49+2,51 (3H), 2,58-2,72 (2H), 2,90+3,03 (1H), 3,37-3,72 (3H), 3,88 (2H), 4,07-4,22 (2H), 5,11 (1H), 5,63+5,70 (1H), 7,71 (1H) ppm.

Ejemplo 27p

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-16-Fluoro-1,3,7,15-tetraquis-[[1,1-dimetiletil]dimetilsilil]oxi]-6-(3-(trimetilsilil)-prop-2-in-1-il)-4,4,8,12-tetrametil-17-(2-metiloxazol-4-il)-heptadeca-12,16-dien-5-ona

De forma análoga al Ejemplo 1l, se hacen reaccionar 1,47 g (2,12 mmoles) del compuesto que se produce según el Ejemplo 27o, y, después del tratamiento y la purificación, se aíslan 2,13 g (2,05 mmoles, 97%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 0,00-0,15 (33H), 0,83-0,98 (39H), 1,00-1,72 (7H), 1,07 (3H), 1,26 (3H), 1,59+1,67 (3H), 1,94 (2H), 2,27-2,43 (2H), 2,43 (3H), 2,51 (2H), 3,28 (1H), 3,52-3,71 (2H), 3,78 (1H), 3,88 (1H), 4,18 (1H), 5,12 (1H), 5,73 (1H), 7,71 (1H) ppm.

ES 2 331 506 T3

Ejemplo 27q

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-16-Fluoro-1-hidroxi-3,7,15-tris-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-6-(3-(trimetilsilil)-prop-2-in-1-il)-4,4,8,12-tetrametil-17-(2-metiloxazol-4-il)-heptadeca-12,16-dien-5-ona

De forma análoga al Ejemplo 1m, se hacen reaccionar 2,13 g (2,05 mmoles) del compuesto que se produce según el Ejemplo 27p, y, después del tratamiento y la purificación, se aíslan 1,47 g (1,60 mmoles, 78%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 0,00-0,15 (27H), 0,83-0,98 (30H), 1,02-1,77 (7H), 1,10 (3H), 1,27 (3H), 1,59+1,68 (3H), 1,89-2,07 (3H), 2,30-2,52 (3H), 2,45 (3H), 1,68 (1H), 3,27 (1H), 3,60-3,71 (2H), 3,79 (1H), 4,05-4,23 (2H), 5,13 (1H), 5,73 (1H), 7,70 (1H) ppm.

Ejemplo 27r

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-16-Fluoro-5-oxo-3,7,15-tris-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-6-(3-(trimetilsilil)-prop-2-in-1-il)-4,4,8,12-tetrametil-17-(2-metiloxazol-4-il)-heptadeca-12,16-dienal

De forma análoga al Ejemplo 1n, se hacen reaccionar 1,47 g (1,60 mmoles) del compuesto que se produce según el Ejemplo 27q, y, después del tratamiento, se aíslan 1,62 g (máx. 1,60 mmoles) del compuesto del título como un aceite incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃) de una muestra purificada: δ = -0,01-0,11 (27H), 0,83-0,98 (30H), 1,00-1,56 (5H), 1,11 (3H), 1,28 (3H), 1,59+1,68 (3H), 1,88-2,02 (2H), 2,29-2,50 (4H), 2,43 (3H), 2,58-2,71 (2H), 3,26 (1H), 3,78 (1H), 4,18 (1H), 4,50 (1H), 5,12 (1H), 5,73 (1H), 7,71 (1H), 9,77 (1H) ppm.

Ejemplo 27s

Ácido (3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16Z)-16-fluoro-5-oxo-3,7,15-tris-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-6-(3-(trimetilsilil)-prop-2-in-1-il)-4,4,8,12-tetrametil-17-(2-metiloxazol-4-il)-heptadeca-12,16-dienoico (A) y ácido (3S,6R,7S,8S,12E,15S,16Z)-16-fluoro-5-oxo-3,7,15-tris-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-6-(3-(trimetilsilil)-prop-2-in-1-il)-4,4,8,12-tetrametil-17-(2-metiloxazol-4-il)-heptadeca-12,16-dienoico (B)

De forma análoga al Ejemplo 22q, se hacen reaccionar 1,60 g (máx. 1,60 mmoles) del compuesto que se produce según el Ejemplo 27r, y, después del tratamiento y la purificación, se aíslan en cada caso como un aceite incoloro 601 mg (642 μmoles, 40%) del compuesto del título A así como 500 mg (534 μmoles, 33%) del compuesto del título B.

RMN ¹H (CDCl₃) de A: δ = -0,04-0,19 (27H), 0,89 (27H), 0,96 (3H), 1,05-2,53 (13H), 1,19 (3H), 1,26 (3H), 1,69 (3H), 2,46 (3H), 2,63 (1H), 3,32 (1H), 3,71 (1H), 4,61 (1H), 4,39 (1H), 5,18 (1H), 6,08 (1H), 7,73 (1H) ppm.

RMN ¹H (CDCl₃) de B: δ = -0,02-0,18 (27H), 0,90 (30H), 0,99-2,67 (14H), 1,21 (6H), 1,58 (3H), 2,46 (3H), 3,32 (1H), 3,74 (1H), 4,13 (1H), 4,36 (1H), 5,10 (1H), 5,79 (1H), 7,72 (1H) ppm.

Ejemplo 27t

Ácido (3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16Z)-16-Fluoro-5-oxo-3,7-bis-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-15-hidroxi-6-(prop-2-in-1-il)-4,4,8,12-tetrametil-17-(2-metiloxazol-4-il)-heptadeca-12,16-dienoico

De forma análoga al Ejemplo 1e, se hacen reaccionar 601 mg (642 μmoles) de compuesto A que se produce según el Ejemplo 27s, y, después del tratamiento, se aíslan 657 mg (máx. 642 μmoles) del compuesto del título como un producto bruto, que se hace reaccionar posteriormente sin purificación.

Ejemplo 27u

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Bis-[[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-16-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-7-(prop-2-in-1-il)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

De forma análoga al Ejemplo 1q, se hacen reaccionar 657 mg (máx. 642 μmoles) del compuesto que se produce según el Ejemplo 27u, y, después del tratamiento y la purificación, se aíslan 91 mg (124 μmoles, 19%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

ES 2 331 506 T3

Ejemplo 27v

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

De forma análoga al Ejemplo 1, se hacen reaccionar 91 mg (124 μ moles) del compuesto que se produce según el Ejemplo 27u, y, después del tratamiento y la purificación, se aíslan 45 mg (89 μ moles, 73%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

RMN ^1H (CDCl_3): δ = 1,05 (3H), 1,10 (3H), 1,20-1,42 (4H), 1,37 (3H), 1,58-1,94 (2H), 1,69 (3H), 2,04 (1H), 2,20-2,84 (8H), 2,45 (3H), 3,20 (1H), 3,38 (1H), 3,78 (1H), 4,20 (1H), 5,11 (1H), 5,43 (1H), 5,90 (1H), 7,73 (1H) ppm.

Ejemplo 28

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

Ejemplo 28a

Ácido (3S,6R,7S,8S,12E,15S,16Z)-16-fluoro-5-oxo-3,7-bis-[[1,1-dimetiletil]dimetilsilil]oxi]-15-hidroxi-6-(prop-2-in-1-il)-4,4,8,12-tetrametil-17-(2-metiloxazol-4-il)-heptadeca-12,16-dienoico

De forma análoga al Ejemplo 1e, se hacen reaccionar 500 mg (534 μ moles) de compuesto B que se produce según el Ejemplo 27f, y, después del tratamiento, se aíslan 517 mg (máx. 534 μ moles) del compuesto del título como un producto bruto, que se hace reaccionar posteriormente sin purificación.

Ejemplo 28b

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

De forma análoga al Ejemplo 1q, se hacen reaccionar 517 mg (534 μ moles) del compuesto que se produce según el Ejemplo 28a, y, después del tratamiento y la purificación, se aíslan 128 mg (175 μ moles, 33%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

Ejemplo 28c

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

De forma análoga al Ejemplo 1, se hacen reaccionar 128 mg (175 μ moles) del compuesto que se produce según el Ejemplo 28b, y, después del tratamiento y la purificación, se aíslan 54 mg (107 μ moles, 61%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

RMN ^1H (CDCl_3): δ = 0,89 (1H), 0,98 (3H), 1,02 (3H), 1,20-2,23 (7H), 1,33 (3H), 1,59 (3H), 2,40-2,61 (6H), 2,42 (3H), 3,57 (1H), 3,77 (1H), 3,82 (1H), 3,87 (1H), 4,33 (1H), 5,08 (1H), 5,53 (1H), 5,87 (1H), 7,72 (1H) ppm.

Ejemplo 29

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S-4,8-Dihidroxi-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

De forma análoga al Ejemplo 21, se obtienen 41,4 mg del compuesto del título como un aceite incoloro a partir de 5-cloro-2-metilbenzotiazol.

RMN ^1H (CDCl_3): δ = 1,04 (3H), 1,07 (3H), 1,24 (3H), 1,72 (3H), 1,3-1,8 (3H), 1,89 (1H), 2,26-2,63 (7H), 2,84 (3H), 2,90 (2H), 3,36 (1H), 3,78 (1H), 4,12 (1H), 5,05 (1H), 5,07 (1H), 5,19 (1H), 5,76 (1H), 5,88 (1H), 7,34 (1H), 7,80 (1H), 7,95 (1H) ppm.

ES 2 331 506 T3

Ejemplo 30

(4S,7R,8S,9S,13E,16S)-4,8-Dihidroxi-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

De forma análoga al Ejemplo 22, se obtienen 108,2 mg del compuesto del título como un aceite incoloro a partir de 5-cloro-2-metilbenzotiazol.

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 1,00 (3H), 1,05 (3H), 1,24 (3H), 1,66 (3H), 1,5-1,97 (3H), 1,75-1,99 (2H), 2,09-2,58 (7H), 2,79 (1H), 2,83 (3H), 3,56 (1H), 3,80 (1H), 3,86 (1H), 4,08 (1H), 4,49 (1H), 4,93 (1H), 5,00 (1H), 5,01 (1H), 5,73 (1H), 6,03 (1H), 7,28 (1H), 7,77 (1H), 8,00 (1H) ppm.

Ejemplo 31

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihidroxi-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-10-(prop-2-en-1-il)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona (A) y (1R,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-dihidroxi-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-10-(prop-2-en-1-il)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona (B)

De forma análoga al Ejemplo 10, se obtienen 13,6 mg de compuesto A del título y 4,5 mg de compuesto B del título a partir de 25,0 mg del compuesto del título que se produce en el Ejemplo 29.

RMN ¹H (CDCl₃) del compuesto A del título: δ = 0,98 (3H), 1,02 (3H), 1,23 (3H), 1,32 (3H), 1,2-1,8 (7H), 2,18 (2H), 2,27 (1H), 2,43-2,69 (4H), 2,84 (3H), 2,93 (1H), 3,60 (1H), 3,69 (1H), 4,21 (1H), 4,44 (1H), 5,02 (1H), 5,06 (1H), 5,72 (1H), 6,19 (1H), 7,36 (1H), 7,82 (1H), 7,94 (1H) ppm.

RMN ¹H (CDCl₃) del compuesto B del título: δ = 0,98 (3H), 1,00 (3H), 1,31 (3H), 1,34 (3H), 1,1-1,75 (6H), 1,83 (1H), 2,0-2,65 (6H), 2,84 (3H), 3,03 (1H), 3,06 (1H), 3,28-3,43 (2H), 4,03 (1H), 4,31 (1H), 4,98 (1H), 5,03 (1H), 5,75 (1H), 6,27 (1H), 7,36 (1H), 7,81 (1H), 7,97 (1H) ppm.

Ejemplo 32

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihidroxi-3-(2-metil-(benzotiazol-5-il)-10-prop-2-en-1-il)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona (A) y (1R,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-10-(prop-2-en-1-il)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona (B)

De forma análoga al Ejemplo 10, se obtienen 17,7 mg de compuesto A del título y 14,6 mg de compuesto B del título a partir de 60,0 mg del compuesto del título que se produce en el Ejemplo 30 mediante limpieza en placa con una mezcla que consiste en cloruro de metileno/acetato de etilo a una relación de 6:4.

RMN ¹H (CDCl₃) del compuesto A del título: δ = 0,96 (3H), 1,01 (3H), 1,31 (3H), 1,38 (3H), 1,2-1,9 (7H), 2,01-2,15 (1H), 2,21-2,35 (3H), 2,46-2,65 (3H), 2,83 (3H), 2,93 (1H), 3,47 (1H), 3,83 (1H), 4,20-4,34 (2H), 5,02 (1H), 5,07 (1H), 5,79 (1H), 6,13 (1H), 7,36 (1H), 7,81 (1H), 7,96 (1H) ppm.

RMN ¹H (CDCl₃) del compuesto B del título: δ = 1,01 (3H), 1,04 (3H), 1,14 (3H), 1,33 (3H), 1,1-1,75 (6H), 2,05-2,37 (4H), 2,42-2,65 (3H), 2,84 (3H), 2,88 (1H), 3,03 (1H), 3,42 (1H), 3,49 (1H), 3,79 (1H), 4,26 (1H), 5,02 (1H), 5,06 (1H), 5,74 (1H), 6,12 (1H), 7,32 (1H), 7,80 (1H), 7,94 (1H) ppm.

Ejemplo 33

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-7-11-Dihidroxi-3-(2-metil-benzoxazol-5-il)-10-(prop-2-en-1-il)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona (A) y (1R,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-(2-metil-benzoxazol-5-il)-10-(prop-2-en-1-il)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona (B)

De forma análoga al Ejemplo 10, se hacen reaccionar 20 mg (39 μmoles) del compuesto que se produce según el Ejemplo 21, y, después del tratamiento y la purificación, se aíslan en cada caso como un aceite incoloro 11,2 mg (21 μmoles, 54%) del compuesto A del título y 2,9 mg (5,5 μmoles, 14%) del compuesto B del título.

RMN ¹H (CDCl₃) de A: δ = 0,98 (3H), 1,02 (3H), 1,19-1,78 (7H), 1,22 (3H), 1,30 (3H), 2,15 (2H), 2,28 (1H), 2,33-2,60 (4H), 2,64 (3H), 2,92 (1H), 3,58 (1H), 3,69 (1H), 4,18 (1H), 4,29 (1H), 5,01 (1H), 5,08 (1H), 5,72 (1H), 6,14 (1H), 7,31 (1H), 7,47 (1H), 7,64 (1H) ppm.

Ejemplo 34

Actividad *in vitro* de derivados de epotilona en estirpes celulares tumorales humanas

- 5 a) Valores de IC_{50} [nM] para la inhibición del crecimiento de estirpes celulares de carcinoma humano de mama MCF-7 y NCIADR resistente a múltiples fármacos de derivados de epotilona con una insaturación en 13Z en el ensayo de cristal violeta, en comparación con Taxol

TABLA 1

Compuesto	MCF-7	NCIADR	Selectividad*
Taxol	3,5	> 100	> 28,6
Ejemplo 1	30	75	2,5
Ejemplo 2	25	70	2,8
Ejemplo 9	17	41	2,4
Ejemplo 13	34	n.d.	
Ejemplo 15	25	n.d.	
Ejemplo 21	32	n.d.	
Ejemplo 23	11	62	5,6
Ejemplo 27	25	41	1,6
*: Selectividad = $IC_{50} \text{ (NCIADR)} : IC_{50} \text{ (MCF-7)}$; n.d.: no determinada aún			

Los compuestos de la invención del Solicitante tienen una potencia de acción significativamente más elevada en comparación con Taxol. Todos los compuestos según la invención que se ensayaron muestran una acción sobre la estirpe celular de NCIADR resistente a múltiples fármacos no mostrada por Taxol.

ES 2 331 506 T3

b) Valores de IC_{50} [nM] para la inhibición del crecimiento de estirpes celulares de carcinoma humano de mama MCF-7 y NCIADR resistente a múltiples fármacos de derivados de epotilona con 13,14- α -epóxido, que se formó a partir del doble enlace configurado en 13-Z, en el ensayo de cristal violeta, en comparación con Taxol

TABLA 2

Compuesto	MCF-7	NCIADR	Selectividad*
Taxol	3,5	> 100	> 29
Ejemplo 4A	1,3	9,1	7,0
Ejemplo 5A	3,1	3,8	1,2
Ejemplo 10A	1,2	3,6	3,0
Ejemplo 25	2,3	11	4,8
* Selectividad = $IC_{50} - (NCIADR) : IC_{50} - (MCF-7)$			

En contraste con Taxol, todos los compuestos de la invención muestran una acción sobre la estirpe celular resistente a múltiples fármacos NCIADR.

c) Valores de IC_{50} [nM] para la inhibición del crecimiento de estirpes celulares de carcinoma humano de mama MCF-7 y NCIADR resistente a múltiples fármacos de derivados de epotilona con 13,14- α -epóxido, que se formó a partir del doble enlace configurado en 13-E, en el ensayo de cristal violeta, en comparación con Taxol

TABLA 3

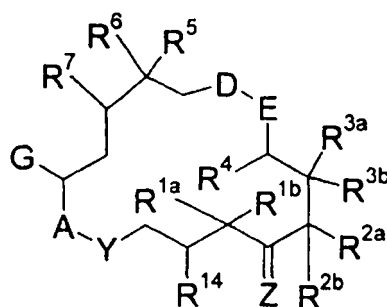
Compuesto	MCF-7	NCI/ADR	Selectividad *
Taxol	3,5	> 100	> 29
Ejemplo 6A o B	4,3	68	15,8
Ejemplo 12A o B	40	61	1,5
Ejemplo 12B o A	4,8	53	11,0
Ejemplo 26A o B	18	60	3,3
* Selectividad = $IC_{50} - (NCIADR) : IC_{50} - (MCF-7)$			

En contraste con Taxol, todos los compuestos muestran una acción sobre la estirpe celular resistente a múltiples fármacos NCIADR.

Los ejemplos anteriores se pueden repetir con éxito similar sustituyendo los agentes reaccionantes y/o las condiciones de operación genérica o específicamente descritos de esta invención por aquellos usados en los ejemplos anteriores.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de epitolona de fórmula I,



I,

en la que

R^{1a} , R^{1b} son iguales o diferentes, y significan hidrógeno;

alquilo C_1-C_{10} , que puede estar opcionalmente perfluorado o sustituido con 1-5 átomos de halógeno, grupo hidroxilo, grupos alcoxi C_1-C_4 , o grupos arilo C_6-C_{12} opcionalmente sustituido, que pueden estar sustituidos con 1-3 átomos de halógeno,

arilo C_6-C_{12} , que opcionalmente puede estar sustituido en uno o más lugares con grupos halógeno, OH, O-alquilo, CO_2H , CO_2 -alquilo, $-NH_2$, $-NO_2$, $-N_3$, $-CN$, alquilo C_1-C_{20} , acilo C_1-C_{20} , acil C_1-C_{20} -oxi o

aralquilo C_7-C_{20} , que opcionalmente puede estar sustituido en uno o más lugares con grupos halógeno, OH, O-alquilo, CO_2H , CO_2 -alquilo, $-NO_2$, $-N_3$, $-CN$, alquilo C_1-C_{20} , acilo C_1-C_{20} , acil C_1-C_{20} -oxi,

o tomados juntos un grupo $-(CH_2)_m-$ con $m = 1, 2, 3, 4$ ó 5 , o un grupo $-(CH_2)-O-(CH_2)-$;

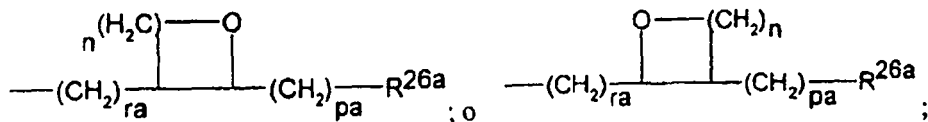
R^{2a} significa hidrógeno,

alquilo C_1-C_{10} , que puede estar opcionalmente perfluorado o sustituido con 1-5 átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos alcoxi C_1-C_4 , grupos arilo C_6-C_{12} opcionalmente sustituido, que pueden estar sustituidos con 1-3 átomos de halógeno,

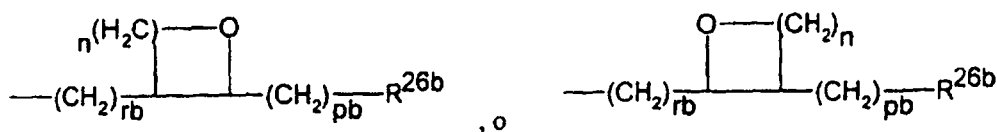
arilo C_6-C_{12} que opcionalmente puede estar sustituido en uno o más lugares con grupos halógeno, OH, O-alquilo, CO_2H , CO_2 -alquilo, $-NH_2$, $-NO_2$, $-N_3$, $-CN$, alquilo C_1-C_{20} , acilo C_1-C_{20} , acil C_1-C_{20} -oxi, o

aralquilo C_7-C_{20} , que opcionalmente puede estar sustituido en uno o más lugares con grupos halógeno, OH, O-alquilo, CO_2H , CO_2 -alquilo, $-NO_2$, $-N_3$, $-CN$, alquilo C_1-C_{20} , acilo C_1-C_{20} , acil C_1-C_{20} -oxi;

$-(CH_2)_{ra}-C\equiv C-(CH_2)_{pa}R^{26a}$; $-(CH_2)_{ra}-C=C-(CH_2)_{pa}-R^{26a}$



R^{2b} significa $-(CH_2)_{rb}-C\equiv C-(CH_2)_{pb}-R^{26b}$, $-(CH_2)_{rb}-C=C-(CH_2)_{pb}-R^{26b}$,



n significa 0 a 5,

ES 2 331 506 T3

ra, rb son iguales o diferentes, y significan 0 a 4,

pa, pb son iguales o diferentes, y significan 0 a 3,

R^{3a} significa hidrógeno, o

un alquilo C₁-C₁₀, que puede estar opcionalmente perfluorado o sustituido con 1-5 átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos alcoxi C₁-C₄, grupos arilo C₆-C₁₂ opcionalmente sustituido, que pueden estar sustituidos con 1-3 átomos de halógeno,

arilo C₆-C₁₂, que opcionalmente puede estar sustituido en uno o más lugares con grupos halógeno, OH, O-alquilo, CO₂H, CO₂-alquilo, -NH₂, -NO₂, -N₃, -CN, alquilo C₁-C₂₀, acilo C₁-C₂₀, acil C₁-C₂₀-oxi, o

aralquilo C₇-C₂₀, que opcionalmente puede estar sustituido en uno o más lugares con grupos halógeno, OH, O-alquilo, CO₂H, CO₂-alquilo, -NO₂, -N₃, -CN, alquilo C₁-C₂₀, acilo C₁-C₂₀, acil C₁-C₂₀-oxi,

R^{3b} significa OH o OPG¹⁴, en el que PG¹⁴ es un grupo protector,

R¹⁴ significa hidrógeno, OR^{14a} o Hal, en el que

R^{14a} es hidrógeno, SO₂-alquilo, SO₂-arilo o SO₂-aralquilo,

R⁴ significa hidrógeno,

alquilo C₁-C₁₀, que puede estar opcionalmente perfluorado o sustituido con 1-5 átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos alcoxi C₁-C₄, grupos arilo C₆-C₁₂ opcionalmente sustituido, que pueden estar sustituidos con 1-3 átomos de halógeno,

arilo C₆-C₁₂, que opcionalmente puede estar sustituido en uno o más lugares con grupos halógeno, OH, O-alquilo, CO₂H, CO₂-alquilo, -NH₂, -NO₂, -N₃, -CN, alquilo C₁-C₂₀, acilo C₁-C₂₀, acil C₁-C₂₀-oxi, o

aralquilo C₇-C₂₀, que opcionalmente puede estar sustituido en uno o más lugares con grupos halógeno, OH, O-alquilo, CO₂H, CO₂-alquilo, -NO₂, -N₃, -CN, alquilo C₁-C₂₀, acilo C₁-C₂₀, acil C₁-C₂₀-oxi;

Hal; OR²⁵; o CN;

R²⁵ significa hidrógeno o un grupo protector PG⁵,

R^{26a}, R^{26b} son iguales o diferentes, y significan hidrógeno;

alquilo C₁-C₁₀, que puede estar opcionalmente perfluorado o sustituido con 1-5 átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos alcoxi C₁-C₄, grupos arilo C₆-C₁₂ opcionalmente sustituido, que pueden estar sustituidos con 1-3 átomos de halógeno,

arilo C₆-C₁₂ que opcionalmente puede estar sustituido en uno o más lugares con grupos halógeno, OH, O-alquilo, CO₂H, CO₂-alquilo, -NH₂, -NO₂, -N₃, -CN, alquilo C₁-C₂₀, acilo C₁-C₂₀, acil C₁-C₂₀-oxi, o

aralquilo C₇-C₂₀, que opcionalmente puede estar sustituido en uno o más lugares con grupos halógeno, OH, O-alquilo, CO₂H, CO₂-alquilo, -NO₂, -N₃, -CN, alquilo C₁-C₂₀, acilo C₁-C₂₀, acil C₁-C₂₀-oxi;

acilo C₁-C₁₀, o, si pa o pb > 0, adicionalmente un grupo OR²⁷,

R²⁷ significa hidrógeno o un grupo protector PG⁶,

R⁵ significa hidrógeno,

alquilo C₁-C₁₀, que puede estar opcionalmente perfluorado o sustituido con 1-5 átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos alcoxi C₁-C₄, grupos arilo C₆-C₁₂ opcionalmente sustituido, que pueden estar sustituidos con 1-3 átomos de halógeno,

arilo C₆-C₁₂, que opcionalmente puede estar sustituido en uno o más lugares con grupos halógeno, OH, O-alquilo, CO₂H, CO₂-alquilo, -NH₂, -NO₂, -N₃, -CN, alquilo C₁-C₂₀, acilo C₁-C₂₀, acil C₁-C₂₀-oxi

aralquilo C₇-C₂₀, que opcionalmente puede estar sustituido en uno o más lugares con grupos halógeno, OH, O-alquilo, CO₂H, CO₂-alquilo, -NO₂, -N₃, -CN, alquilo C₁-C₂₀, acilo C₁-C₂₀, acil C₁-C₂₀-oxi; o

(CH₂)_s-T,

en el que

s representa 1, 2, 3 ó 4,

T representa OR²² o Hal,

R²² representa hidrógeno o un grupo protector PG⁴,

R⁶, R⁷ significan cada uno un átomo de hidrógeno, o tomados juntos un

enlace adicional o un átomo de oxígeno,

G significa un grupo X=CR⁸- o un radical arilo bi- o tricíclico,

R⁸ significa hidrógeno; halógeno; CN; o

un grupo alquilo C₁-C₂₀, que puede estar opcionalmente perfluorado o sustituido con 1-5 átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos alcoxi C₁-C₄, grupos arilo C₆-C₁₂ opcionalmente sustituido, que pueden estar sustituidos con 1-3 átomos de halógeno

grupo arilo C₆-C₁₂, que opcionalmente puede estar sustituido en uno o más lugares con grupos halógeno, OH, O-alquilo, CO₂H, CO₂-alquilo, -NH₂, -NO₂, -N₃, -CN, alquilo C₁-C₂₀, acilo C₁-C₂₀, acil C₁-C₂₀-oxi

grupo aralquilo C₇-C₂₀, que opcionalmente puede estar sustituido en uno o más lugares con grupos halógeno, OH, O-alquilo, CO₂H, CO₂-alquilo, -NO₂, -N₃, -CN, alquilo C₁-C₂₀, acilo C₁-C₂₀, acil C₁-C₂₀-oxi,

X significa un átomo de oxígeno, dos grupos alcoxi OR²³, un grupo alquilen C₂-C₁₀-α,ω-dioxi, que puede ser de cadena lineal o ramificado, H/OR⁹ o un agrupamiento CR¹⁰R¹¹, en el que

R²³ representa un radical alquilo C₁-C₂₀,

R⁹ representa hidrógeno o un grupo protector PG^x,

R¹⁰, R¹¹ son iguales o diferentes, y representan

hidrógeno; un radical alquilo C₁-C₂₀, que puede estar opcionalmente perfluorado o sustituido con 1-5 átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos alcoxi C₁-C₄, grupos arilo C₆-C₁₂ opcionalmente sustituido, que pueden estar sustituidos con 1-3 átomos de halógeno

radical arilo C₆-C₁₂, que opcionalmente puede estar sustituido en uno o más lugares con grupos halógeno, OH, O-alquilo, CO₂H, CO₂-alquilo, -NH₂, -NO₂, -N₃, -CN, alquilo C₁-C₂₀, acilo C₁-C₂₀, acil C₁-C₂₀-oxi, o

radical aralquilo C₇-C₂₀, que opcionalmente puede estar sustituido en uno o más lugares con grupos halógeno, OH, O-alquilo, CO₂H, CO₂-alquilo, -NO₂, -N₃, -CN, alquilo C₁-C₂₀, acilo C₁-C₂₀, acil C₁-C₂₀-oxi; o

R¹⁰ y R¹¹, junto con el átomo de carbono metilénico, representan conjuntamente un anillo carbocíclico de 5 a 7 miembros,

D-E significa un grupo -CH₂-CH₂-, -O-CH₂-,

A-Y significa un grupo O-C(=O), O-CH₂, CH₂C(=O), NR²⁹-C(=O), o NR²⁹-SO₂,

R²⁹ significa hidrógeno o alquilo C₁-C₁₀,

Z significa un átomo de oxígeno o H/OR¹²,

en el que

R¹² es hidrógeno o un grupo protector PG²,

Hal significa halógeno.

2. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 1,

en la que

R^{1a}, R^{1b} son iguales o diferentes y significan hidrógeno; alquilo C₁-C₁₀, arilo C₆-C₁₂,

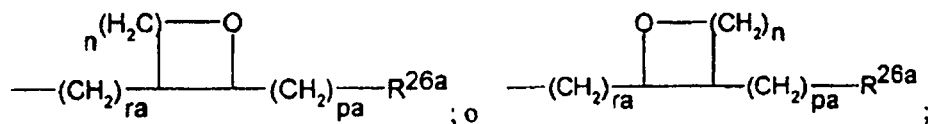
o

ES 2 331 506 T3

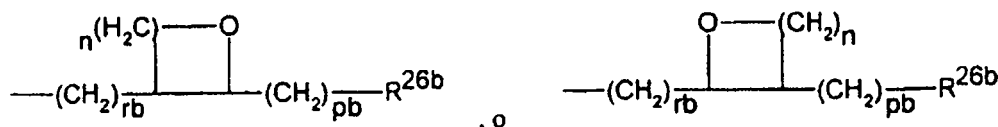
aralquilo C₇-C₂₀, cada uno opcionalmente sustituido; o tomados juntos un grupo -(CH₂)_m- con m =1, 2, 3, 4 ó 5, o un grupo -(CH₂)-O-(CH₂)-;

R^{2a} significa hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, arilo C₆-C₁₂ o aralquilo C₇-C₂₀,

-(CH₂)_{ra}-C≡C-(CH₂)_{pa}-R^{26a}; -(CH₂)_{ra}-C=C-(CH₂)_{pa}-R^{26a},



R^{2b} significa -(CH₂)_{rb}-C≡C-(CH₂)_{pb}-R^{26b}, -(CH₂)_{rb}-C=C-(CH₂)_{pb}-R^{26b},



n significa 0 a 5,

ra, rb son iguales o diferentes, y significan 0 a 4,

pa, pb son iguales o diferentes, y significan 0 a 3,

R^{3a} significa hidrógeno o un alquilo C₁-C₁₀, arilo C₆-C₁₂ o aralquilo C₇-C₂₀,

R^{3b} significa OH o OPG¹⁴, en el que PG¹⁴ es un grupo protector,

R¹⁴ significa hidrógeno, OR^{14a} o Hal, en el que R^{14a} es hidrógeno,

SO₂-alquilo, SO₂-arilo o SO₂-aralquilo,

R⁴ significa hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, arilo C₆-C₁₂ o aralquilo C₇-C₂₀, Hal; OR²⁵; o CN;

R²⁵ significa hidrógeno o un grupo protector PG⁵,

R^{26a}, R^{26b} son iguales o diferentes, y significan hidrógeno; alquilo C₁-C₁₀, arilo C₆-C₁₂ o aralquilo C₇-C₂₀, acilo C₁-C₁₀, o, si pa o pb > 0, adicionalmente un grupo OR²⁷,

R²⁷ significa hidrógeno o un grupo protector PG⁶,

R⁵ significa hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, arilo C₆-C₁₂, aralquilo C₇-C₂₀; o (CH₂)_s-T, en el que

s representa 1, 2, 3 ó 4,

T representa OR²² o Hal,

R²² representa hidrógeno o un grupo protector PG⁴,

R⁶, R⁷ significan cada uno un átomo de hidrógeno, o tomados juntos un enlace adicional o un átomo de oxígeno,

G significa un grupo X=CR⁸- o un radical arilo bi- o tricíclico,

R⁸ significa hidrógeno; halógeno; CN; o un grupo alquilo C₁-C₂₀, arilo C₆-C₁₂, aralquilo C₇-C₂₀,

X significa un átomo de oxígeno, dos grupos alcoxi OR²³, un grupo alquilen C₂-C₁₀-α,ω-dioxi que puede ser de cadena lineal o ramificado, H/OR⁹ o un agrupamiento CR¹⁰R¹¹,

en el que

R²³ representa un radical alquilo C₁-C₂₀,

ES 2 331 506 T3

R⁹ representa hidrógeno o un grupo protector PG^x,

R¹⁰, R¹¹ son iguales o diferentes, y representan hidrógeno; un radical alquilo C₁-C₂₀, arilo C₆-C₁₂ o aralquilo C₇-C₂₀; o

R¹⁰ y R¹¹, junto con el átomo de carbono metilénico, representan conjuntamente un anillo carbocíclico de 5 a 7 miembros,

D-E significa un grupo -CH₂-CH₂-, -O-CH₂-,

A-Y significa un grupo O-C(=O), O-CH₂, CH₂C(=O), NR²⁹-C(=O), o NR²⁹-SO₂,

R²⁹ significa hidrógeno o alquilo C₁-C₁₀,

Z significa un átomo de oxígeno o H/OR¹²,

en el que

R¹² es hidrógeno o un grupo protector PG^z,

Hal significa halógeno.

3. Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, en el que R^{2a} representa un átomo de hidrógeno.

4. Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, en el que R^{1a} y R^{1b} en cada caso representan un grupo metilo, o juntos forman un grupo dimetileno o trimetileno.

5. Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, en el que G es un grupo X = CR⁸-, en el que R⁸ es un átomo de halógeno o un grupo nitrilo.

6. Un compuesto según la reivindicación 5, en el que R⁸ es un átomo de flúor.

7. Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

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

(1S/R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona

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

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona

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

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona

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

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona

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

(1S/R),3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona

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

ES 2 331 506 T3

- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicio[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 5 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicio[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 10 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicio[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 15 (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicio[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 20 (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicio[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 25 (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicio[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 30 (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicio[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 35 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 40 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicio[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 45 (1S/R,3S(E),7S,10R,10R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicio[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 50 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicio[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 55 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicio[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 60 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicio[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 65 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

ES 2 331 506 T3

- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxio-10-(prop-2-en-1-il)-3-(2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 5 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 10 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 15 (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 20 (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 25 (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 30 (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 35 (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 40 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 45 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 50 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 55 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 60 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 65 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

ES 2 331 506 T3

- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 5 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 10 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 15 (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 20 (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,(10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 25 (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 30 (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 35 (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 40 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 45 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 50 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 55 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 60 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 65 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

ES 2 331 506 T3

- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 5 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 10 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 15 (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 20 (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 25 (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 30 (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 35 (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 40 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 45 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 50 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 55 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 60 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 65 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

ES 2 331 506 T3

- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 5 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 10 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 15 (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 20 (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 25 (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 30 (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 35 (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 40 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 45 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 50 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 55 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 60 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 65 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

ES 2 331 506 T3

- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 5 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 10 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 15 (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 20 (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 25 (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 30 (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 35 (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 40 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8-trimetilen-12,16-dimetil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 45 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8-trimetilen-12,16-dimetil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 50 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8-trimetilen-12,16-dimetil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 55 (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8-trimetilen-12,16-dimetil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 60 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8-trimetilen-12,16-dimetil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 65 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

ES 2 331 506 T3

- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8-trimetilen-12,16-dimetil-4,17-dioxabicciclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 5 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8-trimetilen-12,16-dimetil-4,17-dioxabicciclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 10 (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8-trimetilen-12,16-dimetil-4,17-dioxabicciclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 15 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8-trimetilen-12,16-dimetil-4,17-dioxabicciclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 20 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8-trimetilen-12,16-dimetil-4,17-dioxabicciclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 25 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8-trimetilen-12,16-dimetil-4,17-dioxabicciclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 30 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8-trimetilen-12,16-dimetil-4,17-dioxabicciclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 35 (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 40 (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8-trimetilen-12,16-dimetil-4,17-dioxabicciclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 45 (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8-trimetilen-12,16-dimetil-4,17-dioxabicciclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-metil-benzoxazol-5-il)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 50 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(2-metil-benzoxazol-5-il)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicciclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 55 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-metil-benzoxazol-5-il)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(2-metil-benzoxazol-5-il)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicciclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 60 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-metil-benzoxazol-5-il)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(2-metil-benzoxazol-5-il)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicciclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 65 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-metil-benzoxazol-5-il)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

ES 2 331 506 T3

- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(2-metil-benzoxazol-5-il)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 5 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-metil-benzoxazol-5-il)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(3-metil-but-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(2-metil-benzoxazol-5-il)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 10 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 15 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 20 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 25 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 30 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(3-metil-but-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 35 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(quinolin-2-il)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 40 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(quinolin-2-il)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(quinolin-2-il)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 45 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(quinolin-2-il)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(quinolin-2-il)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 50 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(quinolin-2-il)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 55 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(quinolin-2-il)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(quinolin-2-il)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 60 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(quinolin-2-il)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(3-metil-but-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(quinolin-2-il)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 65 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-metil-benzoxazol-5-il)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

ES 2 331 506 T3

- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(2-metil-benzoxazol-5-il)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 5 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-metil-benzoxazol-5-il)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(2-metil-benzoxazol-5-il)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 10 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-metil-benzoxazol-5-il)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(2-metil-benzoxazol-5-il)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 15 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-metil-benzoxazol-5-il)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(2-metil-benzoxazol-5-il)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 20 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-metil-benzoxazol-5-il)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(3-metil-but-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(2-metil-benzoxazol-5-il)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 25 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 30 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 35 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 40 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 45 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(3-metil-but-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 50 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 55 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(quinolin-2-il)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(quinolin-2-il)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 60 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(quinolin-2-il)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(quinolin-2-il)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 65 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(quinolin-2-il)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

ES 2 331 506 T3

- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(quinolin-2-il)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 5 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(quinolin-2-il)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(quinolin-2-il)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 10 (4S,7R,8S,9S,13E/7,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(quinolin-2-il)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(3-metil-but-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(quinolin-2-il)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 15 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 20 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 25 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 30 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 35 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 40 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 45 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 50 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 55 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 60 (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 65 (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

ES 2 331 506 T3

- (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicio[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 5 (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicio[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 10 (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicio[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 15 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicio[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 20 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicio[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 25 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicio[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 30 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 35 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicio[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 40 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicio[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 45 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicio[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 50 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicio[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 55 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicio[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 60 (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicio[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 65 (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

ES 2 331 506 T3

- (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil-3-(2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 5 (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 10 (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 15 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 20 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 25 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 30 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 35 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 40 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 45 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 50 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 55 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 60 (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 65 (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

ES 2 331 506 T3

- (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 5 (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 10 (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 15 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 20 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 25 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 30 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 35 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 40 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona,
- 45 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 50 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 55 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 60 (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 65 (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

ES 2 331 506 T3

- (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 5 (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 10 (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 15 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 20 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 25 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 30 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 35 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 40 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 45 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 50 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 55 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 60 (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 65 (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

ES 2 331 506 T3

- (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 5 (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 10 (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(2-oxaciclopropil-1-etil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(2-oxaciclopropil-1-etil)-3-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 15 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 20 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 25 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 30 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 35 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 40 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 45 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 50 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 55 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 60 (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 65 (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

ES 2 331 506 T3

- (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 5 (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 10 (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 15 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8-trimetilen-12,16-dimetil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 20 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8-trimetilen-12,16-dimetil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 25 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8-trimetilen-12,16-dimetil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 30 (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 35 (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8-trimetilen-12,16-dimetil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 40 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8-trimetilen-12,16-dimetil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 45 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8-trimetilen-12,16-dimetil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 50 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8-trimetilen-12,16-dimetil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 55 (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8-trimetilen-12,16-dimetil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 60 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8-trimetilen-12,16-dimetil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 65 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

ES 2 331 506 T3

- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8-trimetilen-12,16-dimetil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 5 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8-trimetilen-12,16-dimetil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 10 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8-trimetilen-12,16-dimetil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 15 (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8-trimetilen-12,16-dimetil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 20 (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5-trimetilen-9,13-dimetil-7-(oxaciclopropilmetil)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(oxaciclopropilmetil)-3-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8-trimetilen-12,16-dimetil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 25 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(3-metil-but-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 30 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(3-metil-but-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 35 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(3-metil-but-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 40 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(3-metil-but-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 45 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(3-metil-but-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- 50 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 55 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(3-metil-but-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 60 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(3-metil-but-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 65 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(3-metil-but-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

ES 2 331 506 T3

- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 5 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(3-metil-but-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 10 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(3-metil-but-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 15 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(3-metil-but-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 20 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(3-metil-but-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 25 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(3-metil-but-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 30 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(3-metil-but-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 35 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(3-metil-but-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 40 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(3-metil-but-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 45 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(3-metil-but-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 50 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(3-metil-but-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 55 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(3-metil-but-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 60 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(3-metil-but-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona
- 65 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(3-metil-but-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

ES 2 331 506 T3

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona

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

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona

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

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona

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

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona

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

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-(1-cloro-2-(2-metiloxazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona.

8. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en el que Z es oxígeno.

9. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en el que R^{1a} y R^{1b} tomados juntos forman un grupo trimetileno.

10. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en el que R^{2a} es hidrógeno.

11. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en el que R^{2a} es hidrógeno y R^{2b} es alilo, prop-2-inilo, but-3-inilo o but-3-enilo.

12. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en el que R^{3a} y R^{3b} tomados juntos son H/OH.

13. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en el que R⁴ es metilo, etilo, propilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo o bencilo.

14. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en el que R⁵ es H, alquilo C₁₋₅ o -(CH₂)_s-T, en el que T es OH, F o Cl, y s es 1 ó 2.

15. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en el que G es un radical heteroarílico bicíclico con al menos un átomo de nitrógeno en el anillo bicíclico.

16. Un compuesto según la reivindicación 15, en el que G es un radical 2-metilbenzoxazol-5-ilo o 2-metilbenzotiazol-5-ilo.

17. Un compuesto de la fórmula I de la reivindicación 1, en el que G es un grupo X=CR⁸-, en el que R⁸ es alquilo C₁-C₄, hidrógeno, F, Cl o Br; y X es CR¹⁰R¹¹, en el que uno de R¹⁰ y R¹¹ es hidrógeno y el otro es un radical arilo heterocíclico.

18. El compuesto según la reivindicación 17, en el que el radical arilo heterocíclico es 2-metiltiazol-4-ilo o 2-piridilo.

19. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en el que -A-Y-, es -O-C(=O) o -NR²⁹-C(=O)-, en el que R²⁹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₃.

20. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I de la reivindicación 1, y al menos un adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

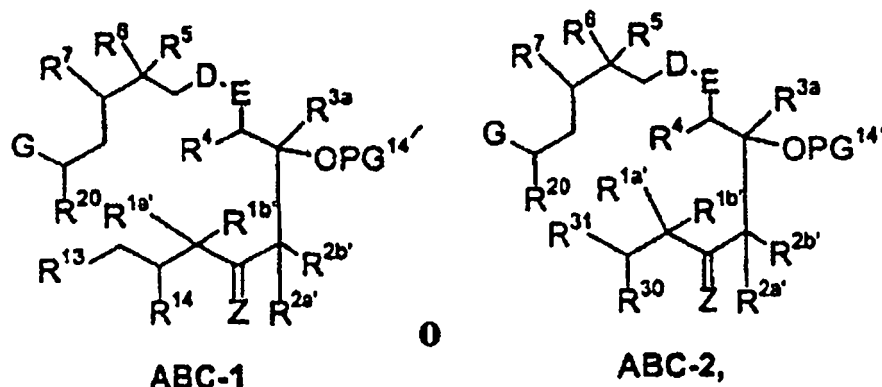
21. Una composición según la reivindicación 20 en forma de una unidad de dosificación que contiene 0,1-100 mg del compuesto de la fórmula I de la reivindicación 1.

22. Uso de un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, para la preparación de un medicamento útil para el tratamiento de una enfermedad o afección asociada con el crecimiento, división y/o proliferación celular.

23. Uso según la reivindicación 22, en el que el compuesto de la fórmula I se administra a un ser humano en una dosis de 0,1-100 mg/día.

24. Un método para preparar un compuesto de la fórmula I de la reivindicación 1, que comprende:

ciclar un compuesto de la formula ABC-1 o ABC-2



en la que

R^{14} , Z, R^{3a} , R^4 , D, E, R^5 , R^6 , R^7 y G tienen los significados dados en la reivindicación 1,

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

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

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

R^{13b} significa hidrógeno, alquilo C_1-C_{20} , arilo C_6-C_{12} , aralquilo C_7-C_{20} , cada uno opcionalmente sustituido,

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

$PG^{14'}$ es hidrógeno o un grupo protector,

R^{20} significa halógeno, N_3 , NHR^{29} , un grupo hidroxilo, un grupo hidroxilo protegido O- PG^2 , un grupo amino protegido $NR^{29}PG^2$, un grupo alquil C_1-C_{10} -sulfoniloxi, que opcionalmente puede estar perfluorado, un grupo benzoiloxi que está opcionalmente sustituido con grupos alquilo C_1-C_4 , nitro, cloro o bromo, un grupo $NR^{29}SO_2CH_3$, un grupo $NR^{29}C(=O)CH_3$, un grupo $CH_2-C(=O)-CH_3$,

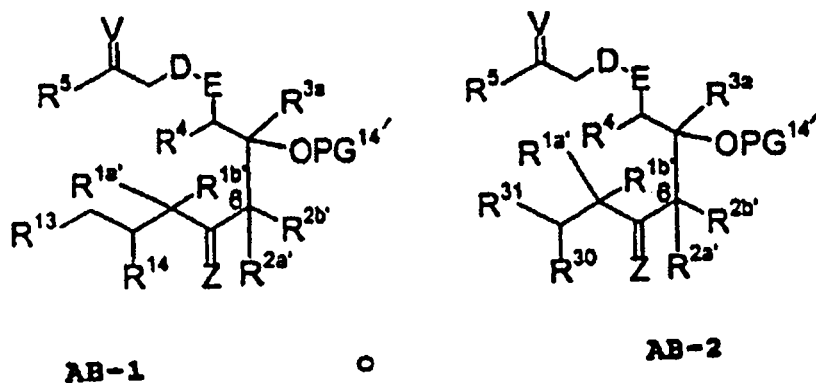
R^{30} significa hidrógeno,

R^{31} significa hidróxilo, o

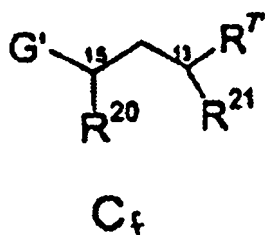
R^{30} , R^{31} juntos significan un átomo de oxígeno o un grupo alquilen C_2-C_{10} - α,ω -dioxi, que puede ser de cadena lineal o ramificado, o

R^{30} , R^{31} significan independientemente un grupo alcoxi C_1-C_{10} .

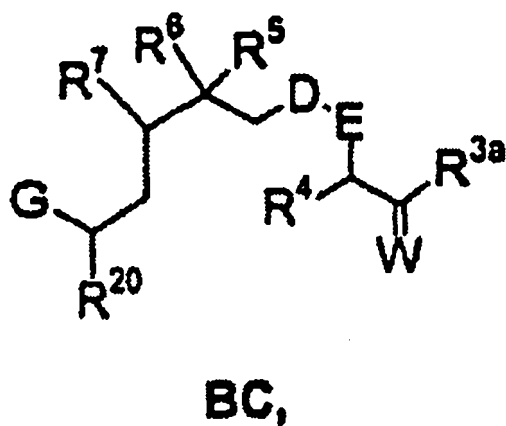
25. El método de la reivindicación 24, en el que el compuesto de ABC-1 o ABC-2 se prepara haciendo reaccionar un intermedio AB-1 o AB-2



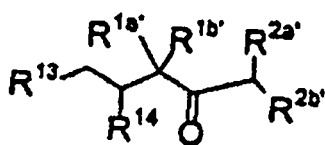
con un fragmento C_f,



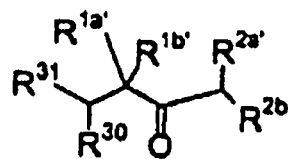
o haciendo reaccionar el intermedio BC



con un fragmento A-1 o A-2



A-1



A-2

en las que

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

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

G' significa un grupo $X=CR^{8'}$ -, un radical arilo bicíclico o tricíclico,

$R^{8'}$ tiene el significado ya mencionado en la formula general I para R^8 ,

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

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

R^{13b} significa hidrógeno, alquilo C_1-C_{20} , arilo C_6-C_{12} , aralquilo C_7-C_{20} , cada uno opcionalmente sustituido,

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

X significa un átomo de oxígeno, dos grupos alcoxi OR^{23} , un grupo alquilen $C_2-C_{10}-\alpha,\omega$ -dioxi, que puede ser de cadena lineal o ramificado, H/OR^9 o un agrupamiento $CR^{10}R^{11}$,

en el que

R^{23} representa un radical alquilo C_1-C_{20} ,

R^9 representa hidrógeno o un grupo protector PG^3 ,

R^{10} , R^{11} son iguales o diferentes, y representan hidrógeno, un radical alquilo C_1-C_{20} , arilo C_6-C_{12} , o aralquilo C_7-C_{20} , cada uno opcionalmente sustituido, o R^{10} y R^{11} , junto con el átomo de carbono metilénico, representan habitualmente un anillo carbocíclico de 5 a 7 miembros, y

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

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

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

R^{14b} significa hidrógeno, alquilo C_1-C_{20} , arilo C_6-C_{12} , aralquilo C_7-C_{20} , cada uno opcionalmente sustituido,

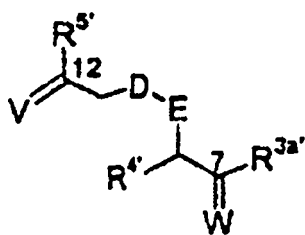
o significa 2 a 4,

q significa 3 a 6, y

las otras variables son como se definen anteriormente.

ES 2 331 506 T3

26. El método según la reivindicación 25, en el que los intermedios AB-1 y AB-2 se preparan haciendo reaccionar fragmentos A-1, A-2 o C_f con el fragmento B_f



B_f

en la que R^{3a'}, R^{4'} y R^{5'} tienen los significados dados para R^{3a}, R⁴ y R⁵, respectivamente.